

А. М. Сипягин, С. В. Пальцун, И. А. Помыткин,
Н. Н. Алейников

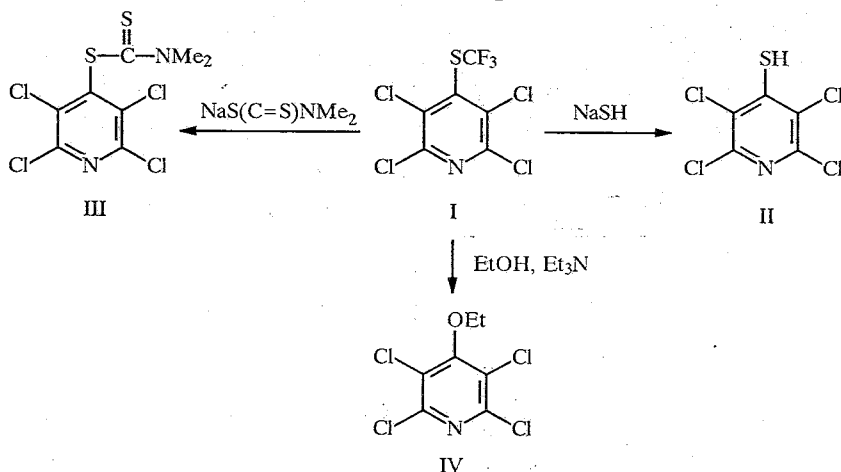
РЕАКЦИИ ПОЛИГАЛОИДПИРИДИНОВ

5*. РЕАКЦИИ 4-ТРИФТОРМЕТИЛТИО-2,3,5,6-ТЕТРАХЛОРПИРИДИНА С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Изучены реакции 4-трифторметилтио-2,3,5,6-тетрахлорпиридина с различными нуклеофильными агентами. Показано, что CF_3S -группа легко замещается под действием O- и S-нуклеофилов. Обнаружена конкуренция между замещением α -атома хлора пиридинового цикла и фторсодержащей группы под действием N-нуклеофильных агентов. Синтезированы новые производные трифторметилтиотрихлорпиридина с азотсодержащими заместителями.

В предыдущем сообщении нами были описаны новые соединения — перфторалкилтиополихлорпиридины, которые были получены перфторалкилированием тиолов полихлорпиридинов фторсодержащими соединениями ксенона [1]. Настоящая работа посвящена исследованию реакционной способности синтезированных соединений. На примере взаимодействия 4-трифторметилтио-2,3,5,6-тетрахлорпиридина (I) с N, O, S-нуклеофильными агентами изучено влияние перфторалкилтио-группы на характерные для полихлорпиридинов процессы нуклеофильного замещения.

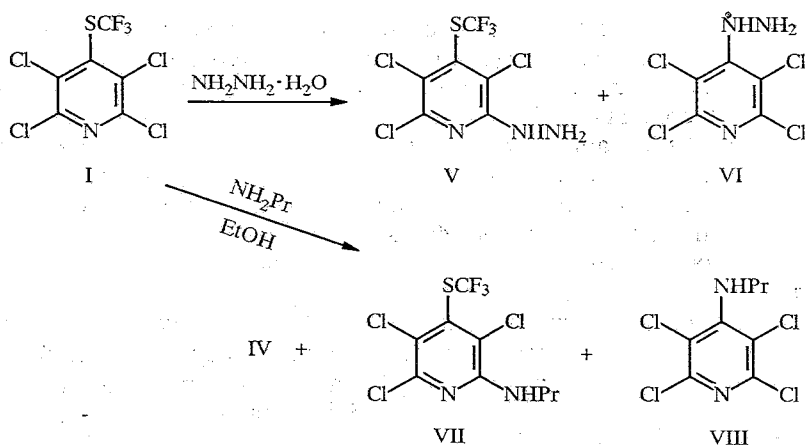
Нами обнаружено, что направление нуклеофильной атаки в пиридиновом цикле зависит от природы реагента. В присутствии S-содержащих нуклеофилов, таких, как гидросульфид натрия, N,N-дитиокарбамат натрия, SCF_3 -группа легко замещается и в результате образуются соединения, аналогичные продуктам замещения в пентахлорпиридине по положению 4 — 2,3,5,6-тетрахлорпиридинтиол (II) и (2,3,5,6-тетрахлорпирид-4-ил)-N,N-диметилдитиокарбамат (III). Аналогично протекает замещение CF_3S -фрагмента этокси-группой при выдерживании соединения I в этанольном растворе триэтиламина. При исследовании всех трех реакционных смесей не обнаружено даже следов присутствия CF_3S -содержащих пиридинов, т. е. продуктов замещения одного из атомов хлора.



