

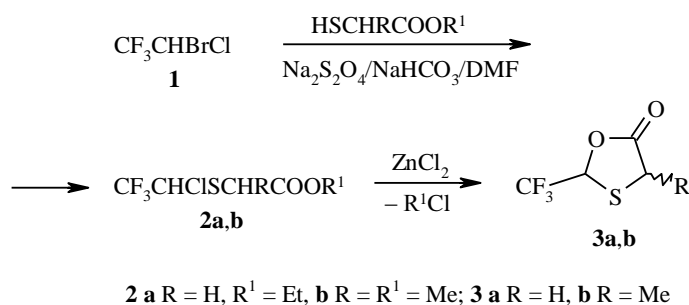
## УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2-ТРИФТОРМЕТИЛ-1,3-ОКСАТИОЛАН-5-ОНОВ

**Ключевые слова:** 2-бром-2-хлор-1,1,1-трифторэтан, дитионит натрия, тиол, 2-трифторметил-1,3-оксатиолан-5-он.

Производные 1,3-оксатиолан-5-она проявляют широкий спектр биологической активности [1, 2]. До настоящего времени отсутствовал удобный метод синтеза 2-трифторметил-1,3-оксатиолан-5-онов **3** – потенциальных синтонов для получения фторированных аналогов биологически активных соединений. Единственный представитель этого ряда – 2-трифторметил-1,3-оксатиолан-5-он (**3a**) был получен [2] с низким выходом из трифтор-ацетальдегида.

Мы разработали простой и эффективный метод получения соединений **3** из коммерчески доступных исходных соединений.

2-Бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтан (**1**) в условиях генерирования радикалов  $\text{CF}_3\text{CHCl}$  [3] реагирует с эфирами тиогликолевой и тиомолочной кислот с образованием неизвестных ранее сульфидов **2**.



Полученные на первой стадии сульфиды **2** при нагревании в присутствии каталитических количеств безводного хлорида цинка с высокими выходами образуют целевые соединения **3**. Следует отметить стереоселективный характер этой реакции. Гетероциклизация смеси (1:1) диастереоизомеров **2b** приводит к преобладанию (2:1) одного из стереоизомеров, вероятно, менее стерически затрудненного *E*-изомера **3b**.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы на приборе Varian VXR-300 (300 и 282 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС и  $\text{FCCl}_3$  соответственно.

**Этиловый эфир [2-(2,2-трифтор-1-хлорэтил)тио]уксусной кислоты (2a).** К смеси 54.6 г (85%, 0.267 моль) дитионита натрия, 22.5 г (0.267 моль) гидрокарбоната натрия и 28 мл (0.255 моль) этилового эфира тиогликолевой кислоты в 200 мл ДМФА при температуре 35–40 °С и перемешивании прибавляют в течение 30 мин по каплям 40 мл (0.380 моль) соединения **1**. Реакционную смесь выдерживают 3 ч 30 мин при 40–45 °С, выливают на воду, экстрагируют эфиром, экстракт промывают водой, сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют, фильтрат перегоняют. Получают 48 г (80%) соединения **2a** с т. кип. 78–80 °С (12 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.31 (3H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.52 (1H, д,  $^2J_{\text{HH}} = 15.9$ , АВ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.61 (1H, д,  $^2J_{\text{HH}} = 15.9$ , АВ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.24 (2H, к,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.51 (1H, к,  $^3J_{\text{HF}} = 6.6$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): –72.80 (3F, д,  $^3J_{\text{HF}} = 6.6$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ). Найдено, %: С 15.33; S 13.39.  $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 14.98; S 13.55.

**Метилловый эфир [2-(1-хлор-2,2-трифторэтил)тио]пропионовой кислоты (2b)** получают аналогично соединению **2a** в виде смеси диастереоизомеров (1:1). Выход 72%, т. кип. 80–82 °С (12 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.54 (3H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ) и 1.57 (3H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 3.75 (1H, к,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $\text{CHCH}_3$ ) и 3.78 (1H, к,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ,  $\text{CHCH}_3$ ); 3.79 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ) и 3.793 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.47 (1H, к,  $^3J_{\text{HF}} = 6.7$ ,  $\text{CHCF}_3$ ) и 5.58 (1H, к,  $^3J_{\text{HF}} = 6.7$ ,  $\text{CHCF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): –72.86 (3F, два д,  $^3J_{\text{HF}} = 6.7$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ) и –73.63 (3F, д,  $^3J_{\text{HF}} = 6.7$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ). Найдено, %: С 15.24; S 13.41.  $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 14.98; S 13.55.

**2-Трифторметил-1,3-оксатиолан-5-он (3a).** Смесь 25 г (0.106 моль) сульфида **2a** и 3 г (22 ммоль) безводного хлорида цинка нагревают 45 мин при температуре 160–170 °С. Реакционную смесь экстрагируют кипящим гексаном (4 × 20 мл), выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают. Получают 15.6 г (86%) соединения **3a** с т. пл. 61–62 °С (т. пл. 62–63 °С [2]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.63 (1H, дк,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ , АВ,  $^5J_{\text{HF}} = 1.2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.81 (1H, д,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ , АВ,  $\text{SCH}_2$ ); 5.60 (1H, к,  $^3J_{\text{HF}} = 5.7$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): –78.96 (3F, дк,  $^3J_{\text{HF}} = 5.7$ ,  $^5J_{\text{HF}} = 1.2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ).

**4-Метил-2-трифторметил-1,3-оксатиолан-5-он (3b)** получают аналогично соединению **3a** в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-стереоизомеров в соотношении 2:1. Выход 81%, т. кип. 68–70 °С (15 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): *E*-изомер – 1.69 (3H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ,  $\text{CHCH}_3$ ); 4.05 (1H, к,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ,  $\text{CHCH}_3$ ); 5.59 (1H, к,  $^3J_{\text{HF}} = 5.2$ ,  $\text{CHCF}_3$ ); *Z*-изомер – 1.62 (3H, д,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ,  $\text{CHCH}_3$ ); 4.06 (1H, к,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ,  $\text{CHCH}_3$ ); 5.51 (1H, к,  $^3J_{\text{HF}} = 5.7$ ,  $\text{CHCF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): *E*-изомер – –79.74 (3F, д,  $^3J_{\text{HF}} = 5.2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ); *Z*-изомер – –79.68 (3F, д,  $^3J_{\text{HF}} = 5.7$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ). Найдено, %: F 30.44; S 17.13.  $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: F 30.62; S 17.22.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Gouault, J.-C. Pommelet, T. Lequex, *Synlett*, 996 (2002).
2. E. V. Krumkalns, US Pat. 4282030; *Chem. Abstr.*, **95**, 163901 (1981).
3. H. Plenkiewicz, W. Dmowski, M. Lipinski, *J. Fluorine Chem.*, **111**, 227 (2001).

**Ю. М. Пустовит, А. Н. Алексеенко, А. И. Субота<sup>а</sup>,  
А. А. Толмачев<sup>а</sup>**

*Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02660  
e-mail: ypus@email.com*

*Поступило в редакцию 03.11.2005*

<sup>а</sup>ООО НПП Енамин,

*Киев 02042, Украина  
e-mail: [dov@fosfor.kiev.ua](mailto:dov@fosfor.kiev.ua)*

ХГС. – 2006. – № 2. – С. 308

---