

Л. С. Хасанова (к.х.н., н.с.), В. А. Егоров (к.х.н., с.н.с.), Ф. А. Гималова (д.х.н., проф., в.н.с.)

СИНТЕЗ ЭТИЛ 4-ГИДРОКСИПЕНТ-2-ИНОАТА

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, лаборатория синтеза низкомолекулярных биорегуляторов
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: fangim@anrb.ru

L. S. Khasanova, V. A. Egorov, F. A. Gimalova

SYNTHESIS OF 4-HYDROXYPENT-2-INOATE

Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences
71, Oktyabrya Prospekt Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: fangim@anrb.ru

Взаимодействием литийпроизводного этилового эфира пропиоловой кислоты, генерированного действием литийдиизопропиламида, с уксусным альдегидом в тетрагидрофуране при (–78) °C получены этил 4-гидроксипент-2-иноат, этил (2*Z*)-2-(диизопропиламино)-4-оксгекс-2-ен-5-иноат и этил (2*E*)-3-(диизопропиламино)акрилат в различных соотношениях. Проведение реакции действием *n*-бутиллития без диизопропиламина в смеси ТГФ–диэтиловый эфир–пентан при (–100) °C привело к получению целевого этил 4-гидроксипент-2-иноата с выходом 60%.

Ключевые слова: ацетальдегид; диизопропиламид лития; реакции конденсации; синтез; этилпропионат; этил 4-гидроксипент-2-иноат.

Interaction of ethyl propiolate lithium derivative generated by the action of lithium diisopropylamide, with acetaldehyde depending upon the reaction conditions leads to the mixture of ethyl 4-hydroxy-pent-2-ynoate, ethyl (2*Z*)-2-(diisopropylamino)-4-oxohexyl-2-ene-5-ynoate and ethyl (2*E*)-3-(diisopropylamino)acrylate in various ratios. Carrying out the reaction by the action of *n*-butyllithium without diisopropylamine in a THF – diethyl ether – pentane mixture at (–100) °C led to the target ethyl 4-hydroxypent-2-inoate in 60% yield.

Key words: acetaldehyde; condensation reactions; ethyl propiolate; ethyl 4-hydroxypent-2-inoate; lithium diisopropylamide, synthesis.

Работа выполнена по теме №АААА-А20-120012090021-4 госзадания УФИХ УФИЦ РАН.

The work was done with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia within the basic part of the state task in the field of scientific activity (reg. no. АААА-А20-120012090021-4).

В ряду антибиотиков *beta*-лактамового ряда представители карбапенемов известны как наиболее эффективные и низкотоксичные антибиотики широкого спектра действия^{1,2}.

В синтезе карбапенемов одним из основных блоков является бициклический предшественник **2** (схема 1), для построения которого разработаны различные подходы^{3–6}, в т.ч. внутримолекулярная N–C-циклизация боковой цепи, содержащей ацетиленовую двойную связь⁷.

Ранее нами был осуществлен синтез азетидинового блока **3** на основе пропаргилового спирта⁸. С целью получения нового ацетиленового блока **4**, содержащего более подходя-

щую карбоксильную группу и необходимого в запланированных нами подходах к карбапенемам, мы исследовали реакции литийпроизводного этилпропиолата, генерируемого в ТГФ при (–78) °C действием диизопропиламида лития (LDA), с ацетальдегидом. При этом наряду с основным продуктом **4** были выделены минорные соединения **5** и **6** (схема 2).

Попытка наработки гидроксиэфира **4** в вышеуказанных условиях приводила с низким выходом к сумме различающихся соотношением соединений **4–6**. Селективность была достигнута использованием для генерирования литийпроизводного этилпропиолата раствора *n*-BuLi без добавления диизопропиламина и проведением реакции при (–100) °C в смеси

Дата поступления 05.08.21

ТГФ-диэтиловый эфир-пентан ⁹, реакцию массу разлагали добавлением Me_3SiCl , выход целевого соединения **4** составил ~60% (схема 2).

