

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

**СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ ПИРИДИЛАЦЕТИЛЕНОВ  
В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА  
В СИСТЕМЕ ЖИДКОСТЬ/ТВЕРДОЕ ТЕЛО**

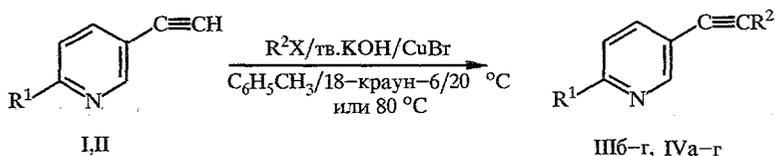
Исследована реакция алкилирования 2-метил-5-этинилпиридина бутилбромидом в двухфазных каталитических системах жидкость/жидкость и жидкость/твердое тело. Показано, что наиболее активной в данной реакции является каталитическая система тв. КОН/18-краун-6/СuBr/толуол, на основе которой получены продукты алкилирования этинилпиридинов с выходами 34...43%.

Пиридилацетилены и их производные широко применяются в качестве синтонов в органическом синтезе [1—9]. Обычно пиридилацетилены получают из соответствующих винилпиридинов присоединением брома с последующей обработкой интермедиата гидроксидом калия [1, 10]. Известны также методы синтеза этих соединений из ацетилпиридинов [11], галогенипиридинов и триметилсилилацетиленов [4] или из пиридинкарбальдегидов реакцией с хлорметилен(трифенил)фосфиновым илидом с последующей обработкой *трет*-бутилатом калия [12].

Нами разработан новый межфазно-каталитический (МФК) метод синтеза 2- и 3-этинилпиридинов из винилпиридинов, основанный на бромировании винилпиридинов в системе NBr/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/триэтилбензиламмоний хлорид (ТЭБАХ)/CCl<sub>4</sub> с последующей обработкой интермедиата, бромидα,β-дибромэтилпиридиния, порошкообразным КОН и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в системе аликвот/18-краун-6/бензол. В этих условиях 2- и 3-этинилпиридины получены с выходами 23 и 24%.

Синтезированные этинилпиридины использованы в реакции МФК алкилирования. Применение МФК метода в алкилировании терминальных ароматических ацетиленов описано в нескольких публикациях [13—15], однако алкилирование этинилпиридинов в условиях МФК ранее не изучалось. Сначала мы детально изучили реакцию алкилирования 2-метил-5-этинилпиридина (I), как наиболее стабильного из пиридилацетиленов, *n*-бутилиодидом в различных МФК системах (таблица).

Установлено, что МФК система тв. КОН/18-краун-6/СuBr/толуол является наиболее активной в алкилировании 6-метил-3-этинилпиридина бутилбромидом. В присутствии этой системы продукт IVв был получен с выходом 42%. Применение однобромистой меди в качестве второго катализатора в алкилировании терминальных ацетиленов было показано также в работе [14]. В отсутствие соли меди продукт получен с выходом 33%. Применение КОН в виде 50% водного раствора, а также твердых KF и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> оказалось совершенно неэффективным.



I R<sup>1</sup> = H; II R<sup>1</sup> = Me; IIIb R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Et; IIIв R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *n*-Bu;  
IIIг R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; IVa R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me; IVб R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et;  
IVв R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *n*-Bu; IVг R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

Алкилирование 2-метил-5-этинилпиридина (I) бутилбромидом  
в условиях МФК при 80 °С

Основание	Катализатор	Продолжительность реакции, ч	Выход ГВ, % (по данным ГЖХ)
КОН	18-Краун-6	18	33
КОН	18-Краун-6/CuBr (20 мол. %)	18	42
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	18-Краун-6	12	0
KF	18-Краун-6	12	0
50% КОН	Ost4NBr	12	0
50% КОН	VnEt <sub>3</sub> NBr	12	0

Каталитическая система порошкообразный КОН/18-краун-6/CuBr/толуол, как наиболее активная, была применена в алкилировании этинилпиридинов I и II различными алкил- и аллилгалогенидами. Все продукты реакции (выход 34...43%) неустойчивы и легко осмоляются при повышении температуры и контакте с воздухом.

Алкилирование 3-этинилпиридина (I), как более активного, осуществлено при комнатной температуре, в то время как алкилирование 2-метил-5-этинилпиридина (II) оказалось возможным при 80°C. Все попытки получить продукты алкилирования 2-этинилпиридина, а также провести МФК алкилирование 3-этинилпиридина метилиодидом заканчивались тем, что соединение не было выделено из-за полного осмоления реакционной смеси.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker WH-90/DS в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Hewlett Packard HP-6890. ГЖХ анализ проведен на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором и стеклянной колонкой, заполненной 5% OV-101 на хромсорбце W-HP (80...100 меш), температура 150...200°C. 18-Краун-6, ТЭБАХ, аликвот (Fluka), алкилиодиды и аллилбромид (Реахим) использовали без дополнительной очистки. Винилпиридины перегоняли в вакууме перед использованием. 2-Метил-5-этинилпиридин II был получен по методике, описанной в [10].

