

М. Г. Игнатишина (асп.), В. О. Климова (студ.), Р. Н. Шахмаев (к.х.н., доц.),
В. В. Зорин (чл.-корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)

Pd-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ АЛКЕНИЛИРОВАНИЕ И АЛКИНИЛИРОВАНИЕ (Z)-2-ИОД-3-ФЕНИЛПРОП-2-ЕНАЛЯ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: biochem@rusoil.net

M. G. Ignatishina, V. O. Klimova, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin

Pd-CATALYZED ALKENYLATION AND ALKYNYLATION (Z)-2-iodo-3-phenylprop-2-enal

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064 Ufa, Russia; e-mail: biochem@rusoil.net

На основе Pd-катализируемого сочетания (Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-енала с 3,3-диметилбут-1-ином и стиролом осуществлен стереоселективный синтез (2E)-5,5-диметил(фенилметилиден)гекс-3-иналя и (2E,3E)-4-фенил-2-(фенилметилиден)-бут-3-енала соответственно. Pd-катализируемое алкенилирование (реакция Хека) (Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-енала со стиролом в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃ и триэтиламина в ДМА при 100 °С за 6 ч приводит к целевому (2E,3E)-4-фенил-2-(фенилметилиден)-бут-3-еналу с хорошим выходом (75%). Pd-катализируемое алкинилирование (реакция Соногашира) (Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-енала 3,3-диметилбут-1-ином в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI и диизопропиламина в качестве основания в ацетонитриле при комнатной температуре дает (2E)-5,5-диметил(фенилметилиден)гекс-3-иналь с выходом 85%.

Ключевые слова: алкенилирование; алкинилирование; Pd-катализ; реакция Соногашира; реакция Хека; сочетание.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90106.

Сопряженные диены и енины широко распространены в природе, проявляют разнообразную биологическую активность и используются для получения лекарственных субстанций, агрохимикатов и других практически значимых соединений^{1–4}. В настоящее время

Based on the Pd-catalyzed coupling of (Z)-2-iodo-3-phenylprop-2-enal with 3,3-dimethylbut-1-yne and styrene, stereoselective synthesis of (2E)-5,5-dimethyl-2-(phenylmethylidene)hex-3-ynal and (2E,3E)-4-phenyl-2-(phenylmethylidene)but-3-enal, respectively, was carried out. Pd-catalyzed alkenylation (Heck reaction) of (Z)-2-iodo-3-phenylprop-2-enal with styrene in the presence of the Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃ catalytic system and triethylamine in DMA at 100 °C for 6 h leads to the target (2E,3E)-4-phenyl-2-(phenylmethylidene)but-3-enal in good yield (75%). Pd-catalyzed alkynylation (Sonogashira reaction) of (Z)-2-iodo-3-phenylprop-2-enal with 3,3-dimethylbut-1-yne in the presence of Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI catalytic system and diisopropylamine as a base in acetonitrile at room temperature gives (2E)-5,5-dimethyl-2-(phenylmethylidene)hex-3-ynal in 85% yield.

Key words: alkenylation; alkynylation; Heck reaction; Pd catalysis; coupling; Sonogashira reaction.

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project No. 20-33-90106.

наиболее эффективными и стереоселективными методами получения подобных ненасыщенных соединений являются металлокатализируемые сочетания винилгалогенидов с алкенами (реакция Хека)^{5–7}, алкинами (реакция Соногашира)^{8–11} и металлоорганическими соединениями^{12–16}.

Дата поступления 01.10.21

Нами исследована возможность стереонаправленного синтеза (2*E*)-5,5-диметил(фенилметилен)гекс-3-иналя (**1**) и (2*E*,3*E*)-4-фенил-2-(фенилметилен)бут-3-еналь (**2**) на основе Pd-катализируемого сочетания (*Z*)-2-иод-3-фенилпроп-2-еналь (**3**) с 3,3-диметилбут-1-ином и стиролом соответственно. Наличие альдегидной группы в енине **1** и диене **2** позволяет их дальнейшую функционализацию и делает их перспективными предшественниками хромофоров, дендраленов и 2-алкинил-1,3-бутадиенов ^{17–19}. Исходный (*Z*)-2-иод-3-фенилпроп-2-еналь (**3**) получали иодированием доступного коричневого альдегида молекулярным иодом в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве нуклеофильного катализатора.

