

А. М. Сипягин, И. В. Ефремов

РЕАКЦИИ ПОЛИГАЛОИДПИРИДИНОВ

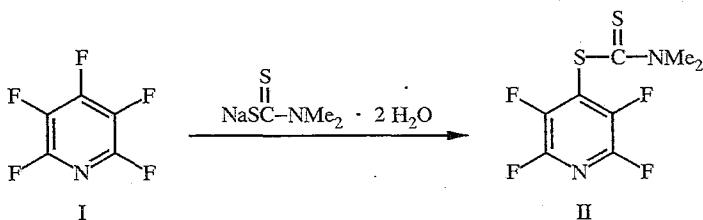
13*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИЗОМЕРНЫХ ТЕТРАФТОРЦИАНПИРИДИНОВ И ПЕНТАФТОРПИРИДИНА С N,N-ДИМЕТИЛДИТИОКАРБАМАТОМ НАТРИЯ

Изучены реакции изомерных тетрафторпиридинов и пентафторпиридида с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия. Обнаружены существенные различия в характере их химических превращений по сравнению с хлораналогами. Показано, что тетрафторцианпиридины не претерпевают гетероциклизации с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия с образованием производных 1,3-дитиоло[4,5-*c*]пиридина, вместо этого протекают процессы экструзии молекулы CS₂ из N,N-диметилдитиокарбаматного заместителя, находящегося в положении 2 пиридинового ядра.

Ранее [2] мы показали, что направление реакций изомерных тетрахлор-2-, -3- и -4-цианпиридинов, а также пентахлорпиридида с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия определяется структурой исходного полихлорпиридида: происходит либо замещение атомов хлора пиридинового кольца дитиокарбаматными фрагментами (пентахлорпиридин, тетрахлор-3-цианпиридин), либо протекают последующие внутримолекулярные процессы, приводящие к производным 1,3-дитиоло[4,5-*c*]пиридина (тетрахлор-2-цианпиридин) или бис-1,3-дитиоло[4,5-*b*:4',3'-*e*]пиридина (тетрахлор-4-цианпиридин). Таким образом, циклизация осуществляется путем замещения только активированных цианогруппой атомов хлора отрицательно заряженными атомами серы тиоамидного фрагмента [2].

Другим подходом для активации атомов галогенов в ароматических соединениях, облегчающим протекание нуклеофильного замещения и, следовательно, гетероциклизации, может быть замена атомов хлора в пиридиновом ядре на атомы фтора [3]. С этой целью в настоящей работе изучено взаимодействие пентафторпиридида и изомерных тетрафтор-2-, -3-, -4-цианпиридинов с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия для дальнейшего развития методов аннелирования 1,3-дитиолов к пиридиновому ядру.

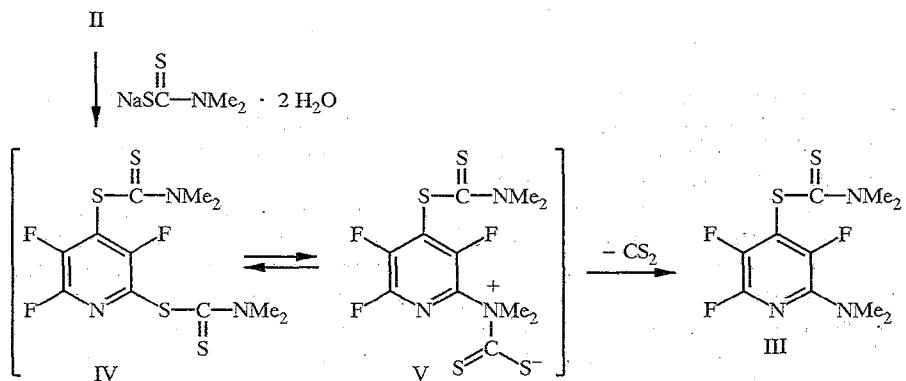
Реакции полифторпиридинов с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия проводили в ацетоне при различных температурных режимах. Обнаружено, что пентафторпиридин при комнатной температуре замещается в положение 4 N,N-диметилдитиокарбаматным фрагментом с образованием соединения II, которое далее не подвергается внутримолекулярным превращениям при нагревании в различных органических растворителях при температурах 50...100 °C.



