

М. Г. Игнатишина (асп.), Ю. С. Блохина (асп.), В. О. Климова (студ.),
Р. Н. Шахмаев (к.х.н., доц.), В. В. Зорин (чл.-корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ (2E)-2,3-ДИФЕНИЛПРОП-2-ЕНАЛЯ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: biochem@rusoil.net

M. G. Ignatishina, Yu. S. Blokhina, V. O. Klimova, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin

STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF (2E)-2,3-DIPHENYLPROP-2-ENAL

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: biochem@rusoil.net

На основе реакции Pd-катализируемого кросс-сочетания (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-енала с фенилбороновой кислотой осуществлен стереоселективный синтез (2E)-2,3-дифенилпроп-2-енала. Исходный (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь получен бромированием/дегидробромированием доступного коричневого альдегида под действием молекулярного брома и триэтиламина. Его кросс-сочетание с фенилбороновой кислотой в присутствии каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tol})_3$ и K_2CO_3 в качестве основания в толуоле при 80 °C дает целевой (2E)-2,3-дифенилпроп-2-еналь с высоким выходом (87%) и стереоселективностью 99%.

Ключевые слова: (2E)-2,3-дифенилпроп-2-еналь; α -замещенные α,β -ненасыщенные альдегиды; кросс-сочетание; реакция Сузуки.

α -Замещенные α,β -ненасыщенные альдегиды часто являются метаболитами растений, обладают разнообразной биологической активностью и широко используются как привлекательные строительные блоки в синтезе лекарственных субстанций, агрохимикатов и других практически значимых соединений^{1–5}. Для стереоселективного получения этих высоко реакционноспособных ненасыщенных альдегидов весьма перспективными являются реакции кросс-сочетания винилглогенидов с металлоорганическими соединениями^{6–11} и алкинами (реакция Соногашира)^{12–15}.

Нами исследована возможность стереонаправленного синтеза (2E)-2,3-дифенилпроп-2-енала (**1**) – перспективного предшественника в синтезе ацилоинов, инденаминов и циклопропенонов^{16–18}. Бромирование /дегидробромирование доступно

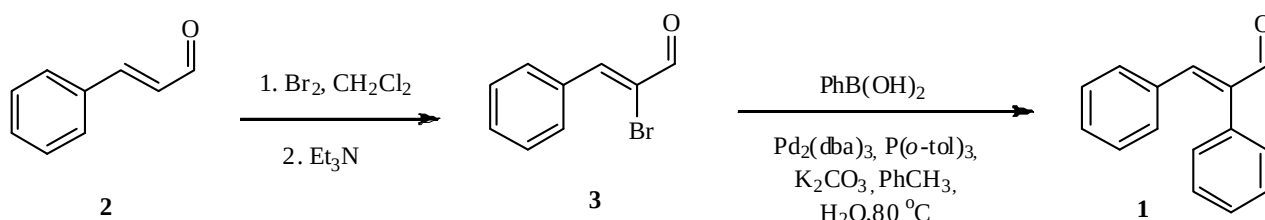
A stereoselective synthesis of (2E)-2,3-diphenylprop-2-enal was carried out based on the Pd-catalyzed cross-coupling of (2Z)-2-bromo-3-phenylprop-2-enal with phenylboronic acid. The starting (2Z)-2-bromo-3-phenylprop-2-enal was obtained by bromination/dehydrobromination of available cinnamaldehyde with molecular bromine and triethylamine. Its cross-coupling with phenylboronic acid in the presence of the $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tol})_3$ catalytic system and K_2CO_3 as a base in toluene at 80 °C gives the desired (2E)-2,3-diphenylprop-2-enal with high yield (87%) and 99% stereoselectivity.

Key words: cross-coupling; (2E)-2,3-diphenylprop-2-enal; α -substituted α,β -unsaturated aldehydes; Suzuki reaction.