Pd-катализируемое алкенилирование (реакция Хека) винилиодида **3** со стиролом в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂/P(*o*-Tol)₃ и триэтиламина в ДМА при 100 °С за 6 ч приводит к целевому (2*E*,3*E*)-4-фенил-2-(фенилметилен)бут-3-еналю (**2**) с хорошим выходом (75%). Pd-катализируемое алкинилирование (реакция Соногашира) соединения **3** с 3,3-диметилбут-1-ином в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI и диизопропиламина в качестве основания в ацетонитриле при комнатной температуре дает (2*E*)-5,5-диметил(фенилметилен)гекс-3-иналь (**1**) с выходом 85%. Обе реакции протекают с высокой стереоселективностью, изомерная чистота диена **2** и енина **1** превышает 98% (схема).

Структура и стереохимическая чистота полученных соединений была подтверждена высокоэффективным ГЖХ-анализом, ЯМР-спектроскопией и хромато-масс-спектрометрией. Данные двумерных ЯМР-экспериментов NOESY и большая константа ССВ (16.5 Гц) винильных протонов соединения **2** однозначно подтверждают (*E*,*E*)-конфигурацию диена **2** и (*E*)-конфигурацию енина **1**.

Экспериментальная часть

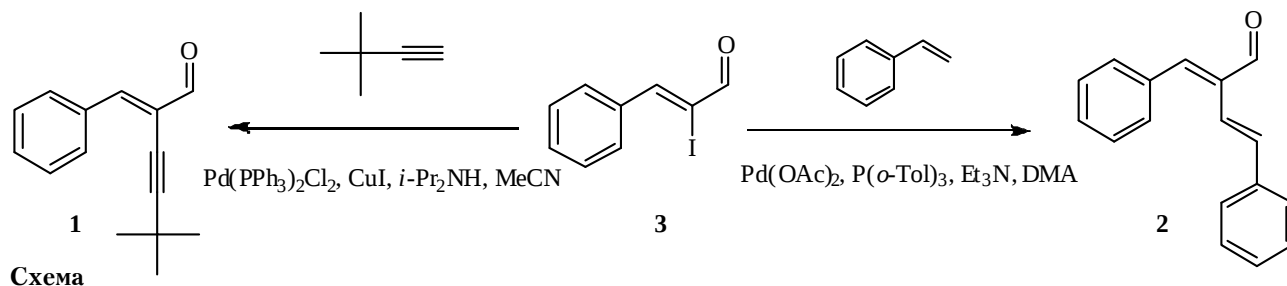
Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ на приборе AV-500 [500.13 (¹H) МГц и 125.76

МГц (¹³C)]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР измеряли относительно ТМС. Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–500 Да). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя 300 °С, температура ионизационной камеры 200 °С. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 300 °С со скоростью 10 °С/мин, затем при 300 °С в течение 5 мин, газ-носитель — гелий (1.1 мл/мин).

(2*Z*)-2-Иод-3-фенилпроп-2-еналь (**3**).

Смесь 1.32 г (0.01 моль) коричневого альдегида, 3.81 г (0.015 моль) иода, 1.66 г (0.012 ммоль) K₂CO₃ и 0.244 г (2 ммоль) DMAP в 40 мл смеси водного тетрагидрофурана (1:1) перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем реакционную смесь последовательно обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия и дихлорметаном (3 × 20 мл), объединенные органические фазы сушили MgSO₄ и концентрировали. Продукт реакции очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан—этилацетат, 9:1). Выход (**3**) 1.98 г (77%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.47–7.53 м (3H, CH_{аром.}), 7.98–8.02 м (2H, CH_{аром.}), 8.09 с (1H, C³H), 8.78 с (1H, C¹H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 105.8 (C²), 128.6 (2CH_{аром.}), 130.4 (2CH_{аром.}), 131.6 (CH_{аром.}), 134.0 (C_{аром.}), 155.8 (C³), 189.0 (C¹).

