

ДИАЗОТИРОВАНИЕ АМИНОПИРИДИНОВ В ПРИСУТСТВИИ КАМФОРСУЛЬФОКИСЛОТЫ. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ПИРИДИНИЛКАМФОРСУЛЬФОНАТОВ

© 2021 г. А. Н. Санжиев, Е. А. Краснокутская*, К. Д. Ерин, В. Д. Филимонов

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 30
*e-mail: eak@tpu.ru

Поступила в редакцию: 20.02.2021 г.

После доработки 26.02.2021 г.

Принята к публикации 27.02.2021 г.

2-, 3- и 4-Аминопиридины при диазотировании в присутствии как рацемической камфорсульфокислоты, так и ее индивидуальных энантиомеров образуют соответствующие пиридинилкамфорсульфонаты с умеренными выходами. Реакционная способность пиридинилкамфорсульфонатов в щелочном алкоголизе оказывается выше, чем у пиридинилтрифлатов и пиридинилтозилатов.

Ключевые слова: аминокпиридины, пиридинилсульфонаты, пиридинилкамфорсульфонаты, камфорсульфокислота, алкоголиз

DOI: 10.31857/S0514749221060069

ВВЕДЕНИЕ

Диазотирование ароматических аминов в присутствии таких сульфокислот, как *n*-толуолсульфокислота (*p*-TsOH), трифторметансульфокислота (TfOH) или камфорсульфокислота (CamphSO₃H) обеспечивает получение относительно устойчивых арендиазония сульфонов ($\text{ArN}_2^+\text{RSO}_3^-$) [1–3].

В противоположность этому диазотирование аминокпиридинов в присутствии *p*-TsOH и TfOH приводит к получению не пиридиндиазония сульфонов, но пиридинил-*p*-толуолсульфонатов (тозилатов) и пиридинилтрифторметансульфонатов (трифлатов) (PyOSO_2R) [4–6] в результате неустойчивости диазониевых солей пиридинового строения. По тем же причинам диазотирование аминокпиридинов в ацетонитриле дает пиридинилацетамиды [7] или *N,N*-диметиламинопиридины [8], если диазотирование проводится в ДМФА.

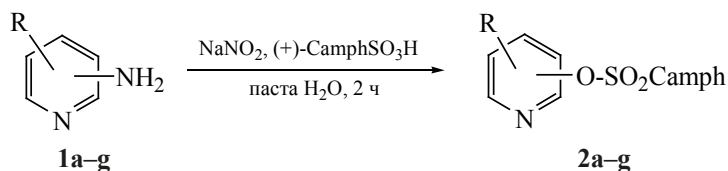
Пиридинилкамфорсульфонаты – почти неизвестные производные пиридина. Нами найден

лишь один пример получения 4-[(2-метилциклогексил)окси]-6-фенетилпиридин-2-илкамфорсульфоната реакцией ацилирования соответствующего гидроксипиридина хлорангидридом камфорсульфокислоты [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цель работы – исследование диазотирования ряда аминокпиридинов **1a–g** в присутствии рацемической CamphSO₃H. Ранее было показано, что получение пиридинилтозилатов PyOTs и пиридинилтрифлатов PyOTf может быть достигнуто через диазотирование методом растирания аминокпиридинов в водных пастах с NaNO₂ и *p*-TsOH, либо диазотированием под действием *n*-бутилнитрита в растворах ДМСО или ДМФА [4–6]. Апробированы оба подхода, и впервые нами установлено, что диазотирование аминокпиридинов **1a–g** в присутствии CamphSO₃H во всех случаях приводит к пиридинилкамфорсульфонатам **2a–g** в качестве основных продуктов. Наилучшие выходы 45–70% получены

Схема 1



R = H, 2-NH₂ (**a**), R = H, 3-NH₂ (**b**), R=H, 4-NH₂ (**c**), R = 5-Cl, 2-NH₂ (**d**), R = 6-Me, 2-NH₂ (**e**),
R = 5-Br, 2-NH₂ (**f**), R = 5-NO₂, 2-NH₂ (**g**).

в варианте диазотирования при растирании исходных аминопиридинов в водных пастах с NaNO₂ и CamphSO₃H при комнатной температуре в течение 2 ч в соотношении субстрат–NaNO₂–CamphSO₃H 1:2.5:3 (схема 1, см. таблицу). При этом показано, что «+»- и «-»-энантиомеры камфорсульфокислоты дают почти те же выходы продуктов, что и рацемат (см. таблицу).

