Н. Р. Хаматьянова (студ.), С. Ж. Агайдарова (студ.), А. Ш. Сунагатуллина (к.х.н., доц.),
Р. Н. Шахмаев (к.х.н., доц.), В. В. Зорин (чл.-корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)

СИНТЕЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ ЭТИЛ-2-АЦЕТИЛ-5-ХЛОР-2-МЕТИЛПЕНТ-4-ЕНОАТА

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств
450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: biochem@rusoil.net

N. R. Khamat'yanova, S. Zh. Agaidarova, A. Sh. Sunagatullina, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin

SYNTHESIS OF INDIVIDUAL STEREOISOMERS OF ETHYL-2-ACETYL-5-CHLORO-2-METHYLPENT-4-ENOATE

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450062 Ufa, Russia; e-mail: biochem@rusoil.net

Путем алкилирования этил-2-метил-3-оксобу-
таноата индивидуальными изомерами 1,3-дихлор-
пропена осуществлен синтез стереоизомеров
этил-2-ацетил-5-хлор-2-метилпент-4-еноата —
новых перспективных электрофильных партне-
ров для различных реакций кросс-сочетания.
Реакция гладко протекает в ацетонитриле в при-
сутствии K_2CO_3 и каталитических количеств
краун-эфира с хорошим выходом стереохими-
чески чистых винилхлоридов.

Ключевые слова: винилхлориды; 1,3-дихлор-
пропены; стереоизомеры этил-2-ацетил-5-хлор-
2-метилпент-4-еноата; этил-2-метил-3-оксобута-
ноат.

Одним из наиболее эффективных методов
создания углерод-углеродной связи являются
различные реакции кросс-сочетания с участием
винилгалогенидов, протекающие с сохранением
конфигурации двойной связи (реакции Негиши,
Соногаширы, Сузуки, Стилле, Хека) ^{1–5}. Обыч-
но в качестве электрофильных партнеров ис-
пользуются малодоступные и дорогостоящие
винилиодиды и винилбромиды ^{6–9}, тогда как
использование винилхлоридов в реакциях
кросс-сочетания ограничено, в основном, из-за
отсутствия надежных методов их синтеза с при-
емлемой изомерной чистотой. Ранее нами сооб-
щалось о получении хлорвинильных производ-
ных 1,3-дикарбонильных соединений ^{10–13} и их
использовании в синтезе биологически актив-
ных соединений ^{14–19}. С целью расширения
арсенала доступных винилхлоридов в настоя-
щей работе нами осуществлен синтез стерео-
изомеров этил-2-ацетил-5-хлор-2-метилпент-4-
еноата путем алкилирования этил-2-метил-3-
оксобутаноата индивидуальными изомерами
1,3-дихлорпропена.

A synthesis of stereoisomers of ethyl 2-acetyl-5-
chloro-2-methylpent-4-enoate, the new promising
electrophilic partners for various cross-coupling
reactions, based on an alkylation of ethyl
2-methyl-3-oxobutanoate by individual isomers of
1,3-dichloropropene was carried out. The reaction
proceeds smoothly in acetonitrile in the presence
of K_2CO_3 and catalytic amounts of crown ether
with a good yield of stereochemically pure vinyl
chlorides.

Key words: 1,3-dichloropropene; ethyl 2-acetyl-
5-chloro-2-methylpent-4-enoate; ethyl 2-methyl-
3-oxobutanoate; vinyl chlorides.

Цис- и *транс*-изомеры 1,3-дихлорпропе-
на — крупнотоннажного отхода хлорирования
пропилена, имеют большую разницу в темпе-
ратурах кипения и эффективно разделяются
ректификацией. Индивидуальные стереоизоме-
ры 1,3-дихлорпропена обладают высокой реак-
ционной способностью и легко образуют угле-
род-углеродную связь с сильными СН-кислота-
ми по аллильному положению.

