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

На правах рукописи

САНЖИЕВ АЛДАР НИКОЛАЕВИЧ

Новые подходы к функционализации пиридинового цикла через диазотирование аминопиридинов

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: д.х.н., профессор Краснокутская Елена Александровна

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. Синтез и реакции солей диазония пиридинового строения	9
1.1. Диазотирование аминопиридинов	9
1.2. Диазотирование N-оксидов аминопиридинов	14
1.3. Реакции с участием пиридиндиазониевых солей	17
1.3.1. Реакции замещения диазогруппы на галоген.	17
1.3.2. Получение азидопиридинов	22
1.3.3. Получение триазенов	24
Глава 2. Синтез пиридинил камфорасульфонатов и исследование их некоторых свойств	28
2.1. Синтез пиридинил камфорасульфонатов	28
2.2. Экспериментальное и теоретическое исследование некоторых свойств пиридинил камфорасульфонатов	32
2.3. Новые подходы к получению 2- и 4- <i>N</i> , <i>N</i> -диметиламинопиридинов с использованием пиридинилсульфонатов и реакций диазотирования аминопиридинов	41
2.4. Диазотирование аминопиридинов в растворе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола - общий метод синтеза гексафторизопропилоксипиридинов	i 48
Глава 3. Синтез и исследование 1-оксидопиридиндиазоний сульфонатов	55
3.1. Исследование реакций диазотирования аминопиридин-1-оксидов	55
3.2. Квантово-химическое исследование строения и реакционной способности диазониевых солей пиридинов и пиридин-N-оксидов	67
3.3. Исследование химических свойств 1-оксидопиридиндиазоний сульфонатов	79
Глава 4. Экспериментальная часть	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
Список сокращений и условных обозначений	121
Список литературы	122
Приложение А	135

Оглавление

введение

Ароматические соли диазония (АСД) карбоциклического ряда являются одними из важнейших реагентов тонкого органического синтеза и находят широкое применение в различных областях химической и фармацевтической промышленности [1–3]. В последние десятилетия АСД применяют в химии материалов для модификации разнообразных поверхностей [4–6].

Достаточно распространены и изучены АСД на основе пятичленных гетероциклов [1, 7–9]. В то же время, АСД пиридинового строения известны и изучены в гораздо меньшей степени. Так, по данным БД Reaxys опубликовано 7500 работ по карбоциклическим АДС, 750 работ по диазониевым производным пиррола, фурана, тиофена, пиразолов, имидазолов, триазолов, тетразолов и всего лишь 175 работ по диазониевым соединениям пиридинового строения. В обзорах [7–9] по реакциям Pd-катализируемого С-С сочетания с участием огромного количества ароматических диазониевых солей описан лишь один пример такой реакции с пиридин-3-диазоний тетрафторборатом. Таким образом, следует признать, что возможности диазониевой химии в ряду пиридинов используются далеко не в полной мере.

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

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

Первый из них состоит в подборе условий и реагентов диазотирования, которые бы более или менее эффективно улавливали неустойчивые пиридиндиазониевые интермедиаты и продукты их распада с образованием целевых замещенных пиридинов. Примером такого подхода являются ранние работы Чичибабина по диазотированию-галогенированию аминопиридинов классическими диазотирующими системами NaNO₂/HCl или HI (эти реакции, как правило, не селективны, а выходы невысоки). В последние годы в нашей лаборатории найдено, что диазотирование аминопиридинов в присутствии сульфокислот – p-TsOH, TfOH обеспечивает эффективное образование соответствующих пиридилсульфонатов PyOTs, PyOTf или иодпиридинов в присутствии иодидов [10–13]. Однако ряд сульфокислот ограничен пока двумя примерами и нельзя с уверенностью утверждать, что эти реакции имеют общий характер. Кроме того, успешное диазотирование аминопиридинов относительно слабой p-TsOH указывает на то, что и другие слабые кислоты могут выполнять подобные действия с образованием ценных производных пиридина.

Второй подход состоит в поиске вариантов стабилизации пиридиндиазоний катионов PyN₂⁺. В нескольких работах на малом числе примеров показано, что диазониевые соли некоторых пиридин-N-оксидов более устойчивы сравнительно с пиридиндиазониевыми солями. Однако ясных причин такой стабилизации не установлено, равно как почти неизвестны и свойства диазониевых солей пиридин-N-оксидов.

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

Цели диссертационного исследования –

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

2. Определение относительной реакционной способности тозилатов, трифлатов и камфорсульфонатов пиридинового строения при взаимодействии

4

с нуклеофилами экспериментальными и теоретическими методами. Разработка нового метода синтеза практически ценных Nдиметиламинопиридинов.

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

Научная новизна:

1. Установлено, что в присутствии камфорасульфокислоты аминопиридины диазотируются с образованием не солей диазония, а эфиров камфоросульфокислоты, что подтверждает общий характер поведения аминопиридинов при диазотировании под действием сульфокислот.

2. В щелочном алкоголизе пиридилсульфонатов PyOSO₂R установлен следующий порядок повышения активности: PyOTs < PyOTf << PyOSO₂CH₂Camph. Неожиданно повышенная активность последнего объяснена тем, что его алкоголиз протекает по двум маршрутам – нуклеофильная атака по связи S=O и депротонирование фрагмента SO₂CH₂.

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

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

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

Практическая значимость:

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

2. Разработан одностадийный метод получения практически важных гексафторизопропилпиридинов через диазотирование коммерчески доступных аминопиридинов под действием системы *t*-BuONO/1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол.

 Получен широкий ряд ранее неизвестных 1оксидпиридиндиазоний сульфонатов (трифлатов, тозилатов, камфорасульфонатов).

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

По результатам работы сформулированы положения, выносимые на защиту:

1. Синтез, строение и химические свойства ранее неизвестных пиридилкамфорасульфонатов.

2. Новый однореакторный метод получения гексафторизопропилоксипиридинов через диазотирование аминопиридинов под действием н-бутилнитрита в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле.

3. Новый однореакторный метод синтеза *N*,*N*диметиламинопиридинов из аминопиридинов под действием системы NaNO₂/TfOH в ДМФА.

 Синтез, строение и химические свойства ранее неизвестных 1оксидпиридиндиазоний сульфонатов (тозилатов, трифлатов, камфоросульфонатов).

6

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 133 страницах, содержит 15 рисунков, 72 схемы, 17 таблиц и 1 приложение. Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов, списка литературы из 142 наименований. Работа состоит из введения, литературного обзора (гл.1), обсуждения результатов (гл.2,3), экспериментальной части (гл.4), выводов и списка литературы (142 ссылки).

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

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

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

Методология и методы исследования. В ходе работы применялись общепринятые техники синтеза и контроля реакций с использованием стандартного лабораторного оборудования. Установление строения и показателей чистоты полученных соединений проводилось с использованием спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ИК спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии.

Личный вклад автора. Автор участвовал непосредственно во всех этапах процесса: самостоятельно проводил анализ литературных данных,

7

планировал, оптимизировал и проводил эксперимент, проводил интерпретацию полученных результатов исследования. Обсуждение результатов и подготовка публикаций велись совместно с научным руководителем.

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

Глава 1. Синтез и реакции солей диазония пиридинового строения

С момента открытия в 1858 году [14] и по настоящее время соли диазония играют важную роль в органическом синтезе [7, 15–18]. В последние годы соли диазония используются для модификации поверхностей разнообразных материалов [4].

Главным недостатком «классических» ароматических солей диазония – хлоридов, сульфатов, тетрафторборатов – является их ограниченная растворимость и взрывоопасность при работе. Недавно полученные в нашей лаборатории арендиазоний сульфонаты (тозилаты, *n*додецилбензолсульфонаты, трифлаты), хорошо растворимые в различных средах и безопасные при хранении соединения, значительно расширили препаративные возможности этого важного класса органических веществ [19– 22].

Производные пиридина и родственные гетероциклы азота являются важными строительными блоками, присутствующих в большом количестве материалов [23], натуральных продуктах, биологически активных соединениях и лекарствах [24, 25], таких как инсектицидный препарат хлорфлуазурон, гербицид галоксифоп, противоревматические средства и препарат кризотиниб против рака легких. Пиридин является вторым наиболее распространенным гетероциклом азота во всех препаратах, одобренных управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США [26].

Однако, несмотря на успехи, достигнуты в химии ароматических карбоциклических солей диазония, соли диазония пиридинового строения до сих пор остаются малодоступными соединениями, а сведения об химическом поведении носят фрагментарный характер.

1.1. Диазотирование аминопиридинов

Прежде всего необходимо отметить, что все изомерные аминопиридины проявляют основные свойства в большей степени, чем незамещенный пиридин, и образуют при протонировании по кольцевому атому азота кристаллические соли. Производные пиридина с аминогруппой во 2- и 4положениях моноосновны, поскольку положительный заряд делокализуется между двумя атомами азота, что препятствует повторному протонированию (схема 1). В случае 3-изомера делокализация невозможна, и в сильнокислых средах 3-аминопиридин способен дважды протонироваться с образованием дикатиона (схема 1) [27].



Схема 1

Электроноакцепторным влиянием азота цикла традиционно объясняют известную неустойчивость 2- и 4-диазониевых солей по сравнению с 3-изомером. Известно лишь два примера получения соли диазония в индивидуальном виде из 4-аминопиридина в водном растворе HBF₄ (схема 2), однако и при этом полученное диазосоединение не хранится, а сразу же используется [28, 29].



Схема 2

Попытка получить пиридиндиазоний тетрафторборат из 2аминопиридина не увенчалась успехом [30].

В противоположность этому 3-аминопиридин диазотируется в водном растворе HBF₄ [30, 31] с образованием соответствующей соли диазония (1) (схема 3), которая может быть выделена в индивидуальном виде. За последние 4 года было опубликовано более 10 работ [31–40], в которых использовали пиридин-3-диазоний тетрафторборат (1).



Схема 3

Диазотирование обычно проводят под действием алкилнитрита при пониженной температуре, от -5 до 0°С. Образующуюся соль осаждают диэтиловым эфиром. В качестве растворителя кроме водного раствора тетрафторборной кислоты используют абсолютный этанол [32, 33, 40] тетрагидрофуран [39]. Несмотря на то, что пиридин-3-диазоний тетрафторборат 2 может быть получен в индивидуальном виде, как правило, его не хранят, поскольку данное соединение взрывоопасно [41].

Недавно в нашей лаборатории было показано, что диазотирование анилинов в растворе уксусной кислоты в присутствии *п*-толуолсульфокислоты (p-TsOH) или трифторметансульфокислоты (TfOH) приводит к получению устойчивых и безопасных в работе арендиазоний сульфонатов (тозилатов, трифлатов) [19–21]. В качестве диазотирующих агентов использовались как традиционные нитрит натрия И алкилнитриты, так И специально разработанный для этих целей нитрозирующий агент полимерной структуры [19]. Во всех случаях реакция не требовала особых температурных условий и обеспечивала широкий ряд арендиазоний сульфонатов.

В работе [42] была предпринята попытка получить соли диазония из изомерных аминопиридинов в растворе уксусной кислоты под действием *t*-BuONO в присутствии трифторметансульфокислоты (схема 4). Контроль за ходом диазотирования вели с использованием пробы на 2-нафтол. После 20 минут диазотирования реакционную массу обрабатывали водным раствором KI, состав реакционной массы исследовали методом ГХ-МС.

2-, 3-, 4-изомеры

Схема 4

Было показано, что только 3-аминопиридин полностью превратился в соответствующее иодпроизводное (таблица 1). При этом В ходе диазотирования наблюдалась положительная реакция на 2-нафтол. 4-Аминопиридин превращался в смесь 4-иодпиридина (минорный продукт) и Важно пиридил-4-трифторметансульфонат. отметить, что время BO эксперимента промежуточная соль диазония также фиксировалось. При диазотировании 2-аминопиридина реакция на 2-нафтол не наблюдалась, а основным продуктом превращения был эфир трифторметансульфокислоты (таблица 1). Подобным образом вели себя и изомерные аминохинолины.

Таблица 1. Диазотирование изомерных аминопиридинов в растворе уксусной кислоты под действием *t*-BuONO в присутствии трифторметансульфокислоты

NH ₂	Реакция на 2-	Продукт	диазотирования-
N	нафтол	иодирования	
		К. К	ГХМС)
3-аминопиридин	Положительная	N 100%	
4-аминопиридин	Положительная	N 10%	OTf N 90%
2-аминопиридин	Отрицательная	N OTf 95%	N ОН 5%

Используя полученные результаты, авторы [42] предприняли попытку получить соль диазония из 3-аминопиридина по схеме 5. Анализ методом ЯМР-спектроскопии показал, что продукт реакции представлял собой смесь пиридин-3-диазоний трифлата (3) и пиридин-3-ил трифторметансульфоната (4) (схема 5).



Иные результаты были достигнуты при диазотировании 3-амино-2хлорпиридина в растворе AcOH под действием системы *t*-NuNO₂/TfOH: соль диазония (5) была выделена с незначительным количеством примесей (менее 5%) (схема 6) [42].



Схема 6

В ИК-спектре соединения **5** наблюдается полоса поглощения при 2294 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями связи N≡N диазо-группы. Показано, что соединение **5** вступает в типичные для солей диазония реакции: азосочетание с 2-нафтолом и иодо-де-диазонирования под действием раствора KI.

Таким образом, было показано, что изомерные аминопиридины и аминохинолины в растворе уксусной кислоты под действием *m*-бутилнитрита в присутствии трифторметансульфокислоты диазотируются с образованием соответствующей солей дизония разной степени устойчивости, которые в условиях отсутствия альтернативного нуклеофила могут превращаться в эфиры трифторметансульфокислоты.

Полученные результаты легли в основу новых методов синтеза пиридинилсульфонатов (трифлатов, тозилатов) – ценных полупродуктов органического синтеза [10–12]. В контексте обсуждаемого вопроса считаем необходимым кратко описать эти эксперименты.

Было показано, что растирание аминопиридинов с нитритом натрия и *п*толуолсульфокислотой в водной пасте обеспечивает хорошие выходы пиридинилтозилатов [10]. Для получения эфиров трифторметасульфокислоты предпочтительнее проводить реакцию в пасте ДМСО [11]. Позже был предложен общий метод синтеза пиридил- и хинолилсульфонатов (тозилатов, трифлатов) диазотированием советующих аминогетероциклов в смеси гексан/ДМСО, гексан/ДМФА [12] (схема 7).



Метод позволил впервые получить ряд дигалогенпроизводных пиридилдитрифлатов с умеренными выходами (схема 8).



Таким образом, следует констатировать, что несмотря на достигнутый прогресс в области получения ароматических карбоциклических солей диазония, задача диазотировния π -дефицитных аминогетероциклов с получением относительно устойчивых и безопасных в работе солей диазония до сих пор остается актуальной.

1.2. Диазотирование N-оксидов аминопиридинов

Интерес к N-оксидам аминопиридинов как объектам диазотирования объясняется известной склонностью N-оксида пиридина к реакциям с электрофильными объектами, что предположительно связано с мезомерным электронодонорным влиянием атома кислорода N-оксидного фрагмента, аналогично тому, которое увеличивает склонность фенолов и фенолятов к таким реакциям [27] (схема 9). В результате такого влияния повышается электронная плотность во 2- и 4-положениях пиридинового цикла.



Схема 9

Было показано, что 2-аминопиридин-1-оксид (6) и 4-аминопиридин-1оксид (7) могут диазотироваться в водных растворах кислот с последующим сочетанием с 2-нафтолом (схема 10) [43].



Схема 10

Экспериментальными методами было доказано, что в растворе амины 6, 7 могут существовать в имино-форме (I) и амино-форме (II), при этом вторая преобладает:



Диазотированию подвергается амино-форма, что выгодно отличает Nоксиды **6**, **7** от соответствующих аминопиридинов. Кроме того, в случае Nоксидов аминопиридинов протонированию подвергается атом кислорода Nоксидного фрагмента [43]. Позже при изучении кинетики диазотирования 2- и 4-аминопиридин-1-оксидов было сделано заключение, что диазотированию может подвергаться свободный амин и амин в протонированной форме [44]. Однако свободная форма аминов **6**, **7** более реакционноспособна по отношению к азотистой кислоте, чем протонированная форма. Кроме того, эксперименты показали, что 4-аминопиридин-1-оксид **7** в свободной или протонированной форме диазотируется с гораздо большей скоростью, чем 2аминопиридин-1-оксид **6** в свободной или протонированной форме соответственно.

Успешному диазотированию N-оксидов аминопиридинов **6**, **7** способствует и большая стабильность ионов (пиридин-1-оксид)-2 и 4диазония, чем ионов пиридин-2- и 4-диазония, обусловленная каноническими формами, такими как (III) и (IV), обе из которых вносят вклад в стабилизацию. Кроме того, ион (пиридин-1-оксид)-2-диазония может быть дополнительно стабилизирован таутомерией (схема 11) [43].



Экспериментальное подтверждение возможности существования ионов (пиридин-1-оксид)-2-диазония приводится работе [45]. В Авторы диазотировали N-оксиды 2-аминопиридина, 4-аминопиридина, 2аминоихинолина И аминоизохинолин лействием нитрита натрия В присутствии тетрафторборатной кислоты (схема 12).



В результате были выделены соответствующие соли диазония с хорошими выходами. Исследование молекулярной структуры проводилось методами ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах солей диазония, полученных из 2-аминогетероциклов отсутствовала полоса поглощения валентных колебаний связи N≡N, кроме того, в диапозоне частот N-оксида присутствовали только слабые полосы, которые не могли быть идентифицированы.

В противоположность этому в ИК-спектре 1-оксидопиридин-4-диазоний тетрафторбората в области 2245 и 2270 см⁻¹ наблюдалось полоса поглощения валентных колебаний связи N≡N, а также поглощение структуры N-оксида при 1330 см⁻¹.

Авторы полагают, что циклическая структура солей диазония (V, схема 11.) также объясняет их относительно высокую стабильность: в твердом состоянии они могут сохраняться не менее нескольких недель при хранении в темном и сухом месте; разложение в водном растворе происходит намного медленнее, чем у соли диазония с открытой цепью (УФ-спектроскопия). При этом данные ЯМР-анализа не позволили сделать однозначный выбор между циклической и открытой структурой исследуемых солей диазония. Все синтезированные соли диазония реагировали с 2-нафтолом. Продукты сочетания были выделены и однозначно идентифицированы.

На основании изложенных данных, можно констатировать, что присутствие N-оксидного фрагмента в молекулах 2- и 4-аминопиридинов привело к снижению электроноакцепторного влияния азота цикла, что отразилось на повышении основных свойств аминогруппы и устойчивости диазониевого иона. Это обеспечило синтез и получение в индивидуальном виде четырех N-оксидированных солей диазония пиридинового строения.

К сожалению, других примеров синтеза подобных солей диазония в индивидуальном виде нам неизвестны.

1.3. Реакции с участием пиридиндиазониевых солей

В данном разделе будут рассмотрены реакции, типичные для ароматических солей диазония и широко используемые для замены диазофрагмента на другие важные функциональные группы.

1.3.1. Реакции замещения диазогруппы на галоген.

Получение галогенпроизводных пиридинов

Получение галогенроизводных из 3-аминопиридина не вызывает особых трудностей и может рассматриваться как типичная реакция Зандмейера в ряду анилинов: бромирование, как правило, требует присутствие солей меди, но в

отдельных случаях может проходить и без катализатора; хлорирование в отсутствие таковых не происходит. Замена диазогруппы на иод проводят действием водного раствора КІ. Стадию диазотирования часто также осуществляют в классических условиях, т.е. с использованием растворов минеральных кислот и NaNO₂ в качестве диазотирующего агента [46].

В качестве примера можно привести синтез 2,3-дихлорпиридина (8) (схема 13) [47].



Схема 13

Хорошим примером, демонстрирующим, легкость замены диазогруппы на иодид-анион в ряду 3-аминопиридинов является диазотрованиеиодирование в ацетонитриле в присутствии мольных количеств *n*толуолсульфокислоты с одновременным добавление NaNO₂ и KI в виде водного раствора (схема 14) [48]. Сходные результаты были получены при использовании системы H₃PO₄/NaNO₂/KI в растворе *m*-бутанола [46].



По-иному обстоит дело с 2- и 4-аминопиридинами. Во-первых, если не предприняты особые меры, соли диазония легко гидрализуются в соответсвующие пиридоны [27]. Однако при тщательном соблюдении определенных условий бромирование протекает легко, без катализа (схема 15) [49–51].





Хлорирование также может проходить в отсутствие солей меди, но последние ускоряют процесс. Так, 2-хлорпиридин может быть получен с выходом 52% при диазотировании 2-аминопиридина в концентрированной соляной кислоте, насыщенной хлористым водородом без солей меди [52]. Реакцию можно проводить и в разбавленной HCl, но в этом случае необходимо присутствие CuCl (схема 16) [53]:



Схема 16

Получение 2- и 4-иодпиридинов из соответствующих аминопиридинов затруднено. В данном обзоре мы не ставим задачу детального рассмотрения этой проблемы, тем более, что она обусловлена многими причинами: низкой основностью аминогруппы во 2- и 4-положениях пиридинового цикла, быстрой реакцией с водой диазокатионов с образованием пиридинолов (в случае присутсвия воды в реакционной массе), протеканием окислительновосстановительных реакций, снижающих концентрацию иодид-аниона. Ярким примером трудностей диазотирования-иодирования 2-И 4аминопиридинов могут служить данные работы [48], уже цитируемой выше (см. схема 14). 2-Аминопиридин в условиях успешного диазотированияиодирования 3-аминопиридина дает трудно разделимую смесь, состав которой был определен методом ГХ-МС (схема 17).



19

Авторы полагают, что образующаяся соль диазония быстро распадается с выбросом молекулярного азота, образующийся пиридиний-катион реагирует со всеми нуклеофилами, присутствующими в реакционной смеси. Подобным образом ведет себя и 4-аминопиридин.

Удовлетворительные результаты диазотирования-иодирования 2- и 4аминопиридинов получены только в HBF₄ [29] и с использованием алкилнитритов [54–56] (схема 18).



Схема 18

В связи с изложенным особый интере представяют недавно опубликованные результаты диазотирования-галогенирования анилинов и некоторых аминогетероциклов [57]. В частности, описано некислотное диазотирование-галогенирование 2- и 4-аминопиридинов в растворе ДМСО под действием BuNO₂ и галогенсукцинимидов (схема 19).



Схема 19

Получение галогенпроизводных пиридин-1-оксидов

Диазотирование и замена диазогруппы на галоген в ряду 2- и 4аминопиридин-1-оксидов происходит в условиях реакции Зандмейера. Другими словами, указанные соединения проявляют реакционную способность схожую с 3-аминопиридином и анилинами. Так, например, 4-аминопиридин-1-оксида гидрохлорида (7)диазотирование успешно проходит в растворе серной кислоты под действием водного раствора нитрита натрия при температуре 0-5°С. Для дальнейшего хлоро-де-диазонирования добавляется прокипяченную и охлаждённую смесь 36% соляной кислоты, меди и свинца. Выход целевого продукта (11) умеренный (схема 20) [58].



Для получения бромпроизводного (12) соль диазония (13), полученную *in situ*, обрабатывали KBr с добавками сульфата меди и металлической меди, при этом выход бромида 12 не превышал 10% (схема 21)



2-Хлорпиридин-1-оксид (14) с выходом 10% был получен в результате последовательного диазотирования 2-аминопиридин-1-оксида (6) в концентрированной соляной кислоте и дальнейшей обработкой диазотатного раствора предварительно разогретой до 95-100°C 20% соляной кислотой (схема 22) [59].



Нам известен один пример использования реакции диазотированияиодо-де-диазонирования аминопиридин-1-оксидов и аминохинолин-1оксидов [60]. Реакция проходит в воде в присутсвии эквимолярных количеств p-TsOH при одновременном прибавлении NaNO₂ KI, обеспечивая хорошие выходы N-оксидов иодпиридинов (схема 23) [60]. Данный метод носит общий характер и может быть использован для получения 3-, 2- и 4-N-оксидов иодпиридинов с высокими выходами.





1.3.2. Получение азидопиридинов

Арилазиды – важные полупродукты органического синтезы. Основным методом их получения является обработка солей диазония азидом натрия. Зачастую соль диазония получают *in situ*.

3-Азидопиридин (**15**) можно получать через диазотирование – азидо-дедиазонирование, когда соль диазония образуется *in situ* [58, 61], либо прямой обработкой соли диазония водным раствором NaN₃ [59] (схема 24).



Схема 24

2- и 4-азидопиридины через диазотирование не получают в силу нестабильности соответствующих солей диазония. Однако 2- и 4аминопириди-1-оксиды, как указывалось выше, при диазотировании образуют соли диазония, стабильность которых позволяет успешно проводить реакции с потерей диазогруппы. Так, известен широкий ряд замещенных 2-азидопиридин-1-оксидов, полученных в результате последовательного диазотирования-азидо-дедиазонирования (схема 25) [62–65]. Реакцию проводят в соляной кислоте [62– 65] или в растворе H₂SO₄ [66].



Схема 25

Первый пример получения 4-азидопиридина 1-оксида был опубликован в 1966 [62], в этой работе авторы диазотируют 4-аминопиридин 1 оксид в присутствии концентрированной HCl под действием NaNO₂ при комнатной температуре с последующим добавлением N-аминопиридиниум хлорида с выходом 76%.

В 1976 году опубликована статья, в которой был получен ряд 2азидопиридин-1-оксидов (**16**). Авторы утверждают, что соль диазония из аминопиридин-1-оксидов способна взаимодействовать с азид-ионом с образованием азидопиридин-1-оксидов [64] таблица 2.

$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$		
N-оксиды	Продукты 16	Выход, %
2-NH ₂	2-азидопиридин 1-оксид	70%
2-NH ₂ -3-Me	2-азидо-3-пиколин 1-оксид	72%
2-NH ₂ -4-Me	2-азидо-4-пиколин 1-оксид	80%
2-NH ₂ -5-Me	2-азидо-5-пиколин 1-оксид	52%
2-NH ₂ -6-Me	2-азидо-6-пиколин 1-оксид	72%
2-NH ₂ -4,6-Me	2-азидо-4,6-диметилпиридин 1- оксид	60%

Таблица 2. Получение азидопиридин-1-оксидов.

Продолжение таблицы 2.

2-NH ₂ -5-Cl	2-азидо-5-хлорпиридин 1-оксид	62%
2-NH ₂ -5-Br-3-Me	2-азидо-5-бромо-3-пиколин 1- оксид	25%
2-NH ₂ -3-NO ₂	2-азидо-3-нитропиридин 1-оксид	41%
2-NH ₂ -5-NO ₂	2-азидо-5-нитропиридн 1-оксид	80%
2,4-NH ₂	2,4-диазидопиридин 1-оксид	52%
2-аминопиразин-1-оксид	2-азидопиразин 1-оксид	25%

4-азидопиридин-1-оксид (17) также успешно получен в результате одностадийного диазотирования-азидирования (схема 26) [66]:



1.3.3. Получение триазенов

Триазены являются важными полупродуктами органического синтеза. Для них характерны многие реакции солей диазония, поэтому триазены считаются латентными солями диазония, при этом они более устойчивы и менее взрывоопасны. Кроме того, известны представители этого класса органических веществ, обладающие биологической активностью.

Основной метод получения триазенов – взаимодействие солей диазония со вторичными и третичными аминами (схема 27).



По понятным причинам стабильность соли диазония – является важным фактором для успешного синтеза триазена.

Нам известен лишь один пример формирования диазоаминогрурппы в 4положении пиридинового цикла (схема 28) [67]. К сожалению, авторы никак не комментируют необычную устойчивость соли **18**.





Данные о получении 2-диазоаминопиридинов в литературе отсутствуют.

Наиболее часто для получения триазенов пиридинового строения используют 3-аминопиридины.

Диазотирование проводят в соляной кислоте при пониженных температурах, образующуюся in situ соль диазония обрабатывают водным азидом натрия. Так, например, в описанных условиях получается 1,4-бис[2-(3-пиридинил)-диазенил]пиперазин (**19**) (схема 29) [68].



Схема 29

Для предотвращения побочного взаимодействия амина с остаточными количествами азотистой кислоты стадию диазотирования заканчивают добавлением в реакционную массу мочевины, после нейтрализации карбонатом натрия прибавляется амин (схема 30) [69].



