



УДК 547.394.93.057

© 1990 г.

М. В. Мавров, Н. А. Урданета, Э. П. Серебряков

СТЕРЕОКОНТРОЛИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ ГИДРОПРЕНА И ЕГО
2Z, 4E-СТЕРЕОИЗОМЕРА*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР,
Москва*

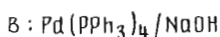
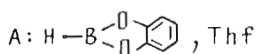
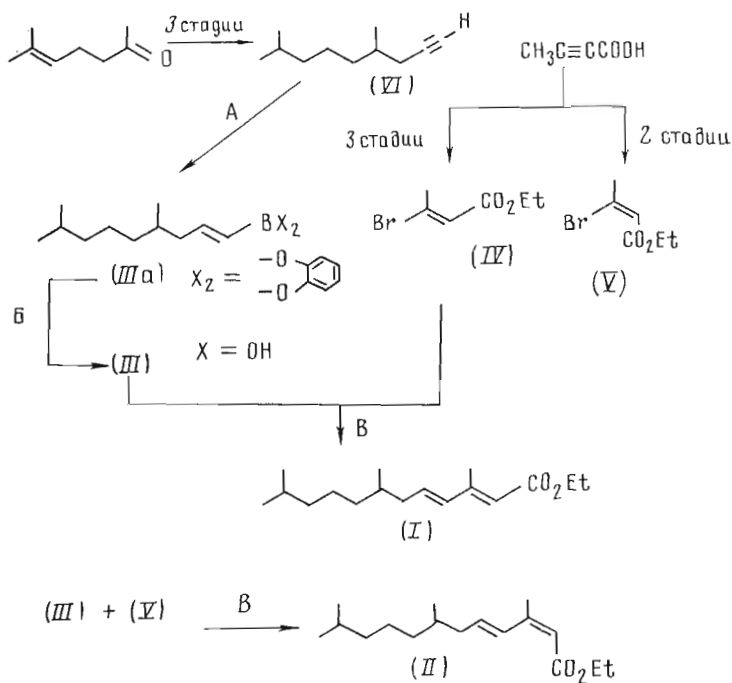
Катализируемая комплексом Pd(0) конденсация 4,8-диметил-1E-ноненилбороновой кислоты с E- или Z-стереоизомерами этилового эфира 3-бром-2-бутеновой кислоты протекает с практически полным сохранением конфигурации исходных реагентов и приводит соответственно к этиловому эфиру 3,7,11-триметил-2E,4E-додекадиеновой кислоты («гидропрену») или к его 2Z,4E-стереоизомеру.

Структурный фрагмент 3-метил-2,4-алкадиеновых кислот характерен для значительного числа изопреноидных биорегуляторов (ретиноевой и абсцизовой кислот, аналогов ювенильного гормона и др.), биологическая активность которых существенно зависит от геометрической конфигурации этого фрагмента. В частности, этиловый эфир 3,7,11-триметил-2E,4E-додекадиеновой кислоты («гидропрен», I) обладает значительно большей морфогенетической активностью, чем его 2Z, 4E-изомер (II), на всех исследованных видах насекомых [1]. Однако среди известных способов получения гидропрена [2–14] лишь один [9] отличается высокой стереоселективностью.

Недавно мы установили, что конденсация 1(E)-алкенилбороновых кислот с E- или Z-изомерами тризамещенных алкенилбромидов типа $\text{CH}_2\text{C}(\text{Br})=\text{CHCOR}$ (где R=Me или OAlk) в присутствии Pd(0)-катализатора в щелочной среде протекает с практически полным сохранением конфигурации исходных реагентов [15]. Ранее в этой реакции использовались только 1,2-дизамещенные этенилгалогениды, что сводило область ее применения только к стереоконтролируемому синтезу незамещенных 2,4-алкадиеновых кислот [16, 17]. В настоящей работе описано применение изученной нами конденсации к синтезу геометрически однородного 2E,4E-диеноата (I) и его 2Z, 4E-стереоизомера (II).

