

А. Р. Сулейманова (студ.), И. А. Янтурина (студ.), Р. Н. Шахмаев (к.х.н., доц.),  
В. В. Зорин (чл.-корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)

## СТЕРЕОНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ 4-[(2E,4E)-ДЕКА-2,4-ДИЕНОИЛ]МОРФОЛИНА

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

A. R. Suleimanova, I. A. Yanturina, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin

## A STEREODIRECTED SYNTHESIS OF 4-[(2E,4E)-DECA-2,4-DIENOYL]MORPHOLINE

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

На основе безфосфиновой реакции Хека-Мизороки осуществлен стереонаправленный синтез 4-[(2E,4E)-дека-2,4-диеноил]морфолина, синтетического аналога природных алкалоидов декадиенамидного ряда. Кросс-сочетание (1E)-1-иодгепт-1-ена, полученного гидроалюминированием – иодированием гепт-1-ина, с метилакрилатом в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub>, основания и тетрабутиламмонийхлорида приводит с высоким выходом к метил(2E,4E)-дека-2,4-диеноату. Последующие стадии гидролиза полученного сложного эфира с образованием (2E,4E)-дека-2,4-диеновой кислоты, трансформация ее в хлорангидрид и амидирование последнего морфолином гладко приводят к целевому соединению.

**Ключевые слова:** 4-[(2E,4E)-дека-2,4-диено-ил]морфолин; диенамиды; реакция Хека-Мизороки.

Based on a nonphosphine Mizoroki-Heck reaction a stereodirected synthesis of 4-[(2E,4E)-deca-2,4-dienoyl]morpholine, a synthetic analogue of natural alkaloids of the decadienamide series, is realised. A cross-coupling of (1E)-1-iodohept-1-ene, obtained by hydroalumination-iodination of 1-heptyne, with methyl acrylate in the presence of Pd(OAc)<sub>2</sub>, base and tetrabutylammonium chloride gives methyl(2E,4E)-deca-2,4-dienoate in a high yield. The subsequent stages of hydrolysis of the obtained ester with the formation of (2E,4E)-deca-2,4-dienoic acid, its transformation to the acid chloanhidride and amidation of the latter by morpholine smoothly leads to the target compound.

**Key words:** dienamides; 4-[(2E,4E)-deca-2,4-dienoyl]morpholine; Mizoroki-Heck reaction.

Выделенные из различных видов семейств *Piperaceae* и *Echinacea* (2E, 4E)-декадиенамиды (пеллиторин, сарментин, 1-[(2E,4E)-дека-2,4-диеноил]пиперидин и др.) обладают противораковым, антитуберкулезным, седативным, анальгетическим и противовоспалительным действием<sup>1–6</sup>. Нами исследована возможность стереонаправленного синтеза синтетического аналога этих соединений – 4-[(2E,4E)-дека-2,4-диеноил]морфолина (1) на основе олефинирования метилакрилата (1E)-1-иодгепт-1-еном (2) (реакция Хека-Мизороки)<sup>7–10</sup>.

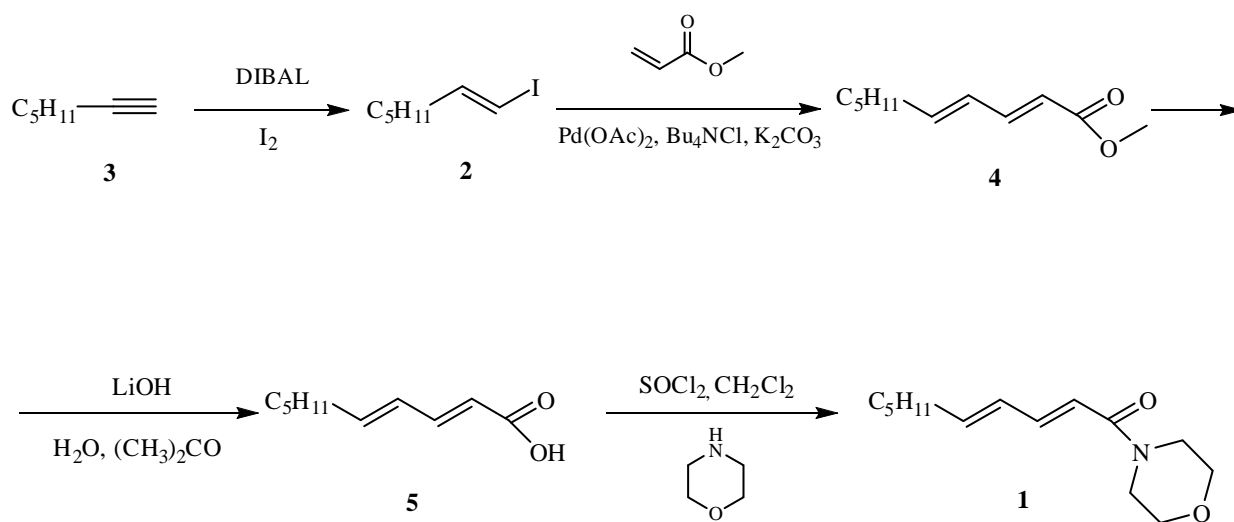
Установлено, что кросс-сочетание виниллиодида 2, полученного гидроалюминированием – иодированием гепт-1-ина (3), с метил-акрилатом в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и

тетрабутиламмонийхлорида с высоким выходом приводит к метил(2E,4E)-дека-2,4-диеноату (4) (схема).

