

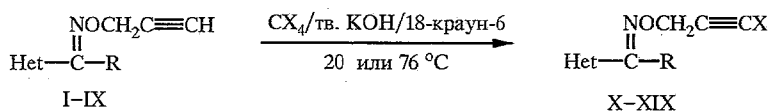
Э. Абеле, Р. Абеле, К. Рубина, Ю. Попелис,
А. Гаухман, Э. Лукевиц

ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ПРОПАРГИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЕТАРИЛАЛЬДОКСИМОВ И КЕТОКСИМОВ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

Реакции галогенирования пропаргильных эфиров гетарилальдоксимов и кетоксимов в межфазно-каталитических системах CX_4 ($X=Cl, Br$) / тв. КОН / 18-краун-6 селективно приводят к образованию соответствующих О-(галопротаргил)оксимов.

Галогенсодержащие О-эфиры гетарилальдоксимов и кетоксимов представляют интерес как биологически активные вещества. Галогенсодержащие производные оксимов фуранового и тиофенового рядов имеют кардиотропную [1], антигипертензивную [2], холестеринпонижающую [3], антидепрессантную [4], анальгетическую и противовоспалительную [5], а также микробицидную [6], инсектицидную [7], фунгицидную [8], пестицидную [9] активность и используются как регуляторы роста растений [10]. Галогенпроизводные О-эфиров пиридинсодержащих оксимов являются ингибиторами агрегации тромбоцитов [11, 12], обладают антиязвенной активностью [13], являются антидотами органофосфорного отравления [14, 15], имеют инсектицидную [16], фунгицидную [17—19], пестицидную [20] и гербицидную [21—24] активности. Недавно показана возможность получения хлорированных пиридиновых терминальных ацетиленов в межфазно-каталитической (МФК) системе CCl_4 / тв. КОН / 18-краун-6 [25]. Однако О-(галопротаргил)оксиды гетарилальдегидов и кетонов ранее не изучались.

Нами разработаны новые МФК методы синтеза О-хлорпропаргильных (X—XI) и О-бромпропаргильных эфиров (XII—XIX) гетарилкетоксимов и альдоксимов из соответствующих пропаргильных эфиров (I—IX) в системах CCl_4 / тв. КОН / 18-краун-6 и CBr_4 / тв. КОН / 18-краун-6 / бензол соответственно.



- I, XII Het = 2-фурил, R = H; II, X, XII Het = 2-фурил, R = Me; III, XIV Het = 2-тиенил, R = H;
IV, XI Het = 2-тиенил, R = Me; V, XV Het = 5-бром-2-тиенил, R = Et;
VI, XVI Het = 2-пиридил, R = H; VII, XVII Het = 6-метил-2-пиридил, R = H;
VIII, XVIII Het = 3-пиридил, R = H; IX, XIX Het = 4-пиридил, R = H;
X, XI X = Cl; XII—XIX X = Br

Продукты хлорирования О-пропаргильных эфиров кетоксимов 2-ацетилфурана и 2-ацетилтиофена X и XI, выделенные колоночной хроматографией, неустойчивы при повышенной температуре. Из-за нестабильности не удалось получить в чистом виде продукты хлорирования О-пропаргильных производных пиридинсодержащих альдоксимов и кетоксимов, а также хлорпроизводные О-пропаргильных 2-фурил- и 2-тиенилкарбальдегидов.

Предварительные эксперименты показали, что оптимальным количеством четырехбромистого углерода при бромировании О-пропаргильных оксимов является 0,75 эквивалента к субстрату I—III, V—IX. Это можно объяснить

диспропорционированием первоначально образовавшегося бромформа в присутствии щелочи в четырехбромистый углерод, продолжающий реакцию. О-Галопропаргильные эфиры оксимов идентифицированы методами ПМР и масс-спектрологии, а также элементарным анализом.