В сходных условиях были получены триазены из 3-аминопиридина и 3амино-6-хлорпиридина с выходами 36% и 37% соответственно [70]. После диазотирования аминопиридина в диазотатный раствор добавляется смесь метиламина и формальдегида с образованием соответствующих триазенов (схема 31).



Нам не известны примеры использования N-оксидов аминопиридинов для получения триазенов.

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что аминопиридины показывают существенные отличия от анилинов в реакциях диазотирования и последующих превращениях диазониевых интермедиатов. Большинство отмеченных выше различий определяется меньшей стабильностью пиридиндиазониевых катионов PyN₂⁺ сравнительно с карбоциклическими ArN_2^+ . Часто обстоятельство аналогами ланное объясняют НО это объяснение «электроноакцепторным влиянием азота цикла», противоречит ряду известных фактов. Так, например, электроноакцепторная нитро-группа в ароматических диазониевых солях вовсе не снижает их стабильность сравнительно с электронодонорными алкокси-группами.

Таким образом, причины малой устойчивости пиридиндиазониевых солей, строго говоря, остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. В этом могли бы помочь квантово-химические исследования, которые дали много полезной информации для понимания строения и реакционной способности арендиазониевых соединений. Однако, известна только одна работа, в которой пиридиндиазониевые катионы изучены современными квантовохимическими методами [71]. В этой работе методами М06–2Х/6–311+G(d,p) исследованы 2-, 3- и 4-пиридиндиазоний катионы и установлено, что главной причиной их неустойчивости являются низкие свободные энергии (стабильность) пиридин-катионов, возникающих при дедиазонировании по следующему уравнению:

 $Py-N_2^+ \rightarrow Py^+ + N_2$

Следовательно, работе [71] нестабильность согласно пиридиндиазониевых катионов определяется термодинамическими факторами. Это является важным, но не исчерпывающим объяснением. Поэтому необходимы дальнейшие теоретические исследования, выясняющие реакционной способности детали строения И пиридиндиазониевых соединений, чему и посвящен раздел 3.2 нашей работы.

Глава 2. Синтез пиридинил камфорасульфонатов и исследование их некоторых свойств

Диазотирование ароматических присутствии аминов В таких сульфокислот. как *п*-толуолсульфокислота (p-TsOH), трифторметансульфокислота (TfOH) или камфорсульфокислота (CamphSO₃H) обеспечивает получение относительно устойчивых арендиазоний сульфонатов ArN₂⁺RSO₃⁻ [19, 21, 22, 72].

В противоположность этому, диазотирование аминопиридинов в присутствии *p*-TsOH и TfOH вследствие нестабильности диазониевых солей пиридинового строения приводит к получению не пиридиндиазоний сульфонатов, но пиридинилтозилатов и пиридинилтрифлатов PyOSO₂R [10–12]. Необходимо отметить, что пиридинилсульфонаты, благодаря хорошо уходящим группам, все чаще выступают альтернативой галоидпиридинам в синтезе высоко функционализированных гетероароматических соединений пиридинового строения с полезными практическими свойствами [73].

2.1. Синтез пиридинил камфорасульфонатов [74]

Пиридинилкамфорсульфонаты являются почти неизвестными производными пиридина. Опубликован лишь один пример получения 4-((2метилциклогексил)окси)-6-фенетилпиридин-2-ил камфорасульфоната реакцией ацилирования соответствующего гидроксипиридина хлорангидридом камфоросульфокислоты [75]. В то же время, ароматические эфиры камфорасульфокислоты применяются для селекции энантиомерно чистых соединений [75–77].

Таким образом, целью данной части работы является синтез ранее неизвестных пиридинилкамфоросульфонатов через реакцию диазотирования в присутствии рацемической камфорсульфокислоты и исследование их свойств.

Ранее в нашей лаборатории было показано, что получение пиридинилтозилатов (PyOTs) и пиридинилтрифлатов (PyOTf) может быть достигнуто через диазотирование методом растирания аминопиридинов в

водных пастах с NaNO₂ и соответствующих сульфокислот, либо диазотированием под действием *трет*-бутилнитрита в растворах ДМСО или ДМФА [10–12]. Мы на примере модельного субстрата 2-аминопиридина (**20a**) апробировали различные подходы (схема 32, таблица 3).



Таблица 3. Диазотирование 2-аминопиридина **20а** в присутствии камфорсульфокислоты в различных условиях.

N⁰	Растворитель	Диазотирующий агент	Продукт, %*
1	Этилацетат	t-BuONO	N OSO ₂ Camph 90%
2	Ацетон	t-BuONO	N OSO ₂ Camph 92%
3	ДМСО	t-BuONO	N OSO ₂ Camph 97%
4	ДМСО:гексан	NaNO ₂	N OSO ₂ Camph 90%
5	ДМСО (паста)	NaNO ₂	N OSO ₂ Camph 95%
6	ДМФА	t-BuONO	N OSO ₂ Camph 94%
7	ДМФА (паста)	NaNO ₂	N OSO ₂ Camph 94%
8	H ₂ O	NaNO ₂	N OSO ₂ Camph 45%
9	Вода (паста)	NaNO ₂	N OSO ₂ Camph 98%

*Данные ГХ-МС

Анализ полученных данных (таблица 3) показывает, что диазотирование аминопиридинов в присутствии камфорасульфокислоты приводит к образованию соответствующего эфира **21а**, кроме раствора воды, где основным продуктом является гидроксипиридин. Использование этилацетата позволяет получать целевые продукты с хорошими выходами, однако осложняет дальнейшее выделение. Использование ДМСО, ДМФА и ацетона позволяет облегчить выделение продукта простым осаждением из воды. Диазотирование аминопиридина **20**а в пастах ДМСО, ДМФА и воды обеспечивает высокие выходы продукта 21а за то же время, что и реакции в растворах. Таким образом, оба метода дают сходные результаты по выходу продукта и времени реакции. С точки зрения экономики диазотирование в водной пасте с использованием дешевого нитрита натрия видится наиболее выгодным И перспективным с позиции современных требований, предъявляемых к органическому синтезу.

субстрат-NaNO₂-Было показано, что соотношения реагентов CamphSO₃H 1:2.5:3 являются наиболее оптимальными. Так, уменьшение эквимолярного соотношения субстрат: кислота до 1:1 приводило к снижению выхода целевого продукта (21а) до 30%; увеличение этого соотношения до 1:5 35% камфоросульфоната также снижало выход пиридил до (21a).Немаловажным является и количество воды, на 3 ммоль субстрата 1 мл воды – оптимальная загрузка. Меньшее количество воды увеличивает время реакции и приводит к неполной конверсии исходных аминов, а большее количество воды способствует образованию гидроксипиридинов.

Далее мы впервые показали, что диазотирование аминопиридинов (**20а**ж) под действием NaNO₂ в присутствии рацемической камфорасульфокислоты в водной пасте приводит к соответствующим пиридинилкамфорасульфонатам (**21а**-ж) с выходом 45-70% (схема 33, таблица 4). При этом показано, что «+»- и «-»-энантиомеры камфорсульфокислоты дают почти те же выходы продуктов, что и рацемат (таблица 4).

30

Таблица 4. Выход пиридинилкамфорсульфонатов **21а-ж** в реакции диазотирования аминопиридинов **20а-ж** действием NaNO₂ в присутствии камфорсульфокислоты в водной пасте в течение 2 ч

Соединение	Продукт	Выход препаративный, %
NH ₂ (20a)	21a	45
NH ₂ (206)	216	70*
NH ₂ (20в)	21в	55
СІ N NH ₂ (20 г)	21Γ	50**
N NH ₂ (20д)	21д	63
Br NH ₂ (20e)	21e	53
О ₂ N N NH ₂ (20 ж)	21ж	40

* Время реакции 4 ч;

** (+)-пиридил-2-камфорсульфонат 60%, (-)-пиридил-2-камфорсульфонат 54%.

Структура полученных пиридинил камфорасульфонатов **21а-ж** установлена на основе данных элементного анализа, ИК-, ЯМРспектроскопии, масс-спектрометрии (см. Главу «Экспериментальная часть»).

Таким образом, установлено, что диазотирование аминопиридинов **20а**ж в присутствии CamphSO₃H обеспечивает качественно тот же результат, что и с *p*-TsOH и TfOH [10–12], т.е. образование пиридинилсульфонатов в этих условиях носит общий характер. При этом следует отметить, что выходы соединений **21а-ж** оказываются более низкими, чем при диазотировании в присутствии *p*-TsOH (52-80%) и TfOH (60-96%) [10–12]. Одной из причин снижения выходов соединений **21а-ж** может быть побочное образование гидроксипиридинов, присутствие которых зафиксировано методом ГХ-МС.

2.2. Экспериментальное и теоретическое исследование некоторых свойств пиридинил камфорасульфонатов [74]

2-Замещенные пиридины часто используют как лиганды для получения разнообразных комплексов с металлами и другими субстратами [73]. Ароматические эфиры камфорсульфокислоты, как отмечалось выше, применяются в качестве лигандов для селекции энантиомерно чистых соединений [75–77]. За счет комбинации двух сайтов связывания у производных пиридина с камфорсульфонатным заместителем в положении 2 соединения 21а, г, д-ж могут представлять интерес в качестве новых хелатирующих агентов, в том числе и хиральных в случае *R*-и *S*-изомеров. Мы провели оптимизацию строения пиридин-2-илкамфорсульфоната 21а методом функционала плотности b3lyp в базисе aug-cc-pvdz (рисунок 1), из которого следует, что 2-камфорсульфонаты могут представлять интерес в качестве новых хелатирующих агентов за счет участия в координации центров С=О---β-Н и SO₂O---N пиридинового ядра (на рисунке 1 приведены вычисленные центрами). (Координаты дистанции между указанными атомов оптимизированной структуры представлены в экспериментальной части)



Рисунок 1. Строение пиридин-2-илкамфорсульфоната **21а**, вычисленное методом b3lyp в базисе aug-cc-pvdz

Пиридинилтрифлаты И пиридинилтозилаты обладают высокой активностью в ряде химических превращений и находят применение в [78]. свойства органическом Поскольку синтезе химические пиридинилкамфорсульфонатов практически неизвестны, представляет интерес исследование их реакционной способности в сопоставлении с таковой родственных пиридинилсульфонатов. В качестве модельной реакции для такого сравнения выбрана основно-катализируемая реакция алкоголиза.

Оказалось, что 5-хлорпиридин-2-илкамфорсульфонат **21**г (модельный субстрат) при нагревании в этаноле в присутствии K₂CO₃ в течение 2 ч превращается по данным ГХ-МС в смесь 2-этокси-5-хлорпиридина (**22а**), 1этил-5-хлорпиридина-2(1*H*)-она (**22б**) и этилового эфира камфорсульфокислоты (**23**) (схема 34).



В тех же условиях 5-хлорпиридин-2-илтрифлат (24г) превращается в продукты 22а и 226 за более длительное время – в течение 3 ч, а в случае 5хлорпиридин-2-илтозилата (25г) полная конверсия не достигнута и после 6 ч реакции, хотя продукты 22а, б фиксируются во всех случаях. Проведение той же реакции с пиридинилсульфонатами 21г, 24г и 25г в течение 2 ч показало (метод ГХ-МС, внутренний стандарт бифенил) полное отсутствие в реакционной смеси исходного соединения 21г, в то время как конверсия трифлата 24г составляла 20%, а тозилата 25г – всего 5%. Пиридин-4илкамфорсульфонат 21в так же, как и 2-производные вступает в реакции этанолиза с образованием дух продуктов. В аналогичных условиях исследован этанолиз пиридин-3-илкамфорсульфоната 216. Для достижения полной конверсии потребовалось 23 часа, при этом единственным продуктом был зафиксирован 3-этоксипиридин. Таким образом, мы обнаружили большую пиридинилсульфонатов активность В этанолизе сравнительно с пиридинилтрифлатами И пиридинилтозилатами. Этот результат представляется довольно неожиданным, поскольку хорошо известно, что тозилат TsO- и особенно трифлат TfO- являются лучшими уходящими группами, чем алкилсульфонатные AlkOSO₂- [17, 79].



Учитывая установленную высокую активность пиридинилсульфоната 21г в этанолизе, мы поставили задачу определить, возможно ли использование пиридинилкамфорсульфонатов для препаративного получения эфиров камфорсульфокислоты.

На примере соединения **21а** показано, что его нагревание с гексафторизопропиловым спиртом или 2-нафтолом в MeCN обеспечивает простое получение соответствующих эфиров CamphSO₂OR (**26, 27**) (схема 36), препаративно выделенных с выходами 60-84%.





Активность в реакциях этанолиза продемонстрировали все изомерные пиридинил камфорасульфонаты **21а-ж** (ГХ-МС). При этом 2- и 4-изомеры всегда образуют смесь О- и N-этильных производных и реагируют быстрее, чем пиридин-3-ил камфорасульфонат (**216**), единственным продуктом которого является 3-этоксипиридин. Важно отметить, что другие пиридин-3-ил сульфонаты (тозилат и трифлат) также оказались менее активными в реакции этанолиза, чем их 2- и 4-аналоги.

Таким образом, показано, что пиридинил камфорасульфонаты вступают в реакцию этанолиза, при этом в зависимости от строения исходного субстрата могут образоваться этоксипиридины или смесь О- и N-этильных производных пиридинов. Возможно, этот фактор – одна из причин сниженных выходов целевых соединений **21а-ж** по сравнению с аналогичными пиридинил тозилатами и пиридинил трифлатами за счет распада продуктов **21а-ж** до соответствующих гидроксипиридинов.

Эти результаты не могут объясняться отщеплением сульфонатных групп RSO₂O⁻, поскольку наилучшая уходящая группа в исследуемом ряду – трифлатная.

Очевидно, что исследуемые реакции со спиртами ROH относятся к процессам переэтерификации эфиров сульфокислот, возможно, проходящих через атаку нуклеофила на S=O связи с последующим отщеплением PyrO- и образованием эфира сульфокислоты RO-SO₂R [80]. Последний, выступая хорошим алкилирующим агентом, взаимодействует с PyrO⁻, обеспечивая образование продуктов алкоксилирования в зависимости от строения исходного пиридинового субстрата, как было описано выше (схема 37).



Для объяснения повышенной реакционной способности пиридинили камфорсульфонатов в обсуждаемых превращениях проведено моделирование реакций алкоголиза и щелочного гидролиза пиридин-2-илкамфорсульфоната **21а** в сравнении с пиридин-2-илтрифлатом (**24a**). Расчеты проводили методом функционала плотности b3lyp в базисе aug-cc-pvdz, влияние растворителей оценивали в рамках модели СРСМ (в Главе «Экспериментальная часть» приведены координаты атомов всех оптимизированных структур).

Поскольку трифторметансульфонатная группа – лучшая уходящая группа, чем камфорсульфонатная, большая реакционная способность сульфоната **21a** по сравнению с трифлатом **24a** не может объясняться реакциями замещения остатков RSO₂O⁻ (R = CF₃, Camph) в соединениях **21a** и **24a**. Это подтверждают и вычисленные энергии гетеролитического разрыва связей углерод-сульфонатная группа в 2-положении пиридина, составляющие 153.2 и 139.3 ккал/моль для CamphSO₂O- и TfO- соответственно. Расчеты в полярной водной среде также предсказывают большую энергию отрыва CamphSO₂O⁻ нежели TfO⁻ – 53.85 и 38.84 ккал/моль соответственно. Более прочная связь Ру–OSO₂Camph, чем Ру–OTf, в соединениях **21a** и **24a** подтверждается и из сравнения вычисленных длин связей Ру–OSO₂: 1.397 Å для **21a** и 1.408 Å для пиридинилтрифлата **24a**.

Как уже было сказано, один из известных механизмов щелочного гидролиза сульфонатов включает нуклеофильную атаку на атом серы SO₂
группы с последующим разрывом связи ацил–кислород [80]. Моделирование этой реакции для пиридинилсульфонатов **21а**, **24а** привело к синхронному процессу атаки НО⁻ на атом серы с образованием интермедиатов **28а,6** (схема 38).



Согласно полученным расчетам, процессы гидролиза (схема 38) экзотермичны и протекают без энергетических барьеров. Изменение свободных энергий при этом (ΔG , ккал/моль) составляет –45.3 и –34.7 для **28а** бы, 286 соответственно, что, казалось указывает на большую И термодинамическую выгодность омыления камфорсульфонатного производного 21а по сравнению с пиридинилтрифлатом 24а. Однако в полярной водной среде (ΔG_{H2O}) и в метаноле (ΔG_{MeOH}), согласно расчетам, термодинамика образования интермедиата 286 за счет большей энергии его сольватации становится несколько более выгодной (для **286** $\Delta G_{H2O} = -22.1$ ккал/моль, $\Delta G_{MeOH} = -22.4$ ккал/моль, для **28а** $\Delta G_{H2O} = -19.4$ ккал/моль, ΔG_{MeOH} = -19.7 ккал/моль). Таким образом, и данный механизм не объясняет повышенную активность камфорсульфоната 21а при щелочном алкоголизе. (Координаты атомов оптимизированных структур 28а и 286 представлены в экспериментальной части)

Важное структурное различие сульфонатов **21а и 24а** – наличие сульфометиленовой группы SO₂CH₂ в первом из них. Для некоторых арилалкансульфонатов RCH₂SO₃Ar показано, что в основных средах может проходить депротонирование фрагмента SO₂CH₂ с отщеплением ArOH в

последующих превращениях [81]. Мы провели расчет термодинамики стадии депротонирования камфорсульфоната **21а** по схеме 39.

CamphCH₂SO₂OPy + HO⁻ \leftarrow CamphCH⁻SO₂OPy + H₂O Схема 39

Действительно оказалось, что ионизация камфорсульфоната 21a действием НО⁻ – термодинамически выгодный процесс. Свободная энергия депротонирования (∆G) составляет -48.6 ккал/моль, т.е. эта реакция даже несколько более экзотермична, чем нуклеофильная атака НО (схема 38). Расчет в водной среде дает снижение свободной энергии депротонирования до -60.2ккал/моль. Отсюда следует, что щелочной алкоголиз пиридинилкамфорсульфоната 21а, в отличие от пиридинил трифлата 24а, термодинамически почти равновероятно может протекать по двум маршрутам согласно схемам 38 и 39, что и может быть причиной обнаруженной повышенной активности пиридинил камфорсульфонатов в алкоголизе (схема 40).



Таким образом, реакцией диазотирования аминопиридиов в присутствии камфорасульфокислоты впервые синтезирован ряд ранее

неизвестных пиридинил камфрасульфонатов. Реакция протекает успешно как с рацематом, так и с энантиомерами камфорасульфокислоты.

Дополнительным подтверждением возможности протекания реакции по второму пути и соответственно более высокой реакционной способности пиридинил камфоратов по сравнению с трифлатами и тозилатами явилась реакция пиридин-2-ил камфорасульфоната **21a** с бромистым изопропилом в присутствии K_2CO_3 при нагреве в условиях микроволнового облучения. В результате препаративно были выделены О- и N-изопропильные производные **29a** и **296** с суммарным выходом 65% (схема 41). Пиридин-2-ил трифлат и пиридин-2-ил тозилат оказались в данной реакции инертными. Важно отметить, что при замене K_2CO_3 на HCl продукты **29a** и **296** не образуются.





Рисунок 2. Спектр ¹Н ЯМР 2-изопропоксипиридина (**29а**).



Рисунок 3. Спектр ¹Н ЯМР 1-изопропилпиридин-2(1Н)-она (**296**).

Вероятно, пиридинил-2-камфорасульфонаты могут представлять интерес в качестве новых хелатирующих агентов.

Установлено, что пиридинил камфорасульфонаты при взаимодействии с алкокси-анионами претерпевают расщепление по связи O-S, ведущее к образованию пиридинолатов и эфира камфорасульфокислоты. Далее в зависимости от строения исходного пиридинилкамфорасульфоната могут образоваться алкоксипиридины или смесь O- и N-алкильных производных. Для данных превращений установлен ряд активности пиридинил сульфонатов: камфорат > трифлат > тозилат.

Использование в реакции с пиридинилкамфорасульфонатами спиртов с повышенной кислотностью или фенолов дает соответствующие эфиры камфорасульфокислоты, несклонные к дальнейшему взаимодействию с пиридинолатами, что может рассматриваться как новый прием функционализации камфорасульфокислоты с использованием пиридинильного остатка в качестве уходящей группы.

2.3. Новые подходы к получению 2- и 4-*N*,*N*диметиламинопиридинов с использованием пиридинилсульфонатов и реакций диазотирования аминопиридинов [82, 83]

N,*N*-Диметиламинопиридины являются важными полупродуктами в синтезе биологически активных соединений пиридинового ряда [84–87], а также имеют практическую значимость. Особую важность представляет *N*,*N*-диметилпиридин-4-амин, известный по аббревиатуре DMAP, являющийся катализатором многих органических реакций [88–90].

Недавно показано, что 2- и 4-галоидпиридины (хлор-, бромпроизводные) в растворе ДМФА в условиях микроволнового облучения [91] или при длительном нагревании [92] могут превращаться в соответствующие *N*,*N*-диметиламинопиридины с хорошими выходами.

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

В качестве модельных субстратов были взяты пиридин-2-ил камфорасульфонат **21а**, пиридин-2-ил трифлат **24а** и пиридин-2-ил тозилат **25а**. Нагревание в растворе ДМФА проводили в интервале температур от 70°C до 160°C, состав реакционной смеси определяли методом ГХ-МС.

Было обнаружено, что пиридин-2-ил камфорасульфонат **21a** при нагревании в ДМФА превращается в 2-гидроксипиридин, при этом температура качественно не оказывает влияние на результат процесса, изменяется лишь время реакции (5,5 ч. при 160°С, нет полной конверсии при 70°С). Подобным образом ведут себя и другие изомеры: пиридин-4-ил камфорасульфонат **21b** (5 ч. при 160°С) и пиридин-3-ил камфорасульфонат **21b** (7 ч. при 160°С) (схема 42).



Схема 42

Нагревание в ДМФА пиридинин-2-ил тозилата **25a** (160°С, MWI, 50 мин) приводит к осмолению реакционной массы, при этом удалось зафиксировать образование 2-(*n*-толил)пиридина **30a** (около 20-25%) (схема 43). Детальное исследование обнаруженной реакции является темой отдельного исследования. Здесь мы лишь укажем, что продукты арилирования были зафиксированы и в случае пиридин-4-ил тозилата **306**, 5-хлор-пиридин-2-ил тозилата **30**в.



Нагревание пиридин-2-ил трифлата **24а** в ДМФА при 160°С в течение 5,5 привело к полной конверсии исходного субстрата. Продуктом реакции оказался желаемый *N*,*N*-диметилпиридин-2-амина (**31a**), который был выделен с препаративным выходом 90% (схема 44).



Схема 44

Далее мы показали, что некоторые замещенные 2-пиридилтрифлаты (**24а, г, ж, з**) и пиридин-4-ил трифлат **24в** также успешно превращаются в соответствующие *N*,*N*-диметилпиридины (**31а, в, г, ж, з**) (таблица 5). При этом пиридин-3-ил трифлат (**246**) в данные превращения не вступал.

Важно отметить, что рассматриваемая реакция протекает быстрее, известные реакции хлор- и бромпиридинов с ДМФА. Так, например, 4хлорпиридин при кипячении в ДМФА превращается в соответствующий *N*,*N*диметиламин **31в** в течение 34 ч с выходом 69% [92], в то время как 4пиридилтрифлат **24в** за 5 ч с выходом 89% (таблица 5).

Таблица 5. Получение *N*,*N*-диметилпиридин-4-аминов **31а**, **в**, **г**, **ж**, **з** из пиридилтрифторметан сульфонатов **24а**, **в**, **г**, **ж**, **з** в ДМФА при 160°С (метод *а*).

Субстрат	Время, ч	Выход 31а, в,
	(лит.)	Г, Ж, З
	5.5 (29	90%
^N OTf 24a	[93]) ^a	
OTf N 24B	5 (34 [92]) ^a	89%
	5 (24 [94]) ⁶	90%
О ₂ N N ОТf 24 ж	6 (24 [92]) ^a	58%
CN N OTf 24 3	5 (22 [92]) ^a	90%

^аУказано время реакции с 2-хлорпиридином. ^б Время реакции с 2иодпиридином

Превращение пиридилтрифлатов **24а, в, г, ж, з** в соответствующие *N*,*N*диметиламинопиридины при нагревании в ДМФА можно описать схемой, предложенной в работе [92], где в качестве исходных субстратов использовались хлорпиридины (схема 45). Под действием ДМФА происходит кватернизация атома азота цикла, что с одной стороны, обеспечивает образование нуклеофила, с другой – облегчает нуклеофильное замещение.



Схема 45

При этом значительное снижение времени реакции (таблица 5) можно объяснить лучшей уходящей способностью трифлатной группы по сравнению с хлорид-анионом. Отрицательные результаты этой реакции с пиридинилтозилатами и пиридинилкамфоратами (схемы 42, 43), возможно, определяются наилучшими уходящими свойствами трифлатной группы, а также большими стерическими препятствиями со стороны групп OTs и Camph-SO₂.

Мы посчитали целесообразным продолжить исследования, связанные с превращение пиридилтрифлатов в *N*,*N*-диметилпроизводные. Тем более, что анализ литературных данных показал, что методы синтеза этих соединений ограничены [95, 96] и на начало наших исследований наиболее приемлемым решением указанной синтетической задачи являлось аминирование галоидпиридинов диметиламином [97–101] или диметилформамидом [91, 92, 102, 103].

Ранее в нашей лаборатории было показано, что ДМФА может быть успешно использован в качестве растворителя для диазотирования 2аминопиридина под действием NaNO₂ и TfOH. Однако при этом образуются прочные комплексы ДМФА с получающимся 2-пиридилтрифлатом **24a**, что затрудняло препаративное выделение последнего [12]. В данной работе мы показали, что диазотирование в ДМФА ряда 2- и 4аминопиридинов **20а, в-к** действием NaNO₂ и TfOH протекает с полной конверсией субстратов при 20°С. Дальнейшее нагревание получающихся реакционных масс без выделения промежуточных пиридилтрифлатов ведет к образованию *N*,*N*-диметиламинопиридинов **31а, в-к**. Использование микроволнового облучения на стадии превращения пиридилтрифлатов **24а, в**к в *N*,*N*-диметиламинопиридины **31а, в-к** под действием ДМФА значительно снижает время реакции (метод δ), (схема 46, табл. 6).



(д); R = 5-Br, 2-N(CH₃)₂ (e); R = 5-NO₂, 2-N(CH₃)₂ (ж); R = 3-CN, 2-N(CH₃)₂ (з); R = 3,5-Br, 2-N(CH₃)₂ (и); R = 4-CH₃, 2-N(CH₃)₂ (к). Cxema 46

Так, например, превращение 2-пиридилтрифлата **20а** без микроволнового облучения (метод a), проходит за 5.5 ч. (табл. 5), в условиях микроволнового облучения (метод b) эта реакция проходит в течение 50 мин. (схема 46, табл. 6). Выходы целевых N,N-диметиламинопиридинов **31а, в–к** по методам a, b, как правило, превышают таковые, полученные при использовании галогенпиридинов в качестве исходных продуктов [91, 92]. На примере N,N-диметилпиридин-4-амина (DMAP) **31в** показано, что выход продукта не снижается с увеличенными количествами исходного субстрата (10 ммоль, табл. 6).

Разработанный однореакторный метод превращения аминопиридинов до *N*,*N*-диметиламинопиридинов через промежуточное образование пиридилтрифлатов позволяет успешно получать 2- и 4-*N*,*N*-диметилпиридины, как с донорными, так и акцепторными заместителями в ядре (табл. 6). Однако замещение NH₂-группы в 3-аминопиридине на *N*,*N*-диметильный радикал, как при простом нагревании, так и в условиях микроволнового облучения не

происходит. В этом случае образующийся в результате диазотирования пиридин-3-ил трифторметансульфонат **246** остается неизменным даже после 10 ч нагревания в ДМФА. Известно, что и у 3-галогенпиридинов не удается осуществить замещение галогена на диметиламиногруппу действием ДМФА в отсутствие катализаторов [91, 92, 102–104].