Установлено, что диазотирование аминопиридинов **1a–g** в присутствии CamphSO₃H обеспечивает качественно тот же результат, что и с *p*-TsOH и TfOH [4–6], т.е. образование пиридинилсульфонатов в этих условиях носит общий характер. Однако

выходы соединений **2a–g** оказываются более низкими, чем при диазотировании в присутствии *p*-TsOH и TfOH [4–6]. Одной из причин снижения выходов соединений **2a–g** может выступать побочное образование гидроксипиридинов, присутствие которых зафиксировано методом ГХ-МС.

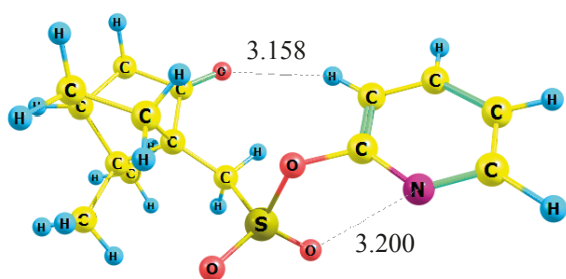
2-Замещенные пиридины часто используют как лиганды для получения разнообразных комплексов с металлами и другими субстратами [10]. Органические эфиры камфорсульфокислоты также применяются в качестве лигандов для селекции энантиомерно чистых соединений [9, 11]. За счет комбинации двух сайтов связывания у произво-

Выход пиридинилкамфорсульфонатов **2a–g** в реакции диазотирования аминопиридинов **1a–g** действием NaNO₂ в присутствии камфорсульфокислоты в водной пасте в течение 2 ч

Соединение	Продукт	Выход, %	Соединение	Продукт	Выход, %
	2a	45		2e	63
	2b	70 ^a		2f	53
	2c	55		2g	40
	2d	50 ^b			

^a Время реакции 4 ч

^b (+)-Пиридинил-2-камфорсульфонат 60%, (-)-пиридинил-2-камфорсульфонат 54%



Строение пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a**, вычисленное методом b3lyp в базисе 6-31+g(d,p)

дных пиридина с камфорсульфонатным заместителем в положении 2 соединения **2a**, **d**, **e–g** 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 **2a** методом функционала плотности b3lyp в базисе 6-31+g(d,p) (см. рисунок), из которого следует, что 2-камфорсульфонаты могут представлять интерес в качестве новых хелатирующих агентов за счет участия в координации центров C=O---β-H и SO₂O---N пиридинового ядра (на рисунке приведены вычисленные дистанции между указанными центрами).

Пиридинилтрифлаты и пиридинилтозилаты обладают высокой активностью в ряде химических превращений и находят применение в органическом синтезе [12]. Поскольку химические свойства пиридинилкамфорсульфонатов практически неизвестны, представляет интерес определение их реакционной способности в сопоставлении с родственными пиридинилтозилатами и пиридинилтрифлатами. В качестве модельной реакции для такого сравнения выбрана основно-катализируемая реакция алкоголиза.

Оказалось, что 5-хлорпиридин-2-илкамфорсульфонат (**2d**) при нагревании в этаноле в присутствии K₂CO₃ в течение 2 ч превращается по

данным ГХ-МС в смесь 2-этокси-5-хлорпиридина (**3a**), 1-этил-5-хлорпиридина-2(1*H*)-она (**3b**) и этилового эфира камфорсульфоокислоты (**4**) (схема 2).

В тех же условиях 5-хлорпиридин-2-илтрифлат (**5**) превращается в продукты **3a** и **b** за более длительное время – в течение 3 ч, а в случае 5-хлорпиридин-2-илтозилата (**6**) полная конверсия не достигнута и после 6 ч реакции, хотя продукты **3a**, **b** фиксируются во всех случаях. Проведение той же реакции с пиридинилсульфонатами **2d**, **5** и **6** в течение 2 ч показало (метод ГХ, внутренний стандарт бифенил) полное отсутствие в реакционной смеси исходного соединения **2d**, в то время как конверсия трифлата **5** составляла 20%, а тозилата **6** – всего 5%.

Учитывая установленную высокую активность пиридина **2d** в этанолизе, мы поставили задачу определить, возможно ли использование пиридинилкамфорсульфонатов для препаративного получения эфиров камфорсульфоокислоты. На примере соединения **2a** показано, что его нагревание с гексафторизопропанолом или 2-нафтолом в MeCN обеспечивает простое получение соответствующих эфиров CamphSO₂OR **7** (60%) и **8** (84%) (схема 3). Таким образом, фрагмент 2-пиридинола в соединении **2a** оказывается хорошей уходящей группой.

