

А. У. Ишбаева (асп.), Р. Н. Шахмаев (к.х.н., доц.),
В. В. Зорин (чл.-корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)
Новый подход к синтезу пеллиторина

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств
450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел. (347) 2431935, e-mail: biochem@rusoil.net

A. U. Ishbaeva, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin
A new approach to the synthesis of pellitorine

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450062 Ufa, Russia; ph. (347) 2431935, e-mail: biochem@rusoil.net

На основе бесфосфиновой реакции Мизороки-Хека разработан стереонаправленный метод синтеза природного алкалоида пеллиторина — (2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамида. Кросс-сочетание (1*E*)-1-иодгепт-1-ена, полученного гидроалюминированием-иодированием 1-гептина, с *N*-изобутилакриламидом, синтезированным амидированием акрилхлорида изобутиламином, в присутствии Pd(OAc)₂, основания и тетрабутиламмонийхлорида в ДМФА с высоким выходом приводит к целевому продукту с незначительным содержанием изомерных соединений (~1%). Общий выход пеллиторина составляет 79% на исходный 1-гептин.

Ключевые слова: диенамиды; инсектицид; пеллиторин; реакция Мизороки-Хека; стереоселективность.

The stereoselective method for the synthesis of natural alkaloid pellitorine — (2*E*,4*E*)-*N*-isobutyldeca-2,4-dienamide has been developed using nonphosphine Mizoroki-Heck reaction. A cross-coupling reaction of (1*E*)-1-iodohept-1-ene, obtained by hydroalumination-iodination 1-heptyne, with *N*-isobutylacrylamide, synthesized by amidation of the acryloyl chloride by isobutylamine, in the presence of Pd(OAc)₂, base and tetrabutylammonium chloride in DMF afforded target product in high yield with insignificant content of isomeric compounds (~1%). The overall yield of pellitorine calculated from 1-heptyne is 79%.

Key words: dienamides; insecticide; pellitorine; Mizoroki-Heck reaction; stereoselectivity.

Природные (2*E*,4*E*)-диенамиды привлекают повышенное внимание ^{1–8} из-за широкого спектра их лечебного и инсектицидного действия. Пеллиторин — (2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамид (**1**), выделенный из различных видов *Piperaceae* ⁹, является хорошо известным природным инсектицидом ^{9,10} и обладает противотуберкулезной, анальгетической, антибактериальной и противогрибковой активностью ^{1,5,9,11}.

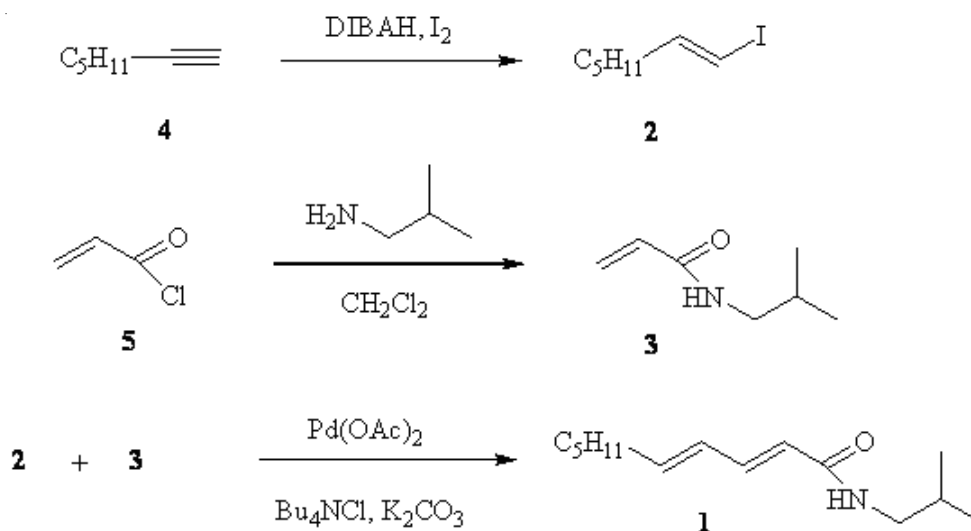
Основной задачей в синтезе пеллиторина является стереоселективное построение сопряженной (2*E*,4*E*)-диеновой системы, связанной с амидной функцией. В известных работах для этой цели использовались конденсация Кневенагеля ¹², термолиз (*Z*)-2,5-диалкил-3-сульфолинов ¹³, гомологенизация 2,4-пентадиенил-1-карбонильных предшественников ^{14,15} и изомеризация алкиниламинов ^{16,17}. Данные методы характеризуются низким общим выходом целевого продукта и невысокой стереоселективностью.

Нами исследована возможность стереонаправленного синтеза пеллиторина **1** на основе прямого кросс-сочетания (1*E*)-1-иодгепт-1-ена (**2**) с *N*-изобутилакриламидом (**3**) (реакция Мизороки-Хека) ^{18–20}. Исходный (1*E*)-1-иодгепт-1-ен (**2**) был получен гидроалюминированием-иодированием 1-гептина (**4**) с 93% выходом по оптимизированной методике ²¹. Другой блок в реакции кросс-сочетания — *N*-изобутилакриламид (**3**) был синтезирован амидированием акрилхлорида **5** изобутиламином.