Таблица 6. Синтез *N*,*N*-диметиламинопиридинов **31а–и** через диазотирование аминопиридинов **20а–и** в ДМФА в присутствии TfOH с последующим нагревом в условиях микроволнового облучения (метод *b*).

Субстрат	Время, ч*	Продукт	Выход, %
	Сталия 2		(Лит.)
NH ₂ 20a	0.83	N 31a	90 (92 [93])
NH ₂	0.83	N N	92** (69
№ 20в	0.05	^м 31в	[92])
СІ N NH ₂ 20г	3.3		91 (85 [94])
NH ₂ 20д	1.6	<mark></mark> 31д	81 (63 [105])
Br NH ₂ 20e	3	Br	87 (82 [106])
^{0₂NNH₂20ж}	0.83	^{О2} N N 31ж	98 (76 [92])
CN N NH ₂ 203	0.83		94 (73 [92])
Вг Вг NH ₂ 20и	2	Вr N N 31и	78 (77 [107])

Продолжение таблицы 6.



*Диазотирование аминопиридинов **20а, в-к** (стадия 1) проводилась в течение 3 ч. **Выход приведен для загрузки 10 ммол 4-аминопиридина.

Таким образом, мы впервые показали, что трифторметансульфонатная группа в положениях C² и C⁴ пиридинового кольца может легко замещаться на ДМΦА диметиламиногруппу при нагревании В с образованием соответствующих *N*,*N*-диметиламинопиридинов. При этом реакция протекает быстрее, чем с использованием галогенпиридинов в качестве исходных субстратов. Обнаруженное свойство позволило разработать однореакторный метод получения 2- и 4-N, N-диметиламинопиридинов через дизотирование 2и 4-аминопиридинов в ДМФА в присутствии трифторметансульфокислоты при комнатной температуре с последующим быстрым нагреванием в условиях микроволнового облучения реакционных масс без выделения промежуточных пиридилтрифлатов. Предлагаемый метод обеспечивает хорошие выходы целевых *N*,*N*-диметиламинопиридинов И является альтернативой DMAP существующим методам синтеза катализатора, широко используемого в органическом синтезе.

Подводя итог, можно констатировать следующее. Установлено, что диазотирование аминопиридинов в присутствии камфорасульфокислоты, как и в случае использования других сульфокислот (*n*-толуолсульфокислоты, трифторметансульфокислоты) приводит к образованию не пиридиниевых солей диазония, а к пиридиновым эфирам камфорасульфокислоты. Другими словами, образование пиридинилсульфонатов в этих условиях носит общий характер.

Установлено, что пиридинил сульфонаты в условиях алкоголиза разрушаются по связи O-S, что первоначально приводит к образованию гидроксипиридинов и алкилэфиров сульфокислот. Особенностью поведения

пиридинилкамфорасульфонатов в этом процессе является возможность реагировать по двум параллельным маршрутам, что, по-видимому, является причиной их повышенной реакционной способности в алкоголизе.

Установлено, что направления реакций пиридинилсульфонатов с ДМФА сильно зависят от природы сульфоната. Пиридинилкамфорасульфонаты, как и в случае алкоголиза, первоначально превращаются в гидроксипиридины. Пиридинилтозилаты наряду со смолообразными соединениями обнаруживают продукты арилирования. Пиридинилтрифлаты вступают в нуклеофильное замещение, давая *N*,*N*диметиламинопроизводные – ценные продукты органического синтеза.

2.4. Диазотирование аминопиридинов в растворе 1,1,1,3,3,3гексафторпропан-2-ола - общий метод синтеза гексафторизопропилоксипиридинов [108]

В предыдущем разделе было показано, что аминопиридины диазотируются в присутствии сульфокислот, однако продуктом реакции являются не соли диазония, а соответствующие сульфонаты, которые представляют интерес для органической химии в качестве удобных полупродуктов, способных вступать в реакции нуклеофильного замещения, кросс-сочетания и т.д. Данная реакция является общей для сульфокислот в ряду π-дефицитных аминогетероциклов [10–12, 74]. Однако, неизвестно как данная реакция будет проходить в присутствии других, более слабых Бренстедовских кислот.

1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол (ГФИП), вследствие электроноакцепторных свойств групп CF₃, обладает относительно кислотным характером (pKa = 9.3) [109]. Можно предположить, что диазотирование аминопиридинов в растворе ГФИП будет обеспечивать образование гексафторизопропилоксипиридинов. Здесь необходимо отметить, что ароматические и особенно гетероароматические эфиры ГФИП находят пирокое применение [110–113], в частности, в качестве контрастных агентов для ¹⁹F MPT [114, 115]. При этом, эфиры ГФИП пиридинового скелета

48

являются относительно малоизвестными соединениями и все методы их получения базируются на нуклеофильном замещении пиридингалогенов действием ГФИП [116] (схема 47). По понятным причинам замещение проводят только по 2-му и 4-му положениям гетероцикла [116–119].



Таким образом, целью данного этапа работы было исследование поведения аминопириднов в условиях реакции диазотирования в отсутствии кислот в растворе ГФИП.

Мы впервые показали, что 2-, 3-, и 4-аминопиридины **20а-д, ж, з, л-п** в растворах ГФИП подвергаются диазотированию действием *t*-BuONO и *in situ* последующему замещению диазониевой группы на остаток ГФИП с образованием эфиров **32а-д, ж, з, л-п** (Схема 48, таблица 7).



Схема 48

Таблица 7. Результаты диазотирования аминпириднов **20а-д, ж, з, л-п** под действием 1.2 экв. *t*-BuONO в ГФИП.

Исходный амин	Эфир	Время, ч	Выход, %
NH ₂ 20a	N OCH(CF ₃) ₂ 32a	2	0 (95 ^a)
NH2 206	OCH(CF ₃) ₂ N 326	2	83
NH2 N 20в	ОСН(СF ₃) ₂ N 32в	2	62

Продолжение таблицы 7.



^а выход по ГХ; ^b смесь продуктов; ^c 3.6 экв. *t*-BuONO.

В отличие от нуклеофильного замещения галогенов по схеме 47 предлагаемый метод позволил впервые получить пиридины и хинолины с остатком ГФИП в положении 3 (соединения **326**, **o**). Кроме того, образование эфиров **32а-д**, **ж**, **з**, **л-п** протекает в более мягких температурных условиях и за более короткое время.

После прибавления *t*-BuONO к раствору аминопиридинов **20а-д, ж, з, лп** в ГФИП фиксируется выделение газа N₂. В случае **206, о** фиксируется появление интермедиатов диазониевой природы через положительную пробу с 2-нафтолом, и их исчезновение к концу реакции (отрицательная проба с 2нафтолом).

Скорости реакций образования и аналитические выходы эфиров 32а-д, ж, з, л-п мало зависят от строения исходных аминопиридинов. При этом оказалось, что 2-гексфторизопропилоксипиридины обладают повышенной летучестью и отгоняются вместе с растворителями в ходе выделения (см. экспериментальную часть), что снижает их препаративные выходы. Особенно высокой летучестью обладают эфиры 32а и 32д, которые дистиллируется совместно с ГФИП и гексаном. Нами были предприняты попытки выделения эфиров 32а и 32д из раствора в гексане в виде гидрохлорида действием газообразного HCl или N-оксида окислением *мета*-хлорнадбензойной кислотой. Однако, это не привели к успеху. Отметим, что в работе [116] эфир 32а также не удалось получить, возможно, по указанным выше причинам. Таким образом, идентификацию 2-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2ил)оксипиридин (32a)И 2-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)-6метилпиридин (32д) проводили методами ГХ-МС, ВЭЖХ-МС и ЯМР из раствора ГФИП.

Не удалось также препаративно получить 4-((1,1,1,3,3,3гексафторпропан-2-ил)окси)никотиновую кислоту **32н** из 4-никотиновой кислоты **20н**. В этом случае образуется сложная смесь продуктов, в составе которой методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС удалось идентифицировать, помимо ожидаемого эфира **32н**, ряд других производных ГФИП пиридинового строения **326**, в и **33** (схема 49)



Схема 49

Возможно, образование 4- и 3-изомеров эфиров ГФИП **326,в** указывает на промежуточное генерирование 3,4-дидегидропиридина **34** и последующие его превращения по схеме 50





Аргументом в подтверждение схемы 50 является сходное образование бензина в ходе диазотирования 2-аминобензойной кислоты в серной кислоте [1]. Известно также, что 3,4-дидегидропиридина зафиксирован при фотолизе пиридн-3-диазо-4-карбоксилата [120, 121].

Далее мы попытались распространить разработанный метод синтеза эфиров ГФИП на ароматические амины. Оказалось, что анилины **35а**, **б** диазотируются действием *t*-BuONO в растворах ГФИП подобно аминопиридинам **32а-д**, **ж**, **з**, **л-п**, но образующиеся интермедиаты

диазониевой природы (положительная пробы с 2-нафтолом) при комнатной температуре не превращаются в соответствующие эфиры фенолов и ГФИП **36а, б**. Разложение диазониевых интермедиатов в этих случаях происходят лишь в результате нагревания реакционных смесей при 60°C в течение 4-7 часов. При этом образуются неразделяемые смеси продуктов, в которых методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС зафиксированы эфиры **36а, б** диарилдиазены (**37а, б**) 4-RC₆H₄N=NC₆H₄-4-R и ряд не идентифицированных продуктов (схема 51)



Схема 51

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

Ранее было показано, что некоторые эфиры фенолов и ГФИП ArOCH(CF₃)₂ образуются в реакции арендиазоний тетрафторборатов ArN₂⁺ BF₄⁻ с ГФИП [122]. Однако и в этом случае реакция неселективна и сопровождается побочным образованием фтораренов [122].

Мы показали, что и некоторые арендиазоний трифлаты **38a**, **б** [21] могут реагировать с ГФИП, давая эфиры **36a**, **б**. Но, оказалось, что эта реакция (схема 52) сопровождается образованием большого количества побочных продуктов, среди которых идентифицированы арилтрифторметансульфонаты **39a**,**б** в количествах сравнимых с количествами эфиров **36a**,**б** (данные ГХ-МС).



R= MeO (36a,38a,39a), CI (366,386,396)

Схема 52

Важно также отметить, что превращения диазониевых солей **38a**, **б** протекают только при нагревании и за длительное время (60°С, 10-12 ч), т.е. в существенно более жестких условиях, чем реакции аминопиридинов по схеме 48 (табл. 7).

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

На данном этапе работы не ставилась цель детального исследования химизма реакции и строения промежуточных продуктов. Тем не менее косвенные данные (положительная проба на 2-нафтол) позволяют сделать предположение о диазониевом характере последних. При этом для основных объектов исследования – аминопиридинов – можно предполагать несколько типов диазониевых промежуточных продуктов: соли PyN_2^+ -OCH(CF₃)₂ (или их ковалентные формы $PyN=NOCH(CF_3)_2$) или PyN_2^+ NO₂⁻, PyN_2^+ NO₃⁻. Однако каково бы ни было строение пиридиндиазониевых продуктов – они неустойчивы, а потому задача поиска подходов для получения стабильных диазониевых солей пиридинового скелета не теряет своей актуальности.

Глава 3. Синтез и исследование 1-оксидопиридиндиазоний сульфонатов

Как обсуждалось в предыдущей главе, диазотирование аминопиридинов в присутствии сульфокислот приводит к получению не пиридиндиазоний сульфонатов, эфирам a к этих кислот пиридинилтозилатам, пиридинилтрифлатам пиридинилкамфорасульфонатам И В результате нестабильности диазониевых солей пиридинового строения. По той же диазотирование причине аминопиридинов В ацетонитриле дает пиридинилацетамиды [123].

Известно очень мало информации о диазониевых соединенений пиридин-1-оксидов. Недавно В нашей лаборатории показано, ЧТО аминопиридин-1-оксиды и аминохинолин-1-оксиды при диазотировании действием NaNO₂/p-TsOH/KI образуют смеси соответствующие иодированные производные пиридин-1-оксидов и хинолин-1-оксидов [60]. Вероятно, данная реакция проходит через промежуточное образование Nоксидопиридиндиазоний тозилатов, хотя они в работе [60] не выделялись. Относительная устойчивость N-оксидированных пиридиндиазониевых солей [43, В диазотатных растворах отмечалась ранее 124]. Однако В индивидуальном виде были выделены и исследованы только 1-оксидо-4тетрафторборат, 1-оксидо-2-пиридиндиазоний пиридиндиазоний тетрафторборат, 1-оксидо-2-хинолиндиазоний тетрафторборат [45].

В данной работе мы ставим цель получить ранее неизвестные 1оксидопиридиндиазоний сульфонаты (тозилаты, трифлаты, камфорасульфонаты), исследовать их молекулярную структуру и некоторые свойства.

3.1. Исследование реакций диазотирования аминопиридин-1оксидов

Мы впервые показали, что аминопиридин-1-оксиды (**40а-с**, **р**) в растворе уксусной кислоты в присутствии сульфокислот (TsOH, TfOH, CampSO₂OH)

диазотируются действием *трет*-бутилнитрита (*t*-BuONO) в течение часа при 5-12 °C. Однако оказалось, что природа образующихся продуктов и их свойства сильно зависят от строения исходных аминов и сульфокислот.

При диазотировании 4-аминопиридин-N-оксида (**40B**) в присутствии TsOH и TfOH выделены устойчивые кристаллические соединения, идентифицированные методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ВЭЖХ-МС и ESI MS как ранее неизвестные 4-пиридин-N-оксидиазоний трифлат (**41B**) и тозилат (**42B**) Схема 53 (таблица 8).



В ИК спектрах соединений 41в, 42в имеются полосы поглощения при 2292 и 2264 см⁻¹ соответственно, т.е. в области типичной для N≡N-связи диазониевых солей. В условиях ионизации электроспреем (ESI) N-оксидопиридиндиазоний-4 трифлат 41в образует солевые кластерные частицы $(C_5H_4NON_2^+)_n$ TfO⁻_{n-1}, состоящие из (n+1) диазониевых катионов и n-анионов (TfO⁻). Ранее подобные закономерности были обнаружены и для арендиазоний трифлатов [125]. В условиях анализа наблюдается образование свободных диазониевых катионов и продуктов их распада. Соотношение интенсивностей соответствующих линий N-оксопиридин катиона к N-оксопиридиндиазоний катиону в масс-спектрах свидетельствует о том, что арендиазоний катионы и N-оксопиридин-4-диазоний катион имеют сопоставимую стабильность (как в исходных MS1-спектрах, так и при фрагментации в ячейке соударений MS2-Для N-оксопиридин-4-диазоний спектрах). катиона основным путем фрагментации является отщепление молекулярного азота с образованием $[C_5H_4NO]^+$ арендиазоний сульфонатам катиона. аналогично И тетрафторборатам (рисунок 4). Дополнительным подтверждением строения диазоний трифлата **41в** является положительная «диазониевая» проба с 2нафтолом, а также его полное превращение в 4-иодпиридин-N-оксид при действии водного раствора KI и в 4-азидопиридин-N-оксид в реакции с NaN₃ (см. ниже).



MS2 fragmentation M/Z=105.05 and M/Z=122.04 Ecolision=1.00 eV

Рисунок 4. Степени диссоциации диазоний катионов $C_6H_5N_2^+$ и C_5H_4NO -4- N_2^+ .

Диазотирование 3-аминопиридин-1-оксида (**406**) в присутствии TsOH и TfOH протекает сходным образом и с полной конверсией исходного амина (схема 54). Однако при этом образуются маслообразные вещества (**416**, **426**), быстро разлагающиеся на воздухе. Из-за нестабильности мы не смогли провести их полный анализ и идентификацию. Удалось зарегистрировать только спектры ЯМР ¹Н и ИК. В спектрах ESI MS не наблюдаются линий, соответствующих диазокатиону, однако, возможно, что спектр регистрировал только продукты разложения. Тем не менее, диазониевая природа данных соединений подтверждена положительной пробой с 2-нафтолом, ИК полосами

поглощения при 2316 (**426**, TsO⁻) и 2302 см⁻¹ (**416**, TfO⁻), а также превращениями в 3-иодпиридин-N-оксид и в 4-азидопиридин-N-оксид (Схема 54). В таблице 8 приведены выходы и некоторые характеристики полученных соединений **426**, в **416**, в.



Схема 54

Таблица 8. Результаты диазотирования 3- и 4-аминопиридинов действием *t*-BuONO в присутствии TsOH и TfOH.

Субстрат	Продукт	Выход,	Т.пл., °С	ИК _{ν N≡N} ,
		%		см ⁻¹
NH ₂	N2 ⁺ TsO⁻ ⊥	88	128-129 c	2292
			разложением	
^Ó 40в	О 42в			
	N ₂ ⁺ TfO ⁻	61	124-126	2264
NH ₂	N2 ⁺ TsO ⁻	93	масло	2316
o⊓ 406	o 426			

Продолжение таблицы 8.

NH ₂	N ₂ ⁺ TfO ⁻	25	масло	2302
о́ 40б	416			

Таким образом, впервые установлено, что 3- и 4-аминопиридин-1оксиды при диазотировании *t*-BuONO в присутствии TsOH и TfOH образуют диазониевые соли. При этом 4-пиридиндиазоний-1-оксиды оказались намного более устойчивыми соединениями в сравнении с 3-пиридиндиазоний-1оксидами. Это обстоятельство диаметрально противоположно порядку стабильности диазониевых солей пиридина, у которых 3-диазонийпиридин более устойчив, чем 4-изомер, как отмечалось в литературном обзоре (раздел 1.1).

В случае диазотирования 2-аминопиридин-1-оксида (**40a**) в присутствии TsOH и TfOH в указанных выше условиях, наблюдалось иное направление реакции. Получались устойчивые кристаллические продукты (**41a, 42a**), дающие положительную диазониевую пробу с 2-нафтолом и полностью превращающиеся в 2-иодпиридин-1-оксид (**43a**) и 2-азидопиридин-N-оксид (**44a**) в реакциях с KI и NaN₃. В то же время, соединения (**41a, 42a**) не имели ИК-поглощения в характерной для солей дизония области - 2200-2300 см⁻¹ (рисунок 5), хотя по элементному составу отвечали соответствующим диазоний тозилату и трифлату.



Рисунок. 5. ИК-спектр 1-оксидопиридин-2-диазоний трифлата (41а).

Это дало основание приписать данным веществам структуру [1,2,3,5]оксотриазол[5,4-*a*]пиридиний-4 тозилата (**42a'**) и трифлата (**41a'**). Сходные по спектральным характеристикам и свойствам продукты оксотриазол-пиридиниевого строения (**41-42**д', **41-42**р') получены при диазотировании 6-метил- и 3-бром-2-аминопиридин-1-оксидов (схема 55).



Рисунок 6. Н¹ ЯМР- 1-оксидопиридин-2-диазоний трифлата (**41a**).

Судя по спектрам ЯМР (рисунок 6), все полученные соединения представляют собой индивидуальные продукты. Результаты суммированы в таблице 9.

Таблица 9. Результаты диазотирования 2-аминопиридин-N-оксидов.

Субстрат	Кислота	Продукт	Выход, %	Т.пл., °С
NH ₂ 0 40a	TsOH	$ \begin{array}{c c} & TsO^{-} \\ & N \\ & N \\ & O \\ & O \\ & N \\ & A2a \end{array} $	94	117-119

Продолжение таблицы 9.

NH ₂ 0 40a	TfOH	$ \begin{array}{c c} & TfO^{-} \\ & N \\ & N \\ & O^{-}N \\ & 41a \end{array} $	78	86-88
NH2 0 40 д	TsOH	⊕ ТsO ⁻ N N O-N 42д	79	121-122
Г	TfOH	тf0 ⁻ N N О-N 41д	80	91-92

Ранее опубликовано всего четыре примера получения подобных соединений в форме тетрафторборатов, диазотированием N-оксидов 2-аминопиридина, 4-аминопиридина, 2-аминоихинолина и аминоизохинолина в присутствии HBF₄ [45]. Данные тетрафторборатные соли проявляют «диазониевый» характер, вступая в реакцию азо-сочетания с фенолом и 2-нафтолом.

Соединения **41-42a', д', р'** можно рассматривать как особый тип, так называемых, «диазотатов», образующихся из диазониевых солей и находящихся с ними в равновесиях, которые зависят главным образом от pH (Схема 56) [1].

 $Ar - N \equiv N + RO^{-} \implies Ar - N = N - OR$ *диазотат Схема 56*

Известно, что диазотаты проявляют химические свойства, сходные со свойствами диазониевых солей (реагируют с КІ, давая арилиодиды, вступают в реакции азо-сочетания и др) [1]. Правда, далеко не всегда надежно установлено, реагирует ли при этом сам диазотат или находящаяся с ним в равновесии диазониевая соль.

Важно отметить, что при диазотировании 5-хлор- и 5-бром-2аминопиридин-1-оксидов (**40г**, **40е**) образуются смеси продуктов оксотриазолпиридиниевого строения (**41-42**г', **41-42**е') и диазониевые соли (**41-42**г, **41-42**е) (схема 57)



Присутствие в продуктах реакции солей диазония подтверждается полосами поглощения N≡N-связи в ИК-спектрах в области 2275 и 2272 см⁻¹ для R' =Cl и Br соответственно (рисунок 7).



Рисунок 7. ИК-спектры продуктов диазотирования 2-амино-5-хлор-пиридин-1-оксида (а) и 2-амино-5-бромпиридин-1-оксида (б)

Спектры ЯМР также указывают на наличие двух продуктов (рисунок 8). Так для 5-Cl- и 5-Br -производных (41г, 41е) соотношение диазониевой и оксотризальной форм составляет 1 : 2.



Рисунок 8. ¹Н ЯМР-спектры продуктов диазотирования 2-амино-5-хлорпиридин-1-оксида (а) и 2-амино-5-бромпиридин-1-оксида (б)

Большее содержание во всех случаях циклических оксотриазольных изомеров по сравнению с диазониевыми указывает на их большую термодинамическую стабильность, что будет обсуждаться в разделе 3.2.

В условиях ионизации электроспреем (ESI) установлено, что для солей диазония с диазо-группой в 2-положении цикла (**41-42a**, **41-42г**, **41-42д**, **41-42e**, **41-42p**), фрагментация всегда сопровождается одновременной потерей атомов азота диазониевой группы и атома кислорода N-O-группы. При этом нет линий, соответствующих потере отдельно кислорода, либо молекулярного азота, что свидетельствует о наличии сильного взаимодействия между атомами N-O этих групп. (рис. 9)



Рисунок 9. MS2 спектр фрагментации катионов (а) 6-MeC₅H₃NO-2-N₂⁺ и (б) 5-BrC₅H₃NO-2-N₂⁺.

Как и в случае ароматических диазоний сульфонатов [19, 21] все полученные в ходе исследований гетероароматические диазоний тозилаты и трифлаты (**41-42а-с, р**) продемонстрировали отличную растворимость как в воде, так и в органических полярных и умеренно полярных растворителях (AcOH, DMSO, DMF, MeCN, EtOH, CH₂Cl₂, CHCl₃, THF).

В заключении коротко отметим, что использование рацемата камфорасульфокислоты для диазотирования изомерных аминопиридин-1обнаружило принципиальных особенностей, оксидов не однако В индивидуальном виде удалось выделить лишь продукт диазотрования 2которому была приписана амино-1-оксида, оксотриазол-пиридиновая структура (данные ИК-, ЯМР-спектроскопии) (рисунок 10).



Рисунок 10. ИК-спектр и 1НЯМР-спект продукта диазотирования 2аминопиридин-1-оксида в присутствии рацемата камфорасульфокислоты.

N-оксидо-4-пиридиндиазоний камфорасульфонат (**45B**) всегда был загрязнен остатками камфорасульфокислоты. N-оксидо-3-пиридиндиазоний

камфорасульфонат (**456**) оказался устойчив только в диазотатном растворе, все попытки получить его в индивидуальном виде оказались безуспешными. Образование солей диазония **456-с** проводили опосредованно через реакцию иодо-де-диазонирования (схема 58).



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

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

2-аминопиридин-1-оксидов Диазотирование присутствии В сульфокислот приводит к преимущественному образованию оксотриазолпиридиний тозилатов, трифлатов, камфорасульфонатов. Полученные данные, с учетом ранних результатов по диазотированию под действием HBF₄. позволяют считать, что это направление имеет общий характер и не зависит от природы кислотного компонента реакций диазотирования. В то же время впервые показано, что строение 2-аминопиридин-1-оксидов влияет на образующихся соотношение циклических линейных И диазониевых продуктов.

3.2. Квантово-химическое исследование строения и реакционной способности диазониевых солей пиридинов и пиридин-N-оксидов

Известно достаточно много работ по исследованию строения ароматических диазониевых соединений квантово-химическими методами (см., например [126, 127]). В то же время, опубликовано лишь одно исследование 2-, 3- и 4-пиридиндиазоний-катиона квантовохимическим методом М06–2X/6–311+G(d,p) [71].

Мы провели квантово-химические исследования ряда диазониевых производных пиридина и N-оксипиридина в сравнении с некоторыми ароматическими диазоний-катионами методом b3lyp/aug-cc-pvdz, для расчетов в растворителе использовали подход СРСМ.

На рисунке 11 в качестве примера приведены вычисленные структуры пиридин-2-диазоний катиона **46** и N-оксипиридин-2-диазония **47**, а в таблице 10 даны вычисленные геометрические параметры исследованных соединений в сравнении с бензолдиазоний катионом **48a** и его замещенными **486,** в.



Рисунок 11. Пространственное строение пиридин-2-диазоний катиона 1a (46) и N-оксипиридин-2-диазония 2a (47) по данным квантово-химических расчетов методом b3lyp/aug-cc-pvdz

Таблица 10. Длины связей (Å) и частоты колебаний связей N≡N в ИКспектрах диазоний-катионов

Соединение	C-N	N≡N	$v N \equiv N, cm^{-1}$
N N2 ⁺ 46a	1.425	1.109	2370.6
N 466	1.379	1.114	2334.0
N2 ⁺ 46в	1.396	1.111	2365.6
⁺ N ₂ 0 ⁻ N 47a	1.363	1.116	2320.7
0 ^{-N} N ₂ ⁺ 476	1.387	1.113	2348.0
о ^{- N} 47в	1.363	1.119	2297.9
PhN_{2}^{+} 48a	1.382	1.114	2337.2
$4-NO_2C_6H_4N_2^+$ 486	1.389	1.113	2348.7
$4-MeOC_6H_4N_2^+$ 48 B	1.364	1.119	2297.3

Согласно расчетам, строение диазониевых катионов пиридинового ряда оказалось качественно сходным со строением ароматических арендиазонийкатионов. Диазониевые группы в соединениях пиридинового ряда **46а-в**, **47ав** также, как и в ароматических диазоний-катионах **48а-в** расположены в плоскости кольца с углом N-N-C близким к 180°.

Вычисленные длины связей С-N в пиридиндизазоний-катионах **46а-с** возрастают в следующем ряду **466** < **468** < **468**. Данное обстоятельство указывает на ослабление связи группы N_2^+ с пиридиновым ядром в положениях-2 и 4, что согласуется с известными фактами о неустойчивости 2-и 4-пиридиндиазониевых солей. В то же время связь С-N в 3-пиридиндиазоний

катионе **466** оказывается даже несколько короче, чем у бензолдиазоний катиона **48a**.

Сопоставление длин связей С-N в диазониевых производных пиридинов 46а-в и пиридин-N-оксидах 47а-в показывает, что NO группа в последних приводит к сильному укорочению контактов (упрочнению связей) между диазониевой группой N_2^+ и пиридиновым ядром. Связи С-N₂ в пиридин-Nоксидах 47а-в оказываются даже короче связей С-N арендиазоний-катионов 48а-в. При этом, в противоположность пиридиндиазоний-катионам 46а-в наиболее короткой оказывается связь С-N у N-оксипиридина с диазониевой группой в положениях 2 и 4 (соединения 47а,в).

Важно отметить, что удлинению связей С-N в изученном ряду в целом сопутствует укорочение связей N=N диазониевых групп, хотя строгая корреляция между этими параметрами отсутствует. Наиболее короткие связи N=N в соединениях **46а,в** приближаются по своей длине к связи N=N в молекуле азота (1.104 Å по данным расчета методом b3lyp/aug-cc-pvdz). Другими словами, слабо связанная с ядром N₂⁺ группа в пиридиндиазоний-катионах **46а,в** становится более «похожей» на свободную молекулу азота сравнительно с более устойчивыми диазоний-катионами. В соответствии с этим и частоты поглощения групп N₂⁺ в спектрах ИК для пиридинов **46а,в** оказываются наиболее высокими и приближенными к v N=N поглощению молекулярного азота (2444.1 см⁻¹ по данным расчета методом b3lyp/aug-cc-pvdz).

