

УДК 547.9 + 547.394

Fe-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ САРМЕНТИНА

© 2021 г. Р. Н. Шахмаев*, М. Г. Игнатишина, В. В. Зорин

ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
Россия, 450062 Уфа, ул. Космонавтов, 1
*e-mail: shakhmaevrn@gmail.com

Поступила в редакцию 23.01.2021 г.
После доработки 01.02.2021 г.
Принята к публикации 03.02.2021 г.

На основе Fe-катализируемого кросс-сочетания этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата, полученного однореакторным окислением-олефинированием легко доступного (2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола, с *n*-пентилмагнийбромидом осуществлен стереоселективный синтез сарментина.

Ключевые слова: 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пирролидин, сарментин, кросс-сочетание, Fe-катализ

DOI: 10.31857/S0514749221060112

Природные (2*E*,4*E*)-диенамиды, содержащиеся в растениях семейств *Piperaceae* и *Echinacea*, проявляют широкий спектр биологической активности [1–4]. Впервые выделенный из плодов *Piper sarmentosum* [5] 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пирролидин (сарментин) обладает цитотоксическим, противогрибковым, противотуберкулезным и антиплазмодальным действием [1, 6–8], а также является эффективным природным гербицидом [9].

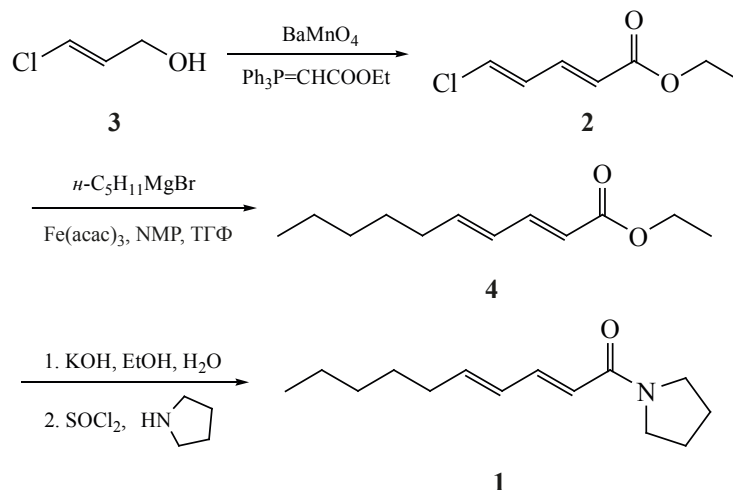
В литературе описано несколько схем синтеза сарментина, в которых для создания (2*E*,4*E*)-пентадиенил-1-карбонильной системы использовались реакции кросс-сочетания [10], Хека [11], Рамберга–Бэклунда [12], нуклеофильного винильного замещения [13], перегруппировка 2-алкинильного предшественника [14] и гомологенизация калиевой соли глутаконового альдегида [15].

Нами предложен новый стереоселективный подход к синтезу сарментина **1** на основе Fe-катализируемого кросс-сочетания этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата (**2**) с *n*-пентилмагнийбромидом. В последние годы появились примеры успешного использования Fe-катализа для формирования углерод-углеродной связи

[16], в том числе в синтезе природных соединений [17–19] и фармацевтических субстанций [20]. Основными преимуществами обычно применяемых в кросс-сочетании солей железа Fe(III) являются низкая стоимость и доступность, высокая скорость катализируемых реакций, низкая токсичность и экологическая безопасность [16].

Исходный (2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ол (**3**) был легко получен щелочным гидролизом (*E*)-1,3-дихлорпропена – доступного крупнотоннажного побочного продукта производства аллилхлорида [21]. Однореакторное окисление (2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола (**3**) манганатом бария (BaMnO₄) с последующим олефинированием по Виттигу под действием (карбэтоксиметил)трифенилфосфорана приводит к смеси этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата (**2**) и его (2*Z*,4*E*)-изомера в соотношении 4:1, легко и полностью разделяемой обычной колоночной хроматографией. Использование BaMnO₄ вместо стандартного активированного MnO₂ позволяет существенно сократить необходимое количество окислителя и повысить выход продукта [22]. Кросс-сочетание винилхлорида **2** с *n*-пентилмагнийбромидом в присутствии каталитических количеств Fe(асас)₃ в смеси ТГФ и

Схема 1



N-метилпирролидона (NMP) при комнатной температуре дает этил-(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноат (**4**) с выходом 78% (схема 1).