Установлено, что при взаимодействии этил-
2-метил-3-оксобутаноата (1) с эквимольным
количеством (E)- или (Z)-изомера 1,3-дихлор-
пропена (2) в условиях межфазного катализа в
присутствии K_2CO_3 образуются соответствую-
щие (E)- или (Z)-изомеры этил-2-ацетил-5-хлор-
2-метилпент-4-еноата (3) с выходами 73–76 %.
Алкилирование протекает без аллильной пере-
группировки и с полным сохранением конфигу-
рации заместителей при двойной связи.

Дата поступления 21.12.17

Структура, стереохимическая индивидуальность и конфигурация заместителей винильной группировки полученных соединений была подтверждена ГЖХ-анализом, данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Характерной особенностью продуктов **3** является наличие в спектрах ЯМР ^{13}C сигналов четвертичного атома углерода при δ 59 м.д. Надежным доказательством пространственной конфигурации заместителей при двойной связи служит КССВ винильных атомов водорода, равная 13.4 и 7.6 Гц у соединений *E*-**3** и *Z*-**3** соответственно. Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C аллильному С-атому *транс*-кетозэфира *E*-**3** соответствует сигнал при δ 36 м.д., тогда как в спектре его *цис*-аналога *Z*-**3** он смещен на 4 м.д. в более сильное поле (32 м.д.).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе Bruker AV-500 (рабочая частота 500 и 125 МГц соответственно), внутренний стандарт — ТМС. Хроматографический и масс-спектральный анализы проводили на хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная 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 280 °С со скоростью 10 °С/мин, газ-носитель — гелий (1.1 мл/мин).

Этил-(4*E*)-2-ацетил-5-хлор-2-метилпент-4-еноат (*E*-3**).** Суспензию 0.721 г (5 ммоль) этил-2-метил-3-оксобутаноата (**1**), 0.611 г (5.5 ммоль) (*E*)-1,3-дихлорпропена (*E*-**2**), 0.97 г (7 ммоль) K_2CO_3 и 0.02 г 18-краун-6 в 8 мл безводного

ацетонитрила перемешивали при кипячении с обратным холодильником до полной конверсии субстрата **1** (8–10 ч, контроль методом ГЖХ). Реакционную смесь фильтровали, осадок промывали этилацетатом и объединенные органические слои концентрировали. Продукт реакции очищали методом колоночной хроматографии. Выход 0.796 г (73%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7 Гц), 1.28 с (3H, CH_3C), 2.09 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.38–2.58 м (2H, $=\text{CHCH}_2$), 4.15 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7 Гц), 5.73 д.т (1H, $=\text{CHCH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 13.4, 7.6 Гц), 5.96 д (1H, $=\text{CHCl}$, $J_{\text{транс}}$ 13.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.02 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18.99 (CH_3C), 26.15 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 36.17 ($=\text{CHCH}_2$), 59.19 ($\text{CC}=\text{O}$), 61.56 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 120.39 ($=\text{CHCl}$), 128.15 ($=\text{CHCH}_2$), 171.94 ($\text{OC}=\text{O}$), 204.57 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 176(8), 175(23), 147(10), 113(17), 109(11), 95(9), 67(9), 43 (100), 41 (8), 39(10).

Этил-(4*Z*)-2-ацетил-5-хлор-2-метилпент-4-еноат (*Z*-3**).** Получен из этил-2-метил-3-оксобутаноата (**1**) и (*Z*)-1,3-дихлорпропена (*Z*-**2**) аналогично кетозэфиру (*E*-**3**). Выход 0.834 г (76%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7 Гц), 1.30 с (3H, CH_3C), 2.11 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.71 д (2H, $=\text{CHCH}_2$, J 7.6 Гц), 4.15 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7 Гц), 5.62 к (1H, $=\text{CHCH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 7.6 Гц), 6.10 д (1H, $=\text{CHCl}$, $J_{\text{цис}}$ 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.92 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18.87 (CH_3C), 25.97 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 32.19 ($=\text{CHCH}_2$), 58.97 ($\text{CC}=\text{O}$), 61.53 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 121.20 ($=\text{CHCl}$), 125.98 ($=\text{CHCH}_2$), 172.16 ($\text{OC}=\text{O}$), 204.70 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 176(8), 175(18), 113(17), 109(9), 95(9), 67(10), 65(8), 43(100), 41 (10), 39 (12).

