

Р. М. Ибрагимова (магистрант), К. А. Жулин (магистрант), А. Т. Зайнашев (к.х.н., доц.),
А. В. Зорин (к.х.н., доц.), Л. Н. Зорина (к.х.н., доц.)*

СИНТЕЗ РАЦЕМИЧЕСКИХ ЭТИЛ 3-ДИХЛОРФЕНИЛ-3-ГИДРОКСИПРОПАНОАТОВ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств,

*кафедра общей, аналитической и прикладной химии
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: z.albert.t@mail.ru

R. M. Ibragimova, K. A. Zhulin, A. T. Zaynashev, A. V. Zorin, L. N. Zorina

SYNTHESIS OF RACEMIC ETHYL 3-DICHLOROPHENYL-3-HYDROXYPROPANOATES

Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; ph. (347)2431935, e-mail: z.albert.t@mail.ru

Синтез рацемических этил 3-(2,4-дихлорфенил)-3-гидроксипропаноата и этил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-гидроксипропаноата осуществлен путем взаимодействия этил 2-бромцинкацетата, полученного из этил 2-бромацетата в присутствии цинка, с 2,4-дихлорбензальдегидом (или 2,6-дихлорбензальдегидом) при кипячении в абсолютизированном ТГФ в атмосфере аргона с выходами 86–95 %. Образование рацемических этил 3-дихлорфенил-3-гидроксипропаноатов в реакции Реформатского протекает эффективнее с 2,4-дихлорбензальдегидом по сравнению с 2,6-дихлорбензальдегидом.

Ключевые слова: альдегиды; α -карбанионы; металлизирование; 1,2-присоединение, рацемические 3-оксифиры; реактивы Реформатского; этил бромацетат.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

Оптически чистые 3-оксикарбоновые кислоты и их эфиры находят широкое применение в органическом синтезе и представляют интерес для получения соединений со строго определенной конфигурацией заместителей при хиральном атоме углерода ¹.

3-Оксиэфиры имеют высокий синтетический потенциал и используются в производстве косметических средств, лекарственных препаратов и их прекурсоров, биополимеров и биопластиков, средств доставки лекарств, шовных материалов для тканевой инженерии, являются строительными блоками в синтезе фармакозначимых соеди-

The synthesis of racemic ethyl 3-(2,4-dichlorophenyl)-3-hydroxypropanoate and ethyl 3-(2,6-dichlorophenyl)-3-hydroxypropanoate was carried out by reacting of ethyl 2-bromozinc acetate, obtained from ethyl 2-bromoacetate in the presence of zinc, with 2,4-dichlorobenzaldehyde (or 2,6-dichlorobenzaldehyde) when boiled in absolute THF in an argon atmosphere with yields of 86–95%. The formation of racemic ethyl 3-dichlorophenyl-3-hydroxypropanoates in the Reformatsky reaction proceeds more efficiently with 2,4-dichlorobenzaldehyde compared to 2,6-dichlorobenzaldehyde.

Key words: 1,2-addition; aldehydes; α -carbanions; ethyl bromoacetate; metallization; racemic 3-hydroxy acids; racemic 3-hydroxyesters; Reformatsky's reagents.

The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of Russia.

нений ², проявляющих противовирусные, противогрибковые и противоопухолевые свойства ³.

В данной работе для синтеза этил 3-дихлорфенил-3-гидроксипропаноатов использовалась реакция Реформатского α -галогенированных сложных эфиров с замещенными бензальдегидами в присутствии цинка как наиболее эффективная стратегия получения 3-оксикарбонильных соединений ⁴.

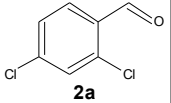
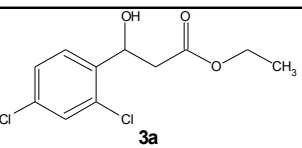
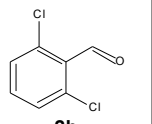
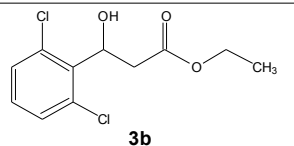
Путем взаимодействия этил 2-бромцинкацетата, полученного из этил 2-бромацетата (**1**) в присутствии цинка, с 2,4-дихлорбензальдегидом (**2a**) [или 2,6-дихлорбензальдегидом (**2b**)] по ме-

Дата поступления 03.02.24

тодике⁵ осуществлен синтез рацемических этил 3-(2,4-дихлорфенил)-3-гидроксипропаноата (**3a**) и этил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-гидроксипропаноата (**3b**) при кипячении с обратным холодильником в абсолютизированном ТГФ в инертной атмосфере (аргон) при мольном соотношении реагентов (**1**):(**2**) = 1:1 (табл.).