Дополнительным подтверждением более высокой реакционной способности пиридинилкамфорсульфонатов по сравнению с трифлатами и тозилатами явилась реакция пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a** с бромистым изопропиллом при нагревании в условиях микроволнового облучения. В результате препаративно были выделены *O*- и *N*-изопропильные производные **9a**, **b** с суммарным выходом 65% и в соотношении 1:1.5 (схема 4). Пиридин-2-илтрифлат и пиридин-2-илтозилат оказались в данной реакции инертными.

Схема 2

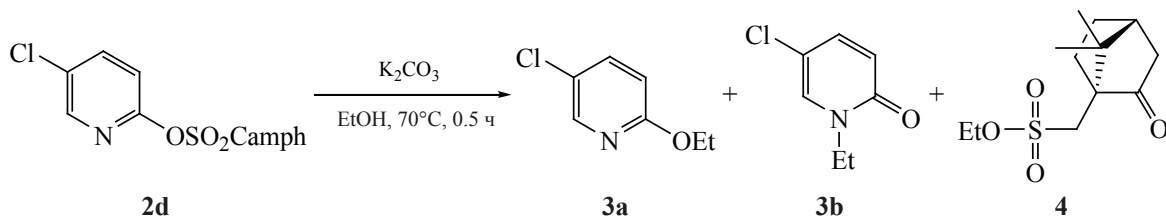
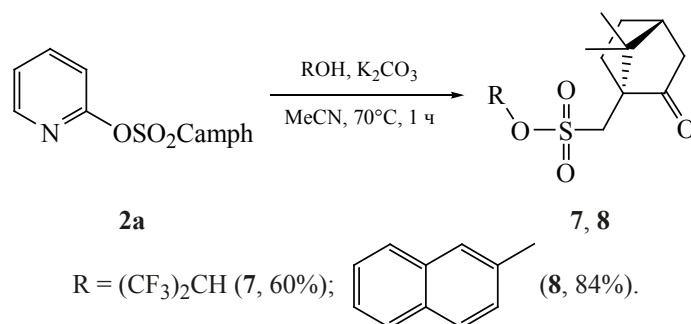


Схема 3



Таким образом, показано, что пиридинилкамфорсульфонаты проявляют в алкоголизе активность, заметно превышающую таковую для пиридинилтрифлатов и пиридинилтозилатов. Возможно, этот фактор – одна из причин сниженных выходов целевых соединений **2a–g** по сравнению с аналогичными пиридинилтозилатами и пиридинилтрифлатами за счет распада продуктов **2a–g** до соответствующих гидроксипиридинов. Эти результаты не могут объясняться отщеплением сульфонатных групп RSO_2O^- , поскольку наилучшая уходящая группа в исследуемом ряду – трифлатная.

Очевидно, что исследуемые реакции со спиртами ROH относятся к процессам перезетерификации эфиров сульфокислот, проходящих через атаку нуклеофила на S=O связи с последующим отщеплением PyO^- и образованием эфира сульфокислоты $\text{RO-SO}_2\text{R}$ [13]. Последний, выступая хорошим алкилирующим агентом, взаимодействует с PyO^- , обеспечивая образование продуктов алкоксилирования в зависимости от строения исходного пиридинового субстрата, как было описано выше.

Для объяснения повышенной реакционной способности пиридинилкамфорсульфонатов в обсуждаемых превращениях проведено моделирование реакций алкоголиза и щелочного гидролиза пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a** в сравнении с

пиридин-2-илтрифлатом (**10**). Расчеты проводили методом функционала плотности b3lyp в базе 6-31+g(d,p), влияние растворителей оценивали в рамках модели CPCM.

Поскольку трифторметансульфонатная группа – лучшая уходящая группа, чем камфорсульфонатная, как уже указывалось выше, большая реакционная способность сульфоната **2a** по сравнению с трифлатом **10** не может объясняться реакциями замещения остатков RSO_2O^- ($\text{R} = \text{CF}_3, \text{Camph}$) в соединениях **2a** и **10**. Это подтверждают и вычисленные энергии гетеролитического разрыва связей углерод-сульфонатная группа в положении 2 пиридина, составляющие 153.2 и 139.3 ккал/моль для $\text{CamphSO}_2\text{O}^-$ и TfO^- соответственно. Расчеты в полярной водной среде также предсказывают большую энергию отрыва $\text{CamphSO}_2\text{O}^-$ нежели TfO^- – 53.85 и 38.84 ккал/моль соответственно. Более прочная связь $\text{Py-OSO}_2\text{Camph}$, чем Py-OTf , в соединениях **2a** и **10** подтверждается из сравнения вычисленных длин связей Py-OSO_2 1.397 Å для **2a** и 1.408 Å для пиридинилтрифлата **10**.