Установлено, что при взаимодействии (1*E*)-1-иодгепт-1-ена (**2**) с *N*-изобутилакриламидом (**3**) в присутствии Pd(OAc)₂, основания и тетрабутиламмонийхлорида в ДМФА с высоким выходом образуется пеллиторин **1** с незначительным содержанием изомерных соединений (~1%). Общий выход целевого продукта составляет 79% на исходный 1-гептин (**4**).

Структура и стереохимическая чистота пеллиторина **1** подтверждена данными ЯМР¹H-,

Дата поступления 25.05.11



^{13}C -спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии, а также ГЖХ анализом на капиллярной колонке. КССВ винильного атома водорода при атоме C^2 составляет 15.0 Гц, что однозначно свидетельствует о транс-конфигурации двойной связи.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны в тонком слое на ИК Фурье-спектрофотометре IRPrestige-21 SHIMADZU. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе Bruker AM-300 (рабочая частота 300 и 75.47 МГц соответственно), в качестве внутреннего стандарта использовали остаточный сигнал хлороформа ($\delta_{\text{H}}=7.26$ и $\delta_{\text{C}}=77.00$). Хроматографический и масс-спектральный анализ проводили на хроматомасс-спектрометре GCMS-QP2010S SHIMADZU (электронная ионизация при 70 эВ). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м, 0.25 мм, 0.25 μm), температура испарителя 280 $^\circ\text{C}$, температура ионизационной камеры 250 $^\circ\text{C}$. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 280 $^\circ\text{C}$ со скоростью 10 $^\circ\text{C}/\text{мин}$, газ-носитель — гелий (1.1 мл/мин).

(1E)-1-Иод-1-гептен (2). Получен по модифицированной методике ²¹. К раствору 0.96 г 1-гептина (0.01 моль) (4) в 10 мл абсолютного гексана приливали 15 мл 1М раствора диизобутилламингидрида в гексане и перемешивали 8 ч при 55 $^\circ\text{C}$ в инертной атмосфере. Реакционную смесь охлаждали до –60 $^\circ\text{C}$ и прибавляли раствор 2.79 г (0.011 моль) иода в 15 мл безводного ТГФ в течение 50 мин. Затем реакционную смесь нагревали в течение 1.5 ч до комнатной температуры, перемешивали при этой температуре еще 15 ч и приливали при ох-

лаждении льдом 25 мл 10% раствора серной кислоты. Органический слой отделяли, водный экстрагировали гексаном (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (гексан — хлороформ, 6:1). Выход 2.08 г (93%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2955, 2924, 2855, 1605, 1458, 1209, 1173, 939. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_3), 1.21–1.43 м (6H, 3CH_2), 2.03 к (2H, $\text{CH}_2\text{CH=}$, J 6.9 Гц), 5.96 д (1H, $\text{C}^1\text{H=}$, J 14.4 Гц), 6.45–6.54 м (1H, $\text{C}^2\text{H=}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.91 (C^7), 22.33 (C^6), 27.96 (C^4), 31.02 (C^5), 35.93 (C^3), 74.24 (C^1), 146.65 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 (34) $[\text{M}]^+$, 167 (24), 154 (55), 97 (22), 69 (13), 55 (100), 41 (23), 39 (13).

N-Изобутилакриламид (3). К 0.91 г (0.01 моль) акрилхлорида (5) в 10 мл абсолютного дихлорэтана медленно приливали 1.46 г (0.02 моль) изобутиламина в 10 мл абсолютного дихлорэтана при 0–5 $^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 3 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок фильтровали и промывали дихлорметаном (2×5 мл). Органический слой последовательно промывали 5 мл воды, 1 мл 5% раствора HCl , 2 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и сушили Na_2SO_4 . Растворитель упаривали на ротационном испарителе, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан-этилацетат, 5:1→1:1). Выход 0.98 г (77%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3287, 2961, 2928, 1656, 1626, 1555, 1244, 988, 955. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.92 д (6H, 2CH_3), 1.76–1.89 м (1H, CH), 3.13 т (2H, CH_2NH), 5.57–5.62 м (1H, CH=), 6.21–6.36 м (2H,

CH₂=). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.90 (2CH₃), 28.20 (CH), 46.77 (CH₂), 125.39 (CH₂=), 131.11 (CH=), 165.92 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 127 (17) [M]⁺, 112 (36), 85 (11), 84 (87), 72 (25), 55 (100), 43 (14), 41 (21), 39 (12).

