

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАДЕКАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2019 г. А. О. Колодяжная, О. И. Колодяжный\*

Институт биоорганической химии и нефтехимии Национальной академии наук Украины имени В. П. Кухаря,  
ул. Мурманская 1, Киев, 02094 Украина

\*e-mail: olegkol321@gmail.com

Поступило в Редакцию 4 мая 2019 г.

После доработки 4 мая 2019 г.

Принято к печати 12 мая 2019 г.

Разработан 12-стадийный стереоселективный метод синтеза производных тетрадекапентаеновой кислоты с использованием фосфорных реагентов. Ключевой стадией синтеза является *Z*-селективная реакция Виттига между сорбальдегидом и трифенилфосфоний(6-метоксикарбонил)гексанилидом, а также реакция Рамиреса–Кори–Фукса и перегруппировка Троста–Казмайера. Синтезированный (2*E*,4*E*,8*Z*,10*E*,12*E*)-*N*-изобутилтетрадека-2,4,6,8,10,12-гексаенамид соответствует природному соединению, имеющему название  $\gamma$ -Sanshoöl.

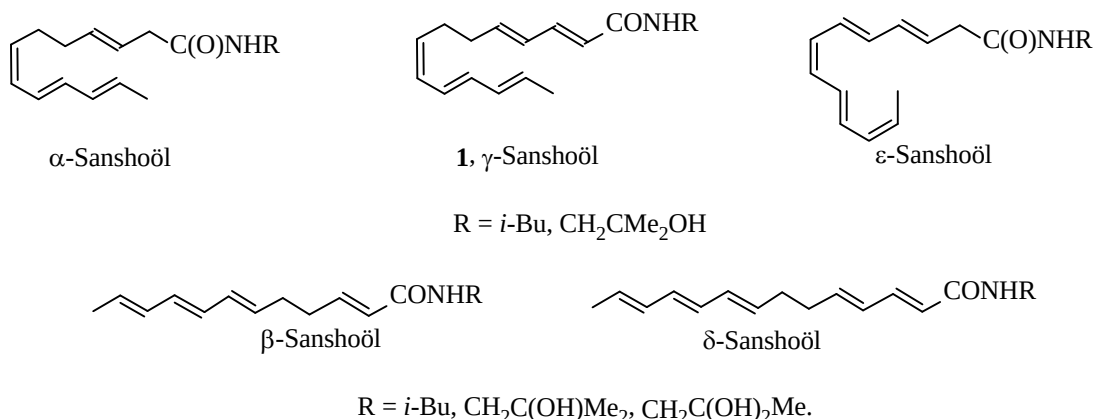
**Ключевые слова:** реакция Виттига, реакция Хорнера–Эммонса, реакция Рамиреса–Кори–Фукса, перегруппировка Троста–Казмайера, производные тетрадекапентаеновой кислоты

**DOI:** 10.1134/S0044460X19100032

Производные тетрадекапентаеновой кислоты представляют собой семейство полиненасыщенных амидов жирных кислот, обнаруженных в различных видах тропических растений, в частности рода *Zanthoxylum bungeanum* Maxim, *Zanthoxylum piperitum*, *Zanthoxylum ailanthoides* и др., которые привлекают внимание многих химиков. Это ароматическое дерево или кустарник произрастает в теплых регионах Африки, Южной и Северной

Америки. Данное растение встречается также в Австралии, Японии и Китае. В азиатских странах оно известно под названиями «японский (или сычуаньский) перец» [1–4]. На сегодняшний день около 50 соединений класса полиненасыщенных амидов жирных кислот были выделены из различных видов зантоксилума и родственных растений. Особенно интересны амиды полиненасыщенных жирных кислот, которые проявляют разнообраз-

Схема 1.



ную биологическую активность. Они обладают антиоксидантной, антигельминтной, выраженной антипролиферативной и апоптозной активностью [5, 6]. Особенно интересны представители ряда природных соединений *Sanshoöl*, которых известно несколько десятков. Было обнаружено, что  $\gamma$ -*Sanshoöl* **1** ингибирует ацил-КоА-холестерин- $\alpha$ -цилтрансферазу человека. Некоторые представители ряда *Sanshoöl* представлены на схеме **1** [7].

