

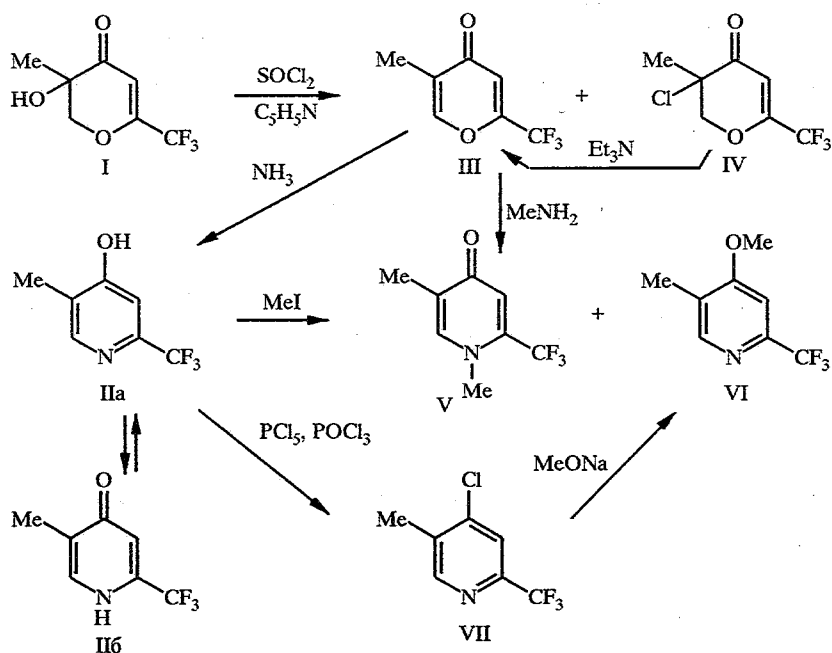
В. И. Тыворский, Д. Н. Бобров

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛ-2-ТРИФТОРМЕТИЛПИРИДИНА

На основе 3-гидрокси-3-метил-6-трифторметил-2,3-дигидро-4Н-пиран-4-она синтезирован 4-гидрокси-5-метил-2-трифторметилпиридин. Его метилирование приводит к образованию смеси продуктов N- и O-алкилирования, которые хроматографически выделены в индивидуальном состоянии. Для их получения предложены удобные препаративные методики.

Фторированные гетероциклические соединения приобретают все большее значение [1—3]. Так, в сельском хозяйстве и медицине нашли применение перфторалкилированные производные пиридинов и пиридионов [4—8]. Важнейшие подходы к синтезу соответствующих 4(1H)-пиридин-4-онов основаны на реакциях ациклических фторированных предшественников, приводящих, как правило, к незамещенным по атому азота соединениям [7—12]. Заметной биологической активностью обладают N-алкилированные 4(1H)-пиридин-4-оны, содержащие перфторалкильные заместители, к ряду которых относится коммерческий гербицид флуридон [13].

На основе ранее полученного 3-гидрокси-3-метил-6-трифторметил-2,3-дигидро-4Н-пиран-4-она (I) [14] нами синтезирован 4-гидрокси-5-метил-2-трифторметилпиридин (II) и изучены его превращения, в том числе реакция метилирования в различных растворителях. Дегидратацией гидроксипиранона I действием небольшого избытка тионилхлорида в пиридине получен 5-метил-2-трифторметил-4Н-пиран-4-он (III), который является подходящим интермедиатом в синтезе гидроксипиридина II и его аналогов. Как показали данные спектроскопии ПМР и ТСХ, сырой продукт дегидратации,



содержащий примесь 3-метил-6-трифторметил-3-хлор-2,3-дигидро-4Н-пиран-4-она (IV) (не более 10%), был выделен в индивидуальном состоянии с помощью колоночной хроматографии и превращен в целевой пиранон III кипячением в триэтиламинe. Дегидрохлорирование же соединения IV под действием пиридина протекает очень медленно даже при продолжительном кипячении, поэтому свободный от примесей пиранон III был получен с общим выходом 71% обработкой неочищенного продукта дегидратации триэтиламиноm.

