

А. М. Демченко, К. Г. Назаренко^а, А. П. Андрушко, Д. В. Федюк^а,
А. Н. Красовский, Л. М. Ягупольский^а

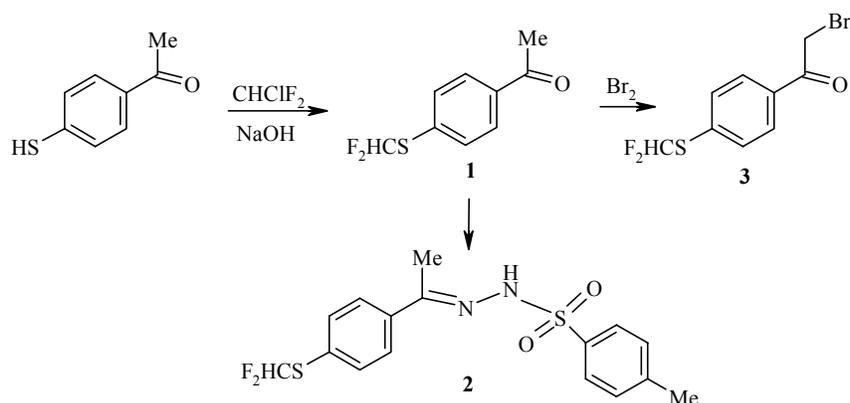
**СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
α-БРОМ-4-(ДИФТОРМЕТИЛТИО)АЦЕТОФЕНОНА**

Осуществлен синтез α-бром-4-дифторметилтиоацетофенона и изучены условия его конденсации с 2-аминотиазолом, 2-амино-5-хлорпиридином, 2-амино-4,5-дигидро-3Н-пирролом, бензимидазолин-2-тионом, оксадиазолин-2-тионом и тиомочевинной. Синтезированы и охарактеризованы S- и N-замещенные азагетероциклы, содержащие 4-(дифторметилтио)фенильный фрагмент.

Ключевые слова: α-бром-4-дифторметилтиоацетофенон, фреон-22 (CHF₂Cl), группа SCHF₂, метод дифторметилирования.

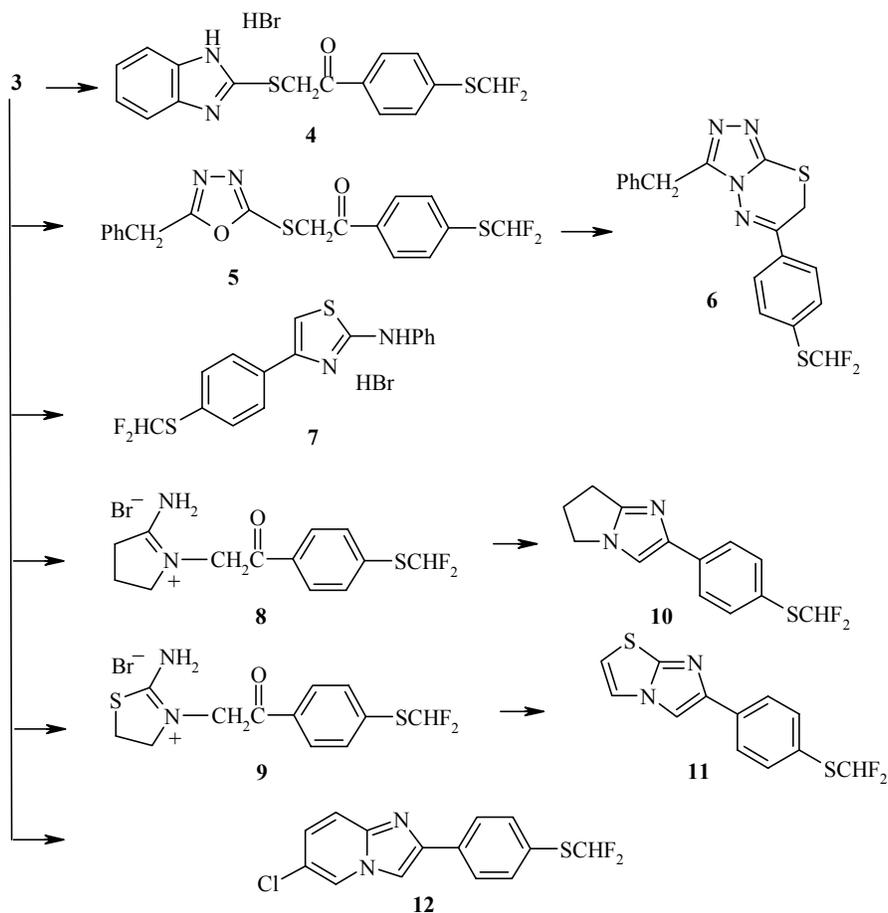
Ранее [1] нами были синтезированы новые синтоны, содержащие дифторметоксигруппу. Поскольку дифторметилтиогруппа является более липофильной [2], содержащие ее соединения в последние годы применяются для синтеза пестицидов, а также лекарственных веществ [3–6]. Большинство этих соединений были получены на основе соответствующих ароматических аминов [3, 4], альдегидов [5] и арилгидразинов [6]. Дифторметилтиозамещенные кетоны ароматического ряда в синтезе потенциальных биологически активных соединений не использовались.

