

М. Г. Игнатишина (асп.), Е. И. Шевченко (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.)

## Pd-Cu-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ 1-[(2E)-6-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛГЕПТ-2-ЕН-4-ИН-1-ИЛ]ПИПЕРИДИНА

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

## M. G. Ignatishina, E. I. Shevchenko, A. Sh. Sunagatullina, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin Pd-Cu-CATALYZED SYNTHESIS OF 1-[(2E)-6-HYDROXY-6-METHYLHEPT-2-EN-4-YN-1-YL]PIPERIDINE

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

На основе кросс-сочетания 1-[(2E)-3-хлорпроп-2-ен-1-ил]пиперидина, полученного аллильным аминированием *транс*-изомера 1,3-дихлорпропена, с 2-метилбут-3-ин-2-олом в присутствии слабо связанного комплекса PdCl<sub>2</sub>(PrCN)<sub>2</sub> и CuI в пиперидине осуществлен стереонаправленный синтез 1-[(2E)-6-гидрокси-6-метилгепт-2-ен-4-ин-1-ил]пиперидина с хорошим выходом (76%) и сохранением конфигурации алкенового фрагмента. Данный енин является удобным предшественником для получения практически важного строительного блока – терминального ацетилена 1-[(2E)-пент-2-ен-4-ин-1-ил]пиперидина путем его щелочного деацетонирования.

**Ключевые слова:** 1-[(2E)-6-гидрокси-6-метилгепт-2-ен-4-ин-1-ил]пиперидин; енины; кросс-сочетание; реакция Соногашира.

Сопряженная ениновая система часто является составной частью фармакозначимых соединений, феромонов и других биологически активных веществ<sup>1–6</sup>. Ениновые соединения также находят широкое применение в синтезе практически важных диенов, полиенов и функционализированных аренов<sup>7–9</sup>.

Среди большого разнообразия известных методов Pd-Cu-катализируемое сочетание винилгалогенидов или тозилатов и терминальных алкинов (реакция Соногашира) представляется наиболее удобным и эффективным путем для создания подобных ненасыщенных систем<sup>10–12</sup>. В основном в реакциях кросс-сочетания применяются винилиодиды или винилбромиды<sup>13,14</sup>, использование более дешевых винилхлоридов ограничено их пониженной способностью вступать в реакции окислительного присоединения и отсутствием общих

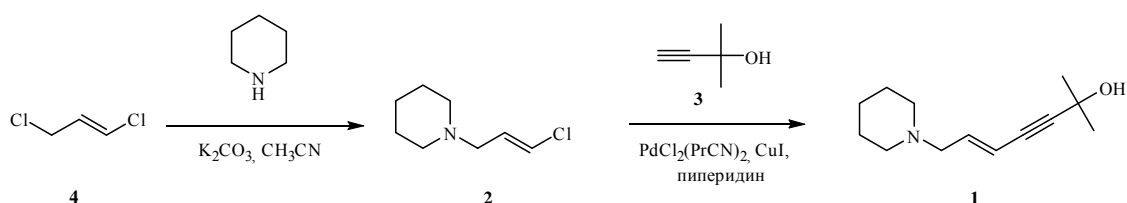
Based on the cross-coupling of 1-[(2E)-3-chloroprop-2-en-1-yl]piperidine, obtained by allylic amination of the *trans*-isomer of 1,3-dichloropropene, with 2-methylbut-3-in-2-ol in the presence of a weakly ligated complex PdCl<sub>2</sub>(PrCN)<sub>2</sub> and CuI in piperidine, stereodirected synthesis of 1-[(2E)-6-hydroxy-6-methylhept-2-en-4-yn-1-yl]piperidine was performed in a good yield (76%) and with a preservation of the configuration of the alkene fragment. The enyne is a convenient precursor for obtaining a practically important building block – terminal acetylene 1-[(2E)-pent-2-en-4-yn-1-yl]piperidine by its alkaline deacetonation.

**Key words:** cross-coupling; decarboxylation; 1-[(2E)-6-hydroxy-6-methylhept-2-en-4-yn-1-yl]piperidine; low-molecular bioregulators; Sonogashira reaction.

методов их синтеза с приемлемой изомерной чистотой<sup>15–19</sup>. В последнее время появились исследования, направленные на вовлечение малореакционноспособных винилхлоридов в каталитический цикл реакции Соногашира с использованием слабо связанных комплексов Pd, способствующих значительному ускорению реакции на лимитирующей стадии окислительного присоединения<sup>20</sup>.