Заключительные стадии, включающие щелочной гидролиз сложного эфира **4** с образованием (2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеновой кислоты, трансформация ее в хлорангидрид и амидирование последнего пирролидином гладко приводят к сарментину (**1**).

Структура и стереохимическая чистота синтезированных соединений подтверждена высокоэффективным ГЖХ-анализом, а также данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Надежным подтверждением (*E,E*)-конфигурации диеновой группировки служит константа спин-спиновой взаимодействия (КССВ) винильных атомов водорода $J_{2,3}$ 14.7–15.4 Гц, а также сигналы аллильных C^6 -атомов соединений **1**, **4**, примерно на 4 м.д. смещенные в более слабое поле [23].

Этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноат (2). Суспензию 0.185 г (2 ммоль) (2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола (**3**), 2.05 г (8 ммоль) $BaMnO_4$ и 0.697 г (2 ммоль) (карбэтоксиметилен)трифенилфосфорана в 8 мл безводного дихлорметана интенсивно перемешивали 20 ч при комнатной температуре до полной конверсии субстрата (контроль методом ГЖХ). Твердую фазу отделяли центрифугированием (при фильтровании наблюдается некоторое снижение выхода). Органическую фазу фильтровали через слой силикагеля и концентрировали. Остаток – смесь этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата (**2**) и его (2*Z*,4*E*)-изомера разде-

ляли методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан–диэтиловый эфир, 9:1 → 8:2). Выход 0.202 г (63%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.30 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.22 к (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 5.91 д (1H, C^2H , J 15.3 Гц), 6.55–6.62 м (2H, C^4H , C^5H), 7.21 д.д.д (1H, C^3H , $J_{транс}$ 15.3, 9.5, 0.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.21 (CH_3), 60.53 (CH_2O), 122.29 (C^2), 129.08 (C^4), 131.55 (C^5), 139.85 (C^3), 166.40 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 160 (16) [M] $^+$, 125 (28), 117 (21), 115 (63), 97 (100), 89 (15), 87 (46), 69 (9), 51 (58), 50 (11). Найдено, %: С 52.18; Н 5.53. $C_7H_9ClO_2$. Вычислено, %: С 52.35; Н 5.65.

Этил-(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноат (4). К раствору 0.1 г (0.62 ммоль) этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата (**2**), 7 мг (0.02 ммоль) $Fe(acac)_3$ в смеси 1 мл ТГФ и 0.6 мл NMP в атмосфере аргона при 0°C медленно добавляли 0.7 мл 1 М раствора *n*-пентилмагнийбромида в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при комнатной температуре, обрабатывали 10% раствором HCl и гексаном, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали гексаном (3×3 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан–этилацетат, 9:1). Выход 0.095 г (78%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.89 т (3H, $C^{10}H_3$, J 7.0 Гц), 1.26–1.33 м (7H, $2CH_2$, CH_3CH_2O), 1.40–1.46 м (2H, C^7H_2), 2.16 к (2H, C^6H_2 , J 6.9 Гц), 4.20 к (2H, CH_2O , J 7.1 Гц), 5.78 д (1H, C^2H , J 15.4 Гц), 6.09–6.20 м (2H, C^4H , C^5H), 7.26 д.д (1H, C^3H , $J_{транс}$ 15.4, 9.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.:

13.94 (C¹⁰), 14.25 (CH₃), 22.42 (C⁹), 28.34 (C⁷), 31.32 (C⁸), 32.91 (C⁶), 60.09 (CH₂O), 119.09 (C²), 128.29 (C⁴), 144.72 (C⁵ или C³), 145.07 (C⁵ или C³), 167.27 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 196 (25) [M]⁺, 125 (100), 98 (36), 97 (83), 81 (79), 79 (36), 67 (72), 66 (34), 55 (32), 41 (57), 39 (32).

