

А. М. Сипягин, В. С. Еншов

ПЕРФТОРАЛКИЛИРОВАНИЕ
ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОПИРИМИДИНОВ

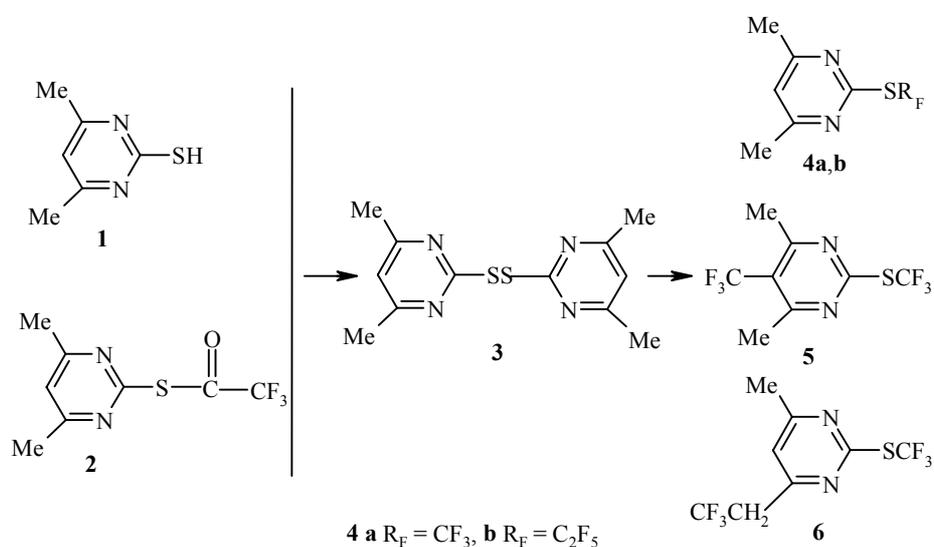
Метод перфторалкилирования гетероциклических тиолов и дисульфидов на основе термолитических реакций с бисперфторалкилкарбоксилатами ксенона(II) распространен на класс серосодержащих пиримидинов: 2-меркаптопиримидины, симметричные дисульфиды и S-трифторацетильные производные, полученные из соответствующих тиолов. Основными продуктами реакции являются 2-SC_nF_{2n+1} ($n = 1, 2$) замещенные пиримидины. При этом их образование идет только через дисульфиды, превращение в которые исходных тиолов и S-трифторацетильных производных происходит в реакционной среде. В случае трифторметилирования обнаружено протекание побочных процессов, связанных с перфторалкилированием пиримидинового ядра по свободному положению 5 (в случае 4,6-диметильного производного), либо по положениям 4 или 4 и 5 (для незамещенного пиримидина). Кроме того, зафиксировано внедрение группы CF₃ по одному из метильных заместителей с образованием фрагмента CH₂CF₃.

Ключевые слова: 4,6-диметил-2-перфторалкилтиопиримидины, 4,6-диметил-5-трифторметил-2-трифторметилтиопиримидин, 4-метил-2-трифторметилтио-6-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин, 2-перфторалкилтиопиримидины, 4-трифторметил-2-трифторметилтиопиримидин и 4,5-бистрифторметил-2-трифторметилтиопиримидин, перфторалкилирование гетероциклических тиолов и дисульфидов.

Недавно мы разработали метод перфторалкилирования серосодержащих производных гетероциклических соединений на основе термолитических реакций с бисперфторалкилкарбоксилатами ксенона(II) [1–3]. Метод позволяет работать с доступными исходными соединениями, такими как тиолы и дисульфиды, вводить с достаточно высокими выходами фрагменты SC_nF_{2n+1} (при $n = 1–3$), проводить синтез в мягких условиях и относительно легко выделять целевые соединения.