**Общая методика получения этинилпиридинов. 2-Этинилпиридин.** К раствору 11,7 г (0,11 моль) 2-винилпиридина в 40 мл четыреххлористого углерода добавляют 0,4 г (1,8 ммоль) ТЭБАХ, затем при охлаждении (0 °С) 40 мл концентрированной HBr и 24 мл 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Реакционную смесь, самопроизвольно разогревающуюся до комнатной температуры, перемешивают 1 ч. Выпавшее в осадок масло декантируют, водный слой упаривают и присоединяют к маслу. Полученное масло — промежуточный продукт — бромид  $\alpha,\beta$ -дибромэтилпиридиния закристаллизовывают в эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 21,0 г (54%).

К суспензии бромида  $\alpha,\beta$ -дибромпиридиния, 25,0 г (72 ммоль) в 300 мл бензола добавляют 2,9 г (7,2 ммоль) аликвота, 12,3 г (0,22 моль) тонкоизмельченного КОН и 30,4 г (0,22 моль) порошкообразного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь перемешивают 8 ч при 30 °С, затем добавляют вторую порцию основания: 8,0 г (0,14 моль) КОН и 20,0 г (0,14 моль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и перемешивают 6 ч при 50 °С. Наконец добавляют 8,0 г (0,14 моль) КОН и 0,19 г (0,72 ммоль) 18-краун-6 и перемешивают 6 ч при 80 °С. Полученную смесь фильтруют, упаривают при пониженном давлении, остаток перегоняют в вакууме и получают 2-этинилпиридин.  $T_{кип}$  41 °С/2,2 мм рт. ст. Выход 1,40 г (24%).

Аналогично получают 3-этинилпиридин (I) из 3-винилпиридина.  $T_{кип}$  33...34 °С/1 мм рт. ст. Выход 1,70 г (23%).

Общая методика алкилирования 2-метил-5-этинилпиридина (II) бутилиодидом в условиях МФК. В микрореакторе Pierce к раствору 0,236 г (2 ммоль) 2-метил-5-этинилпиридина II, 0,68 мл (6 ммоль) *n*-бутилиодида и 0,1 ммоль катализатора в 1,5 мл толуола добавляют 10 ммоль (для твердых KOH, KF и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) или 0,5 мл 50% водного KOH и перемешивают при 80 °С 12...18 ч (контроль ГЖХ).

Общая методика алкилирования 3-этинилпиридина (I) алкилгалогенидами. 3-(1-Бутил-нил)пиридин (IIIб). К раствору 0,103 г (1 ммоль) 3-этинилпиридина I, 0,24 г (3 ммоль) этилиодида и 0,013 г (0,05 ммоль) 18-краун-6 в 0,8 мл толуола добавляют 0,28 г (5 ммоль) порошкообразного KOH и 0,013 г (0,2 ммоль) CuBr, перемешивают 13 ч при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат упаривают на ротационном испарителе. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент бензол—этилацетат, 1 : 1). Выход 0,055 г (42%). Спектр ПМР: 1,18 (3H, т, *J* = 7,4 Гц, CH<sub>3</sub>); 2,38 (2H, кв, *J* = 7,4 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,18 (1H, м, 5-H); 7,49 (2H, м, 4-H и 6-H); 8,47 м. д. (1H, м, 2-H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 131 (56, M<sup>+</sup>), 130 (100), 116 (10), 103 (13), 89 (17), 77 (12), 63 (16), 51 (21), 39 (10).

Аналогично получают соединения IIIв,г.

3-(1-Гексинил)пиридин (IIIв). Получают реакцией 3-этинилпиридина с бутилиодидом за 9 ч. Спектр ПМР: 0,87 (3H, м, CH<sub>3</sub>); 1,51 (4H, м, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,38 (2H, м, CCH<sub>2</sub>); 7,00 (1H, м, 5-H); 7,22 (1H, м, 4-H); 7,42 (1H, м, 6-H); 8,42 м. д. (1H, м, 2-H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 159 (31, M<sup>+</sup>), 144 (35), 130 (100), 117 (80), 103 (13), 89 (34), 78 (18), 63 (24), 51 (20), 39 (17). Выход 43%.

3-(1-Пентин-4-енил)пиридин (IIIг). Получают реакцией 3-этинилпиридина (I) с аллилбромидом за 4 ч. Спектр ПМР: 1,22 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5,02 и 5,96 (3H, м и м, CH=CH<sub>2</sub>); 6,98 (1H, м, 5-H); 7,35 (1H, м, 4-H); 7,51 (1H, м, 6-H); 8,47 м. д. (1H, м, 2-H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 143 (100, M<sup>+</sup>), 117 (64), 89 (25), 63 (32), 51 (34), 39 (32). Выход 41%.

