

Э. Абеле, Ю. Попелис, М. Гаварс, А. Гаухман,
М. Шиманска, Э. Лукевиц

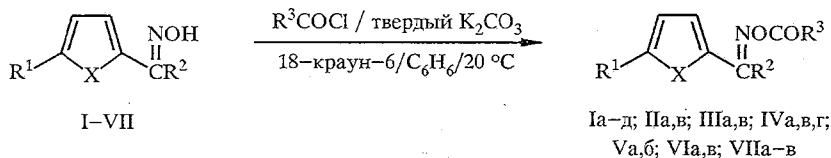
О-АЦИЛИРОВАНИЕ КЕТОКСИМОВ ФУРАНОВОГО
И ТИОФЕНОВОГО РЯДОВ
В СИСТЕМЕ ЖИДКОСТЬ—ТВЕРДОЕ ТЕЛО
В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

Ацилирование 2-фуранил- и 2-тиенилалкилкетоксимов ацилхлоридами в двухфазной каталитической системе (твердый K_2CO_3 — C_6H_6 —18-краун-6) при комнатной температуре приводит к селективному образованию соответствующих О-ацилкетоксимов в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров.

О-Ацилпроизводные фуран- и тиофенальдоксимов и кетоксимов проявляют антибактериальную [1, 2], антигрибковую [2], а также инсектицидную [1, 3], акарицидную [1, 3], фунгицидную [4], гербицидную [5], пестицидную [6] и росторегулирующую [7] активности. О-Ацетилксим 2-ацетилфурана вызывает укрупнение тромбоцитов у кроликов и морских свинок [8]. Ацилальдоксими используют в нефтехимии в качестве добавок к свинцовым бензинам для повышения октанового числа [9]. Соединения этого ряда исследованы меньше, чем соответствующие О-эфиры [10].

О-Ацилпроизводные оксимов фуранового и тиофенового рядов обычно получают ацилированием соответствующих оксимов хлорангидридами кислот в присутствии пиридина [5, 11—15] или триэтиламина [4]. Фурансодержащие альдоксими ацилируют уксусным ангидридом в присутствии пиридина, но реакция сопровождается перегруппировкой Бекмана [16, 17].

Нами проведено ацилирование 2-фурил- и 2-тиенилалкилкетоксимов I—VII хлорангидридами карбоновых кислот (R^3COCl) в двухфазной каталитической системе (твердый K_2CO_3 — C_6H_6 —18-краун-6) при комнатной температуре. В этих условиях ацилирование оксимов легко и селективно приводит к образованию О-ацилпроизводных, выделенных кристаллизацией или перегонкой в вакууме с выходами 42...95% в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров:



I X = O, R¹ = H, R² = CH₃; II X = O, R¹ = H, R² = *i*-C₃H₇; III X = O, R¹ = CH₃, R² = *i*-C₃H₇; IV X = S, R¹ = H, R² = CH₃; V X = S, R¹ = H, R² = *i*-C₃H₇; VI X = S, R¹ = Br, R² = CH₃; VII X = S, R¹ = Br, R² = C₂H₅; а R³ = CH₃; б R³ = C₂H₅; в R³ = C₆H₅; г R³ = 2-тиенил; д R³ = *t*-C₄H₉

Образование нитронов и продуктов перегруппировки Бекмана в данных условиях не происходит. Разработанный способ О-ацилирования не требует кипячения реакционной смеси для завершения реакции.

Исходные кетоксими I—VII получены реакцией соответствующих кетонов с гидрохлоридом гидроксилamina в этаноле [18]. Кетоксими II—IV,

VI, VII представляют собой смеси *E*- и *Z*-изомеров [1]. Соединение I удалось выделить в виде *E*-изомера, а оксим V — как *Z*-изомер.

Строение полученных *O*-ацилпроизводных оксимов подтверждено методом спектроскопии ПМР. В спектрах ПМР *O*-ацилоксимов присутствуют две четко различаемые группы резонансных сигналов. В диапазоне 6,1...8,3 м. д. наблюдаются мультиплеты с химическими сдвигами и КССВ, характерными для трех или двух протонов гетероцикла, а также бензольного и тиофенового циклов в заместителе R³. Протоны алкильных заместителей групп R¹, R² и R³ зарегистрированы в диапазоне 1,2...3,6 м. д. Оксимная группа имеет дезэкранирующий эффект [19], поэтому слабopольные сигналы α-протонов заместителя R², проявляющиеся при 1,2...3,6 м. д., отнесены к *E*-изомеру, а аналогичные мультиплеты в более сильных полях — к *Z*-изомеру. Поскольку соотношение *E*- и *Z*-изомеров в исходных кетоксимах и в продуктах реакции ацилирования в большинстве случаев не совпадает, возможно, происходит частичная *E/Z*-изомеризация.