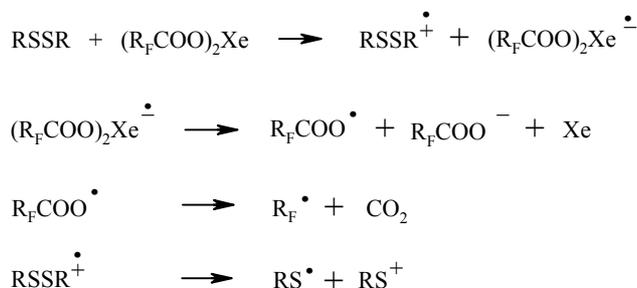
В представленной работе метод успешно распространен на класс серосодержащих пиримидинов. В качестве исходных соединений были взяты производные 2-меркаптопиримидинов (ранее подвергались трифторметилированию в присутствии реагентов CF₃Br/NaH [4] и CF₃I/NH₃ [5], в последнем случае при УФ облучении) их S-трифторацетильные производные, полученные *in situ* в присутствии трифторуксусного ангидрида, а также симметричные дисульфиды, полученные окислением соответствующих тиолов [6]. Генерацию бисперфторалкилкарбоксилатов ксенона осуществляли либо предварительно (метод А), либо *in situ* (метод Б). При термолитическом разложении соединений ксенона в присутствии производных тиопиримидинов и происходит перфторалкилирование последних. Обнаружено, что основными продуктами реакции являются 2-SC_nF_{2n+1} ($n = 1, 2$) замещенные пиримидины, причем их образование идет только через дисульфиды, превра-

щение в которые исходных тиолов **1** и S-трифторацетильных производных **2** происходит в реакционной среде, что установлено по данным ТСХ. При трифторметилировании соединений **1–3** (по методам А и Б) образуются 4,6-диметил-2-трифторметилтиопиримидин (**4a**), 4,6-диметил-5-трифторметил-2-трифторметилтиопиримидин (**5**) и 4-метил-2-трифторметилтио-6-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин (**6**) в молярном соотношении 1.0:0.48:0.13. В присутствии же бисперфторэтилкарбоксилата ксенона происходит селективное перфторалкилирование серосодержащих групп с образованием только 4,6-диметил-2-пентафторэтилтиопиримидина (**4b**) (см. схему), что, вероятно, обусловлено влиянием стерических факторов на процесс внедрения пентафторэтильного радикала в гетероароматическое ядро.



Соединения **4a,b**, **5** и **6** легко идентифицируются по спектрам ЯМР. Так, если в спектре ЯМР ¹H двух первых присутствуют синглеты метильных групп при 2.44 и 2.45 м. д., а также синглеты протонов пиримидинового кольца при 6.86 и 6.81 м. д., соответственно, то в спектре производного **5** проявляется только квадруплет метильных протонов при 2.66 м. д. с ⁵J_{CH₃-CF₃} = 2.7 Гц. В случае соединения **6** наблюдается 3 сигнала: синглет метильной группы при 2.53 м. д., квадруплет группы CH₂ трифторэтильного фрагмента при 3.52 м. д. с J = 10.3 Гц, а также синглет протона пиримидинового кольца при 7.05 м. д. По спектрам ЯМР ¹⁹F легко различаются гомологи фтора **4a** и **4b**, если в случае соединения **4a** наблюдается один сигнал группы SCF₃ при -44.28 м. д., то для **4b** – два пика при -93.09 и -83.20 м. д., соответствующие фрагментам SCF₂ и CF₃. Спектры пиримидинов **5** и **6** характеризуются наличием пар сигналов различных групп CF₃, принадлежащих как фрагменту SCF₃ при -41.34 и -41.37 м. д., так и заместителям CF₃ в пиримидиновом кольце при -55.85 м. д., либо в трифторэтильной группе при -61.29 м. д.

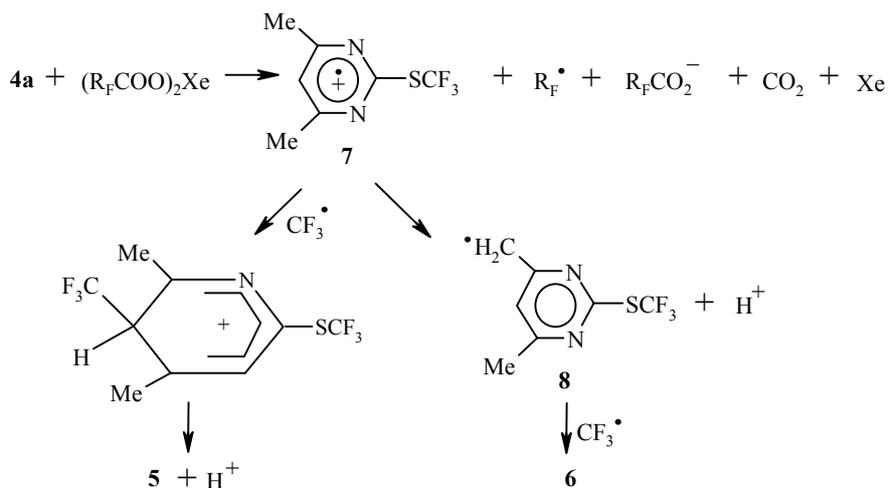
Максимальные выходы соединений **4a,b** 28 и 19%, соответственно, достигнуты при молярном соотношении реагентов (**1–3**) – $R_FCOOH-XeF_2$ 1:6:3. В общем, процесс перфторалкилирования соединения **3** может быть представлен в виде:



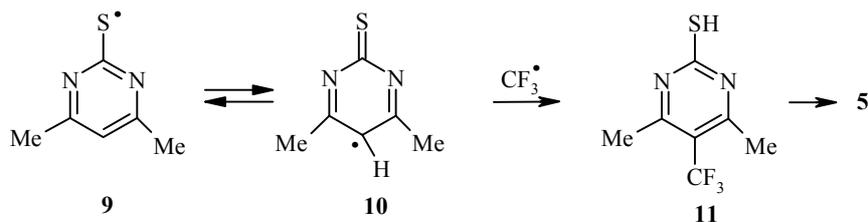
R = пиримид-2-ил; 4,6-диметилпиримид-2-ил

Реакция может быть инициирована переносом электрона от дисульфида RSSR к молекуле бисперфторалкилкарбоксилата ксенона с образованием катион-радикала и анион-радикала [7]. Последний превращается в смесь перфторалкильного радикала, перфторалканоата, диоксида углерода и ксенона, в то время как катион-радикал может распадаться на две частицы $RS^{\dot{\cdot}}$ и RS^+ соответственно. Рекомбинация радикалов $RS^{\dot{\cdot}}$ и $R_F^{\dot{\cdot}}$ приводит к образованию ожидаемых соединений **4a** или **4b**.

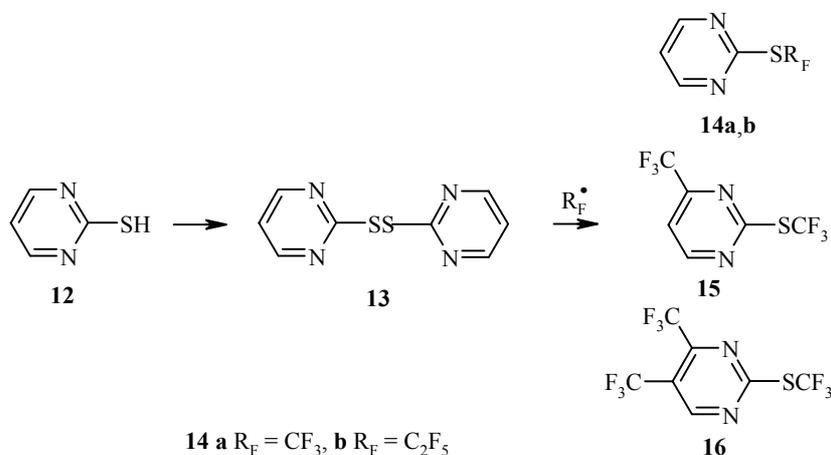
Основные побочные процессы связаны с внедрением второй группы CF_3 либо по положению 5 пиримидина с образованием соединения **5**, либо по одному из метильных заместителей с образованием фрагмента CH_2CF_3 в результате превращения промежуточного катион-радикала **7** в "бензильный" радикал **8**:



Вместе с тем, возможно и другое направление образования соединения **5**: изомеризация гетарилтиильного радикала RS^\bullet **9** в углеродцентрированный радикал **10** с локализацией радикального центра в положении 5 пиримидинового цикла, последующая рекомбинация с радикалом CF_3^\bullet с образованием 4,6-диметил-2-меркапто-5-трифторметилтиопиримидина (**11**), окисление последнего бистрифторметилкарбоксилатом ксенона в соответствующий дисульфид, и, наконец, превращение в трифторметилтиопроизводное **5**, согласно схеме:



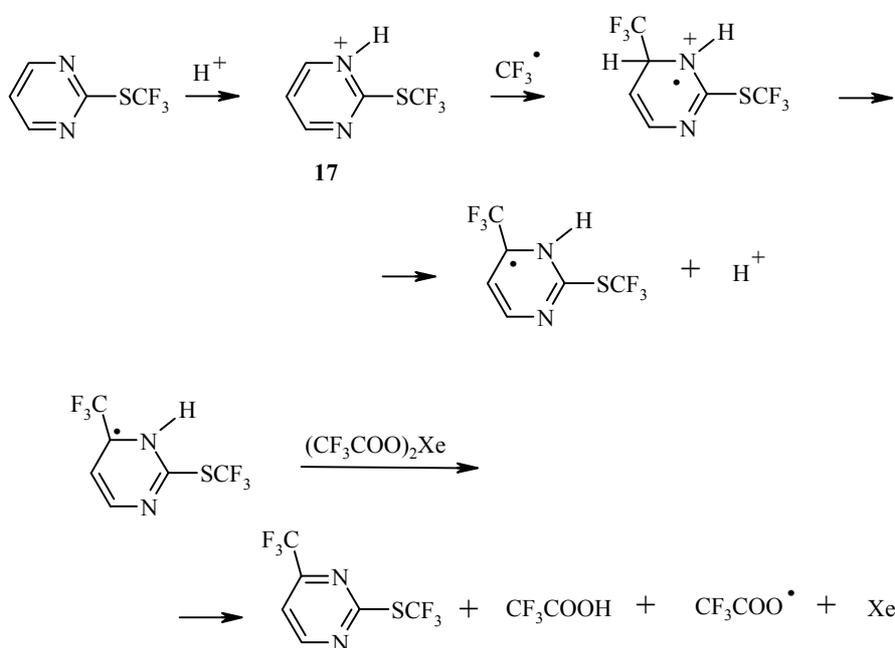
Из реакционной смеси после трифторметилирования соединения **12** выделены 3 соединения: 2-трифторметилтиопиримидин (**14a**), 4-трифторметил-2-трифторметилтиопиримидин (**15**) и 4,5-бистрифторметил-2-трифторметилтиопиримидин (**16**) в молярном соотношении 1.0:2.1:0.4, тогда как в случае пентафторэтилирования в аналогичных условиях образуется единственный продукт реакции 2-пентафторэтилтиопиримидин:



Спектры ЯМР 1H фторных гомологов **14a,b** характеризуются наличием дублета двух протонов, находящихся в положениях 4 и 6 пиримидинового цикла при 8.65 м. д., а также дублета протона 5-Н при 7.19 и 7.22 м. д., соответственно, с КССВ 4.8 Гц. В спектре соединения **15** присутствуют два дублета с одинаковой интенсивностью при 7.51 и 8.91 м. д., соответствующие пиримидиновым протонам 5- и 6-Н с КССВ, равными 5.0 и 4.8 Гц, соответственно, а в случае пиримидина **16** наблюдается только один синглет протона 5-Н при 9.14 м. д. Во всех спектрах ЯМР ^{19}F соединений

14a, **15** и **16** в области $-41.3 \div -41.6$ м. д. присутствует синглет фрагмента SCF_3 , сигналы трифторметильных групп, связанных с пиримидиновым кольцом, наблюдаются при -70.73 м. д. (**15**), а также -60.21 и -67.14 м. д. (**16**). Заместитель SC_2F_5 соединения **14b** проявляется в спектрах ЯМР ^{19}F двумя сигналами при -93.20 (SCF_2) и -83.32 м. д. (CF_3). Максимальные выходы соединений **14a** и **14b** 7 и 26% получены при использовании молярного соотношения реагентов тиол **12**– R_fCOOH – XeF_2 1:20:3. При использовании меньших количеств кислот и XeF_2 исходный тиол **12** не полностью вступал в реакцию и наблюдалось снижение выхода целевых соединений **14a,b**.