Несмотря на интересные фармакологические характеристики, нестабильность соединений этой группы (изомеризация, окисление, полимеризация и/или фотодеградация) из-за присутствия сопряженной триеновой структуры затрудняет их получение синтетическими методами. Особые трудности представляет достижение высокой селективности в образовании *Z*- и *E*-конфигураций кратных углерод-углеродных связей. Известны несколько синтетических подходов к получению тетрадекапентаеноатов. Наиболее часто на ключевой стадии синтезов для построения 2,4-диеновой группы используется реакция Хорнера или реакция Вудворта–Эммонса [5–10]. Описано несколько синтетических подходов с использованием реакции Хорнера для образования двойной связи  $C^2=C^3$  [2–9]. Кромби и Фишер [5, 6] использовали в синтезе тетрадекапентаеноатов МЕМ-защищенный 4-пентин-1-ол, который был превращен в две стадии в МЕМ-защищенный (*E*)-6-гидроксигекс-2-еналь посредством реакции с этилортоформиатом в присутствии реагента Гриньяра с последующим стереоселективным восстановлением тройной связи и рН-контролируемой деацетализацией. Конденсация Вудворта–Эммонса и реакция Виттига с (2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диеналем приводит к образованию соответствующего тетрадекапентаеноата [5–8]. Стратегия этих синтезов заключалась в образовании двойных связей  $C^2=C^3$ ,  $C^4=C^5$  и  $C^8=C^9$  посредством стереоселективного гидрирования, реакции Вудворта–Эммонса и реакции Виттига на ключевых стадиях [7, 8]. Авторы исследовали образование *E*-геометрии двойной связи  $C^8=C^9$ , доступность основных синтетических блоков и возможность получения модифицированных аналогов. В работе [9] для построения додекапентаенового скелета этого типа соединений использовались реакции Вудворта–Эммонса,

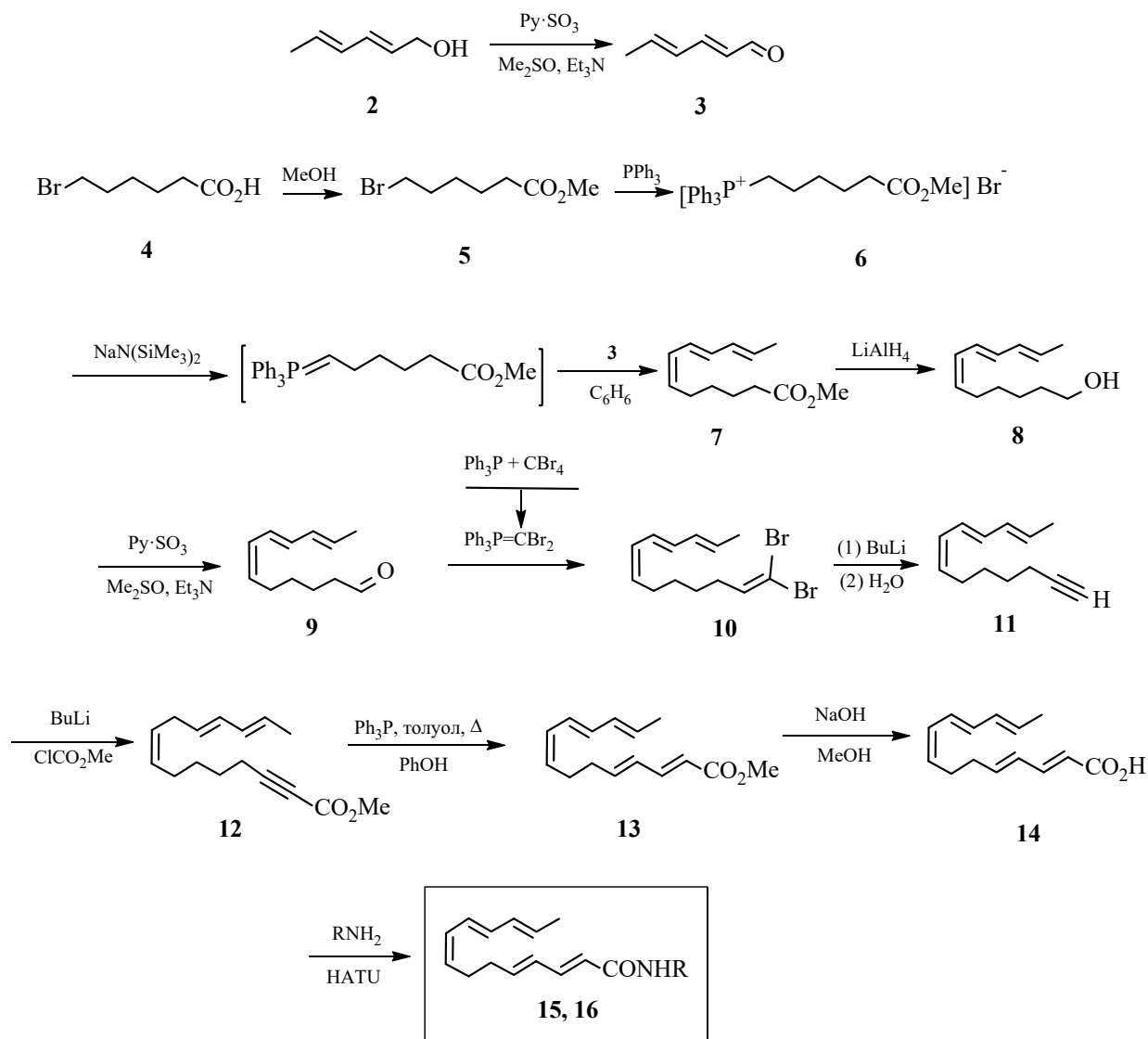
Арбузова и Аппеля. В работе [8] использовали реакцию Хорнера, протекающую с образованием двойной связи  $C^4=C^5$  *E*- и *Z*-конфигурации [7].