(2E,4E)-N-Изобутилдека-2,4-диенамид (пеллиторин) (1). К смеси 0.346 г (2.5 ммоль) K₂CO₃, 0.278 г (1 ммоль) Вu₄NCl, 0.224 г (1 ммоль) (1E)-1-гепт-1-ена (2) и 0.127 г (2 ммоль) N-изобутилакриламида (3) в 0.7 мл ДМФА приливали раствор 4.5 мг (0.02 ммоль) Pd(OAc)₂ в 0.1 мл ДМФА. Реакционную смесь продували аргоном и нагревали при перемешивании в течение 5 ч при 70 °С. После полной конверсии (1E)-1-иодалк-1-ена (2) (контроль по ТСХ) добавляли 3 мл воды и 3 мл гексана. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали гексаном (2×3 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан – этилацетат, 9:1→1:1). Выход 0.190 г (85%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3296, 2955, 2926, 2868, 1655, 1628, 1551, 1466, 1256, 995. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.86–0.95 м (9H, 3CH₃), 1.22–1.46 м (6H, 3CH₂), 1.74–1.87 м (1H, CH(CH₃)₂), 2.13 к (2H, CH₂CH=), 3.14 т (2H, CH₂NH), 5.93 д (1H, C²H=, J 15.0 Гц), 5.99–6.17 м (2H, C⁴H=, C⁵H=), 7.13–7.22 м (1H, C³H=). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.82 (C¹⁰), 20.02 (CH(CH₃)₂), 22.30 (C⁹), 28.35 (C⁷), 28.44 (CH(CH₃)₂), 31.20 (C⁸), 32.72 (C⁶), 46.86 (CH₂NH), 122.15 (C²), 128.26 (C⁴), 140.69 (C⁵ или C³), 142.55 (C³ или C⁵), 166.63 (C¹). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 223 (19) [M]⁺, 152 (36), 151 (100), 113 (24), 110 (21), 96 (87), 95 (31), 81 (86), 79 (20), 69 (32), 67 (33), 66 (22), 57 (21), 55 (25), 53 (27), 44 (27), 41 (40).

Литература

1. Silva R. V., Navickiene H. M. D., Kato M. J., Bolzani V. S., Meda C. I., Young M.C.M., Furlan M. // *Phytochemistry*.— 2002.— V.59.— P. 521.

2. Tsukamoto S., Tomise K., Miyakawa K., Cha B. C., Abe T., Hamada T., Hirota H., Ohta T. // *Bioorg. Med. Chem.*— 2002.— V.10.— P. 2981.
3. Stohr J. R., Xiao P. G., Bauer R. // *J. of Ethnopharmacology*.— 2001.— V.75.— P. 133.
4. Venkatasamy R., Faas L., Young A.R., Ramah A., Hider R. C. // *Bioorg. Med. Chem.*— 2004.— Vol.12.— P. 1905.
5. Reddy S. V., Srinivas P. V., Praveen B., Kishore K. H., Raju B. C., Murthy U. S., Rao J. M. // *Phytomedicine*.— 2004.— V.11.— P. 697.
6. Hinz B., Woelkart K., Bauer R. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2007.— V. 360.— P.441.
7. Lee S. W., Kim Y. K., Kim K., Lee H. S., Choi J. H., Lee W. S., Jun C. D., Park J. H., Lee J. M., Rho M.C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18. — P. 4544.
8. Ишбаева А. У., Сунагатуллина А. Ш., Шахмаев Р. Н., Зорин В. В. // *БХЖ*.— 2010.— Т.17, №3.— С. 53.
9. Strunz G. M. // *Stud. Nat. Prod. Chem.*— 2000.— V.24.— P. 683.
10. Saadali B., Boriky D., Blaghen M., Vanhaelen M., Talbi M. // *Phytochemistry*.— 2001.— V. 58.— P. 1083.
11. Rukachaisirikul T., Siriwanakitt P., Sukcharoenphol K., Wongvein C., Ruttanawang P., Wongwattanavuch P., Suksamrarn A. // *J. of Ethnopharmacology*.— 2004.— V. 93.— P. 173.
12. Jacobson M. J. // *J. Amer. Chem. Soc.*— 1953.— V. 75.— P. 2584.
13. Bloch R., Hassan-Gonzales D. // *Tetrahedron*.— 1986.— V.42.— P. 4975.
14. Lewis N., McKen P. W., Taylor R.J.K. // *Synlett*.— 1991.— P. 898.
15. Babudri F., Fiandanese V., Naso F., Punzi A. // *Tetrahedron Lett.*— 1994.— V. 35.— P. 2067.
16. Ma D., Lu X. // *Tetrahedron*.— 1990.— V.46.— P. 3189.
17. Trost B. M., Kazmaier U. // *J. Amer. Chem. Soc.*— 1992.— V.114.— P. 7933.
18. *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. Ed. E. Negishi. N.— Y.: Wiley interscience, 2002.
19. Ишбаева А. У., Шахмаев Р. Н., Спирихин Л. В., Зорин В. В. // *БХЖ*. — 2009.— Т. 16, №1.— С. 30.
20. Ишбаева А. У., Шахмаев Р. Н., Зорин В. В. // *ЖОрХ*.— 2010.— Т.46.— Вып.2.— С.183.
21. Zweifel G., Whitney C. C. // *J. Am. Chem. Soc.*— 1967.— V.89.— P. 2753.