Таблица

Выходы этиловых эфиров рацемических 3-оксикислот **3a,b при взаимодействии* этил бромацетата (**1**) с альдегидами **2a,b****

Альдегид	Продукт реакции	Выход от теоретического, %
		95
		86

* $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$, растворитель – ТГФ, τ – 2ч, инертная атмосфера – Ar, мольное соотношение (**2**):(**3**) = 1:1.

Эфиры 3-оксикарбоновых кислот **3a,b** были выделены из реакционной смеси экстракцией эфиром и идентифицированы с использованием методов ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии (ХМС).

Реакция этил бромацетата **1** с альдегидом **2a** протекает более эффективно, чем с альдегидом **2b** (табл.).

Таким образом, осуществлен синтез рацемических этил 3-дихлорфенил-3-гидроксипропаноатов для их дальнейшего кинетического разделения на индивидуальные энантиомеры.

Ранее взаимодействием литиевых и цинковых енолятов с различными альдегидами^{6,7} нами были получены рацемические 3-оксикарбоновые кислоты и их эфиры, а путем восстановления 2,2-диметил-⁸, 2-алкил-⁹ и 3-фенилзамещенных 3-оксоэфиров¹⁰ борогидридом натрия осуществлен синтез рацемических 3-оксиэфиров, которые могут быть использованы в качестве образцов для идентификации методом энантиоселективной газожидкостной хроматографии. энантиомеров, полученных при стереонаправленном биовосстановлении 3-оксоэфиров,

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе Bruker AM-500 (рабочая частота 500.13 и 125.76 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. Хроматографический и масс-спектральный анализы проводили на хроматомасс-спектрометре GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33-350 Да). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м $\times$ 0.25 мм $\times$ 0.25 мкм), температура испарителя 280 $^{\circ}\text{C}$, температура ионизационной камеры 200 $^{\circ}\text{C}$. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 300 $^{\circ}\text{C}$ со скоростью 10 $^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

Методика синтеза этиловых эфиров 3-оксикарбоновых кислот

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, хлоркальциевой трубкой, магнитной мешалкой, термометром и системой подачи аргона, помещали 25 мл абсолютизированного ТГФ и 0.75 г цинковой пыли, а также смесь этилбромацетата и альдегида **2a** или **2b**. Для иницирования реакции вносили кристаллик иода.

Смесь нагревали при 65 $^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. По окончании реакции добавляли 20 мл дистиллированной воды, водный слой экстрагировали этилацетатом (2 $\times$ 25 мл). Эфирные экстракты объединяли с органическим слоем, сушили Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали продукты **3a,b**, которые анализировали методами ХМС, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии.

Этил 3-(2,4-дихлорфенил)-3-гидроксипропаноат (3a**).** Спектр ЯМР ^1H (в CDCl_3 , δ , м.д.): 1.27 т (3H, CH_3), 2.50-2.85 м (2H, CH_2), 4.11 к (2H, OCH_2), 5.42 дд (1H, CHON), 7.23-7.36 м (2H, CH_{Ar}), 7.50-7.51 м (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (в CDCl_3 , δ , м.д.): 14.16 (1C, CH_3), 41.26 (1C, CH_2), 60.41 (1C, OCH_2), 66.68 (1C, CHON), 127.51 (1C, CH_{Ar}), 128.16 (1C, CH_{Ar}), 129.10 (1C, CH_{Ar}), 131.94 (1C, C_{Ar}), 133.82 (1C, CCl_{Ar}), 138.59 (1C, CCl_{Ar}), 172.34 (1C, C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238 (41), 236 (63), 203 (32), 202 (16), 201 (100), 166 (78), 165 (99), 163 (13), 91 (18), 82 (35).

Этил 3-(2,6-дихлорфенил)-3-гидроксипропаноат (3b**).** Спектр ЯМР ^1H (в CDCl_3 , δ , м.д.): 1.28 т (3H, CH_3), 2.70-2.76 м (2H, CH_2), 4.22 к (2H, OCH_2), 5.85-5.99 м (1H, CHON), 7.12-7.19 м (1H, CH_{Ar}), 7.24-7.33 м (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (в CDCl_3 , δ , м.д.): 14.10 (1C, CH_3), 39.30 (1C, CH_2), 60.70 (1C, OCH_2), 67.84 (1C, CHON), 129.50 (2C, CH_{Ar}), 129.75 (1C, CH_{Ar}), 134.56 (2C, CCl_{Ar}), 135.64 (1C, C_{Ar}), 171.85 (1C, C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 227 (58), 177 (55), 175 (100), 111 (50), 88 (91), 75 (46), 70 (39), 61 (39), 60 (53), 43 (30).