Селективное трифторметилирование соединения **14a** по положению 4 пиримидинового цикла может быть объяснено за счет присутствия в реакционной смеси преимущественно протонированной формы **17** и, как следствие, протекание радикальной атаки по более положительно заряженному атому углерода [8, 9]:



Изучение влияния методов синтеза А и Б на процесс перфторалкилирования показало, что определяющим фактором является растворимость дисульфидов **3** и **13**, которые используются как исходные реагенты, либо образуются в ходе реакции в результате окисления соответствующих тиолов. Максимальные выходы продуктов перфторалкилирования тиола **2** и дисульфида **3** соответствуют максимальной растворимости дисульфида **3**, которая наблюдается в CH_2Cl_2 (метод А). В случае же тиола **12** оптимальным является использование метода Б, когда перфторалкилкарбонная кислота используется как растворитель, в котором наблюдается более высокая растворимость промежуточного дисульфида **16**, что способствует увеличению выхода целевого соединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60, 230–400 mesh (Merck), ТСХ – на пластинках с силикагелем 60 F₂₅₄ (Merck). Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F записывали на спектрометрах Bruker AM 360 (360 МГц) или AM 500 (500 МГц) в CDCl₃ с использованием ТМС или CFCI₃ в качестве внутренних стандартов. Хромато-масс-спектральный анализ проводили на хромато-масс-спектрометре Hewlett-Packard 5890 (70 эВ) с использованием 30 м капиллярной колонки, покрытой HP1 маслом. Масс-спектры высокого разрешения записывали на масс-спектрометре VG Autospec.

Общая методика. А. К смеси, приготовленной при –20 °С из 2 г (12.0 ммоль) ХеF₂, 1.8–2.6 мл (24 ммоль) и 30 мл CH₂Cl₂, добавляют при перемешивании 4 ммоль исходного дисульфида или тиола. Реакционную смесь перемешивают при самопроизвольном разогреве до +5 °С.

Б. К смеси 4 ммоль исходного дисульфида или тиола в 6.1–8.7 мл (80 ммоль) перфторалкилкарбоновой кислоты добавляют при 30 °С и перемешивании 2 г (12 ммоль) ХеF₂. Окончание реакции определяют в обоих случаях по окончанию выделения газовой. Реакционную смесь, полученную по методам А или Б, нейтрализуют раствором Na₂CO₃, экстрагируют хлороформом, сушат Na₂SO₄, упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюент смесь бензол–гексан, 1:4.

4,6-Диметил-2-трифторметилтиопиримидин (4а). Т. пл. 45–46 °С (50–51 °С [5]). Выход 28%, светло-коричневые кристаллы. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.44 (6H, с, 2Me); 6.86 (1H, с, 5-H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –41.27 (с, SCF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 208 ([M]⁺, 100), 107 ([M–SCF₃]⁺, 76), 69 ([CF₃]⁺, 24). Найдено: *m/z* 208.0311 [M]⁺. C₇H₇F₃N₂S. Вычислено: M = 208.0282.

4,6-Диметил-5-трифторметил-2-трифторметилтиопиримидин (5). Выход 14%, оранжевые кристаллы, т. пл. 47–49 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.66 (к, ⁵J_{CH₃-CF₃} = 2.7, Me). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –41.34 (с, SCF₃); –55.85 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 276 ([M]⁺, 100), 257 ([M–F]⁺, 15), 175 ([M–SCF₃]⁺, 65), 69 ([CF₃]⁺, 59). Найдено: *m/z* 276.0154 [M]⁺. C₈H₆F₆N₂S. Вычислено: M = 276.0156.

4-Метил-2-трифторметилтио-6-(2',2',2'-трифторэтил)пиримидин (6). Выход 3.2%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 44–46 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.54 (3H, с, CH₃); 3.52 (2H, к, *J* = 10.3, CH₂); 7.05 (1H, с, 5-H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –41.37 (с, SCF₃); –61.29 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 276 ([M]⁺, 86), 175 ([M–SCF₃]⁺, 100), 69 ([CF₃]⁺, 48). Найдено, %: C 35.02; H 2.50; N 9.60. C₈H₆F₆N₂S. Вычислено, %: C 34.79; H 2.19; N 10.14.

4,6-Диметил-2-пентафторэтилтиопиримидин (4б). Выход 19.4%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 72–74 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.45 (6H, с, Me); 6.81 (1H, с, 5-H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –83.20 (3F, с, CF₃); –93.09 (2F, с, SCF₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 258 ([M]⁺, 75), 239 ([M–F]⁺, 7), 189 ([M–CF₃]⁺, 7), 139 ([M–C₂F₅]⁺, 4), 119 ([C₂F₅]⁺, 12), 107 ([M–SC₂F₅]⁺, 100). Найдено, %: C 37.56; H 2.85; N 10.10. C₈H₇F₅N₂S. Вычислено, %: C 37.21; H 2.73; N 10.85.