* Сообщение 12 см. [1].

Вывод о положении дитиокарбаматного заместителя сделан на основе анализа данных спектров ЯМР. Так, в спектрах ^{19}F имеются два мультиплета в области -12 м. д. и -55 м. д., характерные для атомов фтора 2-F, 6-F и 3-F, 5-F соответственно [4], что подтверждает симметричное строение молекулы соединения II. Присутствие диметилдитиокарбаматной группы подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{13}C сигналов атомов углерода двух метильных групп при $42,6$ и $45,8$ м. д., а также сигнала группы $\text{C}=\text{S}$ при $187,6$ м. д. Кроме того, в спектре ЯМР ^1H протоны метильных групп проявляются в виде двух синглетов при $3,55$ и $3,57$ м. д. [2].

При кипячении соединения II в ацетоне в присутствии избытка N,N-диметилдитиокарбамата натрия происходит его частичное превращение в 2-диметиламинопроизводное III.

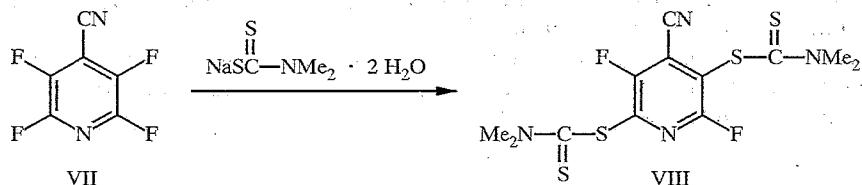


Образование соединения III, согласно данным работы [5], может быть обусловлено либо реакцией следовых количеств воды с промежуточным 2,4-бис-N,N-диметилдитиокарбаматным производным IV, либо внутримолекулярной атакой атома азота N,N-диметилдитиокарбаматной группы в интермедиатном цвиттер-ионе V. Следует отметить, что процессы термического превращения N,N-диметилдитиокарбаматов в диметиламинопроизводные ранее также наблюдались только для заместителей, находящихся в положении 2 пиридинового ядра [2].

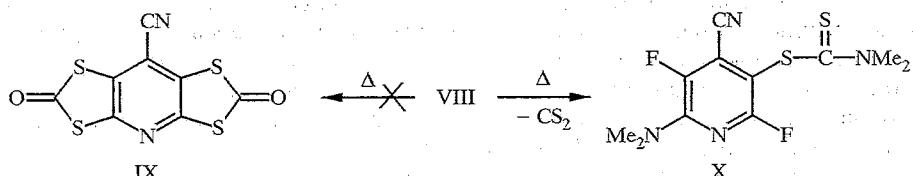
В спектре ЯМР ^{13}C соединения III наблюдается только один сигнал атома углерода N,N-диметилдитиокарбаматного заместителя при $189,8$ м. д. и четыре синглета двух различных диметиламиногрупп. Группа, связанная с пиридиновым ядром, характеризуется присутствием пары синглетов как в спектре ^{13}C при $39,6$ и $39,8$ м. д., так и в спектре ^1H при $3,07$ и $3,08$ м. д. Сигналы метильных групп N,N-диметилдитиокарбаматного заместителя сдвинуты в более слабое поле: $42,3$ и $45,7$ м. д. (^{13}C) и $3,55$ м. д. (^1H). Спектр ЯМР ^{19}F соединения III характеризуется наличием сигналов трёх атомов фтора при $-13,7$, $-48,1$ и $-71,4$ м. д., принадлежащих атомам 6-F, 3-F и 5-F соответственно. Сигналы атомов 3-F и 5-F проявляются в виде дублетов с характерными для КССВ J_{36} и J_{56} значениями, составляющими 26 Гц.