Таким образом, разработанный нами МФК метод синтеза О-(галопропаргил)оксимов (X—XIX) из соответствующих пропаргиллоксимов является удобным и селективным, продукты реакции выделены с выходами до 90 %.

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 хромсорбенте W-NR (80...100 меш), температура анализа 180...230 °C.

О-Пропаргиллоксимы 2-фуранкарбальдегида (I), 2-ацетилфурана (II), 2-тиофенкарбальдегида (III), 2-ацетилтиофена (IV), 5-бром-2-пропионилтиофена (V), 2-пиридинкарбальдегида (VI), 6-метил-2-пиридинкарбальдегида (VII), 3-пиридинкарбальдегида (VIII) и 4-пиридинкарбальдегида (IX) получены из соответствующих карбонилпроизводных [26, 27].

Общая методика получения О-(хлорпропаргил)оксимов X, XI. О-(Хлорпропаргил)оксим 2-ацетилфурана (X). К раствору 0,82 г (5 ммоль) Е-изомера О-пропаргиллоксима 2-ацетилфурана и 0,13 г (0,5 ммоль) 18-краун-6 в 8 мл четыреххлористого углерода добавляют 1,40 г (25 ммоль) порошкообразного КОН, кипятят 10 ч, добавляют вторую порцию (0,70 г, 12,5 ммоль) КОН и кипятят 10 ч, фильтруют через Al_2O_3 . Из фильтрата отгоняют растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент бензол). Выход 0,48 г (49 %) (Е-изомер). Желтоватое масло. Спектр ПМР (CDCl_3/TMS): 2,07 (3H, с, CH_3); 4,67 (2H, с, CH_2); 6,33 (1H, м, 4-H); 6,56 (1H, м, 3-H); 7,38 м. д. (1H, м, 5-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 197 (24, M^+), 132 (22), 120 (10), 94 (48), 83 (42), 73 (33), 66 (100), 53 (11), 39 (61). Найдено, %: C 55,74; H 4,44; N 6,59. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 54,70; H 4,08; N 7,09.

О-(Хлорпропаргил)оксим 2-ацетилтиофена (XI). Получают из О-пропаргиллоксима 2-ацетилтиофена (соотношение Е/З-изомеров 80 : 20) аналогично соединению X. Продолжительность реакции 20 ч. Выход 0,49 г (46 %) (смесь Е- и З-изомеров, 80 : 20) в виде желтоватого масла. Спектр ПМР (Е-изомер): 2,13 (3H, с, CH_3); 4,67 (2H, с, CH_2); 6,91 (1H, м, 4-H); 7,20 м. д. (2H, м, 3-Н и 5-Н); (З-изомер): 2,27 (3H, с, CH_3); 4,73 (2H, с, CH_2); 6,91 (1H, м, 4-Н); 7,20 (2H, м, 3-Н и 5-Н). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 213 (29, M^+); 148 (40), 124 (10), 110 (98), 99 (100), 84 (24), 73 (33), 66 (28), 58 (14), 45 (28), 39 (41). Найдено, %: C 51,30; H 3,68; N 6,40. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNOS}$. Вычислено, %: C 50,59; H 3,77; N 6,55.

Общая методика получения О-бромпропаргиллоксимов XII—XIX. О-Бромпропаргиллоксим 2-фуранкарбальдегида (XII). К раствору 0,075 г (0,503 ммоль) Е-изомера О-пропаргиллоксима 2-фуранкарбальдегида, 0,125 г (0,377 ммоль) CBr_4 и 0,013 г (0,05 ммоль) 18-краун-6 в 1 мл бензола добавляют 0,14 г (2,515 ммоль) порошкообразного КОН, перемешивают 10 ч при комнатной температуре, фильтруют через Al_2O_3 . Из фильтрата отгоняют растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент бензол). Выход 0,06 г (52 %) (Е-изомер). Желтоватое масло. Спектр ПМР: 4,78 (2H, с, CH_2); 6,45 (1H, м, 4-Н); 6,65 (1H, м, 3-Н); 7,47 (1H, м, 5-Н); 7,94 м. д. (1H, с, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 228 (27, M^+), 133 (10), 118 (76), 106 (86), 83 (86), 66 (24), 52 (92), 39 (100). Найдено, %: C 42,13; H 2,83; N 5,71. $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: C 42,14; H 2,65; N 6,14.