Наблюдается соответствие длин связей С-N с зарядами на атомах углерода пиридина и пиридин-N-оксида. На рисунке 12 приведены вычисленные заряды APT на атомах углерода этих молекул, которые показывают наивысшую электронную плотность в положении 3 пиридина и положениях 4 и 2 пиридин-N-оксида.



Рисунок 12. Распределение электронной плотности (заряды АРТ) на СН положениях пиридина и пиридин-N-оксида, вычисленное методом b3lyp/augcc-pvdz

Особый случай представляет N-оксипиридин-2-диазоний **47а**, поскольку, как было указано выше, он может существовать в циклической, или «оксотриазольной» форме (схема 59, см. также раздел 3.1).



Насколько нам известно, характеристики данного равновесия ранее не исследовались. Мы вычислили строение и термодинамические характеристики оксотриазола **49** квантово-химическим методом b3lyp/aug-ccpvdz в газовой фазе и воде. Пространственное строение оксатриазола **49** приведено на рисунке 13.



Рисунок 13. Пространственное строение оксотриазола **49**, вычисленное методом b3lyp/aug-cc-pvdz

Согласно расчетам, оксотриазол **49** в сравнении с диазоний-катионом **47а** оказался термодинамически более устойчивым, его свободная энергия ∆G на 3.50 ккал\моль ниже в газовой фазе, а в полярной водной среде эта разница снижается и составляет 2.31 ккал\моль. Таким образом, проведенные расчеты объясняют экспериментально установленный факт термодинамически более выгодного существования N-оксипиридин-2-диазония **47a** в форме оксотриазола **49** (глава 3.1).

Помимо структурных характеристик основных состояний (прежде всего – длины связей $R-N_2^+$), стабильность диазониевых соединений зависит от разницы их свободных энергий и энергий продуктов распада R^+ и N_2 , т.е. термодинамических факторов. В химии диазониевых солей давно установлена закономерность, согласно которой соли, дающие при распаде относительно устойчивые катионные интермедиаты R^+ , являются нестабильными. По этой причине алифатические диазониевые соединения Alk- N_2^+ в отличие от ароматических Ar- N_2^+ обычно неустойчивы и склонны к самопроизвольному распаду.

Мы вычислили энергии разрыва связи С-N (прочность связи) ряда диазониевых катионов пиридинового ряда **46а-в**, **47а-в** в сопоставлении с арендиазоний катионами **48а-в** (таблица 11) по следующему уравнению:

$\operatorname{Het}(\operatorname{Ar})-\operatorname{N_2}^+ \longrightarrow \operatorname{Het}(\operatorname{Ar})^+ + \operatorname{N_2}$

Получающиеся катионы Het(Ar)⁺ рассматривались в синглетном состоянии как наиболее устойчивом [71]

Таблица 11. Свободные энергии разрыва связей С-N диазоний-катионов **46а-в, 47а-в, 48а-в** вычисленные методом b3lyp/aug-cc-pvdz в газовой фазе (Δ G) и воде (Δ G H₂O), ккал/мол

Соединение	ΔG	$\Delta G H_2 O$
N N2 ⁺ 46a	-0.33	-1.85

13.99	15.12
10.05	11.00
10.85	11.00
15.10	15.98
19.96	21.99
35.95	31.36
19.74	17.95
22.80	21.46
27.55	24.49
	13.99 10.85 15.10 19.96 35.95 19.74 22.80 27.55

Продолжение таблицы 11.

Среди исследованных диазоний-катионов экспериментальные данные по энергии разрыва связи С-N известны только для бензолдиазониевых солей и они составляют 25-27 ккал/моль. С учетом того, что экспериментально исследовались диазониевые соли, а не свободный диазоний-катион **48a**, сходимость полученных нами теоретических результатов с экспериментальными значениями можно признать удовлетворительной.

В целом, для трех типов изученных диазоний-катионов наблюдается соответствие энергий, требуемых для дедиазонирования, с вычисленными длинами связей С-N (таблица 11). Наименьшие энергии гетеролиза пиридиндиазоний-катионов **46а-в**, соответствуют наиболее длинным связям С-N, а наибольшая энергия гетеролиза диазоний пиридин-N-оксидов сопутствует наиболее коротким связям С-N (кроме соединения **47а**). Данная особенность 2-диазонийпиридин-1-оксида **47а** связана с тем, что при отщеплении диазониевой группы образуется аномально стабилизированный карбокатион. Его повышенная стабилизация, вероятно, достигается за счет
участия атома кислорода соседнего к катиону N-O фрагмента, как показано на схеме:



Схема 60

Попытка оптимизации данного катиона привела к структуре, показанной на рисунке 14, в которой атом кислорода связан, как с атомом углерода в положении 2, так и атомом азота.

Рисунок 14. Структура интермедиата, получающего в результате гетеролиза N-оксипиридин-2-диазония, вычисленная методом b3lyp/aug-cc-pvdz

Судя по тому, что указанная структура имеет отрицательную частоту колебаний в ИК-спектре -218.5 см⁻¹, она является переходным состоянием гипотетической реакции переноса атома кислорода от азота к атому углерода. Однако следует учитывать, что в реальности диазоний-катион **47а** должен существовать в более термодинамически выгодной оксотриазольной форме **49**, как показано выше (схема 59).

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

обстоятельство. Следует подчеркнуть следующее важное Мы исследовали свободные диазоний-катионы, т.е. не учитывали влияние противоионов на строение и свойства диазониевых соединений. Такой подход является общепринятым В химии диазониевых солей, поскольку подразумевается их полная диссоциация в растворах. Это вполне оправдано для традиционных диазониевых солей, например, хлоридов, которые, как правило, получают в водных растворах и являются в этих условиях сильными электролитами. Однако появляется все больше примеров диазониевых солей, растворимых в слабо полярных или неполярных растворителях. К ним относятся арендиазоний тозилаты и трифлаты [4], а также, как показано в настоящей работе N-оксипиридиндиазониевые соли. Поэтому, на наш взгляд, целесообразно рассмотреть влияние природы противоионов на строение и свойства диазониевых солей.

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

Мы впервые провели квантово-химические расчеты ряда пиридин- и Nоксипиридиндиазониевых солей с разнообразными анионами – BF₄, TfO, TsO. На рисунке 15 приведено в качестве примера пространственное строение некоторых из этих соединений, а в таблице 12 даны ключевые структурные параметры данных солей – длины связей C-N и N≡N, валентные углы C-N-N, наиболее близкие контакты диазониевых групп с анионами, а также частоты колебаний v N≡N.



Рисунок 15. Пространственное строение пиридин-2-диазоний тозилата (a), пиридин-3-диазоний тетрафторбората (б), N-оксипиридин-4-диазоний трифлата (в)

Таблица 12. Структурные параметры диазониевых солей согласно методу b3lyp/aug-cc-pvdz

Соединение	C-N, Å	N-N,	Angle	Наименьшие	v N≡N,
		Å	X–N–N	расстояния	cm ⁻¹
				атомов N_2^+ и	
				групп Х-, Å	
	1.429	1.107	173.3	2.542, 2.650	2394.1
$N^{+}N_{2}^{+}BF_{4}^{-}$ 46a-BF ₄					
	1.420	1.116	176.0	2.342, 2.890	2302.8
$N^{+}N_{2}^{+}$ TsO- 46a-TsO-					
	1.435	1.106	169.9	2.596, 2.793	2398.6
^V N ⁺ N ₂ ⁺ TfO- 46a-TfO					
N2 ⁺	1.391	1.111	172.3	2.540, 2.652	2362.8
BF4 ⁻ 466-BF 4					
N2 ⁺	1.388	1.120	177.6	2.340, 2.854	2281.6
™ 1SU 400-1SU					

Продолжение таблицы 12.

N2 ⁺	1.390	1.110	170.7	2.701, 2.721	2369.3
N TfO ⁻ 465-TfO					
N2 ⁺	1.405	1.109	173.1	2.507, 2.623	2385.3
BF4 ⁻ 46B - BF 4					
N2 ⁺	1.400	1.121	174.2	2.259, 2.889	2272.2
П ТsO- 46в-ТsO					
N2 ⁺	1.409	1.109	168.0	2.491, 2.975	2375.1
N ТfO- 46в-ТfO					
*N ₂	1.374	1.112	173.1	2.507, 2.665	2351.8
0 ^{-N} BF4 ⁻ 47a-BF 4					
*N2	1.374	1.110	170.5	2.721, 2.727	2362.8
O ^{-N} TfO- 47a-TfO					
	1.398	1.110	174.2	2.492, 2.633	2371.0
0 ^{-N} N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻ 476-BF ₄					
	1.398	1.109	172.1	2.603, 2.745	2381.3
0^{-N} N_2^+ TfO ⁻ 476-TfO					
N2 ⁺	1.376	1.115	175.4	2.534, 2.673	2331.8
о ^{- Й} ВF ₄ - 47 в- В F ₄					
N2 ⁺	1.372	1.113	175.9	2.765, 2.779	2344.2
о ^{-N} ТfO- 47в-ТfO					
$PhN_{2}^{+}BF_{4}^{-}$ 48a-BF ₄	1.394	1.111	174.2	2.551, 2.675	2364.9
$PhN_2^+ TsO^- 48a-TsO$	1.392	1.119	176.5	2.344, 2.900	2282.2
$PhN_2^+ TfO^- 48a-TfO$	1.391	1.109	175.2	2.724, 2.790	2377.8

^а Результаты расчетов в воде, СРСМ метод

Вычисленные параметры строения пиридин- и N-оксипиридиндиазоний трифлатов и тозилатов оказываются близкими к опубликованным значениям PCA некоторых ароматических диазониевых солей с теми же анионами [19, 21].

Проведенные расчеты для диазоний тетрафторборатов, тозилатов и трифлатов показывают малые изменения пространственного строения при переходе от газовой фазы в полярные водные растворы, поэтому дальнейшее

обсуждение диазониевых солей с данными анионами будет проводиться на основании результатов расчетов в газовой фазе. Важно понять, каковы же главные структурные изменения диазоний-катионов **46-48** при образовании солей?

Из сравнения данных таблицах 11 и 12 можно сделать следующие основные заключения. Анионы в диазониевых солях в большинстве случаев удлиняют связи С-N и укорачивают N≡N связи в сравнении со свободными диазоний-катионами. Возможной причиной является некоторая «перекачка» избыточного заряда анионов Х⁻ на диазониевую группу и соответственно ослабление ее связывания с пиридиновым (бензольным) ядром.

Исключением из данной зависимости являются диазоний тозилат **46а-TsO**⁻, обе связи C-N и N=N у которого оказываются более длинными, чем у пиридин-2-диазоний катиона **46а**. Несмотря на возмущения, вносимые анионами, порядок изменений длин C-N связей в ряду изученных диазониевых солей остается тем же, что и в свободных диазоний-катионах и возрастает в следующем ряду: **47в-X** \leq **47а-X** < **466-X** < **476-X** < **46в-X** < **46а-X**. Т.е. и в диазониевых солях пиридин-N-оксиды (особенно 2- и 4-диазоний) имеют наиболее короткие (прочные) связи с диазониевой группой.

Мы также вычислили энергии диссоциации ряда диазониевых солей с различными анионами (таблица 13)

$$\operatorname{Het}(\operatorname{Ar})-\operatorname{N_2}^+ X^- \longrightarrow \operatorname{Het}(\operatorname{Ar})-\operatorname{N_2}^+ + X^-$$

Таблица 13. Свободные энергии диссоциации диазониевых солей $Het(Ar)N_2^+X^-$, вычисленные методом b3lyp/aug-cc-pvdz в газовой фазе (ΔG) и воде ($\Delta G H_2O$), ккал/мол.

Het (Ar)	Х	ΔG	$\Delta G H_2 O$
Pyridine-2 46a-BF4	BF4	116.91	-4.40
Pyridine-2 46a-TfO	TfO	75.90	-5.05
Pyridine-2 46a-TsO	TsO	83.62	-3.42

Продолжение таблицы 13.

		1	
Pyridine-3 466-BF4	BF4	118.27	-4.63
Pyridine-3 466-TfO	TfO	77.04	-5.49
Pyridine-3 466-TsO	TsO	85.18	-4.80
Pyridine-4 46B-BF ₄	BF4	119.03	-4.09
Pyridine-4 46B-TsO	TsO	86.94	-4.42
NO-Pyridine-2-N2+ 47a-BF4	BF4	117.92	-4.34
NO-Pyridine-2-N2+ 47a-TfO	TfO	76.61	-5.57
NO-Pyridine-3-N2+ 476-TfO	TfO	79.35	-6.72
PhN2+ 48a-BF4	BF4	113.84	-2.72
PhN2+ 48a-TfO	TfO	72.11	-4.99
PhN2+ 48a-TsO	TsO	79.61	-3.60

Вычисления показывают, что во всех случаях значения ΔG в газовой фазе имеют большие положительные величины, однако в водной среде диссоциация становится термодинамически выгодной за счет ожидаемо сильной сольватации заряженных частиц Ar(Het)N₂⁺ и X⁻.

Можно обоснованно полагать, что энергии сольватации в газовой фазе отражают силу связывания диазоний-катиона и аниона. Ранее эти величины в химии диазониевых солей были неизвестны. Согласно расчетам, для всех диазониевых солей сила связывания диазоний-катионов с анионами возрастает в следующем порядке: TfO < TsO < BF₄, который соответствует возрастанию нуклеофильности (таблица 13). В рядах диазониевых катионов наиболее слабые взаимодействия катион-анион имеют место для солей **48a**, а наиболее сильные для пиридин-4-диазония **46**в.

Наиболее важно отметить, что энергии диссоциации изученных диазониевых солей в неполярной среде намного превышают энергии разрыва связей С-N в диазоний-катионах (табл. 12 и 13). Данное обстоятельство заставляет предполагать, что в неполярных средах исследованные диазониевые соли могут вступать в реакции замещения диазониевой группы без предварительной диссоциации. Ранее в экспериментах ESI MS в газовой фазе были экспериментально продемонстрированы некоторые из подобных реакционных маршрутов [22].

Таким образом, впервые для ряда ароматических и гетероциклических диазониевых солей $Het(Ar)N_2^+ X^- (X=TfO, TsO, BF_4)$ 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 зависимости между реакционной способностью диазониевых солей, строением ароматического (гетероароматического) ядра и природой противоионов.

3.3. Исследование химических свойств 1-оксидопиридиндиазоний сульфонатов

Результаты теоретических исследований, представленных В 1позволяют предыдущем разделе, сделать вывод 0 TOM, что оксопиридиндиазоний сульфонаты должны демонстрировать химическое ароматических поведение, типичное для солей диазония. Об этом свидетельствуют и известные экспериментальные данные [63–66, 128].

Так, ранее в нашей лаборатории было показано, что аминопиридин-1оксиды и некоторые аминохинолин-1-оксиды легко вступают в реакцию диазотирования-иодо-де-диазонирования в воде в присутствии *p*толуолсульфокислоты, обеспечивая хорошие выходы соответствующих иодпроизводных [60].

В продолжении этих исследований мы показали, что диазотированиеиодирование аминопиридин-1-оксидов **40а-е** гладко проходит и в присутствии других сульфокислот (TsOH, CamphSO₃H) (схема 61, таблица 14). При этом в качестве растворителя может быть использована как вода, так и органические среды (MeCN, ДМСО, ДМФА, АсОН).



Выходы иодированных пиридин-1-оксидов (**43а-е**) сопоставимы с таковыми, полученными при использовании *n*-толуолсульфокислоты [60]. Таким образом, можно констатировать, что диазотирование-иодирование N-оксидов аминопиридинов в присутствии сульфокислот является эффективным методом синтеза иодопиридинов – ценных полупродуктов органического синтеза.

Таблица 14. Диазотирование-иодирование аминопиридин-1-оксидов **40а-е** в присутствии сульфокислот

		Выход	Тпл. (лит.),°С
		продукта, %	
Аминопиридин-1-	сульфоксислота		
оксид			
	TfOH	84	120-122 (119-121 [60])
$\stackrel{\text{``+}}{\overset{+}{\overset{-}}}_{O} \text{NH}_{2} (40a)$	CamphSO ₃ H	76	
NH ₂	TfOH	70	134-135 (130-132 [60])
[↓] + ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	CamphSO ₃ H	65	
NH ₂	TfOH	65	168-170 (170-171 [60])
+ N 1-	CamphSO ₃ H	62	-
о 40в			
Сі ,+ ,NH ₂ ,- 40г	TfOH	63	193-195 (192-194 [60])

Продолжение таблицы 14.

Г № NH ₂ 0 40 д	TfOH	60	141-142 (142-143 [60])
Br NH ₂ O 40e	TfOH	56	165-167(167-170 [60])

Действительно оказалось, что 1-оксопиридиндиазоний сульфонаты 40ае дают положительную пробу на 2-нафтол (реакция азосочетания), чего не наблюдалось при диазотировании аминопиридинов в присутствии сульфокислот.

Реакция де-диазонирования солей диазония под действием NaN₃ является надежным синтетическим приемом для получения арилазидов. Эта реакция успешно проходит как с индивидуальными солями диазония, так и с солями диазония, полученными in situ [21].

Известно, что некоторые N-оксиды аминопиридинов в результате последовательного диазотирования в соляной кислоте и дальнейшей обработкой NaN₃ с могут быть превращены в N-оксиды азидопиридинов с выходами от умеренных до хороших [63–66].

Мы показали, что 1-оксопиридин-2-амин **40a** в воде в присутствии стехиометрических количеств трифторметансульфокислоты в результате последовательного диазотирования-азидо-де-диазонирования превращается в советующий пиридиназид **44a** практически с количественным выходом (схема 62).



В этих же условиях 1-оксопиридин-4-амин **40**в давал трудно разделимую смесь 1-оксопиридин-4-азида **44**в и 4,4'-азо-бис(пиридин-1-оксида) **50**, с суммарным выходом 78% (схема 63).



Схема 63

1-Оксопиридин-3-амин **406** давал соответствующий азид, диазен и 1оксопиридил-3-трифлат (схема 64) (ГХ-МС).



Далее мы показали, что выходы всех изомерных пиридиназидов можно повысить, если в качестве исходного продукта использовать соль диазония в индивидуальном виде (схема 65, таблица 15). При этом мы не обнаружили принципиального различия в поведении между диазоний трифлатом, тозилатом и камфорасульфонатом (таблица 15).



Таблица 15. Синтез азидопиридин-1-оксидов **44а-е** из 1оксопиридиндиазоний сульфонатов **41-42**, **45**.

1-Оксидопири,	диндиазоний	Продукт	Выход, %	Выход, %
сульфонат				[лит.]
O-N-Pyr-N ₂ ⁺	X			
	-OTf (41a)		70	70 [64]
$ \begin{array}{ } \stackrel{\vee}{\overset{\vee}{\underset{}{}{}{}{}{}{}{\overset$	-OTs (42a)	N ^N N ₃	72	
0	-SO ₂ Camph (45a)	. 0	69	
N2 ⁺	-OTf (416)	N ₃	25	33 [63]
Ņ	-OTs (426)	Ņ	61	-
Ó	-SO ₂ Camph (456)	0	60	-
+ N ₂	-OTf (41B)	N ₃	40	37 [63]
	-OTs (42B)		35	
N O	-SO ₂ Camph (45 B)	Ó	33	-
CI	-OTf (41r)	CI	80	62 [64]
N_{1}^{+}	-ОТs (42г)	N N ₃	78	
	-SO ₂ Camph (45 г)	. 0	79	
N N2	-OTf (41 д)	N N3	69	72 [64]
Br	-OTf (41e)	Br	77	-
$N \rightarrow N_2$	-SO ₂ Camph (45e)	N N N N N N 3	76	
$ \begin{array}{c} $	-OTs (42p)	Br N N O	81	-

Ароматические соли диазония все чаще используются в качестве альтернативы иодаренам в палладий-катализируемых реакциях кросссочетания [129]. Так, например, арендиазония тозилаты и трифлаты легко вступают в реакцию Хека [19, 21]. При этом известны лишь единичные примеры использования солей диазония пиридинового строения в данных превращениях [130].

На примере модельного 1-оксопиридин-4-диазоний тозилата (**42в**) мы показали, что в присутствии Pd(OAc)₂ в этаноле происходит успешное арилирование стирола (схема 66), как и при использовании арендиазоний сульфонатов [19, 21].



Однако далее было установлено, что 1-оксопиридин-2-диазоний сульфонаты (**41-42a**, **г**, **д**, **45a**, **г**, **д**) в описываемых условиях ведут себя иначе: преимущественно происходит восстановление до пиридин-1-оксида (схема 67). Продукт С-С-сочетания фиксировался в количествах, не превышающих 15% (ГХ-МС).



Схема 67

На сегодняшний день у нас нет объяснений столь различного поведения 2- и 4-пиридиндиазониевых солей. При этом важно отметить, что подобные результаты наблюдались и ранее при использовании 1-оксопиридин-2(4)диазоний тетрафторборатов [130].

В настоящее время интенсивно ведутся исследования в области использования соединений кобальта как альтернативы комплексам палладия.

В частности, хлорид кобальта был успешно использован в реакции кросссочетания арил-и гетероарилгалогенидов с реагентами Гриньяра [131, 132].

Учитывая особенности поведения 1-оксипиридин-2-диазоний сульфонатов в Pd-катализируемой реакции Хека, описанной выше, мы исследовали поведение 1-оксо-6-метилпиридин-2-диазоний трифлата (**41**д) в реакции сочетания с реагентом Гриньяра в присутствии CoCl₂.

Необходимо отметить, что С-С-сочетание ароматических карбоциклических солей диазония с реагентами Гриньяра проходят исключительно в присутствии комплексов палладия; в отсутствие таковых наблюдается образование диазенов [133, 134].

Мы впервые показали, что 1-оксо-6-метилпиридин-2-диазоний трифлат 22д может взаимодействовать с (3-фенилпропил)цинк(II)бромидом в ТГФ в присутствии CoCl₂ с образованием продукта C-C-сочетания: 6-метил-2-(3фенилпропил)пиридин – 1-оксида (54) с выходом 81% (ГХ-МС, внутренний стандарт бифенил) (схема 68)



Ароматические карбоциклические соли диазония в описываемых условиях частично восстанавливались, основным же продуктом реакции являлось диазосоединение. Так, 3,5-дихлорфенилдиазоний трифлат **55** при взаимодействии с (4-метоксифенил)бромидом цинка **56** превращался в 1-(3,5-дихлорфенил)-2-(4-метоксифенил)диазен (**57**) (схема 69).



Далее мы показали, что 1-оксо-пиридин-2-диазоний трифлаты **41**д, е могут вступать в описываемое C-C-сочетание и без солей кобальта. Выделение азота начинается сразу при добавлении металлорганического соединения при T = -55°C (схема 70).



Таким образом, установлено, что N-оксиды пиридиндиазоний трифлаты в отличие от арендиазоний трифлатов при взаимодействии с реагентами Гриньяра могут вступать в некатализируемую реакцию C-C сочетания. Этот результат является еще более важным потому, что успешно реализуется sp2sp3-сочетание. Исследования в том направлении будут продолжены.

Продолжая исследование свойств синтезированных солей диазония пиридинового строения, мы впервые показали, что соли диазония **41-42a**, **45a** и **41-42b**, **45b** при взаимодействии с диэтиламином образуют ранее неизвестные триазены **59a** и **59b** с хорошими выходами (схема 71).

86





Структура триазенов **59а,в** доказывалась современными физикохимическими методами анализа – ИК-, ЯМР-спектроскопия, массспектрометрия.

В качестве примера на рисунках 16 и 17 представлены масс-спектр и ¹Н ЯМР-спектр соединения **59а**.



Рисунок 16. ГХ-МС спектр соединения 59а



Рисунок 17. ¹Н ЯМР-спектр соединения **59**а

Далее мы предприняли попытку провести последовательное диазотирование 2-аминопиридин 1-оксида (**40a**), и взаимодействие образующейся *in situ* солью диазония (**42a**) с диэтиамином (схема 72). В результате был получен триазен (**59a**) с выходом 44 %.



Полагаем, что данный подход перспективен, но требует доработки с целью повышения выхода целевого продукта.

На основании проведенных экспериментов, можно констатировать, что 1-оксидопиридиндиазоний сульфонаты (**41-42**, **45**) в типичных для солей диазония реакциях (иодо-де-диазонирования, азидо-де-диазонирования,

88

взаимодействие с аминами) ведут себя подобно ароматическим диазоний сульфонатам.

Глава 4. Экспериментальная часть

Хромато-масс-спектры регистрировали на газовом хроматографе Agilent Technologies 7890A GC System с масс-селективным детектором Agilent 5975C (70 эВ) газ-носитель – гелий, колонка HP-5MS UI (30 m X 0,25 mm), 1–3 мин: 70°С, 3–17 мин: 70 - 280°С (15°С/мин), 17–22 мин: 280°С. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С снимали на приборе Bruker AVANCE III HD (рабочая частота $^{1}\text{H} - 400$ MГц, ${}^{13}C - 100$ MГц) и NMReady-60PRO (рабочая частота ${}^{1}H - 60$ МГц, ${}^{13}C -$ 15 МГц). Для записи спектров ЯМР ¹⁹F использовали последовательность с развязкой по протонам. Температуры плавления полученных соединений были установлены с помощью прибора METTLER TOLEDO MP 50. ИКспектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Agilent Cary 630 в твердых образцах и растворах (область 800-4000 см⁻¹). Оборудование для проведения органического синтеза – микроволновый реактор СЕМ на базе модуля Discover labmate, с частотой излучения 2455 МГц. УФ-спектры регистрировали на двулучевом спектрофотометре SPECORD® 250 PLUS. LC-HRMS (ESI, APCI) проводился на хроматографе Agilent Infnity с массдетектором AccurateMass QTOF 6530.

Контроль за ходом и окончанием реакций производился с помощью ГХ-МС и ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ. Обнаружение пятен проводилось с помощью УФ-лампы с длиной волны 254 нм.

Общая методика получения пиридин-2-илкамфорсульфонаты 21аж. Смесь аминопиридина (3 ммоль) и камфорсульфокислоты (2,088 г, 9 ммоль) растирали в ступке в присутствии 1 мл H₂O до образования гомогенной смеси. К смеси добавляли NaNO₂ (0,414 г, 6 ммоль) при постоянном растирании в течение 5 мин. Реакционную массу оставляли в течение времени, указанном в таблице 4. Контроль реакции вели по TCX (элюент этилацетат–гексан, 3:1). Реакционную массу разбавляли H₂O (40 мл), и обрабатывали 10%-ным водным NaHCO₃ (10 мл) до pH = 8.0. Выпавший осадок пиридинилкамфорсульфоната отфильтровали и промывали H₂O. Сушили в эксикаторе под вакуумом, при необходимости переосаждали из ацетона. **Пиридин-2-илкамфорсульфонат (21а)**. Выход 0,139 г (45%), белый порошок, т. пл. 97-98°С.

ИК спектр, v, см⁻¹: 2963-2920 (CH), 1742 с (C=O), 1366 с (SO₂), 1157 с (SO₂), 1053-784 (S-O-C).

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.97 с (3H, CH₃), 1.19 с (3H, CH₃), 1.48 уш.с (1H, CH₂), 1.80 уш.с (1H, CH₂), 2.00 д (1H, *J* 20 Гц), 2.11 – 2.16 м (2H, CH₂), 2.43 – 2.56 м (2H, CH₂), 3.8 д (1H, CH₂, *J* 16 Гц), 4.19 д (1H, CH₂, *J* 16 Гц), 7.16 – 7.30 м (2H), 7.84 – 7.85 м (1H), 8.39 уш.с (1H).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 19.79, 19.98, 25.24, 26.95, 42.54, 42.89, 48.04, 50.60, 58.40, 115.93, 122.73, 140.45, 148.16, 157.48, 214.10.

Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн.}, %): 166 (16) [M⁺ - SO₂, - Pyr], 151 (18), 138 (76), 123 (100), 109 (23), 95 (82), 81 (34), 67 (54), 55 (32). Вычислено для C₁₅H₁₉NO₄S, %: C 58.23; H 6.19; N 4.53; S 10.36. Найдено, %: C 57.53; H 6.33; N 4.48; S 10.41.

Пиридин-3-илкамфорсульфонат (216). Выход 0,216 г (70%), белый порошок, т. пл. 112-113°С.

ИК спектр, v, см⁻¹: 2967-2893 (CH), 1744 с (C=O), 1355 с (SO₂), 1157 с (SO₂), 1025-798 (S-O-C).

Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО d₆), δ, м.д.: 0.84 с (3H, CH₃), 1.04 с (3H, CH₃), 1.40 – 1.50 м (1H, CH₂), 1.57 – 1.69 м (1H, CH₂), 1.98 д (1H, *J* 20 Гц), 2.09 с (1H), 2.09 – 2.10 м (2H), 3.68 д (1H, CH₂, *J* 16 Гц), 3.765 д (1H, CH₂, *J* 16 Гц), 7.56 – 7.59 м (1H), 7.88 д (1H, *J* 8 Гц), 8.6 д (1H, *J* 8 Гц), 8.64 с (1H).

Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО d₆), δ, м.д.: 19.14. 19.19, 25.02, 26.28, 41.93, 42.15, 47.79, 48.13, 57.56, 125.06, 130.24, 143.70, 146.08, 148.40, 213.49.

Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн.}, %): 215 (98) [M⁺ - РугО], 151 (36), 133 (10), 123 (62), 109 (100), 95 (31), 81 (81), 67 (48), 55 (22).

Вычислено для C₁₅H₁₉NO₄S, %: C 58.23; H 6.19; N 4.53; S 10.36. Найдено, %: C 57,37; H 6,25; N 4,39; S 10,46.

Пиридин-4-илкамфорсульфонат (21в). Выход 0,17 г (55%), белый порошок, т. пл. 85°С с разложением.

ИК спектр, v, см⁻¹: 2973-2908 (СН), 1741 с (С=О), 1373 с (SO₂), 1159 с (SO₂), 1050-781 (S-O-С).

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 с (3H, CH₃), 1.13 с (3H, CH₃), 1.44 – 1.54 м (1H, CH₂), 1.80 – 1.70 м (1H, CH₂), 1.99 д (*J* 20 Гц, 1H), 2.03 – 2.18 м (2H, CH₂), 2.38 – 2.53 м (2H, CH₂), 3.26 д (1H, CH₂, *J* 16 Гц), 3.85 д (1H, *J* 12 Гц), 7.38 д (2H, *J* 4 Гц), 8.73 д (2H, *J* 8 Гц).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д. (Ј, Гц): 19.80, 19.90, 25.28, 26.97, 42.53, 42.92, 48.25, 49.20, 58.24, 116.95, 213.78.

Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн.}, %): 215 (88) [M⁺ - РугО], 151 (32), 133 (11), 123 (50), 109 (100), 95 (30), 81 (80), 67 (50), 55 (32).

Вычислено для C₁₅H₁₉NO₄S, %: C 58.23; H 6.19; N 4.53; S 10.36. Найдено, %: C 55,14; H 6,27; N 4,62; S 10,15.

5-Хлорпиридин-2-илкамфорсульфонат (21г). Выход 0,171 г (50%), белый порошок, т. пл. 102-103°С.

ИК спектр, v, см⁻¹: 2964 (CH), 1743 с (C=O), 1367 с (SO₂), 1158 с (SO₂), 1014-794 (S-O-C).

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.93 с (3H, CH₃), 1.15 с (3H, CH₃), 1.43 – 1.49 м (1H, CH₂), 1.73 – 1.80 м (1H, CH₂), 1.97 д (1H, *J* 20 Гц,), 2.04 – 2.16 м (2H), 2.37 – 2.54 м (2H), 3.69 д (1H, CH₂, *J* 12 Гц), 4.12 д (1H, CH₂, *J* 16 Гц), 7.11 д (1H, *J* 8 Гц), 7.76 – 7.79 (1H, *J* 8, 2.4 Гц,), 8.31 (1H, *J* 2.4 Гц).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 19.88. 20.06, 25.38, 27.04, 42.62, 43.01, 48.15, 50.75, 58.49, 117.10, 130.80, 140.24, 146.94, 155.70, 214.02.

Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн.}, %): 166 (16) [M⁺ - SO₂, - Pyr], 151 (16), 138 (72), 123 (100), 109 (22), 95 (74), 81 (31), 67 (45), 55 (29).

Вычислено для C₁₅H₁₈ClNO₄S, %: C 52.40; H 5.28; N 4.07; S 9.32. Найдено, %: C 53,26; H 5,29; N 3,99; S 9,41.

6-Метилпиридин-2-илкамфорсульфонат (21д). Выход 0,203 г (63%), белый порошок, т. пл. 130-131°С.

ИК спектр, v, см⁻¹: 2967 (СН), 1742 с (С=О), 1367 с (SO₂), 1161 с (SO₂), 1075-795 (S-O-C).

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.94 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 1.42 – 1.48 м (1H, CH₂), 1.73 – 1.80 м (1H, CH₂), 1.96 д (1H, *J* 16 Гц,), 2.04 – 2.14 м (2H), 2.38 – 2.45 м (1H), 2.50 – 2.58 м (4H), 3.86 д (1H, CH₂, *J* 12 Гц), 4.16 д (1H, *J* 16 Гц), 6.93 д (1H, *J* 8 Гц), 7.11 д (1H, *J* 8 Гц,), 7.70 – 7.66 м (1H).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 19.86, 20.11, 23.99, 25.24, 27.06, 42.64, 42.92, 48.13, 50.66, 58.47, 112.66, 122.24, 140.58, 156.82, 157.98, 214.13.

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 166 (15) [M⁺ - SO₂, - Pyr], 151 (17), 138 (75), 123 (100), 109 (26), 95 (89), 81 (38), 67 (58), 55 (36).

Вычислено для C₁₆H₂₁NO₄S, %: C 59.42; H 6.55; N 4.33; S 9.91. Найдено, %: C 59,14; H 6,38; N 4,20; S 10,14.

5-Бромпиридин-2-илкамфорсульфонат (21е). Выход 0,205 г (53%), белый порошок, т. пл. 107,5-108,5°С.

ИК спектр, v, см⁻¹: 2963 (CH), 1742 с (C=O), 1368 с (SO₂), 1157 с (SO₂), 1009-794 (S-O-C).

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.93 с (3H, CH₃), 1.15 с (3H, CH₃), 1.42 – 1.49 м (1H, CH₂), 1.72 – 1.79 м (1H, CH₂), 1.97 д (1H, *J* 20 Гц,), 2.03 – 2.16 м (2H), 2.28 – 2.54 м (2H), 3.68 д (1H, CH₂, *J* 16 Гц), 4.12 д (1H, CH₂, *J* 16 Гц), 7.06 д (1H, *J* 8 Гц,), 7.90 – 7.93 д.д (1H, *J* 8.6, 2.4 Гц,), 8.41 д (1H, *J* 2.4 Гц).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 19.77, 19.95, 25.27, 26.93, 42.51, 42.89, 48.05, 50.69, 58.38, 117.48, 118.73, 142.96, 149.13, 156.14, 213.92.

Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн.}, %): 166 (17) [M⁺ - SO₂, - Pyr], 151 (16), 138 (64), 123 (100), 109 (19), 95 (71), 81 (33), 67 (50), 55 (29).

Вычислено для C₁₅H₁₈BrNO₄S, %: C 46.40; H 4.67; N 3.61; S 8.26. Найдено, %: C 46,04; H 4,61; N 3,50; S 8,43.

5-Нитропиридин-2-илкамфорсульфонат (21ж). Выход 0,141 г (40%), белый порошок, т. пл. 86-87°С.

ИК спектр, v, см⁻¹: 2965-2890 (СН), 1736 с (С=О), 1355 с (SO₂), 1163 с (SO₂), 1011-759 (S-O-C).

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.95 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 1.45 – 1.52 м (1H, CH₂), 1.76 – 1.83 м (1H, CH₂), 1.99 д (1H, *J* 20 Гц,), 2.07 – 2.18 м

(2H), 2.40 – 2.53 м (2H), 3.74 д (1H, CH₂, *J* 12 Гц), 4.24 д (1H, CH₂, *J* 16 Гц), 7.28 д (1H, *J* 8.8 Гц,), 8.60 – 8.63 д.д (1H, *J* 8.8, 2.8 Гц,), 9.24 д (1H, *J* 2.8 Гц).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 19.78, 19.91, 25.40, 26.95, 42.49, 42.90, 48.15, 51.55, 58.49, 115.67, 135.85, 144.69, 160.64, 213.74.

Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн.}, %): 166 (13) [M⁺ - SO₂, - Pyr], 151 (15), 138 (79), 123 (100), 109 (25), 95 (83), 81 (35), 67 (58), 55 (31).

Вычислено для C₁₅H₁₈N₂O₆S, %: C 50.84; H 5.12; N 7.91; S 9.05. Найдено, %: C 50,79; H 5,25; N 7,83; S 8,96.

Взаимодействие пиридин-2-илкамфорсульфоната (21а) с бромистым изопропилом.

К раствору пиридин-2-илкамфорсульфоната **21а** (0,618 г, 2 ммоль) и изопропилбромида (1,23 г, 10 ммоль) в 4 мл ацетонитрила добавляли K₂CO₃ (0,552 г, 4 ммоль) и перемешивали при 60°С в течение 6 ч в микроволновом реакторе (1,3 Бар, 50 Вт). Далее к реакционной массе добавляли H₂O и экстрагировали хлористым метиленом (20 х 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли. Очистку технического продукта проводили флэш-хроматографией (элюент метанол – хлористый метилен, 50:2).

2-Изопропоксипиридин (29а). Выход 0,086 г (21%), желтое масло [135].

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.32 с (3H, CH₃), 1.34 с (3H, CH₃), 5.26-5.32 м (1H, CH), 6.66 д (*J* 8 Гц), 6.78-6.8 м (1H), 7.50-7.54 м (1H), 8.11-8.13 д.д. (*J*₁₂ 5.2 Гц, *J*₁₃ 1.2 Гц, 1H).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 22.16, 67.92, 111.74, 116.30, 138.63, 146.90, 163.53.

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 137 (14, М⁺), 122 (31), 95 (74), 79 (29), 67 (100), 51 (7).

1-Изопропилпиридин-2(1*H***)-он (296).** Выход 0,152 г (37%), желтое масло [136].

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.31 с (3H, CH₃), 1.33 с (3H, CH₃), 5.22-5.28 м (1H, CH), 6.18-6.22 (1H), 6.55 д (*J* 12 Гц, 1H), 7.24-7.32 м (2H).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 22.02, 46.26, 106.59, 120.70, 132.80, 138.72, 162.41.

Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн.}, %): 137 (50, М⁺), 120 (7), 109 (3), 95 (60), 78 (21), 67 (100), 51 (7).

Сравнение реакционной способности 5-хлорпиридин-2илсульфонатов 21г, 24г, 25г в реакции этанолиза методом внутреннего стандарта.

К раствору пиридинилсульфоната (0,5 ммоль) в 4 мл ацетонитрила добавляли K₂CO₃ (0,138 г, 1 ммоль), EtOH (0,3 мл, 5 ммоль) и 5 мг (0.03 ммоль) дифенила. Реакционную массу перемешивали 2 ч при 60°С, отбирая пробы каждые 60 мин. Концентрацию пиридинилсульфоната определяли с помощью ГХ-МС, методом внутреннего стандарта. Пробу для анализа готовили следующим образом: 0,15 мл реакционной массы выливали в 2,5 мл EtOAc, центрифугировали, жидкую фракцию анализировали.

Расчет концентрации 5-хлорпиридин-2-илсульфонатов **21г**, **24г**, **25**г проводили в соответствии с уравнением:

$$\mathbf{X} = \frac{\left(\frac{S_{\text{onp}}}{S_{\text{станд}}}\right)_{\text{проба}} \cdot \mathbf{C}_{\text{onp}}}{\left(\frac{S_{\text{onp}}}{S_{\text{станд}}}\right)_{\text{стандарт}}},$$

где X, моль/л – концентрация определяемого вещества в пробе; S_{опр} – площадь пика определяемого вещества; S_{станд} – площадь пика внутреннего стандарта; C_{опр}, моль/л – начальная концентрация определяемого вещества.

Взаимодействие пиридин-2-илкамфорсульфоната (21а) с 1,1,1,3,3,3гексафторпропан-2-олом. Реакцию и выделение технического продукта проводили по методике, описанной выше. Очистку технического продукта проводили флэш-хроматографией (элюент – гексан).

1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-илкамфорсульфонат (26). Выход 0,316 г (60%), желтое масло.

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 с (3H, CH₃), 1.13 с (3H, CH₃), 1.45-1.51 м (1H, CH₂), 1.7-1.77 м (1H, CH₂), 1.99 д (*J* 20 Гц, 1H), 2.05-2.17 м (2H), 2.35-2.46 м (2H), 3.24 д (*J* 16 Гц, 1H, CH₂), 3.80 д (*J* 12 Гц, 1H, CH₂), 5.30-5.38 м (1H, CH).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 19.73, 19.84, 25.38, 26.96, 42.47, 43.01, 48.14, 50.39, 58.20, 70.97-72.38 м (1С, (F₃C)₂CH-O-), 115.87-124.29 к (J=281 Гц).

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 382 (1, М⁺), 325 (1), 235 (1), 151 (64), 133 (11), 123 (46), 109 (100), 93 (29), 81 (60), 67 (27), 55 (11).

Взаимодействие пиридин-2-илкамфорсульфоната (21а) с 2нафтолом.

В нагретую до 70°С смесь 2-нафтола (0,2 мл 1,7 ммоль) и NaOH (0,072 г 1,8 ммоль) в 4 мл ацетонитрила по каплям вносили раствор пиридин-2илкамфорсульфоната **2a** (0,55 г 1,78 ммоль) в 2 мл ацетонитрила. Реакционную массу грели в течение 1 ч до исчезновения субстрата, TCX (элюент этилацетат – гексан, 3:1). Реакционную массу разбавляли водой, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили под вакуумом. Полученный нафталин-2-илкамфорсульфонат (**27**) не нуждался в дальнейшей очистке.

Нафталин-2-илкамфорсульфонат (27). Выход 0,511 г (84%), т. пл. 97,5-98,5°С (97°С [137]).

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.91 с (3H, CH₃), 1.18 с (3H, CH₃), 1.44-150 м (1H, CH₂), 1.73-1.80 м (1H, CH₂), 1.98 д (J=16 Гц, 1H), 2.05-2.16 м (2H), 2.40-2.46 м (1H), 2.56-2.63 м (1H), 3.26 д (*J* 12 Гц, 1H, CH₂), 3.89 (*J* 12 Гц, 1H, CH₂), 7.42 – 7.45 д.д. (*J*₁₂ 8,8 Гц, *J*₁₃ 2,4 Гц, 1H), 7.49-7.56 м (2H), 7.803 д (*J* 2 Гц, 1H), 7.85-7.90 (3H).

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 19.75, 20.02, 25.18, 25.18, 26.91, 42.50, 42.88, 47.62, 48.00, 58.21, 119.51, 121.01, 126.47, 127.05, 127.84, 127.98, 130.18, 131.98, 133.63, 146.85, 214.19.

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 358 (1, М⁺), 215 (25), 151 (19), 144 (100), 123 (27), 115 (44), 109 (38), 93 (8), 81 (26), 67 (15), 55 (6).

Результаты квантово-химических вычислений методом b3lyp в базисе aug-cc-pvdz

Center	Atomic	Atomic	Coor	dinates (Ang	(stroms)
Number	Number	Туре	Х	Y	Z
1	6	0	-1.879518	1.695589	-0.430646
2	6	0	-1.631583	0.205915	-0.113069
3	6	0	-3.706291	0.689112	0.726581
4	6	0	-3.275691	2.030016	0.094940
5	1	0	-3.231731	2.865004	0.802049
6	1	0	-3.909576	2.348618	-0.739072
7	6	0	-3.090915	-0.372773	-0.246456
8	6	0	-1.427312	0.237002	1.448651
9	1	0	-1.042010	-0.723814	1.790476
10	1	0	-0.696718	0.995353	1.739628
11	6	0	-2.856416	0.517712	2.006390
12	1	0	-3.211389	-0.313356	2.621194
13	1	0	-2.888794	1.415214	2.631984
14	1	0	-4.784775	0.592774	0.880457
15	6	0	-3.656491	-0.298792	-1.678982
16	1	0	-3.505810	0.666635	-2.170596
17	1	0	-3.199323	-1.062011	-2.318375
18	1	0	-4.733624	-0.499436	-1.665816
19	6	0	-3.249499	-1.823075	0.238769
20	1	0	-4.312137	-2.093336	0.243606
21	1	0	-2.736056	-2.517044	-0.434406
22	1	0	-2.853212	-2.001064	1.238836
23	8	0	-1.097853	2.454220	-0.968915
24	6	0	-0.533582	-0.359894	-1.013561
25	1	0	0.041811	0.453067	-1.467969
26	1	0	-0.948770	-0.963887	-1.826418
27	16	0	0.731302	-1.458696	-0.314434
28	8	0	0.121961	-2.476474	0.534065
29	8	0	1.646737	-1.814252	-1.394984
30	8	0	1.501053	-0.396815	0.732897
31	6	0	2.763924	0.104221	0.409538
32	6	0	2.847479	1.402354	-0.099444
33	6	0	5.016980	-0.173957	0.442174
34	6	0	4.123125	1.910597	-0.338078
35	1	0	1.949642	1.979636	-0.292184
36	- 6	0	5.233894	1,108260	-0.065153
.37	1	0	5.852361	-0.831394	0.670092
38	1	0	4.245332	2.915071	-0.731911
39	1	0	6.243820	1.464748	-0.238863
40	÷ 7	0	3.796615	-0.674112	0.683401
	·				

Координаты атомов оптимизированной структуры 21а

Standard orientation:

Координаты атомов оптимизированной структуры интермедиата

28a

Standard orientation:

1	6	0	0 151851	-1 518024	-1 244743
2	6	0	1 014506	-0 572111	-0 157907
2	6	0	1 62/889	-2 690374	0.137507
1	6	0	1.024009	-2 946070	-0 787316
т 5	1	0	-0 151651	-3 /97713	-0 589579
5	1	0	1 30/03/	-3 166757	-1 5910/3
0	1	0	2 370000	_1 3/7371	0 138246
8	6	0	0 169608	-0 866948	1 129/67
9	1	0	0.109000	-0 095306	1 8733/3
10	1	0	-0 901058	-0.817525	0 007112
11	1	0	0.901030	-2 273887	1 592304
12	1	0	1 1/2052	-2 239006	2 566095
13	1	0	_0 19/022	-2.230000	1 601133
1.4	1	0	-0.104922	2 51/511	1.001133
14	I 6	0	2.290703	-3.JI4JII -1 452705	-1 069509
16	1	0	2 939500	-1.706144	-1 009500
17	1	0	2.030300	-1.790144	-1.900095
1 0	1	0	1 120062	-0.470955	-1.277290
10	I G	0	4.130002	-2.132310	1 220/02
19	0	0	2 074070	-0.040041 1 CE10EC	1.550405
20	1	0	3.0/49/0	-1.051850	1.05/308
21	1	0	3.000233 2 E07011	0.015210	1.00///Z
22		0	2.38/011	-0.000015	2.194430
23	0	0	-0.038013	-1.208/15	-2.308803
24	0	0	0.879193	0.863462	-0.668483
25	1	0	-0.186286	1.1623/1	-0.551382
20		0	1.143861	0.955465	-1.724401
27	10	0	1.790314	2.196/86	U.12/936 1 E02070
28	ð O	0	1.810337	2.072527	L.382870
29	8	0	1.43/3/0	3.4/1360	-0.511145
30	8	0	-2.038028	1.444262	-0.155869
31	6	0	-3.125/93	0.803965	-0.031021
32	6	0	-4.409009	1.45////	-0.194231
33	6	0	-4.282952	-1.192043	0.40141/
34	6	0	-5.58/06/	0.753802	-0.052/94
35	l C	0	-4.401289	2.518002	-0.432354
36	6	0	-5.548485	-0.622198	0.255920
3 / 2 0	1	U	-4.204483	-2.25/003	0.6412/9
38	1	U	-6.543958	1.261020	-0.180488
39	1	U	-6.450054	-1.2163/9	0.3/5531
40	/	U	-3.118649	-0.54//98	0.2/2629
4⊥ 4 0	8	U	3.3/2852	1.910008	-0.38108/
42	Ţ	U	3.5633/8	2.633961	-1.00/661

Координаты атомов оптимизированной структуры интермедиата

28а в H₂O (модель СРСМ)

btai					
Center	Atomic	Atomic	Coord	dinates (Angs	stroms)
Number	Number	Туре	Х	Y	Ζ
1	6	0	-0.614253	-1.758272	0.757200
2	6	0	-1.323962	-0.595680	0.026580
3	6	0	-2.648299	-2.441191	-0.259947
4	6	0	-1.485228	-2.995973	0.580792
5	1	0	-0.920589	-3.797688	0.093075
6	1	0	-1.790696	-3.366590	1.564661
7	6	0	-2.833773	-0.986177	0.296532

Standard orientation:

8	6	0	-1.142659	-0.977518	-1.486369
9	1	0	-1.427720	-0.129634	-2.111470
10	1	0	-0.097616	-1.208387	-1.712195
11	6	0	-2.091204	-2.199082	-1.683391
12	1	0	-2.888142	-1.973586	-2.396065
13	1	0	-1.560695	-3.079026	-2.059302
14	1	0	-3.555613	-3.049350	-0.224518
15	6	0	-3.229070	-0.925321	1.784247
16	1	0	-2.527627	-1.432071	2.452969
17	1	0	-3.302699	0.115322	2.115534
18	1	0	-4.212664	-1.386288	1.928123
19	6	0	-3.896719	-0.208940	-0.502813
20	1	0	-4.835671	-0.774898	-0.478408
21	1	0	-4.088657	0.768531	-0.057363
22	1	0	-3.632546	-0.051964	-1.549607
23	8	0	0.444791	-1.695651	1.357521
24	6	0	-0.674578	0.712119	0.478963
25	1	0	0.378500	0.738499	0.153500
26	1	0	-0.691016	0.819637	1.567167
27	16	0	-1.288156	2.307067	-0.120970
28	8	0	-1.678805	2.248298	-1.531070
29	8	0	-0.345953	3.342567	0.328052
30	8	0	2.314276	0.938158	-0.759299
31	6	0	3.433511	0.419335	-0.412943
32	6	0	4.060507	0.741103	0.846414
33	6	0	5.236343	-1.012111	-0.871989
34	6	0	5.265166	0.164853	1.204489
35	1	0	3.558448	1.447017	1.502732
36	6	0	5.889806	-0.745217	0.328948
37	1	0	5.683824	-1.709673	-1.582199
38	1	0	5.726551	0.415127	2.157984
39	1	0	6.835074	-1.220922	0.569102
40	7	0	4.066020	-0.472205	-1.252741
41	8	0	-2.693373	2.554137	0.694701
42	1	0	-2.503115	3.016681	1.531468

Координаты атомов оптимизированной структуры 28б

Center	Atomic Number	Atomic	Coordinates (Angstroms)			
Number		Туре	Х	Y	Z	
1	 6	0	2.185978	0.977775	0.451457	
2	6	0	1.798105	-0.096982	-0.434915	
3	6	0	4.026250	-0.807657	-0.451494	
4	6	0	4.473425	0.204941	0.401061	
5	6	0	3.500076	1.115747	0.855556	
6	1	0	1.414443	1.664562	0.781397	
7	1	0	4.745914	-1.540395	-0.829993	
8	1	0	5.518072	0.275958	0.692106	
9	1	0	3.779278	1.931237	1.523691	
10	7	0	2.768061	-0.980411	-0.864286	
11	8	0	0.595711	-0.251334	-0.833252	
12	16	0	-1.721914	0.797666	-0.287504	
13	8	0	-1.018788	1.728270	0.578197	
14	8	0	-1.766341	0.787948	-1.745385	
15	6	0	-1.647214	-0.996769	0.427557	
16	9	0	-1.489269	-1.881250	-0.545554	
17	9	0	-0.712415	-1.104379	1.358320	

Standard orientation:

18	9	0	-2.837721	-1.274261	1.026354
19	8	0	-3.321685	1.095101	0.134187
20	1	0	-3.859752	0.845668	-0.634525

Координаты атомов оптимизированной структуры 286 в H₂O (модель СРСМ)

Center	Atomic	Atomic	Coordinates (Angstroms)		
Number	Number	Туре	Х	Y	Z
1	6	0	-2.940440	-0.190157	-0.035128
2	6	0	-3.748873	0.961945	-0.360100
3	6	0	-5.640813	-0.259124	0.309124
4	6	0	-4.916532	-1.402481	0.638691
5	6	0	-3.520527	-1.345620	0.453960
6	1	0	-1.866396	-0.122484	-0.185265
7	1	0	-6.724860	-0.256195	0.436676
8	1	0	-5.412997	-2.289162	1.019253
9	1	0	-2.899269	-2.206614	0.694199
10	7	0	-5.112777	0.881105	-0.167627
11	8	0	-3.231992	2.040207	-0.816695
12	16	0	2.361684	-0.570216	-0.603931
13	8	0	0.961483	-0.741911	-0.260578
14	8	0	2.804919	-0.153523	-1.927525
15	6	0	3.086585	0.654710	0.636614
16	9	0	2.536299	1.849940	0.414584
17	9	0	2.813416	0.258684	1.879557
18	9	0	4.408420	0.731500	0.469585
19	8	0	3.118050	-1.919685	-0.146683
20	1	0	3.946725	-2.047287	-0.649214

Standard orientation:

Общая методика синтеза *N*,*N*-диметиламинопиридинов 31а,в,г,ж,з из пиридилтрифлатов 5а,в,г,ж,з в ДМФА при 160°С. *а*. Раствор пиридилтрифторметансульфоната 24а,в,г,ж,з (2 ммоль) в 0.5 мл диметилформамида выдерживают при постоянном перемешивании и температуре 160°С в течение времени, указанном в табл. 1. Контроль за ходом реакции ведут методом TCX (элюент этилацетат–гексан, 1:3, *R*_f 0.2– 0.3) и ГХ-МС. Далее реакционную массу выливают в 40 мл воды, нейтрализуют водным раствором Na₂CO₃ (25%, 4 мл) и экстрагируют (50×3 мл) этилацетатом. Органический слой промывают 40 мл холодной воды, отделяют, высушивают над Na₂SO₄. Растворитель отгоняют. Очистку проводят флэш-хроматографией, элюент хлористый метилен (CH₂Cl₂). Общая методика синтеза *N*,*N*-диметиламинопиридинов 31а,в-к через диазотирование аминопиридинов 20а,в-к в ДМФА в присутствии TfOH с последующим нагревом в условиях микроволнового облучения. К охлажденному до 5°C раствору трифторметансульфокислоты (6 ммоль, 0.54 мл) в диметилформамиде (0.5 мл) добавляют в течение 10 минут при постоянном перемешивании предварительно растертую смесь аминопиридина (2 ммоль) и NaNO₂ (5 ммоль, 0.35 г). Далее реакцию продолжают при комнатной температуре в течение 3 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют методом TCX (элюент этилацетат–гексан, 3:1, *R*_f 0.68–0.72) и ГХ-МС. Затем к соответствующему пиридилтрифлату, полученному *in situ*, добавляют ДМФА (0.5 мл) и выдерживают при постоянном перемешивании в условиях микроволнового облучения при давлении 3 Бар и мощности 50 Вт. В течение времени, указанном в таблице 6.

Контроль за ходом реакции ведут методом TCX (элюент этилацетат– гексан, 1:3, $R_{\rm f}$ 0.2-0.3) и ГХ-МС. Выделение целевых продуктов **31а, в–к** проводили по методике, описанной выше.

N,*N*-диметилпиридин-2-амин (31а). Выход 0.219 г (90%), светложелтое масло (т. кип. 196°С [138]).

Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.99 с [6H, N(CH₃)₂], 6.41–6.46 м (2H, H^{3,5}), 7.33–7.37 м (1H, H⁴), 8.075 д (1H, H⁶, *J* 4.0).

Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 38.14 [N(CH₃)₂], 105.91 (C³), 111.42 (C⁵), 137.17 (C⁴), 147.72 (C⁶), 159.26 (C²).

N,*N*-диметипиридин-4-амин (31в). Выход 0.224 г (92%), белые кристаллы, т. пл. 108–110°С (109–111°С [92]).

Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.89 с [6H, N(CH₃)₂], 6.97 д (2H, H^{3,5}, *J* 8.0), 8.20 д (2H, H^{2,6}, *J* 8.0).

Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ м.д.: 36.56 [N(CH₃)₂], 107.01 (C^{3,5}), 139.27 (C^{2,6}), 162.65 (C⁴).

5-Хлор-*N***,***N***-диметилпиридин-2-амин (31г).** Выход 0.284 г (91%), желтое масло (т. пл. 26–27°С [139]).

Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.08 с [6H, N(CH₃)₂], 6.46 д (1H, H³, *J* 8.0), 7.4 д (1H, H⁴, *J* 8.0), 8.10 с (1H, H⁶).

Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 38.33 [N(CH₃)₂], 106.63 (C³), 118.54 (C⁵), 136.93 (C⁴), 145.87 (C⁶), 157.53 (C²).

6-Метил-*N***,***N***-диметилпиридин-2-амин (31д).** Выход 0.222 г (81%), светло-желтое масло (т. пл. 198–200°С [140]).

Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.41 с (3H, CH₃), 3.07 с [6H, N(CH₃)₂], 6.32 д (1H, H³, *J* 8.3), 6.41 д (1H, H⁵, *J* 7.5), 7.34 д.д (1H, H⁴, *J* 8.3, 7.5).

Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24.6 (CH₃), 37.9 [N(CH₃)₂], 102.4 (C³), 110.6 (C⁵), 137.3 (C⁴), 156.5 (C⁶), 159.1 (C²).

5-Бром-*N***,***N***-диметилпиридин-2-амин (31е).** Выход 0.349 г (87%), желтые кристаллы, т. пл. 40–41°С (т. пл. 39–41°С [99, 101]).

Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.04 с [6H, N(CH₃)₂], 6.38 д (1H, H³, *J* 9.0), 7.47 д.д (1H, H⁴, *J* 9.0, 2.5), 8.15 д (1H, H⁶, *J* 2.3).

Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 38.2 [N(CH₃)₂], 106.0 (C⁵), 107.3 (C³), 139.3 (C⁴), 148.3 (C⁶), 157.8 (C²).

5-Нитро-*N***,***N***-диметилпиридин-2-амин (31ж).** Выход 0.328 г (98%), желтые кристаллы, т. пл. 156–157°С (т. пл. 155–157°С [92]).

Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.26 с [6H, N(CH₃)₂], 6.49 д (1H, H³, *J* 8.0), 8.22 д (1H, H⁴, *J* 12.0), 9.07 с (1H, H⁶).

Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 38.55 [N(CH₃)₂], 104.33 (C³), 132.76 (C⁴), 134.60 (C⁵), 146.33 (C⁶), 160.63 (C²).

3-Карбонитрил-*N***,***N***-диметилпиридин-2-амин (313).** Выход 0.278 г (94%) темно-желтое масло, (т. кип. 265°С [141]).

Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.22 с [6H, N(CH₃)₂], 6.55 д.д (1H, H⁵, *J* 8.0, 4.0), 7.65 д.д (1H, H⁴, *J* 8.0, 4.0), 8.22 д.д (1H, H⁶, *J* 4.0, 4.0).

Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 40.37 [N(CH₃)₂], 91.09 (C³), 111.99 (C⁵), 119.17 (CN), 144.56 (C⁴), 151.72 (C⁶), 159.33 (C²).

3,5-Дибром-*N***,***N***-диметилпиридин-2-амин (31и).** Выход 0.436 (78%), желтые кристаллы, т. пл. 42–43°С (т. пл. 41–43°С [142]).

Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.97 с [6H, N(CH₃)₂], 7.86 д (1H, H⁴, *J* 2.4), 8.19 д (1H, H⁶, *J* 2.4).

Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 41.93 [N(CH₃)₂], 110.55 (C⁵), 110.68 (C³), 144.10 (C⁴), 146.64 (C⁶), 158.98 (C²).

4-Метил-*N***,***N***-диметилпиридин-2-амин (31к).** Выход 0.251 (92%), светло-желтое масло (т. кип. 225°С [86]).

Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.24 с (3H, CH₃), 3.05 с [6H, N(CH₃)₂], 6.31 с (1H, H³), 6.38 д (1H, H⁵, *J* 4.8), 8.03 д (1H, H⁶, *J* 5.2).

Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.5 (CH₃), 38.2 [N(CH₃)₂], 106.3 (C³), 113.2 (C⁵), 147.6 (C⁶), 148.0 (C⁴), 159.8 (C²).

Общая методика диазотирования аминопиридинов в ГФИП.

Аминопиридин (3 ммол) растворяли в ГФИП (9 мл) охладили до 5-10 °C. *t*-BuONO (3.6 ммол, 0.43 мл) добавляли по каплям при постоянном пермешивании. Реакционную массу перемешивали д при комнатной температуре до полного исчезновения исходного амина по TCX (EtOAc/reкcaн : 1/3) и по ГХ/МС. Затем растворитель отгонялся и эфиры (**326-г**, **ж-м**, **о**, **п**) чистились методом колоночной хроматографии, элюент – *н*-гексан, для продукта **13п** – 10% EtOAc/*n*-гексан Et₃N.

2-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)пиридн (32а). Раствор ГФИП.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.15 – 8.13 (м, 1Н), 7.83 – 7.79 (м, 1Н), 7.16 – 7.13 (м, 1Н), 7.01 (д, *J* = 8 Hz, 1Н), 6.26 (гепт, *J* = 6.0 Hz, 1Н).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -74.53 (c), -74.55 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 3.090 мин, *m/z*, (*I*_{отн}, %): 246 (7) [M+1], 245 (86) [M], 226 (12) [M-¹⁹F], 206 (3), 176 (8), 113 (2), 94 (1) [M-C₃F₆], 78 (100) [M-C₃F₆O], 69 (12) [CF₃], 66 (7), 51 (34).

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₈H₅F₆NO: 246.0348; найдено 246.0348.

2-((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси)-6-метилпиридн (326). Раствор ГФИП

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.70 (т, *J* = 8 Hz, 1H), 7.00 (д, *J* = 4 Hz, 1H), 6.78 (д, *J* = 12 Hz, 1H), 6.13 (п, *J* = 6 Hz, 1H), 2.47 (с, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -74.57 (c), -74.58 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 3.662 мин, *m/z*, (*I*_{отн}, %): 260 (3) [M+1], 259 (36) [M], 240 (10) [M-¹⁹F], 220 (15), 190 (66) [M-CF₃], 120 (5), 93 (100) [M-C₃F₆O].

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₉H₇F₆NO: 260.0505; найдено 260.0509.

4-((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси)пиридн (32в). Выход: 455.5 мг (62%); бесцветное масло.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.58 – 8.56 (м, 2H), 6.999 – 7.01 (м, 2H), 5.07 (гепт, *J* = 5.6 Hz, 1H).

¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 163.3, 151.8, 120.8 (к, *J* = 285.5), 111.4, 73.7 (п, *J* = 34.3).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -73.32 (c), -73.32 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 3.902 мин, *m*/*z*, (*I*_{отн}, %): 246 (7) [M+1], 245 (86) [M], 226 (12) [M-¹⁹F], 206 (3), 176 (8), 113 (2), 94 (1) [M-C₃F₆], 78 (100) [M-C₃F₆O], 69 (12) [CF₃], 66 (7), 51 (34).

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₈H₅F₆NO: 246.0348, найдено 246.0350.

3-((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси)пиридин (326). Выход: 609.1 мг (83%); бесцветное масло.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.48 (д, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.43 – 8.42 (м, 1H), 7.43 – 7.39 (м, 1H), 7.33 – 7.30 (м, 1H), 4.84 (гепт, *J* = 5.6 Hz, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 154.1, 146.2, 140.4, 124.7, 124.4, 121.0 (κ, *J* = 285.5 Hz), 77.4-75.5 (м).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -73.64 (c), -73.64 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 3.826 мин, *m*/*z*, (*I*_{отн}, %): 246 (5) [M+1], 245 (100) [M], 226 (9) [M-¹⁹F], 206 (2), 179 (2), 178 (2), 140 (2), 113 (4), 94 (19) [M-C₃F₆], 78 (41) [M-C₃F₆O], 69 (13) [CF₃], 66 (64), 51 (19).

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₈H₅F₆NO: 246.0348, найдено 246.0350.

2-((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси)-5-нитропиридн (32ж). Выход: 583 мг (67%); бесцветное масло.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.09 (д, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.55 (дд, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (д, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.58 (гепт, *J* = 6.0 Hz, 1H).

¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 163.1, 144.0, 141.8, 135.9, 120.8 (к, *J* = 282,8 Hz), 111.8, 68.7 (гепт, *J* = 34,5 Hz).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -73.21 (c), -73.29 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 7.299 мин, m/z, (*I*_{отн}, %): 290 (8) [M+], 271 (8) [M-F], 251 (13), 221 (100) [M-CF3], 205 (8) [M], 175 (8) [M-CF3-NO2], 151 (4) [M], 124 (74) [M-(CF3)2-CO], 93 (79) [M], 78 (22) [M], 66 (40) [M].

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₈H₄F₆N₂O₃: 291.0199, найдено 291.0197.

5-хлор-2-((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси)пиридин (32г). Выход: 669.2 мг (80%); бесцветное масло.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.12 (дд, *J* = 2.7, 0.6 Hz, 1H), 7.67 (дд, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (дд, *J* = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 6.48 (м, *J* = 6.2 Hz, 1H).

¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 158.6, 144.9, 140.2, 127.4, 121.2 (к, *J* = 292.8 Hz), 112.3, 68.18 (гепт, *J* = 34.3 Hz).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -73.65 (c), -73.67 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 4.832 мин, *m/z*, (*I*_{отн}, %): 279 (54) [M⁺], 260 (10) [M-F], 240 (27), 210 (89) [M-(CF₃)₂], 190 (2), 162 (3), 140 (12), 113 (100) [M-(CF₃)₂-CO], 100 (12), 78 (25) [M-(CF₃)₂-CO-Cl].

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₈H₄ClF₆NO: 279.9958, найдено 279.9954.

2-((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси)нитирл никотиновой кислоты (323). Выход: 510.8 мг (63%); бесцветное масло.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.40 (дд, *J* = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (дд, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (дд, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.53 (гепт, *J* = 6.1 Hz, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 150.0, 150.7, 144.4, 120.7 (κ, *J* = 282.8 Hz), 120.0, 113.3, 97.9, 68.5 (гепт, *J* = 34.8 Hz).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -73.19 (c), -73.20 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 6.693 мин, *m*/*z*, (*I*_{отн}, %): 270 (66) [M⁺], 251 (7) [M-F], 231 (24), 201 (8) [M-CF₃], 181 (3), 153 (2), 131 (2), 104 (100) [M-(CF₃)₂-CO], 76 (17), 69 (15), 64 (10).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ рассчитано для C₉H₄F₆N₂O: 271.0301; найдено 271.0303.

2-((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси) никотиновая кислота (**32**л). Выход: 849.5 мг (98%); белые кристалы; T_{пл} = 104-105°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.36 (д, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.29 (т, *J* = 4 Hz, 1H), 7.51 (с, широкий, 1H) 7.19 – 7.13 (м, 1H), 6.66 – 6.60 (м, 1H).

¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 168.4, 158.6, 150.9, 143.6, 121 (к, *J* = 282.8 Hz), 119.8, 113.9, 67.9 (п, *J* = 34.4 Hz).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -73.13 (c), -73.15 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 8.441 мин, *m/z*, (*I*_{отн}, %): 289 (50) [M⁺], 270 (13) [M-F], 250 (22), 224 (20), 205 (2), 176 (7), 146 (5), 123 (58) [M-(CF₃)₂-CO], 105 (7), 95 (35), 79 (100), 51 (12).

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₉H₅F₆NO₃: 290.0246; найдено 290.0243.

2,6-ди((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси)пиридин (32м). Выход: 308.1 мг (25%); белые кристалы; T_{пл} = 54-55°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.79 (т, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (д, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.95 (гепт, *J* = 6.0 Hz, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 158.4, 144.2, 121.0 (κ, *J* = 283.8 Hz), 106.0, 69.2 (π, *J* = 34.3 Hz). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -73.21 (c), -73.23 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 3.269 мин, *m/z*, (*I*_{отн}, %): 411 (89) [M⁺], 392 (38) [M-F], 372 (10), 342 (82) [M-(CF₃)₂], 302 (7), 272 (5), 245 (100), 205 (11), 176 (8), 93 (90), 69 (26), 66 (15).

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₁₁H₅F₁₂NO₂: 412.0201; найдено 412.0202.

3-((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси)хинолин (320). Выход: 663.7 мг (75%); бесцветное масло.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.80 (д, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.12 (д, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (д, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (м, 2H), 7.63-7.59 (м, 1H), 5.0 (гепт, *J* = 5.6 Hz, 1H).

¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 150.9, 145.2, 143.7, 129.3, 129.1, 128.2, 128.1, 127.4, 121 (к, J = 282.8 Hz), 119.7, 77.4 – 75.8 (м)

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -73.38 (c), -73.40 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 9.138 мин, *m*/*z*, (*I*_{отн}, %): 296 (8) [M+1], 295 (60) [M⁺], 226 (6) [M-CF₃], 144 (2) [M-C₃HF₆], 128 (7) [M-C₃HF₆O], 116 (100), 89 (38), 69 (7) [CF₃], 63 (10).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ рассчитано для C₁₂H₇F₆NO: 296.0505; найдено: 296.0508.

4-((1,1,1,3,3,3-гесафторпропан-2-ил)окси)-2-метилхинолин (32п). Выход: 602.8 мг (65%); белые кристалы; T_{пл} = 89-90°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (д, J = 8 Hz, 1H), 8.01 (д, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (т, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (т, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (с, 1H), 5.24 (гепт, J = 5.4 Hz, 1H), 2.74 (с, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 159.9, 159.8, 149.5, 130.9, 128.4, 126.2, 121.3, 121 (κ, *J* = 282.8 Hz), 119.3, 102.6, 74.1 (π, *J* = 34.2 Hz), 26.0.

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -73.14 (c), -73.16 (c).

GC–MS, 70 eV, rf 9.311 мин, *m/z*, (*I*_{отн}, %): 309 (100) [M⁺], 290 (6) [M-F], 154 (4), 130 (81), 103 (13), 77 (7), 69 (7).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M+H]⁺ рассчитано для C₁₃H₉F₆NO: 310.0661; найдено 310.0664.

Реакция арендиазоний трифлатов З8а,б с ГФИП.

Арендиазоний трифторметансульфонаты (1 ммол) растворили в ГФИП (5 мл). Реакционную массу перемешивали при 60°С до отрицательной пробы на 2-нафтол. После охлаждения до комнатной температуры реакционная масса растворяется смесью хлороформ/н-гексан 1:1 (50 мл) и пропускается через слой силикагеля. Растворитель отгоняли и получили слегка окрашенную смесь, в которой методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС идентифицировали эфиры **17а, 6** и **20а, 6**.

1-((1,1,1,3,3,3- гесафторпропан-2-ил)окси)-4-метоксибензол (36а) и 4метоксифенил трифторметансульфонат (39а)

(17а) GC–MS, 70 eV, rf 6.227 мин, m/z, (*I*_{отн}, %): 274 (36) [M], 123 (100) [M-(CF3)2CH], 95 (22) [M-(CF3)2CH-CO], 80 (6) [-(CF3)2CH-CO-CH3], 63 (6).

HRMS (APCI-TOF): *m*/*z* [M]⁺ рассчитано для C₁₀H₈F₆O₂: 274.0423, найдено 274.0435.

(**20a**) GC–MS, 70 eV, rf 8.070 мин, m/z, (*I*_{отн}, %): 256 (19) [M⁺], 123 (100) [M-SO₂CF₃], 95 (28), 69 (13) [CF₃].

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₈H₇F₃O₄S: 257.0090, найдено 257.0085.

1-хлор-4-((1,1,1,3,3,3- гесафторпропан-2-ил)окси)бензол (36б) и 4хлорфенил трифторметансульфонат (39б)

(176) GC–MS, 70 eV, rf 5.298 мин, *m*/*z*, (*I*_{отн}, %): 278 (100) [M], 259 (4) [M-F], 127 (90) [M - (CF₃)₂CH], 99 (72) [-(CF₃)₂CH-CO], 75 (22).

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M-H]⁻ рассчитано для C₉H₅ClF₆O: 276.9860, найдено 276.9855.

(**206**) GC–MS, 70 eV, rf 9.951 мин, m/z, (*I*_{отн}, %): 260 (43) [M⁺], 196 (9) [M-SO₂], 127 (100) [M-SO₂CF₃], 99 (68), 69 (26) [CF₃].

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₇H₄ClF₃O₃S: 260.9595, найдено 260.9599.
Диазотирование анилинов 35а,б в ГФИП.

4-Метоксианилин или 4-хлоранилин (1 ммол) растворяли в ГФИП (5мл). *t*-BuONO добавляли по каплям. Реакционную массу перемешивали при 58-60 °C до полного исчезновения исходного амина по TCX (EtOAc/н-гексан : 1/3) или ГХ-МС. Реакционную массу остужали до комнатной температуры и разбавляли смесью хлороформа и гексан 1:1 (50 мл) и пропускали через силикагель. Растворитель отгоняли и получили слегка окрашенную смесь, в которой методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС идентифицировали эфиры **36a**, **б** и азобензолы **37a**, **б**.

1,2-ди(4-метоксифенил)диазен (37а)

GC–MS, 70 eV, rf 15.649 мин, *m/z*, (*I*_{отн}, %): 242 (61) [M], 207 (4) [M], 171 (2) [M], 135 (32) [M], 107 (100) [M], 92 (35) [M], 77 (46) [M], 64 (16) [M].

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₄N₂O₂: 243.1128, найдено 243.1128.

1,2-ди(4-хлорфенил)диазен (37б)

GC–MS, 70 eV, rf 14.289 мин, *m/z*, (*I*_{отн}, %): 251 (32) [M], 139 (31) [M], 111 (100) [M], 85 (5) [M], 75 (32) [M].

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* [M+H]⁺ рассчитано для C₁₂H₈Cl₂N₂: 251.0137, найдено 251.0134.

Общая методика синтеза 1-оксидопиридиндиазоний трифлатов 41ае, р.

К раствору аминопиридин-1-оксид (2 ммоль) в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли трифторметансульфокислоту (3 ммоль, 0.27 мл), охлаждали до 5°С и прикапывали при интенсивном перемешивании третбутилнитрит (3 ммоль, 0.36 мл). Реакционная масса выдерживалась при 5°С в течение 40 минут. Контроль за ходом реакции осуществляли методом TCX (элюент CH₂Cl₂:MeOH 9:1) и качественной реакцией на 2-нафтол. Далее к реакционной массе добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и оставляли в течение суток при -20°С. Выпавший осадок соли диазония отфильтровывали, промывали на фильтре холодным Et₂O (4x15 мл), высушивали под вакуумом. При необходимости дополнительную очистку продукта реакции проводили переосаждением из уксуснокислого раствора диэтиловым эфиром.

1-оксидопиридин-2-диазоний трифлат (41а). Белые кристаллы. Выход 78% (0,423 г). Т_{пл} 86-88°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 10,22 (д, 1Н, J=6,6 Гц), 9,37 (д, 1Н, J=8,6 Гц), 8,85 (м, 1Н), 8,67 (м, 1Н).

СНN-анализ: Рассчитано для C₆H₄F₃N₃O₄S: C, 26.58; H, 1.49; N, 15.50. Найдено C, 27.00; H, 1,80; N, 15,43

1-оксидопиридин-3-диазоний трифлат (416). Желтые кристаллы, разлагаются на воздухе. Выход 25% (0,135 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 9,65 (д, 1Н, J₁=7,96 Гц), 8,66 (с, 1Н), 7,66 (д, 1Н, J₂=16 Гц), 6,73 (дд, 2Н, J₁=7,96 Гц, J₂=16 Гц).

ИК (твердый образец):2302 см⁻¹ (N₂).

1-оксидопиридин-4-диазоний трифлат (41в). Белые кристаллы. Выход 51% (0,276 г). Т_{разл.}=124-126°С .

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 8,675 (м, 1Н, СН_{Ar}); ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6), м.д. 142,3, 129,5, *120,7 (к, J=320 Гц, CF₃)*, 107,84.

ИК (твердый образец): 2264 см⁻¹ (N₂).

5-хлоро-1-оксидопиридин-2-диазоний трифлат (41г). Желтые кристаллы. Выход 54% (0,33 г). Т_{пл}=91-92°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 9,19 (с, 2H, CH_{Ar1}), 8,74 (с, 1H, CH_{Ar2}), 8,205 (д, 2H, CH_{Ar1}, J₁=8,8 Гц), 8,06 (д, 2H, CH_{Ar1}, J₁=8,8 Гц),7,80 (м, 1H, CH_{Ar2}), 7,68 (м, 2H, CH_{Ar2}).

ИК (твердый образец): 2275 см⁻¹ (N₂).

6-метил-1-оксидопиридин-2-диазоний трифлат (41д). Белые кристаллы. Выход 80% (0,456 г). Т_{пл}=96-98°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 9,27 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 8,85(м, 1Н), 8,61(д, 1Н, J=7,6 Гц), 3,03 (с, 1Н, СН₃).

¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6), м.д. 143,5, 143, 4, 143,1, 130,7, *121,8*, *120,6* (*к*, *J*=*320 Гц*, *CF*₃), 16,7.

СНN-анализ: Рассчитано для C₇H₆F₃N₃O₄S: C, 29,48; H, 2,12; N, 14.73. Найдено C, 30.00; H, 2,56; N, 14,61;

5-бромо-1-оксидопиридин-2-диазоний трифлат (41е). Желтые кристаллы. Выход 70% (0,49 г). Т_{пл}=115-117°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 9,27 (с, 2H, CH_{Ar1}), 8,81(с, 1H, CH_{Ar2}), 8,18 (д, 2H, CH_{Ar1}, J₁=8,8 Гц), 8,13 (д, 2H, CH_{Ar1}, J₁=8,8 Гц), 7,92 (д, 1H, CH_{Ar2}, J₁=8,4 Гц), 7,62 (д, 1H, CH_{Ar2}, J₁=8,4 Гц);

ИК (твердый образец): 2272 см⁻¹ (N₂).

3-бромо-1-оксидопиридин-2-диазоний трифлат (41р). Светло-красные кристаллы. Выход 5% (0,035 г). Т_{пл}=92-95°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), м.д. 9,945 (д, 1Н, J₁=5,7 Гц), 9,07 (д, 1Н, J₂=7,7 Гц), 8,44 (м, 1Н).

Общая методика синтеза 1-оксидопиридиндиазоний птолуолсульфонатов 42а-д, р.

К раствору аминопиридин-1-оксид (2 ммоль) в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли моногидрат п-толуолсульфокислоту (2,2 ммоль, 0,418 г), охлаждали до 15°С и прикапывали при интенсивном перемешивании третбутилнитрит (3 ммоль, 0.36 мл). Реакционная масса выдерживалась при 15°С в течение 40 минут. Контроль за ходом реакции осуществляли методом TCX (элюент CH₂Cl₂:MeOH 9:1) и качественной реакцией на 2-нафтол. Далее к реакционной массе добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и оставляли в течение суток при -20°С. Выпавший осадок соли диазония отфильтровывали, промывали на фильтре холодным Et₂O (4x15 мл), высушивали под вакуумом. При необходимости дополнительную очистку продукта реакции проводили переосаждением из уксуснокислого раствора диэтиловым эфиром.

1-оксидопиридин-2-диазоний п-толуолсульфонат (42а). Бежевый кристаллы. Выход 94% (0,55 г). Т_{пл}=117-119°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), м.д. 9,82 (с, 1H), 9,00(с, 1H), 8,76(с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,50 (с, 2H, CH_{p-TsO,Ar}), 7,21 (с, 2H, CH_{p-TsO,Ar}), 2,25(с, 3H, CH_{3, p-TsO}).

1-оксидопиридин-3-диазоний п-толуолсульфонат (426). Желтые кристаллы, быстро разлагающиеся на воздухе. Выход 93% (0,545 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), м.д. 9,31 (д, 1Н, J₁=7,8 Гц), 7,95 (с, 1Н), 7,41 (д, CH_{p-TsO,Ar}, J₁=7,8 Гц), 7,32 (д, 1Н, J₁=16 Гц), 7,06 (д, CH_{p-TsO,Ar}, J₁=7,8 Гц), 6,49 (дд, J₁=7,8 Гц, J₂=16 Гц), 2,12(с, CH_{3, p-TsO}).

ИК (твердый образец): 2316 см⁻¹ (N₂).

1-оксидопиридин-4-диазоний п-толуолсульфонат (42в). Белые кристаллы. Выход 88% (0,781 г). Т_{пл}=128-129°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 8,69 (с, 4H, CH), 7,48 (д, 2H, J=8 Гц, CH_{p-TsO}), 7,11 (д, 2H, J=8 Гц, CH_{p-TsO}), 2,28 (с, 3H, CH_{3p-TsO}).

¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6), м.д. 145,4, 142,2, 137,9, 129,5, 128,2, 125,5, 108,0, 20,9.

ИК (твердый образец): 2292 см⁻¹ (N₂).

5-хлоро-1-оксидопиридин-2-диазоний п-толуолсульфонат (42г). Белые кристаллы. Выход 80% (0,667 г). Т_{пл}=121-123°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 9,81 (с, 1H, CH_{Ar1}), 9,19 (с, 1H, CH_{Ar2}), 9,09 (д, 1H, J=8 Гц, CH_{Ar1}), 8,34 (д, 1H, J=8 Гц, CH_{Ar1}), 8,2 (д, 1H, J=8 Гц, CH_{Ar2}), 8,04 (д, 1H, J=8 Гц, CH_{Ar2}), 7,46 (д, 2H, J=8 Гц, CH_{p-TsO,Ar}), 7,12 (д, 2H, J=8 Гц, CH_{p-TsO,Ar}), 2,29 (с, 3H, CH_{3 p-TsO}).

¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6), м.д. 145,1, 140,5, 139,9, 138,7, 138,2, 137,9, 133,9, 129,8, 128,6, 128,3, 127,5, 126,4, 125,6, 123,3, 20,9.

ИК (твердый образец): 2273 см⁻¹ (N₂).

6-метил-1-оксидопиридин-2-диазоний п-толуолсульфонат (42д). Белые кристаллы. Выход 79% (0,485 г). Т_{пл}=121-122°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 9,24 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 8,8 (т, 1Н, J=8,4 Гц), 8,57 (д, 1Н, J=8 Гц), 7,4 (д, 2Н, J=7,6 Гц), 7,11 (д, 2Н, J=8 Гц), 2,99 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н).

¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6), м.д. 145,8, 143,8, 143,6, 143,1, 138,3, 131,1, 128,6, 125,9, 122,3, 21,3, 17,1.

5-бромо-1-оксидопиридин-2-диазоний п-толуолсульфонат (42е). Белые кристаллы. Выход 73% (0,543 г). Т_{пл}=123-125°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.23 (c, 1H, CH_{Ar1}), 8.81 (c, 1H, CH_{Ar2}), 8.16-8.09 (м, 2H, CH_{Ar1}, CH_{Ar2}), 7.92 (d, J = 9.6 Гц, 1H, CH_{Ar1}), 7.62 (d, J = 8.5 Гц, 1H, CH_{Ar1}), 7.49 (d, J = 7.9 Гц, 2H, CH_{p-TsO,Ar}), 7.13 (d, J = 7.8 Гц, 2H, CH_{p-TsO,Ar}), 2.29 (s, 3H, CH_{p-TsO,Me}).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d6) δ 154.1, 145.2, 142.4, 140.5, 138.1, 131.3, 130.2, 129.8, 128.5, 128.3, 125.6, 123.5, 121.8, 115.7, 20.9.