Присутствие цианогруппы в молекуле полифторпиридинов резко увеличивает реакционную способность атомов фтора пиридинового ядра. Следствием этого является образование сложных смесей при их взаимодействии с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия даже при температуре -30 $^{\circ}\text{C}$. Попытки разделить эти смеси на индивидуальные компоненты при помощи различных хроматографических методов не принесли желаемых результатов. Только в случае тетрафтор-4-цианпиридина (VII) удалось получить и выделить с выходом 81% индивидуальное соединение, которое представляет собой дизамещенное по положениям 2 и 5 пиридинового ядра бис-N,N-диметилдитиокарбаматное производное VIII, что было установлено по данным спектра ЯМР ^{19}F : наличие двух дублетов атомов фтора при $14,5$ (2-F) и $-30,0$ м. д. (5-F) с КССВ, равными $26,4$ Гц,

что является характерным для спин-спинового взаимодействия атомов фтора, расположенных в положениях 2 и 5 пиридинового ядра [4]. Присутствие в молекуле четырех метильных групп N,N-диметилдитиокарбаматных фрагментов определяется по наличию в спектрах ЯМР ^1H трех синглетов в области 3,53...3,57 м. д., причем сигнал при 3,53 м. д. является результатом наложения резонансных пиков протонов двух групп CH_3 .



Мы предполагали, что по аналогии со своим хлораналогом [2] соединение VIII при нагревании будет превращаться в производное бис-1,3-дитио- $[4,5-b:4',5'-e]$ пиридина IX. Однако проведенные эксперименты привели к иному результату. После кипячения соединения VIII в ацетоне или бензоле в течение 15 мин не было обнаружено и следов соединения IX. Вместо этого основным компонентом реакционной смеси оказался продукт термической экструзии молекулы CS_2 из N,N-диметилдитиокарбаматного заместителя, находящегося в α -положении к пиридиновому атому азота, — соединение X. Оно же явилось основным составляющим (выход 31%) реакционной смеси, полученной при кипячении в ацетоне соединения VII с двухкратным избытком N,N-диметилдитиокарбамата натрия, при этом выход диметилдитиокарбаматного производного снизился до 15% (по сравнению с низкотемпературным синтезом).



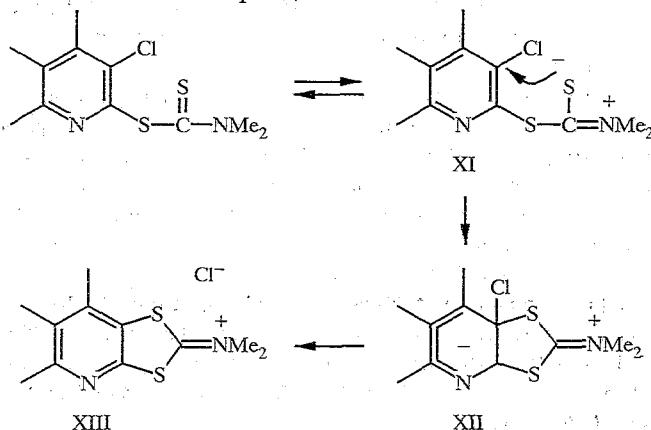
В ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах соединения X наблюдается сдвиг в сильное поле сигналов метильных групп, принадлежащих заместителю NMe_2 , связанному с пиридиновым ядром, тогда как два других сигнала, относящихся к N,N-диметилдитиокарбаматному фрагменту, не меняют своего положения и проявляются при 3,52, 3,54 м. д. (^1H) и 4,21, 4,61 м. д. (^{13}C), что согласуется с представленными ранее данными для соединения III. Дублеты атомов фтора в спектре ЯМР ^{19}F при -12,5 (6-F) и -54,1 м. д. (3-F) с КССВ J_{36} , равной 27,4 Гц, а также сигналы атомов углерода C(3) и C(6), связанных с атомами фтора, при 146,2 м. д. с КССВ $J_{\text{C}(3)3\text{-F}} = 254,9$ Гц и 158,2 м. д. с КССВ $J_{\text{C}(6)6\text{-F}} = 234,0$ Гц и $J_{\text{C}(6)3\text{-F}} = 10$ Гц, свидетельствуют в пользу 2,5-дизамещения пиридинового ядра [6].