(2*E*,3*E*)-4-фенил-2-(фенилметилен)бут-3-еналь (**2**). Раствор 0.129 г (0.5 ммоль) винилиодида **3**, 2.2 мг (0.01 ммоль) Pd(OAc)₂, 6 мг (0.02 моль) P(*o*-Tol)₃, 0.057 г (0.55 ммоль) стирола и 0.152 г (1.5 ммоль) триэтиламина в 1 мл ДМА перемешивали в атмосфере аргона 6 ч при 100 °С до полной конверсии винилиодида **3** (контроль методом ГЖХ). Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом (4 × 2 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂,



гексан—этилацетат, 9:1). Выход (**2**) 0.088 г (75%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.99 д (1H, CH=, J 16.5 Гц), 7.25-7.56 м (11H, CH_{аром.}, CH=), 7.67 д (1H, CH=, J 16.5 Гц), 9.75 с (1H, C1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 119.26 (CH=), 126.82 (2CH_{аром.}), 128.24 (CH_{аром.}), 128.70 (2CH_{аром.}), 128.79 (2CH_{аром.}), 129.85 (CH_{аром.}), 130.32 (2CH_{аром.}), 135.09 (C_{аром.} или C²), 135.94 (CH=), 136.26 (C_{аром.} или C²), 137.36 (C_{аром.} или C²), 149.81 (CH=), 194.08 (C¹).

(2E)-5,5-диметил(фенилметилен)гекс-3-иналь (1). К суспензии 0.129 г (0.5 ммоль) винилиодида **3**, 5.7 мг (0.03 ммоль) CuI, 11 мг (0.015 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂ в 1 мл ацетонитрила прибавили 0.049 г (0.6 ммоль) 3,3-диметилбут-1-ина и 0.152 г (1.5 ммоль) диизопропил-

амин. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона, обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом (4 × 2 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан—этилацетат, 95:5). Выход (**1**) 0.090 г (85%), маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.38 с (9H, 3CH₃), 7.41 с (1H, CHPh), 7.42-7.45 м (3H, CH_{аром.}), 8.07-8.12 м (2H, CH_{аром.}), 9.53 с (1H, C¹H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.68 (C⁵), 30.64 (3CH₃), 73.30 (C³), 110.79 (C⁴), 123.34 (C²), 128.54 (2CH_{аром.}), 130.42 (2CH_{аром.}), 131.23 (CH_{аром.}), 134.34 (C_{аром.}), 150.35 (CHPh), 191.48 (C¹).

Литература

1. Corni J., Echeverria P.-G., Phansavath P., Ratovelomanana-Vidal V., Guerinet A., Cossy J. Heck Coupling Using a Vinylido-MIDA Boronate: An Efficient and Modular Access to Polyene Frameworks. // *Org. Lett.*— 2015.— V.17, №4.— Pp.948-951.
2. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез 1-[(2E,4E)-додека-2,4-диеноил]пиперидина // *Изв. высших учебных заведений. Хим. и хим. технол.*— 2011.— Т.54, №10.— С.97-99.
3. Negishi E., Huang Z., Wang G., Mohan S., Wang C., Hattori H. Recent Advances in Efficient and Selective Synthesis of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Alkenes via Pd-Catalyzed Alkenylation—Carbonyl Olefination Synergy // *Acc. Chem. Res.*— 2008.— V.41.— Pp.1474-1485.
4. Избаева А.У., Шахмаев Р.Н., Спирихин Л.В., Зорин В.В. Синтез метилового эфира 2(E),4(E)-додекадиеновой кислоты на основе реакции Хека // *Баш. хим. ж.*— 2009.— Т.16, №1.— С.30-31.
5. Beletskaya I.P., Cheprakov A.V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis // *Chem. Rev.*— 2000.— V.100.— Pp.3009-3066.
6. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез сарментина // *ЖОХ.*— 2011.— Т.81, №9.— С.1578-1580.
7. Шахмаев Р.Н., Чанышева А.Р., Ишбаева А.У., Вершинин С.С., Зорин В.В. Интенсификация реакций арилирования активированных олефинов 4-бромацетопеноном с использованием микроволнового излучения // *ЖОрХ.*— 2010.— Т.46, №3.— С.459-460.
8. Chinchilla R., Najera C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry // *Chem. Rev.*— 2007.— V.107.— Pp.874-922.
9. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Васильева А.Н., Зорин В.В. Однореакторный синтез N-2,4-ениновых циклических аминов // *ЖОХ.*— 2019.— Т.89, №3.— С.472-474.