При взаимодействии пиранона III с аммиаком в метаноле с почти количественным выходом получен гидроксипиридин II. Как и ожидалось [9], его метилирование иодметаном в кипящем ацетоне в присутствии поташа привело к смеси продуктов N- и O-алкилирования: 1,5-диметил-2-трифторметил-4(1H)-пиридин-4-она (V) и 5-метил-4-метокси-2-трифторметилпиридина (VI) в соотношении 3 : 2 (согласно данным спектроскопии ПМР). Эти соединения были выделены в индивидуальном состоянии с помощью колоночной хроматографии с выходом 55 и 41% соответственно. Низкая растворимость пиридинона V в четыреххлористом углероде позволяет выделять его с тем же выходом кристаллизацией реакционной массы из указанного растворителя, однако выход остающегося в маточном растворе метоксипиридина VI в результате перегонки не превышает 28%. Для изучения влияния растворителя на соотношение продуктов реакции метилирование пиридинона V иодметаном было проведено также в N,N-диметилформамиде в подобных условиях (поташ, внешний нагрев 60...70 °C). Для облегчения контроля за соотношением продуктов реакции с помощью спектроскопии ПМР был использован ДМФА-D7. Как оказалось, в этом случае в реакционной смеси соединения V и VI находились в соотношении 2 : 5, т. е. преобладал продукт O-метилирования, что согласуется с литературными данными для алкилирования аналогичных систем [15].

С целью подтверждения строения соединений V, VI мы осуществили их синтез по альтернативным схемам. Пиридинон V, подобно соединению II, был получен взаимодействием пиранона III с метиламином в метаноле с выходом 92%. Метоксипиридин VI синтезировали с общим выходом 68% метанолизом 5-метил-2-трифторметил-4-хлорпиридина (VII), образующегося при обработке соединения II пентахлоридом фосфора в кипящем POCl₃.

Состав и строение полученных соединений II—VII подтверждены данными элементного анализа и спектрально. В частности, отнесение сигналов в спектре ПМР пиранона III сделано на основании наблюдаемого аллильного расщепления сигналов метильной группы и протона 6-Н, проявляющихся в виде дублета и квартета при 1,83 и 7,76 м. д. соответственно с КССВ 1,3 Гц. Спектры ПМР гидроксипиридина II и пиридинона V подобны спектру исходного пиранона III, однако в данном случае сигналы метильной группы и протона 6-Н наблюдаются в виде синглетов. Интересной особенностью спектра пиридинона V является расщепление сигнала N-метильной группы в результате спин-спиновой взаимодействия с атомами фтора трифторметильной группы, что характерно для аналогичных соединений [9]. Следует отметить очень слабую интенсивность в ИК спектре гидроксипиридина II полосы поглощения в области 1640 см⁻¹ ($\nu_{C=O}$), что свидетельствует о существовании этого соединения почти исключительно в гидроксиформе IIa и о незначительном содержании пиридиноновой формы IIб [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометрах Bruker AC-200 (растворитель CDCl₃, внутренний стандарт ТМС) и Tesla BS-467A с рабочей частотой 60 МГц (для растворов соединений III в CCl₄ и II в CDCl₃, внутренний стандарт ГМДС). ИК спектры сняты на спектрометре Specord IR-75 в