Представляет интерес разработка синтеза соединения **1**, который позволил бы получить стереохимически чистый продукт, содержащий *Z,E*-2,4-диеновую группу [9, 10]. Для получения такого соединения, как  $\gamma$ -*Sanshoöl*, можно использовать стереоселективную реакцию Виттига. Нами была поставлена цель получить диеновый фрагмент этого соединения с помощью реакции Рамиреса–Кори–Фукса [11, 12], в результате которой должна образоваться алкиновая группа с последующей ее перегруппировкой в диен [3, 13]. Реакция Рамиреса–Кори–Фукса используется для превращения альдегида в алкин. На первой стадии при взаимодействии трифенилфосфина с тетрабромметаном образуется дибромметилфосфоран, который далее по реакции Виттига с альдегидом превращается в 1,1-дибромолефин. На второй стадии реакцией Фрича–Буттенберга–Вихелля (превращение галогенэтиленов в ацетилены под действием сильных оснований) дибромолефин превращали в алкин [13]. По сути, реакция Рамиреса–Кори–Фукса представляет собой реакцию Виттига, объединенную с реакцией Фрича–Буттенберга–Вихелля, в результате которой 1,1-дибромалкен под действием бутиллития (или ацетата палладия, *трет*-бутоксид калия) в толуоле превращается в соответствующий алкин. Далее в результате обработки образовавшегося алкина трифенилфосфином по методу Троста–Казмайера [14] осуществляется перегруппировка алкина в 1,3-диен с образованием тетрадекапентаеновой кислоты.

Основанный на этой стратегии 12-стадийный метод синтеза тетрадекапентаеновой кислоты представлен на схеме 1. Вначале гексадиенол **2** окисляли комплексом пиридина с триоксидом серы по методу Парик–Дёринга [15, 16] с образованием сорбинового альдегида **3**. Второй компонент реакции – фосфониевую соль **6** – получали из 6-бромгексановой кислоты **4** и эфира **5**. Фосфониевую соль **6** затем использовали в реакции Виттига с альдегидом **3** (схема 2).

Наиболее важной задачей синтеза являлось достижение высокой степени *Z*-селективности на стадии образования соединения **7**, имеющего си-

Схема 2.

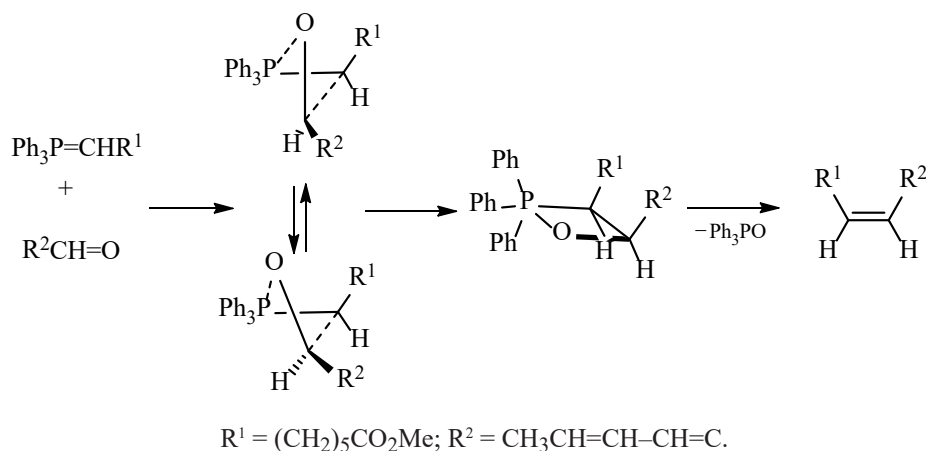


R = *i*-Bu (15), Bu (16).