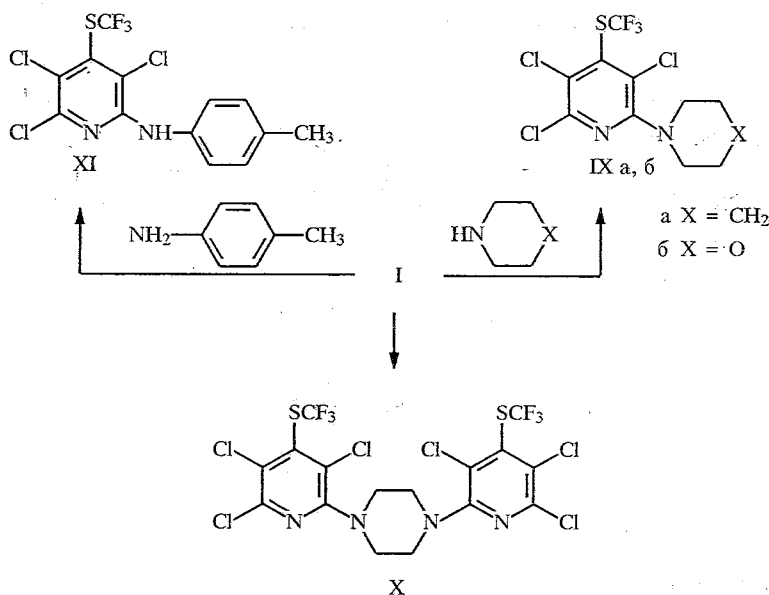
* Сообщение 4 см. [1].

Соединения II—IV по физико-химическим характеристикам полностью соответствовали образцам, полученным встречным синтезом из пентахлорпиридина.

Иная картина наблюдается при взаимодействии соединения I с N-нуклеофильными агентами. В этом случае подвижность CF_3S -группы резко уменьшается и удается получить целый ряд новых производных пиридина с сохранением фторсодержащего фрагмента. Особый интерес представляет конкуренция между замещением атома хлора и CF_3S в ряде случаев. Так, при действии гидразингидрата на соединение I получена смесь соединений V и VI с существенным превалированием фторсодержащего производного. Данный результат подтверждает факт более высокой устойчивости CF_3S -группы в положении 4 пиридинового цикла к действию гидразин-гидрата по сравнению с атомом хлора в молекуле пентахлорпиридина, так как известно, что в последнем случае наблюдается обратный порядок нуклеофильной атаки (преимущественно по положению 4) [2]. В случае алифатических аминов, например пропиламина, помимо замещения α -атома хлора наблюдается конкуренция между процессами O- и N-замещения CF_3S . При этом не обнаружено преимущественного протекания реакции по одному из трех направлений.



При действии циклических вторичных аминов (пиперидин, морфолин) соединения с сохранением фторсодержащей группы IXa,б являются



основными продуктами реакций, а в случае пиперазина получено даже симметричное производное X.

Аналогично циклическим аминам протекает замещение атома хлора при действии *n*-толуидина, причем в реакционной смеси обнаружены лишь следы 4-(4-толиламино)-2,3,5,6-тетрахлорпиридина.

Соединения V, VI, IX, X и XI содержат в спектрах ЯМР ^{19}F синглеты при 38 м. д., а в спектрах ЯМР ^{13}C — квартеты при 128...130 м. д., характерные для CF_3S . В масс-спектрах наблюдаются интенсивные молекулярные ионы, а присутствие в молекуле трифторметильной группы обнаруживается наличием ионов, связанных с потерей 69 а. е. м.

