

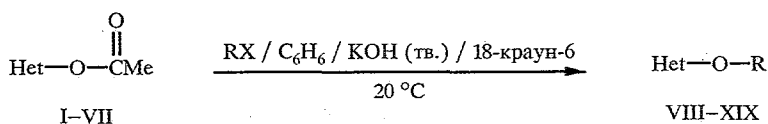
Э. Абеле, Р. Абеле, А. Гаухман, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ АЛКИЛГЕТАРИЛЭФИРОВ ИЗ АЦЕТАТОВ
В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА
В СИСТЕМЕ ЖИДКОСТЬ/ТВЕРДОЕ ТЕЛО

Реакции ацетатов гетероциклических спиртов с алкилгалогенидами в двухфазной каталитической системе тв. КОН/С₆Н₆/18-краун-6 при комнатной температуре селективно приводят к образованию соответствующих гетероциклических эфиров с выходами 32...93%.

Гетероциклические эфиры представляют интерес как потенциальные агенты мышечного расслабления [1] и имеют липоидопонижающую активность [2]. Соединения этого класса обычно получали взаимодействием соответствующих гетарилгалогенидов с алкоксидами щелочных металлов [3, 4] или щелочными металлами в спирте [5], а также реакцией гетероциклических спиртов с алкилгалогенидами в присутствии NaN в эфире [6] или диметилформамиде [7], КОН в диметилсульфоксиде [8].

Применение межфазно-каталитического метода [9] значительно упрощает проведение реакций этерификации, однако известно только несколько публикаций, посвященных синтезу гетероциклических эфиров [10, 11].



I Het = (2-фурил)СН₂; II Het = (2-тиенил)СН₂; III Het = (2-пиридил)СН₂;
IV Het = (6-метил-2-пиридил)СН₂; V Het = 3-пиридил; VI Het = (3-пиридил)СН₂;
VII Het = (4-пиридил)СН₂; VIII Het = (2-фурил)СН₂, R = Me; IX Het = (2-фурил)СН₂,
R = СН₂Ph; X Het = (2-тиенил)СН₂, R = Me; XI Het = (2-тиенил)СН₂, R = СН₂Ph;
XII Het = (2-пиридил)СН₂, R = СН₂Ph; XIII Het = (6-метил-2-пиридил)СН₂, R = Me;
XIV Het = (6-метил-2-пиридил)СН₂, R = СН₂Ph; XV Het = 3-пиридил, R = Me;
XVI Het = 3-пиридил, R = СН₂Ph; XVII Het = (3-пиридил)СН₂, R = СН₂Ph;
XVIII Het = (4-пиридил)СН₂, R = Me; XIX Het = (4-пиридил)СН₂, R = СН₂Ph

Нами разработан новый одностадийный метод синтеза алкилгетарилэфиров из соответствующих ацетатов гетероциклических спиртов I—VII в двухфазной каталитической системе твердый КОН/С₆Н₆/18-краун-6 при комнатной температуре. В этих мягких условиях продукты VIII—XIX выделены вакуум-перегонкой с выходами 32...93% (табл. 1).

Образование эфиров VIII—XIX из ацетатов I—VII происходит, очевидно, через стадию промежуточных гетарилкарбинолов. Однако образование таких интермедиатов не было подтверждено хромато-масс-спектроскопически из-за быстрых превращений. Полученные в данной работе эфиры VIII—XIX идентифицированы методами ПМР и масс-спектрометрии.