Для получения эфира (I) в реакцию с 4,8-диметил-1E-ноненилбороновой кислотой (III) вводили этиловый эфир 3-бром-2E-бутеновой кислоты (IV), а для получения эфира (II) — изомерный 3-бром-2Z-бутеноат (V). Синтез бороновой кислоты (III) осуществлен из доступного 6-метил-5-гептен-2-ола, который в три стадии был превращен [18, 19] в описанный ранее [20] 4,8-диметил-1-нонин (VI). Взаимодействие этого алкина с катехолбораном в кипящем Thf согласно [21] с последующим гидролизом промежуточного винилбороната (IIIa) приводило к кислоте (III) с выходом не выше 25%. Выход кристаллической кислоты был повышен вдвое при нагревании (III) с катехолбораном без растворителя; геометрическая чистота кислоты (III) составила при этом свыше 99,5%. Стереоизомерные бромэфиры (IV) и (V) получены присоединением водной HBr к тетроловой кислоте с последующим разделением аддуктов хроматографией на silicaгеле [22, 23].

Соединение (III) реагирует с 1 экв. бромида (IV) или (V), содержащим каталитические количества Pd(PPh₃)₄, и 2 экв. водного 2 н. NaOH в гексане. В нашем случае целевые соединения (I) и (II) образовывались селективно с выходом 69–75%; содержащийся побочный димерный углеводород (5–8%) — продукт самоконденсации бороновой кислоты, легко удаляется флеш-хроматографией.



Стереохимическая индивидуальность изомеров гидроперена (I) и (II) подтверждена методом ГЖХ на капиллярной колонке. Однозначное отнесение синтезированных образцов к *E,E*- и *Z,E*-стереохимическому ряду было сделано с помощью спектров ^1H - и ^{13}C -ЯМР. Наиболее характерен сигнал протона C_4 при *cis*-расположении заместителей α, β -двойной связи, который смещен на 1,4 м.д. в слабое поле по сравнению с сигналом того же протона в спектре *E,E*-изомера, с четко проявляемой КССВ, равной 17 Гц.

Таким образом, предложена и разработана новая стратегия синтеза терпеновых ювеноидов на примере гидроперена через ацетиленовые промежуточные вещества, обеспечивающие более короткий путь и стереоселективность синтетической схемы.

Экспериментальная часть

Чистоту продуктов определяли методом ГЖХ на приборе «Биохром-1» (СССР) на стеклянной капиллярной колонке (l 52 м, d 0,27 мм) с жидкой фазой OV-101, ИК-спектры сняты на спектрометре UR-20 (ГДР) в CHCl_3 ; ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектры — на приборе Bruker WM-250 (ФРГ) с рабочей частотой 250 и 63,89 МГц, в CDCl_3 ; УФ-спектры — на спектрометре UV-Vis.

Исходные этиловый эфир 3-бром-2*E*-бутеновой кислоты (IV) и его *Z*-изомер (V) синтезировали из тетроловой кислоты по методикам, опубликованным ранее [22, 23].

4,8-Диметил-1-нонин (VI), т. кип. $40^\circ\text{C}/3$ мм рт. ст., n_D^{23} 1,4778, получали из 6-метил-5-гептен-2-она каталитическим гидрированием (Ni, EtOH) [18], замещением образовавшейся в продукте восстановления гидроксильной группы на $\text{Cl}(\text{Br})$ [19] и реакцией Гриньяра, приготовленных из.

галогенидов соответствующих MgX-реагентов с метоксиалленом [20]. Выход 34–42% на три стадии.

4,8-Диметил-1Е-ноненилбороновая кислота (III). Смесь 1,52 г (10 ммоль) алкина (VI) и 0,95 мл (10 ммоль) чистого (~95%) 1,3,2-диоксабензоборола перемешивали в атмосфере Ar 2,5 ч при 70° С (контроль ГЖХ по исчезновению исходного ацетиленов по отношению к стандарту декану). Желтое масло эфира (IIIa), защищая от света, без очистки гидролизовали избытком H₂O при перемешивании при 20° С, выпавший твердый продукт фильтровали, промывали многократно водой, затем промывали бензолом и пересаждали из Thf гексаном. Получили 0,92 г (~50%) кислоты (II) с т. пл. 75° С. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3320 (ОН), 1632 (C=C). ¹H-ЯМР (δ , м. д.): 0,82; 0,84 (д, 6H, J 7 Гц, CH₃), 1,10; 1,23 (2м, 4H, CH₂), 1,48 (м, 2H, CH), 1,82–2,13 (м, 2H, CH₂C=), 5,28 (д, 1H, J 18 Гц, В-CH=), 6,39 (дт, 1H, J 7 и 18 Гц, CH=). ¹³C-ЯМР (δ , м. д.): 19,83 (CH₂), 22,77; 22,85 (C-8' и/или C-9), 25,01 (C-4'), 28,15 (C-8), 32,71 (C-4), 37,17; 39,38; 43,67 (CH₂ каждый), 123,69 (CH=), 156,73 (CH=). Стереохимическая чистота кислоты (III) по спектральным характеристикам >99,5%. Найдено, %: С 64,56; Н 12,28; В 5,59. C₁₀H₂₃BO₂. Вычислено, %: С 64,54; Н 12,46; В 5,81.

