

А. М. Сипягин, И. В. Ефремов

РЕАКЦИИ ПОЛИГАЛОИДПИРИДИНОВ

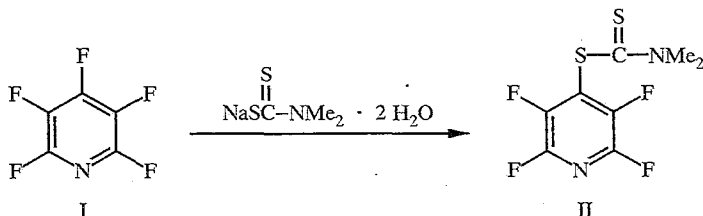
13*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИЗОМЕРНЫХ ТЕТРАФТОРЦИАНПИРИДИНОВ И ПЕНТАФТОРПИРИДИНА С N,N-ДИМЕТИЛДИТИОКАРБАМАТОМ НАТРИЯ

Изучены реакции изомерных тетрафторпиридинов и пентафторпиридина 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-дителио [4,5-с] пиридина, вместо этого протекают процессы экструзии молекулы CS_2 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 пентахлорпиридина с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия определяется структурой исходного полихлорпиридина: происходит либо замещение атомов хлора пиридинового кольца дитиокарбаматными фрагментами (пентахлорпиридин, тетрахлор-3-цианпиридин), либо протекают последующие внутримолекулярные процессы, приводящие к производным 1,3-дителио [4,5-с] пиридина (тетрахлор-2-цианпиридин) или бис-1,3-дителио [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 пентафторпиридина и изомерных тетрафтор-2-, -3-, -4-цианпиридинов с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия для дальнейшего развития методов аннелирования 1,3-дителиолов к пиридиновому ядру.

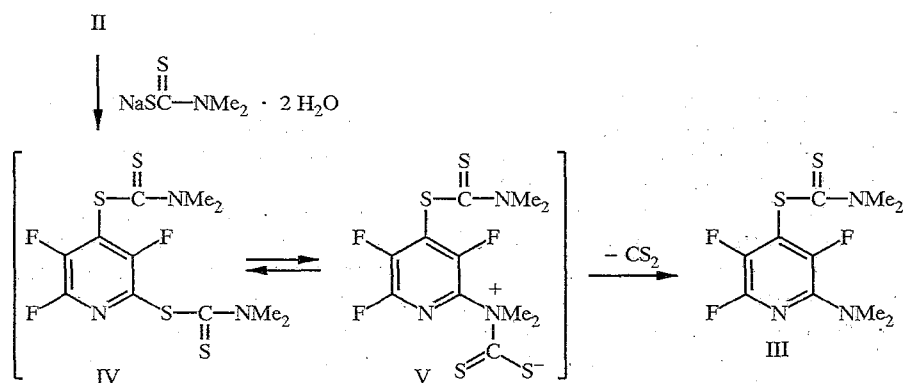
Реакции полифторпиридинов с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия проводили в ацетоне при различных температурных режимах. Обнаружено, что пентафторпиридин при комнатной температуре замещается в положение 4 N,N-диметилдитиокарбаматным фрагментом с образованием соединения II, которое далее не подвергается 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.

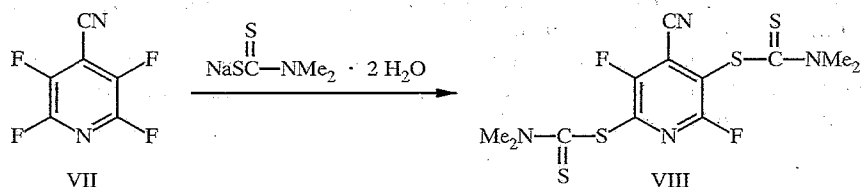


Образование соединения III, согласно данным работы [5], может быть обусловлено либо реакцией следовых количеств воды с промежуточным 2,4-бис-N,N-диметилдитиокарбаматным производным IV, либо внутримолекулярной атакой атома азота N,N-диметилдитиокарбаматной группы в интермедиатном цвиттер-ионе V. Следует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

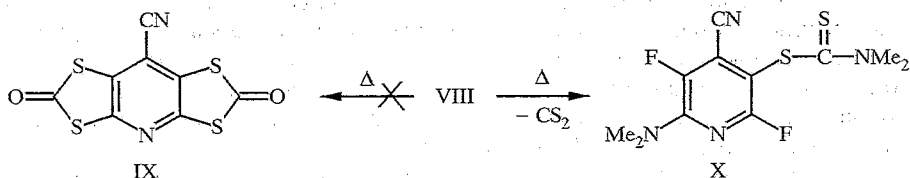
В спектре ЯМР ^{13}C соединения III наблюдается только один сигнал атома углерода N,N-диметилдитиокарбаматного заместителя при 189,8 м. д. и четыре синглета двух различных диметиламиногрупп. Группа, связанная с пиридиновым ядром, характеризуется присутствием пары синглетов как в спектре ^{13}C при 39,6 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 трех 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°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-дитиоло[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 двукратным избытком N,N-диметилдитиокарбамата натрия, при этом выход диметилдитиокарбаматного производного снизился до 15% (по сравнению с низкотемпературным синтезом).

