

УДК 547.315.1

СИНТЕЗ НОВЫХ ЭКЗОЦИКЛИЧЕСКИХ АЛЛЕНОВ С НОРБОРНЕНЫМ ФРАГМЕНТОМ

© 2019 г. А. Ф. Мухаметьянова, И. М. Сахаутдинов*, Т. Р. Нугуманов, М. С. Юнусов

ФГБУН «Уфимский Институт химии РАН» (УФИХ РАН),
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: ioh039@mail.ru

Поступила в редакцию 10 октября 2018 г.
После доработки 10 ноября 2018 г.
Принята к публикации 12 декабря 2018 г.

Путем прямого сплавления аминокислот с эндиковым ангидридом при 150°C получены *N*-замещённые аминокислоты с норборненовым фрагментом. На их основе осуществлен однореакторный синтез новых стабильных алленов с экзоциклической кумуленовой группой на основе 1-фенил-3-(трифенилфосфоралиден)пирролидин-2,5-диона.

Ключевые слова: аллены, норборнены, экзоциклические алленоаты, илиды фосфора, аминокислоты, эндиковый ангидрид.

DOI: 10.1134/S0514749219050112

В последние годы достигнуты значительные успехи в синтезе и исследовании химических свойств функционализированных алленов [1–3]. Повышенная реакционная способность алленов позволяет синтезировать на их основе разнообразные труднодоступные другими путями функционально-замещённые непредельные органические соединения [4–6] открытой и циклической структур, перспективны при создании лекарственных препаратов [7–11]. Одними из наиболее перспективных алленов, с точки зрения доступности и устойчивости, являются кетостабилизированные аллены. В данной работе мы предлагаем синтез нового типа стабильных алленов с экзоциклической кумуленовой группой.

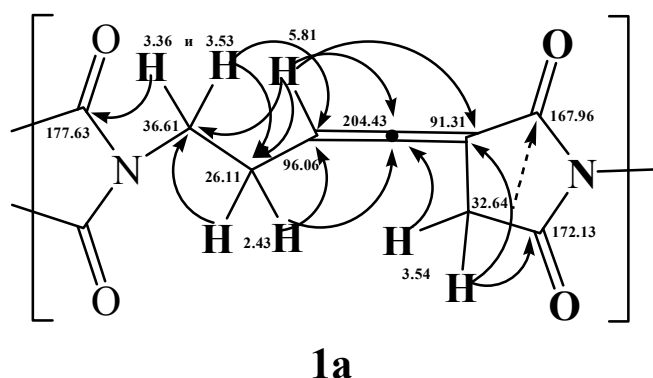
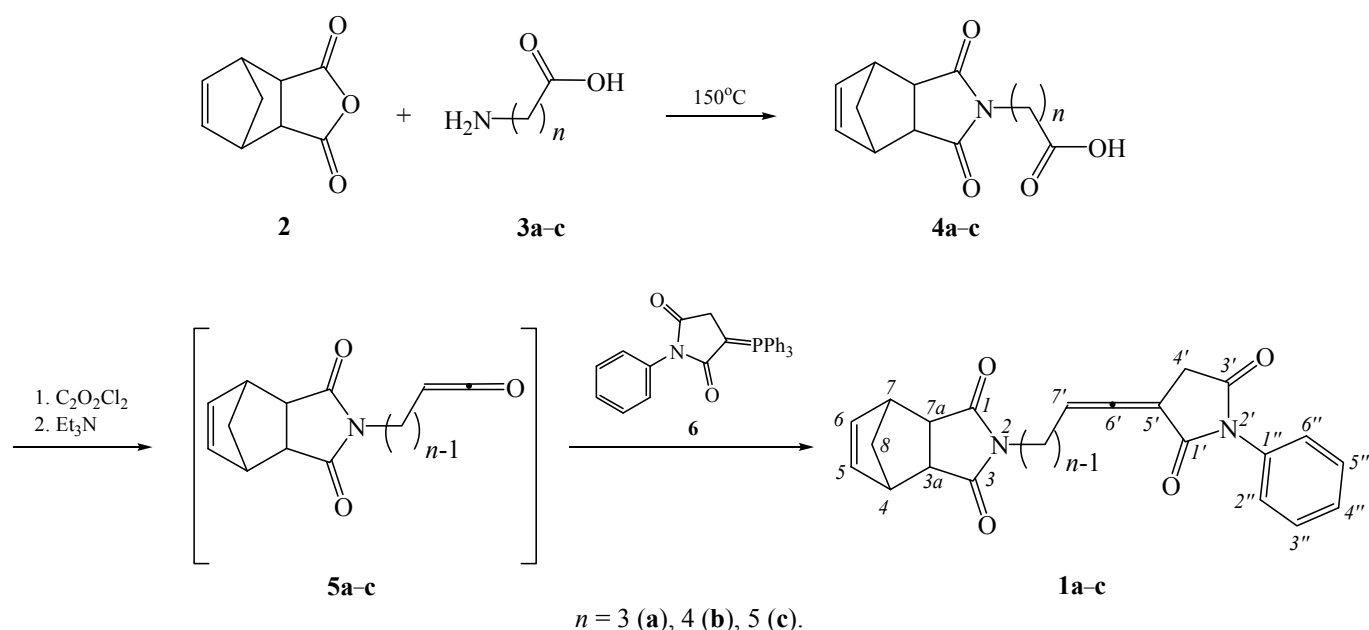
Синтез алленов **1a–c** осуществлен на основе *N*-замещённых аминокислот **4a–c** и 1-фенил-3-(трифенилфосфоралиден)пирролидин-2,5-диона. *N*-замещённые аминокислоты **4a–c** получены из эндикового ангидрида и аминокислот (аминомасляная, аминвалерияновая, аминогексановая) **3a–c** путем прямого сплавления при 150°C с выходами 75%, 68%, 75% соответственно. Далее хлорангидриды, полученные из **4a–c** при кипячении с избытком оксалилхлорида в среде безводного хлористого метилена, с триэтиламинообразуют кетены **5a–c**. Последние, взаимодействуя с 1-фенил-

