

О. Е. Петрова, М. А. Курыкин, Е. И. Мысов

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ β -ДИИМИНОВ
С КЕТОНАМИ – НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ФТОРСОДЕРЖАЩИХ
ПИРИДИНОВ**

Реакцией полифторированных β -диминов с кетонами синтезированы полифторированные пиридины.

Ключевые слова: кетоны, полифторированные дигидропиримидины, полифторированные β -димины, полифторированные пиридины, конденсация.

Среди гетероциклических соединений особое место занимают шестичленные азагетероциклы – пиридины и пиримидины. Лекарственные препараты, в основе которых лежит структура азагетероциклов, охватывают практически все области фармакологии. Фторсодержащие пиридины и пиримидины [1–4] вызывают интерес, так как введение фтора в молекулу, как правило, усиливает физиологическую активность соединений [5], а также повышает устойчивость лекарственных препаратов к окислению кислородом воздуха [6]. Для синтеза фторсодержащих пиридинов обычно используются 1,3-бифункциональные фторированные строительные блоки. В качестве фторсодержащих 1,3-бифункциональных соединений могут выступать β -дикетоны [7–10], β -алкоксивинилкетоны [10, 11], β -аминовинилкетоны [12] и т. д.

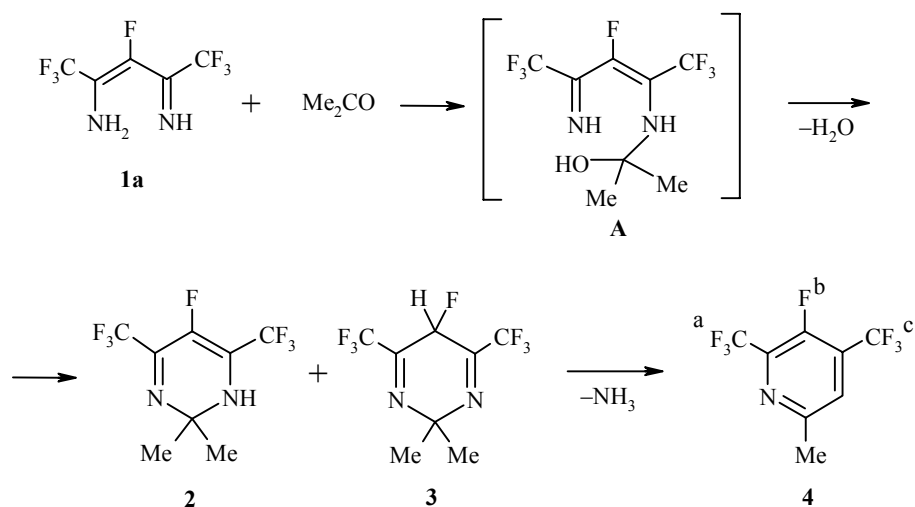
Ранее нами сообщалось об использовании 2-амино-4-иминоперфторалк-2-енов (**1**), азааналогов β -дикетонов, которые оказались удобными предшественниками в синтезе фторсодержащих пиримидинов [13, 14].

В данной работе нами впервые предложено использовать полифторированные β -димины **1** в качестве исходных соединений для получения фторсодержащих пиридинов. В литературе описан единственный пример взаимодействия нефторированных β -диминов с кетонами. При этом конденсация осуществляется только в присутствии хлорида алюминия и завершается образованием дигидропиримидинов [15].

