

**СИНТЕЗ ПРИРОДНЫХ (*E, E*)-АЛКА-2,4-ДИЕНАЛЕЙ НА ОСНОВЕ
(*E*)-4,4-ДИМЕТОКСИБУТ-2-ЕНАЛЯ**

О. А. ГАРИБЯН, Г. М. МАКАРЯН, А. Б. САРГСЯН и Ж. А. ЧОБАНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: hgaribyan@mail.ru

Поступило 20 X 2016

На основе (*E*)-4,4-диметоксибут-2-еняля олефинированием по Шлоссеру синтезированы природные низкомолекулярные биорегуляторы – (*E,E*)-нона-2,4-диеналь и (*E,E*)-ундека-2,4-диеналь.

Библ. ссылок 16.

(*E,E*)-Алка-2,4-диенали представляют большой интерес не только как природные соединения, но и как синтоны для конструирования многочисленных природных низкомолекулярных биорегуляторов, в частности, феромонов. Успехи последних лет по стереоселективному созданию диеновых феромонов с (*E,E*)-конфигурацией двойных связей связаны с модификацией Шлоссера реакции Виттига [1]. Однако следует отметить, что область применения указанной реакции несколько была ограничена из-за малой доступности исходных α,β -непредельных карбонильных соединений.

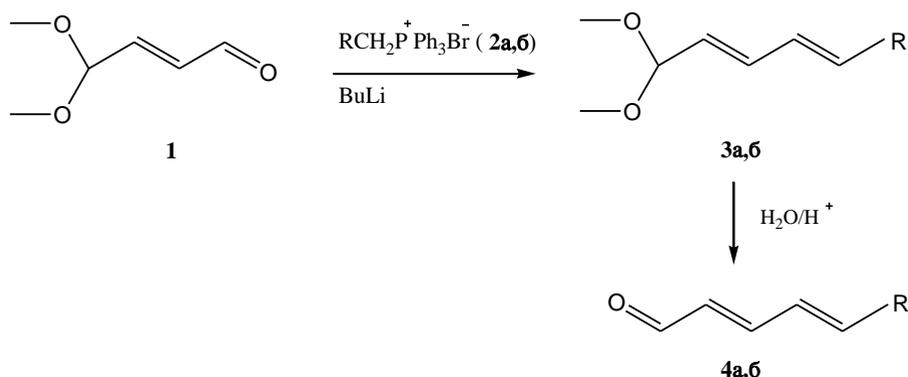
Настоящая работа посвящена синтезу двух низкомолекулярных биорегуляторов – (*E,E*)-нона-2,4-диеняля и (*E,E*)-ундека-2,4-диеняля на основе (*E*)-4,4-диметоксибут-2-еняля. Ранее нами на основе последнего были синтезированы феромоны яблочной плодоярки, виноградной листовертки, а также оптически активный феромон паразитной фасовой зерновки [2].

(*E,E*)-Нона-2,4-диеналь является компонентом феромона пилообразного зернового жука *oryzaephilus surinamensis* (L.) (*Coleoptera: Cucujidae*) [3], германской оси *Vespula germanica* [4] и амбарного долгоносика *Sitophilus*

granaries (Coleoptera: Cucujidae) [5]. Последний является одним из наиболее распространенных во всем мире вредителей зерновых. Синтез новых, экологически безвредных средств защиты зерновых в настоящее время представляет собой весьма актуальную задачу, что обусловлено законодательными ограничениями применения для этой цели фумигантов, а также контактных инсектицидов с широким спектром действия [6]. (*E,E*)-Нона-2,4-диеналь образуется путем окисления липидов в пищевых продуктах, таких, как обезжиренное молоко, пищевые жиры и масла [7]. Недавно он был идентифицирован в апельсиновом эфирном масле [8], вареном картофеле [9] и в летучих соединениях, определяющих запах изготовленной из бамбука посуды [10]. В ряде исследований отмечается мутагенная активность (*E,E*)-нона-2,4-диенала, образующегося при длительном обжаривании соевого масла и арахиса [11-13].

(*E,E*)-Ундека-2,4-диеналь обнаружен в листьях кориандра (*Coriandrum posевной L.*) и имеет сильный дезодорирующий эффект относительно запаха внутренних органов свиней [14]. Австралийские ученые тестировали дезодорирующий эффект (*E,E*)-ундека-2,4-диенала на запах триметиламина, вызванный функциональным дефектом флавиносодержащей монооксигеназы **3** (ФМО 3), приводящим к накоплению триметиламина выделениями тела [15].