Литература

1. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. Ed. de Meijere A., Diederich F. — N.-Y.: Wiley-VCH, 2004. — 916 p.
2. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-катализируемый синтез циннаризина // ЖОрХ. — 2015. — Т. 51, №1. — С. 98–100.
3. Шахмаев Р.Н., Чанышева А.Р., Ишбаева А.У., Вершинин С.С., Зорин В.В. Интенсификация реакций арилирования активированных олефинов 4-бромацетофеноном с использованием микроволнового излучения // ЖОрХ. — 2010. — Т. 46, №3. — С. 459–460.
4. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез 2-алкинилпропильных 19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-1-ен-3-ола // ЖОрХ. — 2017. — Т. 53, №11. — С. 1668–1672.
5. Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диен-1-илэпокси-18 α -олеан-1-ен-3-ола — основного компонента масла корневища эхинацеи пурпурной // ЖОрХ. — 2010. — Т. 46, №2. — С. 183–184.
6. Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis. Ed. E. Negishi. — N.-Y.: Wiley interscience, 2002. — 3424 p.

References

1. [Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions]. Ed. de Meijere A., Diederich F. N.-Y., Wiley-VCH Publ., 2004, 916 p.
2. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. [Iron-catalyzed synthesis of cinnarizine]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, vol. 51, no. 1, pp. 95–97. doi: 10.1134/S1070428015010169.
3. Shakhmaev R.N., Chanysheva A.R., Ishbaeva A.U., Vershinin S.S., Zorin V.V. [Microwave enhancement of arylation of activated olefins with 4-bromoacetophenone]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol. 46, no. 3, pp. 455–456. doi: 10.1134/S1070428010030280.
4. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Abdullina E.A., Zorin V.V. [Pd-Catalyzed Synthesis of 2-Alkynyl Derivatives of 19 β ,28-Epoxy-18 α -olean-1-en-3-one]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 53, no. 11, pp. 1705–1709. doi: 10.1134/S1070428017110173.
5. Ishbaeva A.U., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. [Synthesis of (2*E*,4*E*)-dodeca-2,4-dien-1-yl isovalerate, the main component of rootstock oil of *Echinacea purpurea*]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol. 46, no. 2, pp. 183–184. doi: 10.1134/S1070428010020041.

7. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез 1-[(2E,4E)-додека-2,4-диеноил]-пиперидина // Изв. высших учебных заведений. Хим. и хим. технол.— 2011.— Т.54, №10.— С.97-99.
8. Ишбаева А.У., Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез 1-[(2E,4E)-дека-2,4-диеноил]пиперидина // Баш. хим. ж.— 2010.— Т.17, №3.— С.53-55.
9. Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-катализируемое арилирование акрилонитрила в условиях микроволнового излучения // Изв. высших учебных заведений. Хим. и хим. технол.— 2010.— Т.53, №8.— С.136-137.
10. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Алиева Р.М., Зорин В.В. Синтез изомерно чистых δ -хлор- γ -винилкетонов // ЖОХ.— 2017.— Т.87, №10.— С.1723-1727.
11. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. Синтез 2E,4E- и 2E,4Z-изомеров этил 5-хлорпента-2,4-диеноата // ЖОрХ.— 2017.— Т.53, №4.— С.608-610.
12. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Филиппова Е.А., Зорин В.В. Алкилирование ацетоуксусного эфира индивидуальными изомерами 1,3-дихлорпропена в условиях межфазного катализа // Баш. хим. ж.— 2013.— Т.20, №1.— С.45-47.
13. Алиева Р.М., Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез (E)- и (Z)-изомеров 2-(3-хлорпроп-2-ен-1-ил)циклопентанона // Изв. высших учебных заведений. Хим. и хим. технол.— 2017.— Т.60, №4.— С.21-25.
14. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. Fe-Catalyzed synthesis of (13Z)-eicos-13-en-10-one, the main sex pheromone component of *Carposina niponensis* // Chem. Nat. Compd.— 2017.— V.53, №1.— Pp.128-131.
15. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-Катализируемый синтез флунаризина и его (Z)-изомера // ЖОХ.— 2016.— Т.86, №8.— С.1395-1398.
16. 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.
17. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Альтернативный синтез альверина // ЖОрХ.— 2017.— Т.53, №6.— С.818-820.
18. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V. Synthesis of (4E,6Z)-hexadeca-4,6-dien-1-ol and its acetate — components of the sex pheromone of *Stathmopoda masinissa* // Chem. Nat. Compd.— 2015.— V.51, №1.— Pp.127-129.
19. 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.
6. [Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis]. Ed. E. Negishi. N.-Y., Wiley interscience Publ., 2002, 3424 p.
7. Shakhmaev R.N., Ishbaeva A.U., Zorin V.V. Pd-kataliziruemyi sintez 1-[(2E,4E)-dodeka-2,4-dienoil]piperidina [Pd-Catalyzed Synthesis of 1-[(2E,4E)-dodeca-2,4-dienoyl]piperidine]. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2011, vol.54, no.10, pp.97-99.
8. Ishbaeva A.U., Sunagatullina A.Sh., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. Stereonapravlennyi sintez 1-[(2E,4E)-deka-2,4-dienoil]piperidina [Stereodirected Synthesis of 1-[(2E,4E)-deca-2,4-dienoyl]piperidine]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2010, vol.17, no.3, pp.53-55.
9. Ishbaeva A.U., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. Pd-kataliziruemoie arilirovanie akrilonitrila v usloviyakh mikrovolnovogo izlucheniya [Microwave Pd-Catalyzed Arylation of Acrylonitrile]. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2010, vol.53, no.8, pp.136-137.
10. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Synthesis of Isomerically Pure δ -Chloro- γ -vinylketones]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2017, vol.87, no.10, pp.2472-2476. doi: 10.1134/S1070363217100310.
11. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Akimova D.A., Zorin V.V. [Synthesis of Ethyl (2E,4E)- and (2E,4Z)-5-Chloropenta-2,4-dienoates]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol.53, no.4, pp.608-610. doi: 10.1134/S1070428017040194.
12. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Filippova E.A., Zorin V.V. Alkilirovanie atsetouksusnogo efira individual'nyimi izomerami 1,3-dikhlorpropena v usloviyakh mezhfaznogo kataliza [Alkylation of ethyl 3-oxobutanoate by individual isomers of 1,3-dichloropropene in phase-transfer catalysis conditions]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2013, vol.20, no.1, pp.45-47.
13. Alieva R.M., Sunagatullina A.Sh., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. Sintez (E)- i (Z)-izomerov 2-(3-khlorprop-2-en-1-il)tsiklopentanona [Synthesis of (E)- and (Z)-isomers of 2-(3-chloroprop-2-en-1-yl)cyclopentanone] // *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2017, vol.60, no.4, pp.21-25.
14. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. [Fe-Catalyzed synthesis of (13Z)-eicos-13-en-10-one, the main sex pheromone component of *Carposina niponensis*]. *Chem. Nat. Compd.*, 2017, vol.53, no.1, pp.128-131. doi: 10.1007/s10600-017-1925-3.
15. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Fe-catalyzed synthesis of flunarizine and its (Z)-isomer]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol.86, no.8, pp.1969-1972. doi: 10.1137/S107036321608034X.
16. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Akimova D.A., Zorin V.V. [Fe-Catalyzed Synthesis of Methyl-(2E,4Z)-deka-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. doi: 10.1134/S1070363217070325.
17. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Alternative Synthesis of Al-verine]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol.53, no.6, pp.832-835. doi: 10.1134/S1070428017060045.
18. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V. [Synthesis of (4E,6Z)-hexadeca-4,6-dien-1-ol and its acetate — components of the sex pheromone of *Stathmopoda masinissa*]. *Chem. Nat. Compd.*, 2015, vol.51, no.1, pp.127-129. doi: 10.1007/s10600-015-1217-8.
19. 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. doi: 10.1007/s10600-017-2191-0.