Нами дифторметилированием известным путем [2] 4-меркаптоацетофенона, полученного по методике работы [7], синтезирован 4-(дифторметилтио)ацетофенон (**1**) как с выделением (метод А), так и без выделения из реакционной смеси (метод Б) промежуточного 4-меркаптоацетофенона.



Следует отметить, что метод Б более технологичный, так как исключает стадию выделения и очистки неприятно пахнущего меркаптопроизводного. Полученный кетон **1**, представляющий собой устойчивую при хранении жидкость, был охарактеризован в виде его тозилгидразона **2**. В мягких условиях соединение **1** бромруется диоксандибромидом с образованием α -бром-4-диформетилтиоацетофенона (**3**).

Последний был использован в качестве синтона для получения ряда серо- и азотсодержащих гетероциклических соединений. Так, взаимодействие бромкетона **3** с бензимидазолин-2-тионом привело к гидробромиду 2-[4-(диформетилтио)фенацилтио]бензимидазола (**4**). Конденсация соединения **3** с 5-бензил-1,3,4-оксадиазолин-2-(3H)-тионом легко протекает в присутствии гидроксида калия по методике [8], при этом образуется 5-бензил-2-[4-(диформетилтио)фенацил]тио-1,3,4-оксадиазол (**5**). Структура последнего доказано на основании спектров ЯМР ^1H : дупротонный синглет метиленовой группы бензильного фрагмента молекулы зарегистрирован при 4.24, а синглет метиленовой группы фенацильного фрагмента – при 5.07 м. д.



Протон группы SCHF₂ проявляется в виде характерного триплета при 7.49–7.68 м. д. с $J = 55$ Гц.

По методике [9] кипячением соединения **5** с гидразингидратом в уксусной кислоте был синтезирован 7-Н-3-бензил-6-[4-(дифторметилтио)фенил]-*s*-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (**6**), в спектре ЯМР ¹Н которого сигналы двух двухпротонных синглетов метиленовых групп зарегистрированы при 4.29 и 4.41 м. д. Взаимодействием эквимольных количеств бромкетона **3** с фенилтиомочевинной получен гидробромид 2-фениламино-4-[4-(дифтор-метилтио)фенил]тиазола (**7**). Конденсацией 2-амино-4,5-дигидро-3Н-пиррола или 2-аминотиазола с бромкетоном **3** получены соответствующие четвертичные соли **8** и **9**. При кипячении последних в воде с добавлением 1–2 капель 48% бромистоводородной кислоты происходит циклизация с сохранением дифторметилтиогруппы и образуются конденсированные содержащие имидазольный цикл соединения **10** и **11**. Строение полученных продуктов подтверждено данными спектров ЯМР ¹Н. Так, в четвертичных солях **8** и **9** зарегистрированы сигналы протонов дигидропирролиевого и тиазолиевого циклов, а также двухпротонные синглеты метиленовых групп феноцильного остатка при 5.29 и 5.82 м. д. соответственно. Циклизация соли **8** в 2-(4-(дифторметилтиофенил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-*a*]имидазол (**10**) сопровождается исчезновением в спектре сигнала метиленовой группы при 5.29 м. д. и появлением однопротонного синглета при 7.18 м. д., относящегося к протону образовавшегося имидазольного цикла.

Конденсация 2-амино-5-хлорпиридина с бромкетоном **3** даже в мягких условиях сопровождается спонтанной циклизацией с образованием гидробромида 2-[4-(дифторметилтио)фенил]-6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридина (**12**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н сняты на спектрометре Bruker-300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС. Меркаптоацетофенон получен по методике [7] диазотированием 4-аминоацетофенона и взаимодействием образовавшейся соли диазония с ксантогенатом калия. Т. кип. 140.5–141 °С (11 мм рт. ст.). Т. пл. 27 °С (т. пл. 27.7–29 °С [7]), $n_D^{30.7} = 1.6182$. Выход 57%.