Таким образом, был получен ценный блок для построения боковой цепи 1-метилкарбапенемов с приемлемым выходом. Следует отметить, что кроме целевого соединения **4** представляет интерес также функционализированный енинон **5**, прежде всего скрытым синтетическим потенциалом.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IR Prestige-21» в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AVANCE-500 [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 или ацетон- d_6 , в спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 , ацетон- d_6 (C 77.00 и 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ^1H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl_3 , ацетон- d_6 (H 7.27 и 2.07 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA 3000». Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на

ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент — ацетонитрил/вода (95/5)) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты или щелочным раствором KMnO_4 . Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (30-60 г адсорбента на 1.0 г вещества).

Взаимодействие Li-производного этилпропиолата с ацетальдегидом.

1) К охлажденному до $(-78)^\circ\text{C}$ раствору 0.85 мл (6.10 ммоль) $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ в 10 мл безводного ТГФ при перемешивании добавляли 4.96 мл (6.1 ммоль) 1.24 М раствора BuLi в гексане, реакцию смесь перемешивали 30 мин при $(-30)^\circ\text{C}$, затем массу снова охлаждали до $(-78)^\circ\text{C}$ и по каплям добавляли раствор 0.5 г (5.1 ммоль) этилпропиолата в 5 мл абсолютного ТГФ, реакцию смесь перемешивали 10 мин при $(-78)^\circ\text{C}$ и 30 мин при $(-20)^\circ\text{C}$. Затем массу снова охлаждали до

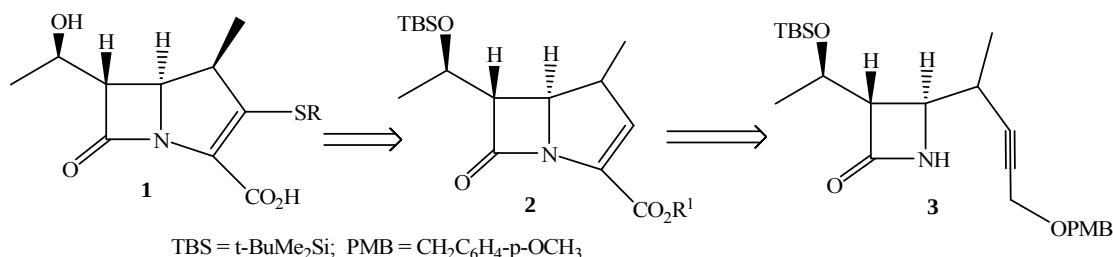


Схема 1

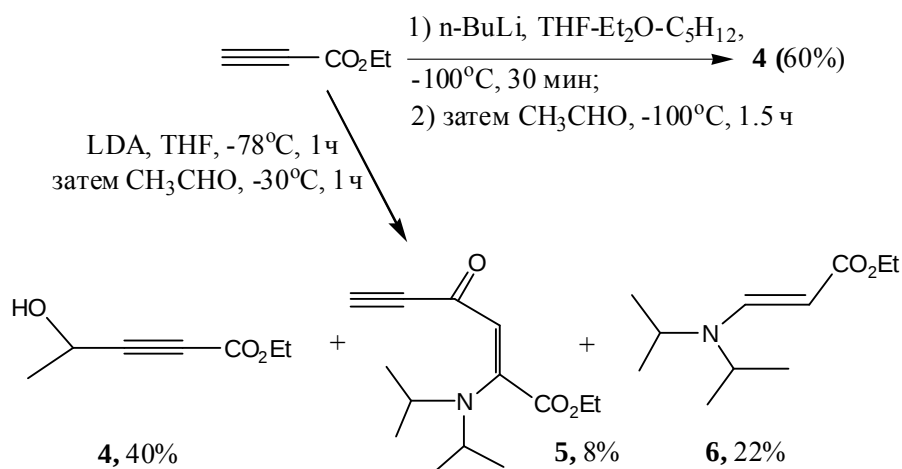


Схема 2

(–78) °C и добавляли по каплям раствор 0.34 мл (6.1 ммоль) ацетальдегида, реакционную смесь перемешивали 30 мин при (–78) °C, затем 1 ч при (–40) °C, разлагали добавлением 3–4 мл насыщенного раствора NH₄Cl, ТГФ упарили. Продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 10 мл), объединенные экстракты сушили MgSO₄, упарили, остаток делили колоночной хроматографией на SiO₂. Получили 0.30 г (40%) соединения **4**, 90 мг (8%) амида **5** и 0.13 г (22%) акриламида **6**.