Сравнение химических сдвигов атомов фтора в спектрах ЯМР ^{19}F соединений II, III, VIII и X с таковыми в спектрах описанных ранееmono- и бисдиметиламинозамещенных фторпиридинов [4] позволило показать, что замена N,N-диметилдитиокарбаматной группы на диметиламинную приводит к сдвигу α - и γ -атомов фтора на -20 м. д., а β -атомов — на -5 м. д. По этим инкрементам было установлено, что диметиламиногруппа в соединении VIII находится в положении 2 пиридинового кольца.

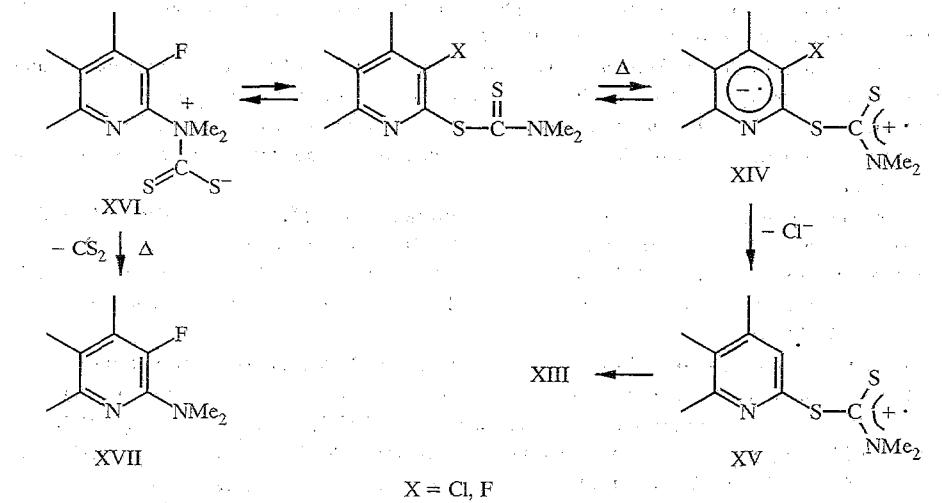
Таким образом, в ходе проведенных экспериментов обнаружены существенные различия как в характере взаимодействия тетрахлор- и тетрафторцианпиридинов с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия, так и в

последующих превращениях их N,N-диметилдитиокарбаматных производных. Во-первых, показано, что тетрафторцианпиридины гораздо более активны в этих реакциях; во-вторых, несмотря на высокую реакционную способность активированных атомов фтора в положениях 3 и 6 пиридинового ядра, не происходит последующая гетероциклизация. Вместо этого происходит потеря молекулы CS_2 N,N-диметилдитиокарбаматным заместителем, находящимся в α -положении к пиридиновому атому азота.

Полученный результат невозможно объяснить в рамках предложенного ранее ионного механизма образования 1,3-дитиолопиридинина [2], включающего внутримолекулярную нуклеофильную атаку отрицательно заряженного атома серы N,N-диметилдитиокарбаматной группы в мезомерной форме XI с последующим элиминированием аниона Cl^- из σ -комплекса XII с образованием иминиевого интермедиата XIII.