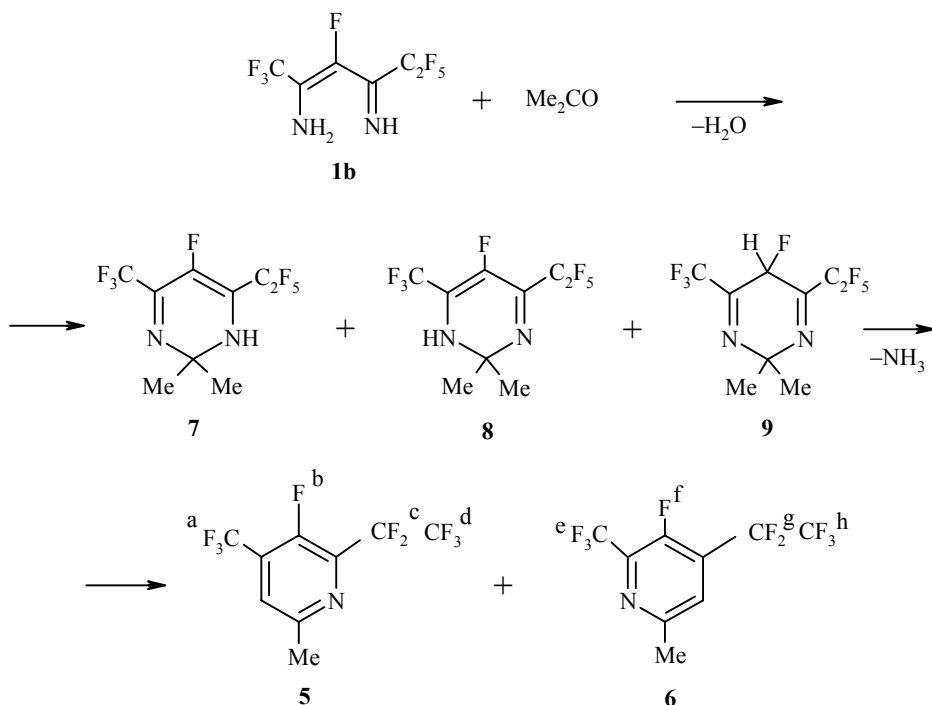
Нами найдено, что иминоенамины **1** при 90–180 °С реагируют с метилалкилкетонами и ацетофеноном в отсутствие катализаторов и образуют полифторированные пиридины.

Установлено, что реакция протекает по схеме, включающей образование дигидропиримидинов, которые впоследствии элиминируют аммиак, давая полифторированные пиридины. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F .

Фторированный β -димиин **1a**, взаимодействуя с ацетоном, по-видимому, первоначально образует аддукт **A**, который в выбранных нами условиях циклизуется с потерей воды в дигидропиримидины **2** и **3**.

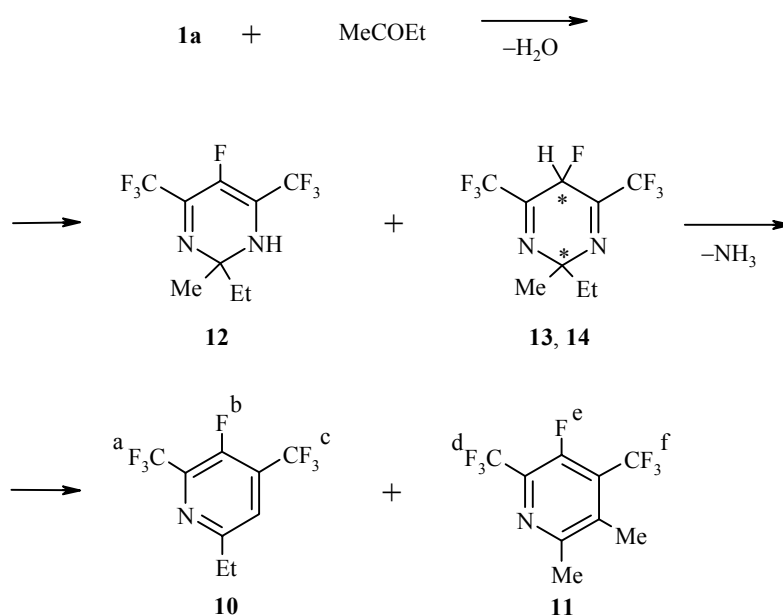


Присутствие и превращения 1,2- и 2,5-дигидропиримидинов **2** и **3** фиксировались методом спектроскопии ЯМР ^{19}F . В ходе реакции сигналы винильного атома фтора дигидропиримидина **2** в виде гептета (δ 94.0 м. д., $J = 15$ Гц) и атома фтора группы CFH дигидропиримидина **4** в виде дублета гептетов (δ 106.0 м. д., $J = 46$ и $J = 8$ Гц) медленно трансформируются в мультиплет (δ 57.0 м. д.) пиридина **4**. Образование дигидропиримидинов **2** и **3** подтверждено также данными масс-спектрометрии; в масс-спектрах реакционной смеси после предварительного разделения на хроматографической капиллярной колонке обнаружены молекулярные ионы M^+ соединений **2** и **3**.



