



УДК 542.951.(1+3):547.541.513

УДОБНЫЙ МЕТОД АЦИЛИРОВАНИЯ СПИРТОВ И АМИНОВ

© 1997 г. А. Ю. Мишарин[#], Б. К. Чернов*Институт экспериментальной кардиологии РКНПК,
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А;

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

Поступила в редакцию 24.10.96 г. Принята к печати 26.02.97 г.

Реакция карбоновых кислот со спиртами в присутствии ароматических сульфохлоридов (мезитилсульфохлорид, 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорид) или тетразолидов (мезитилсульфотетразолид, 2,4,6-триизопропилбензолсульфотетразолид) и известных катализаторов ацилирования – удобный метод синтеза сложных эфиров. Реакция карбоновых кислот с первичными алифатическими или ароматическими аминами в присутствии тех же тетразолидов и катализаторов – удобный метод синтеза амидов. Приведены примеры синтеза 20 соединений.

Ключевые слова: спирты, амины, ацилирование.

Синтез сложных эфиров и амидов карбоновых кислот с использованием классических методов активации карбоксильной группы не всегда дает хорошие результаты, особенно для проведения реакций в микроколичествах или при работе с неустойчивыми соединениями. Активация карбоксильной группы бензолсульфохлоридом или толуолсульфохлоридом в присутствии триэтиламина или пиридина и последующая реакция с первичными спиртами, как известно [1], приводит к сложным эфирам. В данной работе для активации карбоксильной функции в синтезе сложных эфиров применяли ароматические сульфохлориды (MS, TPS) и тетразолиды (MST, TPST), ацилирование спиртов осуществляли в присутствии известных катализаторов (DMAP, MeIm, Tetr) [2, 3]. Эта методика аналогична одной из используемых для активации фосфатной группы в синтезе триэфиров фосфорной кислоты [4].

Реакция 1 экв. первичного или вторичного спирта с 1.5 экв. карбоновой кислоты, 2–2.5 экв. сульфохлорида или сульфотетразолида и 4–5 экв. катализатора гладко проходит в алифатических, ароматических или галогенированных углеводородах, простых эфирах, ацетоне, ацетонитриле, пиридине или их смесях за несколько минут. Выход обычно превышает 80%. В случае много-

атомных первичных спиртов замечено незначительное сульфонилирование. Реакция неприменима для синтеза метиловых эфиров вследствие хлорирования метанола.

Реакция карбоновых кислот с аминами в присутствии тех же тетразолидов приводит к соответствующим амидам карбоновых кислот с высокими выходами. Скорость N-ацилирования жирными кислотами зависит от структуры амина: синтез соединения (XV) возможен без катализатора (20 мин, выход 90%), однако в случае ацилирования сфингозин-1-фосфохолина (синтез соединения (XX)) катализатор требовался.

Примеры использования данного метода (схема) для O- и N-ацилирования сведены в таблицу.

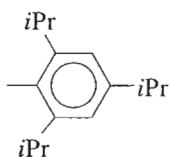
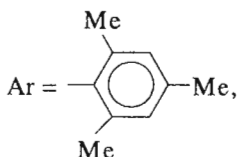
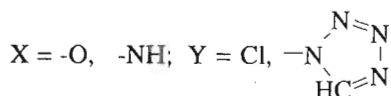
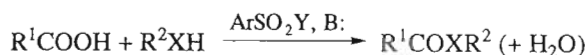
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

¹H-ЯМР-спектры регистрировали на приборе Bruker WM 500 (ФРГ) в дейтерохлороформе, масс-спектры – на приборе Varian MAT 311A (США), спектры ЭПР – на приборе Varian E 109 (США), спектры поглощения – на приборе Yanaco УО 2000 (Япония), ИК-спектры – на приборе Specord UR 10 (ФРГ).

ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 и HPTLC Kieselgel 60 (Merck, ФРГ), используя для обнаружения пары иода, 5% раствор фосфорномолибденовой кислоты в этаноле, 5% раствор треххлористой сурьмы в хлороформе и 5% раствор молибдата аммония в 10% H₂SO₄. Препаративную ТСХ проводили на пластинках PSC Kieselgel 60 (Merck, ФРГ), ВЭЖХ – на колонке (4.6 × 250 мм) с Octadecyl Si (5 мкм, Serva, ФРГ) на приборе Du Pont 8800 (США) со спектрофотометри-

Сокращения: MS – мезитилсульфохлорид, TPS – 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорид, MST – мезитилсульфотетразолид, TPST – 2,4,6-триизопропилбензолсульфотетразолид, DMAP – 4-диметиламинопиридин, MeIm – N-метилимидазол, Tetr – тетразол.