4-(Дифторметилтио)ацетофенон (1). А. В реактор емкостью 2 л, снабженный мешалкой, барботером для ввода газа и обратным холодильником, соединенным со склянкой Тищенко для контроля выхода газа, загружают 750 ммоль 4-меркаптоацетофенона, 700 мл диоксана, 220 мл 46% раствора NaOH и 300 мл воды. Через реакционную смесь при перемешивании и температуре 60–70 °С в течение 3 ч пропускают фреон-22 (CHF₂Cl). Затем приливают 80 мл 46% раствора NaOH и пропускают фреон-22 еще 2 ч. Смесь охлаждают, осадок минеральных солей отфильтровывают, тщательно отжимают и промывают эфиром (3 × 120 мл). Фильтрат выливают в 1.6 л воды со льдом и экстрагируют эфиром. Экстракт промывают 10% раствором гидроксида натрия, водой до нейтральной реакции. Эфирные вытяжки объединяют и сушат безводным Na₂SO₄. Эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 145–147 °С (12 мм рт. ст.). Выход 48%.

Б. К смеси 100 мл концентрированной соляной кислоты и 100 г льда при охлаждении и перемешивании порциями добавляют 67.5 г (500 ммоль) 4-аминоацетофенона. Затем при охлаждении добавляют раствор 36 г нитрита натрия в 80 мл воды таким образом, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5 °С. В трехгорлую литровую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником помещают раствор 97 г (800 ммоль) этилксантогената калия в 120 мл воды. Нагревают раствор до 40–45 °С и медленно (в течение 1 ч 30 мин) прибавляют к нему холодный раствор ранее полученной соли диазония. Реакционную смесь выдерживают при температуре 40–45 °С еще 30 мин.

Затем маслянистый слой отделяют, растворяют в 450 мл этанола, раствор доводят до кипения и порциями прибавляют 112 г гидроксида калия таким образом, чтобы он слабо кипел. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 8 ч, упаривают спирт, а остаток без дополнительной очистки обрабатывают фреоном-22 по методу А. Выход 32% (на 4-аминоацетофенон).

Тозилгидразон 4-(дифторметилтио)ацетофенона (2). Смесь 0.6 г (3 ммоль) кетона **1** и 0.61 г (3 ммоль) 4-толилсульфогидразида кипятят в течение 5 ч с обратным холодильником в 10 мл 2-пропанола, затем охлаждают и отфильтровывают осадок продукта **2**. Выход 1.0 г (87%). Т. пл. 137–138 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО), δ, м. д.: 2.18 (3Н, с, СН₃); 2.37 (3Н, с, СН₃); 7.33–7.83 (9Н, аром.); 10.67 (1Н, с, NH). Найдено, %: F 10.6; N 7.81. C₁₆H₁₆F₂N₂O₂S₂. Вычислено, %: F 10.3; N 7.56.

α-Бром-4-(дифторметилтио)ацетофенон (3). К раствору 14.1 г (70 ммоль) кетона **1** в 25 мл диоксана и 50 мл эфира при перемешивании в течение 30 мин при температуре 20 °С добавляют по каплям 3.6 мл (70 ммоль) брома. Через 1 ч реакционную смесь выливают в 300 мл воды, органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют 50 мл хлороформа. Объединенные органический слой и экстракт промывают два раза водой, сушат над Na₂SO₄ и удаляют растворители в вакууме. Выход 16.6 г (84%). Т. пл. 34–35 °С. Полученный бромкетон **3** используют далее без дополнительной очистки.

Гидробромид 2-[4-(дифторметилтио)фенацилтио]бензимидазола (4). Смесь 0.75 г (5 ммоль) бензимидазолин-2-тиона и 1.4 г (5 ммоль) бромкетона **3** в 15 мл этанола кипятят 3 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход 1.8 г (84%). Т. пл. 208–210 °С (из смеси AcOH–ДМФА, 3:1). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО), δ, м. д. (*J*, Гц): 5.36 (2Н, с, СН₂); 7.42–7.66 (4Н, м, аром); 7.70 (1Н, т, *J* = 55, CHF₂); 7.79 и 8.12 (4Н, 2д, *J* = 8.4, C₆H₄). Найдено, %: N 6.58. C₁₆H₁₃BrF₂N₂OS₂. Вычислено, %: N 6.49.

