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.)

«ONE-POT» СИНТЕЗ МЕТИЛ-(2*E*,4*Z*)-5-ХЛОРПЕНТА-2,4-ДИЕНОАТА

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

S. J. Agaidarova, A. Sh. Sunagatullina, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin

SYNTHESIS OF METHYL(2*E*, 4*Z*)-5-CHLOROPENTA-2,4-DIENOATE

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

Разработан эффективный метод синтеза метил-(2*E*,4*Z*)-5-хлорпента-2,4-диеноата — полупродукта в синтезе феромонов насекомых-вредителей и фармацевтически активных растительных масел. Окисление (2*Z*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола под действием 4 экв. BaMnO₄ в дихлорметане при комнатной температуре в присутствии метил(трифенилфосфоранилиден)ацетата приводит к смеси метил-(2*E*,4*Z*)-5-хлорпента-2,4-диеноата и его (2*Z*,4*Z*)-изомера в соотношении 4:1, легко разделяемой обычной колоночной хроматографией. При этом наблюдается полное сохранение (*Z*)-конфигурации хлорвинильной группировки.

Ключевые слова: винилхлориды; 1,3-дихлорпропен; манганат бария; метил-(2*E*,4*Z*)-5-хлорпента-2,4-диеноат; 3-хлорпроп-2-ен-1-ол.

An effective method of the synthesis of methyl (2*E*,4*Z*)-5-chloropenta-2,4-dienoate — a precursor in the synthesis of pests pheromones and pharmaceutically active vegetable oils was developed. An oxidation of (2*Z*)-3-chloroprop-2-en-1-ol under the action of 4 equiv. of BaMnO₄ in dichloromethane at the room temperature in the presence of methyl (triphenylphosphoranylidene) acetate gives a mixture of methyl (2*E*, 4*Z*)-5-chloropenta-2,4-dienoate and its (2*Z*, 4*Z*)-isomer in a 4:1 ratio, readily separable by the column chromatography. The complete retention of the (*Z*)-configuration of the chlorovinyl group is observed.

Key words: barium manganate; 3-chloroprop-2-en-1-ol; 1,3-dichloropropene; methyl (2*E*,4*Z*)-5-chloropenta-2,4-dienoate; vinyl chlorides.

(2*E*,4*Z*)-Алка-2,4-диеновые кислоты и их производные входят в состав феромонов насекомых-вредителей, фармацевтически активных растительных масел, а также широко используются в качестве полупродуктов органического синтеза^{1–6}. Удобным и высокостереоселективным методом синтеза подобных структур может служить кросс-сочетание изомерно чистого метил-(2*E*,4*Z*)-5-хлорпента-2,4-диеноата с различными металлоорганическими нуклеофилами.

Нами разработан эффективный метод синтеза метил-(2*E*,4*Z*)-5-хлорпента-2,4-диеноата (**1**) на основе одnoreакторного процесса окисления (2*Z*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола (**2**) с последующим *in situ* олефинированием по Виттигу под действием метил(трифенилфосфоранилиден)ацетата. Данный подход позво-

ляет избежать проблем, связанных с получением и выделением крайне лабильного, токсичного и сложного в обращении (*Z*)-3-хлоракролеина. Этот непредельный альдегид подвержен чрезвычайно быстрой деструкции при нормальных условиях и обладает сильным раздражающим эффектом на слизистые оболочки глаз и носа даже в низких концентрациях⁷.

В качестве исходного соединения был использован (*Z*)-1,3-дихлорпропен (**3**) — доступный крупнотоннажный побочный продукт производства аллилхлорида^{8–10}. Щелочной гидролиз соединения **3** в присутствии K₂CO₃ гладко приводит к (2*Z*)-3-хлорпроп-2-ен-1-олу (**2**). Стандартным окислителем для аллильных спиртов служит активированный MnO₂, основным недостатком которого является необходимость использования большого избытка (10–50 экв.) для успешного осуществления реакции^{11,12}. В результате проведенного поиска

Дата поступления 16.04.18

Схема

более эффективного окислителя было установлено, что стабильный и удобный в использовании манганат бария (BaMnO_4)^{13–15} эффективно работает при значительно меньших нагрузках. Окисление (2Z)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола (2) под действием 4 экв. BaMnO_4 в дихлорметане при комнатной температуре в присутствии метил(трифенилфосфоранилиден)ацетата приводит к смеси метил-(2E,4Z)-5-хлорпента-2,4-диеноата (1) и его (2Z,4Z)-изомера в соотношении 4:1, легко разделяемой обычной колоночной хроматографией. При этом наблюдается полное сохранение (Z)-конфигурации хлорвинильной группировки (схема).