го коричневого альдегида (**2**) под действием молекулярного брома и триэтиламина дает смесь (E)- и (Z)-изомеров 2-бром-3-фенилпроп-2-енала (по данным ЯМР и ХМС). Быстрая изомеризация при комнатной температуре приводит к образованию термодинамически более устойчивого (Z)-изомера (**3**) с высокой стереохимической чистотой¹⁹. Кросс-сочетание последнего с фенилбороновой кислотой (реакция Сузуки) в присутствии каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tol})_3$ и K_2CO_3 в качестве основания в толуоле при 80 °C дает целевой (2E)-2,3-дифенилпроп-2-еналь (**1**) с 87% выходом (схема).

Реакция протекает с высокой стереоселективностью, изомерная чистота альдегида **1** превышает 99%. Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективного ГЖХ-анализа.

Дата поступления 06.03.23



Схема

Экспериментальная часть

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 ТМС, в спектрах ЯМР ^{13}C относительно сигнала растворителя (δ_{C} 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 $\times$ 0.25 мм $\times$ 0.25 мкм), температура испарителя 300 °С, температура ионизационной камеры 200 °С. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 300 °С со скоростью 10 °С/мин, затем при 300 °С в течение 15 мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

(2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь (3). К раствору 1.0 г (7.56 ммоль) коричневого альдегида (2) в 10 мл дихлорметана при 0 °С медленно по каплям добавляли 1.55 г (9.7 ммоль) Br_2 и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 1.31 г (12.9 ммоль) триэтиламина и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, сушили MgSO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали перекристаллизацией в гексане. Выход 1.30 г (81%), светло-желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.46–7.52 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.90 с (1H, C^3H), 7.99–8.02 м (2H,

$\text{CH}_{\text{аром.}}$), 9.34 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 124.23 (C^2), 128.76 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 130.94 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.59 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 132.89 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 149.20 (C^3), 187.06 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 212(26) и 210(26) $[\text{M}]^+$, 211(43), 209(45), 131(28), 103(100), 102(72), 78(41), 77(75), 76(29), 51(49), 50(28).

(2E)-2,3-дифенилпроп-2-еналь (1). К смеси 0.05 г (0.24 ммоль) винилбромиды 3, 2.5 мг (2.4 мкмоль, 1 мол.%, 2 мол.% Pd) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, добавляли фенолбороновую кислоту (0.47 ммоль), 1.4 мг (4.7 мкмоль, 2% мол.) $\text{P}(o\text{-tol})_3$, 0.016 мл (0.9 ммоль) H_2O и 15 мг (1.1 ммоль) K_2CO_3 в 2 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 80 °С в атмосфере аргона, обрабатывали водой (3 мл) и гексаном (3 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали гексаном (3 $\times$ 2 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили MgSO_4 и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан–этилацетат, 95:5). Выход 43.4 мг (87%), твердое вещество. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.17–7.41 м (11H), 9.76 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 128.31, 128.50, 128.86, 129.34, 130.22, 130.74, 133.35, 134.03, 141.80, 150.12, 193.88. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 208 (44) $[\text{M}]^+$, 179 (36), 178 (39), 102 (100), 89 (33), 77(36), 76 (38), 51(72), 50(24), 39(33).

Литература

1. Vchislo N.V., Verochkina E.A. Recent advances in total synthesis of alkaloids from α,β -unsaturated aldehydes // *Chemistry Select.*– 2020.– V.5.– Pp.9579-9589.
2. Katritzky A.R., Vakulenko A.V., Akue-Gedu R., Gromova A.V., Witek R., Rogers J.W. Regiospecific preparation of 1,4,5-trisubstituted pyrazoles from 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-3-(4-aryl)-2-propenals // *Arkivoc.*– 2007.– Pp.9-21.
3. Игнатишина М.Г., Хлебникова П.С., Закариева Г.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез этил (2E,4Z)-6-фенил-4-(фенилметилден)гекс-2-ен-5-иноата // *Баш. хим. ж.*– 2021.– Т.28, №1.– С.5-7.
4. Li W., Li J., Wan Z.-K., Wu J., Massefski W. Preparation of α -haloacrylate derivatives via dimethyl sulfoxide-mediated selective dehydrohalogenation // *Org. Lett.*– 2007.– V.9.– Pp.4607-4610.

