

СИНТЕЗ (2E)-5-АРИЛПЕНТ-2-ЕН-4-ИНОАТОВ

© 2023 г. Р. Н. Шахмаев^{1,*}, М. Г. Игнатишина¹, Ю. С. Блохина¹, В. В. Зорин¹

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

Поступило в редакцию 2 июня 2023 г.

После доработки 7 сентября 2023 г.

Принято к печати 8 сентября 2023 г.

Разработан эффективный метод синтеза (2E)-5-арилпент-2-ен-4-иноатов на основе олефинирования-дегидробромирования (2Z)-2-бром-3-арилпроп-2-еналей, полученных бромированием промышленно доступных коричного альдегида и его соответствующих производных.

Ключевые слова: (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноат, коричный альдегид, бромирование, дегидробромирование, реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса

DOI: 10.31857/S0044460X23100049, **EDN:** PLYZXG

Сопряженные енины часто являются метаболитами растений, проявляют различную биологическую активность и используются для получения лекарственных средств и других практически значимых соединений [1–6]. Ранее нами сообщалось о новом подходе к синтезу этил (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата [7] – ключевого предшественника в синтезе агониста PPAR-рецепторов противодиабетического действия [8] и антагониста аденозиновых рецепторов A1 [9]. Двустадийная последовательность включает иодирование доступного коричного альдегида в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве нуклеофильного катализатора [10] с последующим одnoreакторным олефинированием-дегидроиодированием образующегося (2Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-енала [11] под действием триэтилфосфоацетата и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU). Хотя предложенная методика обладает некоторыми преимуществами перед известными синтезами (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата {металлокатализируемое кросс-сочетание этил-(2E)-3-иодпроп-2-еноата с фенилацетиленом [12, 13], олефинирование 3-фенилпроп-2-енала [9, 14] и окислительное олефинирование 3-фенилпроп-2-ин-1-ола [15–18]}, сложная процедура получения (2Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-енала и использование

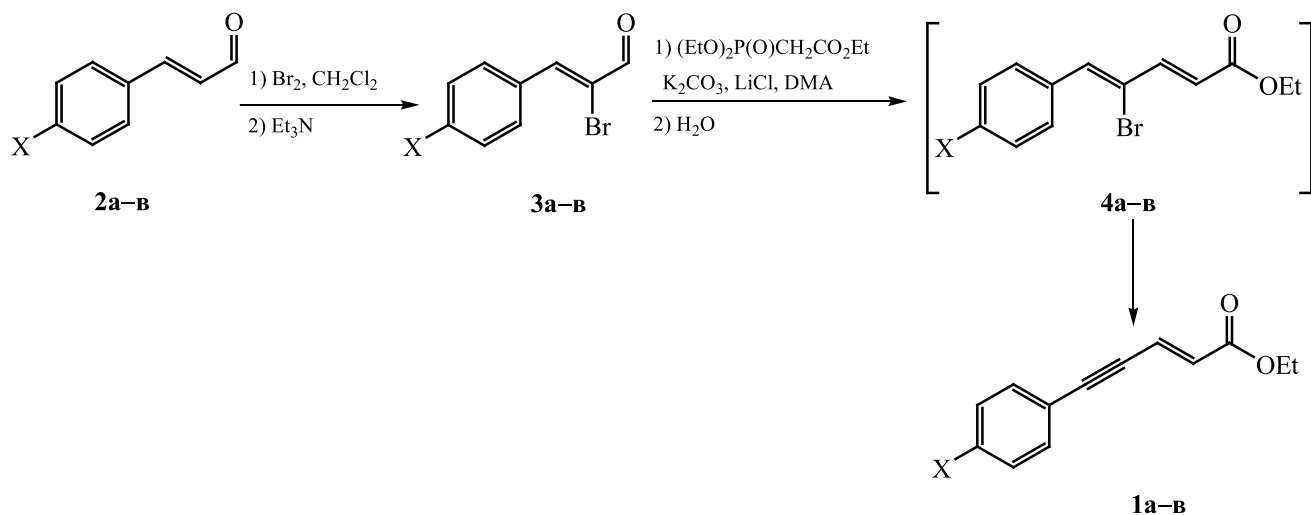
дорогостоящих реагентов (DMAP, DBU) затрудняет его масштабирование.

Нами разработан новый способ получения этил-(2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата **1a** и его *пара*-нитро- (**1b**) и *пара*-метоксизамещенных (**1в**) аналогов на основе коммерчески доступных коричного альдегида и его соответствующих производных с использованием двух одnoreакторных последовательностей – бромирования-дегидробромирования и олефинирования-дегидробромирования.