стему *Z,E*-кратных связей. С этой целью нам удалось разработать *Z*-селективную реакцию Виттига без использования солей металлов. В результате *Z*-селективной реакции Виттига фосфониевой соли **6** с сорбиновым альдегидом **3** был получен метил (6*Z*,8*E*,10*E*)-додека-6,8,10-триеноат **7** (схема 2). Сначала по методу Бестмана из фосфониевой соли **6** реакцией с гексаметилдисилазаном натрия генерировали Р-илид. Таким образом удалось получить илид, не закомплексанный с галогенидом металла, который затем вводили в реакцию Виттига с сорбиновым альдегидом. При проведе-

нии реакции Виттига в отсутствие солей металлов удается существенно повысить *Z*-селективность реакции [17]. При непосредственном взаимодействии фосфониевых солей с альдегидами в присутствии соответствующих оснований, например бутиллития, образуются металлизированные по α-углероду фосфониевые соли, которые реагируют с альдегидами по типу *E*-селективной реакции Виттига или дают смесь *E*- и *Z*-алкенов. Например, в результате реакции фосфониевой соли **6** с сорбиновым альдегидом в присутствии карбоната цезия была получена с низким выходом смесь *Z*- и

Схема 3.



*E*-стереомеров метил-(8*E*,10*E*)-додека-6,8,10-триеноата **7** [18]. *Z*-Стереоселективность реакции Виттига объясняется синхронным [2+2]-циклоприсоединением C=O группы к илидной связи P=C. В результате синхронного [2+2]-циклоприсоединения иллада к карбонильной группе образуется оксафосфетан, имеющий *цис*-конфигурацию. Этот тип трансформации достигается, если сближение реагентов осуществляется в соответствии с правилами Вудворда–Хоффмана и приводит к минимальному стерическому неблагоприятному отталкиванию заместителей R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> (схема 3). На втором этапе реакции происходит *син*-элиминирование, которое приводит к образованию олефина *Z*-конфигурации. Таким образом, осуществляется синхронное циклоприсоединение с четырехцентровым переходным состоянием, в котором стерические факторы и гибридизация атома фосфора благоприятствуют *Z*-стереоселективности реакции [17].

Реакция Виттига в присутствии карбоната цезия является асинхронным циклоприсоединением по связям P=C и C=O вследствие того, что с сорбиновым альдегидом реагирует комплекс фосфониевой соли с цезием, что благоприятствует *E*-стереоселективности реакции Виттига. В результате образуется смесь *Z*- и *E*-алкенов.

На следующем этапе синтеза соединение **7** восстанавливали литийалюмогидридом до спирта **8**, который окисляли по методу Парик–Дёринга с образованием альдегида **9** с высоким выходом (схема 2). Далее альдегид **9** вводили в реакцию с

трифенилфосфином и четырехбромистым углеродом для получения дибромолефина **10**, который затем превращали в алкиноат **11** [3] под действием бутиллития. В результате реакции соединения **11** с бутиллитием и метилхлорформиатом удалось заместить атом водорода концевой СН-алкиновой группы метоксикарбонильной группой. На следующей стадии синтеза осуществляли перегруппировку алкина **12** в пентаен **13** по методу Троста–Казмайера при нагревании алкина в толуоле с трифенилфосфином и фенолом с образованием тетрадекапентаената **13** с высокими стереоселективностью и выходом. Дальнейший гидролиз эфира **13** гидроокисью натрия в метаноле приводил к образованию 2*E*,4*E*,8*Z*,10*E*,12*E*-тетрадекапентаеновой кислоты **14** с высокой стереохимической чистотой. На последней стадии синтеза амидирование кислоты **14** такими первичными аминами, как изобутиламин или *n*-бутиламин, в присутствии реагента Карпино (НАТУ) [19] приводило к образованию амидов **15** и **16** с выходами 30 и 32%.

Строение, стереохимическая гомогенность и чистота соединений **15** и **16** подтверждены данными спектроскопии ЯМР и ГЖХ-масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C обнаруживаются сигналы всех групп, входящих в молекулу соединений **15** и **16** соответствующей интенсивности и мультиплетности. В частности, сигналы протонов кратных C=C связей находятся в области 5–6 м. д., а сигналы атомов углерода – в области 120–130 м. д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C обнаруживается также сигнал группы C=O при ~167 м. д. Спектральные и фи-

зико-химические характеристики амида **15** полностью соответствуют характеристикам природного соединения  $\gamma$ -Sanshoöl, выделенного из растений *Zanthoxylum piperitum*, *Zanthoxylum ailanthoides* и др. [20]. Данные хромато-масс-спектрометрии свидетельствуют о высокой чистоте полученных соединений.