References

1. Corni J., Echeverria P.-G., Phansavath P., Ratovelomanana-Vidal V., Guerinet A., Cossy J. [Heck Coupling Using a Vinylido-MIDA Boronate: An Efficient and Modular Access to Polyene Frameworks]. *Org. Lett.*, 2015, vol.17, no.4, pp.948-951. doi: 10.1021/acs.orglett.5b00042.
2. Shakhmaev R.N., Ishbaeva A.U., Zorin V.V. Pd-kataliziruemyi sintez 1-[(2E,4E)-dodeka-2,4-dienoil]piperidina [Pd-Catalyzed Synthesis of 1-[(2E,4E)-dodeca-2,4-dienoyl]piperidine]. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya* [News of higher educational institutions. Chemistry and chemical technology], 2011, vol.54, no.10, pp.97-99.
3. Negishi E., Huang Z., Wang G., Mohan S., Wang C., Hattori H. [Recent Advances in Efficient and Selective Synthesis of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Alkenes via Pd-Catalyzed Alkenylation—Carbonyl Olefination Synergy]. *Acc. Chem. Res.*, 2008, vol.41, pp.1474-1485. doi: 10.1021/ar800038e.
4. Izibaeva A.Y., Shakhmaev R.N., Spirikhin L.V., Zorin V.V. Sintez metilovogo эфира 2(E),4(E)-dodekadienovoi kisloty na osnove reaktsii Kheka [Synthesis of methyl ester 2(E),4(E)-dodecadienoic acid based on Heck reaction]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2009, vol.16, no.1, pp.30-31.
5. Beletskaya I.P., Cheprakov A.V. [The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis]. *Chem. Rev.*, 2000, vol.100, pp.3009-3066. doi: 10.1021/cr9903048.
6. Shakhmaev R.N., Ishbaeva A.U., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Stereoselective synthesis of sarmentine]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2011, vol. 81, no.9, pp.1915-1917. doi: 10.1134/S1070363211090337.
7. Shakhmaev R.N., Chanysheva A.R., Ishbaeva A.U., Vershinin S.S., Zorin V.V. [Microwave enhancement of arylation of activated olefins with 4-bromoacetophenone]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol.46, no.3, pp.455-456. doi: 10.1134/S1070428010030280.

10. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. Pd-Cu-катализируемый синтез алк-5-ен-7-ин-2-онов // ЖОХ.— 2018.— Т.88, №10.— С.1711-1713.
11. Игнатишина М.Г., Хлебникова П.С., Закариева Г.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез этил (2*E*,4*Z*)-6-фенил-4-(фенилметилиден)гекс-2-ен-5-иноата // Баш. хим. ж.— 2021.— Т.28, №1.— С.5-7.
12. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More / Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M.— N.-Y.: Wiley-VCH, 2014.— 1576 p.
13. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. Fe-катализируемый синтез метил-(2*E*,4*Z*)-дека-2,4-диеноата — компонента половых феромонов гравера обыкновенного и фасоловой зерновки // ЖОХ.— 2017.— Т.87, №7.— С.1211-1213.
14. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-катализируемое кросс-сочетание 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с втор-бутилмагнийбромидом // ЖОХ.— 2014.— Т.84, №8.— С.1394-1396.
15. Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis. Ed. E. Negishi. N.-Y.: Wiley interscience, 2002.— 3424 p.
16. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Akimova D.A., Zorin V.V. Stereoselective Synthesis of Pear Ester // Chem. Nat. Compd.— 2017.— V.53, №6.— Pp.1017-1019.
17. Bradford T.A., Payne A.D., Willis A.C., Paddon-Row M.N., Sherburn M.S. Practical Synthesis and Reactivity of [3]Dendralene. // J. Org. Chem.— 2010.— V.75, №2.— Pp.491-494.
18. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable retention or inversion of olefin geometry // Tetrahedron Lett.— 2020.— V.61, №10.— P.151565.
19. Sherburn M.S. Preparation and Synthetic Value of π -Bond-Rich Branched Hydrocarbons // Acc. Chem. Res.— 2015.— V.48, №7.— Pp.1961-1970.
8. Chinchilla R., Najera C. [The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry]. *Chem. Rev.*, 2007, vol.107, pp. 874-922. doi: 10.1021/cr050992x.
9. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Vasilyeva A.N., Zorin V.V. [One-pot synthesis of N-2,4-enyne cyclic amines]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2019, vol.89, pp.540-542. doi: 10.1134/S1070363219030289.
10. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Abdullina E.A., Zorin V.V. [Pd-Cu-catalyzed synthesis of alk-5-en-7-yn-2-ones]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2018, vol.88, pp.2197-2199. doi: 10.1134/S1070363218100274.
11. Ignatishina M.G., Khlebnikova P.S., Zakariyeva G.R., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. Stereona-pravlenyy sintez etil (2*E*,4*Z*)-6-fenil-4-(fenilmetiliden)gecs-2-en-5-inoata [Stereodirected synthesis of ethyl (2*E*,4*Z*)-6-phenyl-4-(phenylmethylidene)hex-2-en-5-ynoate]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2021, vol.28, no.1, pp.5-7. doi: 10.17122/bcj-2021-1-5-7.
12. [Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More]. Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. New-York, Wiley-VCH Publ., 2014, 1576 p.
13. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. [Fe-catalyzed synthesis of methyl-(2*E*,4*Z*)-deca-2,4-dienoate, a component of sex pheromones of *Pityogenes chalcographus* and *Acanthoscelides obtectus*]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2017, vol.87, no.7, pp.1638-1640. doi: 10.1134/S1070363217070325.
14. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. Fe-catalyzed cross-coupling of 3-chloroprop-2-en-1-ylamines with sec-butylmagnesium bromide]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2014, vol.84, no.8, pp.1638-1640. doi: 10.1134/S1070363214080349.
15. [Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis]. Ed. E. Negishi. New-York, Wiley Interscience Publ., 2002, 3424 p.
16. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Akimova D.A., Zorin V.V. [Stereoselective Synthesis of Pear Ester]. *Chem. Nat. Compd.*, 2017, vol.53, no.6, pp.1017-1019. doi: 10.1007/s10600-017-2191-0.
17. Bradford T.A., Payne A.D., Willis A.C., Paddon-Row M.N., Sherburn M.S. [Practical Synthesis and Reactivity of [3]Dendralene]. *J. Org. Chem.*, 2010, vol.75, no.2, pp.491-494. doi: 10.1021/jo9024557.
18. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. [Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable retention or inversion of olefin geometry]. *Tetrahedron Lett.*, 2020, vol.61, no.10, 151565. doi: 10.1016/j.tetlet.2019.151565.
19. Sherburn M.S. [Preparation and Synthetic Value of π -Bond-Rich Branched Hydrocarbons]. *Acc. Chem. Res.*, 2015, vol.48, no.7, pp.1961-1970. doi: 10.1021/acs.accounts.5b00242.