3-(трифенилфосфоралиден)пирролидин-2,5-дионом **6**, образуют экзоциклические аллены **1a–c** с выходами 70%, 80%, 78% соответственно (схема 1).

Идентификация выделенных веществ проведена спектральными методами. Так, в ИК спектре алленов **1a–c** присутствует характеристическая полоса поглощения средней интенсивности, обусловленная валентными колебаниями двойной связи, которая проявляется в области ~1950 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹H характерными являются сигналы протона алленового фрагмента в области δ_H 5.8 м.д. В спектре ЯМР ¹³C характерными являются сигналы алленовых углеродов в области δ_C 91.3 м.д., δ_C 96.1 м.д., а также сигнал центрального четвертичного углеродного атома, который проявляется в слабом поле в области δ_C 204.4 м.д. Более точное подтверждение структуры алленов **1a–c** проводили с использованием ЯМР 2D экспериментов HSQC и HMBSC. Наиболее значимые гетероядерное взаимодействие в режиме HMBSC аллена **1a** представлены на рисунке.

Таким образом, на основе *N*-замещённых аминокислот и 1-фенил-3-(трифенилфосфоралиден)пирролидин-2,5-диона впервые получены экзоциклические аллены, содержащие в своей структуре норборненовый фрагмент.

Схема 1.



Значимые корреляции в спектрах HMBC соединения **1a**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker-AM 500 с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H), 125.76 МГц (^{13}C), внутренний стандарт – тетраметилсилан. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР для продуктов реакций использовали методы гомо- и гетероядерной двумерной корреляции COSY, NOESY, HSQC и HMBC. За ходом реакции следили с использованием тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А, вещества обнаруживали с помощью УФ облучения, паров йода, опрыскивания пластинок раствором нингидринового проявителя с последующим

нагреванием при 100–120°C. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре LCMS-2010EV фирмы Shimadzu в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД). Элементный анализ был осуществлен при помощи прибора EURO EA-3000 CHN. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Vuetius. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Chemapol с размером частиц 40/100 мкм и 100/160 мкм.

Общая методика получения N-замещенных аминокислот (4a–c). В фарфоровой ступке тщательно растирали 10 ммоль эндикового ангидрида и 10 ммоль аминокислоты, затем проводили реакцию прямого сплавления на масляной бане при 150°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры, растворяли в чистом ацетоне и выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – безводный ацетон).