Один из известных механизмов щелочного гидролиза сульфонатов включает нуклеофильную атаку на атом серы SO_2 группы с последующим разрывом связи ацил–кислород [13]. Моделирование этой элементарной реакции для пиридинилсульфонатов **2a**, **10** привело к синхронному процессу

Схема 4

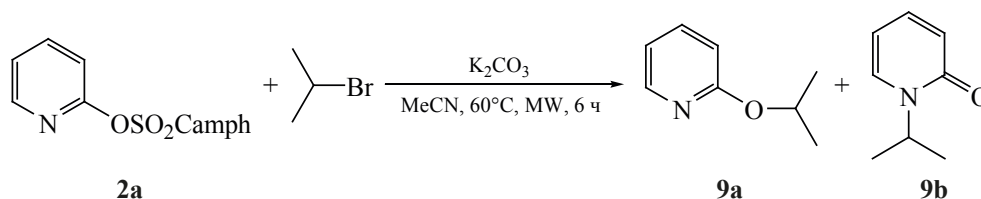
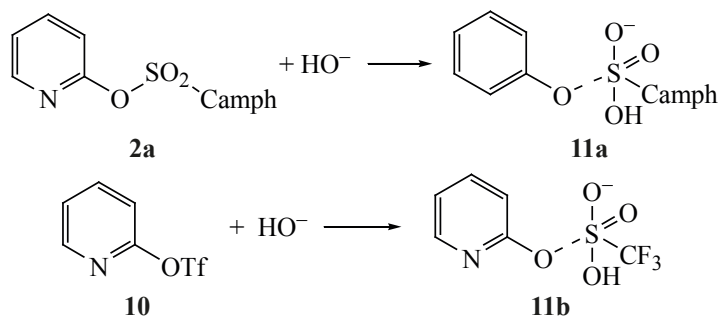


Схема 5



атаки HO^- на атом серы с образованием интермедиатов **11a, b** (схема 5).

Согласно полученным расчетам, эти процессы (схема 5) экзотермичны и протекают без энергетических барьеров. Изменение свободных энергий при этом (ΔG , ккал/моль) составляет -45.3 и -34.7 для **11a** и **11b** соответственно, что, казалось бы, указывает на большую термодинамическую выгодность омыления камфорсульфонатного производного **2a** по сравнению с пиридинилтрифлатом **10**. Однако в полярной водной среде ($\Delta G_{\text{H}_2\text{O}}$) и в метаноле (ΔG_{MeOH}), согласно расчетам, термодинамика образования интермедиата **11b** за счет большей энергии его сольватации становится несколько более выгодной (для **11b** $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}}$ -22.1 , ΔG_{MeOH} -22.4 ккал/моль, для **11a** $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}}$ -19.4 , ΔG_{MeOH} -19.7 ккал/моль). Таким образом, данный механизм не объясняет повышенную активность камфорсульфоната **2a** при щелочном алкоголизе.

Важное структурное различие сульфонатов **10** и **2a** – наличие сульфометиленовой группы SO_2CH_2 в последнем. Для некоторых арилалкансульфонатов $\text{RCH}_2\text{SO}_2\text{Ar}$ показано, что в основных средах может проходить депротонирование фрагмента SO_2CH_2 с отщеплением ArOH в последующих превращениях [14]. Мы провели расчет термодинамики стадии депротонирования камфорсульфоната **2a** по схеме 6.

Действительно оказалось, что ионизация камфорсульфоната **2a** действием HO^- – тер-

модинамически выгодный процесс. Свободная энергия депротонирования (ΔG) составляет -48.6 ккал/моль, т.е. эта реакция даже несколько более экзотермична, чем нуклеофильная атака HO^- (схема 5). Отсюда следует, что щелочной алкоголиз пиридинилкамфорсульфоната **2a**, в отличие от пиридинил трифлата **10**, термодинамически почти равновероятно может протекать по 2 маршрутам согласно схемам 5 и 6, что и может быть причиной обнаруженной повышенной активности пиридинилкамфорсульфонатов в алкоголизе.

