

УДК 547.333;546.98

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ N-2,4-ЕНИНОВЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ

© 2019 г. Р. Н. Шахмаев*, А. Ш. Сунагатуллина, А. Н. Васильева, В. В. Зорин

Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов 1, Уфа, 450062 Россия

*e-mail: shakhmaevrn@gmail.com

Поступило в Редакцию 25 октября 2018 г.

После доработки 25 октября 2018 г.

Принято к печати 31 октября 2018 г.

Осуществлен стереонаправленный синтез N-2,4-ениновых циклических аминов на основе однореакторного аминирования индивидуальных изомеров 1,3-дихлорпропена и последующего Pd–Cu-катализируемого сочетания образующихся винилхлоридов с терминальными алкинами.

Ключевые слова: кросс-сочетание, реакция Соногаширы, винилхлориды, енины

DOI: 10.1134/S0044460X19030223

Сопряженный ениновый фрагмент является часто встречающимся мотивом многих биологически активных веществ, в том числе противораковых средств [1–5]. Ениновые соединения находят широкое применение в синтезе практически важных феромонов [6], полиенов [7] и функционализированных аренов [8].

Среди большого разнообразия известных методов получения Pd–Cu-катализируемое сочетание винилгалогенидов или тозилатов и терминальных алкинов (реакция Соногаширы) представляется наиболее удобным и эффективным методом синтеза подобных ненасыщенных систем [9–13]. Обычно в реакцию вводятся винилиодиды или винилбромиды [14, 15], использование более дешевых винилхлоридов ограничено их значительно меньшей активностью в реакциях окислительного присоединения с комплексами Pd(0) [16]. Известные подходы, направленные на вовлечение винилхлоридов в реакцию Соногаширы, основаны на использовании слабосвязанных комплексов палладия, способствующих значительному ускорению реакции на лимитирующей стадии окислительного присоединения [17].

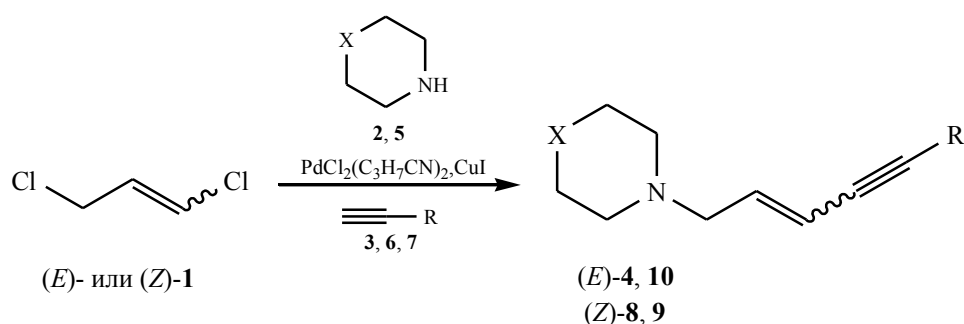
Ранее мы сообщали о стереонаправленном синтезе (2E,4)- и (2Z,4)-ениновых циклических аминов путем Pd–Cu-катализируемого сочетания

(2Z)- и (2E)-3-хлорпроп-2-ениламинов и алкинов [18]. В настоящей работе исследована возможность однореакторного синтеза подобных структур, включающего тандемную последовательность аминирования 1,3-дихлорпропена–Pd–Cu-катализируемое сочетание.

Показано, что взаимодействие (E)-1,3-дихлорпропена **1** с морфолином **2** и гекс-1-ином **3** в присутствии нитрильного комплекса $\text{PdCl}_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{CN})_2$ и CuI приводит к 4-[(2E)-нон-2-ен-4-ин-1-ил]морфолину **4** с выходом 78% и изомерной чистотой 99%, соответствующей чистоте исходного субстрата **1**. При этом морфолин играет роль аминирующего реагента и основания для депротонирования алкина в реакции Соногаширы. Аналогичные превращения с участием индивидуальных (E)- и (Z)-изомеров 1,3-дихлорпропена **1**, аминов (пиперидина **5** и морфолина **2**) и алкинов (гекс-1-ина **3**, 3,3-диметилбут-1-ина **6** и 2-метилбут-3-ин-2-ола **7**) также протекают с высоким выходом соответствующих енинов **8–10** и сохранением конфигурации алкенового фрагмента (схема 1).

Структура и стереохимическая чистота синтезированных соединений подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и хромато-масс-спектрометрии, а также ГЖХ-анализом на высокоэффективной капиллярной колонке. КССВ виниль-

Схема 1.



X = O, R = C₄H₉ (**2–4, 8**); X = C, R = C(CH₃)₃ (**5, 6, 9**); X = C, R = C(CH₃)₂OH (**5, 7, 10**).

