

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

РЕАКЦИИ ПОЛИГАЛОИДПИРИДИНОВ

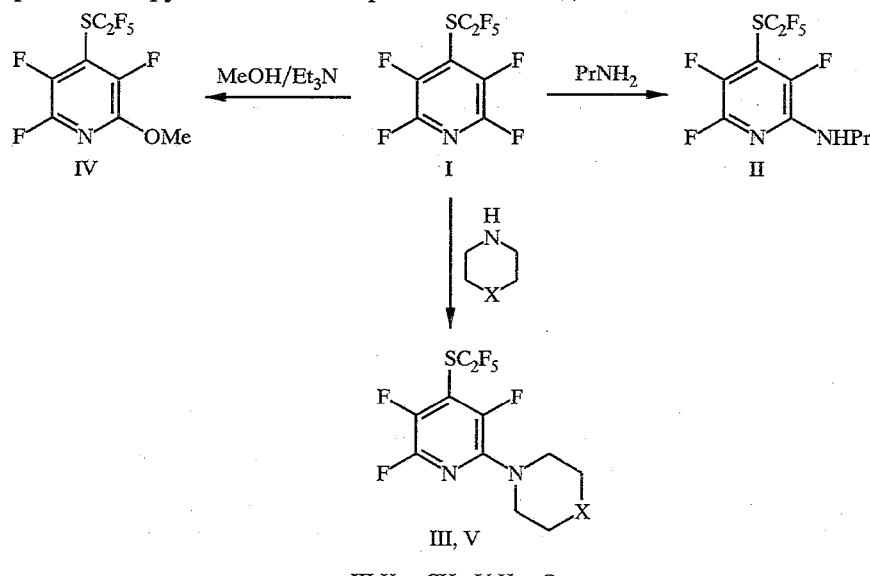
12\*. РЕАКЦИИ 4-ПЕНТАФОРЭТИЛТИО-2,3,5,6-ТЕТРАФОРПИРИДИНА С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Изучены реакции 4-перфторэтилтио-2,3,5,6-тетрафортопиридина 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-тетрахлорпиридинах легко замещается S- и O-содержащими нуклеофильными агентами и значительно более стабильна к действию N-нуклеофилов. В последнем случае реакции протекают с сохранением  $\text{CF}_3\text{S}$ -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-перфторалкилтиополигалоидпиридинов 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-тетрафортопиридина (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  $\alpha$ -атомов фтора пиридинового ядра с сохранением группы  $\text{SC}_2\text{F}_5$  и образованием соединений II—V.

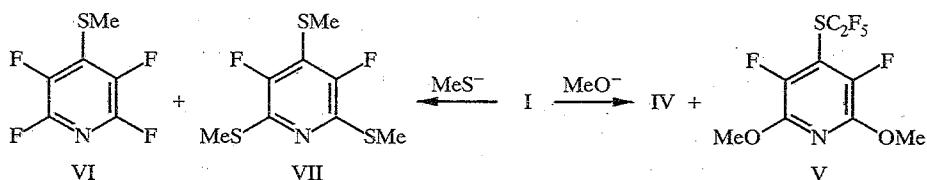


\* Сообщение 11 см. [1].

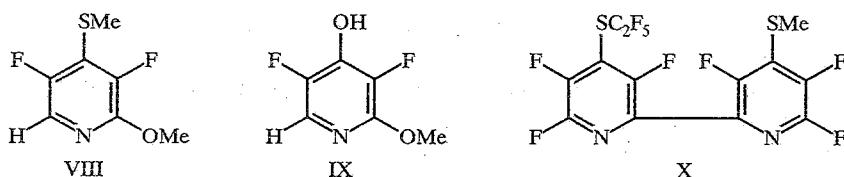
Положение заместителя в пиридиновом ядре определено на основании данных ЯМР  $^{19}\text{F}$  по исчезновению одного из сигналов  $\alpha$ -атомов фтора в области  $-10$  м. д. [4] и появлению двух сигналов атомов F(3) и F(5) при  $-43\ldots-56$  и  $-65\ldots-75$  м. д. Значительную информацию о взаимном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