2-Трифторметилтиопиримидин (14а). Светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.19 (1H, д, т, *J* = 4.8, 5-H); 8.65 (2H, д, *J* = 4.8, 4-, 6-H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –41.48 (с, SCF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 180 ([M]⁺, 88), 127 ([NCSCF₃]⁺, 14), 111 ([M–CF₃]⁺, 28), 79 ([M–SCF₃]⁺, 78), 69 ([CF₃]⁺, 100). Найдено, %: C 33.60; H 1.75; N 15.34. C₅H₃F₃N₂S. Вычислено, %: C 33.34; H 1.68; N 15.55.

4-Трифторметил-2-трифторметилтиопиримидин (15). Светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.51 (1H, д, *J* = 5.0, 5-H); 8.91 (1H, д, *J* = 5.0, 6-H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –41.58 (с, SCF₃); –70.73 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 248 ([M]⁺, 37), 229 ([M–F]⁺, 7), 179 ([M–CF₃]⁺, 21), 147 ([M–SCF₃]⁺, 13), 127 ([NCSCF₃]⁺, 5), 69 ([CF₃]⁺, 100). Найдено: *m/z* 247.9835. C₆H₂F₆N₂S. Вычислено: M = 247.9843.

4,5-Бистрифторметил-2-трифторметилтиопиримидин (16). Светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 9.14 (1H, с, 6-H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –41.58 (3F, с, SCF₃); –60.21 (3F, с, 5-CF₃); –67.14 (3F, с, 4-CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 316 ([M]⁺, 19), 297 ([M–F]⁺, 8), 247 ([M–CF₃]⁺, 10), 215 ([M–SCF₃]⁺, 3), 159 ([M–F,–2CF₃]⁺, 10), 127 ([NCSCF₃]⁺, 3), 69 ([CF₃]⁺, 100). Найдено, %: C 26.90; H 0.70; N 9.0. C₇HF₉N₂S. Вычислено, %: C 26.59; H 0.32; N 8.86.

2-Пентафторэтилтиопиримидин (14b). Выход 25.2%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.22 (1H, д, $J = 4.8$, 5-H); 8.65 (2H, д, $J = 4.8$, 4-, 6-H). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -83.32 (3F, с, CF_3), -93.20 (2F, с, SCF_2). Масс-спектр, m/z (I , %): 230 ($[\text{M}]^+$, 48), 211 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 6), 161 ($[\text{M}-\text{CF}_3]^+$, 46), 119 ($[\text{C}_2\text{F}_5]^+$, 25), 84 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{F}_5, -\text{HCN}]^+$, 21), 79 ($[\text{M}-\text{SC}_2\text{F}_5]^+$, 100), 69 ($[\text{CF}_3]^+$, 25). Найдено: m/z 229.9963. $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_5\text{N}_2\text{S}$. Вычислено: $M = 229.9937$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. М. Сипягин, И. А. Помыткин, С. В. Пальцун, Н. Н. Алейников, *ХГС*, 58 (1994).
2. А. М. Сипягин, И. В. Ефремов, И. А. Помыткин, С. А. Каштанов, Н. Н. Алейников, *ХГС*, 1291 (1994).
3. В. С. Еншов, С. А. Каштанов, И. В. Ефремов, И. А. Помыткин, А. М. Сипягин, Н. Н. Алейников, *ХГС*, 1483 (1995).
4. U. Kraats, E. Kysela, J. Hurtwig, V. Becker, US Pat. 4978382; *Chem. Abstr.*, **113**, 152455 (1991).
5. В. Н. Бойко, Т. А. Дашевская, Г. М. Шупак, Л. М. Ягупольский, *ЖОрХ*, **19**, 396 (1979).
6. D. J. Brown, J. A. Hoskins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 522 (1972).
7. M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 909 (1989).
8. F. Fontana, F. Minisci, M. C. Nogueira Barbosa, E. Vismara, *Acta Chem. Scand.*, **43**, 995 (1989).
9. G. Heinisch, in *Free Radicals Synth. and Biol.: Proc. NATO Adv. Res. Workshop*, Bardolino, Italy, May 8–13, 1988, 71.

Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка 142432, Московской обл.
e-mail: sip@mail.chg.ru

Поступило в редакцию 19.04.2001