ных атомов водорода енинов **4, 10** (15.7–15.9 Гц) и **8, 9** (10.7–11.0 Гц) свидетельствует соответственно о трансoidной и цисoidной конфигурации двойной связи.

Таким образом, одnoreакторный синтез, включающий региоселективное нуклеофильное замещение по аллильному положению 1,3-дихлорпропена (без изомеризации хлоралкенового фрагмента и аллильной перегруппировки) с последующей стереоселективной реакцией Соногаширы по его винильному положению может служить эффективным путем получения (2E,4)- и (2Z,4)-ениновых циклических аминов.

4-[(2E)-Нон-2-ен-4-ин-1-ил]морфолин (**4**).

Смесь 0.1 г (0.9 ммоль) (E)-1,3-дихлорпропена **1** и 1 мл морфолина перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли 10.3 мг (0.054 ммоль) CuI, 8.5 мг (0.027 ммоль) PdCl₂(C₃H₇CN)₂ и перемешивали 0.5 ч в атмосфере аргона. После добавления 0.082 г (1 ммоль) гекс-1-ина **3** реакционную смесь перемешивали еще 3 ч при комнатной температуре, затем обрабатывали диэтиловым эфиром (5 мл) и водой (2 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили MgSO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан–этилацетат, 9:1). Выход 0.146 г (78%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.89 т (3H, CH₃, J = 7.3 Гц), 1.36–1.52 м (4H, C⁷H₂, C⁸H₂), 2.28 т (2H, C⁶H₂, J = 6.9 Гц), 2.43 уш. с (4H, CH₂N), 3.00 д (2H, C¹H₂, J = 6.7 Гц), 3.69 т (4H, CH₂O, J = 4.6 Гц), 5.63 д (1H, C³H, J_{транс} = 15.9 Гц), 5.99–6.05 м (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.54 (C⁹), 18.98 (C⁶), 21.89 (C⁸), 30.71 (C⁷), 53.47 (2CH₂N), 60.88 (C¹), 66.85 (2CH₂O), 78.33 (C⁴), 90.66 (C⁵), 113.65 (C³),

137.83 (C²). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 164 (99), 123 (98), 120 (90), 112 (61), 91 (55), 79 (82), 77 (83), 56 (100), 55 (56), 41(69).

4-[(2Z)-Нон-2-ен-4-ин-1-ил]морфолин (**8**) получали аналогично. Выход 0.149 г (80%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.91 т (3H, CH₃, J = 7.3 Гц), 1.36–1.53 м (4H, C⁷H₂, C⁸H₂), 2.32 т (2H, C⁶H₂, J = 6.9 Гц), 2.48 уш. с (4H, CH₂N), 3.23 д (2H, C¹H₂, J = 7.0 Гц), 3.71 т (4H, CH₂O, J = 4.7 Гц), 5.62 д (1H, C³H, J_{цис} = 10.7 Гц), 5.87 д. т (1H, C²H, J_{цис} = 10.7, 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.50 (C⁹), 19.09 (C⁶), 21.88 (C⁸), 30.69 (C⁷), 53.44 (2CH₂N), 57.51 (C¹), 66.82 (2CH₂O), 76.58 (C⁴), 96.25 (C⁵), 113.13 (C³), 136.79 (C²). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 164 (75), 123 (84), 120 (79), 106 (58), 91 (61), 79 (90), 77 (97), 56 (77), 42 (67), 41(100).

1-[(2Z)-6,6-Диметилгепт-2-ен-4-ин-1-ил]пиперидин (**9**) получали аналогично. Выход 0.142 г (77%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.24 с (9H, CH₃), 1.39–1.46 м (2H, CH₂), 1.55–1.60 м (4H, CH₂), 2.41 уш. с (4H, CH₂N), 3.19 д (2H, C¹H₂, J = 7.0 Гц), 5.58 д (1H, C³H, J_{цис} = 10.7 Гц), 5.91 д. т (1H, C²H, J_{цис} = 10.7, 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 24.18 (CH₂), 25.89 (2CH₂), 28.08 (C⁶), 30.95 (3CH₃), 54.42 (2CH₂N), 57.88 (C¹), 75.37 (C⁴), 103.88 (C⁵), 112.10 (C³), 138.07 (C²). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 190 (76), 148 (100), 121 (67), 110 (53), 91 (44), 79 (27), 77 (28), 55 (30), 42 (30), 41(53).

