

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

СИНТЕЗ РАЦЕМИЧЕСКИХ ЭФИРОВ 3-АРИЛ-3-ОКСИЗАМЕЩЕННЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

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

D. A. Yalashkin, R. M. Ibragimova, A. T. Zaynashev, A. V. Zorin, L. N. Zorina

SYNTHESIS OF RACEMIC ESTERS OF 3-ARYL-3-OXY-SUBSTITUTED CARBOXYLIC ACIDS

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

Рацемические этил 3-(4-метоксифенил)-3-оксипропаноат и этил 3-(2,4-диметоксифенил)-3-оксипропаноат синтезировали путем взаимодействия этил 2-бромцинкацетата, полученного из этил бромацетата в присутствии цинка, с 4-метоксибенальдегидом (или 2,4-диметоксибенальдегидом) при кипячении в абсолютизированном ТГФ в атмосфере аргона с выходами 85–93 %. Образование рацемических 3-окси-3-арилзамещенных эфиров в реакции Реформатского протекает эффективнее с 4-метоксибенальдегидом по сравнению с 2,4-диметоксибенальдегидом.

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

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

3-Оксиэфиры являются важными синтонами многочисленных фармацевтических препаратов: β -лактамных антибиотиков, флуоксетина, ингибитора НМГCoA-редуктазы и дигидрокаваина и др.¹. Хиральные 3-оксикарбоновые кислоты часто встречаются в поликетидовых и природных соединениях, таких как амфотерицин В, тилозин, розарамидин и гапалозин², поэтому разработка эффективных методик синтеза энантиомерно чистых 3-оксикарбоновых кислот и их эфиров имеет практическое значение.

Ранее нами были получены рацемические 3-оксикарбоновые кислоты и их эфиры взаимо-

Racemic ethyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-hydroxypropanoate and ethyl 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-hydroxypropanoate were synthesized by reaction of ethyl 2-bromozinc acetate, obtained from ethyl bromoacetate in the presence of zinc with 4-methoxybenzaldehyde (or 2,4-dimethoxybenzaldehyde) when boiled in absolute THF under argon with yields of 85–93 %. The formation of racemic 3-hydroxy-3-aryl-substituted esters in the Reformatsky reaction proceeds more efficiently with 4-methoxybenzaldehyde compared to 2,4-dimethoxybenzaldehyde.

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.

действием литиевых и цинковых енолятов с различными альдегидами³, а также осуществлен синтез рацемических 3-оксиэфиров путем восстановления 2,2-диметил-⁴, 2-алкил-⁵ и 3-фенилзамещенных 3-оксоэфиров⁶ борогидридом натрия, которые могут быть использованы в качестве образцов для идентификации энантиомеров, полученных при стереонаправленном биовосстановлении 3-оксоэфиров, методом энантиоселективной газожидкостной хроматографии.

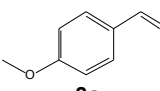
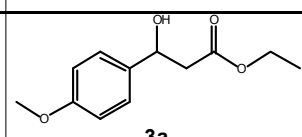
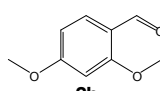
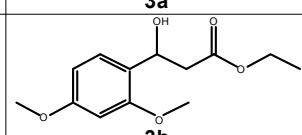
В данной работе для получения рацемических 3-оксикарбоновых кислот и их эфиров использовалась реакция Реформатского α -галогенированных сложных эфиров с замещенными бенальдегидами в присутствии цинка⁷.

Дата поступления 03.08.23

Синтез рацемических этил-3-(4-метоксифенил)-3-оксипропаноата (**3a**) и этил-3-(2,4-диметоксифенил)-3-оксипропаноата (**3b**) осуществляли по методике ⁸ путем взаимодействия этил-2-бромцеттата, полученного из этил-2-бромацеттата (**1**) в присутствии цинка, с 4-метоксибензальдегидом (**2a**) [или 2,4-диметоксибензальдегидом (**2b**)] при кипячении с обратным холодильником в абсолютном ТГФ в инертной атмосфере (аргон) при мольном соотношении реагентов (**1**):(**2a,b**) = 1:1 (табл.).

Таблица

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

Альдегид	Продукт реакции	Выход, % от теор.
 2a	 3a	93
 2b	 3b	85

* $T = 65^{\circ}\text{C}$; растворитель – ТГФ; $\tau = 2$ ч, 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-, ¹³C-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии (ХМС).

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

Таким образом, осуществлен синтез рацемических эфиров 3-арилзамещенных 3-оксикарбоновых кислот для их дальнейшего кинетического разделения на индивидуальные энантиомеры.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ 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 (элект-

ронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–350 Да). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя 280 °С, температура ионизационной камеры 200 °С. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 300 °С со скоростью 10 °С/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

Методика синтеза этиловых эфиров 3-оксикарбоновых кислот

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, хлоркальциевой трубкой и системой подачи аргона, добавляли 25 мл абсолютизированного ТГФ и 0.023 моль цинка (пыль), а также смесь 0.0108 моль этил бромацеттата (**1**) и 0.0072 моль альдегида **2a,b**. Для инициирования реакции вносили кристаллик иода. Смесь нагревали при 65 °С. Через 1 ч реакцию останавливали. После охлаждения и промывки реакционной смеси 25 мл дистиллированной воды, 20 мл слабокислым раствором HCl, экстракции этилацетатом (2×25 мл) и упаривания при пониженном давлении получали продукты **3a,b**, которые анализировали методами ХМС, ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопии.