Нами осуществлен стереонаправленный синтез 1-[(2E)-6-гидрокси-6-метилгепт-2-ен-4-ин-1-ил]пиперидина (**1**) путем Pd-Cu-катализируемого сочетания 1-[(2E)-3-хлорпроп-2-ен-1-ил]пиперидина (**2**) с 2-метилбут-3-ин-2-олом (**3**). Енин **1** является удобным предшественником для получения практически важного строительного блока – терминального ацетилена 1-[(2E)-пент-2-ен-4-ин-1-ил]пиперидина путем его щелочного деацетонирования<sup>21</sup>. Исходный винилхлорид **2** был синтезирован аллильным

Дата поступления 08.10.18



### Схема.

аминированием *транс*-изомера 1,3-дихлорпропена (**4**). Установлено, что при взаимодействии **2** и **3** в присутствии слабо связанного комплекса  $\text{PdCl}_2(\text{PrCN})_2$  и  $\text{CuI}$  в пиперидине образуется 1-[(2*E*)-6-гидрокси-6-метилгепт-2-ен-4-ин-1-ил]пиперидин (**1**) с хорошим выходом (76%) и сохранением конфигурации алкенового фрагмента (схема).

Существенное влияние на протекание кросс-сочетания оказывает природа растворителя, выполняющего также функцию основания. Так, использование вместо пиперидина вторичного или первичного амина,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в полярном апротонном растворителе приводит к резкому снижению выхода продукта **1**.

Химическая структура и стереохимическая чистота синтезированных соединений подтверждена данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии, а также ГЖХ анализом на высокоэффективной капиллярной колонке. КССВ винильных атомов водорода (13.4–15.9 Гц) и смещение сигналов аллильных С-атомов полученных соединений (**1**, **2**) в слабое поле свидетельствуют о транс-конфигурации двойной связи <sup>22</sup>.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны в  $\text{CDCl}_3$  на приборе AV-500 [500.13 ( $^1\text{H}$ ) МГц и 125.76 МГц ( $^{13}\text{C}$ )]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  измеряли относительно ТМС, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  относительно сигнала растворителя ( $\delta_{\text{C}}$  77.00 м.д.). Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–500 Да). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя 300 °С, температура ионизационной камеры 200 °С. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 300 °С со скоростью 10 °С/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

**1-[(2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ил]пиперидин (**2**)**. К суспензии 1.11 г (0.01 моль) (*E*)-1,3-дихлорпропена (**4**) и 2.07 г (0.015 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 20 мл абсолютного ацетонитрила до-

бавляли 0.94 г (0.011 моль) пиперидина. Реакционную смесь перемешивали при кипении до полной конверсии **4** (6 ч, контроль методом ГЖХ). После охлаждения раствор фильтровали, осадок промывали этилацетатом и объединенные органические фазы концентрировали. Продукт реакции очищали методом колоночной хроматографии. Выход 1.40 г (88 %). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2932, 2855, 2797, 2756, 1632 (C=C), 1443, 1341, 1300, 1155, 1111, 978, 934, 862, 819. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.29–1.37 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.45–1.53 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27 уш. с (4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.86 д (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ,  $J$  6.9 Гц), 5.85–5.94 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 6.02 д (1H,  $\text{ClCH}=\text{C}$ ,  $J$  13.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.96 ( $\text{CH}_2$ ), 25.66 ( $2\text{CH}_2$ ), 54.03 ( $2\text{CH}_2\text{N}$ ), 58.83 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 119.73 ( $\text{ClCH}=\text{C}$ ), 130.50 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 159 (42)  $[\text{M}]^+$ , 160 (29), 158 (82), 125 (9), 124 (100), 122 (13), 110 (17), 98 (63), 96 (17), 84 (11), 82 (12), 77 (10), 75 (29), 68 (10).