Таким образом, разработанный метод ацилирования 2-фурил- и 2-тиенилалкилкетоксимоx является удобным, мягким и селективным для синтеза соответствующих *O*-ацилпроизводных.

Т а б л и ц а 1

Условия ацилирования фурил- и тиенилкетоксимоx I—VII и физико-химические характеристики полученных *O*-ацилпроизводных

Оксим (соотношение <i>E</i> - и <i>Z</i> -изомеров)*	Ацилхлорид	Продолжительность реакции, ч	Продукт реакции	T _{пл} или T _{кип}	Выход, %
I (100 : 0)	CH ₃ COCl	2	Ia	67...87* ²	70
	C ₂ H ₅ COCl	1,5	Iб	104...105	72
	PhCOCl	3,5	Iв	98...99* ³	84
	(2-тиенил)COCl	2	Iг	69...75	82
	(CH ₃) ₃ CCOCl	1,5	Id	72...76	72
II (20 : 80)	CH ₃ COCl	1,5	IIa	53...59	42
	PhCOCl	2	IIв	Масло	79
III (45 : 55)	CH ₃ COCl	1,5	IIIa	142...143/10	69
	PhCOCl	2	IIIв	142...143/0,5	72
IV (40 : 60)	CH ₃ COCl	2	IVa	115...123	77
	PhCOCl	1,5	IVв	66...70	80
	(2-тиенил)COCl	2,5	IVг	53...56	65
V (0 : 100)	CH ₃ COCl	2,5	Va	115...117/1,5	51
	C ₂ H ₅ COCl	2,5	Vб	123...125/1	57
VI (25 : 75)	CH ₃ COCl	1,5	VIa	69...77	94
	PhCOCl	3	VIв	103...111	59
VII (35 : 65)	CH ₃ COCl	1,5	VIIa	51...55	95
	C ₂ H ₅ COCl	1,5	VIIб	46...48	77
	PhCOCl	3	VIIв	55...59	77

* Соотношение *E*- и *Z*-изомеров в оксимах I—V и VII установлено методом спектроскопии ПМР; методика описана ранее в работе [1].

*² По литературным данным, T_{пл} 75 °C (*Z*-изомер); 96 °C (*E*-изомер) [13].

*³ По литературным данным, T_{пл} 84 °C (*Z*-изомер); 97...98 °C (*E*-изомер) [13].

