

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

## Pd/Cu-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ (2E)-2-БЕНЗИЛИДЕНДЕЦ-3-ИНАЛЯ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,  
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств  
450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: biochem@rusoil.net

M. G. Ignatishina, A. R. Suleimanova, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin

## Pd/Cu-CATALYZED SYNTHESIS OF (2E)-2-BENZYLIDENEDEC-3-YNAL

Ufa State Petroleum Technological University  
1, Kosmonavtov Str., 450062, Ufa, Russia; e-mail: biochem@rusoil.net

На основе Pd/Cu-катализируемого алкинилирования (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еня осуществлен стереоселективный синтез (2E)-2-бензилидендец-3-иналя, перспективного предшественника некоторых регуляторов роста растений и хромофоров. Исходный (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь получен бромированием доступного коричневого альдегида молекулярным бромом с последующим дегидробромированием под действием триэтиламина. Его кросс-сочетание с окт-1-ином в присутствии каталитической системы Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CuI и диизопропиламина в качестве основания в ацетонитриле при комнатной температуре с высоким выходом (73%) дает целевой (2E)-2-бензилидендец-3-иналь.

**Ключевые слова:** (2E)-2-бензилидендец-3-иналь; енины; коричный альдегид; кросс-сочетание.

Функционально замещенные сопряженные ениновые соединения широко распространены в природе, обладают различным фармакологическим действием (в том числе противораковым) и используются для получения лекарственных субстанций, феромонов и других практически значимых соединений<sup>1–5</sup>. Биологическая активность енинов зависит от изомерной чистоты, в связи с чем особое внимание уделяется разработке стереонаправленных методов их синтеза. В настоящее время для получения подобных ненасыщенных соединений наиболее часто применяют металлокатализируемое кросс-сочетание винилгалогенидов с металлорганическими соединениями<sup>6–9</sup> и алкинами (реакция Соногашира)<sup>10–12</sup>.

Based on Pd/Cu-catalyzed alkynylation of (2Z)-2-bromo-3-phenylprop-2-enal a stereoselective synthesis of (2E)-2-benzylidenedec-3-ynal, a promising precursor of some plant growth regulators and chromophores, is realized. The initial (2Z)-2-bromo-3-phenylprop-2-enal was prepared by bromination available cinnamaldehyde with molecular bromine, followed by dehydrobromination with triethylamine. Its cross-coupling with oct-1-yne in the presence of a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CuI catalytic system and diisopropylamine as a base in acetonitrile at room temperature gives the desired (2E)-2-benzylidenedec-3-ynal in a high yield (73%).

**Key words:** (2E)-2-benzylidenedec-3-ynal; cinnamaldehyde; cross-coupling; enynes.

Нами осуществлен стереонаправленный синтез (2E)-2-бензилидендец-3-иналя (**1**) — перспективного предшественника некоторых хромофоров и регуляторов роста растений<sup>13,14</sup>. Основной проблемой при получении подобных структур является стереоселективное создание C<sub>sp2</sub>-C<sub>sp</sub>-связи в присутствии весьма реакционноспособной альдегидной группы. Бромирование доступного коричневого альдегида **2** молекулярным бромом и последующее дегидробромирование под действием триэтиламина дает смесь (E)- и (Z)-изомеров 2-бром-3-фенилпроп-2-еня (по данным ЯМР и ХМС). Быстрая изомеризация при комнатной температуре приводит к исключительно образованию более термодинамически устойчивого (Z)-изомера **3**. Кросс-сочетание последнего с окт-

Дата поступления 27.03.19

1-ином в присутствии каталитической системы  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$  и диизопропил-амина в качестве основания в ацетонитриле при комнатной температуре с высоким выходом (73%) дает целевой (2*E*)-2-бензилидендец-3-иналь (1). Для успешного протекания реакции критичными являются тип Pd-катализатора и основания (схема 1). Применение более объемных лигандов [ $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ , XPhos, BINAP] сильно замедляет скорость реакции, а использование других аминов ( $\text{Et}_3\text{N}$ , пиперидин, диизопропил-этиламин) приводит к снижению выхода целевого продукта. Реакция протекает с высокой стереоселективностью, изомерная чистота енина 1 превышает 99%.

Структура и стереохимическая чистота полученных соединений была подтверждена высокоэффективным ГЖХ-анализом, данными ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны в  $\text{CDCl}_3$  на приборе AV-500 [500.13 ( $^1\text{H}$ ) МГц и 125.76 МГц ( $^{13}\text{C}$ )]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  измеряли относительно ТМС, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  относительно сигнала растворителя ( $\delta_{\text{C}}$  77.00 м.д.). 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 15 мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

**(2*Z*)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь (3).** К раствору 1.0 г (7.56 ммоль) коричневого альдегида 2 в 10 мл дихлорметана при 0 °С медленно по каплям добавляли 1.55 г (9.7 ммоль)  $\text{Br}_2$  и перешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 1.31 г (12.9

ммоль) триэтиламина и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , сушили  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Сырой продукт очищали перекристаллизацией в гексане. Выход 1.30 г (81%), светло-желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.46–7.52 м (3H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 7.90 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 7.99–8.02 м (2H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 9.34 с (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 124.23 ( $\text{C}^2$ ), 128.76 ( $2\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 130.94 ( $2\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 131.59 ( $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 132.89 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 149.20 ( $\text{C}^3$ ), 187.06 ( $\text{C}^1$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 212(26) и 210(26) [ $\text{M}$ ] $^+$ , 211(43), 209(45), 131(28), 103(100), 102(72), 78(41), 77(75), 76(29), 51(49), 50(28).