По данным спектра ЯМР ^{19}F , конденсация несимметричного β -диимина **1a** с ацетоном осуществляется за большее время и приводит к образованию смеси изомерных пиридинов **5** и **6** в соотношении 75:25, %. Пиридины **5** и **6**, как и в предыдущем случае, образуются из соответствующих дигидропиримидинов **7–9**. Это подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{19}F реакционной массы сигналов α -атомов фтора соединений **7**, **8** в виде мультиплетов при 92.0 и 93.5 м. д., а также группы CFH дигидропиримидина **9** в виде дублета мультиплетов (δ 104.0 м. д., $J = 47$ Гц). В дальнейшем сигналы α -атомов фтора всех дигидропиримидинов трансформируются в мультиплет (δ 54.1 м. д.), соответствующий пиридину **5**, и мультиплет (δ 53.8 м. д.), соответствующий пиридину **6**. Синтезированные пиридины **5** и **6** были получены в виде смеси; выделить индивидуальные соединения нам не удалось.

Нами изучено взаимодействие иминоенамина **1a** с метилэтилкетонам, в котором возможно протекание реакции как по метильной, так и по метиленовой группе, и показано, что реализуются оба эти направления.



Реакция **1a** с метилэтилкетонам приводит к образованию смеси 6-этил- и 2,3-диметилпиридинов **10** и **11**. При первоначальной циклизации соединения **1a** с кетоном образуются 1,2-дигидропиримидин (**12**) и два диастереомера 2,5-дигидропиримидина **13** и **14**. В спектре ЯМР ^{19}F сигналы пиримидинов проявляются в виде гептета ($J = 15$ Гц) при δ 96 м. д. для **12** и двух дублетов гептетов для **13** и **14** при δ 103 и 104 м. д. (с повторяющимися КССВ 46 и 7 Гц). Дальнейшее превращение пиримидинов **12–14** в пиридины **10**, **11** осуществляется за счет элиминирования аммиака. Строение полученных пиридинов подтверждено данными ЯМР и масс-спектров. Так, в спектре ЯМР ^{19}F присутствуют сигналы атомов фтора групп CF пиридинов **10** в виде квартета квартетов дублетов (53.6 м. д.) и

11 в виде квартета квартетов (52.2 м. д.). В спектре ЯМР ^1H наблюдаются сигналы метильных групп в виде синглетов пиридина **11** и два сигнала, принадлежащие этильной группе соединения **10**, в виде триплета и квартета. Кроме того, методом масс-спектрометрии после предварительного хроматографического разделения на капиллярной колонке зафиксированы молекулярные ионы синтезированных пиридинов.

Пиридины **10** и **11** выделены в виде смеси, и разделить их на индивидуальные соединения не удалось.

При взаимодействии β -диимина **1a** с ацетофеноном в аналогичных условиях был выделен пиридин **15**, появлению которого также предшествует образование ряда соответствующих дигидропиримидинов **16–18**. Сигналы атомов фтора групп CF последних наблюдаются в спектре ЯМР ^{19}F реакционной смеси: для соединения **16** – мультиплет при δ 91.0 м. д., для пиримидинов **17** и **18** – два дуплета мультиплетов ($J = 46$ Гц в каждом случае) при δ 106.0 и 108.0 м. д. Несимметричный иминоенамин **1b** реагирует с ацетофеноном, образуя смесь изомерных пиридинов **19** и **20**. Однако зафиксировать промежуточные дигидропиримидины **21–24** методом ЯМР ^{19}F не удалось. Строение полученных пиридинов было подтверждено данными ЯМР и масс-спектров.

