

УДК 547.39

СИНТЕЗ (2E)-5-ФЕНИЛПЕНТ-2-ЕН-4-ИНОАТА

© 2019 г. Р. Н. Шахмаев*, А. Ш. Сунагатуллина, М. Г. Игнатишина,
Э. Ю. Юнусова, В. В. ЗоринФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
450062, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов 1
*e-mail: shakhmaevrn@gmail.com

Поступила в редакцию 25 января 2019 г.

После доработки 3 марта 2019 г.

Принята к публикации 15 марта 2019 г.

Разработан эффективный метод синтеза этил (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата на основе олефинирования-дегидрогалогенирования (2Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-енала, полученного иодированием промышленно доступного коричневого альдегида.

Ключевые слова: (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноат, енины, олефинирование, коричный альдегид, агонисты PPAR-рецепторов.

DOI: 10.1134/S051474921906020X

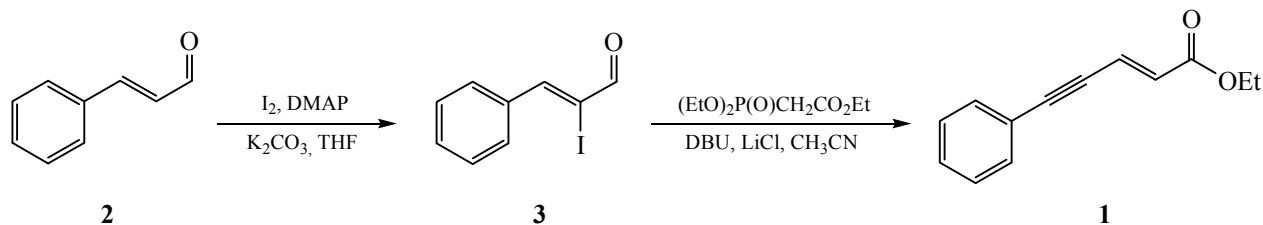
Сопряженные ениновые соединения широко распространены в природе, проявляют различную биологическую активность (в том числе противораковую) и используются для получения лекарственных субстанций, феромонов и других практически значимых соединений [1–5]. Так, этил (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноат (**1**) является ключевым предшественником в синтезе агониста PPAR-рецепторов противодиабетического действия [6] и антагониста аденозиновых рецепторов A1 [7].

Этил (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноат (**1**) обычно получают металлокатализируемым кросс-сочетанием этил (2E)-3-иодпроп-2-еноата с фенилацетиленом [8, 9] или олефинированием 3-фенилпроп-2-иналя [7, 10]. Окислительное олефинирование более доступного 3-фенилпроп-2-ин-1-ола протекает с низкой селективностью и приводит к образованию значительного количества (Z)-изомера **1** [11–14].

Нами разработан простой путь к енину **1** на основе дешевого промышленно доступного коричневого альдегида **2**. Его взаимодействие с молекулярным иодом в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве нуклеофильного катализатора [15] приводит к (2Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-еналу (**3**) [16]. Олефинирование-дегидроиодирование последнего под действием триэтилфосфоацетата и 1,8-дизабицикло[5.4.0]-ундец-7-ена (DBU) дает целевой (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноат (**1**) с 78% выходом (схема 1).

Использование DBU (pK_a 24.3 в CH_3CN) является критически важным для успешного дегидроиодирования. При введении в реакцию других стандартных для депротонирования триэтилфосфоацетата оснований – диизопропилэтиламина (pK_a 18.1 в CH_3CN) [17] или триэтиламина (pK_a 18.8 в CH_3CN) [18] основным

Схема 1.



продуктом реакции является этил (2E,4Z)-4-иод-5-фенилпента-2,4-диеноат. Аналогично, при замене винилиодида **3** коммерчески доступным (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналем дегидробромирование в присутствии DBU и тем более других аминов также не реализуется и наблюдается лишь образование (2E,4Z)-4-бром-5-фенилпента-2,4-диеноата.

Структура и стереохимическая чистота полученных соединений была подтверждена ГЖХ-анализом, данными ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. КССВ винильных атомов водорода J 15.9 Гц служит надежным доказательством (E)-конфигурации енина **1** [8, 19].

(2Z)-2-Иод-3-фенилпроп-2-еналь (3). Смесь 1.32 г (0.01 моль) коричневого альдегида, 3.81 г (0.015 моль) иода, 1.66 г (0.012 ммоль) K_2CO_3 и 0.244 г (2 ммоль) DMAP в 40 мл смеси водного тетрагидрофурана (1:1) перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем реакционную смесь последовательно обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия и дихлорметаном (3×20 мл), объединенные органические фазы сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Продукт реакции очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан–этилацетат, 9:1). Выход 1.98 г (77%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 7.47–7.53 м ($3H_{аром}$), 7.98–8.02 м ($2H_{аром}$), 8.09 с (1H, C^3H), 8.78 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 105.83 (C^2), 128.58 ($2CH_{аром}$), 130.40 ($2CH_{аром}$), 131.59 ($CH_{аром}$), 134.00 ($C_{аром}$), 155.83 (C^3), 189.01 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 258 (64) [M]⁺, 131 (30), 130 (49), 103 (100), 102 (66), 77 (98), 76 (30), 53 (30), 51 (55), 50 (33).