Бромирование коричного альдегида **2a** молекулярным бромом с последующим дегидробромированием под действием триэтиламина дает смесь (E)- и (Z)-изомеров 2-бром-3-арилпроп-2-еналей (по данным ЯМР и ХМС). Быстрая изомеризация (E)-изомера при комнатной температуре приводит к исключительному образованию более термодинамически устойчивого (Z)-изомера **3a** (схема 1) [19, 20].

Реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса альдегида **3a** с триэтилфосфоацетатом в присутствии избытка K₂CO₃ при 100°C приводит к образованию этил-(2E,4Z)-4-бром-5-фенилпента-2,4-диеноата **4a**, который в условиях реакции подвергается частичному дегидробромированию с образованием целевого енина **1a**. Добавление воды (10% об.)

Схема 1.



X = H (**a**), NO₂ (**б**), CH₃O (**в**).

к реакционной смеси после полной конверсии альдегида **3a** способствует быстрому и полному образованию енина **1a** с выходом 84%.

С целью расширения синтетического потенциала этой реакции нами исследованы производные коричневого альдегида с *para*-заместителями (электроакцепторной нитро- и электронодонорной метоксигруппами). Как и ожидалось, в случае нитрогруппы, стабилизирующей отрицательный заряд бензилиденового фрагмента, наблюдалось значительное ускорение дегидробромирования на последней стадии с образованием енина **1б**. Напротив метоксигруппа оказывала некоторое замедляющее действие на скорость дегидробромирования с образованием енина **1в** с выходом 75%. Во всех случаях наблюдается высокая (*E*)-стереоселективность процесса.

Структура и стереохимическая чистота полученных соединений подтверждены данными ГЖХ-анализа, спектроскопии ЯМР и хромато-масс-спектрометрии. Значение КССВ винильных атомов водорода J 15.8–15.9 Гц служит надежным доказательством (*E*)-конфигурации енинов **1a–в** [12, 21].

Таким образом, Таким образом, разработан эффективный подход к синтезу практически значимого (2*E*)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата и его арилзамещенных аналогов на основе одnoreакторной

последовательности олефинирования-дегидробромирования соответствующих (2*Z*)-2-бром-3-арилпроп-2-еналей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ на приборе Bruker AV-500 [500.13 (¹H) и 125.76 МГц (¹³C)], химические сдвиги измерены относительно ТМС. Хромато-масс-спектральный анализ выполнен на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–500 Да). Использована капиллярная колонка HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя – 300°C, температура ионизационной камеры – 200°C. Анализ проведен в режиме программирования температуры от 50 до 300°C со скоростью 10 град/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

(2*Z*)-2-Бром-3-фенилпроп-2-еналь (3a). К раствору 1.0 г (7.56 ммоль) коричневого альдегида **2a** в 10 мл дихлорметана при 0°C медленно по каплям добавляли 1.55 г (9.7 ммоль) Br₂ и перешивали в течение 15 мин. К полученной реакционной смеси добавляли 1.31 г (12.9 ммоль) триэтиламина и перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем промывали раствором Na₂S₂O₃, сушили MgSO₄ и концентрировали. Остаток выдерживали в течение 4 сут при комнатной температуре и

очищали перекристаллизацией из гексана. Выход 1.30 г (81%), светло-желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.46–7.52 м (3H, CH_{Ar}), 7.90 с (1H, C^3H), 7.99–8.02 м (2H, CH_{Ar}), 9.34 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 124.3 (C^2), 128.8 (2CH_{Ar}), 130.9 (2CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 149.2 (C^3), 187.1 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 212 (26) и 210 (26) $[M]^+$, 211 (43), 209 (45), 131 (28), 103 (100), 102 (72), 78 (41), 77 (75), 76 (29), 51 (49), 50 (28). Спектральные данные ЯМР совпадают с ранее описанными в работах [19, 20].

(2Z)-2-Бром-3-(4-нитрофенил)проп-2-еналь (3б) получали аналогично. Выход 0.94 г (65%), желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.00 с (1H, C^3H), 8.13 д (2H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 8.34 д (2H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 9.42 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 123.9 (2CH_{Ar}), 127.9 (C^2), 131.3 (2CH_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 145.3 (C^3), 148.7 (C_{Ar}), 186.4 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 (2) и 255 (2) $[M]^+$, 102 (100), 101 (40), 76 (48), 75 (91), 74 (66), 63 (54), 51 (66), 50 (83), 46 (76). Спектральные данные ЯМР совпадают с ранее описанными в работах [19, 20].