Аналогично получают соединения XIII—XIX. Для выделения пиридинсодержащих эфиров XVI—XIX использовали элюент бензол—этилацетат, 1 : 1. Из-за нестабильности и летучести оказалось невозможным осуществить элементный анализ О-(бромпропаргил)оксимов 2-ацетилфурана (XIII) и 5-бром-2-пропионилтиофена (XV).

О-Бромпропаргиллоксим 2-ацетилфурана (XIII) получают из Е-изомера О-пропаргиллоксима 2-ацетилфурана II аналогично соединению XII. Продолжительность реакции 6 ч. Выход 72 % (Е-изомер). Желтоватое масло. Спектр ПМР: 2,18 (3H, с, CH_3); 4,74 (2H, с, CH_2); 6,41 (1H, м, 4-Н); 6,61 (1H, м, 3-Н); 7,45 м. д. (1H, м, 5-Н). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 243 (13), 132 (46), 119 (23), 104 (12), 94 (58), 83 (54), 66 (100), 53 (14), 39 (78).

О-Бромпропаргиллоксим 2-тиофенкарбальдегида (XIV) получают из Е-изомера О-пропаргиллоксима 2-тиофенкарбальдегида III аналогично соединению XII. Продолжительность реакции 7 ч. Выход 65% (Е-изомер). Желтоватое масло. Спектр ПМР: 4,72 (3H, с, CH₂); 7,01 (1H, м, 4-H); 7,16 (1H, м, 3-H); 7,34 (1H, м, 5-H); 8,18 м. д. (1H, м, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 244 (18, M⁺), 134 (96), 122 (58), 110 (31), 99 (100), 83 (14), 70 (30), 57 (24), 50 (14), 39 (49). Найдено, %: C 38,06; H 2,52; N 5,74. C₈H₆BrNOS. Вычислено, %: C 39,36; H 2,48; N 5,74.

О-Бромпропаргиллоксим 5-бром-2-пропионилтиофена (XV) получают из Е-изомера О-пропаргиллоксима 5-бром-2-пропионилтиофена V аналогично соединению XII. Продолжительность реакции 8 ч. Выход 90% (Е-изомер). Желтоватое масло. Спектр ПМР: 1,21 (3H, т, CH₃); 2,63 (2H, кв, CH₂CH₃); 4,67 (2H, с, CH₂); 6,9...7,2 м. д. (2H, м, 3-H и 4-H). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 351 (52, M⁺), 242 (25), 215 (18), 203 (71), 189 (69), 177 (98), 161 (31), 149 (21), 133 (20), 123 (100), 108 (44), 82 (77), 69 (43), 57 (22), 38 (66).

О-бромпропаргиллоксим 2-пиридинкарбальдегида (XVI) получают из Е-изомера О-пропаргиллоксима 2-пиридинкарбальдегида VI аналогично соединению XII. Продолжительность реакции 4 ч. Выход 59% (Е-изомер), $T_{пл}$ 107...110 °С. Спектр ПМР: 4,83 (2H, с, CH₂); 7,15...7,35 (1H, м, 5-H); 7,55...7,89 (2H, м, 3-H и 4-H); 8,19 (1H, с, CH); 8,54...8,67 м. д. (1H, м, 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 239 (10, M⁺), 237 (10), 210 (30), 209 (10), 208 (20), 131 (12), 129 (44), 119 (32), 117 (34), 104 (10), 79 (19), 78 (100), 66 (16), 64 (12), 63 (16), 52 (20), 51 (44), 50 (15), 39 (14), 38 (25). Найдено, %: C 45,40; H 2,91; N 11,49. C₉H₇BrN₂O. Вычислено, %: C 45,22; H 2,95; N 11,72.