4-(1,3-Диоксо-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-2(3H)-ил)бутановая кислота (4a). Выход 0.057 г (75%). Густое желтое маслообразное вещество. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 725, 1229, 1571, 1681, 1736, 1762, 3294. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.47 д (1H^a, C⁸H₂, J 8.7 Гц), 1.61 д (1H^b, C⁸H₂, J 8.7 Гц), 1.69 м (2H, C³H₂), 2.17 м (2H, C²H₂), 3.18 с (2H, C^{3a,7a}H), 3.32 м (4H, C^{4,7}H,

C^4H_2), 6.02 м (2H, $C^{5,6}H$), 11.1 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.84 (C^3H_2), 31.22 (C^2H_2), 37.63 (C^4H_2), 44.79 ($C^{3a,7a}H$), 45.62 ($C^{4,7}H$), 52.18 (C^8H_2), 134.4 ($C^{5,6}H$), 176.85 ($C^1=O$), 177.83 ($C^{1,3}=O$). Найдено, %: С 62.66, Н 6.09, N 5.63. $C_{13}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: С 62.64; Н 6.07; O 25.27; N 5.62. *M* 249.26.

5-(1,3-Диоксо-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-2(3H)-ил)пентановая кислота (4b). Выход 1.78 г (68%), белые кристаллы, т.пл. 118°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 720, 1230, 1551, 1692, 1713, 3435. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.42–1.56 м (1H^a, C^8H_2 , 4H, $C^{3,4'}H_2$), 1.70 д (1H^b, C^8H_2 , *J* 8.8 Гц), 2.31 т (2H, C^2H_2 , *J* 7.3 Гц), 3.22 с (2H, $C^{3a,7a}H$), 3.31 т (2H, C^5H_2 , *J* 7.4 Гц), 3.35 с (2H, $C^{4,7}H$), 6.06 с (2H, $C^{5,6}H$), 10.64 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.80 (C^3H_2), 27.03 (C^4H_2), 33.31 (C^2H_2), 37.78 (C^5H_2), 44.84 ($C^{3a,7a}H$), 45.68 ($C^{4,7}H$), 52.22 (C^8H_2), 134.42 ($C^{5,6}H$), 177.9 ($C^{1,3}=O$), 178.93 ($C^1=O$). Найдено, %: С 63.89, Н 6.54, N 5.33. $C_{14}H_{17}NO_4$. Вычислено, %: С 63.87; Н 6.51; O 24.31; N 5.32. *M* 263.29.

6-(1,3-Диоксо-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-2(3H)-ил)гексановая кислота (4c). Выход 2.07 г (75%), желтое маслообразное вещество. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 725, 1227, 1552, 1695, 1731, 3273. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.19–1.57 м (1H^a, C^8H_2 , 6H, $C^{3,4',5'}H_2$), 1.66 д (1H^b, C^8H_2 , *J* 7 Гц), 2.23 т (2H, C^2H_2 , *J* 7.3 Гц), 3.17 с (2H, $C^{3a,7a}H$), 3.24 т (2H, C^6H_2 , *J* 7.4 Гц), 3.31 с (2H, $C^{4,7}H$), 6.03 с (2H, $C^{5,6}H$), 10.98 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.12 (C^4H_2), 26.18 (C^3H_2), 27.35 (C^5H_2), 33.77 (C^2H_2), 37.99 (C^6H_2), 44.8 ($C^{3a,7a}H$), 45.61 ($C^{4,7}H$), 52.15 (C^8H_2), 134.33 ($C^{5,6}H$), 177.95 ($C^{1,3}=O$), 178.51 ($C^1=O$). Найдено, %: С 64.98, Н 6.93, N 5.03. Вычислено $C_{15}H_{19}NO_4$ (*M* 277.32), %: С 64.97; Н 6.91; O 23.08; N 5.05.

Общая методика получения алленов межмолекулярной реакцией Виттига. К суспензии 1 г кислоты в 10 мл безводного хлористого метилена добавляли пятикратный избыток оксалилхлорида и оставляли на ночь. Растворитель и избыток оксалилхлорида упаривали на ротаторном испарителе. Хлорангидрид далее использовали без дополнительной очистки. К раствору метил (трифенилфосфоранилиден)ацетата в CH_2Cl_2 добавляли по каплям эквимольное количество Et_3N , раствор охлаждали до $-5^\circ C$. К этому раствору медленно по каплям добавляли

охлажденный раствор хлорангидрида *N*-замещенной аминокислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч. Растворитель отгоняли, продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 4:1).