Таким образом, впервые синтезирован ряд ранее неизвестных пиридинилкамфорсульфонатов, установлена их молекулярная структура и исследовано поведение в реакции со спиртами в присутствии основания.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хромато-масс-спектры регистрировали на газовом хроматографе Agilent Technologies 7890A GC System (США) с масс-селективным детектором Agilent 5975C (70 эВ) газ-носитель – гелий, спектры ЯМР ^1H (400 МГц), ^{13}C (100 МГц) записывали на спектрометре Bruker AC400 (Германия), внутренний стандарт – ТМС. Спектры ИК записывали на ИК Фурье-спектрометре Agilent Cary 630 FTIR. Температуру плавления определяли на приборе MP50 Melting Point System Mettler Toledo (США). Элементный анализ выполняли на CHNS Flash2000 (США). Оборудование для проведения органического синтеза – микроволновый реактор

Схема 6



СЕМ (США) на базе модуля Discover labmate с частотой излучения 2455 МГц. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Merck, silica gel 60, F₂₅₄. Детектирование пятен проводили УФ-светом при длине волны 254 нм.

Препаративное разделение продуктов осуществляли с помощью флеш-хроматографии на колонках 15×1 см, сорбент Silica gel (40/60 μ).

Аминопиридины **1a–g** – коммерческие препараты компании Aldrich (США). Пиридинилсульфонаты **5, 6, 10** получены по методике [6].

Пиридин-2-илкамфорсульфонаты 2a–g (общая методика). Смесь аминокпиридина (3 ммоль) и камфорсульфокислоты (2.088 г, 9 ммоль) растирали в ступке в присутствии 1 мл Н₂О 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. Контроль реакции вели по ТСХ (элюент этилацетат–гексан, 3:1). Реакционную массу разбавляли Н₂О (40 мл), и обрабатывали 10%-ным водным NaHCO₃ (10 мл) до рН 8.0. Выпавший осадок пиридинилкамфорсульфоната отфильтровали и промывали Н₂О. Сушили в эксикаторе под вакуумом, при необходимости пересаждали из ацетона.

Пиридин-2-илкамфорсульфонат (2a). Выход 0.139 г (45%), белый порошок, т.пл. 97–98°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2963–2920 (СН), 1742 с (С=О), 1366 с (SO₂), 1157 с (SO₂), 1053–784 (S–O–C). Спектр ЯМР ¹H (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 20.0 Гц), 2.11–2.16 м (2H, CH₂), 2.43–2.56 м (2H, CH₂), 3.8 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 4.19 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 7.16–7.30 м (2H), 7.84–7.85 м (1H), 8.39 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (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, – Pyg], 151 (18), 138 (76), 123 (100), 109 (23), 95 (82), 81 (34), 67 (54), 55 (32). Найдено, %: С 57.53; Н 6.33; N 4.48; S 10.41. C₁₅H₁₉NO₄S Вычислено, %: С 58.23; Н 6.19; N 4.53; S 10.36.

Пиридин-4-илкамфорсульфонат (2c). Выход 0.17 г (55%), белый порошок, т.пл. 85°C (разл.).

ИК спектр, ν, см⁻¹: 2973–2908 (СН), 1741 с (С=О), 1373 с (SO₂), 1159 с (SO₂), 1050–781 (S–O–C). Спектр ЯМР ¹H (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 (1H, J 20.0 Гц), 2.03–2.18 м (2H, CH₂), 2.38–2.53 м (2H, CH₂), 3.26 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 3.85 д (1H, J 12.0 Гц), 7.38 д (2H, J 4.0 Гц), 8.73 д (2H, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 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⁺ – PygO], 151 (32), 133 (11), 123 (50), 109 (100), 95 (30), 81 (80), 67 (50), 55 (32). Найдено, %: С 55.14; Н 6.27; N 4.62; S 10.15. C₁₅H₁₉NO₄S Вычислено, %: С 58.23; Н 6.19; N 4.53; S 10.36.

Пиридин-3-илкамфорсульфонат (2b). Выход 0.216 г (70%), белый порошок, т.пл. 112–113°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2967–2893 (СН), 1744 с (С=О), 1355 с (SO₂), 1157 с (SO₂), 1025–798 (S–O–C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-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 20.0 Гц), 2.09 с (1H), 2.09–2.10 м (2H), 3.68 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 3.765 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 7.56–7.59 м (1H), 7.88 д (1H, J 8.0 Гц), 8.6 д (1H, J 8.0 Гц), 8.64 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-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⁺ – PygO], 151 (36), 133 (10), 123 (62), 109 (100), 95 (31), 81 (81), 67 (48), 55 (22). Найдено, %: С 57.37; Н 6.25; N 4.39; S 10.46. C₁₅H₁₉NO₄S Вычислено, %: С 58.23; Н 6.19; N 4.53; S 10.36.

