

И. В. Ефремов, А. М. Сипягин, И. А. Помыткин

РЕАКЦИИ ПОЛИГАЛОИДПИРИДИНОВ

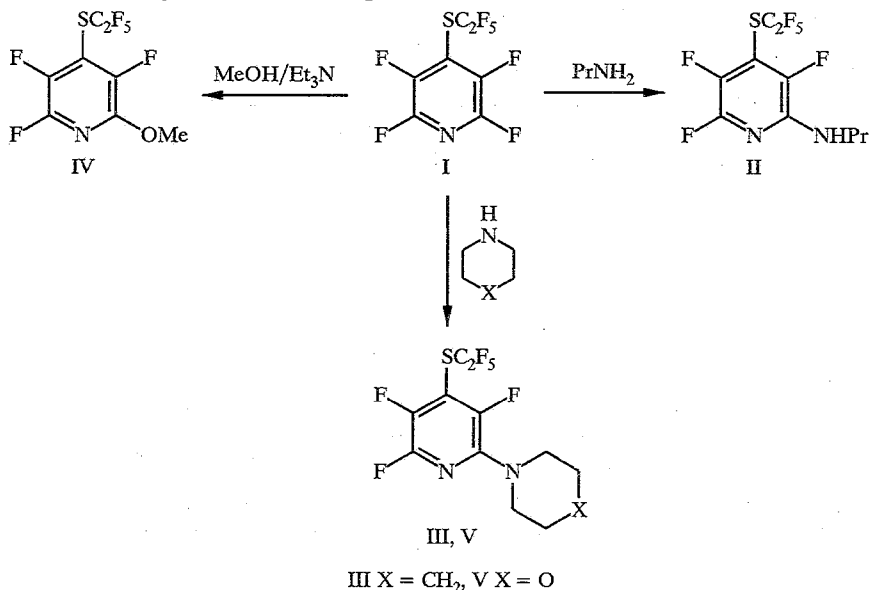
12*. РЕАКЦИИ 4-ПЕНТАФТОРЭТИЛТИО-2,3,5,6-ТЕТРАФТОРПИРИДИНА С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Изучены реакции 4-перфторэтилтио-2,3,5,6-тетрафторпиридина с различными нуклеофильными агентами. Показано, что пентафторэтилтиогруппа инертна по отношению к N- и O-нуклеофилам.

Ранее [2] мы показали, что перфторалкилтиогруппа в 4-перфторалкилтио-2,3,5,6-тетрафторпиридинах легко замещается S- и O-содержащими нуклеофильными агентами и значительно более стабильна к действию N-нуклеофилов. В последнем случае реакции протекают с сохранением CF_3S -заместителя. Несмотря на то, что этот путь модификации позволяет получить ряд новых соединений с потенциальной биологической активностью, содержащих «суперлипофильные» заместители [2], он ограничивается введением только азотсодержащих фрагментов.

Одним из возможных подходов для расширения круга реакций, протекающих с сохранением перфторалкилтиогрупп в молекулах 4-перфторалкилтиополигаллоидпиридинов в присутствии N-, O-, S-содержащих агентов, может быть замена атомов хлора в пиридиновом ядре на более активные в реакциях нуклеофильного замещения атомы фтора [3].

В настоящей работе изучено взаимодействие 4-пентафторэтилтио-2,3,5,6-тетрафторпиридина (I), полученного по методу [4], с серией нуклеофильных агентов. Показано, что в молекуле соединения I пентафторалкилтиогруппа существенно более устойчива к замещению, чем в перхлорпиридиновых аналогах [2]. В присутствии как N-, так и O-нуклеофилов протекает преимущественно замещение α -атомов фтора пиридинового ядра с сохранением группы SC_2F_5 и образованием соединений II—V.