Т а б л и ц а 1

Характеристики алкилгетарилэфиров VIII—XIX

Ацетат	Алкилирующий агент (RX)	Продолжительность реакции, ч	Продукт реакции	$T_{\text{кип}}$, °C/ 10 мм рт. ст.	Выход, %	Литература
I	MeI	14	VIII	65...67	80	[7]
I	PhCH ₂ Br	3	IX	130	84	[12]
II	MeI	4	X	74...76	73	[13]
II	PhCH ₂ Br	4	XI	152...153	93	
III	PhCH ₂ Br	5	XII	172...173	87	[5]
IV	MeI	2	XIII	81...83	88	
IV	PhCH ₂ Br	2	XIV	162...164	82	
V	MeI	8	XV	92...94	32	[14]
V	PhCH ₂ Br	4	XVI	140...141	57	[14]
VI	PhCH ₂ Br	4	XVII	166...168	68	[15]
VII	MeI	4	XVIII	78...79	57	[5]
VII	PhCH ₂ Br	4	XIX	178...179	87	[5]

Т а б л и ц а 2

Спектры ПМР гетероциклических О-эфиров VIII—XIX

Соединение	Химические сдвиги, м. д.
VIII	3,36 (3H, с, OCH ₃); 4,40 (2H, с, CH ₂); 6,33 (2H, м, 3-Н и 4-Н); 7,38 (1H, м, 5-Н)
IX	4,42 и 4,49 (4H, с и с, CH ₂ OCH ₂); 6,29 (2H, м, 3-Н и 4-Н); 7,24 (5H, м, Ph); 7,33 (1H, м, 5-Н)
X	3,36 (3H, с, OCH ₃); 4,58 (2H, с, CH ₂); 6,93 (2H, м, 4-Н и 5-Н); 7,22 (1H, м, 3-Н)
XI	4,53 и 4,71 (4H, с и с, CH ₂ OCH ₂); 6,96 (2H, м, 4-Н и 5-Н); 7,24 (1H, м, 3-Н); 7,31 (5H, м, Ph)
XII	4,62 и 4,64 (4H, с и с, CH ₂ OCH ₂); 7,09 (1H, м, 5-Н); 7,31 (5H, м, Ph); 7,47 (1H, м, 3-Н); 7,62 (1H, м, 4-Н); 8,51 (1H, м, 6-Н)
XIII	2,44 (3H, с, CH ₃ в пиридиновом цикле); 3,44 (3H, с, OCH ₃); 4,53 (2H, с, CH ₂); 7,0...7,2 (2H, м, 3-Н и 5-Н); 7,55 (1H, м, 4-Н)
XIV	2,53 (3H, с, CH ₃ в пиридиновом цикле); 4,55 и 4,64 (4H, с и с, CH ₂ OCH ₂); 7,0...7,6 (8H, м, Ph, 3-Н, 4-Н и 5-Н)
XV	3,40 (3H, с, CH ₃); 7,20 (2H, м, 4-Н и 5-Н); 8,16 (1H, м, 6-Н); 8,42 (1H, м, 2-Н)
XVI	5,09 (2H, с, CH ₂); 7,17 (2H, м, 4-Н и 5-Н); 7,36 (5H, м, Ph); 8,20 (1H, м, 6-Н); 8,38 (1H, м, 2-Н)
XVII	4,53 и 4,56 (4H, с и с, CH ₂ OCH ₂); 7,17 (1H, м, 5-Н); 7,31 (5H, м, Ph); 7,62 (1H, м, 4-Н); 8,53 (2H, м, 2-Н и 6-Н)
XVIII	3,42 (3H, с, OCH ₃); 4,47 (2H, с, CH ₂); 7,24 (2H, м, 3-Н и 5-Н); 8,53 (2H, м, 2-Н и 6-Н)
XIX	4,53 и 4,60 (4H, с и с, CH ₂ OCH ₂); 7,31 (7H, м, Ph, 3-Н и 5-Н); 8,56 (2H, м, 2-Н и 6-Н)