Варьируя условия реакции и соотношение исходных реагентов, мы нашли, что оптимальные выходы пиридинов **4, 5, 10, 11** достигаются при использовании двойного избытка кетона, а пиридинов **15, 19** и **20** – при проведении реакции с использованием растворителя (диоксана или диглима).

Все выделенные полифторированные пиридины – жидкости с характерным запахом, светло-желтого цвета, нерастворимые в воде. Исключение составляет пиридин **15**, который является твердым веществом.

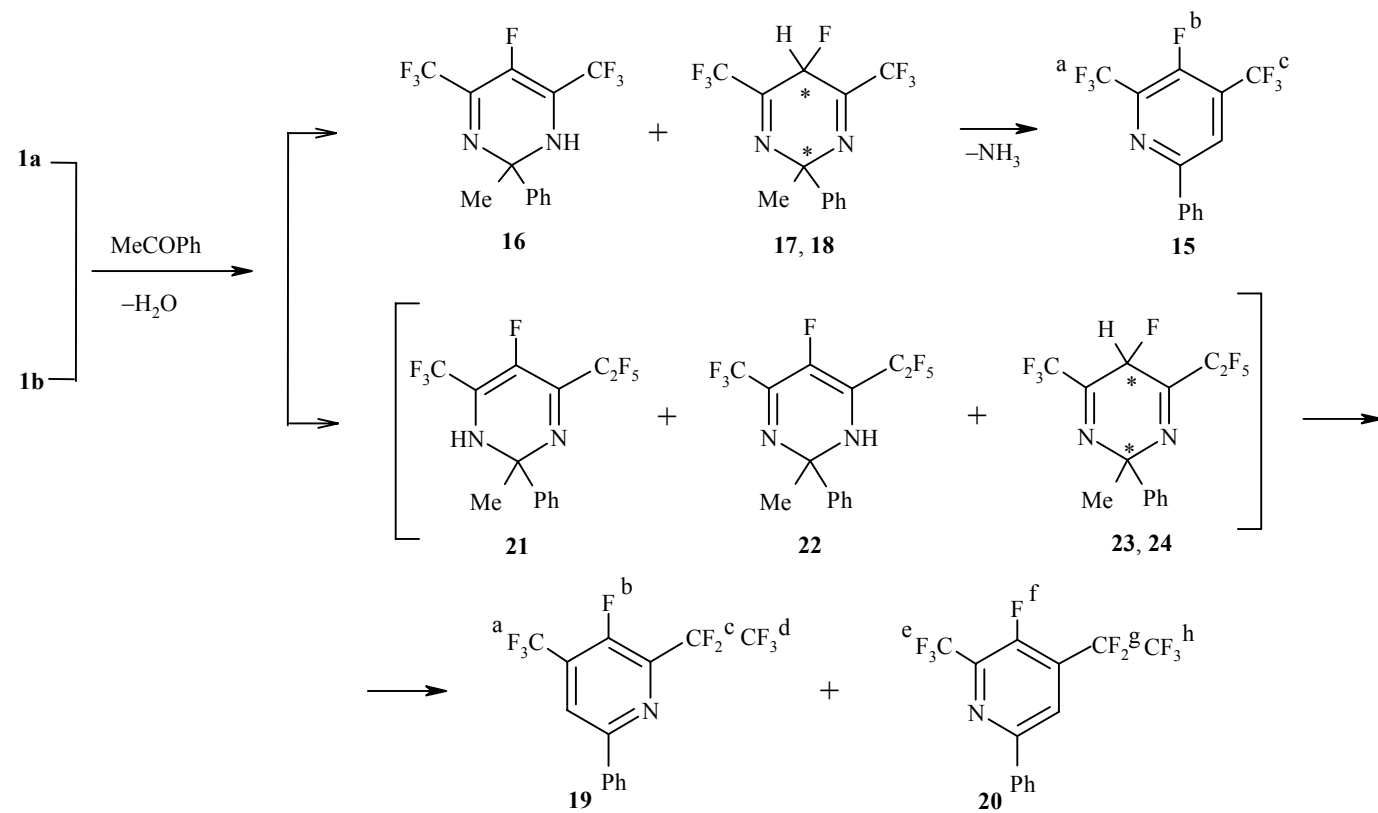
Таким образом, предложен новый метод получения полифторированных пиридинов на основе доступных фторсодержащих иминоенаминов [16].