Этиловый эфир 3,7,11-триметил-2Е,4Е-додекадиеновой кислоты (гидропрен) (I). К перемешиваемому при 20° С в атмосфере Ar раствору Na-соли кислоты (III), полученному из 0,2 г (1,1 ммоль) соединения (III) и 2,2 ммоль едкого натра в 7 мл H₂O (выдерживали 15 мин), прибавили 40 мг (3%) тетраakis(трифенилфосфин)палладиевого комплекса и через 10 мин раствор 1 ммоль (Е)-винилбромида (IV) в 7 мл гексана. Реакционную массу нагревали за 20 мин до кипения и выдерживали при перемешивании в течение 3–4 ч (контроль по ГЖХ), после чего охладили и экстрагировали гексаном (4×15 мл). Экстракты промывали водой, насыщенный раствором NaCl, сушили MgSO₄, упарили, выдерживали в вакууме (100° С/10 мм рт. ст.) для удаления низкокипящих исходных веществ и остаток (0,24 г) хроматографировали на 8 г SiO₂ (короткая колонка). Элюированием смесью гексан – эфир (0→4%) получили 0,19 г (75%) эфира (I), практически однородной, светлоокрашенной жидкости, τ_R 17,8 мин (80→180° С, 6 град/мин). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1710 (CO), 1640, 1605 (C=C), 1460, 1370, 1350, 1140, 1120, 1030, 960. УФ-спектр, гексан: λ_{max} 261 нм, ϵ 25400. ¹H-ЯМР (δ , м. д.): 0,95 (д, 6H, J 7 Гц, CH₃), 0,97 (д, 3H, J 7 Гц, CH₃), 1,26 (т, 3H, J 7 Гц, CH₃), 1,02–2,04 (м, 8H, CH₂ и CH), 2,27 (с, 3H, CH₃C=), 2,17–2,24 (м, 2H, CH₂C=), 4,14 (кв, 2H, J 7 Гц, O-CH₂), 5,68 (с, 1H, =CHCO), 6,04–6,11 (м, 2H, CH=CH). ¹³C-ЯМР (δ , м. д.): 13,93 (C=3'), 14,41 (алкил-CH₃), 19,68 (C=7'), 22,66; 22,75 (C=11' и/или C-12), 24,86; 28,02 (CH₂ каждый), 33,23; 36,96 (CH каждый), 39,25; 40,65 (CH₂ каждый), 59,63 (O-CH₂), 117,64 (CH=), 134,78 (CH=), 136,30 (CH=), 152,64 (C-3), 167,36 (C=O) (ср. [5]).