Таким образом, устойчивость CF_3S -группы в соединении I к действию азотсодержащих нуклеофильных агентов можно представить рядом: циклические вторичные амины > ариламины > гидразин-гидрат > первичные алифатические амины. Следует также отметить, что по реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения соединение I подобно пентахлорпиридину, что вытекает из сравнения условий и времени проведения реакций, а также выходов конечных продуктов [2—6].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений измерены на приборе Specord M-80 в хлороформе и вазелиновом масле, спектры ЯМР зарегистрированы в растворах CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$ на приборе Bruker AC-200 с рабочей частотой 200 МГц (^1H), 188 МГц (^{19}F) и 50 МГц (^{13}C), внутренний стандарт — ТМС, внешний стандарт — трифторуксусная кислота (^{19}F). Масс-спектральные измерения проведены на приборе Finnigan-4021 (прямой ввод, энергия ионизации 70 эВ).

Взаимодействие соединения I с NaHS. К 1,1 г (0,00347 моль) соединения I в 20 мл метанола при перемешивании при комнатной температуре добавляют 0,3 г NaHS, растворенного в 2 мл метанола. Затем перемешивают еще 10...15 мин, растворитель удаляют, остаток растворяют в 10 мл воды, экстрагируют водный слой хлороформом, водный слой фильтруют, подкисляют разбавленной соляной кислотой. При этом выпадает белый осадок, который отфильтровывают, промывают водой, сушат. Перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,6 г (69,4%) 4-меркапто-2,3,5,6-тетрахлорпиридина. $T_{\text{пл}}$ 159...161 °C (лит. 157,5...160,5 °C [3]).

Реакция соединения I с этанольным раствором триэтиламина. Выдерживают 1,05 г (0,0033 моль) соединения I в 10 мл абс. этанола, к которому добавлено 1 г (0,01 моль) триэтиламина, при комнатной температуре в течение 30 сут. Затем растворитель и триэтиламин удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент бензол—гексан, 1 : 3). Получают 0,6 г (70%) 4-этоксид-2,3,5,6-тетрахлорпиридина (IV). $T_{\text{пл}}$ 54...56 °C (лит. 56...58 °C [4]). Спектр ПМР: 1,50 (3H, т, Me); 4,20 м.д. (2H, кв, CH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 259 (26) M^+ , 231 (100) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$.

Взаимодействие соединения I с N,N-диметилдитиокарбаматом натрия. Растворяют 1,1 г (0,00347 моль) соединения I при перемешивании при комнатной температуре, 0,724 г (0,004 моль) N,N-диметилдитиокарбамата натрия дигидрата. Перемешивание продолжают 2 ч. Растворитель упаривают, остаток промывают водой, экстрагируют хлороформом, сушат. Твердый остаток после удаления растворителя перекристаллизовывают из метанола. Получают 0,63 г (60%) желтого кристаллического соединения III с $T_{\text{пл}}$ 166...168 °C, идентичного описанному ранее (2,3,5,6-тетрахлорпирид-4-ил)-N,N-диметилдитиокарбамату [5].

Взаимодействие соединения I с гидразин-гидратом. К раствору 1,585 г (0,005 моль) соединения I в 30 мл метанола добавляют по каплям при перемешивании при комнатной температуре 0,5 г (0,01 моль) гидразин-гидрата. Смесь выдерживают в течение суток, при этом выпадают светло-бежевые игольчатые кристаллы, которые отделяют фильтрованием. Получают 0,3 г 4-гидразино-2,3,5,6-тетрахлорпиридина VI. (Найдено: M^+ 245 (100%)). $T_{\text{пл}}$ 182...183 °C (лит. 160...162 °C [2]). Спиртовой раствор упаривают, остаток промывают водой, сушат. Дважды экстрагируют кипящим гексаном порциями по 30 мл. Раствор охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, упаривают до начала кристаллизации, охлаждают. Отделяют осадок фильтрованием. Получают 0,766 г соединения V.