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **4–6, 10, 11, 15, 19, 20**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. кип., °С (мм рт. ст.)	Время кипячения, ч	Выход, %
		С	Н	F	N			
4	$\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_7\text{N}$	<u>38.69</u>	<u>1.85</u>	<u>53.64</u>	–	46–48 (13)	48	47.6
		38.87	1.62	53.85				
5, 6	$\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_9\text{N}$	<u>36.23</u>	<u>1.52</u>	<u>57.05</u>	–	48–50 (15)	60	64.0
		36.36	1.35	57.58				
10, 11	$\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_7\text{N}$	<u>41.62</u>	<u>2.43</u>	<u>50.56</u>	–	60–63 (14)	25	70.0
		41.38	2.30	50.96				
15	$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_7\text{N}$	<u>50.56</u>	<u>1.84</u>	–	<u>4.47</u>	–*	22	62.8
		50.48	1.94		4.53			
19, 20	$\text{C}_{14}\text{H}_6\text{F}_9\text{N}$	<u>47.11</u>	<u>2.06</u>	–	<u>3.92</u>	125–127 (14)	31	61.0
		46.80	1.67		3.90			

* Т. пл. 65–67 °С; т. возг. 140–142 °С (23 мм рт. ст.).



Спектральные характеристики соединений 4–6, 10, 11, 15, 19, 20

Соединение	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)	Спектр ЯМР, δ , м. д. (J , Гц)	
		^{19}F	^1H
4	247 $[\text{M}]^+$ (100), 228 $[\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_6\text{N}]$ (60), 227 $[\text{C}_8\text{H}_3\text{F}_6\text{N}]$ (83), 178 $[\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_4\text{N}]$ (19), 177 $[\text{C}_7\text{H}_3\text{F}_4\text{N}]$ (53), 158 $[\text{C}_7\text{H}_3\text{F}_3\text{N}]$ (46), 69 $[\text{CF}_3]$ (12)	-12 (3F, д, $J = 12.5$, CF_3^{c}), -10 (3F, д, $J = 16.5$, CF_3^{a}), 57.0 (1F, р. м, F^{b})	2.6 (3H, с, CH_3), 7.6 (1H, д, $J_{\text{F-H}} = 4.4$)
5	297 $[\text{M}]^+$ (68), 278 $[\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_8\text{N}]$ (22), 277 $[\text{C}_9\text{H}_3\text{F}_8\text{N}]$ (18), 228 $[\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_6\text{N}]$ (100), 208 $[\text{C}_8\text{H}_3\text{F}_5\text{N}]$ (15), 69 $[\text{CF}_3]$ (20)	-13.0 (3F, д, $J = 12.0$, CF_3^{a}), 7.0 (3F, д, $J = 6.0$, CF_3^{d}), 38.8 (2F, д, $J = 23.0$, CF_2^{c}), 53.8 (1F, м, F^{b})	2.8 (3H, с, CH_3), 7.85 (1H, д, $J_{\text{F-H}} = 4.4$)
6		-10.5 (3F, д, $J = 16.0$, CF_3^{c}), 9.0 (3F, д, $J = 11.0$, CF_3^{b}), 38.3 (2F, д, $J = 20.0$, CF_2^{e}), 54.1 (1F, м, F^{f})	2.8 (3H, с, CH_3), 7.8 (1H, д, $J_{\text{F-H}} = 4.4$)
10	261 $[\text{M}]^+$ (100), 260 $[\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_7\text{N}]$ (100), 242 $[\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_6\text{N}]$ (30), 240 $[\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_6\text{N}]$ (78), 213 $[\text{C}_7\text{H}_1\text{F}_6\text{N}]$ (23), 69 $[\text{CF}_3]$ (22)	-14.8 (3F, д, $J = 13.5$, CF_3^{c}), -12.0 (3F, д, $J = 15.5$, CF_3^{a}), 53.6 (1F, кв. кв. д, $J = 4.4$, F^{b})	1.55 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3), 3.1 (2H, к, CH_2CH_3), 7.75 (1H, д, $J_{\text{F-H}} = 4.4$)