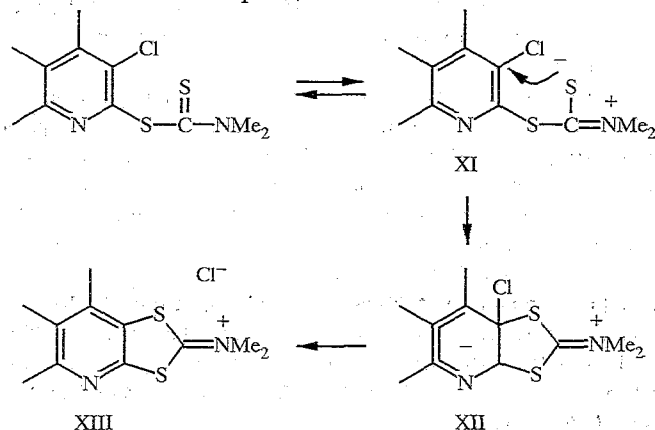


В ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах соединения X наблюдается сдвиг в сильное поле сигналов метильных групп, принадлежащих заместителю NMe_2 , связанному с пиридиновым ядром, тогда как два других сигнала, относящихся к N,N-диметилдитиокарбаматному фрагменту, не меняют своего положения и проявляются при 3,52, 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 $\text{C}(3)$ и $\text{C}(6)$, связанных с атомами фтора, при 146,2 м. д. с КССВ $\text{C}(3)\text{—F} = 254,9$ 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 ранее моно- 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 тетрафлор- и тетрафторцианпиридинов с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия, так и в

Полученный результат невозможно объяснить в рамках предложенного ранее ионного механизма образования 1,3-дитиолопиридина [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.



The reaction scheme illustrates the synthesis of 2,6-dimethyl-4-fluoropyridine (XVII) from 2,6-dimethyl-4-fluoropyridine-3-thione (XVI). The process involves several intermediates and steps:

- XVI** (2,6-dimethyl-4-fluoropyridine-3-thione) is heated (Δ) to form **XIII** (2,6-dimethyl-4-fluoropyridine).
- XVI** is also heated (Δ) to form **XIV** (2,6-dimethyl-4-fluoropyridine-3-thione).
- XIV** loses Cl^- to form **XV** (2,6-dimethyl-4-fluoropyridine-3-thione).
- XV** is heated (Δ) to form **XIII** (2,6-dimethyl-4-fluoropyridine).
- XIII** is heated (Δ) to form **XVII** (2,6-dimethyl-4-fluoropyridine).

$$X = \text{Cl, F}$$

галоидпиридинами [7] и обычно не отщепляют фторид-ионов. Поэтому внутримолекулярная циклизация в случае фторпиридинов маловероятна и основным направлением превращений является потеря молекулы CS₂ 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 CDCl₃ на приборе Bruker AC-200 с рабочими частотами 200 (¹H), 188 (¹⁹F) и 50 МГц (¹³C), внутренний стандарт TMC, 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 Na₂SO₄. 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, C₈H₆F₄N₂S₂). Выход 74%. T_{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 (с), 3,57 м. д. (с, S(C=S)NMe₂); ЯМР ¹⁹F: -55,29 (м, 3-F, 5-F), -11,92 м. д. (м, 2-F, 6-F); ЯМР ¹³C: 42,6 (с), 45,8 (с, S(C=S)NMe₂), 140,8 (м), 145,7 (м, Py), 187,6 м. д. (с, C=S).

(2-Диметиламино-3,5,6-трифторпирид-4-ил)-N,N-диметилдитиокарбамат (III, C₁₀H₁₂F₃N₃S₂). Выход 20%. T_{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, с), 3,08 (3H, с, NMe₂), 3,55 м. д. (6H, с, S(C=S)NMe₂); ЯМР ¹⁹F: -71,36 (д, J₅₆ = 25,5 Гц, 5-F), -48,05 (д, J₃₆ = 25,5 Гц, 3-F), -13,70 м. д. (м, 6-F); ЯМР ¹³C: 39,6 (с), 39,8 (с, NMe₂), 42,3 (с), 45,7 (с, S(C=S)NMe₂), 132,6...146,8 (м, Py), 189,8 м. д. (с, 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 Na₂SO₄. Хлороформ отгоняют, а остаток хроматографируют на Al₂O₃ (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, C₁₂H₁₂F₂N₄S₄). Выход 81% (метод А), 15% (метод Б). T_{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, с, NMe₂), 3,54 (3H, с, Me), 3,57 м. д. (3H, с, Me); ЯМР ¹⁹F: -30,0 (д, J₃₆ = 26,4 Гц, 3-F), -14,52 м. д. (д, J₆₃ = 26,4 Гц, 6-F).

(2-Диметиламино-3,6-дифтор-4-цианпирид-5-ил)-N,N-диметилдитиокарбамат (X, C₁₁H₁₂F₂N₄S₂). Выход 31% (метод Б). T_{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 (с), 3,27 (с, NMe₂), 3,52 (с), 3,54 м. д. (6H, с, S(C=S)NMe₂); ЯМР ¹⁹F: -51,14 (д, J₃₆ = 27,4 Гц, 3-F), -12,46 (д, J₆₃ = 27,4 Гц, 6-F); ЯМР ¹³C: 39,8 (с), 40,0 (с, NMe₂), 42,1 (с), 46,1 (с, S(C=S)NMe₂), 158,2 (д, |J_{C(6)F(6)}| = 234,0 Гц, C(6)), 193,7 м. д. (с, C=S).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. Росси Р. А., де Росси Р. Х. // 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