Учитывая повышенный интерес к вышеуказанным алкадиеналям, нами разработан новый стереоселективный метод синтеза этих альдегидов. Так, действием (*E*)-4,4-диметоксибут-2-енала (**1**) на трифенилпентилденфосфоран, генерированный из пентилтрифенилфосфоний бромида (**2a**) под действием бутиллития (-78°C, ТГФ/эфир 2:1, 1-2 ч), получен (*E,E*)-1,1-диметокси-2,4-нонадиен (**3a**) с выходом 57% и 90% содержанием (*E,E*)-изомера. Стереоселективно протекает также реакция альдегида **1** с трифенилгептилденфосфораном (**2б**), приводя к образованию (*E,E*)-1,1-диметокси-2,4-ундекадиена (**3б**) с выходом 66% с 96% содержанием (*E,E*)-изомера.



R = C₄H₉ (**a**), C₆H₁₃ (**б**).

По данным ГЖХ и ЯМР ^1H спектров, содержание (2*E*,4*Z*)-изомера в обеих реакциях не превышает 4-10%. В спектрах ЯМР ^1H ацеталей **3а** и **3б** наблюдаются дублеты дублетов протона H^1 при 6.49 м.д., причем $J_{1,2}$ составляет 15.0 Гц, однозначно свидетельствующее о *транс*-конфигурации двойной связи в положении 2. С другой стороны, протон H^4 резонирует в виде дублета дублетов при 5.88 м.д. с $J_{3,4} = 14,8$ Гц, что характерно для *транс*-вицинальной двойной связи.

Последние стадии синтеза *E*-нона-2,4-диенала (**4а**) и (*E,E*)-ундека-2,4-диенала (**4б**) основаны на реакциях деацетализации соответствующих ацеталей **3а** и **3б**, которые проводили в ацетоне в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты при 0°C. Следует отметить, что реакция деацетализации в указанных условиях сопровождается частичным изменением конфигурации 4(*Z*)-двойной связи, вследствие чего содержание полученных (*E,E*)-алкадиеналей составляет 98.0%, а выходы – 90.0%.

Конфигурации двойных связей диеналей **4а** и **4б** определялись с помощью данных ЯМР ^1H спектров на основании констант спин-спинового взаимодействия и химических сдвигов винильных протонов. Так, величины хим.сдвигов при 6.75 и 6.73 м.д. с $J_{4,5} = 15.2$ Гц, относящиеся к H^4 протонам (*E,E*)-нона-2,4-диенала (**4а**) и (*E,E*)-ундека-2,4-диенала (**4б**), соответственно, свидетельствуют о *E*-конфигурации двойной связи в положении 4 [16].

Следует отметить, что выделение индивидуальных диметоксидиенов с помощью колоночной хроматографии на силикагеле сопровождается деацетализацией с образованием целевых алкадиеналей.

Таким образом, разработанная нами схема синтеза низкомолекулярных биорегуляторов – (*E,E*)-нона-2,4-диенала (**4а**) и (*E,E*)-ундека-2,4-диенала (**4б**) на основе (*E*)-4,4-диметоксибут-2-енала, включает реакцию Шлоссера с последующей деацетализацией полученных (*E,E*)-1,1-диметокси-2,4-алкадиенов, что позволяет синтезировать целевые продукты с высокой стереоселективностью. Суммарные выходы алкадиеналей **4а** и **4б** составляют 51.0-59.0% в расчете на исходный бутеналь **1**.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре "Varian VXR-400" с рабочей частотой 400 МГц в CDCl_3 . Химические сдвиги приведены относительно ТМС в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры записаны на приборе "Specord 75IR" в тонком слое. Ход реакции контролировался методом ТСХ на пластинах "Silufol UV-254" в системе гексан – эфир, проявка – парами йода и раствором перманганата калия. ГЖХ анализ осуществлялся на приборе "Chrom-5" с пламенно-ионизационным детектором, стеклянная капиллярная колонка 25 м × 0.2 мм с SE-30, газ-но-

ситель – азот, скорость – 30 мл/мин. Для колоночной хроматографии применялись силикагель L 40/100 и окись алюминия (нейтральная) L 40/250.