О-Бромпропаргиллоксим 6-метил-2-пиридинкарбальдегида (XVII) получают из Е-изомера О-пропаргиллоксима 6-метил-2-пиридинкарбальдегида аналогично соединению XII. Продолжительность реакции 6 ч. Выход 52% (Е-изомер). Желтоватое масло. Спектр ПМР: 2,58 (3H, с, CH₃); 4,78 (2H, с, CH₂); 7,0...7,6 (2H, м, 3-H и 4-H); 8,11 м. д. (1H, с, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 253 (9, M⁺), 224 (13), 159 (10), 143 (100), 117 (41), 104 (10), 92 (91), 80 (37), 65 (80), 53 (17), 39 (42). Найдено, %: C 47,10; H 3,31; N 11,59. C₁₀H₉BrN₂O. Вычислено, %: C 47,41; H 3,58; N 11,07.

О-Бромпропаргиллоксим 3-пиридинкарбальдегида (XVIII) получают из Е-изомера О-пропаргиллоксима 3-пиридинкарбальдегида аналогично соединению XII. Продолжительность реакции 4 ч. Выход 64% (Е-изомер), $T_{пл}$ 61...63 °С. Спектр ПМР: 4,76 (2H, с, CH₂); 7,13...7,36 (1H, м, 5-H); 7,91 (1H, д. т, $J_1 = 7,6$, $J_2 = 1,6$ Гц, 4-H); 8,07 (1H, с, CH); 8,54 (1H, д. д, $J_1 = 6,0$, $J_2 = 1,6$ Гц, 6-H); 8,67 м. д. (1H, д, 2-H). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 239 (46, M⁺), 238 (12), 237 (48), 159 (13), 131 (27), 130 (11), 129 (72), 119 (92), 117 (100), 106 (11), 105 (20), 104 (27), 103 (12), 91 (15), 79 (12), 77 (17), 76 (12), 66 (23), 64 (36), 63 (49), 52 (27), 51 (74), 50 (35), 39 (23), 38 (48), 37 (16). Найдено, %: C 45,40; H 2,95; N 11,49. C₉H₇BrNO₂. Вычислено, %: C 45,22; H 2,95; N 11,72.

О-Бромпропаргиллоксим 4-пиридинкарбальдегида (XIX) получают из Е-изомера О-пропаргиллоксима 4-пиридинкарбальдегида аналогично соединению XII. Продолжительность реакции 4 ч. Выход 42% (Е-изомер), $T_{пл}$ 129...131 °С. Спектр ПМР: 4,76 (2H, с, CH₂); 7,38 (2H, д. д, $J_1 = 6,2$, $J_2 = 2,0$ Гц, 3-H и 5-H); 7,97 (1H, с, CH); 8,56 м. д. (2H, д. д, $J_1 = 6,2$, $J_2 = 2,0$ Гц, 2-H и 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 239 (13, M⁺), 237 (13), 131 (30), 130 (15), 129 (100), 119 (84), 117 (90), 105 (16), 104 (21), 78 (44), 77 (12), 66 (15), 64 (18), 63 (29), 52 (14), 51 (66), 50 (33), 39 (26), 38 (29), 37 (12). Найдено, %: C 45,47; H 2,89; N 11,63. C₉H₇BrN₂O. Вычислено, %: C 45,22; H 2,95; N 11,71.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 2922799 Ger. Offen / Laforest J. // C. A. — 1980. — Vol. 92. — 180989.
2. Pat. 1508210 Brit. / Areschka A., Descamps M. // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 163390.
3. Pat. 2804981 Ger. Offen / Laforest J., Bonnet J., Bessin P. // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 197323.
4. Pat. 3946049 US / Pelosi S. S. Jr. // C. A. — 1976. — Vol. 85. — 21083.
5. Pat. 5970685 Jpn / Sankyo Co., Ltd. // C. A. — 1984. — Vol. 101. — 110722.
6. Pat. 19622354 Ger. Offen / Heinemann U., Dutzmann S. // C. A. — 1998. — Vol. 128. — 61422.
7. Pat. 2919816 Ger. Offen / Bull M. J. // C. A. — 1980. — Vol. 92. — 76273.
8. Pat. 4336199 US / Alaimo R. J., Gray J. E. // C. A. — 1982. — Vol. 97. — 144752.
9. Pat. 2053188 Brit. / Bull M. J. // C. A. — 1981. — Vol. 95. — 80712.
10. Pat. 4451286 US / Martin H. // C. A. — 1984. — Vol. 101. — 105791.