References

1. Vchislo N.V., Verochkina E.A. [Recent advances in total synthesis of alkaloids from α,β -unsaturated aldehydes]. *Chemistry Select.*, 2020, vol.5, pp.9579-9589.
2. Katritzky A.R., Vakulenko A.V., Akue-Gedu R., Gromova A.V., Witek R., Rogers J.W. [Regiospecific preparation of 1,4,5-trisubstituted pyrazoles from 2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-3-(4-aryl)-2-propenals]. *Arkivoc.*, 2007, pp.9-21.
3. Ignatishina M.G., Khlebnikova P.S., Zakarieva G.R., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. *Stereonapravlennyi sintez etil (2E,4Z)-6-fenil-4-(fenilmetiliden)geks-2-yen-5-inoata* [Stereodirected synthesis of ethyl (2E,4Z)-6-phenyl-4-(phenylmethylen)hex-2-ene-5-inoate]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2021, vol.28, no.1, pp.5-7.
4. Li W., Li J., Wan Z.-K., Wu J., Massefski W. [Preparation of α -haloacrylate derivatives via

5. Игнатишина М.Г., Сулейманова А.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd/Cu-катализируемый синтез (2E)-бензилидендец-3-иналя // Баш. хим. ж. – 2019. – Т.26, № 2. – С.9-11.
6. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More / Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. – N.-Y.: Wiley-VCH, 2014. – 1576 p.
7. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Akimova D.A., Zorin V.V. Stereoselective Synthesis of Pear Ester // Chem. Nat. Compd. – 2017. – V.53, №6. – Pp.1017-1019.
8. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-катализируемое кросс-сочетание 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с втор-бутилмагнийбромидом // ЖОХ. – 2014. – Т.84, №8. – С.1394-1396.
9. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. Fe-катализируемый синтез метил-(2E,4Z)-дека-2,4-диеноата – компонента половых феромонов гравера обыкновенного и фасоловой зерновки // ЖОХ. – 2017. – Т.87, №7. – С.1211-1213.
10. Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis. Ed. E. Negishi. – N.-Y.: Wiley interscience, 2002. – 3424 p.
11. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. Solvent-controlled retention or inversion of configuration in the Suzuki reaction of 2-bromo-1,3-dienes: Stereodivergent synthesis of trisubstituted conjugated alkenes // Tetrahedron. – 2022. – V.126. – P.133011.
12. Chinchilla R., Najera C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry // Chem. Rev. – 2007. – V.107. – Pp.874-922.
13. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. Pd-Cu-катализируемый синтез алк-5-ен-7-ин-2-онов // ЖОХ. – 2018. – Т.88, №10. – С.1711-1713.
14. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Васильева А.Н., Зорин В.В. Однореакторный синтез N-2,4-ениновых циклических аминов // ЖОХ. – 2019. – Т.89, №3. – С.472-474.
15. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable retention or inversion of olefin geometry // Tetrahedron Letters. – 2020. – V.61, №10. – P.151565.
16. Bogar K., Vidal P.H., Leon A.R.A., Backvall J.-E. Chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of allylic alcohols: a highly enantioselective route to acyloin acetates // Org. Lett. – 2007. – V. 9, № 17. – Pp. 3401-3404.
17. Fan X., Lv H., Guan Y.-H., Zhu H.-B., Cuia X.-M., Guoa K. Assembly of indenamine derivatives through in situ formed N-sulfonyliminium ion initiated cyclization // Chem. Commun. – 2014. – V.50. – Pp.4119-4122.
18. Matsuda T., Sakurai Y. Palladium-catalyzed ring-opening alkynylation of cyclopropanones // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – V.20. – Pp.4219-4222.