2-Гидразино-4-трифторметилтио-3,5,6-трихлорпиридин (V, $C_6H_3Cl_3F_3N_3$). Выход 49%, $T_{пл}$ 133,5...135,5 °C (гексан). ИК спектр: 3436 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР: 3,98 (2H, уш.с, NH_2); 6,75 м. д. (1H, уш.с, NH). ЯМР ^{19}F : 38,2 м. д. (SCF_3). ЯМР ^{13}C : 119,21; 123,92 (C_3 , C_5); 128,52 (кв, $J_{CF} = 310,2$ Гц CF_3); 134,21 (C_6); 146,64 (C_4); 153,88 м. д. (C_2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 311 (100) M^+ , 281 (80,5) $[M - N_2H_2]^+$, 212 (34) $[M - N_2H_2 - CF_3]^+$, 177 (58,5).

Взаимодействие соединения I с пропиламином. К раствору 1,585 г (0,005 моль) соединения I в этаноле добавляют при перемешивании при комнатной температуре 1,4 г (0,0237 моль) пропиламина. Смесь выдерживают в течение 7 сут до полного исчезновения в реакционной смеси исходного соединения I. Растворитель и избыток пропиламина удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент бензол—гексан, 1 : 6). Выделяют три вещества, первым элюируется соединение VII—после удаления растворителя получают 0,4 г в виде желтого масла, которое постепенно закристаллизовывается. Вторым элюируется соединение IV, получают 0,35 г белых игольчатых кристаллов. Третье вещество—соединение VIII, выделяют 0,33 г желтого масла, постепенно кристаллизующегося при стоянии.

2-Пропиламино-4-трифторметилтио-3,5,6-трихлорпиридин (VII, $C_9H_8Cl_3F_3N_2S$). Выход 23,1%, $T_{пл}$ 41,5...43,5 °C. ИК спектр: 3440, 3420 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР: 1,0 (3H, т, Me); 1,67 (2H, м, Me— $\underline{CH_2}$ — CH_2); 3,35 (2H, м, $\underline{CH_2}$ —NH); 5,35 м. д. (1H, уш.с, NH). ЯМР ^{19}F : 38,12 м. д. (с, SCF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 338 (28) M^+ , 309 (97) $[M - Et]^+$, 269 (4) $[M - CF_3]^+$, 240 (24) $[M - Et - CF_3]^+$.

4-Пропиламино-2,3,5,6-тетрахлорпиридин (VIII, $C_8H_8Cl_4N_2$). $T_{пл}$ 30...31,5 °C. Спектр ПМР: 0,95 (3H, т, Me); 1,63 (2H, м, $\underline{CH_2}$ —Me); 3,65 м. д. (2H, м, $\underline{CH_2}$ —NH). ЯМР ^{13}C : 10,89 (Me); 24,15 ($\underline{CH_2}$ —Me); 47,99 ($\underline{CH_2}$ —NH); 114,38 (C_3 , C_5); 146,24 (C_2 , C_6); 150,17 м. д. (C_4). Найдено: M^+ 272.

Взаимодействие соединения I с циклическими вторичными аминами. К раствору 1,585 г (0,005 моль) соединения I в 30 мл этанола добавляют при перемешивании при комнатной температуре 0,01 моль амина. Реакционную смесь выдерживают в течение 3 сут, затем растворитель удаляют, остаток промывают водой, экстрагируют хлороформом, органический слой сушат над Na_2SO_4 , упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент смесь гексан—бензол). Получают продукт в виде светло-желтого масла, который со временем кристаллизуется.

2-Пиперидино-4-трифторметилтио-3,5,6-трихлорпиридин (IXа, $C_{11}H_{10}Cl_3F_3N_2S$). Элюент бензол—гексан, 1 : 6. Выход 92%, $T_{пл}$ 59,5...61 °C. Спектр ПМР: 1,88 (3H, м), 3,34 м. д. (2H, м). ЯМР ^{19}F : 38,24 м. д. (с, SCF_3). ЯМР ^{13}C : 24,57; 26,08; 50,83 (пиперидин); 127,14 (C_3); 128,45 (C_5); 129,78 (кв, $J_{CF} = 310$ Гц, CF_3); 136,4 (C_4); 145,49 м. д. (C_6). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 364 (36) M^+ , 329 (5) $[M - Cl]^+$, 295 (60) $[M - CF_3]^+$.