Таким образом, разработан стереоселективный 12-стадийный метод синтеза производных тетрадекапентаеновой кислоты с использованием фосфорных реагентов (*Z*-селективная реакция Виттига, реакция Рамиреса–Кори–Фукса, перегруппировка Троста–Казмайера). Ключевой стадией синтеза является *Z*-селективная реакция Виттига между синтетически доступными сорбальдегидом и (6-этокси-6-оксогексил)трифенилфосфонийбромидом.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реактивы, силикагель, пластинки ТСХ (Poligram SIL G/UV254) фирм «Fluka» и «Merck».

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance DRX 400 или 500. В качестве растворителя использовали  $\text{CDCl}_3$ . Данные ГЖХ-МС регистрировали с помощью прибора ВЭЖХ Agilent 1100, оснащенного диодно-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL.

**Метил-6-бромгексаноат (5).** К 300 мл метанола при охлаждении и перемешивании по каплям добавляли 30 мл (0.384 моль) хлористого тионила, затем к полученной смеси по каплям при перемешивании добавляли 50 г (0.256 моль) 6-бромгексаноной кислоты **4**. Реакционную смесь кипятили 3 ч при перемешивании. После удаления растворителя получили вязкую жидкость, которую использовали дальше без дополнительной очистки. Выход 53.5 г (100%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.45 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.77 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.86 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.39 (1H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.52 м (1H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3.65 с (3H, MeO).

**(6-Метокси-6-оксогексил)трифенилфосфонийбромид (6).** К раствору 53.5 г (0.26 моль) метил-6-бромгексаноата **5** в 500 мл хлороформа прибавляли раствор 67.1 г (0.26 моль) трифе-

нилфосфина в 500 мл хлороформа. Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 3 сут, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 500 мл метил-*трет*-бутилового эфира. Полученную смесь перемешивали 1 ч, после чего фильтровали и упаривали. Остаток сушили в вакууме. Выход 83 г (70%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.59 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.7 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.4 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.6 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.857 м (2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 7.3 м и 7.6 м (15H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.7, 22.3, 22.7, 24.0 д ( $^1J_{\text{PC}} = 7.0$  Гц), 30.0 д ( $^3J_{\text{PC}} = 8.0$  Гц), 33.9, 52.5, 117.8 д ( $^1J_{\text{PC}} = 90.0$  Гц), 130, 133 д ( $J_{\text{PC}} = 10.0$  Гц), 134.5, 174. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ :  $\delta_{\text{P}}$  25.0 м. д.

**(2E,4E)-Гекса-2,4-диеналь (3).** К раствору 20 г (0.2 моль) (2E,4E)-гекса-2,4-диен-1-ола **2** в 300 мл ДМСО добавляли 85 мл триэтиламина (0.6 моль), затем при охлаждении и перемешивании небольшими порциями добавляли 97.3 г (0.6 моль) комплекса  $\text{Ru}\cdot\text{SO}_3$ . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем выливали в воду со льдом и экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром. Объединенные органические экстракты несколько раз промывали водой. Растворитель упаривали, остаток перегоняли. Выход **3** 15 г (84%), т. кип. 60°C (20 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.89 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.07 м (1H, CH), 6.29 м (1H, CH), 7.02 м (1H, CH), 7.26 м (1H, CH), 9.52 д (1H, CHO,  $J = 8.0$ ).

**Метил-(8E,10E)-додека-6,8,10-триеноат (7).**  
а. К раствору 73 г (0.16 моль) (6-этокси-6-оксогексил)трифенилфосфонийбромида **6** и 15 г (0.16 моль) (2E,4E)-гекса-2,4-диен-1-ола **3** в 1000 мл хлористого метилена добавляли 200 г (0.62 моль) карбоната цезия. Полученную смесь кипятили 24 ч, затем добавляли целит и перемешивали еще 10 мин при комнатной температуре. Смесь фильтровали, затем упаривали. К остатку добавляли 100 мл гексана для высаживания трифенилфосфиноксида. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали (этилацетат–гексан, 10:90). Выход **7** г (21%), желтоватая жидкость, смесь *Z*- и *E*-стереомеров в соотношении 3:1 [18].

б. Из 73 г (0.16 моль) (6-этокси-6-оксогексил)-трифенилфосфонийбромида **6** в 500 мл бензола и



0.2 моль гексаметилсилазана лития генерировали соответствующий илид по методу Бестманна [21, 22]. К реакционной смеси прибавляли 15 г (0.16 моль) альдегида **3**. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего фильтровали и упаривали. К остатку добавляли 100 мл гексана для высаживания трифенилфосфиноксида. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали (этилацетат–гексан, 10:90). Выход 22 г (65%), желтоватая жидкость. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.42 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.77 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.21 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.64 м (1H, CH), 5.72 м (1H, CH), 6.02 м (2H, CH + CH), 6.19 м (1H, CH), 6.35 м (1H, CH), 6.46 м (1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.0, 18.4, 24.5, 28.0, 29.1, 34.0, 60.0, 126.0, 128.6, 130.7, 131.2, 132.0, 133.0, 173.9. Найдено, %: C 75.6; H 9.8.  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 74.96; H 9.68.