Литература

1. Abdel-Rahman H.M., Hussein M.A. Synthesis of beta-hydroxypropanoic acid derivatives as potential anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents // *Arch. Pharm. (Weinheim)*.– 2006.– V.339.– Pp.378-387.
2. Schostarez H.J. A Stereospecific synthesis of 3-aminodeoxystatine // *J. Org. Chem.*– 1988.– V.53.– Pp.3628-3631.
3. Patai S. *The Chemistry of the Carbonyl Group*.– London.: Wiley, 1966.– 1027 p.
4. Choppin S., Ferreiro-Medeiros L., Barbarottoa M., Colobert F. Recent advances in the diastereoselective Reformatsky-type reaction // *Chem. Soc. Rev.*– 2013.– V.42.– Pp.937-949.
5. Несмеянов А.Н., Кочешков К.А. Методы элементо-органической химии (цинк, кадмий).– М.: Наука, 1964.– 233 с.
6. Блохина Ю. С., Ялашкин Д. А., Зайнашев А. Т., Зорин А. В., Зорина Л. Н. Синтез рацемических 3-оксикарбоновых кислот и их эфиров // *Баш. хим. ж.*– 2022.– Т.29, №4.– С.5-9.
7. Ялашкин Д. А., Ибрагимова Р.М., Зайнашев А. Т., Зорин А. В., Зорина Л. Н. Синтез рацемических эфиров 3-арил-3-оксизамещенных карбоновых кислот // *Баш. хим. ж.*– 2023.– Т.30, №4.– С.28-32.
8. Тлямова И. Р., Зайнашев А. Т., Зорин А. В., Зорина Л. Н. Синтез рацемических α,α -диметилзамещенных эфиров β -оксикарбоновых кислот // *Баш. хим. ж.*– 2018.– Т.25, №1.– С.83-89.
9. Горбатов П. Д., Аздерханова Г. С., Зайнашев А. Т., Зорин А. В., Зорина Л. Н. Синтез рацемических 2-алкилзамещенных эфиров этил 3-окси-3-фенилпропаноата // *Баш. хим. ж.*– 2019.– Т.26, №1.– С.23-28.
10. Нуриев Р. И., Блохина Ю. С., Зайнашев А. Т., Зорин А. В., Зорина Л. Н. Синтез рацемических 2-алкилзамещенных эфиров этил 3-оксигексаноата // *Баш. хим. ж.*– 2021.– Т.28, №1.– С.16-21.

References

1. Abdel-Rahman H.M., Hussein M.A. [Synthesis of beta-hydroxypropanoic acid derivatives as potential anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents]. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2006, vol.339, pp.378-387.
2. Schostarez H.J. [A Stereospecific synthesis of 3-aminodeoxystatine]. *J. Org. Chem.*, 1988, vol.53, pp.3628-3631.
3. Patai S. [The Chemistry of the Carbonyl Group]. London, Wiley, 1966, 1027 p.
4. Choppin S., Ferreiro-Medeiros L., Barbarottoa M., Colobert F. [Recent advances in the diastereoselective Reformatsky-type reaction]. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, vol.42, pp.937-949.
5. Nesmeyanov A. N., Kocheshkov K. A. *Metody elementoorganicheskoi khimii (tsink, kadmii)* [Methods of organoelement chemistry (zinc, cadmium)]. Moscow, Nauka Publ., 1964, 464 p.
6. Blokhina Yu.S., Yalashkin D. A., Zaynashev A.T., Zorin A.V., Zorina L.N. *Sintez ratsemicheskikh 3-oksikarbonovykh kislot i ikh efirov* [Synthesis of racemic 3-hydroxycarboxylic acids and their esters]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2022, v.29, no.4, pp.5-9.
7. Yalashkin D.A., Ibragimova R.M., Zaynashev A.T., Zorin A.V., Zorina L.N. *Sintez ratsemicheskikh 3-oksizameshchennykh karbonovykh kislot* [Synthesis of racemic esters of 3-aryl-3-oxy-substituted carboxylic acids]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2023, vol.30, no.4, pp.28-32.
8. Tlyamova I. R., Zaynashev A. T. Zorin A. V., Zorina L. N. *Sintez ratsemicheskikh α,α -dimetilzameshchennykh efirov β -oksikarbonovykh kislot* [Synthesis of racemic α,α -dimethyl-substituted esters of β -hydroxycarboxylic acids]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2023, vol.25, no.1, pp.83-89.
9. Gorbato P.D., Azderkhanova G.S., Zaynashev A.T., Zorin A.V., Zorina L.N. *Sintez ratsemicheskikh 2-alkilzameshchennykh efirov etil 3-oksi-3-fenilpropanoata* [Synthesis of racemic 2-alkyl substituted esters ethyl 3-hydroxy-3-phenylpropanoate]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2019, vol.26, no.1, pp.23-28.
10. Nuriev R.I., Blokhina Yu.S., Zaynashev A.T., Zorin A.V., Zorina L.N. *Sintez ratsemicheskikh 2-alkilzameshchennykh efirov etil 3-oksigeksanoata* [Synthesis of racemic 2-alkyl substituted ethyl 3-hydroxyhexanoate]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2021, vol.28, no.1, pp.16-21.