

## ПЕРВЫЙ ПРИМЕР СИНТЕЗА 2-(МЕТИЛТИО)-3-ПИРИДИНОЛА

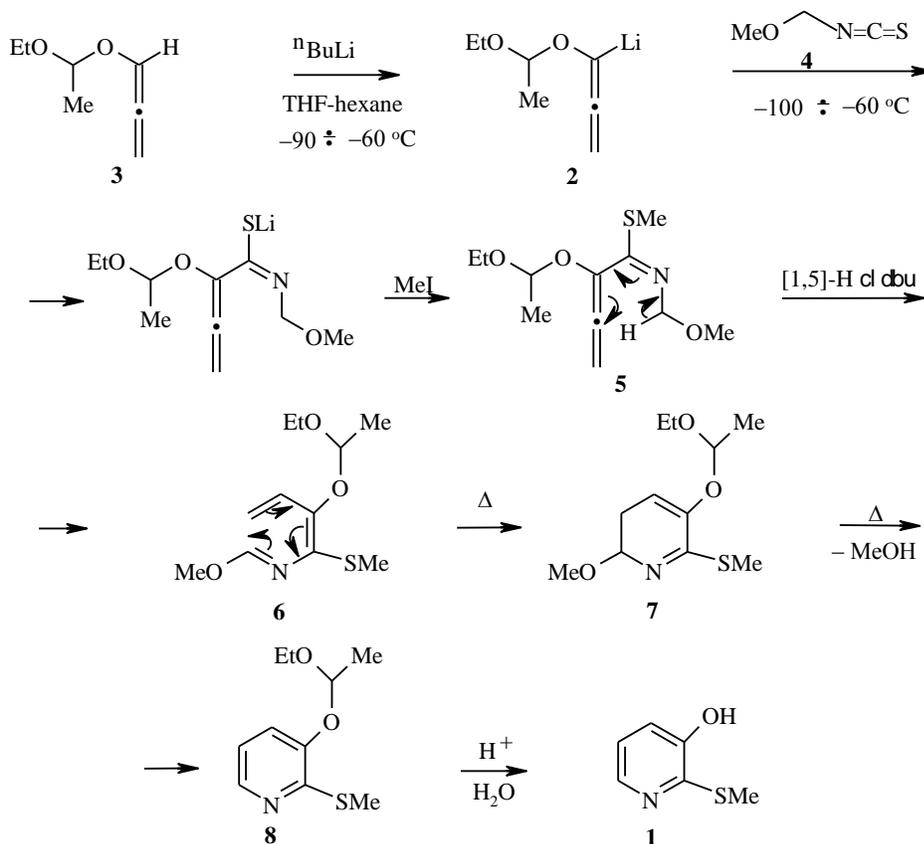
**Ключевые слова:** изотиоцианат, 2-(метилтио)-3-(1-этоксизетокси)пиридин, 2-(метилтио)-3-пиридинол, 2-метокси-6-(метилтио)-5-(1-этоксизетокси)-2,3-дигидропиридин, 1-(1-этоксизетокси)аллен, ароматизация, гидролиз, ли-тирование, сигматропная перегруппировка, электроциклизация.

2-(Метилтио)-3-пиридинол (**1**) идентифицирован среди наиболее важных ароматизирующих компонентов коптильного дыма, копченых мясных продуктов и коптильных препаратов, приготовленных по разным технологиям [1, 2]. Однако его синтез до сих пор не описан.

Мы нашли простой и оригинальный путь синтеза 2-(метилтио)-3-пиридинола реакцией  $\alpha$ -литированного 1-(1-этоксизетокси)аллена (**2**), легко получаемого депротонированием аллена **3** (блокированного 1-алленола [3]) бутиллитием, с метоксиметилизотиоцианатом (**4**). Реакция алкил- и циклоалкилизотиоцианатов с литиевыми производными алкоксиалленов в аналогичных условиях приводит к образованию смеси 3-алкоксипирролов и 5-алкокси-2,3-дигидропиридинов, о чем сообщалось ранее [3–5].