**(8E,10E)-Додека-6,8,10-триен-1-ол (8)**. К суспензии 2.55 г (0.067 моль) литийалюмогидрида в 100 мл ТГФ при перемешивании и охлаждении до 0°C по каплям прибавляли раствор 7 г (0.034 моль) метилдодека-6,8,10-триеноата **7** в 100 мл ТГФ. Полученную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали (хлористый метилен–этилацетат–гексан, 20:5:75). Выход 5 г (82%), желтая жидкость. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.4 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.5 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.77 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.2 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.64 т (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 8.0$ ), 5.39 м (1H, CH), 5.69 м (2H, CH), 6.00 м (1H, CH), 6.12 м (1H, CH), 6.34 м (1H, CH).

**(8E,10E)-Додека-6,8,10-триеналь (9)**. К раствору 5.0 г (0.028 моль) (8E,10E)-додека-6,8,10-триен-1-ола **8** в 100 мл абсолютного диметилсульфоксида добавляли 11.5 мл (0.083 моль) триэтиламина, затем при охлаждении и перемешивании небольшими порциями добавляли 13.25 г (0.083 моль) комплекса  $\text{Ru}\cdot\text{SO}_3$ . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем выливали в воду со льдом и экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром. Объединенные экстракты трижды промывали водой и насыщенным раствором хлористого натрия. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (хлористый

метилен–этилацетат–гексан, 20:5:75). Выход 4 г (80%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.64 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.77 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.22 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.40 д. т (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 5.73 д. к (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 6.05 м (3H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.31 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 9.76 с (1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.5, 22.0, 27.5, 28.2, 43.7, 126.0, 127.6, 131.0, 131.8, 132.2, 132.6, 202.4. Найдено, %: C 81.05; H 10.38.  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ . Вычислено, %: C 80.85; H 10.18.

**(9E,11E)-1,1-Дибромтридека-1,7,9,11-тетраен (10)**. К раствору 17.8 г (0.054 моль) четырехбромистого углерода в 100 мл хлористого метилена при охлаждении до –70°C по каплям добавляли раствор 26.23 г (0.1 моль) трифенилфосфина в 100 мл хлористого метилена. Смесь перемешивали 30 мин, затем повышали температуру до 0°C и добавляли раствор 4 г (0.022 моль) (8E,10E)-додека-6,8,10-триенала **9** в 15 мл хлористого метилена. Полученную смесь перемешивали еще 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли гексан для высаживания трифенилфосфиноксида. Раствор декантировали с осадка. Осадок растворяли в хлористом метилена, затем добавляли гексан с последующей декантацией. Объединенные экстракты упаривали в вакууме, остаток хроматографировали (хлористый метилен–гексан, 20:80). Выход 3.6 г (48%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.24 д. д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 1.536 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 2.07 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.2 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.38 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.70 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.08 м (2H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.37 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ). Найдено, %: C 46.28; H 5.25; Br 48.21.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Br}_2$ . Вычислено, %: C 46.74; H 5.43. Br 47.83.

**Метилтетрадека-8,10,12-триен-2-иноат (12)**. К раствору 3.6 г (0.0108 моль) (9E,11E)-1,1-дибромтридека-1,7,9,11-тетраена **10** в 100 мл ТГФ при перемешивании и охлаждении до –78°C прибавляли 9.5 мл 2.5 М. раствора бутиллития в гексане (0.024 моль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при –78°C, затем 1 ч при комнатной температуре. После добавления 0.65 мл (8.4 ммоль) метилхлорформиата при –78°C смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали 16 ч, затем обрабатывали насыщенным раствором хлористого аммония и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  затем упаривали при

пониженном давлении. Остаток хроматографировали (этилацетат–гексан, 5:95). Выход 2.2 г (83%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.24 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.42 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75с (3H, CH), 2.07 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.2 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.38 м (1H, CH), 5.70 м (1H, CH), 6.08 м (1H, CH), 6.37 м (1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 17.8, 18.5, 27.5, 27.9, 29.8, 52.3, 72.8, 89.9, 128.6, 129.3, 130.2, 131.2, 132.2, 154.2.