2) К раствору 0.3 г (3.06 ммоль) этилпропиолата в 10 мл смеси ТГФ–диэтиловый эфир–пентан (4:1:1), охлажденной до (–100) °C, по каплям прибавляли 2.7 мл (3.3 ммоль) 1.24 М раствора *n*-BuLi в гексане, реакционную массу перемешивали 10 мин при этой температуре. Затем к смеси добавляли по каплям 0.18 мл (3.3 ммоль) ацетальдегида и перемешивали 30–40 мин при (–120) °C, добавляли 1.7 г (4.5 ммоль) Me₃SiCl, перемешивали 5 мин, температуру довели до комнатной. Реакционную массу промывали водой, органический слой сушили MgSO₄, упарили растворители, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 4:1), выделили 0.23 г (60%) соединения **4**.

Этил 4-гидроксипент-2-иноат (4). Бесцветное масло. ИК спектр, ν , см^{–1}: 3409, 2987, 2940, 2245, 1714, 1466, 1449, 1395, 1369, 1253, 1125, 1064, 1020, 980, 896, 860, 752. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.27 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.48 д (3H, C⁵H₃, *J* 6.7 Гц), 3.10 уш.с (1H, OH), 4.20 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.61 к (1H, *J* C⁴H, 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.94 (1C, CH₃), 23.18 (1C, C⁵H₃),

57.81 (1C, C⁴), 62.23 (1C, OCH₂), 75.56 (1C, C²), 88.74 (1C, C³), 153.63 (1C, C¹). Масс-спектр (ХИ, 250 °C), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 143 (33) [M + H]⁺, 184 (100) [M + MeCN]⁺. Найдено, %: C 58.89; H 7.16. C₇H₁₀O₃. Вычислено, %: C 59.14; H 7.09.

Этил (2Z)-2-(диизопропиламино)-4-оксогекс-2-ен-5-иноат (5). ИК спектр, ν , см^{–1}: 3252, 2954, 2854, 2094, 1737, 1607, 1506, 1456, 1394, 1385, 1378, 1374, 1338, 1222, 1187, 1151, 1123, 1017, 903, 787. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.33 т (3H, *J* 7.1 Гц, CH₃), 1.32 д (12H, *J* 6.7 Гц, CH₃), 2.86 с (1H, C⁶H), 3.73 кв (2H, *J* 6.7 Гц, NCH), 4.36 к (2H, *J* 6.9 Гц, OCH₂), 5.35 с (1H, =C³H). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆, δ , м.д.): 13.73 (1C, CH₃), 19.92 (4C, CH₃), 47.35 (1C, NCH), 54.18 (1C, NCH), 62.40 (1C, OCH₂), 73.65 (1C, C⁶), 84.34 (1C, C⁵), 96.95 (1C, C³), 153.13 (1C, C²), 165.38 (1C, C¹), 170.15 (1C, C⁴). Масс-спектр (ХИ, 250 °C), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 252 (100) [M + H]⁺.

Этил (2E)-3-(диизопропиламино)акрилат (6). ИК спектр, ν , см^{–1}: 2973, 2963, 2933, 2871, 286, 1696, 1604, 1465, 1458, 1386, 1370, 1346, 1317, 1273, 1245, 1187, 1132, 1096, 1050, 1016, 995, 709. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.14 д (12H, *J* 6.6 Гц, CH₃), 1.19 т (3H, *J* 7.0 Гц, CH₃), 3.59 м (2H, NCH), 4.39 к (2H, *J* 7.1 Гц, OCH₂), 4.60 д (1H, *J* 13.2 Гц, =C²H), 7.49 с (1H, *J* 13.1 Гц, =C³H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 14.66 (1C, CH₃), 21.10, 21.52, 22.58 и 23.65 (4C, CH₃), 47.41 и 47.85 (2C, NCH), 58.63 (1C, OCH₂), 81.27 (1C, C³), 147.10 (1C, C²), 170.12 (1C, C¹). Масс-спектр (ХИ, 250 °C), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 200 (100) [M + H]⁺.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Литература