5-Бромпиридин-2-илкамфорсульфонат (2f). Выход 0.205 г (53%), белый порошок, т.пл. 107.5–108.5°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2963 (СН), 1742 с (С=О), 1368 с (SO₂), 1157 с (SO₂), 1009–794 (S–O–C). Спектр ЯМР ¹H (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 20.0 Гц), 2.03–2.16 м (2H), 2.28–2.54 м (2H), 3.68 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 4.12 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 7.06 д (1H, J 8.0 Гц), 7.90–7.93 д.д (1H, J 8.6, 2.4 Гц), 8.41 д (1H, J 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (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, – Pyg], 151 (16), 138 (64), 123 (100), 109 (19), 95 (71),

81 (33), 67 (50), 55 (29). Найдено, %: С 46.04; Н 4.61; N 3.50; S 8.43. $C_{15}H_{18}BrNO_4S$ Вычислено, %: С 46.40; Н 4.67; N 3.61; S 8.26.

5-Хлорпиридин-2-илкамфорсульфонат (2d). Выход 0.171 г (50%), белый порошок, т.пл. 102–103°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.93 с (3H, CH_3), 1.15 с (3H, CH_3), 1.43–1.49 м (1H, CH_2), 1.73–1.80 м (1H, CH_2), 1.97 д (1H, J 20.0 Гц), 2.04–2.16 м (2H), 2.37–2.54 м (2H), 3.69 д (1H, CH_2 , J 12.0 Гц), 4.12 д (1H, CH_2 , J 16.0 Гц), 7.11 д (1H, J 8.0 Гц), 7.76–7.79 д.д. (1H, J 8.0, 2.4 Гц), 8.31 д (1H, J 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), 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^+ – SO_2 , – Pyg], 151 (16), 138 (72), 123 (100), 109 (22), 95 (74), 81 (31), 67 (45), 55 (29). Найдено, %: С 53.26; Н 5.29; N 3.99; S 9.41. $C_{15}H_{18}ClNO_4S$ Вычислено, %: С 52.40; Н 5.28; N 4.07; S 9.32.

6-Метилпиридин-2-илкамфорсульфонат (2e). Выход 0.203 г (63%), белый порошок, т.пл. 130–131°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2967 (CH), 1742 с (C=O), 1367 с (SO_2), 1161 с (SO_2), 1075–795 (S–O–C). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.94 с (3H, CH_3), 1.17 с (3H, CH_3), 1.42–1.48 м (1H, CH_2), 1.73–1.80 м (1H, CH_2), 1.96 д (1H, J 16.0 Гц), 2.04–2.14 м (2H), 2.38–2.45 м (1H), 2.50–2.58 м (4H), 3.86 д (1H, CH_2 , J 12.0 Гц), 4.16 д (1H, J 16.0 Гц), 6.93 д (1H, J 8.0 Гц), 7.11 д (1H, J 8.0 Гц), 7.70–7.66 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), 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^+ – SO_2 , – Pyg], 151 (17), 138 (75), 123 (100), 109 (26), 95 (89), 81 (38), 67 (58), 55 (36). Найдено, %: С 59.14; Н 6.38; N 4.20; S 10.14. $C_{16}H_{21}NO_4S$ Вычислено, %: С 59.42; Н 6.55; N 4.33; S 9.91.

5-Нитропиридин-2-илкамфорсульфонат (2g). Выход 0.141 г (40%), белый порошок, т.пл. 86–87°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2965–2890 (CH), 1736 с (C=O), 1355 с (SO_2), 1163 с (SO_2), 1011–759 (S–O–C). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.95 с (3H, CH_3), 1.17 с (3H, CH_3), 1.45–1.52 м (1H, CH_2), 1.76–1.83 м (1H, CH_2), 1.99 д (1H, J 20.0 Гц), 2.07–2.18 м (2H), 2.40–2.53 м (2H), 3.74 д (1H, CH_2 , J 12.0 Гц), 4.24 д (1H, CH_2 , J 16.0 Гц), 7.28 д (1H, J 8.8 Гц), 8.62 д.д. (1H, J 8.8, 2.8 Гц), 9.24 д (1H,

J 2.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), 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^+ – SO_2 , – Pyg], 151 (15), 138 (79), 123 (100), 109 (25), 95 (83), 81 (35), 67 (58), 55 (31). Найдено, %: С 50.79; Н 5.25; N 7.83; S 8.96. $C_{15}H_{18}N_2O_6S$ Вычислено, %: С 50.84; Н 5.12; N 7.91; S 9.05.