19. Игнатишина М.Г., Климина Е.В., Хлебникова П.С., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез (E)-2-((E)-бензилиден)-4-фенилбут-3-енала // Баш. хим. ж. – 2020. – Т.27, №4. – С.4-7.
- dimethyl sulfoxide-mediated selective dehydrohalogenation]. Org. Lett., 2007, vol.9, pp.4607-4610.
5. Ignatishina M.G., Suleimanova A.R., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. Pd/Cu-kataliziruyemyi sintez (2E)-benziliden-dec-3-inalya [Pd/Cu-catalyzed synthesis of (2E)-benzylidenedec-3-inal]. Bashkirskii khimicheskii zhurnal [Bashkir Chemical Journal], 2019, vol.26, no.2, pp.9-11.
6. [Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More]. Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. N.-Y., Wiley-VCH, 2014, 1576 p.
7. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Akimova D.A., Zorin V.V. [Stereoselective Synthesis of Pear Ester]. Chem. Nat. Compd., 2017, vol.53, no.6, pp.1017-1019.
8. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Fe-catalyzed cross-coupling of 3-chloroprop-2-en-1-ylamines with sec-butylmagnesium bromide]. Russian Journal of General Chemistry, 2014, vol.84, no.8, pp.1638-1640.
9. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. [Fe-catalyzed synthesis of methyl-(2e,4z)-deca-2,4-dienoate, a component of sex pheromones of pityogenes chalcographus and acanthoscelides obtectus]. Russian Journal of General Chemistry, 2017, vol.87. no.7, pp.1638-1640.
10. [Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis]. Ed. E. Negishi. N.-Y., Wiley interscience Publ., 2002, 3424 p.
11. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. [Solvent-controlled retention or inversion of configuration in the Suzuki reaction of 2-bromo-1,3-dienes: Stereodivergent synthesis of trisubstituted conjugated alkenes]. Tetrahedron, 2022, vol.126, 133011.
12. Chinchilla R., Najera C. [The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry]. Chem. Rev., 2007, vol.107, pp.874-922.
13. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Abdullina E.A., Zorin V.V. [Pd-Cu-catalyzed synthesis of alk-5-en-7-yn-2-ones]. Russian Journal of General Chemistry, 2018, vol.88, no.10, pp. 2197-2199.
14. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Vasilyeva A.N., Zorin V.V. [One-pot synthesis of n-2,4-enyne cyclic amines]. Russian Journal of General Chemistry, 2019, vol.89, no.3, pp.540-542.
15. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. [Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable retention or inversion of olefin geometry]. Tetrahedron Letters, 2020, vol.61, no.10, p.151565.
16. Bogar K., Vidal P.H., Leon A.R.A., Backvall J.-E. [Chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of allylic alcohols: a highly enantioselective route to acyloin acetates]. Org. Lett., 2007, vol.9, no.17, pp.3401-3404.
17. Fan X., Lv H., Guan Y.-H., Zhu H.-B., Cuia X.-M., Guoa K. [Assembly of indenamine derivatives through in situ formed N-sulfonyliminium ion initiated cyclization]. Chem. commun., 2014, vol.50, pp.4119-4122.
18. Matsuda T., Sakurai Y. [Palladium-catalyzed ring-opening alkynylation of cyclopropanones]. Eur. J. Org. Chem., 2013, vol.20, pp.4219-4222.
19. Ignatishina M.G., Klimina E.V., Khlebnikova P.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. Pd-kataliziruyemyi sintez (E)-2-((E)-benziliden)-4-fenilbut-3-yenalya [Pd-catalyzed synthesis of (E)-2-((E)-benzylidene)-4-phenylbut-3-enal]. Bashkirskii khimicheskii zhurnal [Bashkir Chemical Journal], 2020, vol.27, no.4, pp.4-7.