Этил 3-(4-метоксифенил)-3-оксипропаноат (3a**).** Спектр ЯМР ¹H (в CDCl₃, δ , м.д.): 1.26 т (3H, CH₃), 2.65-2.79 м (2H, CH₂), 3.79 с (3H, OCH₃), 4.17 к (2H, OCH₂, J 7,25), 5.06-5.10 м (1H, CHOH), 6.85-6.91 м (2H, CH_{Ar}), 7.24-7.31 м (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (в CDCl₃, δ , м.д.): 14,15 (1C, CH₃), 43.34 (1C, CH₂), 55.28 (1C, OCH₃), 60.84 (1C, OCH₂), 69.99 (1C, CHOH), 113.92 (2C CH_{Ar}), 126.98 (2C, CH_{Ar}), 134.73 (1C, CH_{Ar}), 159.21 (1C, C_{Ar}), 172.44 (1C, C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[M]^+$ 224 (9), 206 (8), 161(12), 138(9), 137 (100), 135 (20), 134 (13), 109 (26), 94 (13), 77 (17).

Этил 3-(2,4-диметоксифенил)-3-оксипропаноат (3b**).** Спектр ЯМР ¹H (в CDCl₃, δ , м.д.): 0.75-1.75 м (3H, CH₃), 2,60 с (2H, CH₂), 3.65 с (3H, OCH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 4.21-4.25 к (2H, OCH₂), 4.95 с (1H, CHOH), 6.40-6.48 м (2H, CH_{Ar}), 7.40-7.42 д (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (в CDCl₃, δ , м.д.): 14.11 (1C, CH₃), 44.80 (1C, CH₂), 55.15 (1C, OCH₃), 55.54 (1C, OCH₃), 60.70 (1C, OCH₂), 64.72 (1C, CH), 98.40 (1C, CH_{Ar}), 108.69 (1C, CH_{Ar}), 121.97 (1C, C_{Ar}), 130.48 (1C, CH_{Ar}), 158.78 (1C, C_{Ar}), 159.13 (1C, C_{Ar}), 172.03 (1C, C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[M]^+$ 236 (72), 191 (71), 177 (39), 164 (41), 149 (100), 148 (53), 133 (57), 121 (62), 77 (66), 63 (35).

Литература

1. Spino C., Mayes N., Desfosses H. Enantioselective synthesis of (+)- and (–)-dihydrokawain // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V.37. – Pp.6503-6506.
2. Nicolaou K. C., Chakraborty T. K., Ogawa Y., Daines R. A., Simpkins N. S., Furst G. T. J. Chemistry of amphotericin B. Degradation studies and preparation of amphoteronolide B // *Am. Chem. Soc.* – 1988. – V.110, №14. – Pp.4660-4672.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Choppin S., Ferreira-Medeiros L., Barbarotto M., Colobert F. Recent advances in the diastereoselective Reformatsky-type reaction // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V.42. – Pp.937-949.
8. Несмеянов А. Н., Кочешков К. А. Методы элементоорганической химии (цинк, кадмий). – М.: Наука, 1964. – С.233.

References

1. Spino C., Mayes N., Desfosses H. [Enantioselective synthesis of (+)- and (–)-dihydrokawain]. *Tetrahedron Lett.*, 1996, vol.37, pp.6503-6506.
2. Nicolaou K. C., Chakraborty T. K., Ogawa Y., Daines R. A., Simpkins N. S., Furst G. T. J. [Chemistry of amphotericin B. Degradation studies and preparation of amphoteronolide B]. *Am. Chem. Soc.*, 1988, vol.110, pp.4660-4672.
3. Blokhina Yu. S., Yalashkin D. A., Zainashev 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, vol.29, no.4, pp.5-9.
4. Tlyamova I. R., Zaynashev A. T., Zorin A. V., Zorina L. N. *Sintez ratsemicheskikh α,α -dimetilzameshennykh efirov β -oksikarbonovykh kislot* [Synthesis of racemic α,α -dimethyl-substituted esters of β -hydroxycarboxylic acids]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2018, vol.25, no.1, pp.83-89.
5. Gorbatov P.D., Azderkhanova G.S., Zaynashev A.T., Zorin A.V., Zorina L.N. *Sintez ratsemicheskikh 2-alkilzameshennykh 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.
6. Nuriev R.I., Blokhina Iu.S., Zaynashev A.T., Zorin A.V., Zorina L.N. *Sintez ratsemicheskikh 2-alkilzameshennykh 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.
7. Choppin S., Ferreira-Medeiros L., Barbarotto M., Colobert F. [Recent advances in the diastereoselective Reformatsky-type reaction]. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, vol.42, pp.937-949.
8. Nesmeyanov A. N., Kocheshkov K. A. *Metody elementoorganicheskoy khimii (tsink, kadmiy)* [Methods of organoelement chemistry (zinc, cadmium)]. Moscow, Nauka Publ., 1964, 464 p.