5-Бензил-2-[4-(дифторметилтио)фенацил]тио-1,3,4-оксадиазол (5). К раствору 0.39 г (7 ммоль) КОН в 2 мл воды и 15 мл этанола прибавляют 1.3 г (7 ммоль) 5-бензил-1,3,4-оксадиазолин-2(3Н)-тиона и раствор 1.96 г (7 ммоль) бромкетона **3** в 10 мл этанола. Реакционную смесь выдерживают 20 ч при температуре 18–20 °С, выливают в воду, осадок отфильтровывают. Выход 2.2 г (80%). Т. пл. 84.5–85.5 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.24 (2Н, с, СН₂); 5.07 (2Н, с, СН₂); 7.32 (5Н, м, C₆H₅); 7.68 (1Н, т, *J* = 55, CHF₂); 7.76 и 8.06 (4Н, 2д, *J* = 8.4, C₆H₄). Найдено, %: F 9.75; N 7.31. C₁₈H₁₄F₂N₂O₂S₂. Вычислено, %: F 9.68; N 7.14.

7-Н-3-Бензил-6-(4-дифторметилтиофенил)-s-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (6). К раствору 1 г (2.5 ммоль) соединения **5** в 15 мл уксусной кислоты прибавляют 0.25 мл 90% гидразингидрата и реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают, выливают в 100 мл воды, осадок отфильтровывают. Выход 0.63 г (65%). Т. пл. 144–145 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.29 (2Н, с, СН₂); 4.41 (2Н, с, СН₂); 7.33 (5Н, м, C₆H₅); 7.63 (1Н, т, *J* = 55, CHF₂); 7.75 и 8.04 (4Н, 2д, *J* = 8.4, C₆H₄). Найдено, %: F 9.93; N 14.7. C₁₈H₁₄F₂N₄S₂. Вычислено, %: F 9.78; N 14.4.

Гидробромид 4-(4-дифторметилтиофенил)-2-фениламинотиазола (7). Смесь 1.52 г (10 ммоль) фенилтиомочевины и 2.81 г (10 ммоль) бромкетона **3** в 30 мл этанола кипятят 3 ч, охлаждают до 5–7 °С, осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Выход 2.5 г (58%). Т. пл. 202–205 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.48 (1Н, с, 5-Н); 7.51 (1Н, т, *J* = 55, CHF₂); 6.98–7.72 (5Н, м, C₆H₅); 7.64 и 8.00 (4Н, 2д, *J* = 8.1, C₆H₄); 10.3 (1Н, с, NH). Найдено, %: F 9.33; N 6.87. C₁₆H₁₃BrF₂N₂S₂. Вычислено, %: F 9.15; N 6.74;

Бромид 2-амино-1-[4-(дифторметилтио)фенацил]-4,5-дигидро-3Н-пирроля (8). К раствору 2.81 г (10 ммоль) бромкетона **3** в 40 мл хлороформа при перемешивании приливают по каплям хлороформный раствор 0.84 г (10 ммоль) 2-амино-4,5-дигидро-3Н-пиррола. Через 1–2 мин наблюдается образование бесцветных кристаллов, сопровождающееся разогревом реакционной смеси. После 2 ч перемешивания образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Выход 2.52 г (69%). Т. пл. 226–227 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹Н (CF₃COOH), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.43 (2Н, м, СН₂); 3.26 (2Н, т, СН₂); 3.98 (2Н, т, СН₂); 5.29 (2Н, с, СН₂); 6.94 (1Н, т, *J* = 55, CHF₂); 7.76 и 8.04 (4Н, 2д, *J* = 8.4, C₆H₄). Найдено, %: F 10.1; N 7.56. C₁₃H₁₅BrF₂N₂OS. Вычислено, %: F 10.4; N 7.67.

2-(4-Дифторметилтио)фенил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-*a*]имидазол (10). Кипятят с обратным холодильником 3.65 г (10 ммоль) соли **8** в 100 мл воды с добавлением 2–3 капель 48% бромистоводородной кислоты в течение 5 ч. По охлаждению к реакционной массе добавляют 15 мл 10% раствора NaOH. Образовавшиеся кристаллы

отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.54 г (58%). Т. пл. 97–99 °С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.57 (2H, м, CH₂); 2.88 (2H, т, CH₂); 3.95 (2H, т, CH₂); 6.81 (1H, т, J = 56, CHF₂); 7.18 (1H, с, 3-H); 7.52 и 7.74 (4H, 2д, J = 8.1, C₆H₄). Найдено, %: F 14.0; N 10.3. C₁₃H₁₂F₂N₂S. Вычислено, %: F 14.3; N 10.5.