**1-[(2*E*)-6-Гидрокси-6-метилгепт-2-ен-4-ин-1-ил]пиперидин (**1**)**. К суспензии 0.160 г (1 ммоль) [(2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ил]пиперидина (**2**), 20 мг (0.1 ммоль)  $\text{CuI}$ , 16 мг (0.05 ммоль)  $\text{PdCl}_2(\text{PrCN})_2$  в 1 мл пиперидина добавляли 0.093 г (1.1 ммоль) 2-метилбут-3-ин-2-ола (**3**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона 2 ч, обрабатывали диэтиловым эфиром (5 мл) и водой (2 мл), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали эфиром (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии. Выход 0.157 г (76%). ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.39–1.44 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 т (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54–1.60 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 уш. с (4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.98 д (2H,  $\text{C}^1\text{H}_2$ ,  $J$  6.7 Гц), 5.60 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J_{\text{транс}}$  15.9), 6.21 д.т (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J_{\text{транс}}$  15.9,  $J$  6.7 Гц). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.05 ( $\text{CH}_2$ ), 25.52 ( $2\text{CH}_2$ ), 31.46 ( $2\text{CH}_3$ ), 54.38 ( $2\text{CH}_2\text{N}$ ), 61.36 ( $\text{C}^7$ ), 64.91 ( $\text{C}^2$ ), 79.95 ( $\text{C}^4$ ), 93.99 ( $\text{C}^3$ ), 111.94 ( $\text{C}^5$ ), 140.54 ( $\text{C}^6$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 192 (37), 148 (58), 134 (35), 121 (67), 110 (73), 84 (44), 55 (42), 43 (100), 42(37), 41(42).

## Литература

1. Alami M., Ferri F., Gaslain Y. A two-step synthesis of terbinafine // *Tetrahedron Lett.*— 1996.— V.37.— Pp. 57-58.
2. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез 2-алкинилпроизводных 19 $\beta$ ,28-эпокси-18 $\alpha$ -олеан-1-ен-3-она // *ЖОрХ.*— 2017.— Т.53, №11.— С.1668-1672.
3. Fiandanese V., Bottalico D., Marchese G., Punzi A. New stereoselective methodology for the synthesis of dihydroxerulin and xerulin, potent inhibitors of the biosynthesis of cholesterol // *Tetrahedron.*— 2004.— V.60.— Pp.11421-11425.
4. El-Jaber N., Estevez-Braun A., Ravelo A.G., Munoz-Munoz O., Rodriguez-Afonso A., Murguia J.R. Acetylenic Acids from the Aerial Parts of *Nanodea muscosa* // *J. Nat. Prod.*— 2003.— V.66.— Pp.722-724.
5. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез этил-(4E)-тридец-4-ен-6-иноата // *ЖОХ.*— 2013.— Т.83, №1.— С.156-157.
6. Lhermitte H., Grierson D.S. The enediyne and dienediyne based antitumour antibiotics. Methodology and strategies for total synthesis and construction of bioactive analogues. Part 1 // *Contemp. Org. Synth.*— 1996.— V.3.— Pp.41-64.
7. Kumar P., Naidu S.V., Gupta P. Efficient Total Synthesis of Sapinofuranone B // *J. Org. Chem.*— 2005.— V.70.— Pp.2843-2846.
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.— V.51, №1.— Pp.127-129.
9. Casey C.P., Strotman N.A. Furan Forming Reactions of *cis*-2-Alken-4-yn-1-ones // *J. Org. Chem.*— 2005.— V.70.— Pp.2576-2581.
10. Chinchilla R., Najera C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry // *Chem. Rev.*— 2007.— V.107.— Pp.874-922.
11. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-Катализируемое сочетание винилиодидов с алкинами // *ЖОХ.*— 2012.— Т.82, №7.— С.1216-1217.
12. Negishi E.I., Anastasia L. Palladium-Catalyzed Alkynylation // *Chem. Rev.*— 2003.— V.103.— Pp.1979-2018.
13. Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез (2E,4E)-додека-2,4-диен-1-илизвалерата — основного компонента масла корневища эхинацеи пурпурной // *ЖОрХ.*— 2010.— Т.46, №2.— С.183-184.
14. 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.
15. Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis. Ed. E. Negishi. N.-Y.: Wiley interscience, 2002.— 3424 p.