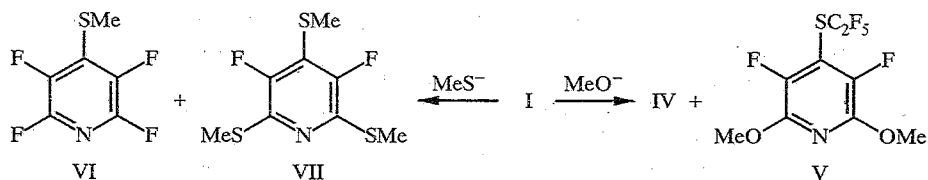


* Сообщение 11 см. [1].

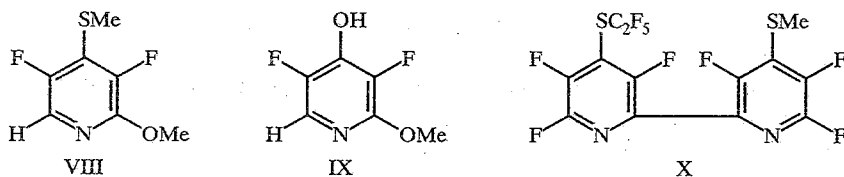
Положение заместителя в пиридиновом ядре определено на основании данных ЯМР ^{19}F по исчезновению одного из сигналов α -атомов фтора в области -10 м. д. [4] и появлению двух сигналов атомов F(3) и F(5) при -43...-56 и -65...-75 м. д. Значительную информацию о взаимном положении атомов фтора в полифторпиридинах несет рассмотрение констант спин-спинового взаимодействия атомов фтора [5].

Соединения II—V содержат в спектрах ЯМР ^{19}F также два сигнала при -6 и -12 м. д., характерные для группы SC_2F_5 [4]. В масс-спектрах наблюдаются интенсивные молекулярные ионы, а присутствие в молекуле пентафторэтильной группы обнаруживается по наличию пиков ионов $[\text{M}-\text{C}_2\text{F}_5]^+$.

В метанольном растворе метантиолята натрия соединение I претерпевает более сложные превращения. Анализ реакционной смеси с использованием хромато-масс-спектрометрии свидетельствует о наличии по крайней мере семи соединений (таблица). Образование четырех из них можно объяснить протеканием нуклеофильных процессов, связанных с одновременным присутствием в реакционной смеси метилат- и метантиолят-анионов. При взаимодействии соединения I с метилат-анионом происходит замещение α -атомов фтора пиридинового ядра метоксигруппами с образованием моно-(IV) и диметокси-(V) производных с сохранением фрагмента SC_2F_5 , с метантиолят-анионом — последовательное замещение сначала группы SC_2F_5 , дающее 4-метилтиотетрафторпиридин VI, а затем α -атомов фтора пиридинового ядра, приводящее к симметричному триметилтиодифторпиридину VII.



Образование трех других соединений с вероятными структурами VIII—X может быть обусловлено протеканием в реакционной смеси сложных процессов замещения и окисления-восстановления.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений измерены на приборе М-80 в тонкой пленке или вазелиновом масле, спектры ЯМР зарегистрированы в растворах CDCl_3 на приборе Bruker AC-200 с рабочей частотой 200 МГц (^1H), 188 МГц (^{19}F), внутренний стандарт ТМС, внешний стандарт — трифторуксусная кислота (^{19}F). Масс-спектральные измерения проведены на хромато-масс-спектрометре Finnigan-1420 (энергия ионизации 50...70 эВ). Молекулярные массы измерены на масс-спектрометре высокого разрешения VG Autospec.

2-Метокси-4-пентафторэтилтио-3,5,6-трифторпиридин (IV, $\text{C}_8\text{H}_3\text{F}_8\text{NOS}$). Выдерживают 0,2 г (0,66 ммоль) соединения I в 3 мл абсолютного метанола, к которому добавлено 0,3 г