### **(2*E*)-2-бензилидендец-3-иналь (1).**

К суспензии 0.15 г (0.71 ммоль) винилбромида 3.8 мг (0.043 ммоль)  $\text{CuI}$ , 15 мг (0.021 ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  в 1 мл ацетонитрила прибавили 0.086 г (0.78 ммоль) окт-1-ина и 0.216 г (2.13 ммоль) диизопропиламина. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона и обрабатывали этилацетатом (3 мл) и водой (3 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , гексан–этилацетат, 95:5). Выход 0.125 г (73%), маслообразное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.90 т (3H,  $\text{C}^{10}\text{H}_3$ ,  $J$  7 Гц), 1.28–1.36 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.46–1.52 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64–1.70 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.56 т (2H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $J$  7 Гц), 7.42 с (1H,  $\text{CHPh}$ ), 7.43–7.46 м (3H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 8.08–8.11 м (2H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 9.55 с (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 14.01 ( $\text{C}^{10}$ ), 20.03 ( $\text{C}^5$ ), 22.52 ( $\text{C}^9$ ), 28.31 ( $\text{CH}_2$ ), 28.66 ( $\text{CH}_2$ ), 31.33 ( $\text{C}^8$ ), 74.29 ( $\text{C}^3$ ), 100.54 ( $\text{C}^4$ ), 123.45 ( $\text{C}^2$ ), 128.61 ( $2\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 130.37 ( $2\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 131.28 ( $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 134.21 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 151.00 ( $\text{C}_{\text{CHPh}}$ ), 191.82 ( $\text{C}^1$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 240(10) [ $\text{M}$ ] $^+$ , 170(15), 169 (100), 155(15), 141(67), 139(17), 128(27), 115(49), 91(21), 41(20).