Взаимодействие пиридин-2-илкамфорсульфоната (2a) с бромистым изопропилом. К раствору пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a** (0.618 г, 2 ммоль) и изопропилбромидом (1.23 г, 10 ммоль) в 4 мл ацетонитрила добавляли K_2CO_3 (0.552 г, 4 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 6 ч в микроволновом реакторе (1.3 Бар, 50 Вт). Далее к реакционной массе добавляли H_2O и экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , растворитель отгоняли. Очистку технического продукта проводили флэш-хроматографией (элюент метанол–хлористый метилен, 50:2).

2-Изопропоксипиридин (7a). $C_8H_{11}NO$. Выход 0.086 г (21%), желтое масло [15]. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.32 с (3H, CH_3), 1.34 с (3H, CH_3), 5.26–5.32 м (1H, CH), 6.66 д (1H, J 8.0 Гц), 6.78–6.80 м (1H), 7.50–7.54 м (1H), 8.12 д.д. (1H, J_{12} 5.2, J_{13} 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), 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) [M] $^+$, 122 (31), 95 (74), 79 (29), 67 (100), 51 (7).

1-Изопропилпиридин-2(1H)-он (7b). $C_8H_{11}NO$. Выход 0.152 г (37%), желтое масло [16]. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.31 с (3H, CH_3), 1.33 с (3H, CH_3), 5.22–5.28 м (1H, CH), 6.18–6.22 (1H), 6.55 д (1H, J 12.0 Гц), 7.24–7.32 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), 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) [M] $^+$, 120 (7), 109 (3), 95 (60), 78 (21), 67 (100), 51 (7).

Сравнение реакционной способности 5-хлорпиридин-2-илсульфонатов 2d, 5, 6 в реакции этанолиза методом внутреннего стандарта. К раствору пиридинилсульфоната (0.5 ммоль) в 4 мл ацетонитрила добавляли K_2CO_3 (0.138 г, 1 ммоль), EtOH (0.3 мл, 5 ммоль) и 5 мг (0.03 ммоль) дифенила. Реакционную массу перемешива-

ли 2 ч при 60°C, 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 **2d**, **5**, **6** проводили в соответствии с уравнением:

$$X = \frac{\left(\frac{S_{\text{опр}}}{S_{\text{станд}}}\right)_{\text{проба}} \cdot C_{\text{опр}}}{\left(\frac{S_{\text{опр}}}{S_{\text{станд}}}\right)_{\text{стандарт}}},$$

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

Взаимодействие пиридин-2-илкамфорсульфоната (2a) с 2-нафтолом. В нагретую до 70°C 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-2-илкамфорсульфоната **2a** (0.55 г, 1.78 ммоль) в 2 мл ацетонитрила. Реакционную массу грели в течение 1 ч до исчезновения субстрата, ТСХ (элюент этилацетат–гексан, 3:1). Реакционную массу разбавляли водой, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили под вакуумом. Полученный нафталин-2-илкамфорсульфонат (**6**) не нуждался в дальнейшей очистке.

Нафталин-2-илкамфорсульфонат (6). $C_{20}H_{22}O_4S$. Выход 0.511 г (84%), т.пл. 97.5–98.5°C (97°C [17]). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.91 с (3H, CH_3), 1.18 с (3H, CH_3), 1.44–1.50 м (1H, CH_2), 1.73–1.80 м (1H, CH_2), 1.98 д (1H, J 16.0 Гц), 2.05–2.16 м (2H), 2.40–2.46 м (1H), 2.56–2.63 м (1H), 3.26 д (1H, CH_2 , J 12.0 Гц), 3.89 (1H, CH_2 , J 12.0 Гц), 7.42–7.45 д.д (1H, J_{12} 8.8, J_{13} 2.4 Гц), 7.49–7.56 м (2H), 7.80 д (1H, J 2.0 Гц), 7.85–7.90 (3H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), 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 ($I_{\text{отн}}$, %): 358 (1) $[M]^+$, 215 (25), 151 (19), 144 (100), 123 (27), 115 (44), 109 (38), 93 (8), 81 (26), 67 (15), 55 (6).

Взаимодействие пиридин-2-илкамфорсульфоната (2a) с 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-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 (5). Выход 0.316 г (60%), желтое масло (CAS № 2305189-69-7). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.90 с (3H, CH_3), 1.13 с (3H, CH_3), 1.45–1.51 м (1H, CH_2), 1.70–1.77 м (1H, CH_2), 1.99 д (1H, J 20.0 Гц), 2.05–2.17 м (2H), 2.35–2.46 м (2H), 3.24 д (1H, CH_2 , J 16 Гц), 3.80 д (1H, CH_2 , J 12.0 Гц), 5.30–5.38 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), 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 [$(F_3C)_2CH-O$], 115.87–124.29 к (J 281 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 (1) $[M]^+$, 325 (1), 235 (1), 151 (64), 133 (11), 123 (46), 109 (100), 93 (29), 81 (60), 67 (27), 55 (11).

