

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.)

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ (2E)-2-БЕНЗИЛИДЕН-5-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛГЕКС-3-ИНАЛЯ

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

STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF (2E)-2-BENZYLIDENE-5-HYDROXY-5-METHYLHEX-3-YNAL

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

На основе Pd/Cu-катализируемого сочетания (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь с 2-метилбут-3-ин-2-олом осуществлен стереоселективный синтез (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналя. Исходный (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь получен бромированием/дегидробромированием доступного коричневого альдегида под действием молекулярного брома и триэтиламина. Его кросс-сочетание с 2-метилбут-3-ин-2-олом в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI и диизопропиламина в качестве основания в ацетонитриле при комнатной температуре дает целевой (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналь с высоким выходом (84%) и стереоселективностью (99%).

Ключевые слова: (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналь; енины; кросс-сочетание; реакция Соногашира.

A stereoselective synthesis of (2E)-2-benzylidene-5-hydroxy-5-methylhex-3-ynal was carried out based on the Pd/Cu-catalyzed coupling of (2Z)-2-bromo-3-phenylprop-2-enal with 2-methylbut-3-yn-2-ol. The starting (2Z)-2-bromo-3-phenylprop-2-enal was obtained by bromination/dehydrobromination of available cinnamaldehyde with molecular bromine and triethylamine. Its cross-coupling with 2-methylbut-3-yn-2-ol in the presence of the Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI catalytic system and diisopropylamine as a base in acetonitrile at room temperature gives the desired (2E)-2-benzylidene-5-hydroxy-5-methylhex-3-ynal with high yield (84%) and stereoselectivity (99%).

Key words: cross-coupling; 2(E)-2-benzylidene-5-hydroxy-5-methylhex-3-ynal; enynes; Sonogashira reaction.

Сопряженные енины и диены часто встречаются в природе, обладают разнообразной биологической активностью и широко используются в синтезе лекарственных субстанций, пестицидов и других практически значимых соединений¹⁻⁴. В настоящее время для стереоселективного получения этих ненасыщенных соединений применяют металлокатализируемые реакции сочетания винилгалогенидов с алкинами (реакция Соногашира)⁵⁻⁷ и металлоорганическими соединениями⁸⁻¹².

Нами исследована возможность стереонаправленного синтеза (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналя (**1**) – перспективного предшественника регуляторов роста растений и хромофоров^{13, 14}. Кроме того, щелочное деацетонирование **1** приводит к ценному строительному

блоку (2E)-2-бензилиденбут-3-иналю^{15, 16}. Основной проблемой при получении подобных структур является стереоселективное создание C_{sp2}-C_{sp}-связи в присутствии весьма реакционноспособной альдегидной группы. Бромирование/дегидробромирование доступного коричневого альдегида (**2**) под действием молекулярного брома и триэтиламина дает смесь (E)- и (Z)-изомеров 2-бром-3-фенилпроп-2-еналь (по данным ЯМР и ХМС). Быстрая изомеризация при комнатной температуре приводит к образованию более термодинамически устойчивого (Z)-изомера (**3**) с высокой стереохимической чистотой¹⁷. Кросс-сочетание последнего с 2-метилбут-3-ин-2-олом в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI и диизопропиламина в качестве основания в ацетонитриле при комнатной температуре дает целевой (2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метил-

Дата поступления 11.12.21

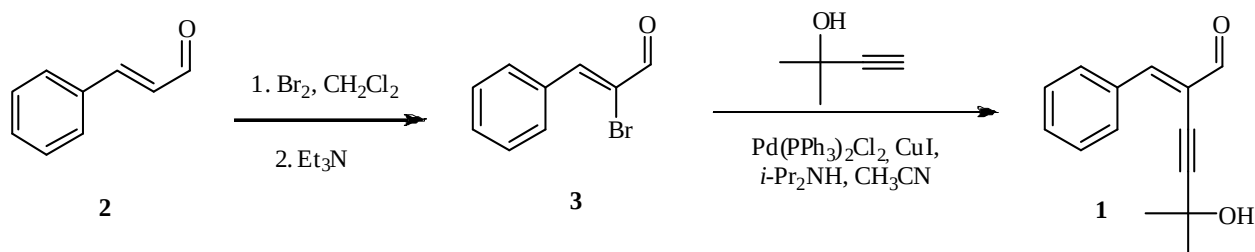


Схема 1

гекс-3-иналь (1) с 84% выходом (схема 1). Реакция протекает с высокой стереоселективностью, изомерная чистота енина **1** превышает 99%.

Структура и изомерная чистота полученных соединений была подтверждена данными ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективного ГЖХ-анализа.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе AV-500 [500.13 (^1H) МГц и 125.76 МГц (^{13}C)]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H измеряли относительно ТМС, в спектрах ЯМР ^{13}C относительно сигнала растворителя (δ_{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 $\times$ 0.25 мм $\times$ 0.25 мкм), температура испарителя 300 $^\circ\text{C}$, температура ионизационной камеры 200 $^\circ\text{C}$. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 300 $^\circ\text{C}$ со скоростью 10 $^\circ\text{C}/\text{мин}$, затем при 300 $^\circ\text{C}$ в течение 15 мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

(2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь (3). К раствору 1.0 г (7.56 ммоль) коричневого альдегида (**2**) в 10 мл дихлорметана при 0 $^\circ\text{C}$ медленно по каплям добавляли 1.55 г (9.7 ммоль) 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 MgSO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали перекристаллизацией в гек-

сане. Выход 1.30 г (81%), светло-желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.46–7.52 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.90 с (1H, C^3H), 7.99–8.02 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 9.34 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 124.23 (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 (C^3), 187.06 (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).