Масс-спектры гетероциклических О-эфиров VIII—XIX

Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
VIII	112 (36, M^+), 95 (5), 81 (100), 53 (34), 41 (8)
IX	188 (3, M^+), 97 (17), 91 (75), 81 (100), 65 (13), 53 (22), 39 (14)
X	128 (37, M^+), 111 (7), 97 (100), 85 (17), 69 (7), 53 (12), 45 (27), 39 (13)
XI	204 (2, M^+), 113 (26), 97 (100), 92 (70), 85 (29), 77 (21), 65 (24), 51 (22), 45 (28), 39 (27)
XII	199 (22, M^+), 91 (100), 80 (4), 65 (17), 53 (7), 39 (24)
XIII	137 (<1, M^+), 122 (2), 107 (100), 92 (10), 79 (9), 65 (10), 39 (12)
XIV	313 (14, M^+), 107 (31), 91 (100), 65 (13), 53 (10)
XV	109 (100, M^+), 94 (13), 66 (55), 44 (19), 39 (45), 28 (49)
XVI	185 (15, M^+), 91 (100), 65 (15), 51 (8), 39 (16)
XVII	198 (2, M^+-1), 108 (37), 92 (100), 79 (28), 65 (42), 51 (25), 39 (36)
XVIII	123 (50, M^+), 108 (87), 93 (100), 80 (69), 65 (46), 51 (44), 45 (40), 39 (60)
XIX	198 (<1, M^+-1), 107 (16), 93 (100), 79 (29), 65 (38), 51 (27), 39 (32)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на спектрометре Bruker WH-90/DS в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Kratos MS-25, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. ГЖХ анализ проведен на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором и стеклянной колонкой, заполненной 5% OV-101 на хромосорбе W-HP (80...100 меш), температура анализа 170...250 °С. 3-Гидроксипиридин, 18-краун-6, бромистый бензил (все Fluka), иодистый метил, 2-метил-6-ацетоксиметилпиридин (IV) и 2-ацетоксиметилфуран (I) (Реахим) использовали без дополнительной очистки. 2-, 3- и 4-Пиридил-, 2-тиенилметанола получены восстановлением соответствующих альдегидов (Fluka) боргидридом натрия в метаноле [16].

Общая методика получения ацетатов гетарилкарбинолов II, III, V—VII. 2-Ацетоксиметилтиофен (II). К раствору 3,6 г (31,6 ммоль) 2-тиенилметанола и 7,97 мл (56,8 ммоль) триэтиламина в 25 мл сухого бензола прибавляют по калиям раствор 3,60 мл (50,5 ммоль) хлористого ацетила в 10 мл бензола. Полученную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре, прибавляют 30 мл воды, отделяют органический слой, который сушат безводным $MgSO_4$, фильтруют, из фильтрата отгоняют при пониженном давлении растворитель, остаток перегоняют в вакууме, получают соединение II, $T_{\text{кип}}$ 90 °С/10 мм рт. ст. Спектр ПМР, м. д.: 2,11 (3H, с, CH_3); 5,36 (2H, с, CH_2); 7,11 (1H, м, 4-H); 7,24 (1H, м, 5-H); 7,44 (1H, м, 3-H). Выход 71%.

Аналогично получают ацетаты III, V—VII.

2-Ацетоксиметилпиридин (III). Получают из 2-пиридилметанола. Время реакции 3 ч. $T_{\text{кип}}$ 81...82 °С/10 мм рт. ст. Спектр ПМР, м. д.: 2,17 (3H, с, CH_3); 5,33 (2H, с, CH_2); 7,38 (2H, м, 3-Н и 5-Н); 7,82 (1H, м, 4-Н); 8,76 (1H, м, 6-Н). Выход 74%.

3-Ацетоксипиридин (V). Получают из 3-гидроксипиридина. Время реакции 3 ч. $T_{\text{кип}}$ 79...80 °С/10 мм рт. ст. Спектр ПМР, м. д.: 3,38 (3H, с, CH_3); 7,42 (1H, м, 5-Н); 7,60 (1H, м, 4-Н); 8,64 (2H, м, 2-Н и 6-Н). Выход 70%.

3-Ацетоксиметилпиридин (VI). Получают из 3-пиридилметанола. Время реакции 3 ч. $T_{\text{кип}}$ 84...85 °С/10 мм рт. ст. Спектр ПМР, м. д.: 2,18 (3H, с, CH_3); 5,24 (2H, с, CH_2); 7,51 (1H, м, 5-Н); 7,91 (1H, м, 4-Н); 8,80 (2H, м, 2-Н и 6-Н). Выход 77%.