**Масс-спектры соединений, полученных при взаимодействии
соединения I с метанольным раствором NaSMe**

Соединение	Брутто-формула	Основные пики
IV*	C ₈ H ₃ F ₃ NOS	313 (100) M ⁺ , 284 (50) [M-CH ₂ O] ⁺ , 192 (12) [M-C ₂ F ₅] ⁺ , 119 (22) [C ₄ F ₃ N] ⁺
V	C ₉ H ₆ F ₇ NO ₂ S	325 (81) M ⁺ , 275 (100) [M-CF ₂] ⁺ , 256 (34) [M-CF ₃] ⁺ , 225 (14) [M-2CF ₂] ⁺
VI	C ₆ H ₃ F ₄ NS	197 (100) M ⁺ , 164 (15) [M-SH] ⁺ , 151 (5) [M-CH ₂ S] ⁺ , 138 (17) [C ₄ H ₄ N] ⁺
VII	C ₈ H ₉ F ₂ NS ₃	253 (93) M ⁺ , 220 (100) [M-SH] ⁺ , 207 (13) [M-CH ₂ S] ⁺
VIII	C ₇ H ₇ F ₂ NOS	191 (6) M ⁺ , 144 (5) [M-SMe] ⁺ , 143 (100) [M-SMe-H] ⁺
IX	C ₈ H ₅ F ₂ NO ₂	161 (15) M ⁺ , 144 (5) [M-OH] ⁺ , 143 (100) [M-OH-H] ⁺ , 129 (7) [M-OH-Me] ⁺
X	C ₁₃ H ₃ F ₁₁ N ₂ S ₂	460 (77) M ⁺ , 429 (27) [M-Me] ⁺ , 428 (35) [M-S] ⁺ , 341 (100) [M-C ₂ F ₅] ⁺ , 326 (15) [M-C ₂ F ₃ -Me] ⁺ , 308 (26) [M-C ₂ F ₃ SH] ⁺ , 266 (13) [M-MeO-C ₅ F ₃ NS] ⁺

* Масс-спектр полностью соответствует спектру соединения IV, полученного в смеси метанол—триэтиламин.

триэтиламина, при комнатной температуре в течение 4 сут. К реакционной смеси добавляют 20 мл воды и дважды экстрагируют бензолом порциями по 10 мл. Экстракты объединяют, промывают водой (10 мл) и сушат безводным сульфатом натрия. После удаления большей части растворителя остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент бензол). Получают 0,1 г (48%) соединения IV. Бесцветное масло. ИК спектр: 2960 (C—H), 1218, 1024 см⁻¹ (C—O, C—F). Спектр ПМР: 4,06 м. д. (с). ЯМР (¹⁹F): -6,00 (3F, c), -12,70 (2F, c), -13,80 (F₆, д, д), -53,20 (F₃, д, д), -65,90 м. д. (F₅, д, д), J₃₅ = 6,0, J₃₆ = 30,5, J₅₆ = 21,5 Гц. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 313 (100) M⁺, 284 (43) [M-CH₂O]⁺, 194 (11) [M-C₂F₅]⁺, 119 (22) [C₄NF₃]⁺. Найдено, %: (M⁺) 312,9800. C₈H₃F₃NOS. Вычислено, %: (M⁺) 312,9808.

Взаимодействие соединения I с азотсодержащими нуклеофилами. К раствору 1,32 ммоль нуклеофила в 5 мл абсолютного метанола при комнатной температуре при перемешивании добавляют раствор 0,2 г (0,66 ммоль) соединения I в 2 мл метанола. Гомогенную смесь оставляют при комнатной температуре до завершения реакции, что занимает от 2 до 24 ч (контроль ведут методом ТСХ до исчезновения пятен исходных веществ). Реакционную смесь выливают в 20 мл воды и 2 раза экстрагируют бензолом порциями по 10 мл. Экстракты объединяют, промывают водой (10 мл) и сушат безводным сульфатом натрия. Упаривают большую часть растворителя, а из остатка продукты реакции выделяют колоночной хроматографией на силикагеле, используя бензол в качестве элюента.