(E,E)-1,1-Диметоксинона-2,4-диен (3а). К смеси 3.18 г (0.0077 моля) пентилтрифенилфосфоний бромида (**2а**) в 4 мл абсолютного эфира и 8 мл абсолютного ТГФ при 20°C в атмосфере аргона при перемешивании прибавляют по каплям 5.2 мл 1.49 N раствора бутиллития. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре 0.5 ч, охлаждают до -78°C и добавляют по каплям 1.0 г (0.0077 моля) (E)-4,4-диметоксибут-2-енала (**1**) в смеси 10 мл абсолютного ТГФ и 5 мл абсолютного эфира. После 0.5 ч перемешивания при -78°C к реакционной смеси прибавляют по каплям 5.2 мл 1.49 N раствора бутиллития, перемешивают еще 0.5 ч, прибавляют 30 мл абсолютного метанола и оставляют на ночь в холодильнике. На следующее утро реакционную смесь выливают в 50 мл ледяной воды, экстрагируют системой растворителей эфир – пентан, 1:1. Экстракт высушивают серноокислым натрием и после удаления растворителей остаток очищают колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия (гексан-эфир, 5:1). Выделяют 0.8 г (57.0%) (E,E)-1,1-диметоксинона-2,4-диена (**3а**), R_f 0.29 (гексан-эфир, 5:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1190 (OSO); 970, 1670 (C=C). Спектр ЯМР 1H (δ , м. д., Γ): 0.96 (3H, т, H⁹, $J=6.6$); 1.35-1.42 (4H, м, H⁷, H⁸); 2.20 (2H, дд, H⁶, $J_1=J_2=6.6$); 3.22 6H, (с, OCH₃); 4.77 (1H, д, H¹, $J=6.5$); 5.38-5.52 (2H, м, H², H⁵); 6.04 (1H, дд, H⁴, $J_1=15.4$, $J_2=6.5$); 6.61 (1H, дд, H³, $J_1=15.3$, $J_2=6.5$).

(E,E)-1,1-Диметоксиундека-2,4-диен (3б). Аналогично предыдущему из 3.4 г (0.0077 моля) гептилтрифенилфосфоний бромида (**2б**) и 1.0 г (0.0077 моля) (E)-4,4-диметоксибут-2-енала (**1**) получено 0.96 г (66.0%) (E,E)-1,1-диметоксиундека-2,4-диена (**3б**), R_f 0.33 (гексан – эфир, 5:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1190 (OSO); 970, 1670 (C=C). Спектр ЯМР 1H (δ , м. д., Γ): 0.95 (3H, т, H¹¹, $J=6.6$); 1.22-1.44 (8H, м, H⁷, H⁸, H⁹, H¹⁰); 2.20 (2H, дд, H⁶, $J_1=J_2=6.6$); 3.20 (6H, с, OCH₃); 4.77 (1H, д, H¹, $J=6.5$); 5.24-5.58 (2H, м, H²); 6.01 (1H, дд, H⁴, $J_1=15.4$, $J_2=6.5$); 6.55 (1H, дд, H³, $J_1=15.3$, $J_2=6.5$).

(E,E)-Нона-2,4-диеналь (4а). К 0.74 г (0.004 моля) (E,E)-1,1-диметоксинона-2,4-диена (**3а**), растворенного в смеси 2.5 мл воды и 5 мл ацетона, при 0°C прибавляют 0.2 г *n*-толуолсульфокислоты и выдерживают при этой температуре 1 ч. Реакционную смесь обрабатывают поташом, экстрагируют эфиром, экстракт высушивают серноокислым натрием. После удаления растворителей остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-эфир, 5:1). Выделяют 0.5 г (90.0%) (E,E)-нона-2,4-диенала (**4а**), R_f 0.21 (гексан-эфир, 5:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 970, 1665 (C=C); 1675 (C=O). Спектр ЯМР 1H (δ , м. д., Γ): 0.88 (3H, т, H⁹, $J=6.5$); 1.15-1.42 (4H, м, H⁷, H⁸); 2.22 (2H, дд, H⁶, $J_1=J_2=6.5$); 6.00 (1H, дт, H⁵, $J_1=15.2$, $J_2=6.6$); 6.09 (1H, дд, H², $J_1=15.2$, $J_2=6.5$); 6.24 (1H, дд, H⁴, J_1

= 15.0, $J_2 = 6.5$); 7.41 (1H, ΔΔ, H³, $J_1 = 15.2$, $J_2 = 6.5$); 9.57 (1H, Δ, H¹, $J = 6.5$).

(E,E)-Ундека-2,4-диеналь (46). Аналогично предыдущему из 0.85 г (E,E)-1,1-диметоксиундека-2,4-диена (36) кислотным гидролизом получено 0.6 г (90.0%) (E,E)-ундека-2,4-диенала (46), R_f 0,24 (гексан-эфир, 5:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 970, 1665 (C=C); 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. Δ., Гц): 0.92 (3H, т, H¹¹, $J = 6.8$); 1.21-1.64 (8H, м, H⁷, H⁸, H⁹, H¹⁰); 2.20 (2H, ΔΔ, H⁶, $J_1 = J_2 = 6.8$); 6.06 (1H, ΔТ, H⁵, $J_1 = 15.2$, $J_2 = 6.8$); 6.12 (1H, ΔΔ, H², $J_1 = 15.2$, $J_2 = 6.5$); 6.37 (1H, ΔΔ, H⁴, $J_1 = 15.0$, $J_2 = 6.5$); 7.32 (1H, ΔΔ, H³, $J_1 = 15.2$, $J_2 = 6.5$); 9.38 (1H, Δ, H¹, $J = 6.5$).