Структура, стереохимическая конфигурация и изомерная чистота метил-(2E,4Z)-5-хлорпента-2,4-диеноата (1) подтверждена высокоэффективным ГЖХ-анализом, данными ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Надежным доказательством (2E,4Z)-структуры служит КССВ винильных атомов водорода $J_{2,3}=15.6$ Гц и $J_{4,5}=7.3$ Гц, характерные для (E)- и (Z)-конфигурации соответственно.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе AV-500 [500 МГц (^1H) и 125 МГц (^{13}C)]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H измерены относительно ТМС, в спектрах ЯМР ^{13}C относительно сигнала растворителя (δ_{C} 77.0 м.д.). Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu [электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–350 Да, капиллярная колонка HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя 280 °С, температура ионизационной камеры 200 °С, режим программирования температуры от 50 до 300 °С со скоростью 10 °С/мин, газ-носитель — гелий (1.1 мл/мин)]. В описании масс-спектров приводятся 10 наиболее интенсивных сигналов осколочных ионов плюс сигнал молекулярного иона.

Литература

- Byers J.A., Birgersson G., Lofqvist J., Appelgren M., Bergstrom G. Isolation of pheromone synergists of bark beetle, *Pityogenes chalcographus*, from complex insect-plant odors by fractionation and subtractive-combination bioassay // *J. Chem. Ecol.*— 1990.— V.16.— Pp. 861-876.

(2Z)-3-Хлорпроп-2-ен-1-ол (2). Смесь 2 г (0.018 моль) (Z)-1,3-дихлорпропена (3), 3.18 г (0.023 моль) K_2CO_3 в 14 мл воды перемешивали при кипении до полной конверсии 3 (5 ч, контроль методом ГЖХ). После охлаждения реакционную смесь насыщали NaCl и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 × 10 мл). Объединенные органические фазы сушили MgSO_4 и осторожно удаляли растворитель при атмосферном давлении. Выход 1.31 г (79%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.60 уш. с (1H, OH), 4.33 д.д (2H, $\text{CH}_2\text{CH=}$, J 6.2, 1.5 Гц), 5.93–6.00 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH=}$), 6.13 д.т (1H, ClCH= , J 7.3, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 57.83 ($\text{CH}_2\text{CH=}$), 119.24 (ClCH=), 130.62 ($\text{CH}_2\text{CH=}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 92 (1) $[\text{M}]^+$, 91 (6), 61 (3), 58 (4), 57 (100), 55 (9), 49 (4), 44 (7), 39 (11), 38 (5), 37 (4).

Метил-(2E,4Z)-5-хлорпента-2,4-диеноат (1). Суспензию 0.174 г (1.88 ммоль) (2Z)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола (2), 1.93 г (7.52 ммоль) BaMnO_4 и 0.63 г (1.88 ммоль) метил(трифенилфосфоранилиден)ацетата в 8 мл безводного дихлорметана интенсивно перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии субстрата (20 ч, контроль методом ГЖХ). Твердую фазу отделяли центрифугированием, органическую фазу фильтровали через слой силикагеля и концентрировали. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан — этилацетат, 93:7). Получили 0.187 г (68%) соединения 1 и 0.045 г (16%) (2Z,4Z)-изомера. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.78 с (3H, CH_3), 6.03 д (1H, C^2H , J 15.6 Гц), 6.38 д (1H, C^5H , J 7.3 Гц), 6.46 д.д (1H, C^4H , J 11.0, 7.3 Гц), 7.69 д.д (1H, C^3H , J 15.6, 11.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 51.71 (CH_3), 124.00 (CH=), 126.36 (CH=), 127.60 (CH=), 136.84 (CH=), 166.77 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 146 (20) $[\text{M}]^+$, 117 (14), 115 (43), 111 (100), 89 (17), 87 (51), 53 (7), 52 (9), 51 (68), 50 (15).

References

- Byers J.A., Birgersson G., Lofqvist J., Appelgren M., Bergstrom G. [Isolation of pheromone synergists of bark beetle, *Pityogenes chalcographus*, from complex insect-plant odors by fractionation and subtractive-combination bioassay]. *J. Chem. Ecol.*, 1990, vol.16, pp.861-876. doi: 10.1007/BF01016496.