(2Z)-2-Бром-3-(4-метоксифенил)проп-2-еналь (3в) получали аналогично. Выход 1.22 г (82%), желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.87 с (3H, OCH_3), 6.99 д (2H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 7.81 с (1H, C^3H), 8.03 д (2H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 9.28 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 55.5 (OCH_3), 114.3 (2CH_{Ar}), 121.6 (C^2), 125.6 (C_{Ar}), 133.4 (2CH_{Ar}), 149.1 (C^3), 162.4 (C_{Ar}), 187.1 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 242 (10) и 240 (10) $[M]^+$, 161 (32), 108 (61), 90 (47), 89 (99), 77 (31), 63 (100), 62 (45), 53 (37), 39 (38). Спектральные данные ЯМР совпадают с ранее описанными в работах [19, 20].

Этил-(2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноат (1а). Смесь 0.1 г (0.473 ммоль) альдегида **3а**, 0.159 г (0.709 ммоль) триэтилфосфоацетата, 0.326 г (2.36 ммоль) K_2CO_3 и 0.026 г (0.613 ммоль) LiCl в 3 мл безводного диметилацетамида перемешивали 2 ч при 100°C до полной конверсии альдегида **3а** (контроль методом ГЖХ). К реакционной смеси добавляли воду (10% об.) и перемешивали еще 6 ч при 100°C , затем разбавляли водой и обрабатывали гексаном (3×5 мл). 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

0.079 г (84%), вязкая жидкость. 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, CH_{Ar}), 7.46–7.49 м (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.2 (CH_3), 60.8 (CH_2O), 86.4 (C^4), 98.3 (C^5), 122.2 (C_{Ar}), 125.1 (C^2), 128.5 (2CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar} или C^3), 130.1 (C^3 или CH_{Ar}), 131.9 (2CH_{Ar}), 165.9 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 200 (67) $[M]^+$, 172 (63), 155 (71), 128 (43), 127 (100), 126 (67), 116 (59), 115 (85), 77 (85), 63 (40). Спектральные данные ЯМР совпадают с ранее описанными в работе [7].

Этил-(2E)-5-(4-нитрофенил)пент-2-ен-4-иноат (1б) получали аналогично. Выход 0.059 г (62%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.26 к (2H, CH_2O , J 7.1 Гц), 6.39 д (1H, C^2H , J 15.9 Гц), 6.98 д (1H, C^3H , J 15.9 Гц), 7.63 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц), 8.23 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.2 (CH_3), 61.1 (CH_2O), 90.7 (C^4), 95.2 (C^5), 123.7 (2CH_{Ar}), 123.8 (C^2), 129.0 (C_{Ar}), 132.1 (C^3), 132.7 (2CH_{Ar}), 147.7 (C_{Ar}), 165.5 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 (74) $[M]^+$, 217 (86), 200 (89), 159 (40), 154 (45), 126 (100), 115 (90), 114 (50), 74 (38), 63 (43).

Этил-(2E)-5-(4-метоксифенил)пент-2-ен-4-иноат (1в) получали аналогично. Выход 0.072 г (75%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH_3 , J 7. Гц), 3.83 с (3H, CH_3O), 4.24 к (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 6.26 д (1H, C^2H , J 15.8 Гц), 6.87 д (2H, CH_{Ar} , J 8.6 Гц), 6.98 д (1H, C^3H , J 15.8 Гц), 7.42 д (2H, CH_{Ar} , J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (CH_3), 55.4 (CH_3O), 60.7 (CH_2O), 85.6 (C^4), 98.8 (C^5), 114.2 (2CH_{Ar}), 114.3 (C_{Ar}), 125.4 (C^2), 129.1 (C^3), 133.7 (2CH_{Ar}), 160.5 (C_{Ar}), 166.1 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 230 (97) $[M]^+$, 202 (22), 201 (100), 185 (34), 158 (16), 157 (17), 145 (43), 142 (14), 114 (22), 113 (15).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шахмаев Ринат Нажибуллович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0040-2945>

Игнатишина Мария Геннадиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3122-3261>