11. Pat. 221601 Eur. / Freyne E. J. E., Raeymaekers A. H. M., Sipido V., Venet M. G. // C. A. — 1987. — Vol. 107. — 115497.
12. Pat. 471259 Eur. / Niewoehner U., Mueller U. E., Perzborn E., Bischoff E., Dellweg H. G. // C. A. — 1992. — Vol. 116. — 214360.
13. Pat. 7679 Eur. / Van Zorge J. A. // C. A. — 1980. — Vol. 93. — 150119.
14. Pat. 23378 Eur. / Benschop H. P., De Jong L. P. A., Kepner L. A. // C. A. — 1981. — Vol. 95. — 61998.
15. Pat. 8911474 PCT Int. Appl. WO / Panteleimonov A. G., Loboda Yu. I., Litvinov V. B., Mukhina L. V., Trinus F. P., Portnyagina V. A., Fadeicheva A. G., Miryan N. L., Kulik L. S. // C. A. — 1990. — Vol. 112. — 178688.
16. Pat. 8183495 Jpn / Ishihara Sangyo Kaisha Ltd. // C. A. — 1981. — Vol. 95. — 132689.
17. Pat. 4244959 US / Freenor F. J. III // C. A. — 1981. — Vol. 94. — 156770.
18. Pat. 136640 Eur. / Goto T., Sakawa S. // C. A. — 1985. — Vol. 103. — 22474.
19. Pat. 9730032 PCT Int. Appl. WO / Oberdorf K., Grammenos W., Sauter H., Grote T., Muller B., Kirstgen R., Muller R., Bayer H., Ptock A., Rack M., Herreus A., Rohl F., Lorenz G., Ammermann E., Strathmann S., Harries V. // C. A. — 1997. — Vol. 127. — 234254.
20. Pat. 4328385 Ger. Offen / Kuhnt D., Gayer H., Gerdes P., Dutzmann S., Dehne H. W., Haenssler G. N. // C. A. — 1995. — Vol. 122. — 239551.
21. Pat. 62277358 Jpn / Ishida T., Hashimoto I., Tsuru K. // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 154150.
22. Pat. 02255656 Jpn / Tanayama E., Imada S., Yamamoto T., Nabeshima M., Okui A., Okano K. // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 122072.
23. Pat. 445069 Eur. / Hostettler B., Waelder L. R. // C. A. — 1991. — Vol. 115. — 256003.
24. Pat. 0499767 Jpn / Goshima T., Kitagawa Y., Kaji S., Hayakawa H., Watanabe A. // C. A. — 1992. — Vol. 117. — 131079.
25. Абеле Э., Абеле Р., Рубина К., Лукевиц Э. // ХГС. — 1998. — № 1. — С. 130.
26. Абеле Э., Попелис Ю., Лукевиц Э., Шиманская М. В., Гольдберг Ю. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 18.
27. Rubina K., Goldberg Yu., Gaukhman A., Shymanska M. // Synth. Commun. — 1989. — Vol. 19. — P. 3129.

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

Поступило в редакцию 10.06.98