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		$T_{пл}, ^\circ\text{C}$ [$T_{кип}, ^\circ\text{C}$ (rПа)]*	M+	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ПМР, δ , м. д. (J , Гц)	Выход, %
		С	Н					
II	$\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2$	<u>47,34</u> 47,20	<u>3,01</u> 2,83	15 [69...70 (19)]	178	1680, 1650	7,76 (1H, к, $J = 1,3$, 6-H), 6,53 (1H, с, 3-H), 1,83 (3H, д, $J = 1,3$, CH_3)	71
III	$\text{C}_7\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}$	<u>39,25</u> 39,18	<u>2,89</u> 2,82	[65...67 (15)]	214 (216)	1710, 1650	5,95 (1H, с, 5-H), 4,72, 4,44 (2H, д. д, $J = 13$, CH_2), 1,70 (3H, с, CH_3)	10
IV	$\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}$	<u>47,61</u> 47,47	<u>3,58</u> 3,41	143...144	177	1637 сл., 1600	11,82 (1H, с, OH), 8,19 (1H, с, 6-H), 7,28 (1H, с, 3-H), 2,29 (3H, с, CH_3)	94
V	$\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$	<u>50,12</u> 50,27	<u>4,37</u> 4,22	124...125	191	1650, 1600, 1575	7,28 (1H, с, 6-H), 6,69 (1H, с, 3-H), 3,65 (3H, к, $J = 1,3$, NCH_3), 1,96 (3H, с, CH_3)	92 ²
VI	$\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$	<u>50,35</u> 50,27	<u>4,40</u> 4,22	[77 (15)]	191	1607, 1585	8,53 (1H, с, 6-H), 7,11 (1H, с, 3-H), 3,97 (3H, с, OCH_3), 2,25 (3H, с, CH_3)	85 ³
VII	$\text{C}_7\text{H}_5\text{ClF}_3\text{N}$	<u>43,18</u> 42,99	<u>2,75</u> 2,58	[74...75 (27)]	—	1595, 1585, 1560	8,56 (1H, с, 6-H), 7,69 (1H, с, 3-H), 2,48 (3H, с, CH_3)	80

* n_D^{20} : II — 1,4401, III — 1,4379, VI — 1,4532, VII — 1,4570.² Выход из пиранона II.³ Выход из хлорпиридина VII.

CCl_4 или $CHCl_3$ (соединения II, V). Масс-спектры получены на приборе Shimadzu QP-5000 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами иода или водным раствором перманганата калия.

Характеристики и данные спектров новых соединений приведены в таблице.

3-Гидрокси-3-метил-6-трифторметил-2,3-дигидро-4Н-пиран-4-он (I) получен конденсацией 2-ацетил-2-метилоксирана с этилтрифторацетатом в присутствии изопропилата натрия [14].

5-Метил-2-трифторметил-4Н-пиран-4-он (III). К раствору 13,8 г (0,07 моль) гидроксипиранона I в 20 мл (0,25 моль) пиридина при перемешивании и охлаждении до $-15^\circ C$ добавляют по каплям 7,1 мл (0,10 моль) $SOCl_2$ в течение 20 мин. После 8 ч перемешивания при $0...5^\circ C$ реакционную массу разлагают осторожным добавлением 30 г льда и экстрагируют эфиром (5×25 мл). Объединенные эфирные вытяжки сушат безводным сульфатом натрия, остаток после удаления эфира растворяют в 15,0 мл (0,11 моль) триэтиламина и кипятят 4 ч. Амин упаривают при пониженном давлении, остаток разбавляют 10 мл воды и экстрагируют эфиром (5×20 мл). Экстракт промывают 10% соляной кислотой, затем раствором бикарбоната натрия, сушат безводным сульфатом натрия. Остаток после отгонки эфира фракционируют при пониженном давлении. Получают 8,9 г пиранона III, который может быть дополнительно очищен низкотемпературной кристаллизацией из пентана.

Выделение 2,3-дигидро-3-метил-6-трифторметил-3-хлор-4Н-пиран-4-она (IV). Неочищенный продукт, полученный, как указано выше, при взаимодействии 1,7 г (9 ммоль) гидроксипиранона I с 0,9 мл (13 ммоль) $SOCl_2$ в 3,0 мл (37 ммоль) пиридина, не подвергая обработке триэтиламином, хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент хлороформ). Последовательно выделяют 0,2 г (10%) хлорида IV и 1,0 г (62%) пиранона III.

4-Гидрокси-5-метил-2-трифторметилпиридин (II). К раствору 9,4 г (0,05 моль) пиранона III в 20 мл метанола приливают 8 мл (0,12 моль) 25% водного аммиака и нагревают смесь при слабом кипении 8 ч. Остаток после удаления метанола кристаллизуют из толуола. Получают 8,8 г гидроксипиридина II.

Метилирование гидроксипиридина II иодметаном в ацетоне. Раствор 1,5 г (8,5 ммоль) гидроксипиридина II и 3,7 мл (60 ммоль) иодметана в 50 мл сухого ацетона кипятят 2 ч в присутствии 1,4 г (10 моль) поташа. Охлажденную смесь фильтруют, ацетон упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой, затем 10% раствором тиосульфата натрия и сушат безводным сульфатом натрия. Остаток после удаления хлороформа хроматографируют на колонке с оксидом алюминия (элюент эфир—метанол с градиентом от 10 : 1 до 1 : 10). Последовательно выделяют 0,7 г (41%) метоксипиридина VI и 0,9 г (55%) пиридинова V.