[#]Автор для переписки.



B: = DMAP, MeIm, Tetr. R^1, R^2 – см. таблицу

Схема.

ческим детектированием при 209 нм; элюирование осуществляли со скоростью потока 1 мл/мин в линейном градиенте смеси MeOH–H₂O (9 : 1) – смеси MeOH–iPrOH (1 : 4).

Насыщенные жирные кислоты, MS, TPS, MeIm, DMAP, 5-диметиламино-1-нафталинсульфонилхлорид, 4-хлор-7-нитробензо-2-окса-1,3-диазол получены от фирмы Merck (ФРГ), Tetr – от фирмы Fluka (Швейцария), 3-карбокси-2,2,5,5-тетраметил-1-пирролидиноксил – от фирмы Serva (ФРГ), сфингомиелин мозга быка – от фирмы Sigma (США).

Олеиновую кислоту очищали по методу [5], MST и TPST синтезировали по методу [6], 9-доксилтридекановую и 9-доксилгептадекановую кислоты – по методу [7], 6-(7-нитробензо-2-окса-1,3-диазол-4-ил)аминогексановую и 6-(5-диметиламинонафталинсульфон-1-ил)аминогексановую кислоты – по методу [8], стабильные радикалы 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилоксил и 4-амино-2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилоксил – по методам [9, 10].

Аддукт глицерофосфохолина с хлористым кадмием получали по методу [11], 1-О-стеароил-2-лизофосфатидилхолин – ферментативным гидролизом 1,2-дистеароилфосфатидилхолина по методу [12], сфингозин-1-фосфохолин – кислотным гидролизом сфингомиелина, как описано в работе [13].

Синтез сложных эфиров (общая методика). Спирт (1 экв., 0.1–10 ммоль) и карбоновую кислоту (1.5 экв.) высушивали упариванием в вакууме с добавлением абс. толуола или абс. пиридина, добавляли сухой растворитель (1–3 мл на 1 ммоль спирта), смесь охлаждали на бане со льдом, затем добавляли катализатор (4–5 экв.) и активирующий реагент (2–2.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, контролируя реакцию ТСХ, добавляли избыток насыщенного раствора NaHCO₃, перемешивали 10

мин, продукт экстрагировали подходящим растворителем (см. ниже), органический слой последовательно промывали равными объемами воды, 2% HCl, насыщенным раствором NaHCO₃, водой, сушили и упаривали. Продукт выделяли одним из методов, описанных ниже.

Амиды карбоновых кислот синтезировали аналогично, используя арисульфотетразолиды (TPST и MST) в качестве активирующего агента.

Фосфатидилхолины (I)–(VI) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием линейного градиента: CHCl₃ → CHCl₃–MeOH (2 : 3). После упаривания растворителя фосфатидилхолины (II) и (III) кристаллизовали из смеси сухого ацетона и толуола, фосфатидилхолины (I), (IVa) и (VI) рехроматографировали на колонке с силикагелем в системе CHCl₃–MeOH–H₂O (65 : 25 : 4), фосфатидилхолины (IVб) и (V) дополнительно очищали препаративной ТСХ в той же системе.

3-О-Ацилстерины (VII) и (IX) выделяли кристаллизацией из смеси MeOH–ацетон; соединения (VIII), (X), (XIa) и (XIIa) – колоночной хроматографией на силикагеле в системе бензол–ацетон (9 : 1) с последующей кристаллизацией; радиоактивно меченые соединения (XIб) и (XIIб) – ТСХ в системе гексан–эфир–CH₃COOH (70 : 29 : 1) с последующей ВЭЖХ.

Парамагнитный эфир (XIII) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле в системе гексан–этилацетат (9 : 1); амид (XIV) – аналогично, в системе гексан–этилацетат (4 : 1); анилиды (XV)–(XIX) кристаллизовали из бензола.