2-[4-(2,5-диоксо-1-фенилпирролидин-3-илиден)бут-3-ен-1-ил]-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1,3(2H)-дион (1a). Выход 1.09 г (70%), желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 724, 1166, 1377, 1456, 1653, 1767, 1952. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.53 д (1H^a, C^8H_2 , *J* 8.6 Гц), 1.69 д (1H^b, C^8H_2 , *J* 8.6 Гц), 2.43 с (2H, C^8H_2), 3.26 с (2H, $C^{3a,7a}H$), 3.35 м (4H, $C^{4,7}H$ и C^9H_2), 3.54 уш.м (2H, C^4H_2), 5.81 с (1H, $=C^7H$), 6.08 м (2H, $C^{5,6}H$), 7.32 с (2H, $C^{3',5''}H$), 7.32 с (1H, $C^{4''}H$), 7.46 с (2H, $C^{2'',6''}H$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.11 (C^8H_2), 32.64 (C^4H_2), 36.61 (C^9H_2), 44.62 ($C^{4,7}H$), 45.47 ($C^{3a,7a}H$), 51.92 (C^8H_2), 91.31 ($=C^5$), 96.06 ($=C^7H$), 126.26 ($C^{3'',5''}H$), 128.41 ($C^{4''}H$), 128.84 ($C^{2'',6''}H$), 131.77 ($C^{1''}$), 134.19 ($C^{5,6}H$), 167.96 (C^1), 172.13 (C^3), 177.63 ($C^{1,3}=O$), 204.43 ($=C=$). Найдено, %: С 71.14; Н 5.17, N 7.20. $C_{23}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: С 71.12; Н 5.19; O 16.48; N 7.21. *M* 388.42.

2-[5-(2,5-Диоксо-1-фенилпирролидин-3-илиден)пент-4-ен-1-ил]-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1,3(2H)-дион (1b). Выход 1.22 г (80%), оранжевое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 724, 1161, 1362, 1456, 1661, 1761, 1973. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.49 д (1H^a, C^8H_2 , *J* 8.5 Гц), 1.58 м (2H, C^9H_2), 1.65 д (1H^b, C^8H_2 , *J* 8.5 Гц), 2.12 м (2H, C^8H_2), 3.19 с (2H, $C^{3a,7a}H$), 3.32–3.36 м (4H, $C^{4,7}H$ и $C^{10}H_2$), 3.58 уш.м (2H, C^4H_2), 5.91 с (1H, $=C^7H$), 6.03 м (2H, $C^{5,6}H$), 7.31 с (2H, $C^{3'',5''}H$), 7.26 с (1H, $C^{4''}H$), 7.46 с (2H, $C^{2'',6''}H$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.91 (C^9H_2), 26.40 ($C^{10}H_2$), 32.99 (C^8H_2), 37.30 (C^4H_2), 44.88 ($C^{4,7}H$), 45.68 ($C^{3a,7a}H$), 52.21 (C^8H_2), 95.26 ($=C^5$), 98.78 ($=C^7H$), 126.43 ($C^{3'',5''}H$), 128.55 ($C^{4''}H$), 129.08 ($C^{2'',6''}H$), 132.13 ($C^{1''}$), 134.42 ($C^{5,6}H$), 168.53 (C^1), 172.68 (C^3), 177.63 ($C^{1,3}=O$), 204.45 ($=C=$). Найдено, %: С 71.61; Н 5.53, N 6.96. $C_{24}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: С 71.63; Н 5.51; O 15.90; N 6.96. *M* 402.44.

2-[6-(2,5-Диоксо-1-фенилпирролидин-3-илиден)гекс-5-ен-1-ил]-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1,3(2H)-дион (1c). Выход 1.16 г (78%). Желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 730, 1192, 1377, 1436, 1695, 1768,