1,5-Диметил-2-трифторметил-4(1H)-пиридин-4-он (V). К раствору 1,5 г (8,4 ммоль) пиранона III в 5 мл метанола приливают 1,7 мл (13 ммоль) 25% водного раствора метиламина и нагревают смесь при слабом кипении в течение 3 ч. Остаток после удаления метанола кристаллизуют из этилацетата. Получают 1,5 г пиридинова V.

5-Метил-2-трифторметил-4-хлорпиридин (VII). К раствору 29,0 г (0,14 моль) PCl_5 в 125 мл $POCl_3$ добавляют в пять приемов 12,3 г (0,07 моль) гидроксипиридина II. После окончания бурной реакции (примерно 30 мин) смесь кипятят 16 ч, затем отгоняют большую часть $POCl_3$ при обычном давлении. Оставшуюся массу охлаждают на ледяной бане и осторожно разлагают добавлением 100 мл воды, нейтрализуют до слабощелочной среды раствором гидроксида калия, органический слой отделяют, водный экстрагируют хлороформом (5×30 мл). Объединенные вытяжки сушат безводным сульфатом натрия и остаток после удаления хлороформа перегоняют при пониженном давлении. Получают 10,8 г хлорпиридина VII.

5-Метил-4-метокси-2-трифторметилпиридин (VI). Растворяют 0,5 г (20 ммоль) натрия в 50 мл сухого метанола, добавляют 4,0 г (20 моль) хлорпиридина VII и смесь кипятят 15 ч. Остаток после удаления метанола обрабатывают 10 мл воды и экстрагируют эфиром (5×10 мл), органическую вытяжку сушат безводным сульфатом натрия. Эфир упаривают и перегонкой при пониженном давлении получают 3,3 г метоксипиридина VI.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McClinton M. A., McClinton D. A. // *Tetrahedron*. — 1992. — Vol. 48. — P. 6555.
2. Фурин Г. Г. // *ЖОрХ*. — 1994. — Т. 30. — С. 1704.
3. Silvester M. J. // *Aldrichim. acta*. — 1991. — Vol. 24. — P. 31.

4. Pat. 353187 EP / Bruner H. G. // C. A. — 1990. — Vol. 113. — 40462.
5. Adam S. // Tetrahedron. — 1989. — Vol. 45. — P. 1409.
6. Pat. 3609158 US / Torba F. E. // C. A. — 1972. — Vol. 76. — 3699.
7. Pat. 182769 EP / Lee L. F., Miller M. L. // C. A. — 1986. — Vol. 105. — 190960.
8. Pat. 181311 EP / Lee L. F. // C. A. — 1986. — Vol. 105. — 97334.
9. Lee L. F., Sing Y. L. // J. Org. Chem. — 1990. — Vol. 55. — P. 380.
10. Lee L. F., Normansel J. E. // J. Org. Chem. — 1990. — Vol. 55. — P. 2964.
11. Васильев Л. С., Азаревич О. Г., Богданов В. С., Уграк Б. И., Бочкарева М. Н., Дорохов В. А. // ЖОрХ. — 1994. — Т. 30. — С. 1702.
12. Дорохов В. А., Васильев Л. С., Суржиков Ф. Э., Богданов В. С. // Изв. АН. Сер. хим. — 1995. — № 7. — С. 1329.
13. Waldrep T. W., Taylor H. M. // J. Agric. Food Chem. — 1976. — Vol. 24. — P. 1250.
14. Тыворский В. И., Станишевский Л. С., Тищенко И. Г. // ХГС. — 1978. — № 7. — С. 897.
15. Jolivet C., Rivalle C., Bisagni E. // Heterocycles. — 1996. — Vol. 43. — P. 995.

Белорусский государственный университет,
Минск 220050
e-mail: tyvorskii@chem.bsu.unibel.by

Поступило в редакцию 20.10.97