Бромид 2-амино-3-[4-(диформетилтио)фенацил]тиазолия (9). К раствору 1 г (10 ммоль) 2-аминотиазола в 10 мл ацетона добавляют охлажденный раствор 2.81 г (10 ммоль) кетона **3** в 10 мл ацетона. Реакционную смесь выдерживают 16 ч при температуре 10–12 °С, осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Выход 2.9 г (76%). Т. пл. 217–220 °С (с разл., из этанола). Спектр ЯМР ¹H (DMCO), δ, м. д. (J, Гц): 5.82 (2H, с, CH₂); 7.08 и 7.33 (2H, 2д, C₃H₂); 7.69 (1H, т, J = 55, CHF₂); 7.81 и 8.07 (4H, 2д, J = 8.1, C₆H₄); 9.52 (2H, с, NH₂). Найдено, %: F 9.81; N 7.22. C₁₂H₁₁BrF₂N₂OS₂. Вычислено, %: F 9.97; N 7.34.

6-(4-Диформетилтиофенил)имидазо[1,2-*b*]тиазол (11). К раствору 1.4 г (3.7 ммоль) соли **9** в 15 мл воды прибавляют 2–3 капли 48% бромистоводородной кислоты, смесь кипятят 5 ч, охлаждают, нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO₃, осадок отфильтровывают. Выход 0.5 г (48%). Т. пл. 117–118 °С (из смеси бензол–гексан). Спектр ЯМР ¹H (DMCO), δ, м. д. (J, Гц): 7.30 и 7.97 (2H, 2д, C₃H₂); 7.49 (1H, т, J = 56, CHF₂); 7.59 и 7.92 (4H, 2д, J = 8.1, C₆H₄); 8.33 (1H, с, 3-H). Найдено, %: F 13.2; N 9.80. C₁₂H₈F₂N₂S₂. Вычислено, %: F 13.5; N 9.92.

Гидробромид 2-(4-диформетилтиофенил)-6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридина (12). К раствору 1.3 г (10 ммоль) 2-амино-5-хлорпиридина в 20 мл метилэтилкетона прибавляют 2.18 г (10 ммоль) кетона **3**, смесь кипятят 4 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Выход 2.5 г (64%). Т. пл. 224–225 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹H (DMCO), δ, м. д. (J, Гц): 7.61 (1H, т, J = 56, CHF₂); 7.87 и 7.94 (2H, 2д, J = 9.3, C₈–C₉); 7.78 и 8.06 (4H, 2д, J = 8.4, C₆H₄); 8.76 (1H, с, 3-H); 9.18 (1H, с, 5-H). Найдено, %: F 9.84; N 7.23. C₁₄H₁₀BrClF₂N₂S. Вычислено, %: F 9.70; N 7.15.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. М. Демченко, К. Г. Назаренко, Д. В. Федюк, Ю. А. Фиалков, С. В. Шеляженко, Л. М. Ягупольский, *XГС*, 1371 (1997).
2. Л. М. Ягупольский, *Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями*, Наукова Думка, Киев, 1988, 319.
3. Л. Н. Седова, Л. А. Гандельсман, Л. А. Алексеева, Л. М. Ягупольский, *ЖОХ*, **39**, 2057 (1969).
4. С. А. Андронати, А. В. Богатский, Г. Н. Гордийчук, З. И. Жилина, Л. М. Ягупольский, *XГС*, 268 (1975).
5. В. В. Кастрон, Г. Я. Дубур, Р. О. Витолинь, А. А. Кименис, М. Я. Селга, Н. В. Кондратенко, Л. М. Ягупольский, Д. Я. Тирзите, Ю. А. Фиалков, С. В. Шеляженко, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, вып. 11, 42 (1982).
6. Е. С. Эндельман, А. Г. Фадеичева, Ю. А. Фиалков, В. С. Даниленко, Ф. П. Тринус, К. А. Черноштан, Л. М. Ягупольский, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, вып. 12, 27 (1976).
7. С. G. Overberger, A. Lebovits, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4792 (1956).
8. Г. Мякушкене, П. Войникавичус, А. Гетцхайм, Р. Шематович, *XГС*, 700 (1993).
9. S. Tadashi, I. Eikoh, S. Ikuo, *J. Org. Chem.*, **47**, 2757 (1982).

Черниговский педагогический университет
им. Т. Г. Шевченко, Чернигов 14038,
Украина
e-mail: chspu@mail.cn.ua
e-mail: demch@cn.relc.com

Поступило в редакцию 22.04.1999
После доработки 19.06.2000

^аИнститут органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: iochkiev@ukrpack.net