Парамагнитное производное сфингомиелина (XX). Неочищенный продукт, полученный после ацилирования, обрабатывали 1 н. раствором NaOH в 80% водном метаноле (4 ч при комнатной температуре) для гидролиза О-ацильного производного, затем при 0°C быстро нейтрализовали 5% HCl, многократно экстрагировали равными объемами смеси CHCl₃–MeOH (2 : 1), органический слой отделяли, растворитель упаривали, остаток растворяли в метаноле. Метанольный раствор фильтровали через Nuflor Supercel, упаривали, остаток очищали препаративной ТСХ в системе CHCl₃–MeOH–H₂O (65 : 25 : 4).

Характеристика продуктов. Все соединения были гомогенны по данным ТСХ и ВЭЖХ; в кристаллическом виде выделены соединения (II), (III), (VII)–(IX), (XIII)–(XIX). Соединения (I)–(V), (IX)–(XII), (XV)–(XIX) охарактеризованы спектрами ¹H-ЯМР, парамагнитные соединения (VI)–(VIII), (XIII), (XIV) и (XX) – спектрами ЭПР с количественным определением концентрации парамагнитных групп (для всех соединений не менее 5.3 × 10²³ спин/моль). Фосфатидилхолины (I)–(VI) количественно расщеплялись фосфолипазой A₂

Таблица

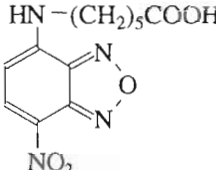
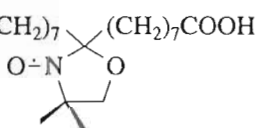
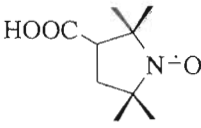
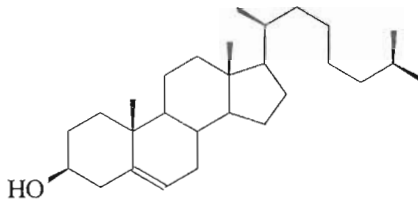
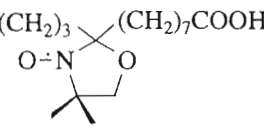
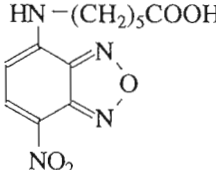
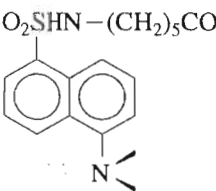
Номер	Соединение R ¹ COXR ² *		Условия: реагент, катализатор, растворитель, время (мин)	Выход, %
	R ¹ COOH	R ¹ XH		
(I)	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{CO}(\text{PO}_2\text{H})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	MS, MeIm, CHCl ₃ , 30	76 (диацил-производное)
(II)	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	»	TPS, MeIm, CHCl ₃ , 40	81 (диацил-производное)
(III)	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	»	TPS, DMAP, CHCl ₃ , Py, 40	72 (диацил-производное)
(IVa)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{CO}(\text{PO}_2\text{H})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	TPS, Tetr, Py, 40	78
(IVб)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ ¹⁴ COOH	»		62
(V)	HN-(CH ₂) ₅ COOH 	»	TPS, MeIm, CHCl ₃ , 20	68
(VI)	CH ₃ (CH ₂) ₇  (CH ₂) ₇ COOH	»	MST, MeIm, CHCl ₃ , 40	74
(VII)	 HOOC	 HO	MS, DMAP, толуол, 40	94
(VIII)	CH ₃ (CH ₂) ₃  (CH ₂) ₇ COOH	»	MST, DMAP, бензол, 15	89
(IX)	HN-(CH ₂) ₅ COOH 	»	TPS, MeIm, толуол, 15	92
(X)	O ₂ SHN-(CH ₂) ₅ COOH 	»	TPS, MeIm, бензол, 15	84

Таблица. (Окончание)