2-Морфолино-4-трифторметилтио-3,5,6-трихлорпиридин (IXб, $C_{10}H_8Cl_3F_3N_2OS$). Элюент бензол—гексан, 1 : 1. Выход 79%, $T_{пл}$ 78...79 °C. Спектр ПМР: 3,43 (2H, кв), 3,78 м. д. (2H, кв). ЯМР ^{19}F : 38,24 м. д. (SCF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 366 (55) M^+ , 335 (47), 297 (24) $[M - CF_3]^+$.

N,N-бис(4-трифторметилтио-3,5,6-трихлорпирид-2-ил)пиперазин (X, $C_{16}H_8Cl_6F_6N_4S_2$). Элюент бензол—гексан, 1 : 4. Выход 7,4%, $T_{пл}$ 185...187 °C. Спектр ПМР: 3,57 м. д. (с, пиперазин). ЯМР ^{19}F : 38,24 м. д. (с, SCF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 644 (13) M^+ , 577 (17) $[M - CF_3]^+$, 348 (71), 335 (100).

Взаимодействие соединения I с *n*-толуидином. К раствору 1,05 г (0,0033 моль) соединения I в 20 мл этанола добавляют 1 г (0,0093 моль) *n*-толуидина и кипятят с обратным холодильником в течение 50 ч. Затем растворитель удаляют, остаток промывают разбавленным раствором соляной кислоты, экстрагируют хлороформом, сушат. Остаток после удаления растворителя хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент бензол—гексан, 1 : 6). Получают 1,11 г желтого твердого соединения XI. Кроме того, при элюировании колонки смесью бензол—гексан, 1 : 2, выделяют 15 мг 4-(4-толиламино)-2,3,5,6-тетрахлорпиридина с $T_{пл}$ 128,5...129,5 °C (лит. 125...126 °C [6]).

2-(4-Толиламино)-4-трифторметилтио-3,5,6-трихлорпиридин (XI, $C_{13}H_8Cl_3F_3N_2S$). Выход 86%, $T_{пл}$ 128,5...129,5 °C. ИК спектр: 3420 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР: 2,34 (3H, с, Me); 7,15 (1H, уш.с, NH); 7,17 (2H, м, Ph); 7,44 м. д. (2H, м, Ph). ЯМР ^{13}C : 20,78 (Me); 122,13; 124,34 (C_3 , C_5); 120,07 (C_3'); 128,56 (кв, $J_{CF} = 310,0$ Гц, CF_3); 129,51 (C_2'); 133,78 (C_4'); 133,92 (C_6); 135,46 (C_1'); 145,92 (C_4); 149,01 м. д. (C_2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 386 (56) M^+ , 385 (31) $[M - H]^+$, 316 (8) $[M - H - CF_3]^+$, 281 (16) $[M - C_7H_7NH]^+$, 91 (100) $[C_7H_7]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сипягин А. М., Помыткин И. А., Пальцун С. В., Алейников Н. Н. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 63.
2. Collins I., Roberts S. M., Suschitzky H. // J. Chem. Soc. (C): — 1971. — N 1. — P. 167.
3. Pat. 3364223 US / Johnston H., Creek W. // РЖХ. — 1969. — 17Н625.
4. Мощицкий С. Д., Залесский Г. А., Павленко А. Ф., Иващенко Я. Н. // ХГС. — 1970. — № 6. — С. 791.
5. Сипягин А. М., Алиев З. Г. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1495.
6. Иващенко Я. Н., Мощицкий С. Д., Сологуб Л. С., Залесский Г. А. // ХГС. — 1970. — № 7. — С. 963.

Институт химической физики
в Черноголовке РАН,
Черноголовка 142432

Поступило в редакцию 27.12.93