(5E)-2-Метил-7-пиперидин-1-илгепт-5-ен-3-ин-2-ол (**10**) получали аналогично. Выход 0.138 г (74%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.39–1.44 м (2H, CH₂), 1.51 с (6H, CH₃), 1.54–1.60 м (4H, CH₂), 2.35 уш. с (4H, CH₂N), 2.98 д (2H, C¹H₂, J = 6.7 Гц), 5.60 д (1H, C³H, J_{транс} = 15.9 Гц), 6.21 д. т (1H, C²H, J_{транс} = 15.9, 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 24.05 (CH₂), 25.52 (2CH₂), 31.46 (2CH₃), 54.38 (2CH₂N), 61.36 (C⁷), 64.91 (C²), 79.95 (C⁴), 93.99

(C³), 111.94 (C⁵), 140.54 (C⁶). 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).

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ на приборе AV-500 [500.13 (¹H) и 125.76 МГц (¹³C)]. Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–500 Да), капиллярная колонка HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя – 300°C, температура ионизационной камеры – 200°C, режим программирования температуры от 50 до 300°C со скоростью 10 град/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности (№ 4.6451.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dembitsky V.M., Levitsky D.O., Glorizova T.A., Poroikov V.V. // Nat. Prod. Commun. 2006. Vol. 1. P. 773.
2. Mejia E.J., Magranet L.B., De Voogd N.J., TenDyke K., Qiu D., Shen Y.Y., Zhou Z., Crews P. // J. Nat. Prod. 2013. Vol. 76. P. 425. doi 10.1021/np3008446
3. Nicolaou K.C., Dai W.M. // Angew. Chem. Int. Ed. 1991. Vol. 30. P. 1387. doi 10.1002/anie.199113873
4. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. // ЖОХ. 2013. Т. 83. Вып. 1. С. 156; Sunagatullina A.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 83. N 1. P. 148. doi 10.1134/S1070363213010313
5. Nussbaumer P., Leitner I., Mraz K., Stutz A. // J. Med. Chem. 1995. Vol. 38. P. 1831. doi 10.1021/jm00010a029
6. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. // ХПС. 2015. № 1. С. 111; Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V. // Chem. Nat. Compd. 2015. Vol. 51. N 1. P. 127. doi 10.1007/s10600-015-1217-8
7. Crousse B., Mladenova M., Ducept P., Alami M., Linstrumelle G. // Tetrahedron. 1999. Vol. 55. P. 4353. doi 10.1016/S0040-4020(99)00123-4
8. Saito S., Yamamoto Y. // Chem. Rev. 2000. Vol. 100. P. 2901. doi 10.1021/cr990281x
9. Negishi E.I., Anastasia L. // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. P. 1979. doi 10.1021/cr020377i
10. Chinchilla R., Najera C. // Chem. Rev. 2007. Vol. 107. P. 874. doi 10.1021/cr050992x
11. Doucet H., Hierso J.-C. // Angew. Chem. Int. Ed. 2007. Vol. 46. N 6. P. 834. doi 10.1002/anie.20060276
12. Zhou Y., Zhang Y., Wang J. // Org. Biomol. Chem. 2016. Vol. 14. P. 6638. doi 10.1039/c6ob00944a
13. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. // ЖОХ. 2017. Т. 53. Вып. 11. С. 1668; Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Abdullina E.A., Zorin V.V. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 11. P. 1705. doi 10.1134/S1070428017110173
14. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More / Eds A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich. New-York: Wiley-VCH, 2014. 1576 p.
15. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. // ЖОХ. 2012. Т. 82. Вып. 7. С. 1216; Sunagatullina A.Sh., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2012. Vol. 82. N 7. P. 1313. doi 10.1134/S1070363212070249
16. Homogeneous catalysis for unreactive bond activation / Ed. Z.-J. Shi. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014. 648 p.
17. Alami M., Crousse B., Ferri F. // J. Organomet. Chem. 2001. Vol. 624. P. 114. doi 10.1016/S0022-328X(00)00909-8
18. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. // ЖОХ. 2013. Т. 49. Вып. 5. С. 747; Sunagatullina A.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 5. P. 730. doi 10.1134/S1070428013050163

One-Pot Synthesis of *N*-2,4-Enyne Cyclic Amines

R. N. Shakhmaev*, A. Sh. Sunagatullina, A. N. Vasilyeva, and V. V. Zorin

Ufa State Petroleum Technological University, st. Kosmonavtov 1, Ufa, 450062 Russia

*e-mail: shakhmaevrn@gmail.com

Received October 25, 2018; revised October 25, 2018; accepted October 31, 2018

Stereoselective synthesis of *N*-2,4-enynic cyclic amines was performed by one-pot amination of individual isomers of 1,3-dichloropropene and the subsequent Pd–Cu-catalyzed cross-coupling of the formed vinyl chlorides with terminal alkynes

Keywords: cross-coupling reaction, Sonogashira reaction, vinyl chlorides, enynes