Последующие стадии – гидролиз сложного эфира (4) под действием гидроксида лития в водном ацетоне с образованием (2E,4E)-дека-2,4-диеновой кислоты (5), трансформация ее в хлорангидрид и амидирование последнего морфолином гладко приводят к целевому диенамиду 1 с общим выходом 56% на исходный гепт-1-ин (3).

Структура и стереохимическая чистота синтезированных диенов подтверждена высокоэффективным ГЖХ-анализом, а также данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Надежным подтверждением (E,E)-конфигурации диеновой группировки служит КССВ винильных атомов водорода (14.8-15.5

Дата поступления 20.09.18



Схема

Гц), а также смещение сигналов аллильных С-атомов соединений **1**, **4**, **5** примерно на 4 м.д. в более слабое поле <sup>11–13</sup>.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны в тонком слое на ИК Фурье-спектрофотометре IRPrestige-21 Shimadzu. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны в CDCl<sub>3</sub> на приборах Bruker AM-300 [300.13 (<sup>1</sup>H) и 75.47 МГц (<sup>13</sup>C)], AV-500 [500.13 (<sup>1</sup>H) МГц и 125.76 МГц (<sup>13</sup>C)]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H измеряли относительно ТМС, в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C относительно сигнала растворителя ( $\delta_C$  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).

**(1E)-1-Иодгепт-1-ен (2)**. Получен по модифицированной методике <sup>14</sup>. К раствору 0.96 г (0.01 моль) гепт-1-ина в 10 мл абсолютного гексана в инертной атмосфере приливали 15 мл 1М раствора диизобутилалюминийгидрида (DIBAL) в гексане и перемешивали 6 ч при 55 °С. Реакционную смесь охлаждали до -50 °С и прибавляли раствор 2.79 г (0.011 моль) иода в 10 мл безводного ТГФ в течение 30 мин. Затем реакционную смесь доводили в течение 1 ч до комнатной температуры, перемешивали при этой температуре еще 12 ч и приливали при охлаждении льдом 25 мл 10%-ного раствора

серной кислоты. Органический слой отделяли, водный экстрагировали гексаном (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (гексан–хлороформ, 6:1). Выход 1.98 г (88%). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2955, 2924, 2855, 1605, 1458, 1209, 1173, 939. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.87 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1.21–1.43 м (6H, 3CH<sub>2</sub>), 2.03 к (2H, CH<sub>2</sub>CH=, *J* 6.9 Гц), 5.96 д (1H, C<sup>1</sup>H, *J* 14.4 Гц), 6.45–6.54 м (1H, C<sup>2</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 13.91 (C<sup>7</sup>), 22.33 (C<sup>6</sup>), 27.96 (C<sup>4</sup>), 31.02 (C<sup>5</sup>), 35.93 (C<sup>3</sup>), 74.24 (C<sup>1</sup>), 146.65 (C<sup>2</sup>).

**Метил(2E,4E)-дека-2,4-диеноат (4)**. К раствору 1.79 г (8 ммоль) (1E)-1-иодгепт-1-ена (**2**) в 5 мл ДМФА прибавляли 1.72 г (0.02 моль) метилакрилата, 1.66 г (0.012 моль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2.23 г (8 ммоль) Bu<sub>4</sub>NCl и 35.9 мг (0.16 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали под аргоном при комнатной температуре в течение 6 ч, обрабатывали пентаном (10 мл) и водой (10 мл), органический слой отделяли, водный экстрагировали пентаном (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (гексан – Et<sub>2</sub>O, 9:1). Выход 1.38 г (95%). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2955, 2928, 2859, 1721 (C=O), 1645, 1616, 1435, 1267, 1246, 1142, 1001. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 0.85 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1.18–1.43 м (6H, 3CH<sub>2</sub>), 2.12 к (2H, CH<sub>2</sub>CH=, *J* 7 Гц), 3.69 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 5.75 д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 15.5 Гц), 6.08–6.13 м (2H, 2CH=), 7.18–7.27 м (1H, CH=). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 13.84 (C<sup>10</sup>), 22.35 (C<sup>9</sup>), 28.26 (C<sup>7</sup>), 31.25 (C<sup>8</sup>), 32.84 (C<sup>6</sup>), 51.23 (CH<sub>3</sub>O), 118.58

(C<sup>2</sup>), 128.23 (C<sup>4</sup>), 144.80 (C<sup>5</sup> или C<sup>3</sup>), 145.25 (C<sup>3</sup> или C<sup>5</sup>), 167.60 (C<sup>1</sup>).