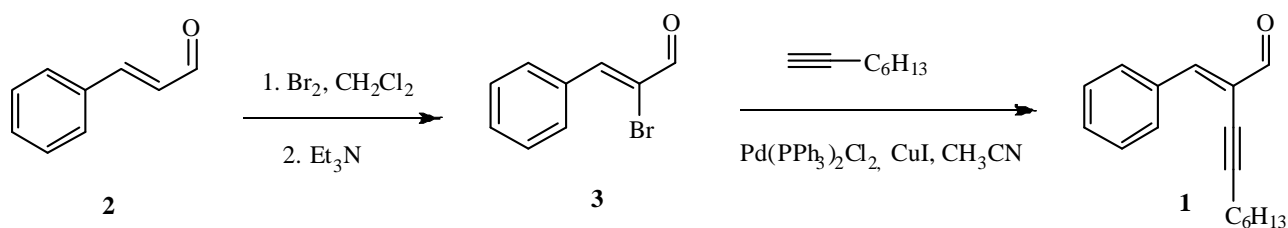


Схема 1

## Литература

1. Mejia E.J., Magranet L.B., De Voogd N.J., TenDyke K., Qiu D., Shen Y.Y., Zhou Z., Crews P. Structures and Cytotoxic Evaluation of New and Known Acyclic Ene-Ynes from an American Samoa Petrosia sp. Sponge // *J. Nat. Prod.*— 2013.— V.76, №3.— Pp.425-432.
2. Nussbaumer P., Leitner I., Mraz K., Stutz A. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Side-Chain-Substituted Analogs of the Allylamine Antimycotic Terbinafine Lacking the Central Amino Function // *J. Med. Chem.*— 1995.— V.38.— Pp.1831-1836.
3. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V. Synthesis of (4E,6Z)-Hexadeca-4,6-dien-1-ol and Its Acetate — Components of The Sex Pheromone of Stathmopoda masinissa // *Chemistry of Natural Compounds.*— 2015.— T.51, №1.— С.127-129.
4. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез этил-(4E)-тридец-4-ен-6-иноата // *ЖОХ.*— 2013.— Т.83, №1.— С.156-157.
5. Nicolaou K.C., Dai W.-M. Chemistry and Biology of the Eneidyne Anticancer Antibiotics // *Angew. Chem. Int. Ed.*— 1991.— V.30, №11.— Pp.1387-1416.
6. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More / Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. N.-Y.: Wiley-VCH, 2014.— 1576 p.
7. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Альтернативный синтез альверина // *ЖОРХ.*— 2017.— Т.53, №6.— С.818-820.
8. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-Катализируемый синтез флунаризина и его (Z)-изомера // *ЖОХ.*— 2016.— Т.86, №8.— С.1395-1398.
9. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. Fe-Catalyzed Synthesis of (13Z)-Eicos-13-en-10-one, the Main Sex Pheromone Component of *Carposina niponensis* // *Chem. Nat. Compd.*— 2017.— T.53, №1.— С.128-131.
10. Chinchilla R., Najera C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry // *Chem. Rev.*— 2007.— V.107.— Pp.874-922.
11. Negishi E.I., Anastasia L. Palladium-Catalyzed Alkynylation // *Chem. Rev.*— 2003.— V.103.— Pp.1979-2018.
12. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез 2-алкинилпроизводных 19 $\beta$ ,28-эпоксид-18 $\alpha$ -олеан-1-ен-3-она // *ЖОРХ.*— 2017.— Т.53, №11.— С.1668-1672.
13. Пат. № 2016160246 JP. Cis cinnamic acid analog and gravitropism modifier / Fujii Y., Wasano N., Tamura N., Shindo M., Matsumoto K. // <https://worldwide.espacenet.com>.— 2016.
14. Pahadi N.K., Camacho D.H., Nakamura I., Yamamoto Y. Palladium-Catalyzed Dimerization of Conjugated Dienes: Synthesis of (E)-1,2-Divinyl-diethynylethenes Having Donor and Acceptor Chromophores at the Terminus of Alkyne // *J. Org. Chem.*— 2006.— V.71, №3.— Pp.1152-1155.

## References

1. Mejia E.J., Magranet L.B., De Voogd N.J., TenDyke K., Qiu D., Shen Y.Y., Zhou Z., Crews P. [Structures and Cytotoxic Evaluation of New and Known Acyclic Ene-Ynes from an American Samoa Petrosia sp. Sponge]. *J. Nat. Prod.*, 2013, vol.76, no.3, pp.425-432. doi: 10.1021/np3008446.
2. Nussbaumer P., Leitner I., Mraz K., Stutz A. [Synthesis and Structure-Activity Relationships of Side-Chain-Substituted Analogs of the Allylamine Antimycotic Terbinafine Lacking the Central Amino Function]. *J. Med. Chem.*, 1995, vol.38, pp.1831-1836. doi:10.1021/jm00010a029.
3. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V. [Synthesis of (4E,6Z)-Hexadeca-4,6-dien-1-ol and Its Acetate — Components of The Sex Pheromone of Stathmopoda masinissa]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2015, vol. 51, no.1, pp.127-129. doi: 10.1007/s10600-015-1217-8.
4. Sunagatullina A.Sh., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. [Synthesis of ethyl-(4E)-tridec-4-ene-6-ynoate]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2013, vol.83, no.1, pp.148-149. doi: 10.1134/S1070363213010313.
5. Nicolaou K.C., Dai W.M. [Chemistry and Biology of the Eneidyne Anticancer Antibiotics]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1991, vol.30, no.11, pp.1387-1416. doi: 10.1002/anie.199113873.
6. [Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More]. Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. N.-Y., Wiley-VCH, 2014, 1576 p.
7. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Alternative synthesis of alverine]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol.53, no.6, pp.832-835. doi:10.1134/S1070428017060045.
8. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Fe-catalyzed synthesis of flunarizine and its (Z)-isomer]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol.86, no.8, pp.1969-1972. doi: 10.1134/S107036321608034X.
9. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. [Fe-Catalyzed synthesis of (13Z)-eicos-13-en-10-one, the main sex pheromone component of *Carposina niponensis*]. *Chem. Nat. Compd.*, 2017, vol.53, no.1, pp.128-131. doi:10.1007/s10600-017-1925-3.
10. 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.
11. Negishi E.I., Anastasia L. [Palladium-Catalyzed Alkynylation]. *Chem. Rev.*, 2003, vol.103, pp.1979-2018. doi:10.1021/cr020377i.
12. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Abdullina E.A., Zorin V.V. [Pd-catalyzed synthesis of 2-alkynyl derivatives of 19 $\beta$ ,28-epoxy-18 $\alpha$ -olean-1-en-3-one]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol.53, no.11, pp.1705-1709. doi: 10.1134/S1070428017110173.
13. Fujii Y., Wasano N., Tamura N., Shindo M., Matsumoto K. [Cis cinnamic acid analog and gravitropism modifier]. Patent JP no.2016160246, 2016.
14. Pahadi N. K., Camacho D. H., Nakamura I., Yamamoto Y. [Palladium-Catalyzed Dimerization of Conjugated Dienes: Synthesis of (E)-1,2-Divinyl-diethynylethenes Having Donor and Acceptor Chromophores at the Terminus of Alkyne]. *J. Org. Chem.*, 2006, vol.71, no.3, pp. 1152-1155. doi: 10.1021/jo052262v.