**(2E,4E,8Z,10E,12E)-Метилтетрадекапентаноат (13).** К раствору 2.2 г (0.001 моль) метилтетрадека-8,10,12-триен-2-иноата **12** в 30 мл толуола добавляли 2.48 г (0.01 моль) трифенилфосфина и 0.89 г (5.0 ммоль) фенола. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали (хлористый метилен–гексан, 10:90, затем этилацетат–гексан, 10:90). Выход 2.2 г (100%), желтоватое масло [18]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.8 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.05 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.4 м (1H, CH), 5.7 м (1H, CH), 5.8 м (1H, CH), 6.2 м (1H, CH), 6.3 м (1H, CH), 6.4 м (1H, CH), 6.5 м (1H, CH), 6.7 м (1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.4, 27.0, 33.1, 51.5, 119.2, 125.4, 128.9, 129.7, 129.8, 130.2, 131.9, 133.6, 143.7, 145.2, 167.8. Найдено, %: 78.03; Н 9.12.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ . Вычислено, %: 78.01; Н 9.00.

**2E,4E,8Z,10E,12E-Тетрадекапентаеновая кислота (14).** К раствору 2.2 г (9.5 ммоль) метилтетрадекапентаноата в 30 мл метанола добавляли 1.9 г (0.047 моль) гидроокиси натрия при перемешивании. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метанол упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 30 мл воды. Продукт реакции трижды экстрагировали диэтиловым эфиром, водный слой подкисляли 1 н. раствором  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} = 1$ . Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлористого натрия, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси  $\text{CHCl}_3$ –гексан. Получили стереохимически чистую кислоту **14**, при нагревании неустойчива. Выход 0.55 г (25%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.78 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 2.30 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 5.34 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.74 м (2H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.77 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.08 т (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ ), 6.20 м (4H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.30 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7.33 д. д (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 10$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.5, 27.1, 32.2, 120.8, 124.4, 125.9,

126.7, 127.2, 130.7, 131.3, 1321, 139.0, 148.4, 170.4.

**(2E,4E,8Z,10E,12E)-N-Изобутилтетрадека-2,4,6,8,10,12-гексаенамид ( $\gamma$ -Sanshoöl) (15).** К раствору 2E,4E,8Z,10E,12E-тетрадекапентаеновой кислоты 0.28 г (0.00128 моль) в смеси 2 мл ацетонитрила и 1 мл  $\text{CHCl}_3$  при перемешивании в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 0.2 г (0.002 моль) изобутиламина, 0.35 мл (0.0025 моль) триэтиламина и 0.62 г (0.0019 моль)  $\text{NATU}$ . Смесь перемешивали 30 мин, затем разбавляли 50 мл диэтилового эфира и промывали последовательно насыщенным раствором хлорида натрия, 1 н. раствором  $\text{HCl}$ , водой и 5%-ным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали в вакууме. Выход 0.15 г (43%), бесцветное твердое вещество [20]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.93 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Гц), 1.77 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 1.7 м (1H, CH), 2.25 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 2.30 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 3.15 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.34 д. т (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 5.47 д. т (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 6.45 д (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 15.0$ ), 6.06–6.13 м (5H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.29–6.33 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7.16 д. д (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 15.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.43, 20.2, 27.2, 28.7, 33.0, 47.0, 122.4, 125.4, 128.9, 129.5, 130.0, 130.1, 132.0, 133.4, 141.0, 141.8, 166.5. Масс-спектр,  $m/z$ : 274.4  $[M + \text{H}]^+$ .

**(2E,4E,8Z,10E,12E)-N-Бутилтетрадека-2,4,6,8,10,12-гексаенамид (16)** получали аналогично. Выход 50%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.84 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 1.3 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.84 к (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 2.1 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 2.30 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 3.15 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 5.34 д. т (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 10$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 5.47 д. т (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 6.45 д (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 15.0$ ), 6.06–6.13 м (5H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.29–6.33 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7.16 д. д (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 15.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.23, 18.5, 20.2, 28.7, 31.5, 32.2, 40.0, 43.0, 122.2, 125.2, 129.0, 129.9, 130.5, 130.9, 132.0, 133.6, 141.2, 142.0, 167.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 274.4  $[M + \text{H}]^+$ .