Общая методика алкилирования 2-метил-5-этинилпиридина (II) алкилгалогенидами. 2-Метил-5-(1-пропинил)пиридин (IVа). К раствору 0,236 г (2 ммоль) 2-метил-5-этинилпиридина II, 0,36 мл (6 ммоль) иодистого метила и 0,026 г (0,1 ммоль) 18-краун-6 в 1,5 мл толуола добавляют 0,56 г (10 ммоль) порошкообразного KOH и 0,026 г (0,4 ммоль) CuBr, перемешивают 11 ч при 80 °С, фильтруют, фильтрат упаривают на ротационном испарителе. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент бензол—этилацетат, 1 : 1). Выход 0,11 г (42%). Спектр ПМР: 1,17 (3H, с, CCH<sub>3</sub>); 2,49 (3H, с, CH<sub>3</sub> в кольце); 6,98 (1H, м, 3-H); 7,44 (1H, м, 4-H); 8,42 м. д. (1H, м, 6-H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 131 (100, M<sup>+</sup>), 116 (8), 103 (29), 89 (14), 77 (22), 63 (27), 51 (19), 39 (12).

Аналогично получают соединения IVб—г.

2-Метил-5-(1-бутинил)пиридин (IVб). Получают реакцией II с этилиодидом за 17 ч. Спектр ПМР: 1,16 (3H, т, *J* = 7,2 Гц, CH<sub>3</sub>); 2,36 (2H, кв, *J* = 7,2 Гц, CH<sub>2</sub>); 2,36 (1H, с, CH<sub>3</sub> в кольце); 6,98 (1H, м, 3-H); 7,47 (1H, м, 4-H); 8,42 м. д. (1H, м, 6-H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 145 (100, M<sup>+</sup>), 130 (57), 115 (17), 103 (22), 91 (10), 77 (32), 63 (28), 51 (24), 39 (17). Выход 34%.

2-Метил-5-(1-гексинил)пиридин (IVв). Получают реакцией II с бутилиодидом за 18 ч. Спектр ПМР: 0,87 (3H, м, CH<sub>3</sub>); 1,47 (4H, м, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,40 (2H, м, CCH<sub>2</sub>); 2,89 (1H, с, CH<sub>3</sub> в кольце); 7,00 (1H, м, 3-H); 7,53 (1H, м, 4-H); 8,51 м. д. (1H, м, 6-H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %) 173 (33, M<sup>+</sup>), 158 (100), 144 (54), 130 (80), 117 (24), 103 (13), 89 (12), 77 (44), 63 (29), 51 (19), 39 (18). Выход 37%.

2-Метил-5-(1-пентин-4-енил)пиридин (IVг). Получают реакцией II с аллилбромидом за 7 ч. Спектр ПМР: 1,18 (2H, м, CCH<sub>2</sub>); 2,42 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5,29 и 6,16 (3H, м и м, CH=CH<sub>2</sub>); 6,98 (1H, м, 3-H); 7,40 (1H, м, 4-H); 8,27 м. д. (1H, м, 6-H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 157 (100, M<sup>+</sup>), 142 (16), 130 (26), 115 (45), 89 (14), 77 (19), 63 (27), 51 (19), 39 (23). Выход 35%.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gray A. P., Kraus H., Heitmeier D. E., Shiley R. H. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33, N 8. — P. 3007.
2. Abbot G. G., Leaver D. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1973. — N 5. — P. 150.
3. Tsuchiya T., Sashida H., Konoshita A. // Chem. Pharm. Bull. — 1983. — Vol. 31, N 12. — P. 4568.
4. Sakomoto T., Kondo Y., Shiraiwa M., Yamanaka H. // Synthesis. — 1984. — N 3. — P. 245.

5. Della Ciana L., Haim A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1984. — Vol. 21, N 2. — P. 607.
6. Berger K., Sewald N., Huber E., Offlinger R. // *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* — 1989. — Vol. 44, N 10. — P. 1298.
7. Inouye M., Miyake T., Farusyo M., Nakazumi H. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1995. — Vol. 117, N 50. — P. 12416.
8. Nye S. A., Potts K. T. // *Synthesis.* — 1988. — N 5. — P. 275.
9. Ziesel P., Suffert J. // *Tetrah. Lett.* — 1996. — Vol. 37, N 12. — P. 2011.
10. Leaver D., Gibson W. K., Vass J. D. R. // *J. Chem. Soc.* — 1963. — N 12. — P. 6053.
11. Котляревский И. Л., Федонок Л. Г., Кореленок Л. Н. // *Изв. СО АН СССР. Сер. хим.* — 1969. — Т. 2. — С. 111.
12. Gonzalo Rodriguez J., Martin-Villamil R., Cano F. H., Fonseca I. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1997. — N 5. — P. 709.
13. Lissel M. // *Tetrah. Lett.* — 1985. — Vol. 26, N 15. — P. 1843.
14. Grushin V. V., Alper H. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57, N 7. — P. 2188.
15. Dehmlow E. V., Fastabend U. // *Gazz. chim. Ital.* — 1996. — Vol. 126, N 1. — P. 53.

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

Поступило в редакцию 01.11.97