11	261 $[\text{M}]^+$ (100), 242 $[\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_6\text{N}]$ (37), 241 $[\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_6\text{N}]$ (90), 69 $[\text{CF}_3]$ (18)	-21.0 (3F, д, $J = 30.0$, CF_3^{f}), -12.0 (3F, д, $J = 15.5$, CF_3^{d}), 52.2 (1F, кв. кв. F^{e})	2.65 и 2.75 (6H, оба с, 2CH_3)
15	309 $[\text{M}]^+$ (100), 290 $[\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_6\text{N}]$ (27), 240 $[\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}]$ (18), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]$ (3), 69 $[\text{CF}_3]^+$ (6)	-15.0 (3F, д, $J = 13.5$, CF_3^{c}), -12.0 (3F, д, $J = 16.0$, CF_3^{a}), 52.0 (1F, р м, F^{b})	7.2–7.95 (5H, м, Ar), 8.0 (1H, д, $J_{\text{F-H}} = 4.4$)
19	359 $[\text{M}]^+$ (100), 340 $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_8\text{N}]$ (25), 290 $[\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}]$ (92), 220 $[\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}]$ (15), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]$ (8)	-13.0 (3F, д, $J = 13.0$, CF_2^{a}), 6.5 (3F, д, $J = 4.0$, CF_3^{d}), 38.0 (2F, д, $J = 22.0$, CF_2^{c}), 53.0 (1F, м, F^{b})	6.1–7.65 (12H, м, H(3) и Ar)
20	359 $[\text{M}]^+$ (100), 340 $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_8\text{N}]$ (9), 290 $[\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}]$ (24), 220 $[\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}]$ (8), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]$ (4)	-11.0 (3F, д, $J = 15.5$, CF_3^{c}), 8.5 (3F, д, $J = 11.5$, CF_3^{b}), 38.5 (2F, д, $J = 20.0$, CF_2^{e}), 52.0 (1F, м, F^{f})	

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F записывали на спектрометре Bruker AC-200F (200 и 188 МГц соответственно), внешние стандарты TMS и CF_3COOH , масс-спектры – на спектрометре VG-7070E (ионизирующее напряжение 70 эВ). Выходы и характеристики полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

6-Метил-2,4-бис(трифторметил)-3-фторпиридин (4). Смесь 4 г (17.7 ммоль) β -диимина **1a** и 2.3 г (40.3 ммоль) ацетона кипятят с обратным холодильником 48 ч. Остывшую реакционную массу выливают в 20 мл CH_2Cl_2 , промывают водой (2 \times 30 мл), органический слой отделяют, высушивают над CaCl_2 , перегоняют и получают 2.1 г пиридина **4**.

6-Метил-4-трифторметил-2-пентафторэтил-3-фторпиридин (5), 6-метил-2-трифторметил-4-пентафторэтил-3-фторпиридин (6). Смесь 5.3 г (19.3 ммоль) β-диимина **1b** и 2.8 г (50.0 ммоль) ацетона кипятят с обратным холодильником 60 ч. Остывшую реакционную массу выливают в 30 мл CH₂Cl₂, промывают водой (2 × 30 мл), органический слой отделяют, высушивают над CaCl₂, перегоняют и получают 3.7 г смеси, содержащей, по данным ЯМР ¹⁹F, 75% пиридина **5** и 25% пиридина **6**.