ВЫВОДЫ

Показано, что аминопиридины при диазотировании в присутствии камфорсульфокислоты образуют не пиридиндиазония камфорсульфонаты, но пиридинилкамфорсульфонаты. Активность пиридинилкамфорсульфонатов в алкоголизе оказывается выше, чем пиридинилтрифлатов и пиридинилтозилатов. Причиной этого, согласно сравнительным квантово-химическим расчетам, может быть распад пиридинилкамфорсульфонатов по 2 реакционным маршрутам. Установлено, что пиридинилкамфорсульфонаты относительно легко вступают в реакцию перэтерификации с гексафторизопропанолом и 2-нафтолом, при этом образуются соответствующие эфиры, что может рассматриваться как новый прием функционализации камфорсульфокислоты.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Наука № FSWW-2020-011)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Filimonov V.D., Trusova M.E., Postnikov P.M., Krasnokutskaya E.A., Lee Y.M., Hwang H.Y., Kim H., Chi K.W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3961–3964. doi 10.1021/ol8013528
2. Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Kassanova A.Z., Fedorova V.A., Stankevich K.S., Naumov N.G., Bondarev A.A., Kataeva V.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 665–674. doi 10.1002/ejoc.201800887
3. Vajpayee V., Moon M.E., Lee S., Ravikumar S., Kim H., Ahn B., Choi S., Hong S.H., Chi K.W. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 3511–3517. doi 10.1016/j.tet.2013.02.016
4. Tretyakov A.N., Krasnokutskaya E.A., Gorlushko D.A., Ogorodnikov V.D., Filimonov V.D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 85–87. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.163
5. Krasnokutskaya E.A., Kassanova A.Z., Estaeva M.T., Filimonov V.D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3771–3773. doi 10.1016/j.tetlet.2014.05.052
6. Kassanova A.Z., Krasnokutskaya E.A., Beisembai P.S., Filimonov V.D. *Synthesis.* **2016**, *48*, 256–262. doi 10.1055/s-0035-1560392
7. Чудинов А.А., Краснокутская Е.А. Довбня Р.С., Огородников В.Д., Филимонова И.Л. *Изв. РАН. Сер. хим.* **2016**, *9*, 2312–2314.
8. Санжиев А.Н., Потапова М.И., Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 920–926. [Sanzhiev A.N., Potapova M.I., Krasnokutskaya E.A., Filimonov V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1023–1028.] doi 10.31857/S0514749220060099
9. Wu S., Yin Q., Zhao L., Fan N., Tang X., Zhao J., Wang X. *Org. Biomolec. Chem.* **2016**, *14*, 1413–1420. doi 10.1039/C5OB02154E
10. Hagui X.W., Soulé J.-F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3655–3663. doi 10.1021/acs.joc.9b03306
11. Wang Y.-X., Liu L., Zeng Q.-X., Fan T.-Y., Jiang J.-D., Deng H.-B., Song D.-Q. *Molecules.* **2017**, *22*, 1257–1270. doi 10.3390/molecules22081257
12. Касанова А.Ж., Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *11*, 2559–2567.
13. Смит М. *Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение.* М.: Лаборатория знаний, **2020**, 3.
14. Оае С. *Химия органических соединений серы.* М.: Химия, **1975**.
15. Legault C., Charette A.B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119–7122. doi 10.1021/jo034456l
16. Giam C.S., Hauck A.E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1977**, *9*, 5–8. doi 10.1080/00304947709355652
17. Singh B.K., Sarma S.R. *J. Indian Chem. Soc.* **1958**, *35*, 49–51.

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, and V. D. Filimonov

National Research Tomsk Polytechnic University, Leninskii prosp., 30, Tomsk, 634050 Russia

**e-mail: eak@tpu.ru*

Received February 20, 2021; revised February 26, 2021; accepted February 27, 2021

2-, 3- and 4-Aminopyridines when diazotized in the presence of both racemic camphor sulfonic acid and its individual enantiomers form the corresponding pyridinyl camphorsulfonates in moderate yields. The activity of pyridinyl camphorsulfonates in alkaline alcoholysis is higher than that of pyridinyl triflates and pyridinyl tosylates.

Keywords: aminopyridines, pyridinyl sulfonates, pyridinyl camphorsulfonates, camphorsulfonic acid, alcoholysis