1-[(2E,4E)-Дека-2,4-диеноил]пирролидин (сарментин) (1). К 0.088 г (0.45 ммоль) эфира **4** в 4 мл этанола при перемешивании прибавляли 1.5 мл 2 М раствора КОН. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 40°C до полной конверсии субстрата (контроль методом ГЖХ) и удаляли большую часть растворителя при пониженном давлении. Остаток подкисляли 10%-ным HCl и экстрагировали хлороформом (4×4 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Полученную сырую (2E,4E)-дека-2,4-диеновую кислоту растворяли в 3 мл безводного CH₂Cl₂, добавляли 0.109 мл (1.5 ммоль) свежеперегнанного тионилхлорида и перемешивали при кипении 1 ч. Избыток тионилхлорида вместе с растворителем удаляли при пониженном давлении, снова добавляли 3 мл безводного CH₂Cl₂ и затем 0.071 г (1 ммоль) пирролидина в 1 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, органический слой промывали водой (2×1 мл), сушили MgSO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан–этилацетат, 9:1 → 2:3). Выход 0.073 г (73%) в две стадии. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.89 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.26–1.47 м (6H, 3CH₂), 1.81–2.03 м (4H, 2CH₂CH₂N), 2.15 к (2H, C⁶H₂, *J* 7.0 Гц), 3.46–3.58 м (4H, 2CH₂N), 6.02–6.23 м (2H, C⁴H, C⁵H), 6.10 д (1H, C²H, *J* 14.7 Гц), 7.27 д.д. (1H, C³H, *J*_{транс} 14.7, 10.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.76 (C¹⁰), 22.24 (C⁹), 24.10 (CH₂CH₂N), 25.86 (CH₂CH₂N), 28.23 (C⁷), 31.11 (C⁸), 32.69 (C⁶), 45.57 (CH₂N), 46.17 (CH₂N), 119.66 (C²), 128.50 (C⁴), 141.86 (C⁵ или C³), 142.79 (C⁵ или C³), 164.89 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 221 (22) [M]⁺, 151 (29), 150 (100), 98 (27), 95 (26), 81 (76), 70 (46), 69 (30), 67 (27), 55 (36), 41 (28).

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ на приборах Bruker AM-300 [300.13 (¹H) и 75.47 (¹³C) МГц], AV-500 [500.13 (¹H) и 125.76 (¹³C) МГц]. Химические сдвиги в спек-

рах ЯМР ¹H измерены относительно ТМС, в спектрах ЯМР ¹³C относительно сигнала растворителя (δ_C 77.0 м.д.). Хроматомасс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (Япония), электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–350 Да, капиллярная колонка HP-1MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура испарителя 280°C, температура ионизационной камеры 200°C, режим программирования температуры от 50 до 300°C со скоростью 10°C/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин). Исходные реагенты поставлены Merck (Sigma-Aldrich) и использовались без дополнительной очистки.

ВЫВОДЫ

Осуществлен стереоселективный синтез сарментина на основе Fe-катализируемого кросс-сочетания этил-(2E,4E)-5-хлорпента-2,4-диеноата с *n*-пентилмагнийбромидом. Исходный этил-(2E,4E)-5-хлорпента-2,4-диеноат получен однореакторным окислением-олефинированием легко доступного (2E)-3-хлорпроп-2-ен-1-ол. Основным преимуществом предложенного подхода является высокая эффективность, доступность и низкая стоимость Fe-катализатора.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Strunz G.M. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2000**, *24*, 683–738. doi 10.1016/S1572-5995(00)80053-8
2. Lee S.W., Kim Y.K., Kim K., Lee H.S., Choi J.H., Lee W.S., Jun C.D., Park J.H., Lee J.M., Rho M.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4544–4546. doi 10.1016/j.bmcl.2008.07.045
3. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Зорин В.В. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 913–918. [Shakhmaev R.N., Ishbaeva A.U., Zorin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 908–913.] doi 10.1134/S1070428012070032
4. Pei H., Xue L., Tang M., Tang H., Kuang S., Wang L., Ma X., Cai X., Li Y., Zhao M., Peng A., Ye H., Chen L. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 2406–2417. doi 10.1021/acs.jafc.9b07754
5. Likhitwitayawuid K., Ruangrunsi N., Lange G.L., Decicco C.P. *Tetrahedron.* **1987**, *43*, 3689–3694. doi 10.1016/S0040-4020(01)86856-3