Соединения II—V содержат в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  также два сигнала при  $-6$  и  $-12$  м. д., характерные для группы  $\text{SC}_2\text{F}_5$  [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  $\alpha$ -атомов фтора пиридинового ядра метоксигруппами с образованиемmono-(IV) и диметокси-(V) производных с сохранением фрагмента  $\text{SC}_2\text{F}_5$ , с метантиолят-анионом — последовательное замещение сначала группы  $\text{SC}_2\text{F}_5$ , дающее 4-метилтиотетрафторпиридин VI, а затем  $\alpha$ -атомов фтора пиридинового ядра, приводящее к симметричному trimетилтиодифторпиридину 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  $\text{CDCl}_3$  на приборе Bruker AC-200 с рабочей частотой 200 МГц ( $^1\text{H}$ ), 188 МГц ( $^{19}\text{F}$ ), внутренний стандарт ТМС, внешний стандарт — трифторуксусная кислота ( $^{19}\text{F}$ ). 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-пентафторэтилио-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 <sub>8</sub> H <sub>3</sub> F <sub>5</sub> NOS	313 (100) M <sup>+</sup> , 284 (50) [M-CH <sub>2</sub> O] <sup>+</sup> , 192 (12) [M-C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> , 119 (22) [C <sub>4</sub> F <sub>3</sub> N] <sup>+</sup>
V	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> F <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	325 (81) M <sup>+</sup> , 275 (100) [M-CF <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 256 (34) [M-CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> , 225 (14) [M-2CF <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
VI	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> F <sub>4</sub> NS	197 (100) M <sup>+</sup> , 164 (15) [M-SH] <sup>+</sup> , 151 (5) [M-CH <sub>2</sub> S] <sup>+</sup> , 138 (17) [C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N] <sup>+</sup>
VII	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> F <sub>2</sub> NS <sub>3</sub>	253 (93) M <sup>+</sup> , 220 (100) [M-SH] <sup>+</sup> , 207 (13) [M-CH <sub>2</sub> S] <sup>+</sup>
VIII	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> F <sub>2</sub> NOS	191 (6) M <sup>+</sup> , 144 (5) [M-SMe] <sup>+</sup> , 143 (100) [M-SMe-H] <sup>+</sup>
IX	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	161 (15) M <sup>+</sup> , 144 (5) [M-OH] <sup>+</sup> , 143 (100) [M-OH-H] <sup>+</sup> , 129 (7) [M-OH-Me] <sup>+</sup>
X	C <sub>13</sub> H <sub>3</sub> F <sub>11</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	460 (77) M <sup>+</sup> , 429 (27) [M-Me] <sup>+</sup> , 428 (35) [M-S] <sup>+</sup> , 341 (100) [M-C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> , 326 (15) [M-C <sub>2</sub> F <sub>3</sub> -Me] <sup>+</sup> , 308 (26) [M-C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> SH] <sup>+</sup> , 266 (13) [M-MeO-C <sub>5</sub> F <sub>3</sub> NS] <sup>+</sup>

\* 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<sup>-1</sup> (C—O, C—F). Спектр ПМР: 4,06 м. д. (с). ЯМР (<sup>19</sup>F): -6,00 (3F, с), -12,70 (2F, с), -13,80 (F<sub>(6)</sub>, д. д.), -53,20 (F<sub>(3)</sub>, д. д.), -65,00 м. д. (F<sub>(5)</sub>, д. д.), *J*<sub>35</sub> = 6,0, *J*<sub>36</sub> = 30,5, *J*<sub>56</sub> = 21,5 Гц. Масс-спектр, *m/z* (*Иотн.*, %): 313 (100) M<sup>+</sup>, 284 (43) [M-CH<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 194 (11) [M-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 119 (22) [C<sub>4</sub>NF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: (M<sup>+</sup>) 312,9800. C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>F<sub>8</sub>NOS. Вычислено, %: (M<sup>+</sup>) 312,9808.

Взаимодействие соединения I с азотсодержащими нуклеофилами. К раствору 1,32 ммоль нуклеофилла 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, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S). Выход 0,145 г (65%), бесцветное масло. ИК спектр: 3460 (N—H), 2972, 2940, 2880 (C—H), 1220, 1112 см<sup>-1</sup> (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 (<sup>19</sup>F): -5,95 (3F, с), -12,81 (2F, с), -13,82 (F<sub>(6)</sub>, д. д.), -57,49 (F<sub>(3)</sub>, д. д.), -74,57 м. д. (F<sub>(5)</sub>, д. д.), *J*<sub>35</sub> = 6,3, *J*<sub>36</sub> = 30,4, *J*<sub>56</sub> = 25,8 Гц. Масс-спектр, *m/z* (*Иотн.*, %): 340 (22) M<sup>+</sup>, 311 (100) [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 192 (74) [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: (M<sup>+</sup>) 340,0288. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: (M<sup>+</sup>) 340,0280.

4-Пентафторэтилтио-2-пиперидино-3,5,6-трифторпиридин (III, C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S). Выход 0,21 г (83%), бесцветное масло. ИК спектр: 2944, 2860 (C—H), 1228, 1108 см<sup>-1</sup> (C—F). Спектр ПМР: 1,66 (6H, уш. с), 3,43 м.д. (4H, уш. с). ЯМР (<sup>19</sup>F): -5,95 (3F, с), -11,73 (F<sub>(6)</sub>, д. д.), -12,88 (2F, с), -43,64 (F<sub>(3)</sub>, д. д.), -68,24 м. д. (F<sub>(5)</sub>, д. д.), *J*<sub>35</sub> = 5,8, *J*<sub>36</sub> = 29,3, *J*<sub>56</sub> = 25,0 Гц. Масс-спектр, *m/z* (*Иотн.*, %): 366 (79) M<sup>+</sup>, 365 (34) [M-H]<sup>+</sup>, 247 (100) [M-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 119 (20) [C<sub>4</sub>NF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: (M<sup>+</sup>) 366,0432. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: (M<sup>+</sup>) 366,0437.

2-Морфолино-4-пентафторэтилтио-3,5,6-трифторпиридин (V, C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS). Выход 0,17 г (70%), бесцветное масло. ИК спектр: 2946, 2868 (C—H), 1228, 1110 см<sup>-1</sup> (C—F). Спектр

ПМР: 3,5 (6Н, м), 3,8 м. д. (4Н, м). ЯМР ( $^{19}\text{F}$ ): -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)  $\text{M}^+$ , 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, %: ( $\text{M}^+$ ) 368,0232.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_8\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: ( $\text{M}^+$ ) 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., Помыткин И. А., Алеников 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. Б., Помыткин И. А., Кастанов С. А., Алеников 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