(2E)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналь (1). К суспензии 0.15 г (0.71 ммоль) винилбромида 3.8 мг (0.043 ммоль) CuI , 15 мг (0.021 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в 1 мл ацетонитрила прибавили 0.072 г (0.85 ммоль) 2-метилбут-3-ин-2-ола и 0.216 г (2.13 ммоль) диизопропиламина. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона, обрабатывали водой (3 мл) и этилацетатом (3 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 2 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили MgSO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан-этилацетат, 7:3). Выход 0.128 г (84%), маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.67 с (6H, CH_3), 7.45 с (1H, CHPh), 7.46–7.48 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.04–8.09 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 9.53 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 31.04 (2CH_3), 65.56 (C^5), 75.60 (C^3), 106.20 (C^4), 122.36 (C^2), 128.75 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 130.62 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.74 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 133.90 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 152.17 (CHPh), 191.52 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214(1) $[\text{M}]^+$, 129 (6), 128(10), 115(7), 78(9), 77(9), 63(6), 51(11), 43(100), 41(5), 39(11).

Литература

- 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.
- Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable

References

- 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.
- 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.
3. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. Fe-катализируемый синтез метил-(2E,4Z)-дека-2,4-диеноата – компонента половых феромонов гравера обыкновенного и фасоловой зерновки // *ЖОХ.* – 2017. – Т.87, №7. – С.1211-1213.
 4. 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.
 5. Chinchilla R., Najera C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry // *Chem. Rev.* – 2007. – V.107. – Pp.874-922.
 6. 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.
 7. 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.
 8. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More / Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. – N.-Y.: Wiley-VCH, 2014. – 1576 p.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis. Ed. E. Negishi. – N.-Y.: Wiley interscience, 2002. – 3424 p.
 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.
 15. Xu K., Sun S., Zhang G., Yang F., Wu Y. One-pot synthesis of unsymmetrical diarylacetylenes via Sonogashira/deacetonation/Sonogashira cross-coupling of two different aryl chlorides with 2-methyl-3-butyne-2-ol // *RSC Adv.* – 2014. – V.4. – Pp.32643-32646.
 16. Li W., Zhang J. Phosphine-mediated regio- and stereoselective hydrocarboxylation of Enynes // *Org. Lett.* – 2014. – V.16. – Pp.162-165.
 17. Игнатишина М.Г., Климина Е.В., Хлебникова П.С., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез (E)-2-((E)-бензилиден)-4-фенилбут-3-енала // *Баш. хим. ж.* – 2020. – Т.27, №4. – С.4-7.
 - retention or inversion of olefin geometry]. *Tetrahedron Lett.*, 2020, vol.61, no.10, 151565.
 3. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. [Fe-catalyzed synthesis of methyl-(2E,4Z)-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.
 4. 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.
 5. Chinchilla R., Najera C. [The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry]. *Chem. Rev.*, 2007, vol.107, pp. 874-922.
 6. 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, no.10, pp.2197-2199.
 7. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Vasilyeva A.N., Zorin V.V. [One-pot synthesis of N-2,4-enyne cyclic amines]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2019, vol.89, no.3, pp.540-542.
 8. [Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More]. Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. New-York, Wiley-VCH Publ., 2014, 1576 p.
 9. 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.
 10. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., 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.
 11. Shakhmaev R.N., Ishbaeva A.U., Zorin V.V. *Pd-kataliziruyemyi sintez 1-[(2E,4E)-dodeka-2,4-dienoil]piperidina* [Pd-Catalyzed Synthesis of 1-[(2E,4E)-dodeca-2,4-dienoyl]piperidine]. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Seriya «Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya»* [Russian Journal of Chemistry and Chemical Technology], 2011, vol.54, no.10, pp.97-99.
 12. [Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis]. Ed. E. Negishi. New-York, Wiley interscience Publ., 2002, 3424 p.
 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.
 15. Xu K., Sun S., Zhang G., Yang F., Wu Y. [One-pot synthesis of unsymmetrical diarylacetylenes via Sonogashira/deacetonation/Sonogashira cross-coupling of two different aryl chlorides with 2-methyl-3-butyne-2-ol]. *RSC Adv.*, 2014, vol.4, pp.32643-32646.
 16. Li W., Zhang J. [Phosphine-mediated regio- and stereoselective hydrocarboxylation of Enynes]. *Org. Lett.*, 2014, vol.16, pp.162-165.
 17. Ignatishina M.G., Klimina E.V., Khlebnikova P.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. *Pd-kataliziruyemyi sintez (E)-2-((E)-benziliden)-4-fenilbut-3-enalya* [Pd-catalyzed synthesis of (E)-2-((E)-benzylidene)-4-phenylbut-3-enal]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2020, vol.27, no.4, pp.4-7.