Химические сдвиги (δ , м. д.) протонов *E*- и *Z*-изомерных *O*-ацилкетоксимов*

Продукт реакции	Стерео-изомеры, %	Протоны фуранового и тиофенового циклов			Протоны заместителей R ² и R ³
		3-Н	4-Н	5-Н (CH ₃)	
1	2	3	4	5	6
Ia	65 (<i>E</i>)	6,91	6,49	7,54	2,25 (CH ₃); 2,31 (COCH ₃)
	35 (<i>Z</i>)	7,36	6,59	7,55	2,28 (CH ₃); 2,40 (COCH ₃)
Iб	100 (<i>E</i>)	6,92	6,49	7,54	1,26 (CH ₂ CH ₃); 2,31 (CH ₃); 2,54 (CH ₂)
Iв	100 (<i>E</i>)	7,00	6,52	7,58	2,45 (CH ₃); 7,4...7,7 и 8,0...8,2 (C ₆ H ₅)
Iг	70 (<i>E</i>)	6,98	6,51	7,57	2,43 (CH ₃); 7,16 (4'-H); 7,63 (5'-H); 7,94 (3'-H)
	30 (<i>Z</i>)	7,50	6,62	7,58	2,48 (CH ₃); 7,19 (4'-H); 7,65 (5'-H); 7,98 (3'-H)
Id	100 (<i>E</i>)	6,93	6,49	7,54	1,33 (CMe ₃); 2,31 (CH ₃)
IIa	90 (<i>E</i>)	6,90	6,47	7,53	1,34 (CHMe ₂); 2,24 (CH ₃); 3,51 (CH)
	10 (<i>Z</i>)	7,35	6,57	*2	1,32 (CHMe ₂); 2,28 (CH ₃); 3,51 (CH)
IIв	15 (<i>E</i>)	6,98	6,50	*2	1,42 (CHMe ₂); 3,56 (CH); 7,3...7,8 и 8,0...8,3 (C ₆ H ₅)
	85 (<i>Z</i>)	7,32	6,59	7,59	1,39 (CHMe ₂); 3,40 (CH); 7,3...7,8 и 8,0...8,3 (C ₆ H ₅)
IIIa	40 (<i>E</i>)	6,79	6,08	(2,35)	1,34 (CHMe ₂); 2,24 (CH ₃); 3,41 (CH)
	60 (<i>Z</i>)	7,26	6,19	(2,37)	1,31 (CHMe ₂); 2,27 (CH ₃); 3,31 (CH)
IIIв	100 (<i>Z</i>)	7,21	6,19	(2,39)	1,38 (CHMe ₂); 3,37 (CH); 7,3...7,6 и 8,0...8,2 (C ₆ H ₅)
IVa	65 (<i>E</i>)	7,44	7,07	7,42	2,26 (CH ₃); 2,40 (COCH ₃)
	35 (<i>Z</i>)	7,58	7,15	7,67	2,32 (CH ₃); 2,50 (COCH ₃)
IVв	80 (<i>E</i>)	7,50	7,09	7,44	2,53 (CH ₃); 7,4...7,6 и 8,1...8,3 (C ₆ H ₅)
	20 (<i>Z</i>)	7,61	7,17	7,68	2,59 (CH ₃); 7,4...7,6 и 8,1...8,3 (C ₆ H ₅)
IVг	70 (<i>E</i>)	7,49	7,09	7,44	2,51 (CH ₃); 7,16 (4'-H); 7,62 (5'-H); 7,94 (3'-H)
	30 (<i>Z</i>)	7,63	7,17	7,67	2,57 (CH ₃); 7,19 (4'-H); 7,69 (5'-H); 8,08 (3'-H)
Va	100 (<i>Z</i>)	7,59	7,14	7,62	1,36 (CHMe ₂); 2,29 (CH ₃); 3,28 (CH)
Vб	100 (<i>Z</i>)	7,58	7,14	7,62	1,27 (CH ₂ CH ₃); 1,37 (CHMe ₂); 2,59 (CH ₂ CH ₃); 3,28 (CH)
VIa	40 (<i>E</i>)	7,15	7,02	—	2,25 (CH ₃); 2,33 (COCH ₃)
	60 (<i>Z</i>)	7,29	7,13	—	2,33 (CH ₃); 2,45 (COCH ₃)
VIв	30 (<i>E</i>)	7,21	7,05	—	2,46 (CH ₃); 7,4...7,6 и 8,0...8,3 (C ₆ H ₅)
	70 (<i>Z</i>)	7,34	7,14	—	2,54 (CH ₃); 7,4...7,6 и 8,0...8,3 (C ₆ H ₅)
VIIa	60 (<i>E</i>)	7,16	7,13	—	1,32 (CH ₂ CH ₃); 2,33 (CH ₃); 2,85 (CH ₂ CH ₃)
	40 (<i>Z</i>)	7,31	7,04	—	1,21 (CH ₂ CH ₃); 2,25 (CH ₃); 2,78 (CH ₂ CH ₃)

1	2	3	4	5	6
VIIб	100 (Z)	7,30	7,13	—	1,30 (CH ₂ CH ₃); 1,32 (COCH ₂ CH ₃); 2,61 (CH ₂ CH ₃); 2,85 (COCH ₂ CH ₃)
VIIв	40 (E)	7,22	7,06	—	1,33 (CH ₃); 2,90 (CH ₂); 7,4...7,7 и 8,0...8,3 (C ₆ H ₅)
	60 (Z)	7,36	7,15	—	1,37 (CH ₃); 2,94 (CH ₂); 7,4...7,7 и 8,0...8,3 (C ₆ H ₅)

* КССВ протонов цикла мало отличаются для *E*- и *Z*-изомеров и практически не зависят от заместителей R² и R³: J_{3,4} = 3,4, J_{3,5} = 0,8 и J_{4,5} = 1,8 Гц (для фурановых); J_{3,4} = 3,9, J_{3,5} = 1,2 и J_{4,5} = 5,0 Гц (для тиофеновых).