Нами обнаружено, что алкилированный аддукт интермедиата **2** с изотиоцианатом **4** (2,3-бутадиенимидотиоат **5**) уже в условиях реакции количественно изомеризуется в N-(1,3-бутадиенил)иминоформиат **6**, электроциклизация которого с высокими выходом и селективностью приводит к ранее не известному и труднодоступному 5-(1-этоксизетокси)-2,3-дигидропиридину **7**. При нагревании (120–130 °С, ~1 ч) дигидропиридин **7** отщепляет метанол, количественно трансформируясь в 2-(метилтио)-3-(1-этоксизетокси)пиридин (**8**), мягкий гидролиз которого приводит к пиридинолу **1**.

Соединения **7** и **8** являются первыми представителями ацеталей соответственно дигидропиридинового и пиридинового ряда.



**6-Метилтио-2-метокси-5-(1-этоксизетокси)-2,3-дигидропиридин (7).** К охлажденному до  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  раствору 0.06 моль  $n$ -

BuLi в 37 мл гексана и 70 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют 7.5 г (0.06 моль) аллена **3**. После 10 мин перемешивания при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  реакционную смесь снова охлаждают до  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  и быстро добавляют к ней 5.3 г (0.05 моль) метоксиметилтиоцианата. После повышения температуры реакционной смеси до  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  и 10 мин перемешивания при этой температуре к ней добавляют 16 г (0.11 моль) MeI, перемешивают в течение  $\sim 20$  мин при комнатной температуре и обрабатывают  $\sim 150$  мл холодной воды. Отделяют органический слой, водный слой экстрагируют эфиром и пен-таном ( $3 \times 50$  мл), объединенную органическую фракцию сушат  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , удаляют растворители при пониженном давлении. В остатке получают 12 г метил-N-[1-метилтио-2-(1-этокситокси)-1,3-бутадиенил]иминоформиата (**6**), содержание основного вещества  $\sim 100\%$  (ГЖХ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 7.97 (1H, с, N=CH); 6.88 (1H, д. д.,  $J = 17.4$  и  $11.0$ , CH=); 5.52 (1H, д. д.,  $J = 17.4$  и  $2.0$ ,  $\text{CH}_2=$ , транс); 5.23 (1H, кв.,  $J = 5.2$ , OCHO); 5.10 (1H, д. д.,  $J = 11.0$  и  $2.0$ ,  $\text{CH}_2=$ , цис); 3.84 (3H, с, OMe); 3.73 (1H, уш. м,  $\text{OCH}_2$ ); 3.61 (1H, уш. м,  $\text{OCH}_2$ ); 2.17 (3H, с, SMe); 1.46 (3H, д.,  $J = 5.2$ , Me); 1.17 (3H, т.,  $J = 7.1$ , Me).

Продукт **6** нагревают до  $\sim 35\text{ }^{\circ}\text{C}$  (экзотермическая реакция, саморазогревание до  $\sim 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и перегоняют. Получают 10.3 г (84%) дигидропиридина **7**, т. кип.  $110\text{--}115\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1.5 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.5025, содержание основного вещества 95% (ГЖХ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 5.34 и 5.28 (1H, 2 д. д.,  $J = 6.4$  и  $2.8$ , CH=); 5.14 (1H, кв.,  $J = 5.3$ , OCHO); 4.63 (1H, м, NCH); 3.76 (1H, уш. м,  $\text{OCH}_2$ ); 3.50 (1H, уш. м,  $\text{OCH}_2$ ); 3.55 (3H, с, OMe); 2.30 (3H, с, SMe); 2.30 (2H, м, 3- $\text{CH}_2$ ); 1.43 (3H, д.,  $J = 5.3$ , Me); 1.20 (3H, т.,  $J = 7.0$ , Me). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 МГц),  $\delta$ , м. д.: 161.54, 161.21 (6-С); 145.10, 144.98 (5-С=); 103.64, 102.75 (4-CH=); 99.80, 99.48 (OCHO); 90.47, 90.22 (NCHO); 61.65, 61.30 ( $\text{OCH}_2$ ); 54.90, 54.85 (OMe); 27.07, 26.90 (3- $\text{CH}_2$ ); 19.54 (MeCH); 15.15 (Me); 11.80 (SMe). Найдено, %: S 13.18.  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: S 13.07.