1. Southgate R. The synthesis of natural *P*-lactam antibiotics // *Contemp. Org. Synth.*— 1994.— V.1, №6.— Pp.417-431.
2. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M., Karlowsky J.A. Comparative review of the carbapenems // *Drugs.*— 2007.— V.67, №7.— Pp.1027-1052.
3. Singh G.S. *Beta*-lactams in the new millennium. Part-I: monobactams and carbapenems // *Mini-Rev. Med. Chem.*— 2004.— V.4, №1.— Pp. 69-92.
4. Berks A.H. Preparations of two pivotal intermediates for the synthesis of 1- β -methyl carbapenem antibiotics // *Tetrahedron.*— 1996.— V.52, №2.— Pp.331-375.
5. Sunagawa M., Matsumura H., Inoue T., Fukasawa M., Kato M. A novel carbapenem

References

1. Southgate R. [The synthesis of natural *P*-lactam antibiotic]. *Contemp. Org. Synth.*, 1994, vol.1, no.6, pp. 417-431.
2. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M., Karlowsky J.A. [Comparative review of the carbapenems]. *Drugs*, 2007, vol.67, no.7, pp.1027-1052.
3. Singh G.S. [*Beta*-lactams in the new millennium. Part-I: monobactams and carbapenems]. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2004, vol.4, no.1, pp.69-92.
4. Berks A.H. [Preparations of two pivotal intermediates for the synthesis of 1- β -methyl carbapenem antibiotics]. *Tetrahedron*, 1996, vol.52, no.2, pp. 331-375.
5. Sunagawa M., Matsumura H., Inoue T., Fukasawa M., Kato M. [A novel carbapenem

- antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships // *J. Antibiot.*— 1990.— V.43, №5.— Pp.519-532.
6. Hiraishi T., Miyata A., Hara T., Araake M., Ogawa H. Bactericidal activity of biapenem against various bacteria // *Jpn. J. Antibiot.*— 2001.— V.54, №12.— Pp.581-595.
 7. Jiang B., Tian H., Huang Z.-G., Xu M. Successive Copper(I)-Catalyzed Cross-Couplings in One Pot: A Novel and Efficient Starting Point for Synthesis of Carbapenems // *Org. Lett.*— 2008.— V.10, №13.— Pp.2737-2740.
 8. Хасанова Л.С., Валиуллина З.Р., Галеева А.М., Егоров В.А., Гималова Ф.А. Новый азетидиновый блок для карбапенемов // *ЖОрХ.*— 2019.— Т.55, №3.— С.438-441.
 9. Midland M.M., Tramontano A., Cable J.R. Synthesis of Alkyl 4-Hydroxy-2-alkynoates // *J. Org. Chem.*— 1980.— V.45, №1.— Pp.28-29.
 6. Hiraishi T., Miyata A., Hara T., Araake M., Ogawa H. [Bactericidal activity of biapenem against various bacteria]. *Jpn. J. Antibiot.*, 2001, vol.54, no.12, pp.581-595.
 7. Jiang B., Tian H., Huang Z.-G., Xu M. [Successive Copper(I)-Catalyzed Cross-Couplings in One Pot: A Novel and Efficient Starting Point for Synthesis of Carbapenems]. *Org. Lett.*, 2008, vol.10, no.13, pp.2737-2740.
 8. Khasanova L.S., Valiullina Z.R., Galeeva A.M., Egorov V.A., Gimalova F.A. [New azetidinone building block for carbapenems]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2019, vol.55, no.3, pp.377-380.
 9. Midland M.M., Tramontano A., Cable J.R. [Synthesis of Alkyl 4-Hydroxy-2-alkynoates]. *J. Org. Chem.*, 1980, vol.45, no.1, pp.28-29.