4-Пентафторэтилтио-2-пропиламино-3,5,6-трифторпиридин (II, C₁₀H₃F₈N₂S). Выход 0,145 г (65%), бесцветное масло. ИК спектр: 3460 (N—H), 2972, 2940, 2880 (C—H), 1220, 1112 см⁻¹ (C—F). Спектр ПМР: 0,99 (3H, т), 1,66 (2H, м), 3,39 (2H, д, д), 4,75 м. д. (1H, уш. с). ЯМР (¹⁹F): -5,95 (3F, c), -12,81 (2F, c), -13,82 (F₆, д, д), -57,49 (F₃, д, д), -74,57 м. д. (F₅, д, д), J₃₅ = 6,3, J₃₆ = 30,4, J₅₆ = 25,8 Гц. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 340 (22) M⁺, 311 (100) [M-C₂H₅]⁺, 192 (74) [M-C₂H₅-C₂F₅]⁺. Найдено, %: (M⁺) 340,0288. C₁₀H₃F₈N₂S. Вычислено, %: (M⁺) 340,0280.

4-Пентафторэтилтио-2-пиперидино-3,5,6-трифторпиридин (III, C₁₂H₁₀F₈N₂S). Выход 0,21 г (83%), бесцветное масло. ИК спектр: 2944, 2860 (C—H), 1228, 1108 см⁻¹ (C—F). Спектр ПМР: 1,66 (6H, уш. с), 3,43 м. д. (4H, уш. с). ЯМР (¹⁹F): -5,95 (3F, c), -11,73 (F₆, д, д), -12,88 (2F, c), -43,64 (F₃, д, д), -68,24 м. д. (F₅, д, д), J₃₅ = 5,8, J₃₆ = 29,3, J₅₆ = 25,0 Гц. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 366 (79) M⁺, 365 (34) [M-H]⁺, 247 (100) [M-C₂F₅]⁺, 119 (20) [C₄NF₃]⁺. Найдено, %: (M⁺) 366,0432. C₁₂H₁₀F₈N₂S. Вычислено, %: (M⁺) 366,0437.

2-Морфолино-4-пентафторэтилтио-3,5,6-трифторпиридин (V, C₁₁H₃F₈N₂OS). Выход 0,17 г (70%), бесцветное масло. ИК спектр: 2946, 2868 (C—H), 1228, 1110 см⁻¹ (C—F). Спектр

ПМР: 3,5 (6H, м), 3,8 м. д. (4H, м). ЯМР (^{19}F): -82,54 (3F, с), -87,83 (F₍₆₎, д. д), -89,34 (2F, с), -120,96 (F₍₃₎, д. д), -142,63 м. д. (F₍₅₎, д. д), $J_{35} = 5,4$, $J_{36} = 30,5$, $J_{56} = 24,5$ Гц. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 368 (53) M^+ , 337 (20) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 310 (36) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 283 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{HCN}]^+$, 249 (11) $[\text{M}-\text{C}_2\text{F}_5]^+$, 119 (24) $[\text{C}_4\text{NF}_3]^+$. Найдено, %: (M^+) 368,0232. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: (M^+) 368,0230.

Взаимодействие соединения I с метантиолятом натрия. К раствору 0,465 г (0,66 ммоль) метантиолята натрия в 5 мл абсолютного метанола при комнатной температуре при перемешивании добавляют раствор 0,2 г (0,66 ммоль) соединения I в 2 мл метанола. Гомогенную смесь через 2 ч выливают в 20 мл воды и 2 раза экстрагируют бензолом порциями по 10 мл. Экстракты объединяют, промывают водой (10 мл) и сушат безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток представляет собой подвижное желтое масло.

Хромато-масс-спектрометрический анализ показал наличие в смеси большого количества компонентов, главными из которых являются соединения VI—VIII.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научного фонда Дж. Сороса (грант RE 1300).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сипягин А. М. // ХГС. — 1996. — № 3. — С. 364.
2. Сипягин А. М., Пальцун С. В., Помяткин И. А., Алейников Н. Н. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 63.
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. Сипягин А. М., Ефремов И. В., Помяткин И. А., Кашистанов С. А., Алейников Н. Н. // ХГС. — 1994. — № 9. — С. 1291.
5. Lee J., Orrel K. G. // J. Chem. Soc. (C). — 1965. — P. 582.

Институт химической физики
в Черноголовке РАН,
Черноголовка 142432

Поступило в редакцию 22.06.96