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bader M., Stark T.D., Dawid C., Lösch S., Hofmann T. // J. Agric. Food Chem. 2014. Vol. 62. N 12. P. 2479. doi 10.1021/jf500399w
2. Wang Y., Li C.-H., Luo B., Sun Y.N., Kim Y.H., Wei A.-Z., Gao J.-M. // Molecules. 2016. Vol. 21. N 10. P.1416. doi10.3390/molecules21101416
3. Chrum J.J., Cullen D.J., Bowman L., Toy P.H. // Nat. Prod. Rep. 2018. Vol. 35. N 1. P. 54. doi 10.1039/c7np00044h
4. You Y., Zhou M., Lu H., Shirima G.G., Cheng Y., Liu X. // Food Sci. Biotechnol. 2015. Vol. 24. N 6. P. 2169. doi 10.1007/s10068-015-0289-3
5. Crombie L., Fisher D. // Tetrahedron Lett. 1985. Vol. 26. N 20. P. 2481. doi10.1016/S0040-4039(00)94859-7
6. Crombie L., Fisher D. // Tetrahedron Lett. 1985, Vol. 26. N 20, 2477. doi10.1016/S0040-4039(00)94858-5
7. Jang K.H., Chang Y.H., Kim D.-D., Oh K.-B., Oh U., Shin J. // Arch. Pharm. Res. 2008. Vol. 31. N 5. P. 569. doi 10.1007/s12272-001-1194-5
8. Aoki K., Igarashi Y., Nishimura H., Morishita I., Usui K. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N 45. P. 6000. doi 10.1016/j.tetlet.2012.08.135
9. Mugnaini C., Corelli F. // Synthesis 2016. Vol. 48. N 13. P. 2085. doi 10.1055/s-0035-1561580
10. Kolodiazhna A., Kolodiazhnyi O. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2018. Vol. 193. N 11. doi 10.1080/10426507.2018.1514404
11. Corey E.J., Fuchs P.L. // Tetrahedron Lett. 1972. Vol. 13. P. 3769. doi10.1016/S0040-4039(01)94157-7
12. Heravi M.M., Asadi S., Nazari N., Lashkariani B.M. // Curr. Org. Chem. 2015. Vol. 19. N 22. P. 2196. doi 10.2174/1385272819666150619174010
13. Rezaei H., Yamanoi S., Chemla F., Normant J.F. // Org. Lett. 2000. Vol. 4. N 2. P. 419. doi 10.1021/ol991117z
14. Trost B.M., Kazmaier U. // J. Am. Chem. Soc. 1992. Vol. 114. N 20. P. 7933. doi 10.1021/ja00046a062
15. Tidwell T.T. // Org. React. 1990. Vol. 39. P. 297. doi 10.1002/0471264180.or039.03
16. Parikh J.R., Doering W.V.E. // J. Am. Chem. Soc. 1967. Vol. 89. N 21. P. 5505. Doi 10.1021/ja00997a067
17. Kolodiazhnyi O.I. Phosphorus Ylides. Chemistry and Application in Organic Synthesis. Weinheim; New York; Chichester: J. Wiley-VCH, 1999. 565 p.
18. Xia X., Toy P.H. // Synlett. 2014. Vol. 25. N 19. P. 2787. doi 10.1055/s-0034-1379215
19. Carpino L.A. // J. Am. Chem. Soc. 1993. Vol. 115. N 10. P. 4397. doi 10.1021/ja00063a082
20. Yasuda I., Takeya K., Itokawa H. // Chem. Pharm. Bull. 1981. Vol. 2. N 6. P. 1791. doi 10.1248/cpb.29.1791
21. Cushman M., Casimiro-Garcia A., Williamson K., Rice W.G. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. Vol. 8. N 2. P. 195. doi 10.1016/S0960-894X(97)10214-1
22. Bestmann H.J., Stransky W., Vostrowsky O. // Chem. Ber. 1976. Bd 109. N 5. S. 1694 doi 10.1002/cber.19761090513

## Synthesis of Tetradecapentaenoic Acid Derivatives

A. O. Kolodyazhnaya and O. I. Kolodyazhny\*

V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine,  
ul. Murmanskaya 1, Kiev, 02094 Ukraine  
\*e-mail: olegkol321@gmail.com

Received May 4, 2019; revised May 4, 2019; accepted May 12, 2019

A 12-stage stereoselective method for the synthesis of tetradecapentaenoic acid derivatives using phosphoric reagents was developed. The key step in the synthesis is the Z-selective Wittig reaction between sorbaldehyde and triphenylphosphonium (6-methoxycarbonyl)hexanilide, as well as the Ramirez–Corey–Fuchs reaction and the Trost–Kazmaier rearrangement. The synthesized (2*E*,4*E*,8*Z*,10*E*,12*E*)-*N*-isobutyltetradeca-2,4,6,8,10,12-hexaenamide corresponds to a natural compound called  $\gamma$ -Sanshoöl.

**Keywords:** Wittig reaction, Horner–Emmons reaction, Ramirez–Corey–Fuchs reaction, Trost–Kazmaier rearrangement, tetradecapentaenoic acid derivatives