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. Vol. 76. P. 425. doi 10.1021/np3008446
2. Ganesh C.M., Samir M., Rakesh P., Jyotirmayee D. // *J. Indian Chem. Soc.* 2023. Vol. 100. N 7. P. 101028. doi 10.1016/j.jics.2023.101028
3. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. // *ЖОХ.* 2013. Т. 83. Вып. 1. С. 156; *Sunagatullina A.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. // Russ. J. Gen. Chem.* 2013. Vol. 83. P. 148. doi 10.1134/S1070363213010313
4. *Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V. // Chem. Nat. Compd.* 2015. Vol. 51. P. 127. doi 10.1007/s10600-015-1217-8
5. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. // *ЖОХ.* 2017. Т. 53. Вып. 11. С. 1668; *Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Abdullina E.A., Zorin V.V. // Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. P. 1705. doi 10.1134/S1070428017110173
6. Wang Z., Zhang C., Wu J., Li B., Chrostowska A., Karamanis P., Liu S.-Y. // *J. Am. Chem. Soc.* 2023. Vol. 145. N. 10. P. 5624. doi 10.1021/jacs.3c00514
7. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Игнатиишина М.Г., Юнусова Э.Ю., Зорин В.В. // *ЖОХ.* 2019. Т. 55. Вып. 6. С. 976; *Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Ignatishina M.G., Yunusova E.Yu., Zorin V.V. // Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55. N 6. P. 897. doi 10.1134/S1070428019060253
8. Deussen H.-J., Jeppesen L., Scharer N., Junager F., Bentzen B., Weber B., Weil V., Mozer S.J., Sauerberg P. // *Org. Proc. Res. Dev.* 2004. Vol. 8. P. 363. doi 10.1021/op034048j
9. Zanka A., Uematsu R., Morinaga Y., Yasuda H., Yamazaki H. // *Org. Proc. Res. Dev.* 1999. Vol. 3. P. 389. doi 10.1021/op990044w
10. Krafft M.E., Cran J.W. // *Synlett.* 2005. Vol. 8. P. 1263. doi 10.1055/s-2005-868495
11. Hashmi A.S.K., Häffner T., Rudolph M., Rominger F. // *Eur. J. Org. Chem.* 2011. P. 667. doi 10.1002/ejoc.201001479
12. Takeuchi R., Tanabe K., Tanaka S. // *J. Org. Chem.* 2000. Vol. 65. P. 1558. doi 10.1021/jo991350a
13. Bates C.G., Saejueng P., Venkataraman D. // *Org. Lett.* 2004. Vol. 6. P. 1441. doi 10.1021/ol049706e
14. Krause N. // *Chem. Ber.* 1990. Vol. 123. P. 2173. doi 10.1002/cber.19901231114
15. Kim G., Lee D.G., Chang S. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2001. Vol. 22. P. 943. doi 10.1002/chin.200216065
16. Lee E.Y., Kim Y., Lee J.S., Park J. // *Eur. J. Org. Chem.* 2009. P. 2943. doi 10.1002/ejoc.200900274
17. Kona J.R., King'andu C.K., Howell A.R., Suib S.L. // *ChemCatChem.* 2014. Vol. 6. P. 749. doi 10.1002/cctc.201300942
18. Ren C., Shi Z., Ding W., Liu Z., Jin H., Yu X., Wang S. // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. P. 14. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.020
19. Kowalski C.J., Weber A.E., Fields K.W. // *J. Org. Chem.* 1982. Vol. 47. P. 5088. doi 10.1021/jo00147a008
20. *Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. // Tetrahedron Lett.* 2020. Vol. 61. N 10. 151565. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151565
21. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. // *ЖОХ.* 2013. Т. 49. Вып. 5. С. 747; *Sunagatullina A.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. // Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49. N 5. P. 730. doi 10.1134/S1070428013050163

Synthesis of (2E)-5-Arylpent-2-ene-4-ynoates

R. N. Shakhmaev^{a,*}, M. G. Ignatishina^a, Yu. S. Blokhina^a, and V. V. Zorin^a

^a Ufa State Petroleum Technical University, Ufa, 450062 Russia

*e-mail: shakhmaevrn@gmail.com

Received June 2, 2023; revised September 7, 2023; accepted September 8, 2023.

An effective method was developed for the synthesis of (2E)-5-arylpent-2-ene-4-ynoates based on the olefination-dehydrobromination of (2Z)-2-bromo-3-arylprop-2-enals obtained by bromination of commercially available cinnamaldehyde and its derivatives.

Keywords: (2E)-5-phenylpent-2-ene-4-ynoate, cinnamaldehyde, bromination, dehydrobromination, Horner–Wadsworth–Emmons reaction