4-Ацетоксиметилпиридин (VII). Получают из 4-пиридилметанола. Время реакции 3 ч. $T_{\text{кип}}$ 104...105 °С/10 мм рт. ст. Спектр ПМР, м. д.: 2,22 (3H, с, CH_3); 5,22 (2H, с, CH_2); 7,40 (2H, м, 3-Н и 5-Н); 8,78 (2H, м, 2-Н и 6-Н). Выход 59%.

Общая методика получения гетероциклических эфиров VIII—XIX. Метилловый эфир 2-фурилметанола VIII. К раствору 2,52 г (20 ммоль) 2-ацетоксиметилфурана, 4,48 мл (80 ммоль) иодистого метила и 0,26 г (1 ммоль) 18-краун-6 в 20 мл бензола прибавляют 4,48 г (80 ммоль) порошкообразного КОН. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре, контролируя ход реакции с помощью ГЖХ, фильтруют, из фильтрата отгоняют при пониженном давлении избыток MeI и растворитель, остаток перегоняют в вакууме, получают соединение VIII, $T_{кип}$ 67 °C/10 мм рт. ст. Выход 1,57 г (80%).

Аналогично получают эфиры X, XIII, XV, XVIII. В синтезах эфиров IX, XI, XII, XIV, XVI, XVII, XIX применяли 1 эквивалент алкилирующего агента к исходному ацетату. Характеристики полученных соединений VIII—XIX приведены в таблицах 1—3.

Авторы признательны Латвийскому совету по науке за финансирование работы (грант № 707).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Campese V. M., Mitolo-Chiepa D., Calo V.* // *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* — 1972. — Vol. 48, N 21. — P. 717.
2. *Bandesson G., Hedbom C., Magnusson O., Stjernstrom N. E.* // *Acta Pharm. Suec.* — 1975. — Vol. 12, N 5—6. — P. 445.
3. *Comins D. L., LaMunyon D. H.* // *Tetrah. Lett.* — 1988. — Vol. 29, N 7. — P. 773.
4. *Pat. 3948892 USA / Loev B.* // *C. A.* — 1976. — Vol. 85. — 46700.
5. *Suzuki I.* // *Pharm. Bull.* — 1956. — Vol. 4. — P. 211.
6. *Acheson R., Morrin W., Joh D., Woollard J.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1979. — N 3. — P. 584.
7. *Greeves N., Torode J. S.* // *Synthesis.* — 1993. — N 11. — P. 1109.
8. *Finkentey C., Langhals E., Langhals H.* // *Chem. Ber.* — 1983. — Bd 116, N 6. — S. 2394.
9. *Dehmlow E. V., Dehmlow S. S.* *Phase Transfer Catalysis. Third, Revised and Enlarged Edition.* — New York: VCH Publishers, 1993.
10. *Alsaïdi H., Gallo R., Metzger J.* // *Synthesis.* — 1980. — N 11. — P. 921.
11. *Абеле Э. М., Гольдберг Ю. Ш., Гаварс М. П., Гаухман А. П., Шиманская М. В.* // *ХГС.* — 1988. — № 3. — С. 356.
12. *Achmatowicz O. Jr., Burzynska M. H.* // *Tetrahedron.* — 1982. — Vol. 38, N 23. — P. 3507.
13. *Dexter B. S., Tracy M. P.* // *J. Org. Chem.* — 1961. — Vol. 26, N 4. — P. 1389.
14. *Marsais F., Le Nord G., Queguiner G.* // *Synthesis.* — 1982. — N 3. — P. 237.
15. *Fromberz K., Speilberg H.* // *Helv. physiol. pharmacol. acta.* — 1948. — Vol. 6. — P. 42.
16. *Лейтис Л. Я., Шиманская М. В.* // *Ж. прикл. химии.* — 1980. — Т. 53, № 4. — С. 917.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: kira@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 17.09.97