2. Heinz D.E., Jennings W.G. Volatile Components of Bartlett Pear. V. // *J. Food Sci.*— 1966.— V.31.— Pp.69-80.
3. Handbook of fruit and vegetable flavors. Ed. Hui Y.H.— Hoboken: Wiley, 2010.— 1095 p.
4. Vuts J., Francke W., Mori K., Zarbin P.H.G., Hooper A.M., Millar J.G., Pickett J.A., Toth M., Chamberlain K., Caulfield J.C., Woodcock C.M., Troger A.G., Csonka E.B., Birkett M.A. Pheromone Bouquet of the Dried Bean Beetle, *Acanthoscelides obtectus* (Col.: Chrysomelidae), Now Complete // *Eur. J. Org. Chem.*— 2015.— Pp.4843-4846.
5. Light D.M., Beck J.J. Characterization of Microencapsulated Pear Ester, (2E,4Z)-Ethyl-2,4-decadienoate, a Kairomonal Spray Adjuvant against Neonate Codling Moth Larvae // *J. Agric. Food Chem.*— 2010.— V.58.— Pp.7838-7845.
6. Light D.M., Knight A. Specificity of Codling Moth (*Lepidoptera: Tortricidae*) for the Host Plant Kairomone, Ethyl (2E,4Z)-2,4-Decadienoate: Field Bioassays with Pome Fruit Volatiles, Analogue, and Isomeric Compounds // *J. Agric. Food Chem.*— 2005.— V.53.— Pp.4046-4053.
7. Пат. GB772108. New method for oxidising 3-chloro-allyl alcohol to β -chloro-acrolein / FARMACEUTICI ITALIA // Опыбл. 10.04.1957.
8. 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.— T.51, №1.— С.127-129.
9. 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.
10. Тахавудинова А.У., Ишбаева А.У., Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Реакции нуклеофильного замещения с участием (E)- и (Z)-1,3-дихлорпропена // Баш. хим. ж.—2010.— Т.17, №3.— С.39-41.
11. Tojo G., Fernandez M. Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones.— New York: Springer, 2006.— 376 p.
12. Fatiadi A.J. Active Manganese Dioxide Oxidation in Organic Chemistry — Part I // *Synthesis*.— 1976.— Pp.65-104.
13. Firouzabadi H., Ghaderi E. Barium manganate. An efficient oxidizing reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds // *Tetrahedron Lett.*— 1978.— V.19.— Pp.839-840.
14. Firouzabadi H., Mostafavipoor Z. Barium Manganate. A Versatile Oxidant in Organic Synthesis // *Bull. Chem. Soc. Jpn.*— 1983.— V.56.— Pp.914-917.
15. Hughey Iv J.L., Knapp S., Schugar H. Dehydrogenation of 2-Imidazolines to Imidazoles with Barium Manganate // *Synthesis*.— 1980.— Pp.489-490.
2. Heinz D.E., Jennings W.G. [Volatile Components of Bartlett Pear. V.] *J. Food Sci.*, 1966, vol.31, pp.69-80. doi: 10.1111/j.1365-2621.1966.tb15417.x.
3. Handbook of fruit and vegetable flavors. Ed. Hui Y.H. Hoboken: Wiley Publ., 2010, 1095 p.
4. Vuts J., Francke W., Mori K., Zarbin P.H.G., Hooper A.M., Millar J.G., Pickett J.A., Toth M., Chamberlain K., Caulfield J.C., Woodcock C.M., Troger A.G., Csonka E.B., Birkett M.A. [Pheromone Bouquet of the Dried Bean Beetle, *Acanthoscelides obtectus* (Col.: Chrysomelidae), Now Complete]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, pp.4843-4846. doi: 10.1002/ejoc.201500196.
5. Light D.M., Beck J.J. [Characterization of Microencapsulated Pear Ester, (2E,4Z)-Ethyl-2,4-decadienoate, a Kairomonal Spray Adjuvant against Neonate Codling Moth Larvae]. *J. Agric. Food Chem.*, 2010, vol.58, pp.7838-7845. doi: 10.1021/jf101167p.
6. Light D.M., Knight A. [Specificity of Codling Moth (*Lepidoptera: Tortricidae*) for the Host Plant Kairomone, Ethyl (2E,4Z)-2,4-Decadienoate: Field Bioassays with Pome Fruit Volatiles, Analogue, and Isomeric Compounds]. *J. Agric. Food Chem.*, 2005, vol.53, pp.4046-4053. doi: 10.1021/jf040431r.
7. [New method for oxidising 3-chloro-allyl alcohol to β -chloro-acrolein] Patent GB, no.772108, 1957.
8. 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.
9. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Filippova E.A., Zorin V.V. *Alkilirovaniye 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.
10. Takhautdinova A.U., Ishbaeva A.U., Sunagatullina A.Sh., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. *Reaktsii nukleofil'nogo zamescheniya s uchastiem (E)- i (Z)-1,3-dikhlorpropena* [Reactions of nucleophilic substitution of (E)- and (Z)-1,3-dichloropropene]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2010, vol.17, no.3, pp.39-41.
11. Tojo G., Fernandez M. [Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones]. Springer Publ., 2006, 376 p. doi: 10.1007/b135954.
12. Fatiadi A.J. [Active Manganese Dioxide Oxidation in Organic Chemistry — Part I]. *Synthesis*, 1976, pp.65-104. doi: 10.1055/s-1976-23961.
13. Firouzabadi H., Ghaderi E. [Barium manganate. An efficient oxidizing reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds]. *Tetrahedron Lett.*, 1978, vol.19, pp.839-840. doi: 10.1016/S0040-4039(01)85412-5.
14. Firouzabadi H., Mostafavipoor Z. [Barium Manganate. A Versatile Oxidant in Organic Synthesis]. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1983, vol.56, pp.914-917. doi: 10.1246/bcsj.56.914.
15. Hughey Iv J.L., Knapp S., Schugar H. [Dehydrogenation of 2-Imidazolines to Imidazoles with Barium Manganate]. *Synthesis*, 1980, pp.489-490. doi: 10.1055/s-1980-29068.