1948. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 д (1H^a , C^8H_2 , J 8.6 Гц), 1.49 м (4H, $\text{C}^{9',10'}\text{H}_2$), 1.65 д (1H^b , C^8H_2 , J 8.6 Гц), 2.13 с (2H, C^8H_2), 3.18 с (2H, $\text{C}^{3a,7a}\text{H}$), 3.31 м (4H, $\text{C}^{4,7}\text{H}$, C^{11}H_2), 3.55 уш.м (2H, C^4H_2), 5.88 м (1H, $=\text{C}^7\text{H}$), 6.05 м (2H, $\text{C}^{5,6}\text{H}$), 7.26 с (2H, $\text{C}^{3'',5''}\text{H}$), 7.33 с (1H, $\text{C}^{4''}\text{H}$), 7.45 с (2H, $\text{C}^{2'',6''}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.68 (C^9H_2), 26.78 (C^{10}H_2), 30.91 (C^8H_2), 33.00 (C^4H_2), 37.84 (C^{11}H_2), 44.86 ($\text{C}^{4,7}\text{H}$), 45.71 ($\text{C}^{3a,7a}\text{H}$), 52.21 (C^8H_2), 94.34 ($=\text{C}^5$), 99.31 ($=\text{C}^7\text{H}$), 126.57 ($\text{C}^{3'',5''}\text{H}$), 128.53 ($\text{C}^{4''}\text{H}$), 129.06 ($\text{C}^{2'',6''}\text{H}$), 132.10 ($\text{C}^{1''}$), 134.36 ($\text{C}^{5,6}\text{H}$), 168.39 ($\text{C}^{1'}$), 172.56 (C^3), 177.71 ($\text{C}^{1,3}=\text{O}$), 204.65 ($=\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 72.12; Н 5.81, N 6.71. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.10; Н 5.81; О 15.37; N 6.73. M 416.47.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования проведена на оборудовании Центра коллективного пользования Уфимского института химии РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии РАН по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» (№ Государственной регистрации АААА-А17-117011910025-6) и в рамках государственных заданий Министерства образования и науки (№ АААА-А17-117011910027-0).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Modern Allene Chemistry. Eds. N. Krause, A.S.K. Hashmi. Weinheim: Wiley-VCH, **2004**, 1, 2.
2. Hoffmann-Roeder A., Krause N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1196. doi 10.1002/anie.200300628
3. Rivera-Fuentes P., Diederich F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 2818 doi 10.1002/anie.201108001
4. Alcaide B., Almendros P. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2886. doi 10.1039/C4CS90020K
5. Teresa M.V.D., Pinho e Melo. *Monatsh. Chem.* **2011**, 142, 681. doi 10.1007/s00706-011-05057
6. Dembitsky M. V., Takashi Maoka. *Prog. Lipid Res.* **2007**, 46, 328. doi 10.1016/j.plipres.2007.07.001
7. Zemlicka J. *Biochim. Biophys. Acta.* **2002**, 1587, 276. doi 10.1016/S0925-4439(02)00090-X
8. Zemlicka J. Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents. Eds. C.K. Chu, D.C. Baker. New York: Plenum, **1993**, 73.
9. Hosokawa M., Wanezaki S., Miyauchi K., Kurihara H., Kohno H., Kawabata J., Odashima S., Takahashi K. *Food Sci Technol Res.* **1999**, 5, 243.
10. Kim K.-N., Ahn G., Heo S.-J., Kang S.-M., Kang M.-C., Yang H.-M., Kim D., Roh S.W., Kim S.-K., Jeon B.-T., Park P.-J., Jung W.-K., Jeon Y.-J. *Environ. Toxicol. Phar.* **2013**, 35, 39. doi 10.1016/j.etap.2012.10.002
11. Kotake-Nara E., Kushiro M., Zhang H., Sugawara T., Miyashita K., Nagao A. *J. Nutr.* **2001**, 131, 3303. doi 10.1093/jn/131.12.3303

Synthesis of New Exocyclic Allenes with Norbornenic Fragment

A. F. Muhametyanova, I. M. Sahautdinov*, T. R. Nugumanov, and M. S. Yunusov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
e-mail: ioh039@mail.ru

Received October 10, 2018; revised November 10, 2018; accepted December 12, 2018

By direct fusion of amino acids with endic anhydride at 150°C, *N*-substituted amino acids with a norbornene fragment were obtained. On their basis, one-pot synthesis of new stable allenes with an exocyclic cumulene group based on 1-phenyl-3-(triphenylphosphorilidene)pyrrolidine-2,5-dione has been carried out.

Keywords: allenes, norbornenes, exocyclic allenoates, Arndt–Heistert reaction, phosphorus ylides, amino acids, endic anhydride