Этил (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноат (1). Смесь 0.15 г (0.58 ммоль) альдегида **3**, 0.168 г (0.75 ммоль) триэтилфосфоацетата, 0.177 г (1.16 ммоль) DBU и 0.032 г (0.75 ммоль) LiCl в 3 мл сухого ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре 4 ч до полной конверсии **3** (контроль методом ГЖХ). Затем реакционную смесь разбавляли водой и обрабатывали этилацетатом (3×5мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Продукт реакции очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан–этилацетат, 9:1). Выход 0.091 г (78%). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.31 т ($3H$, CH_3 , J 7 Гц), 4.24 к ($2H$, CH_2O , J 7 Гц), 6.31 д (1H, C^2H , J 15.9 Гц), 6.99 д (1H, C^3H , J 15.9 Гц), 7.32–7.37 м ($3H_{аром}$), 7.46–7.49 м ($2H_{аром}$). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.24 (CH_3), 60.78 (CH_2O), 86.37 (C^4), 98.27 (C^5), 122.21 ($C_{аром}$), 125.08 (C^2), 128.47 ($2CH_{аром}$), 129.30 ($CH_{аром}$ или C^3), 130.06 (C^3 или $CH_{аром}$), 131.96 ($2CH_{аром}$), 165.92 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 200 (67) [M]⁺, 172 (63), 155 (71), 128 (43), 127 (100), 126 (67), 116 (59), 115 (85), 77 (85), 63 (40). Найдено, %: C 77.87; H 5.94. $C_{13}H_{12}O_2$. Вычислено, %: C 77.98; H 6.04.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны в $CDCl_3$ на приборе AV-500 [500.13 (1H) и 125.76 (^{13}C) МГц]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР 1H измеряли относительно TMS, в спектрах ЯМР ^{13}C относительно сигнала растворителя (δ 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°C, температура ионизационной камеры 200°C. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 300°C со скоростью 10 град/мин, затем при 300°C в течение 15 мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин). Элементный анализ проведен на приборе EURO EA3000.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности (№ 4.6451.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mejia E.J., Magranet L.B., De Voogd N.J., TenDyke K., Qiu D., Shen Y.Y., Zhou Z., Crews P. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 425. doi 10.1021/np3008446
2. Nussbaumer P., Leitner I., Mraz K., Stutz A. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1831. doi 10.1021/jm00010a029
3. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. *ЖОХ*. **2013**, 83, 156. [Sunagatullina A.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, 83, 148.] doi 10.1134/S1070363213010313
4. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, 51, 127. doi 10.1007/s10600-015-1217-8

5. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1668. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Abdullina E.A., Zorin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1705.] doi 10.1134/S1070428017110173
6. Deussen H.-J., Jeppesen L., Scharer N., Junager F., Bentzen B., Weber B., Weil V., Mozer S.J., Sauerberg P. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 363. doi 10.1021/op034048j
7. Zanka A., Uematsu R., Morinaga Y., Yasuda H., Yamazaki H. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 389. doi 10.1021/op990044w
8. Takeuchi R., Tanabe K., Tanaka S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1558. doi 10.1021/jo991350a
9. Bates C.G., Saejueng P., Venkataraman D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1441. doi 10.1021/ol049706e
10. Krause N. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2173. doi 10.1002/cber.19901231114
11. Kim G., Lee D.G., Chang S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 943. doi 10.1002/chin.200216065
12. Lee E.Y., Kim Y., Lee J.S., Park J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2943. doi 10.1002/ejoc.200900274
13. Kona J. R., King'onde C.K., Howell A.R., Suib S.L. *ChemCatChem.* **2014**, *6*, 749 doi 10.1002/cctc.201300942
14. Ren C., Shi Z., Ding W., Liu Z., Jin H., Yu X., Wang S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 14. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.020
15. Krafft M.E., Cran J.W. *Synlett.* **2005**, *8*, 1263. doi 10.1055/s-2005-868495
16. Hashmi A.S.K., Häffner T., Rudolph M., Rominger F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 667. doi 10.1002/ejoc.201001479
17. Blanchette M.A., Choy W., Davis J.T., Essinfeld A.P., Masamune S., Roush W.R., Sakai T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183. doi 10.1016/S0040-4039(01)80205-7
18. Rathke M.W., Nowak M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624. doi 10.1021/jo00215a004
19. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 747. [Sunagatullina A.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 730.] doi 10.1134/S1070428013050163

Synthesis of (2E)-5-Phenylpent-2-en-4-ynoate

R. N. Shakhmaev*, A. Sh. Sunagatullina, M. G. Ignatishina, E. Yu. Yunusova, and V. V. Zorin

*Ufa State Petroleum Technological University, 450062, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, ul. Kosmonavtovl
e-mail: shakhmaevrn@gmail.com

Received January 25, 2019; revised March 3, 2019; accepted March 15, 2019

An effective method of the synthesis of ethyl (2E)-5-phenylpent-2-en-4-ynoate based on the olefination-dehydrohalogenation of (2Z)-2-iodo-3-phenylprop-2-enal has been developed. (2Z)-2-iodo-3-phenylprop-2-enal was obtained by iodination of commercially available cinnamaldehyde.

Keywords: (2E)-5-phenylpent-2-en-4-ynoate, enynes, olefination, cinnamaldehyde, PPAR agonist