ԲՆԱԿԱՆ (E, E)-ԱԼԿԱ-2,4-ԴԻԵՆԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ (E)-4,4-ԴԻՄԵԹՕ-ՕՔՍԻԲՈՒՏ-2-ԵՆԱԼԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ

Ն. Ա. ՂԱՐԻԲՅԱՆ, Գ. Մ. ՄԱԿԱՐՅԱՆ, Ն. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Ժ. Ա. ՉՈԲԱՆՅԱՆ

Մինթեզվել են երկու ցածրամոլեկուլային կենսակարգավորիչներ՝ (2E,4E)-նոնա-2,4-դիենալը և (2E,4E)-ունդեկա-2,4-դիենալը՝ (E)-4,4-դիմեթօքսիբուտ-2-ենալի օլեֆինացմամբ ըստ Շլոսսերի:

SYNTHESIS OF THE NATURAL (2E,4E)-ALKA-2,4-DIENALS ON THE BASIS OF (E)-4,4-DIMETHOXYBUT-2-ENAL

H. A. GHARIBYAN, G. M. MAKARYAN, H. B. SARGSYAN and Zh. A. CHOBANYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: hgaribyan@mail.ru

Two low molecular bioregulators – (2E,4E)-nona-2,4-dienal and (2E,4E)-undeca-2,4-dienal were synthesized by Schlosser olefination of (E)-4,4-dimethoxybut-2-enal with subsequent removal of acetal protecting group. (E,E)-Non-2,4-dienal is a pheromone component of the sawtooth grain beetle *oryzaephilus surinamensis* (L.) (Coleoptera: Cucujidae), German axis *Vespula germanica* and the granary weevil *Sitophilus granaries* (Coleoptera: Cucujidae). (E,E)-Undeca-2,4-dienal was found in the leaves of coriander (*Coriandrum sowing* L.) and has a strong deodorizing effect.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Schlosser M., Christmann K.F. // Angew. Chem. Int. Ed., 1966, v. 5, №1, p. 126.
- [2] Хримян А.П., Ованесян А.Л., Штрайнуц Л., Сватови А., Хримян Э.П., Макарян Г.М., Баданян Ш.О. // Ж. биоорг. хим., 1992, т. 18, вып. 7, с. 969.
- [3] Mikolajczak K.L., Zilkowski B.W., Smith Jr.C.R., Burkholder W.E. // J. Chem. Ecol., 1984, v. 10, №2, p. 301.
- [4] Schaul R.R. // US Pat. №US20090202468 A1, 2009.
- [5] Germinara G.S., De Cristofaro A., Rotundo G. // J. Chem. Ecol., 2008, v. 34, №4, p. 523.

- [6] *Germinara G.S., De Cristofaro A., Rotundo G.* // J. Pest Sci., 2015, v. 88, №4, p. 675.
- [7] *Konopka U.C., Guth H., Grosch W.* // Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forshung, 1995, v. 201, №4, p. 339.
- [8] *Högnadóttir A., Rousef R.L.* // J. chromatography A, 2003, v. 998, №1-2, p. 201.
- [9] *Mutti B., Grosch W.* // Molecular Nutrition & Food Research, 1999, v.43, №5, p. 302.
- [10] *Takahashi T., Mizui K., Miyazawa M.* // Phytochem. Analysis, 2010, v. 21, №5, p. 489.
- [11] *Kim Y.S., Park H.J., Lim J.H., Um K.H., Kim J.S., Lee S.M.* // Food Engineering Progress, 2013, v. 17, №4, p. 407.
- [12] *Sjaastad A.K., Svendsen K.* // Ann. Occup. Hyg., 2008, v. 52, №8, p. 739.
- [13] *Wu S.-C., Yen G.-C., Sheu F.* // J. Food Protect., 2001, №2, p. 240.
- [14] *Ikeura H., Kohara K., Li X.-X., Kobayashi F., Hayata Y.* // J. Agric. Food Chem., 2010, v. 58, №20, p. 11014.
- [15] *Garg P., Carpenter K., Chong S., Christodoulou J.* // JIMD Reports – Case and Research Reports, 2012/5, 2013, v 8, p. 11.
- [16] *Баданян Ш.О., Макарян Г.М., Ованесян А.Л., Паносян Г.А.* // ЖОрХ, 2001, т. 37, №5, с. 633.