3-бромо-1-оксидопиридин-2-диазоний п-толуолсульфонат (42р). Бежевый кристаллы. Выход 81% (0,6 г). Т_{пл}=87-89°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), м.д. 9,88 (с, 1H), 8,97(с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,21 (с, CH_{p-TsO,Ar}), 2,25(с, CH_{3, p-TsO}).

Общая методика синтеза 1-оксидопиридиндиазоний камфорасульфонатов 45а-г.

К раствору аминопиридин-1-оксида (2 ммоль) в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли камфорасульфокислоту (2,2 ммоль, 0,51 г), охлаждали до 15°С и прикапывали при интенсивном перемешивании трет-бутилнитрит (3 ммоль, 0.36 мл). Реакционная масса выдерживалась при 15°С в течение 40 минут. Контроль за ходом реакции осуществляли методом TCX (элюент CH₂Cl₂:MeOH 9:1) и качественной реакцией на 2-нафтол. Далее к реакционной массе добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и оставляли в течение суток при - 20°С. Выпавший осадок соли диазония отфильтровывали, промывали на фильтре холодным Et₂O (4x15 мл), высушивали под вакуумом. При необходимости дополнительную очистку продукта реакции проводили переосаждением из уксуснокислого раствора диэтиловым эфиром.

1-оксидопиридин-2-диазоний камфорасульфонат (**45**а). Белые кристалы, Выход 96% (0,67г). Т_{пл}=118-120°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 10,24 (д, 1Н, J=8 Гц), 9,39 (д, 1Н, J=8 Гц), 8,84-8,88 (м, 1Н), 8,67-8,70 (м, 1Н), 2,86 (д, 1Н, J=16 Гц), 2,61-2,66 (м, 1Н),

2,38 (д, 1H, J=12 Гц), 2,20-2,27 (м, 1H), 1,77-1,95 (м, 3H), 1,27 (д, 2H, J=8 Гц), 1,03 (с, 3H), 0,73 (с, 3H).

¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6), м.д. 216,7, 143,1, 142,4, 132,5, 131,6, 125,2, 58,6, 47,6, 47,2, 42,7, 42,6, 26,8, 24,6, 20,5, 20,0.

1-оксидопиридин-4-диазоний камфорасульфонат (45в). Желтое масло, выход 62%*.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.71 (s, 1H), 3.38 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 18.2, 3.9 Hz, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 5H), 1.40 – 1.21 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

*Данные полученные в реакциях с КІ.

5-хлоро-1-оксидопиридин-2-диазоний камфорасульфонат (45г). Желтое масло, выход 78% (0,6г).

ИК (жидкая пленка): 2278 см⁻¹ (N₂).

Общая методика получение иодопиридин-1-оксидов 43а-е.

КІ (1,3ммоль) вносили в плоскодонную колбу на 25 мл. К нему добавили 5 мл дистиллированной воды. Охлаждали до 10-15°С и порциями при добавляли соответствующий 1-оксидопиридиндиазоний перемешивании сульфонат (1 ммоль). Охлаждение и перемешивание продолжали в течение 20 минут. Окончание реакции фиксировали по отрицательной пробе на β-нафтол. рН-раствора доводили до значения 8-9 10% раствором K₂CO₃. Выделяющийся иод восстанавливали 20% раствором Na₂SO₃. Далее экстрагировали DCM 4x25 мл. Объединенный органический слой сушили безводным Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали и маточный раствор концентрировали на роторном испарителе. Очистку продукта проводили С помощью колоночной хроматографии (элюент DCM:MeOH – 9:1).

2-иодопиридин-1-оксид (43а). Бежевые кристаллы. Выход 84% (0,185 г). Т_{пл}=120-122°С (лит. 119-121°С [60])

3-иодопиридин-1-оксид (436). Бежевые кристаллы. Выход 70% (0,155 г). T_{пл}=134-135°С (лит. 130-132°С [60]) **4-иодопиридин-1-оксид (43в).** Белые кристаллы. Выход 65% (0,133 г). T_{пл}=168-170°С (лит. 170-171°С [60])

5-хлоро-2-иодопиридин-1-оксид (43г). Бежевые кристаллы. Выход 63% (0,161 г). Т_{пл}=193-195°С (лит. 192-194°С [60])

2-иодо-6-метилпиридин-1-оксид (43д). Бежевые кристаллы. Выход 60% (0,141 г). Т_{пл}=141-142°С (лит. 142-143°С [60])

5-бромо-2-иодопиридин-1-оксид (43е). Светло-оранжевые кристаллы. Выход 56% (0,168 г). Т_{пл}=165-167°С (лит. 167-170°С [60])

Общая методика получение азидопиридин-1-оксидов 44а-е, р.

NaN₃ (1,3 ммоль) вносили в плоскодонную колбу на 25 мл. К нему добавили 5 мл дистиллированной воды. Охлаждали до 10-15°С и порциями при перемешивании добавляли соответствующий 1-оксидопиридиндиазоний сульфонат (1 ммоль). Охлаждение и перемешивание продолжали в течение 20 минут. Окончание реакции фиксировали по отрицательной пробе на β-нафтол. pH-раствора доводили до значения 8-9 10% раствором K₂CO₃. Далее экстрагировали DCM 4x25 мл. Объединенный органический слой сушили безводным Na₂SO₄. Далее раствор отфильтровывали и концентрировали на роторном испарителе (температура бани не выше 40°С). Очистку продукта проводили перекристаллизацией из смеси гексан:этилацетат – 8:1 или с помощью колоночной хроматографии (элюент DCM:MeOH – 9:1).

2-азидопиридин-1-оксид (44а). Белые кристаллы. Выход 72% (0,95 г). Т_{пл} = 86-88°С (лит.83,5-84,5°С [64]).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), м.д. 8,09 (дд, 1Н, CH_{Ar}, J₁=6,4 Гц, J₂=1,6 Гц), 7,17 (м, 1Н, CH_{Ar}, J₁=8,2 Гц, J₂=7,6 Гц, J₃=1,6 Гц), 6,99 (м, 1Н, CH_{Ar}, J₁=7,6 Гц, J₂=6,4 Гц, J₃=2 Гц), 6,88 (дд, 1Н, CH_{Ar}, J₁=8 Гц, J₂=2 Гц).

¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), м.д.144,21, 139,23, 127,32, 120,74, 116,98.

ИК (твердый образец): 2112 см⁻¹ (N₃).

3-азидопиридин-1-оксид (44б). Белые кристаллы. Выход 61% (0,083 г). Т_{пл}= 98-100°С (лит.99-103°С [63]). ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O), м.д. 7,98 (с, 1H, CH_{Ar}), 7,955 (д, 1H, CH_{Ar}, J₁=6 Гц), 7,42 (м, 2H, CH_{Ar},).

¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6), м.д. 141,42, 134,93, 130,88, 127,09, 122,37. ИК (твердый образец): 2125 см⁻¹ (N₃).

4-азидопиридин-1-оксид (44в). Белые кристаллы. Выход 40% (0,028 г). T_{пл}= 119-120°С (лит. приближ. 140°С [63]).

ИК (твердый образец): 2121 см⁻¹(N₃).

2-азидо-5-хлоропиридин-1-оксид (44г). Белые кристаллы. Выход 80% (0,133 г). Т_{пл} = 86-88°С (лит.80-82°С [64]).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 8,59 (д, 1Н, СН_{Ar}, J₁=2 Гц), 7,47 (дд, 1Н, СН_{Ar}, J₁=2 Гц, J₂=8,8 Гц), 7,16 (д, 1Н, СН_{Ar}, J₁=9,2 Гц,).

¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6), м.д. 142,48, 138,19, 127,95, 127,41, 117,76. ИК (твердый образец): 2119 см⁻¹ (N₃).

2-азидо-6-метилпиридин-1-оксид (44д). Бежевые кристаллы. Выход 69% (0,104 г). Т_{пл} = 45-45°С (лит.43-46°С [64]).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), м.д. 7,17 (м, 1Н, CH_{Ar}), 6,97 (дд, 1Н, CH_{Ar}, J₁=7,6 Гц, J₂=2,4 Гц), 6,77 (дд, 1Н, CH_{Ar}, J₁=8 Гц, J₂=2,4 Гц), 2,48 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), м.д. 149,29, 144,10, 126,40, 121,08, 114,38, 18,03.

ИК (твердый образец): 2119 см⁻¹ (N₃).

2-азидо-5-бромопиридин-1-оксид (44е). Белые кристаллы. Выход 77% (0,153 г). Т_{пл} = 78-78°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.д. 8,62 (м, 1Н, CH_{Ar}), 7,55 (м, 1Н, CH_{Ar}), 7,09 (д, 1Н, CH_{Ar}, J₁=8,8 Гц,).

¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6), м.д. 142,73, 139,99, 130,54, 118,03, 114,56. ИК (твердый образец): 2110 см⁻¹ (N₃).

2-азидо-3-бромопиридин-1-оксид (44р). Белые кристаллы. Выход 81% (0,174 г). Т_{пл} = 88-90°С.

ИК (твердый образец): 2112 см⁻¹ (N₃).

Общая методика С-С-сочетание 1-оксо-4-пиридиндиазоний тозилата 42в со стиролом в присутствии Pd(OAc)₂.

1-Оксо-4-пиридиндиазоний тозилат растворили в этаноле добавили стирол и 5 мол% Pd(OAc)₂. Реакционную массу нагревали при 70°C до отрицательной пробы на 2-нафтол. Этанол отогнали на роторном испарителе. Очистку продукта проводили колоночной хроматографией (элюент – CH2Cl2:EtOH 9:1)

4-стирилпиридин 1-оксид (53). Белые кристаллы. Выход 81% (0,174 г). T_{пл} = 88-90°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ, м.д.: 8.19 (д, J = 6.7 Гц, 2H), 7.61 (д, J = 7.1 Гц, 4H), 7.43 – 7.37 (м, 3H), 7.36 – 7.28 (м, 1H), 7.24 (д, J = 16.5 Гц, 1H).

¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-d6) δ, м.д.: 138.74, 136.37, 134.10, 131.53, 128.85, 128.42, 126.86, 124.60, 123.49.

Общая методика С-С-сочетание 6-метил-1-оксидопиридин-2-9диазоний трифлата 41е с (3-фенилпропил)цинк(II)бромидом в присутствии CoCl₂.

К свежеприготовленному раствору при перемешивании, в атмосфере азота (3-фенилпропил)цинк(II)бромида (3 ммоль, 0,792 г) в 7 мл ТГФ внесли комплекс CoCl2•LiCl (10 мол.%), охладили до -50°C и прибавили соль диазония **22e** (2 ммоль, 0,248 г). Реакционную массу выдержали при указанной температуре 10 мин., далее оставили реакционную массу в течение 2 часов при постепенном нагревании бани до -30°C. Далее из реакционной массы отобрали аликвоту, разбавили 10% р-ром NH₄Cl, экстрагировали этилацетатом, органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и исследовали методом ГХ-MC.

С-С-сочетание 41д, 41е с изопропилмагний хлоридом в отсутствие солей кобальта. Реакцию и определение состава продуктов проводили по методике, описанной выше.

Общая методика синтеза пиридилтриазенов.

В 10 мл воды растворили 2 ммоль соли диазония и охладили на ледяной бане. Затем по каплям добавляли 4 ммоля (0,2 мл, ρ = 0,7 г/мл) диэтиламина, растворенного в 10 мл воды. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 ч. Конец реакции контролировали методом TCX (элюент CH₂Cl₂:MeOH 9:1) и пробой на β-нафтол.

По окончании реакции, экстрагировали дихлорметаном (3x15 мл), экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель отгоняли. Технический продукт отчищали флеш-хроматографией (элюент CH₂Cl₂:EtOH 9:1).

2-(3,3-диэтилтриаз-1-ен-1-ил)пиридин 1-оксид (59а). Выход 61 % (0,237 г), темное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 8.24 (д, J = 6.5 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 7.29 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 7.00 (т, J = 6.5 Гц, 1H), 3.95 (к, J = 7.2 Гц, 2H), 3.84 (к, J = 7.2 Гц, 2H), 1.34 (т, J = 7.2 Гц, 3H), 1.25 (т, J = 7.2 Γц, 3H).

¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 156.30, 139.98, 128.98, 120.65, 115.04, 77.16, 50.13, 43.02, 14.25, 10.86.

MC (ЭУ): m/z 194 (50, M⁺), 177 (8), 122 (12), 95 (10), 78 (100), 51 (7).

4-(3,3-диэтилтриаз-1-ен-1-ил)пиридин 1-оксид (59в). Выход 74 % (0,287 г), желтые кристаллы, Т_{пл} 107-108 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 8,09 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 7,27 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,72-3,79 (м, 4H), 1,15-1,32 (м, 6H).

¹³С ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ, м.д.: 150,11, 139,41, 116,91, 49,79, 42,07, 14,27, 11,00.

MC (ЭУ): m/z 194 (74, M⁺), 165 (4), 122 (42), 94 (100), 78 (25), 51 (10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

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

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

6. Впервые для ряда ароматических и гетероциклических диазониевых солей $Het(Ar)N_2^+ X^- (X=TfO, TsO, BF_4)$ 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 реакционной способностью диазониевых зависимости между солей. ароматического (гетероароматического) природой строением ядра И противоионов.

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

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

Список сокращений и условных обозначений

- АСД ароматические соли диазония
- ДМФА диметилформамид
- DMAP *N*,*N*-диметилпиридин-4-амин
- *t*-BuONO трет-бутилнитрит
- TfOH трифторметансульфокислота
- ЯМР ядерный магнитный резонанс
- ИК инфракрасная спектроскопия
- р-ТsOH *n*-толуолсульфокислота
- АсОН уксусная кислота
- CamphSO₃H камфорасульфокислота
- ДМСО диметилсульфоксид
- ГХ-МС газовая хроматография и масс-спектрометрия
- MeCN ацетонитрил
- ТСХ тонкослойная хроматография
- EtOAc этилацетат
- МРТ Магнитно-резонансная томография
- ГФИП 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол
- ЭУ ионизация электронным ударом
- LC-HRMS жидкостная хроматография и масс-спектрометрия высокого разрешения
- ESI ионизация электро-спреем

Список литературы

1. Zollinger H.Diazo Chemistry I: Aromatic and Heteroaromatic Compounds / H. Zollinger – VCH: Weinheim, 1994.– 453c.

2. Oger N. Using Aryl Diazonium Salts in Palladium-Catalyzed Reactions under Safer Conditions / N. Oger, M. D'Halluin, E. Le Grognec, F.-X. Felpin // Org. Process Res. Dev. -2014. -T. $18 - N_{2} 12 - 1786 - 1801c$.

3. Blaser H.-U. Industrial R&D on Catalytic C \Box C and C \Box N Coupling Reactions: A Personal Account on Goals, Approaches and Results / H.-U. Blaser, A. Indolese, F. Naud, U. Nettekoven, A. Schnyder // Adv. Synth. Catal. – 2004. – T. 346 – No 13–15 – 1583–1598c.

4. Chehimi M.Aryl Diazonium Salts and Related Compounds Surface Chemistry and Applications / M. Chehimi, J. Pinson, F. Mousli – , 2022.

5. Ahmad A.A.L. Conceptual Developments of Aryldiazonium Salts as Modifiers for Gold Colloids and Surfaces / A. A. L. Ahmad, J. B. Marutheri Parambath, P. S. Postnikov, O. Guselnikova, M. M. Chehimi, M. R. M. Bruce, A. E. Bruce, A. A. Mohamed // Langmuir – 2021. – T. $37 - N_{2} 30 - 8897 - 8907c$.

6. Li D. Surface functionalization of nanomaterials by aryl diazonium salts for biomedical sciences / D. Li, Y. Luo, D. Onidas, L. He, M. Jin, F. Gazeau, J. Pinson, C. Mangeney // Adv. Colloid Interface Sci. – 2021. – T. 294 – 102479c.

7. Roglans A. Diazonium Salts as Substrates in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions / A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas // Chem. Rev. $-2006. - T. 106 - N \ge 11 - 4622 - 4643c$.

8. Taylor J.G. Evolution and Synthetic Applications of the Heck–Matsuda Reaction: The Return of Arenediazonium Salts to Prominence / J. G. Taylor, A. V. Moro, C. R. D. Correia // European J. Org. Chem. – 2011. – T. 2011 – № 8 – 1403–1428c.

9. Bonin H. Aryl Diazonium versus Iodonium Salts: Preparation, Applications and Mechanisms for the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction / H. Bonin, E. Fouquet, F.-X. Felpin // Adv. Synth. Catal. – 2011. – T. 353 – № 17 – 3063–3084c.

10. Tretyakov A.N. A new one-pot solvent-free synthesis of pyridinyl tosylates via diazotization of aminopyridines / A. N. Tretyakov, E. A. Krasnokutskaya, D. A. Gorlushko, V. D. Ogorodnikov, V. D. Filimonov // Tetrahedron Lett. -2011. - T. $52 - N_{2} 1 - 85-87c$.

11. Krasnokutskaya E.A. A new synthesis of pyridinyl trifluoromethanesulfonates via one-pot diazotization of aminopyridines in the presence of trifluoromethanesulfonic acid / E. A. Krasnokutskaya, A. Z. Kassanova, M. T. Estaeva, V. D. Filimonov // Tetrahedron Lett. – 2014. – T. 55 – № 28 – 3771–3773c.

12. Kassanova A.Z. A Novel Convenient Synthesis of Pyridinyl and Quinolinyl Triflates and Tosylates via One-Pot Diazotization of Aminopyridines and Aminoquinolines in Solution / A. Z. Kassanova, E. A. Krasnokutskaya, P. S. Beisembai, V. D. Filimonov // Synth. $-2016. - T. 48 - N_{\odot} 2 - 256 - 262c$.

13. Kassanova A.Z. Pyridinyl trifluoromethanesulfonates: preparation methods and use in organic synthesis / A. Z. Kassanova, E. A. Krasnokutskaya, V. D. Filimonov // Russ. Chem. Bull. – 2016. – T. 65 – 2559–2567c.

14. Griefs P. Vorläufige Notiz über die Einwirkung von salpetriger Säure auf Amidinitro- und Aminitrophenylsäure / P. Griefs // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1858. – T. $106 - N_{2} 1 - 123 - 125c$.

15. Zollinger H.Color Chemistry: Syntheses, Properties, and Applications of Organic Dyes and Pigments / H. Zollinger – Wiley-VCH, Weinheim, 2003.– 623c.

16. Christie R.Colour Chemistry / R. Christie – RSC, Cambridge, 2001.– 345c.

17. Maloney K.M. One-pot iodination of hydroxypyridines / K. M. Maloney, E. Nwakpuda, J. T. Kuethe, J. Yin // J. Org. Chem. -2009. - T. 74 - N 14 - 5111 - 5114c.

18. Zhang Y. Recent Developments in Pd-Catalyzed Reactions of Diazo Compounds / Y. Zhang, J. Wang // European J. Org. Chem. -2011. - T. 2011 - N = 6 - 1015 - 1026c.

19. Filimonov V.D. Unusually stable, versatile, and pure arenediazonium tosylates: Their preparation, structures, and synthetic applicability / V. D. Filimonov, M. Trusova, P. Postnikov, E. A. Krasnokutskaya, Y. M. Lee, H. Y. Hwang, H. Kim, K. W. Chi // Org. Lett. $-2008. - T. 10 - N_{2} 18 - 3961 - 3964c$.

20. Gusel'nikova O.A. Letters to the editor: First examples of arenediazonium 4dodecylbenzenesulfonates: Synthesis and characterization / O. A. Gusel'nikova, K. V. Kutonova, M. E. Trusova, P. S. Postnikov, V. D. Filimonov // Russ. Chem. Bull. $-2014. - T. 63 - N \ge 1 - 289 - 290c.$

21. Filimonov V.D. Synthesis, Structure, and Synthetic Potential of Arenediazonium Trifluoromethanesulfonates as Stable and Safe Diazonium Salts / V. D. Filimonov, E. A. Krasnokutskaya, A. Z. Kassanova, V. A. Fedorova, K. S. Stankevich, N. G. Naumov, A. A. Bondarev, V. A. Kataeva // European J. Org. Chem. – 2019. – T. 2019 – \mathbb{N} 4 – 665–674c.

22. Bondarev A.A. First Study of the Thermal and Storage Stability of Arenediazonium Triflates Comparing to 4-Nitrobenzenediazonium Tosylate and Tetrafluoroborate by Calorimetric Methods / A. A. Bondarev, E. V Naumov, A. Z. Kassanova, E. A. Krasnokutskaya, K. S. Stankevich, V. D. Filimonov // Org. Process Res. Dev. -2019. -T. 23 $-N_{2}$ 11 -2405–2415c.

23. McKeown B.A. Control of Olefin Hydroarylation Catalysis via a Sterically and Electronically Flexible Platinum(II) Catalyst Scaffold / B. A. McKeown, H. E.

Gonzalez, T. Michaelos, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari, R. H. Crabtree, M. Sabat // Organometallics -2013. -T. $32 - N \ge 14 - 3903 - 3913c$.

24. Veale C.G.L. Unpacking the Pathogen Box—An Open Source Tool for Fighting Neglected Tropical Disease / C. G. L. Veale // ChemMedChem – 2019. – T. $14 - N_{2} 4 - 386 - 453c$.

25. Li K. Synthesis and biological evaluation of quinoline derivatives as potential anti-prostate cancer agents and Pim-1 kinase inhibitors / K. Li, Y. Li, D. Zhou, Y. Fan, H. Guo, T. Ma, J. Wen, D. Liu, L. Zhao // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – T. $24 - N_{2} 8 - 1889 - 1897c$.

26. Vitaku E. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals / E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson // J. Med. Chem. -2014. - T. 57 - N 24 - 10257 - 10274c.

27. Джоуль Д.Химия гетероциклических соединений / Д. Джоуль, К. Милс – МИР, 2009. – 728с.

28. Naidek K.P. Ruthenium Acetate Cluster Amphiphiles and Their Langmuir– Blodgett Films for Electrochromic Switching Devices / K. P. Naidek, D. M. Hoffmeister, J. Pazinato, E. Westphal, H. Gallardo, M. Nakamura, K. Araki, H. E. Toma, H. Winnischofer // Eur. J. Inorg. Chem. – 2014. – T. 2014 – No 7 – 1150– 1157c.

29. Coudret C. Efficient Syntheses of 4-Iodopyridine and of 4-Pyridylboronic Acid Pinacol Ester / C. Coudret // Synth. Commun. – 1996. – T. 26 – № 19 – 3543–3547c.

30. Roe A. The Preparation of Heterocyclic Fluorine Compounds by the Schiemann Reaction. I. The Monofluoropyridines / A. Roe, G. F. Hawkins // J. Am. Chem. Soc. $-1947. - T. 69 - N \ge 10 - 2443 - 2444c$.

31. Lian C. Visible-Light-Driven Synthesis of Arylstannanes from Arylazo Sulfones / C. Lian, G. Yue, J. Mao, D. Liu, Y. Ding, Z. Liu, D. Qiu, X. Zhao, K. Lu, M. Fagnoni, S. Protti // Org. Lett. – 2019. – T. 21 – № 13 – 5187–5191c.

32. Patouret R. Synthesis of 2-aryl-2H-tetrazoles via a regioselective [3+2] cycloaddition reaction. / R. Patouret, T. M. Kamenecka // Tetrahedron Lett. – 2016. – T. $57 - N_{2}$ 14 – 1597–1599c.

33. Malacarne M. A Visible-Light-Driven, Metal-free Route to Aromatic Amides via Radical Arylation of Isonitriles / M. Malacarne, S. Protti, M. Fagnoni // Adv. Synth. Catal. -2017. - T. 359 - N 21 - 3826 - 3830c.

34. Bhojane J.M. Pd(NHC)PEPPSI-diazonium salts: an efficient blend for the decarboxylative Sonogashira cross coupling reaction / J. M. Bhojane, V. G. Jadhav, J. M. Nagarkar // New J. Chem. $-2017. - T. 41 - N_{2} 14 - 6775 - 6780c.$

35. Shang Y. Desulfinative and denitrogenative palladium-catalyzed crosscoupling of arylsulfonyl hydrazides with aryl diazonium salts / Y. Shang // Appl. Organomet. Chem. $-2018. - T. 32 - N_{2} 11 - e4484c$.

36. Yang L. Visible Light-Catalyzed Decarboxylative Alkynylation of Arenediazonium Salts with Alkynyl Carboxylic Acids: Direct Access to Aryl Alkynes by Organic Photoredox Catalysis / L. Yang, H. Li, Y. Du, K. Cheng, C. Qi // Adv. Synth. Catal. – 2019. – T. 361 – № 21 – 5030–5041c.

37. Peng X. Construction of Difluoromethylated Tetrazoles via Silver-Catalyzed Regioselective [3 + 2] Cycloadditions of Aryl Diazonium Salts / X. Peng, M.-Y. Xiao, J.-L. Zeng, F.-G. Zhang, J.-A. Ma // Org. Lett. – 2019. – T. 21 – Nº 12 – 4808–4811c.

38. Prabhala P. Facile Access to Diverse Libraries of Internal Alkynes via Sequential Iododediazoniation/Decarboxylative Sonogashira Reaction in Imidazolium ILs without Ligand or Additive / P. Prabhala, H. M. Savanur, R. G. Kalkhambkar, K. K. Laali // European J. Org. Chem. – 2019. – T. 2019 – № 10 – 2061–2064c.

39. Ni B. Heterogeneous Carbon Nitrides Photocatalysis Multicomponent Hydrosulfonylation of Alkynes To Access β -Keto Sulfones with the Insertion of Sulfur Dioxide in Aerobic Aqueous Medium / B. Ni, B. Zhang, J. Han, B. Peng, Y. Shan, T. Niu // Org. Lett. – 2020. – T. 22 – No 2 – 670–674c.

40. Xiao M.-Y. Regioselective synthesis of carboxylic and fluoromethyl tetrazoles enabled by silver-catalyzed cycloaddition of diazoacetates and aryl diazonium salts / M.-Y. Xiao, Z. Chen, F.-G. Zhang, J.-A. Ma // Tetrahedron – 2020. – T. 76 – N_{2} 14 – 131063c.

41. Firth J.D. A Need for Caution in the Preparation and Application of Synthetically Versatile Aryl Diazonium Tetrafluoroborate Salts / J. D. Firth, I. J. S. Fairlamb // Org. Lett. $-2020. - T. 22 - N \ge 18 - 7057 - 7059c.$

42. Касанова А.Ж. Получение, Структура И Химические Свойства Ароматических И Гетероароматических Диазоний Трифторметансульфонатов / А. Ж. Касанова // Дисс. ... кан. хим. наук 02.00.03. – Томск – 2016. – 122 с.

43. Katritzky A.R. Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds: II. Six-Membered Rings / под ред. A.R.B.T.-A. in H.C. Katritzky. Academic Press, 1963. – 339–437с.

44. Kalatzis E. Reactions of N-heteroaromatic bases with nitrous acid. Part 4. Kinetics of the diazotisation of 2- and 4-aminopyridine 1-oxide / E. Kalatzis, C. Mastrokalos // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 - 1977. – N_{2} 14 – 1830–1835c.

45. Becker H.G.O. 1,2,3,5-Oxatriazolium-Salze Ein Beitrag zur Diazotierung von o-Amino-N-oxiden / H. G. O. Becker, H. Böttcher, H. Haufe // J. für Prakt.

Chemie – 1970. – T. 312 – № 3 – 433–439c.

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

47. Modi G.H. Process for producing dihalopyridines / G. H. Modi, A. K. Tyagi, A. Agarwal, H. Chandra, N. C. Bhardwaj, P. K. Verma // pat. US 20100160641 A1 – 2010. – 5c.

48. Krasnokutskaya E.A. A new, one-step, effective protocol for the iodination of aromatic and heterocyclic compounds via aprotic diazotization of amines / E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel // Synthesis (Stuttg). $-2007. - N \ge 1 - 81 - 84c$.

49. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. Изд. «Химия», М., 1968, 944с.

50. Boudakian M.M. Process for making 2-bromopyridine / M. M. Boudakian // pat. US4291165A – 1981. – 6c.

51. Lützen A. Synthesis of Differently Disubstituted 2,2'-Bipyridines by a Modified Negishi Cross-Coupling Reaction / A. Lützen, M. Hapke, H. Staats, J. Bunzen // European J. Org. Chem. – 2003. – T. 2003 – № 20 – 3948–3957c.