*2 Сигнал замаскирован сигналами второго изомера.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР исследованы для растворов в CDCl₃ на спектрометре Bruker WH-90/DS. В качестве внутреннего стандарта использован ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Kratos MS-25 (70 эВ) и масс-спектрометре MS-50 (AEI) при ионизирующем

Таблица 3

Данные масс-спектров *O*-ацилкетоксимов*

Соединение	<i>m/z</i> (Отн. %)
Iа	167 (9, M ⁺), 125(68), 108(16), 93(15), 68(26), 53(9), 43 (100), 39(58)
Iб	181 (4, M ⁺), 125 (51), 109 (42), 94 (100), 68 (12), 64 (24), 57 (82), 37 (69)
Iв*2	229 (18, M ⁺), 122 (18), 105 (100), 77 (60), 51 (60), 39 (60)
Iг*2	235 (13, M ⁺), 210 (2), 111 (100), 93 (4), 83 (5), 66 (5), 57 (5), 39 (27)
Id	209 (5, M ⁺), 125 (16), 108 (7), 94 (14), 85 (15), 68 (6), 57 (100), 41 (25)
IIа	195 (7, M ⁺), 153 (38), 138 (17), 125 (30), 93 (52), 78 (14), 64 (26), 43 (100)
IIв*2	257 (16, M ⁺), 226 (3), 198 (12), 122 (42), 105 (100), 94 (59), 77 (61), 65 (18), 51 (59), 43 (60), 39 (60), 27 (60)
IIIа	209 (10, M ⁺), 167 (38), 152 (14), 139 (27), 107 (62), 78 (40), 60 (16), 52 (43), 43 (100)
IIIв*2	271 (4, M ⁺), 198 (3), 122 (11), 105 (100), 77 (45), 51 (22), 43 (7)
IVа	183 (3, M ⁺), 139 (45), 123 (46), 108 (100), 95 (7), 82 (27), 67 (9), 56 (11), 41 (50)
IVв*2	245 (2, M ⁺), 122 (5), 110 (6), 105 (100), 77 (38), 51 (13), 39 (13)
IVг*2	251 (8, M ⁺), 210 (2), 128 (5), 124 (5), 110 (100), 83 (7), 57 (6), 45 (6), 39 (25)
Vа*2	211 (9, M ⁺), 168 (67), 151 (33), 140 (25), 109 (38), 96 (11), 77 (9), 42 (100), 38 (24)
Vб	225 (2, M ⁺), 169 (20), 152 (8), 109 (60), 57 (100), 45 (46), 39 (34)
VIа	261 (3, M ⁺), 221 (19), 203 (30), 188 (43), 164 (9), 109 (15), 82 (20), 60 (15), 43 (100)
VIв*2	323 (11, M ⁺), 202 (4), 187 (10), 122 (13), 105 (100), 82 (46), 77 (60), 65 (24), 51 (61), 39 (18)
VIIа	275 (7, M ⁺), 233 (44), 216 (29), 190 (100), 138 (48), 109 (29), 82 (48), 64 (45)
VIIб*2	289 (4, M ⁺), 232 (22), 215 (5), 187 (7), 122 (5), 82 (7), 57 (100), 45 (6), 29 (42)
VIIв*2	337 (11, M ⁺), 187 (25), 122 (41), 105 (100), 82 (55), 77 (60), 51 (58), 45 (34), 39 (26)

* Масс-спектры *E*- и *Z*-изомеров идентичны.

*2 Масс-спектры сняты на приборе MS-50 (AEI).

напряжении 70 эВ, температура ионизационной камеры 200°С. ГЖХ анализ проведен на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором с использованием стеклянной колонки, заполненной 5% OV-17 на хромосорбе W-HP (80...100 меш), температура термостата 160...230°С. Температура плавления определена на столике типа Voetius и приведена без коррекции. 2-Бромтиофен, 18-краун-6, хлорангидрид пивалеловой кислоты — продукты фирмы Fluka. Хлорангидриды уксусной, пропионовой и бензойной кислот — производства «Реахим». Хлорангидрид 2-тиофенкарбоновой кислоты получен реакцией соответствующей кислоты с тионилхлоридом по методике [20]. Оксимы 2-ацетилфурана (I), 2-метил-1-(2-фурил)-1-пропанола (II), 2-метил-1-(5-метил-2-фурил)-1-пропанола (III), 2-ацетилтиофена (IV), 2-метил-1-(2-тиенил)-1-пропанола (V) и 1-(5-бром-2-тиенил)-1-пропанола (VI) получены реакцией соответствующих кетонов с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии КОН в этаноле [10]. 5-Бром-2-ацетилтиофен получен ацилированием 2-бромтиофена хлорангидридом уксусной кислоты по Фриделю—Крафтсу [21]. Оксим 5-бром-2-ацетилтиофена (VI) получен реакцией кетона с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}$ в этаноле [18]. Оксим VI выделен с выходом 60% в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (соотношение *E/Z* 25 : 75 по данным спектроскопии ПМР).