**(2E,4E)-Дека-2,4-диеновая кислота (5).**

К 0.91 г (5 ммоль) сложного эфира **4** приливали смесь 10 мл ацетона и 10 мл 2М водного раствора LiOH. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при кипении и удаляли ацетон при пониженном давлении. Остаток подкисляли концентрированной HCl и образовавшуюся свободную кислоту экстрагировали хлороформом (5×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Выход 0.72 г (86%), т. пл. 48-49 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.88 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1.19-1.47 м (6H, 3CH<sub>2</sub>), 2.13-2.19 м (2H, CH<sub>2</sub>CH=), 5.77 д (1H, C<sup>2</sup>H, J 15.1 Гц), 6.12-6.19 м (2H, 2CH=), 7.29-7.38 м (1H, CH=), 10.57 ш. с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.87 (C<sup>10</sup>), 22.38 (C<sup>9</sup>), 28.23 (C<sup>7</sup>), 31.28 (C<sup>8</sup>), 32.96 (C<sup>6</sup>), 118.28 (C<sup>2</sup>), 128.17 (C<sup>4</sup>), 146.15 (C<sup>5</sup> или C<sup>3</sup>), 147.44 (C<sup>3</sup> или C<sup>5</sup>), 172.81 (C<sup>1</sup>).

**4-[(2E,4E)-Дека-2,4-диеноил]морфолин (1).**

К раствору 0.168 г (1 ммоль) (2E,4E)-дека-2,4-диеновой кислоты (**5**) в 5 мл абсолютного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 0.298 мг (2.5 ммоль) свежеперепегнанного тионилхлорида и нагрева-

ли с обратным холодильником 1 ч. Избыток тионилхлорида вместе с растворителем удаляли при пониженном давлении, снова разбавляли 5 мл дихлорметана и к этому раствору медленно приливали 0.218 г (2.5 ммоль) морфолина в 2 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, органический слой промывали водой (2×5 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан – этилацетат, 9:1→4:6). Выход 0.185 г (78%). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2957, 2926, 2853, 1653, 1624, 1601, 1431, 1267, 1244, 1117, 1042, 999. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.89 т (3H, CH<sub>3</sub>, J 7 Гц), 1.20-1.48 м (6H, 3CH<sub>2</sub>), 2.15 к (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>, J 6.9 Гц), 3.50-3.72 м (8H, 2CH<sub>2</sub>N, 2CH<sub>2</sub>O), 6.04-6.16 м (2H, C<sup>4</sup>H, C<sup>5</sup>H), 6.20 д (1H, C<sup>2</sup>H, J 14.8 Гц), 7.28 д.д (1H, C<sup>3</sup>H, J 14.8, 10 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.79 (C<sup>10</sup>), 22.27 (C<sup>9</sup>), 28.23 (C<sup>7</sup>), 31.14 (C<sup>8</sup>), 32.72 (C<sup>6</sup>), 42.40 (CH<sub>2</sub>N), 45.87 (CH<sub>2</sub>N), 66.63 (2CH<sub>2</sub>O), 117.17 (C<sup>2</sup>), 128.44 (C<sup>4</sup>), 143.33 (C<sup>3</sup> или C<sup>5</sup>), 143.57 (C<sup>3</sup> или C<sup>5</sup>), 165.73 (C<sup>1</sup>). Масс-спектр, m/z (I<sub>общ</sub>, %): 237 (35) [M]<sup>+</sup>, 194 (23), 166 (100), 151 (77), 95 (35), 86 (30), 81 (93), 79 (23), 69 (24), 67 (30), 66 (40), 56 (32), 55 (22), 53 (23), 41 (51).