52. Чичибабин А.Е. Диазотирование и диазореакции α-аминопиридина / А. Е. Чичибабин, М. Д. Рязанцев // Ж. Русск. Физ.-хим.о-ва. – 1915. – Т. 47 – 1571– 1575с.

53. Gardner J.N. 875. N-oxides and related compounds. Part V. The tautomerism of 2- and 4-amino- and -hydroxy-pyridine 1-oxide / J. N. Gardner, A. R. Katritzky // J. Chem. Soc. -1957. - N = 0 - 4375 - 4385c.

54. Holmes B.T. Synthesis of "Acetylene-Expanded" Tridentate Ligands // Molecules. $-2002. - T. 7. - N_{2} 5. - 447-455c.$

55. Bracher F. Total Synthesis of the Indolizidinium Alkaloid Ficuseptine / F. Bracher, J. Daab // European J. Org. Chem. – 2002. – T. 2002 – № 14 – 2288–2291c.

56. Yin L. New calcineurin inhibiting 3-dimethylaminopropyl substituted diarylheterocycles by sonogashira reactions and catalytic hydrogenation / L. Yin, J. Liebscher, F. Erdmann // J. Heterocycl. Chem. $-2005. - T. 42 - N_{2} 7 - 1369 - 1379c.$

57. Mukhopadhyay S. Direct Transformation of Arylamines to Aryl Halides via Sodium Nitrite and N-Halosuccinimide / S. Mukhopadhyay, S. Batra // Chem. – A Eur. J. – 2018. – T. $24 - N_{2} 55 - 14622 - 14626c$.

58. Smith P.A.S. 3 - Aryl and Heteroaryl Azides and Nitrenes / под ред.

E.F.V.B.T.-A. and N. Scriven. Academic Press, 1984. – 95–204c.

59. Zarei A. A fast and efficient method for the preparation of aryl azides using stable aryl diazonium silica sulfates under mild conditions / A. Zarei, A. R. Hajipour, L. Khazdooz, H. Aghaei // Tetrahedron Lett. $-2009. - T. 50 - N_{\odot} 31 - 4443-4445c$.

60. Krasnokutskaya E.A. A New, Simple, and General Synthesis of N -Oxides of Iodopyridines and Iodoquinolines via the Diazotization-Iodination of Heterocyclic Amino N -Oxides in the Presence of p -Toluenesulfonic Acid in Water / E. A. Krasnokutskaya, A. A. Chudinov, V. D. Filimonov // Synth. – 2018. – T. $50 - N_{2} 6 - 1368 - 1372c$.

61. Kushwaha K. Cu(I)-Catalyzed Regioselective and Highly Efficient One-Pot Synthesis of Novel 1,2,3-Triazoles Decorated with Pyridine and Heterocyclic Amines / K. Kushwaha, M. Vashist, M. Chand, S. C. Jain // J. Heterocycl. Chem. – 2016. – T. $53 - N_{2} 4 - 1106 - 1112c$.

62. Okamoto T. Reactions of N-aminopyridinium derivatives. VII. Reaction of N-aminopyridinium derivatives with diazonium salts / T. Okamoto, S. Hayashi // Yakugaku Zasshi – 1966. – T. $86 - N_{\odot} 9 - 766 - 773c$.

63. Abramovitch R.A. N-Hydroxypyrroles and related compounds / R. A. Abramovitch, B. W. Cue // J. Org. Chem. $-1973. - T. 38 - N_{2} 1 - 173 - 174c.$

64. Abramovitch R.A. Ring contraction of 2-azidopyridine 1-oxides and related compounds. 2-Cyano-1-hydroxypyrroles and -imidazoles / R. A. Abramovitch, B. W. Cue // J. Am. Chem. Soc. $-1976. - T. 98 - N_{\odot} 6 - 1478 - 1486c.$

65. Zlatopolskiy B.D. Convergent Syntheses of N-Boc-Protected (2S,4R)-4-(Z)-Propenylproline and 5-Chloro-1-(methoxymethoxy)pyrrol-2-carboxylic Acid – Two Essential Building Blocks for the Signal Metabolite Hormaomycin / B. D. Zlatopolskiy, H.-P. Kroll, E. Melotto, A. de Meijere // European J. Org. Chem. – 2004. - T. 2004 - N 21 - 4492 - 4502c.

66. SAWANISHI H. Studies on Diazepines.XXVI. Syntheses of 6H-1, 4-Diazepines and1-Acyl-1H-1, 4-diazepines from 4-Pyridyl Azides / H. SAWANISHI, K. TAJIMA, T. TSUCHIYA // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 1987. – T. 35 – № 8 – 3175–3181c.

67. Hapke M. Synthesis of Amino-Functionalized 2,2'-Bipyridines / M. Hapke, H. Staats, I. Wallmann, A. Lützen // Synthesis (Stuttg). – 2007. – T. 2007 – № 17 – 2711–2719c.

68. Hunter N. Triazene derivatives of (1, x)-diazacycloalkanes. Part X. Synthesis and characterization of a series of 1,4-di[2-aryl-1-diazenyl]- trans -2,5-dimethylpiperazines / N. Hunter, R. Tingley, B. Peori, K. Vaughan // Can. J. Chem. – 2007. – T. 85 – No 3 – 189–196c.

69. Amirmostofian M. Synthesis and Molecular-cellular Mechanistic Study of

Pyridine Derivative of Dacarbazine / M. Amirmostofian, J. P. Jaktaji, Z. Soleimani, K. Tabib, F. Tanbakosazan, M. Omrani, F. Kobarfard // Iran. J. Pharm. Res. IJPR – 2013. – T. 12 – 255–265c.

70. Grancharov K.C. Synthesis and cytotoxic effects of hydroxymethyl-3-pyridyland 2-chloro-5-pyridyltriazene derivatives. / K. C. Grancharov, M. Koch, M. Volm, G. F. Kolar // Cancer Lett. – 1988. – T. 41 – N_{2} 3 – 271–279c.

71. Breton G.W. DFT study of ortho, meta and para–pyridyl cations. Pyridynium found? / G. W. Breton // Comput. Theor. Chem. – 2018. – T. 1133 – 51–57c.

72. Vajpayee V. Halogenation and DNA cleavage via thermally stable arenediazonium camphorsulfonate salts / V. Vajpayee, M. E. Moon, S. Lee, S. Ravikumar, H. Kim, B. Ahn, S. Choi, S. H. Hong, K. W. Chi // Tetrahedron – 2013. – T. $19 - N_{2} 16 - 3511 - 3517c$.

73. Hagui W. Synthesis of 2-Arylpyridines and 2-Arylbipyridines via Photoredox-Induced Meerwein Arylation with in Situ Diazotization of Anilines / W. Hagui, J.-F. Soulé // J. Org. Chem. $-2020. - T. 85 - N_{\odot} 5 - 3655 - 3663c$.

74. Sanzhiev A.N. Diazotization of Aminopyridines in the Presence of Camphorsulfonic Acid. Synthesis and Some Properties of Pyridinyl Camphorsulfonates / A. N. Sanzhiev, E. A. Krasnokutskaya, K. D. Erin, V. D. Filimonov // Russ. J. Org. Chem. -2021. - T. 57 - N = 6 - 922 - 929c.

75. Wu S. A stereo configuration-activity study of 3-iodo-4-(2-methylcyclohexyloxy)-6-phenethylpyridin-2(2H)-ones as potency inhibitors of HIV-1 variants / S. Wu, Q. Yin, L. Zhao, N. Fan, X. Tang, J. Zhao, T. Sheng, Y. Guo, C. Tian, Z. Zhang, W. Xu, Z. Liu, S. Jiang, L. Ma, J. Liu, X. Wang // Org. Biomol. Chem. – 2016. – T. $14 - N_{2} 4 - 1413 - 1420c$.

76. LANGE C. IMMUNOMODULATOR COMPOUNDS / C. LANGE, V. MALATHONG, M. V. REDDY, J. MCMAHON, D. J. MCMURTRIE, S. PUNNA, H. S. ROTH, R. SINGH, Y. WANG, J. YANG, P. ZHANG // pat. WO2019023575A1 – 2019.

77. Wang Y.-X. Synthesis and Identification of Novel Berberine Derivatives as Potent Inhibitors against TNF- α -Induced NF- κ B Activation // Molecules. – 2017. – T. 22. – N $_{2}$ 8. – 1257c.

78. Касанова А.Ж. Пиридинилтрифторметансульфонаты : методы получения и использование в органическом синтезе / А. Ж. Касанова, Е. А. Краснокутская, В. Д. Филимонов // Известия Академии наук – 2016. – № 11 – 2559–2567с.

79. Kazmierski I. 2,2'-Bipyridine: An Efficient Ligand in the Cobalt-Catalyzed Synthesis of Organozinc Reagents from Aryl Chlorides and Sulfonates / I. Kazmierski, C. Gosmini, J.-M. Paris, J. Périchon // Synlett – 2006. – T. 2006. – \mathbb{N}_{2} 06 – 881–884c.

80. Смит М. Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение. Т.3. М.: Лаборатория знаний, 2020, с. 550. / М. Смит.

81. Оае С. Химия органических соединений серы. Изд-во «Химия». 1975, с. 480. / С. Оае.

82. Sanzhiev A.N. A Novel One-Pot Synthesis of N,N-Dimethylaminopyridines by Diazotization of Aminopyridines in Dimethylformamide in the Presence of Trifluoromethanesulfonic Acid / A. N. Sanzhiev, M. I. Potapova, E. A. Krasnokutskaya, V. D. Filimonov // Russ. J. Org. Chem. – 2020. – T. 56 – № 6 – 1023–1028c.

83. Санжиев А.Н. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-N,N-ДИМЕТИЛАМИНОПИРИДИНА. RU2733717C1 / А. Н. Санжиев, М. И. Чубарова, Е. А. Краснокутская, В. Д. Филимонов // пат. RU2733717C1 – 2020. – 7c.

84. Bhunia A. Transition-metal-free multicomponent reactions involving Arynes, N-heterocycles, and Isatins / A. Bhunia, T. Roy, P. Pachfule, P. R. Rajamohanan, A. T. Biju // Angew. Chemie - Int. Ed. – 2013. – T. 52 – № 38 – 10040–10043c.

85. Desai L. V Palladium-Catalyzed Oxygenation of Unactivated sp3 C–H Bonds / L. V Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford // J. Am. Chem. Soc. $-2004. - T. 126 - N_{\odot}$ 31 – 9542–9543c.

86. ChenChen Design of 2,5-Dimethyl-3-(6-dimethyl-4-methylpyridin-3-yl)-7dipropylaminopyrazolo[1,5-a]pyrimidine (NBI 30775/R121919) and Structure–Activity Relationships of a Series of Potent and Orally Active Corticotropin-Releasing Factor Receptor Antagonists / ChenChen, K. M. Wilcoxen, C. Q. Huang, Y.-F. Xie, J. R. McCarthy, T. R. Webb, Y.-F. Zhu, J. Saunders, X.-J. Liu, T.-K. Chen, H. Bozigian, D. E. Grigoriadis // J. Med. Chem. – $2004. - T. 47 - N_{2} 19 - 4787 - 4798c$.

87. Held K. Treatment with the CRH1-receptor-antagonist R121919 improves sleep-EEG in patients with depression / K. Held, H. Künzel, M. Ising, D. A. Schmid, A. Zobel, H. Murck, F. Holsboer, A. Steiger // J. Psychiatr. Res. – 2004. – T. $38 - N_{2} - 129 - 136c$.

88. Hassner A. 4-Dimethylaminopyridine // Encycl. Reagents Org. Synth. – 2016. – 1–6c.

89. Kalayanov G. Regioselective Functionalization of Guanine: Simple and Practical Synthesis of 7- and 9-Alkylated Guanines Starting from Guanosine / G. Kalayanov, S. Jakša, T. Scarcia, J. Kobe // Synthesis (Stuttg). $-2004. - T. 2004 - N \ge 12 - 2026 - 2034c$.

90. Nishibayashi R. Palladium Porphyrin Catalyzed Hydrogenation of Alkynes: Stereoselective Synthesis of cis-Alkenes / R. Nishibayashi, T. Kurahashi, S. Matsubara // Synlett – 2014. – T. 25 – N 09 – 1287–1290c. 91. Petersen T.P. Continuous Flow Nucleophilic Aromatic Substitution with Dimethylamine Generated in Situ by Decomposition of DMF / T. P. Petersen, A. F. Larsen, A. Ritzén, T. Ulven // J. Org. Chem. -2013. - T. 78 - N = 8 - 4190 - 4195c.

92. Kodimuthali A. A simple synthesis of aminopyridines: Use of amides as amine source / A. Kodimuthali, A. Mungara, P. L. Prasunamba, M. Pal // J. Braz. Chem. Soc. $-2010. - T. 21 - N_{2} 8 - 1439 - 1445c$.

93. Cho Y.H. A very convenient dimethylamination of activated aromatic halides using N,N-dimethylformamide and ethanolamines / Y. H. Cho, J. C. Park // Tetrahedron Lett. $-1997. - T. 38 - N_{2} 48 - 8331 - 8334c$.

94. Yang C. Amination of Aromatic Halides and Exploration of the Reactivity Sequence of Aromatic Halides / C. Yang, F. Zhang, G. J. Deng, H. Gong // J. Org. Chem. $-2019. - T. 84 - N_{2} 1 - 181 - 190c.$

95. Jiang X. A General Method for N-Methylation of Amines and Nitro Compounds with Dimethylsulfoxide / X. Jiang, C. Wang, Y. Wei, D. Xue, Z. Liu, J. Xiao // Chem. – A Eur. J. – 2014. – T. $20 - N_{2} - 1 - 58 - 63c$.

96. Fu M.-C. Boron-Catalyzed N-Alkylation of Amines using Carboxylic Acids / M.-C. Fu, R. Shang, W.-M. Cheng, Y. Fu // Angew. Chemie Int. Ed. -2015. - T. 54 $- N_{2} 31 - 9042 - 9046c$.

97. Lundgren R.J. A Highly Versatile Catalyst System for the Cross-Coupling of Aryl Chlorides and Amines / R. J. Lundgren, A. Sappong-Kumankumah, M. Stradiotto // Chem. – A Eur. J. – 2010. – T. $16 - N_{0} 6 - 1983 - 1991c$.

98. Cross J.B. Discovery of Pyrazolopyridones as a Novel Class of Gyrase B Inhibitors Using Structure Guided Design / J. B. Cross, J. Zhang, Q. Yang, M. F. Mesleh, J. A. C. Romero, B. Wang, D. Bevan, K. M. Poutsiaka, F. Epie, T. Moy, A. Daniel, J. Shotwell, B. Chamberlain, N. Carter, O. Andersen, J. Barker, M. D. Ryan, C. A. Metcalf, J. Silverman, K. Nguyen, B. Lippa, R. E. Dolle // ACS Med. Chem. Lett. $-2016. - T. 7 - N_{2} 4 - 374 - 378c$.

99. Matulenko M.A. 4-Amino-5-aryl-6-arylethynylpyrimidines: Structure–activity relationships of non-nucleoside adenosine kinase inhibitors / M. A. Matulenko, E. S. Paight, R. R. Frey, A. Gomtsyan, S. DiDomenico, M. Jiang, C.-H. Lee, A. O. Stewart, H. Yu, K. L. Kohlhaas, K. M. Alexander, S. McGaraughty, J. Mikusa, K. C. Marsh, S. W. Muchmore, C. L. Jakob, E. A. Kowaluk, M. F. Jarvis, S. S. Bhagwat // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – T. $15 - N_{2} 4 - 1586 - 1605c$.

100. Wang D. Room-Temperature Copper-Catalyzed Arylation of Dimethylamine and Methylamine in Neat Water / D. Wang, D. Kuang, F. Zhang, C. Yang, X. Zhu // Adv. Synth. Catal. $-2015. - T. 357 - N \cdot 4 - 714 - 718c$.

101. Su W.-G. Substituted pyridopyrazines as novel syk inhibitors / W.-G. Su, W. Deng, J. Ji // pat. US2014121200 – 2014. – 182c.

102. Garcia J. General method for nucleophilic aromatic substitution of aryl fluorides and chlorides with dimethylamine using hydroxide-assisted decomposition of N,N-dimethylforamide / J. Garcia, J. Sorrentino, E. J. Diller, D. Chapman, Z. R. Woydziak // Synth. Commun. $-2016. - T. 46 - N_{\odot} 5 - 475 - 481c$.

103. Agarwal A. Convenient Dimethylamino Amination in Heterocycles and Aromatics with Dimethylformamide / A. Agarwal, P. M. S. Chauhan // Synth. Commun. $-2004. - T. 34 - N_{2} 16 - 2925 - 2930c.$

104. Chen W.-X. N-Heterocyclic Carbene–Palladium(II)-1-Methylimidazole Complex Catalyzed Amination between Aryl Chlorides and Amides / W.-X. Chen, L.-X. Shao // J. Org. Chem. – 2012. – T. 77 – N_{2} 20 – 9236–9239c.

105. Mita T. Iridium- and rhodium-catalyzed dehydrogenative silylations of C(sp 3) - H bonds adjacent to a nitrogen atom using hydrosilanes / T. Mita, K. Michigami, Y. Sato // Chem. - An Asian J. $-2013. - T. 8 - N_{2} 12 - 2970 - 2973c$.

106. Yao, W., Li, R., and Han, D., CN Patent no. 108689923.

107. Paudler W.W. Bromination of Some Pyridine and Diazine N-Oxides / W. W. Paudler, M. V. Jovanovic // J. Org. Chem. -1983. - T. 48 - N 27 - 1064 - 1069c.

108. Filimonov V.D. A novel and simple synthesis of ethers of hydroxypyridines with hexafluoropropan - 2 - ol via diazotization of aminopyridines and aminoquinolines under acid - free conditions / V. D. Filimonov, A. N. Sanzhiev, R. O. Gulyaev, E. A. Krasnokutskaya, A. A. Bondarev // Chem. Heterocycl. Compd. - 2022. - T. 58 - № 12 - 721-726c.

109. Tracey A.S. Vanadium(V) oxyanions. The dependence of vanadate alkyl ester formation on the pKa of the parent alcohols / A. S. Tracey, B. Galeffi, S. Mahjour // Can. J. Chem. $-1988. - T. 66 - N_{2} 9 - 2294 - 2298c$.

110. Tressaud A.Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals / A. Tressaud, G. Haufe – Elsevier, 2008.

111. Ojima I.Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology / I. Ojima – John Wiley & Sons, 2009.

112. Wang J. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001-2011) / J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. Del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu // Chem. Rev. – 2014. – T. 114 – Nº 4 – 2432–2506c.

113. Xu X.-H. Synthetic Methods for Compounds Having CF3–S Units on Carbon by Trifluoromethylation, Trifluoromethylthiolation, Triflylation, and Related Reactions / X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata // Chem. Rev. – 2015. – T. 115 – $N \ge 2 - 731 - 764c$.

114. Nabuurs R.J.A. Polyfluorinated bis-styrylbenzenes as amyloid- β plaque binding ligands. / R. J. A. Nabuurs, V. V Kapoerchan, A. Metaxas, S. de Jongh, M.

de Backer, M. M. Welling, W. Jiskoot, A. D. Windhorst, H. S. Overkleeft, M. A. van Buchem, M. Overhand, L. van der Weerd // Bioorg. Med. Chem. -2014. - T. $22 - N_{2} 8 - 2469 - 2481c.$

115. Tressler C.M. Synthesis of Perfluoro-tert-butyl Tyrosine, for Application in 19F NMR, via a Diazonium-Coupling Reaction / C. M. Tressler, N. J. Zondlo // Org. Lett. $-2016. - T. 18 - N_{2} 24 - 6240 - 6243c$.

116. Dhiman A.K. Catalyst- and Additive-Free Synthesis of Fluoroalkoxyquinolines / A. K. Dhiman, R. Kumar, U. Sharma // Synthesis (Stuttg). $-2021. - T.53 - N_{2} 21 - 4124 - 4130c$.

117. PFIZER LIMITED; BROWN A.D.; RAWSON D.J.; STORER R.I.; SWAIN N.A. // CHEMICAL COMPOUNDS. pat. WO2012007869, 2012, A2.

118. Xu X. Polyfluoroalkoxylation and methoxylation of polychloropyridines / X. Xu, X. Qian, Z. Li, G. Song // J. Fluor. Chem. $-1998. - T. 88 - N_{2} 1 - 9 - 13c.$

119. Chen L.; Chen S.; Michoud C. US2006004046, 2006, A1.

120. Berry R.S. 3,4-Pyridyne and its dimer / R. S. Berry, J. M. Kramer // J. Am. Chem. Soc. $-1971. - T. 93 - N_{2} 5 - 1303 - 1304c$.

121. Kramer J. Gaseous 3,4-pyridyne and the formation of diazabiphenylene / J. Kramer, R. S. Berry // J. Am. Chem. Soc. $-1972. - T. 94 - N_{2} 24 - 8336 - 8347c.$

122. Canning P.S.J. A product analytical study of the thermal and photolytic decomposition of some arenediazonium salts in solution / P. S. J. Canning, H. Maskill, K. McCrudden, B. Sexton // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 2002. – T. $75 - N_{\rm P} 4 - 789-800c$.

123. Чудинов А.А. Новое превращение аминопиридинов при диазотировании в ацетонитриле с образованием N-пиридинилацетамидов / А. А. Чудинов, Р. С. Довбня, Е. А. Краснокутская, В. Д. Огородников, И. Л. Филимонова // Известия Академии наук. Серия химическая – 2016. – № 9 – 2312–2314с.

124. Abramovitch R.A.Chemistry of Heterocyclic Compounds. Volume 14. Pyridine and Its Derivatives. Supplement. Part II / R. A. Abramovitch – John Wiley & Sons, Ltd, 1974.– 661c.

125. Бондарев А.А. Масс-спектрометрические, калориметрические и квантово-химические методы в исследованиях строения, свойств и термической стабильности арендиазоний трифлатов, тозилатов и тетрафторборатов / А. А. Бондарев // Дисс. ... кан. хим. наук 02.00.03. – Томск – 2021. – 234 с.

126. García Martínez A. The Mechanism of Hydrolysis of Aryldiazonium Ions Revisited: Marcus Theory vs. Canonical Variational Transition State Theory / A. García Martínez, S. de la Moya Cerero, J. Osío Barcina, F. Moreno Jiménez, B. Lora Maroto // European J. Org. Chem. – 2013. – T. 2013 – № 27 – 6098–6107c. 127. Ussing B.R. Isotope Effects, Dynamics, and the Mechanism of Solvolysis of Aryldiazonium Cations in Water / B. R. Ussing, D. A. Singleton // J. Am. Chem. Soc. $-2005. - T. 127 - N_{\odot} 9 - 2888 - 2899c$.

128. Ochiai E. Polarization of aromatic heterocyclic compounds. XLIX. Syntheses of γ -substituted pyridine derivatives. 2 / E. Ochiai, T. Teshigawara // Yakugaku Zasshi – 1949. – T. 65 – Nº 2–6 – 435–440c.

129. Hussain N. Advances in Pd-catalyzed C–C bond formation in carbohydrates and their applications in the synthesis of natural products and medicinally relevant molecules / N. Hussain, A. Hussain // RSC Adv. $-2021. - T. 11 - N_{\odot} 54 - 34369 - 34391c$.

130. Kondo S. Studies on Tertiary Amine Oxides LXXXII. : The Reaction of 1-Oxido-4(or 2)-pyridinediazonium Tetrafluoroborate with Olefins in the Presence of Palladium Complex / S. Kondo, K. Funakoshi, S. Saeki, M. Hamana // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). $-1986. - T. 34 - N_{2} 1 - 7 - 14c$.

131. Hammann J.M. Cobalt-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reactions of (Hetero)Arylzinc Reagents with Primary and Secondary Alkyl Bromides and Iodides / J. M. Hammann, D. Haas, P. Knochel // Angew. Chemie Int. Ed. – 2015. – T. $54 - N_{\odot} 15 - 4478$ –4481c.

132. Hammann J.M. Cobalt-Mediated Diastereoselective Cross-Coupling Reactions between Cyclic Halohydrins and Arylmagnesium Reagents / J. M. Hammann, A. K. Steib, P. Knochel // Org. Lett. – 2014. – T. 16 – № 24 – 6500–6503c.

133. Barbero M. Preparation of Diazenes by Electrophilic C-Coupling Reactions of Dry Arenediazonium o-Benzenedisulfonimides with Grignard Reagents / M. Barbero, I. Degani, S. Dughera, R. Fochi, P. Perracino // Synthesis (Stuttg). – 1998. – T. 1998. – N_{0} 09 – 1235–1237c.

134. Barbero M. Reactions of Dry Arenediazonium o-Benzenedisulfonimides with Triorganoindium Compounds / M. Barbero, S. Cadamuro, S. Dughera, C. Giaveno // European J. Org. Chem. -2006 - T. 2006 - N 21 - 4884 - 4890c.

135. Legault C. Highly Efficient Synthesis of O-(2,4-Dinitrophenyl)hydroxylamine. Application to the Synthesis of Substituted N-Benzoyliminopyridinium Ylides / C. Legault, A. B. Charette // J. Org. Chem. – 2003. – T. 68 – № 18 – 7119–7122c.

136. Giam C.S. A CONVENIENT METHOD FOR THE PREPARATION OF N-SUBSTITUTED 2(1H)-PYRIDONES / C. S. Giam, A. E. Hauck // Org. Prep. Proced. Int. $-1977. - T. 9 - N_{2} 1 - 5 - 8c$.

137. Singh B.K. Studies on the nature of the racemic modifications of optically active compounds in the solid state. Part XIV. Methyl, ethyl, phenyl, o- & p-tolyl and α - & β -naphthyl camphor- β -sulphonates (d- & dl-) / B. K. Singh, S. R. Sarma

// J. Indian Chem. Soc. – 1958. – T. 35 – № 1 – 49–52c.

138. Pozharskii A.F. N-anions of heteroaromatic amines / A. F. Pozharskii, É. A. Zvezdina, I. S. Kashparov, Y. P. Andreichikov, V. M. Mar'yanovskii, A. M. Simonov // Chem. Heterocycl. Compd. – 1971. – T. 7 – № 9 – 1156–1162c.

139. El-Anani A. The kinetics and mechanism of the electrophilic substitution of heteroaromatic compounds. Part XXV. The acid-catalysed hydrogen-exchange of some 2-aminopyridine derivatives / A. El-Anani, P. E. Jones, A. R. Katritzky // J. Chem. Soc. B Phys. Org. -1971. - N 0 - 2363 - 2365c.

140. Feist K. Untersuchungen in der 2-Aminopyridinreihe IV1,2). Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe im 2-Methyl-6-aminopyridin / K. Feist, W. Awe, M. Kuklinski // Arch. Pharm. (Weinheim). – 1936. – T. 274 – No 7 – 418–425c.

141. Samadi A. Microwave Irradiation–Assisted Amination of 2-Chloropyridine Derivatives with Amide Solvents / A. Samadi, D. Silva, M. Chioua, M. do Carmo Carreiras, J. Marco-Contelles // Synth. Commun. $-2011. - T. 41 - N_{2} 19 - 2859 - 2869c$.

142. Hilton S. Identification and characterisation of 2-aminopyridine inhibitors of checkpoint kinase 2. / S. Hilton, S. Naud, J. J. Caldwell, K. Boxall, S. Burns, V. E. Anderson, L. Antoni, C. E. Allen, L. H. Pearl, A. W. Oliver, G. Wynne Aherne, M. D. Garrett, I. Collins // Bioorg. Med. Chem. -2010. - T. 18 - N 2 - 707 - 718c.

















СF₃ ОСF₃2-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)-6-


















СN ОСН(СF₃)₂ 2-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)нитрил



никотиновой кислоты (323).



2-((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)никотиновая

кислота (32л).

Ν

OCH(CF₃)₂













4-((1,1,1,3,3,3- гексафторпропан-2-ил)окси)-2-

метоксихинолин (32п).















диазоний трифлат (41е).





















п-толуолсульфонат (42е).







1-оксидопиридин-2-диазоний камфорасульфонат (45а).








































Степени диссоциации диазоний катионов при различных энергиях соударений.



















Интегральные ESI/MS спектры в положительном режиме ионизации. Образование кластерных катионов C_n=[RN₂⁺]_{n+1}[TfO⁻]_n









M/Z, a.e.m.