6-Этил-2,4-бис(трифторметил)-3-фторпиридин (10) и 2,3-диметил-4,6-бис(трифторметил)-5-фторпиридин (11). Смесь 3.8 г (17 ммоль) β-диимина **1a** и 2.4 г (34.0 ммоль) метилэтилкетона кипятят с обратным холодильником 25 ч. Остывшую реакционную массу выливают в 30 мл CH₂Cl₂, промывают водой (2 × 30 мл), органический слой отделяют, высушивают над CaCl₂, перегоняют и получают 3.1 г смеси, содержащей, по данным спектров ЯМР ¹⁹F, 68% соединения **10** и 32% соединения **11**.

6-Фенил-2,4-бис(трифторметил)-3-фторпиридин (15). Раствор 8.2 г (36.6 ммоль) β-диимина **1a** и 4.4 г (36.6 ммоль) ацетофенона в 10 мл диглима кипятят с обратным холодильником 22 ч. Остывшую реакционную массу выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают на воздухе. Возгонкой получают 7.1 г (62.8%) пиридина **15**.

6-Фенил-4-трифторметил-2-пентафторэтил-3-фторпиридин (19) и 6-фенил-2-трифторметил-4-пентафторэтил-3-фторпиридин (20). Раствор 4.0 г (14.6 ммоль) β-диимина **1b** и 1.8 г (15 ммоль) ацетофенона в 10 мл диоксана кипятят с обратным холодильником 31 ч. Остывшую реакционную массу выливают в 30 мл CH₂Cl₂, промывают водой (2 × 30 мл), высушивают над CaCl₂, перегоняют и получают 3.3 г смеси, содержащей, по данным спектров ЯМР ¹⁹F, 73% пиридина **19** и 27% пиридина **20**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Burger, U. Waßmuth, F. Hein, S. Rotlegger, *Liebigs Ann. Chem.*, 991 (1984).
2. T. Ishihara, Y. Okada, M. Kuroboshi, T. Shinozaki, T. Ando, *Chem. Lett.*, 819 (1988).
3. S. Adam, *Tetrahedron*, **45**, 1409 (1989).
4. А. А. Зидермане, *Фторпиридины в химиотерапии опухолей*, Зинатне, Рига, 1982.
5. Y. T. Welch, *Tetrahedron*, **43**, 3123 (1987).
6. A. L. Jackman, P. R. Marcham, T. J. Thornton, J. A. M. Bishop, B. M. O'Connor, L. R. Hughes, A. H. Calvert, T. R. Jones, *J. Med. Chem.*, **33**, 3067 (1990).
7. R. Balicki, P. Natka-Namirski, *Pol. J. Chem.*, **54**, 2175 (1980).
8. В. А. Дорохов, Л. С. Васильев, Ф. Э. Суржиков, В. С. Богданов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1329 (1995).
9. I. Katsuyama, S. Ogawa, Y. Yamaguchi, K. Funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, H. Shibata, *Synthesis*, 1321 (1997).
10. Л. Г. Никишин, В. П. Кислый, В. Н. Нестеров, А. М. Шестопапов, Ю. Т. Стрючков, В. В. Семенов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 482 (1998).
11. N. Zanatta, R. Barichelo, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, *Synthesis*, 765 (1999).
12. В. И. Филякова, В. Г. Ратнер, Н. С. Карпенко, К. И. Пашкевич, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2278 (1996).
13. О. Е. Петрова, М. А. Курыкин, Д. В. Горлов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2195 (1999).
14. O. E. Petrova, M. A. Kurykin, D. V. Gorlov, *13th European Symposium on Fluorine Chemistry*, Bordeaux, France, 2001, 2-P52.
15. J. Barluenga, M. Tomas, S. Fustero, V. Gotor, *Synthesis*, 346 (1979).
16. О. Е. Петрова, М. А. Курыкин, Д. В. Горлов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1710 (1999).

Институт элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,
Москва 119991
e-mail: mak@ineos.ac.ru

Поступило в редакцию 28.12.2001