**Литература**

1. Strunz G.M. Unsaturated Amides from *Piper Species (Piperaceae)* // Stud. Nat. Prod. Chem.— 2000.— V.24.— Pp.683-738.
2. Silva R.V., Navickiene H.M.D., Kato M.J., Bolzani V.S., Meda C.I., Young M.C.M., Furlan M. Antifungal amides from *Piper arboretum* and *Piper tuberculatum* // Phytochemistry.— 2002.— V.59.— Pp.521-527.
3. Reddy S.V., Srivinas P.V., Praveen B., Kishore K.H., Raju B.C., Murthy U.S., Rao J.M. Antibacterial constituents from the berries of *Piper nigrum* // Phytomedicine.— 2004.— V.11.— Pp.697-700.
4. 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. Alkamides from the fruits of *Piper longum* and *Piper nigrum* displaying potent cell adhesion inhibition // Bioorg. Med. Chem. Lett.— 2008.— V.18.— Pp.4544-4546.
5. Rukachaisirikul T., Siritwattanakit P., Sukcharoenphol K., Wongvein C., Ruttanaweang P., Wongwattanavuch P., Suksamrarn A. Chemical constituents and bioactivity of *Piper sarmentosum* // J. Ethnopharmacol.— 2004.— V.93.— Pp.173-176.
6. Ee G.C.L., Lim C.M., Rahmani M., Shaari K., Bong C. F. J. Pellitorine, a Potential Anti-Cancer Lead Compound against HL60 and MCT-7 Cell Lines and Microbial Transformation of Piperine from *Piper Nigrum* // Molecules.— 2010.— V.15.— Pp.2398-2404.

**References**

1. Strunz G.M. [Unsaturated Amides from Piper Species (*Piperaceae*)]. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 2000, vol.24, pp.683-738. doi: 10.1016/S1572-5995(00)80053-8.
2. Silva R.V., Navickiene H.M.D., Kato M.J., Bolzani V.S., Meda C.I., Young M.C.M., Furlan M. [Antifungal amides from *Piper arboretum* and *Piper tuberculatum*]. *Phytochemistry*, 2002, vol.59, pp.521-527. doi: 10.1016/S0031-9422(01)00431-9.
3. Reddy S.V., Srivinas P.V., Praveen B., Kishore K.H., Raju B.C., Murthy U.S., Rao J.M. [Antibacterial constituents from the berries of *Piper nigrum*]. *Phytomedicine*, 2004, vol.11, pp.697-700. doi: 10.1016/j.phymed.2003.04.004.
4. 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. [Alkamides from the fruits of *Piper longum* and *Piper nigrum* displaying potent cell adhesion inhibition]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, vol.18, pp.4544-4546. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.07.045.
5. Rukachaisirikul T., Siritwattanakit P., Sukcharoenphol K., Wongvein C., Ruttanaweang P., Wongwattanavuch P., Suksamrarn A. [Chemical constituents and bioactivity of *Piper sarmentosum*]. *J. Ethnopharmacol.*, 2004, vol.93, pp.173-176. doi: 10.1016/j.jep.2004.01.022.
6. Ee G.C.L., Lim C.M., Rahmani M., Shaari K., Bong C. F. [J. Pellitorine, a Potential Anti-Cancer Lead Compound against HL60 and MCT-

7. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. Ed. de Meijere A., Diederich F. – N.-Y.: Wiley-VCH, 2004. – 916 p.
8. 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.
9. Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез (2E,4E)-додека-2,4-диен-1-илизовалерата - основного компонента масла корневища эхинацеи пурпурной // ЖОрХ. – 2010. – Т.46, №2. – С.183-184.
10. Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-катализируемое арилирование акрилонитрила в условиях микроволнового излучения // Изв. высших учебных заведений. Хим. и хим. техн. – 2010. – Т.53, №8. – С.136-137.
11. 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. – Т.51, №1. – С.127-129.
12. 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.
13. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. Fe-катализируемый синтез метил-(2E,4Z)-дека-2,4-диеноата – компонента половых феромонов гравера обыкновенного и фасолевого зерновки // ЖОХ. – 2017. – Т.87, №7. – С.1211-1213.
14. Zweifel G., Whitney C. C. Novel method for the synthesis of isomerically pure vinyl halides from alkynes via the hydroalumination reaction // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – V.89. – Pp.2753-2754.
- 7 Cell Lines and Microbial Transformation of Piperine from *Piper Nigrum*. *Molecules*, 2010, vol.15, pp.2398-2404. doi: 10.3390/molecules15042398
7. [Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions]. Ed. de Meijere A., Diederich F. N.-Y., Wiley-VCH, 2004, 916 p.
8. 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.
9. 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.
10. Ishbaeva A.U., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. Pd-катализируемое арилирование акрилонитрила в условиях микроволнового излучения [Microwave Pd-Catalyzed Arylation of Acrylonitrile]. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya* [Russian Journal of Chemistry and Chemistry Technology], 2010, vol.53, no.8, pp.136-137.
11. 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.
12. 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.
13. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Akimova D.A., Zorin V.V. [Fe-Catalyzed Synthesis of Methyl-(2E,4Z)-deca-2,4-dienoate, a Component of Sex Pheromones of *Pityogenes chalcographus* and *Acanthoscelides obtectus*]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2017, vol.87, no.7, pp.1638-1640. doi: 10.1134/S1070363217070325.
14. Zweifel G., Whitney C. C. [Novel method for the synthesis of isomerically pure vinyl halides from alkynes via the hydroalumination reaction]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, vol.89, pp.2753-2754. doi: 10.1021/ja00987a054.