Номер	Соединение R ¹ COXR ^{2*}		Условия: реагент, катализатор, растворитель, время (мин)	Выход, %
	R ¹ COOH	R ¹ XH		
(XIa)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH			90
(XIб)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ ¹⁴ COOH		TPS, MeIm, толуол, 15	75
(XIIa)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH			84
(XIIб)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ ¹⁴ COOH		TPS, MeIm, CH ₃ CN, 15	79
(XIII)	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH		TPS, MeIm, CH ₃ CN, 20	91
(XIV)	»		MST, -, CH ₃ CN, Py, 20	86
(XV)	(CH ₃) ₂ CHCOOH		TPST, Tetr, ацетон, 10	91
(XVI)	HOOC(CH ₂) ₃ COOH	»	TPST, -, CH ₃ CN, 15	75 (моно-анилид)
(XVII)	»	»	TPST, Et ₃ N, CH ₃ CN, 90	90 (дианилид)
(XVIII)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	»	MST, -, ацетон, 10	92
(XIX)	CH ₃ CO(CH ₂) ₂ COOH		MST, Tetr, бензол, 15	80
(XX)		H ₂ COP(O ₂ H)O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₃ H ₂ -NH ₂ H-OH HC=CH(CH ₂) ₁₁ CH ₃	TPST, MeIm, CH ₂ Cl ₂ , Py, 15	62 (N-ацил-производное)

* X = O или NH.

[12], спин-меченый сфингомиелин (XX) при кислотном гидролизе по методу, описанному в работе [13], был превращен в известный сфингозин-1-фосфохолин. Структура анилидов (XV)–(XIX) подтверждена масс-спектрами. Соединения (V),

(IX), (X) охарактеризованы спектрами поглощения и флуоресценции в различных растворителях. Выход соединений (IVб), (XIб) и (XIIб) рассчитывали по радиоактивности, соединений (IVа), (V), (VI) и (XX) – по содержанию фосфора [14];

для остальных соединений определяли взвешиванием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brewster J.H., Ciotti C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1955. V. 77. P. 6214–6220.
2. Scriven E.F.C. // *Chem. Soc. Rev.* 1983. V. 12. P. 129–161.
3. Мишарин А.Ю., Бушмакина Н.Г., Чернов Б.К. Способ получения спин-меченых лецитинов и эфиров холестерина. А. с. 1126574 СССР // *Б. И.* 1984. № 44.
4. Seth A.K., Jay E. // *Nucl. Acids Res.* 1980. V. 8. P. 5445–5456.
5. Swern D., Witnauer L.P., Kright H.B. // *J. Am. Chem. Soc.* 1955. V. 74. P. 1655–1657.
6. Stavinsky J., Hozumi T., Narang S.A. // *Can. J. Chem.* 1976. V. 54. P. 670–678.
7. Misharin A.Yu., Bushmakina N.G. // *Synthesis.* 1985. P. 656–670.
8. Крутов А.А., Мишарин А.Ю., Цибульский В.П., Бушуева Т.Л., Бабаев В.Р., Ретин В.С. // *Биополимеры и клетка.* 1989. Т. 5. С. 102–109.
9. Sosnovsky C., Konieczny M. // *Z. Naturforsch.* 1971. V. 31(B). S. 1265–1269.
10. Bushmakina N.G., Misharin A.Yu. // *Synthesis.* 1986. P. 966.
11. Chadha J.S. // *Chem. Phys. Lipids.* 1970. V. 4. P. 104–117.
12. Hanahan D.J., Brockerhoff H., Barron E.J. // *J. Biol. Chem.* 1960. V. 235. P. 1917–1923.
13. Молотковский Ю.Г., Дмитриев П.И., Молотковская И.М., Бергельсон Л.Д., Маневич Е.М. // *Биоорган. химия.* 1981. Т. 7. С. 586–600.
14. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.V., Vasendin I.M. // *J. Chromatogr.* 1975. V. 114. P. 129–141.

A Convenient Acylation Procedure of Alcohols and Amines

A. Yu. Misharin* and B. K. Chernov**

**Institute of Experimental Cardiology, Cardiological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, 3-ya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia*

***Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow, 117984 Russia*

Abstract—The reaction of carboxylic acids with primary and secondary alcohols in the presence of aromatic sulfochlorides (mesitylenesulfonyl chloride and 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride) or aromatic sulfotetrazoles (mesitylenesulfonyl tetrazolide and 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl tetrazolide) and usual acylation catalysts was shown to be a convenient procedure for the synthesis of esters. Reaction of carboxylic acids with primary aliphatic or aromatic amines in the presence of the same tetrazolides and catalysts is a useful procedure for the synthesis of amides. Syntheses of twenty compounds are presented as examples.

Key words: acylation, alcohols, amines