Существенные различия в направлении химических превращений N,N-диметилдитиокарбаматов хлор- и фторпиридинов, вероятно, можно объяснить с учетом ион-радикальной природы протекающих процессов. Механизм гетероциклизации хлорпроизводных включает начальную внутримолекулярную термическую миграцию электрона от донорного дитиокарбаматного заместителя к акцепторному галоидпиридиновому кольцу с образованием интермедиата XIV; последующую потерю анион-радикалом галогенпиридинового фрагмента хлорид-иона (интермедиат XV) и, наконец, внутримолекулярную рекомбинацию радикалов пиридинового кольца и дитиокарбаматного заместителя с образованием иминиевого интермедиата XIII. Известно, что анион-радикалы фторпиридинов обладают более высокой устойчивостью по сравнению с другими



галоидпиридинами [7] и обычно не отщепляют фторид-ионов. Поэтому внутримолекулярная циклизация в случае фторпиридинов маловероятна и основным направлением превращений является потеря молекулы CS_2 из промежуточного цвиттер-иона XVI и образование диметиламинопроизводного XVII.

Следует отметить, что акцепторные заместители в положении 4 пиридинового кольца должны стабилизировать радикал XV, тем самым облегчая отщепление хлорид-иона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР зарегистрированы в растворах CDCl_3 на приборе Bruker AC-200 с рабочими частотами 200 (^1H), 188 (^{19}F) и 50 МГц (^{13}C), внутренний стандарт ТМС, внешний стандарт трифторуксусная кислота. Масс-спектральные измерения проведены на приборе Finnigan-4021 (прямой ввод, энергия ионизации 70 эВ).

Взаимодействие пентафторпиридина с дигидратом N,N -диметилдитиокарбамата натрия. К раствору 1,69 г (0,01 моль) пентафторпиридина в 50 мл ацетона добавляют при перемешивании при комнатной температуре 2,70 г (0,015 моль) N,N -диметилдитиокарбамата натрия в 50 мл ацетона. Затем смесь кипятят при перемешивании 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают водой и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют, а остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент смесь бензол—гексан, 1 : 1). Выделяют 2,0 г соединения II и 0,6 г соединения III.

(2,3,5,6-Тетрафторпирид-4-ил)- N,N -диметилдитиокарбамат (II, $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2\text{S}_2$). Выход 74%. $T_{\text{пл}}$ 147...148 °C (из гексана), белые кристаллы. M^+ 270. Найдено, %: C 35,8, H 2,0, N 10,1. Вычислено, %: C 35,6, H 2,2, N 10,4. Спектр ЯМР ^1H : 3,55 (c), 3,57 м. д. (c, $\text{S}(\text{C}=\text{S})\text{NMe}_2$); ЯМР ^{19}F : -55,29 (m, 3-F, 5-F), -11,92 м. д. (m, 2-F, 6-F); ЯМР ^{13}C : 42,6 (c), 45,8 (c, $\text{S}(\text{C}=\text{S})\text{NMe}_2$), 140,8 (m), 145,7 (m, Py), 187,6 м. д. (c, C=S).

(2-Диметиламино-3,5,6-трифторпирид-4-ил)- N,N -диметилдитиокарбамат (III, $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}_2$). Выход 20%. $T_{\text{пл}}$ 112...113 °C (гексан), бежевые кристаллы. M^+ 295. Найдено, %: C 40,9, H 4,0, N 14,4. Вычислено, %: C 40,7, H 4,1, N 14,2. Спектр ЯМР ^1H : 3,07 (3H, c), 3,08 (3H, c, NMe_2), 3,55 м. д. (6H, c, $\text{S}(\text{C}=\text{S})\text{NMe}_2$); ЯМР ^{19}F : -71,36 (d, $J_{36} = 25,5$ Гц, 5-F), -48,05 (d, $J_{36} = 25,5$ Гц, 3-F), -13,70 м. д. (m, 6-F); ЯМР ^{13}C : 39,6 (c), 39,8 (c, NMe_2), 42,3 (c), 45,7 (c, $\text{S}(\text{C}=\text{S})\text{NMe}_2$), 132,6...146,8 (m, Py), 189,8 м. д. (c, C=S).