Результаты элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным.

Общая методика ацилирования оксимов I—VII ацилхлоридами в условиях межфазного катализа (на примере ацилирования оксима 2-ацетилфурана (I) хлорангидридом уксусной кислоты). К раствору 1,25 г (10 ммоль) оксима I и 0,26 г (1 ммоль) 18-краун-6 в 30 мл безводного бензола добавляю 4,15 г (30 ммоль) порошкообразного K_2CO_3 и по каплям в течение 0,5 ч раствор 1,42 мл (20 ммоль) хлорангидрида уксусной кислоты в 5 мл бензола. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре еще 1,5 ч (ГЖХ контроль, 180°С). По окончании реакции смесь промывают водой, отделяют органический слой, сушат CaCl_2 , фильтруют и упаривают бензол при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из гексана. Получают 1,17 г (70%) соединения Ia с $T_{\text{пл}} 67...87^\circ\text{C}$ в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (соотношение *E/Z* 65 : 35). Аналогично получают *O*-ацилкетоксимы Ib—д, Pa, IVa, в, г, VIa, в и VIIa—в. Соединения IIIa, в и Va, б выделяют перегонкой в вакууме. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1—3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 2257062 Ger // С. А. — 1973. — Vol. 79. — P42332w.
2. Pat. 4061764 US // С. А. — 1978. — Vol. 88. — P100348e.
3. Pat. 2262189 Ger // С. А. — 1973. — Vol. 79. — P66160q.
4. Pat. 136640 Eur // С. А. — 1985. — Vol. 103. — P22474e.
5. Pat. 3545904 Ger // С. А. — 1987. — Vol. 107. — P198109m.
6. Pat. 2125659 France // С. А. — 1973. — Vol. 78. — P159411s.
7. Pat. 4451286 US // С. А. — 1984. — Vol. 101. — P105791r.
8. Constantine J. W., Hochstein F. A. // Nature. — 1966. — Vol. 210, N 5032. — P. 164.
9. Pat. 3021204 US // С. А. — 1962. — Vol. 56. — 11900d.
10. Абеле Э., Попелис Ю., Лукевиц Э., Шиманска М., Гольдберг Ю. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 18.
11. Vargha L., Gonczy F. // J. Amer. Chem. Soc. — 1950. — Vol. 72, N 6. — P. 2738.
12. Ocskay G., Vargha L. // Tetrahedron. — 1958. — Vol. 2. — P. 140.
13. Vargha L., Ocskay G. // Acta Chim. Acad. Sci. Hung. — 1959. — Vol. 19, N 2—3. — P. 143.
14. Sohar P., Varsanyi G., Vargha L., Ocskay G. // Acta Chim. Acad. Sci. Hung. — 1964. — Vol. 40, N 4. — P. 431.
15. Lang L., Horvath G., Vargha L., Ocskay G. // Bull. Soc. Chim. Fr. — 1965. — N 10. — P. 2724.
16. Костюченко Н. П., Олейник А. Ф., Возякова Т. И., Новицкий К. Ю., Шейнкер Ю. Н. // ХГС. — 1974. — № 3. — С. 312.
17. Олейник А. Ф., Возякова Т. И., Соловьева Н. И., Новицкий К. Ю. // ХГС. — 1975. — № 8. — С. 1026.
18. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кертин Д., Морилл Т. Идентификация органических соединений. — М.: Мир, 1983. — С. 207.
19. Lustig E. // J. Phys. Chem. — 1961. — Vol. 65. — P. 491.
20. Organic Synthesis. — New York: John Wiley. Sons, 1925. — Vol. 4. — P. 1.
21. Organic Synthesis. — New York: John Wiley. Sons, 1932. — Vol. 12. — P. 62.