**2-Метилтио-3-(1-этокситокси)пиридин (8)**. Перемешивают 4.2 г (0.017 моль) дигидро-пиридина **7**  $\sim 1$  ч при  $120\text{--}130\text{ }^{\circ}\text{C}$  и перегоняют. Получают 3.23 г (89.2%) пиридина **8**, т. кип.  $95\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.5420. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 8.11 (1H, д. д.,  $J = 4.8$  и  $1.3$ , 6-CH=); 7.20 (1H, д. д.,  $J = 8.0$  и  $1.3$ , 4-CH=); 6.90 (1H, д. д.,  $J = 8.0$  и  $4.8$ , 5-CH=); 5.40 (1H, кв.,  $J = 5.4$ , OCHO); 3.80 (1H, ш. м,  $\text{OCH}_2$ ); 3.55 (1H, ш. м,  $\text{OCH}_2$ ); 2.50 (3H, с, SMe); 1.51 (3H, д.,  $J = 5.4$ , Me); 1.18 (3H, т.,  $J = 7.1$ , Me). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц),  $\delta$ , м. д.: 151.50 (2-С); 149.55 (3-С); 142.39 (6-CH=); 121.12 (4-CH=); 119.05 (5-CH=); 100.50 (OCHO); 61.36 ( $\text{OCH}_2$ ); 19.97 (MeCH); 15.19 (Me); 12.14 (SMe). Найдено, %: N 6.63; S 15.11.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 6.57; S 15.03.

**2-Метилтио-3-пиридинол (1)**. Раствор 0.34 г (0.0016 моль) пиридина **8** и 0.38 г 30% HCl в 3 мл воды и 4 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  перемешивают  $\sim 10$  мин при комнатной температуре, разделяют слои, водный слой обрабатывают сначала раствором KOH (до нейтральной реакции), затем диэтиловым эфиром, органическую фракцию сушат  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . После удаления эфира при пониженном давлении в остатке получают 0.19 г (84.4%) пиридина **1**, т. пл.  $149\text{--}154\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 МГц),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 8.18 (1H, д. д.,  $J = 4.7$  и  $1.4$ , 6-CH=); 7.17 (1H, д. д.,  $J = 8.1$  и  $1.4$ , 4-CH=); 7.07 (1H, д. д.,  $J = 8.1$  и  $4.7$ , 5-CH=); 4.82 (1H, уш. с, OH); 2.63 (3H, с, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 МГц),  $\delta$ , м. д.: 150.84 (3-С); 145.59 (2-С); 141.90 (6-CH=); 121.83 (5-CH=); 121.16 (4-CH=); 14.68 (SMe). Найдено, %: N 9.79; S 22.53.  $\text{C}_6\text{H}_7\text{NOS}$ . Вычислено, %: N 9.92; S 22.71.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 01-03-32698а).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Potthast, G. Eigner, *Fleischwirtschaft*, **68**, 651 (1988); *РЖХим.*, 19 Р 276 (1988).
2. K. Potthast, R. Eichner, K. Fischer, *Fleischwirtschaft*, **68**, 991 (1988); *Chem. Abstr.*, **110**, 56208 (1989).
3. N. A. Nedolya, *Novel Chemistry Based on Isothiocyanates and Polar Organometallics*, PhD. Thesis of Utrecht Univ., The Netherlands, 1999.
4. L. Brandsma, N. A. Nedolya, O. A. Tarasova, V. A. Trofimov, *XГС*, 1443 (2000).
5. L. Brandsma, *Eur. J. Org. Chem.*, 4569 (2001).

**Н. А. Недоля, Л. Брандсма<sup>а</sup>, Н. И. Шляхтина,  
С. В. Федоров**

*Иркутский институт химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН,  
Иркутск 664033, Россия  
e-mail: [nina@irioch.irk.ru](mailto:nina@irioch.irk.ru)*

*Поступило в редакцию 30.01.2002*

<sup>а</sup>*Julianalaan 273, 3722 GN Bilthoven,  
The Netherlands  
e-mail: [l.brandsma@wxs.nl](mailto:l.brandsma@wxs.nl)*