Взаимодействие тетрафтор-4-цианпиридина с дигидратом N,N -диметилдитиокарбамата натрия. А. К раствору 0,176 г (0,001 моль) тетрафтор-4-цианпиридина в 10 мл ацетона, охлажденному до -30 °C, добавляют при перемешивании по каплям раствор 0,358 г (0,002 моль) дигидрата N,N -диметилдитиокарбамата натрия, поддерживая температуру не выше -20 °C. Смесь выдерживают при этой температуре еще 30 мин, затем доводят до комнатной температуры. Растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают водой и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют, а остаток хроматографируют на Al_2O_3 (элюент бензол). Получают 0,31 г соединения VIII.

Б. К раствору 0,176 г (0,001 моль) тетрафтор-4-цианпиридина в 10 мл ацетона добавляют при перемешивании раствор 0,358 г (0,002 моль) дигидрата N,N -диметилдитиокарбамата натрия. Смесь кипятят в течение 30 мин, при этом она приобретает темно-красный цвет. Далее обработку проводят аналогично методу А. После хроматографирования выделяют 0,095 г соединения X и 0,055 г соединения VIII.

(3,6-Дифтор-4-цианпиридин)-2,5-бис- N,N -диметилдитиокарбамат (VIII, $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{S}_4$). Выход 81% (метод А), 15% (метод Б). $T_{\text{пл}}$ 175...176 °C (гексан), желтые кристаллы. M^+ 378. Найдено, %: C 38,3, H 3,1, N 14,6. Вычислено, %: C 38,1, H 3,2, N 14,8. Спектр ЯМР ^1H : 3,53 (6H, c, NMe_2), 3,54 (3H, c, Me), 3,57 м. д. (3H, c, Me); ЯМР ^{19}F : -30,0 (d, $J_{36} = 26,4$ Гц, 3-F), -14,52 м. д. (d, $J_{36} = 26,4$ Гц, 6-F).

(2-Диметиламино-3,6-дифтор-4-цианпирид-5-ил)- N,N -диметилдитиокарбамат (X, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{S}_2$). Выход 31% (метод Б). $T_{\text{пл}}$ 206...207 °C (гексан), светло-желтые кристаллы. M^+ 302. Найдено, %: C 43,9, H 4,2, N 18,4. Вычислено, %: C 43,7, H 4,0, N 18,5. Спектр ЯМР ^1H : 3,26 (c), 3,27 (c, NMe_2), 3,52 (c), 3,54 м. д. (6H, c, $\text{S}(\text{C}=\text{S})\text{NMe}_2$); ЯМР ^{19}F : -51,14 (d, $J_{36} = 27,4$ Гц, 3-F), -12,46 (d, $J_{36} = 27,4$ Гц, 6-F); ЯМР ^{13}C : 39,8 (c), 40,0 (c, NMe_2), 42,1 (c), 46,1 (c, $\text{S}(\text{C}=\text{S})\text{NMe}_2$), 158,2 (d, $|J_{\text{C}(6)\text{F}(6)}| = 234,0$ Гц, C(6)), 193,7 м. д. (c, C=S).

С П И С О К Л И Т Е Р А Т У РЫ

1. Ефремов И. В., Сипягин А. М., Помыткин И. А. // ХГС. — 1996. — № 7. — С. 932.
2. Сипягин А. М., Алиев З. Г. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1207.
3. Chambers R. D., Musgrave W. K. R., Waterhouse J. S., Williams D. L. H., Burdon J., Hollyhead W. B., Tatlow J. C. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1974. — N 6. — P. 239.
4. Lee J., Orrel K. G. // J. Chem. Soc. (C). — 1965. — N 2. — P. 582.
5. Rasheed Kh., Warkentin J. D. // J. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 18. — P. 1581.
6. Iddon B., Mack A. G., Suschitsky H., Taylor J. A., Wakefield B. J. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1980. — N 7. — P. 1370.
7. Rossi P. A., de Rossi P. X. // Ароматическое замещение по механизму SRN1 / Ред. Белецкая И. П. — М.: Мир, 1986. — С. 212.

Институт химической физики
в Черноголовке РАН, Черноголовка 142432

Поступило в редакцию 20.06.96