## References

1. Alami M., Ferri F., Gaslain Y. [A two-step synthesis of terbinafine]. *Tetrahedron Lett.*, 1996, vol.37, pp.57-58. doi: 10.1016/0040-4039(95) 02095-0.
2. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Abdullina E.A., Zorin V.V. [Pd-Catalyzed Synthesis of 2-Alkynyl Derivatives of 19 $\beta$ ,28-Epoxy-18 $\alpha$ -olean-1-en-3-one]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol.53, no.11, pp.1705-1709. doi: 10.1134/S1070428017110173.
3. Fiandanese V., Bottalico D., Marchese G., Punzi A. [New stereoselective methodology for the synthesis of dihydroxerulin and xerulin, potent inhibitors of the biosynthesis of cholesterol]. *Tetrahedron*, 2004, vol.60, pp.11421-11425. doi: 10.1016/j.tet.2004.09.085.
4. El-Jaber N., Estevez-Braun A., Ravelo A.G., Munoz-Munoz O., Rodriguez-Afonso A., Murguia J.R. [Acetylenic Acids from the Aerial Parts of *Nanodea muscosa*]. *J. Nat. Prod.*, 2003, vol.66, pp.722-724. doi: 10.1021/np020513e.
5. Sunagatullina A.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. [Synthesis of ethyl (4E)-tridec-4-ene-6-ynoate]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2013, vol.83, no.1, pp.148-149. doi: 10.1134/S1070363213010313.
6. Lhermitte H., Grierson D.S. [The enediyne and dienediyne based antitumour antibiotics. Methodology and strategies for total synthesis and construction of bioactive analogues. Part 1]. *Contemp. Org. Synth.*, 1996, vol.3, pp.41-64. doi: 10.1039/CO9960300041.
7. Kumar P., Naidu S.V., Gupta P. [Efficient Total Synthesis of Sapinofuranone B]. *J. Org. Chem.*, 2005, vol.70, pp.2843-2846. doi: 10.1021/jo048087k.
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*]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2015, vol.51, no.1, pp.127-129. doi: 10.1007/s10600-015-1217-8.
9. Casey C.P., Strotman N.A. [Furan Forming Reactions of *cis*-2-Alken-4-yn-1-ones]. *J. Org. Chem.*, 2005, vol.70, pp.2576-2581. doi: 10.1021/jo047762n.
10. Chinchilla R., Najera C. [The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry]. *Chem. Rev.*, 2007, vol.107, pp.874-922. doi: 10.1021/cr050992x.
11. Sunagatullina A.Sh., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. [Pd-Catalyzed coupling of vinyl iodides with alkynes in water]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2012, vol.82, no.7, pp.1313-1314. doi: 10.1134/S1070363212070249.
12. Negishi E.I., Anastasia L. [Palladium-Catalyzed Alkynylation]. *Chem. Rev.*, 2003, vol.103, pp.1979-2018. doi: 10.1021/cr020377i.
13. Ishbaeva A.U., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. [Synthesis of (2E,4E)-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.174-176. doi: 10.1134/S1070428010020041.

16. 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.
17. 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.
18. 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.— Т.53, №1.— С.128-131.
19. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Альтернативный синтез альверина // ЖОрХ.— 2017.— Т.53, №6.— С.818-820.
20. Alami M., Crousse B., Ferri F. Weakly ligated palladium complexes PdCl<sub>2</sub>(RCN)<sub>2</sub> in piperidine: versatile catalysts for Sonogashira reaction of vinyl chlorides at room temperature // J. Organomet. Chem.— 2001.— V.624.— Pp.114-123.
21. Xu K., Sun S., Zhang G., Yang F., Wu Y. One-pot synthesis of unsymmetrical diarylacetylenes via Sonogashira/deacetonation/Sonogashira cross-coupling of two different aryl chlorides with 2-methyl-3-butyn-2-ol // RSC Adv.— 2014.— V.4.— Pp. 32643-32646.
22. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-Cu-катализируемый синтез N-(2E,4)- и N-(2Z,4)-ениновых циклических аминов // ЖОрХ.— 2013.— Т.49, №5.— С.747-750.
14. 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.
15. [Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis]. Ed. E. Negishi. N.- Y., Wiley interscience Publ., 2002, 3424 p.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Alternative Synthesis of Alverine]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol.53, no.6, pp.832-835. doi: 10.1134/S1070428017060045.
20. Alami M., Crousse B., Ferri F. [Weakly ligated palladium complexes PdCl<sub>2</sub>(RCN)<sub>2</sub> in piperidine: versatile catalysts for Sonogashira reaction of vinyl chlorides at room temperature]. *J. Organomet. Chem.*, 2001, vol.624, pp.114-123. doi: 10.1016/S0022-328X(00)00909-8.
21. Xu K., Sun S., Zhang G., Yang F., Wu Y. [One-pot synthesis of unsymmetrical diarylacetylenes via Sonogashira/deacetonation/Sonogashira cross-coupling of two different aryl chlorides with 2-methyl-3-butyn-2-ol]. *RSC Adv.*, 2014, vol.4, pp.32643-32646. doi: 10.1039/C4RA02720E.
22. Sunagatullina A.Sh., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. [Pd-Cu-catalyzed synthesis of N-(2E,4)- and N-(2Z,4)-enyne cyclic amines]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2013, vol.49, no.5, pp.730-733.