6. Chen J.-J., Duh C.-Y., Huang H.-Y., Chen I.-S. *Helvetica Chim. Acta.* **2003**, *86*, 2058–2064. doi 10.1002/hlca.200390161
7. Tuntiwachwuttikul P., Phansa P., Pootaeng-on Y., Taylor W.C. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 149–151. doi 10.1248/cpb.54.149
8. Rukachaisirikul T., Siritwatanakit P., Sukcharoenphol K., Wongvein C., Ruttanaweang P., Wongwattanavuch P., Suksamrarn A. *J. Ethnopharmacol.* **2004**, *93*, 173–176. doi 10.1016/j.jep.2004.01.022
9. Huang H., Morgan C.M., Asolkar R.N., Koivunen M.E., Marrone P.G. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 9994–10000. doi 10.1021/jf102087c
10. Babudri F., Fiandanese V., Naso F., Punzi A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2067–2070. doi 10.1016/S0040-4039(00)73051-6
11. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2011**, *81*, 1578–1580. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1915–1917.] doi 10.1134/S1070363211090337.
12. Li Y., Zhang Y., Huang Z., Cao X., Gao K. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 622–630. doi 10.1139/v04-028
13. Bernabeu M.C., Chinchilla R., Najera C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3901–3904. doi 10.1016/0040-4039(95)00594-3
14. Strunz G.M., Finlay H.J. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 419–432. doi 10.1139/v96-046
15. Lewis N., McKen P.W., Taylor R.J.K. *Synlett.* **1991**, *12*, 898–900. doi 10.1055/s-1991-20915
16. *Iron Catalysis in Organic Chemistry.* Ed. B. Plietker. New York: Wiley-VCH, **2008**.
17. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2017**, *53*, 818–820. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 832–835.] doi 10.1134/S1070428017060045
18. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. *Chem. Nat. Compd.* **2017**, *53*, 128–131. doi 10.1007/s10600-017-1925-3
19. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2017**, *87*, 1211–1213. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 1638–1640.] doi 10.1134/S1070363217070325
20. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2016**, *86*, 1395–1398. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1969–1972.] doi 10.1134/S107036321608034X
21. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshayeva N.V., Zorin V.V. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 127–129. doi 10.1007/s10600-015-1217-8
22. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2017**, *53*, 608–610. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 615–617.] doi 10.1134/S1070428017040194
23. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Шаяхметова И.С. *ЖОХ.* **2009**, *79*, 999–1002. [Shakhmaev R.N., Ishbaeva A.U., Shayakhmetova I.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 1171–1174.] doi 10.1134/S1070363209060243

Fe-Catalyzed Synthesis of Sarmentine

R. N. Shakhmaev*, M. G. Ignatishina, and V. V. Zorin

Ufa State Petroleum Technological University, ul. Kosmonavtov, 1, Ufa, 450062 Russia

**e-mail: shakhmaevrn@gmail.com*

Received January 23, 2021; revised February 1, 2021; accepted February 3, 2021

On the basis of Fe-catalyzed cross-coupling of ethyl (2*E*,4*E*)-5-chloropenta-2,4-dienoate with *n*-pentylmagnesium bromide, the stereoselective synthesis of sarmentine was carried out. The starting ethyl (2*E*,4*E*)-5-chloropenta-2,4-dienoate was obtained by one-pot oxidation-olefination of readily available (2*E*)-3-chloroprop-2-en-1-ol.

Keywords: 1-[(2*E*,4*E*)-deca-2,4-dienoyl]pyrrolidine, sarmentine, cross-coupling, Fe-catalysis