Этиловый эфир 3,7,11-триметил-2Z,4Е-додекадиеновой кислоты (II). В описанных выше условиях из 0,2 г кислоты (III) и 0,19 г Z-винилбромида (V) после очистки на SiO₂ получили 0,18 г (69%) 2Z,4Е-изомера (II), τ_R 15,4 мин (80→180° С, град/мин). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2970, 2930, 2880, 1712 (CO), 1640 и 1608 (сопряженные C=C), 1470, 1380, 1250, 1160, 1100, 1070, 980, 960. УФ-спектр, гексан: λ_{max} 262 нм, ϵ 20000. ¹H-ЯМР (δ , м. д.): 0,95 (д, 6H, J 7 Гц, CH₃), 0,98 (д, 3H, J 7 Гц, CH₃), 1,26 (т, 3H, J 7 Гц, CH₃), 1,06–1,74 (м, 8H, CH₂ и CH), 1,98 (с, 3H, CH₃C=), 1,82–2,46 (м, 2H, CH₂C=), 4,13 (кв, 2H J 7 Гц, O-CH₂), 5,60 (с, 1H, H-2), 6,11 (дт, 1H, J 7 и 17 Гц, H-5), 7,57 (д, 1H, J 17 Гц, H-4). ¹³C-ЯМР (δ , м. д.): 14,42 (C-3'), 19,74 (алкил-CH₃), 21,20 (C-7'), 22,69; 22,77 (C-11' и/или C-12), 24,92 (CH₂), 28,05 (C-11), 33,42 (C-7), 37,14; 39,32; 40,93 (CH₂ каждый), 59,64 (O-CH₂), 115,78; 128,83; 138,07 (=CH каждый), 151,26 (C-3), 167,21 (C=O). Найдено, %: С 76,89; Н 11,62. C₁₇H₃₀O₂. Вычислено, %: С 76,64; Н 11,35.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Henrick C. A., Willy W. E., Garcia B. A., Staal G. B.* // J. Agric. Food Chem. 1975. V. 23. № 3. P. 396-400.
2. *Henrick C. A., Staal G. B., Siddall J. B.* // J. Agric. Food Chem. 1973. V. 21. № 3. P. 354-359.
3. *Henrick C. A.* Insecticidal ethyl 4-hydroxy-3,7,11-trimethyl-2-dodecanoate and derivatives: BRD Offenlegunschrift DE 2256391 // C. A. 1973. V. 79. 41968P.
4. *Henrick C. A., Willy W. E., Baum J. W., Baer T. A., Garcia B. A., Mastre T. A., Chang S. M.* // J. Org. Chem. 1975. V. 40. № 1. P. 1-7.
5. *Henrick C. A., Willy W. E., McKean D. R., Baggiolini E., Siddall J. B.* // J. Org. Chem. 1975. V. 40. № 1. P. 8-14.
6. *Cardillo G., Contento S., Sandri S., Panunzio M.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1979. № 7. P. 1729-1733.
7. *Криммер М. З., Спектор В. И.* Алкиловые эфиры 3,7,11-триметил-2,4-додекадиеновой кислоты: А. с. 654606 СССР // Б. И. 1979. № 12. С. 103.
8. *Криммер М. З., Симонова Л. Л., Спектор В. И.* Алкиловые эфиры 3,7,11-триметил-2,4-додекадиеновой кислоты и их 11-метоксипроизводные: А. с. 727624 СССР // Б. И. 1980. № 14. С. 113-114.
9. *Novak L., Rohaly J., Kolonits P., Fekete J., Varjac L., Szantay C.* // Liebigs Ann. Chem. 1982. № 6. S. 1173-1182.
10. *Маасалу А., Тенг С., Вялимяэ Т., Лээрс К.* // Изв. АН ЭССР. Химия. 1983. Т. 32. № 3. С. 170-175.
11. *Baan G., Vincer P., Novak L., Szantay C.* // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 35. P. 4261-4264.
12. *Воем М. Ф., Prestwich G. D.* // J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 7. P. 1349-1351.
13. *Яновская Л. А., Жданкина Г. М., Крышталь Г. В., Серебряков Э. П.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 12. С. 2790-2793.
14. *Одинокое В. Н., Куковинец О. С., Зайнуллин Р. А., Султанмуратова В. Р., Толстиков Г. А.* // Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. № 7. С. 1365-1373.
15. *Мавров М. В., Урданета Н. А., Нгуен Конг Хао, Серебряков Э. П.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 11. С. 2633-2634.
16. *Miyaura N., Yamada K., Sugimone H., Suzuki A.* // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. № 4. С. 972-980.
17. *Suzuki A.* // Pure and Appl. Chem. 1986. V. 58. № 4. P. 629-638.
18. *Delepine M., Horeau A.* // Bull. Soc. chim. France. 5. 1937. V. 4. P. 31-49.
19. *Peak D. A., Robinson R.* // J. Chem. Soc. 1937. № 9. P. 1581-1591.
20. *Урданета Н. А., Мавров М. В., Нгуен Конг Хао, Серебряков Э. П.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 10. С. 2384-2385.
21. *Brown H. C., Gupta S. K.* // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 18. P. 5249-5255.
22. *Noble W. J.* // J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 18. P. 3897-3899.
23. *Мавров М. В., Урданета Н. А., Серебряков Э. П.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. № 6. С. 1409-1412.

Поступила в редакцию
21.VI.1989.

M. V. MAVROV, N. A. URDANETA, E. P. SEREBRYAKOV

A STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF HYDROPRENE AND ITS
2Z, 4E-STEREoisomer

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

The condensation of 4,8-dimethyl-1*E*-nonenylboronic acid with *E*- or *Z*-stereoisomers of ethyl 3-bromo-2-butenolate catalyzed by Pd(0) complexes proceeds with nearly complete retention of configuration in both reactants to give ethyl 3,7,11-trimethyl-2*E*, 4*E*-dodecadienoate («hydroprene») or its 2*Z*, 4*E*-stereoisomer, respectively.