

УДК 547.462

## СИНТЕЗ 2-БУТИЛДЕКА-4,9-ДИЕНОВОЙ И 2-БУТИЛ-4,9-ДИМЕТИЛДЕКА-4,9-ДИЕНОВОЙ КИСЛОТ – СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ЦИГЕРОЛА

Е.А. Петрушкина, Д.В. Хомишин, Н.Е. Мысова, А.В. Орликов, В.Н. Калинин,  
А.Б. Пономарев, И.А. Годовиков, Я.В. Зубавичус, А.А. Велигжанин\*

(Институт элементорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН; e-mail:  
petrushkina@rambler.ru)

Синтезированы новые соединения (2-бутилдека-4,9-диеновая и 2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновая кислоты), которые являются структурными изомерами 2-циклогексилгеранилуксусной кислоты – активного компонента ранозаживляющей композиции «цигерол». Для формирования углеводородной цепи  $C_{10}$  использовали одностадийный метод образования длинноцепочечных углеводородов – реакцию теломеризации 1,3-диенов с нуклеофилами, катализируемую комплексами палладия. В теломеризации изопрена с пиперидином впервые использован гетерогенный палладий-цеолитный катализатор.

Активные бактериостатики монотерпеновой структуры – 2-циклогексил-5,9-диметилкаприновая кислота и 2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновая кислота (2-циклогексилгеранилуксусная кислота) – составные компоненты ранозаживляющего препарата «цигерол». Известно, что бактериостатическое действие замещенных терпенилуксусных кислот зависит от разветвленности заместителей. Замена терпенильного заместителя на октадиеновый также должна влиять на бактериостатическую активность.

Одностадийным синтетическим методом построения монотерпеновой структуры является теломеризация изопрена с нуклеофилами. Поскольку при этом образуются терпеноиды как с природным, так и с искусственным углеводородным скелетом, этот метод можно использовать для получения модифицированного «цигерола» с целью поиска более активных и дешевых ранозаживляющих препаратов.

Наиболее простой малостадийный метод синтеза аналогов «цигерола» основан на теломеризации изопрена и бутадиена с ацетоуксусным эфиром по схеме 1. Теломеризацию бутадиена с ацетоуксусным эфиром проводили в соответствии с методикой статьи [1], продукт (1) образуется с 62%-й селективностью и легко выделяется перегонкой из реакционной смеси. Алкилирование теломера (1) бромистым бутилом в присутствии гидрида натрия дает соединение (2) с высоким выходом. Дальнейший синтез аналога цигерола – 2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновой кислоты (3) проводили без выделения продукта декарбонили-

рования. Последний после омыления этоксикарбок-сильной группы по схеме 1 дает продукт 3 с общим выходом 40%, строение которого доказано методом ЯМР.

Синтез на основе теломера изопрена с ацетоуксусным эфиром (4) по аналогичной схеме оказался более сложным процессом. Теломер (4) был получен в соответствии с методикой, предложенной в работе [2], однако алкилирование  $\alpha$ -положения при получении соединения 5 протекает не вполне гладко (конверсия исходного теломера составляет всего 58%), по-видимому, из-за стерических трудностей, создаваемых метильной группой у ближайшей двойной связи.

Попытка выделить перегонкой продукт (5) показала, что при высокой температуре идет его частичное разложение, что сильно снижает выход. Поэтому выделения продукта (5) не проводили, сырой продукт подвергали омылению и последующему декарбонилированию. Поскольку на стадии очистки конечного продукта наблюдались значительные потери и продукт содержал по данным хромато-масс-спектрометрического анализа примесь скелетных изомеров, мы использовали альтернативную схему получения соединения (6) из теломера изопрена с пиперидином (7) (схема 2). Теломеризация по методике работы [3] дает теломер (7) с 89%-й селективностью. Катализируемое  $Pd(dba)_2$  аллильное алкилирование бутилмалонного эфира солью (8), полученной при кватернизации теломера (7), протекает гладко и с высокой (до 91%) селективностью образования соединения (9).

\* РНЦ Курчатовский институт.

Схема 1

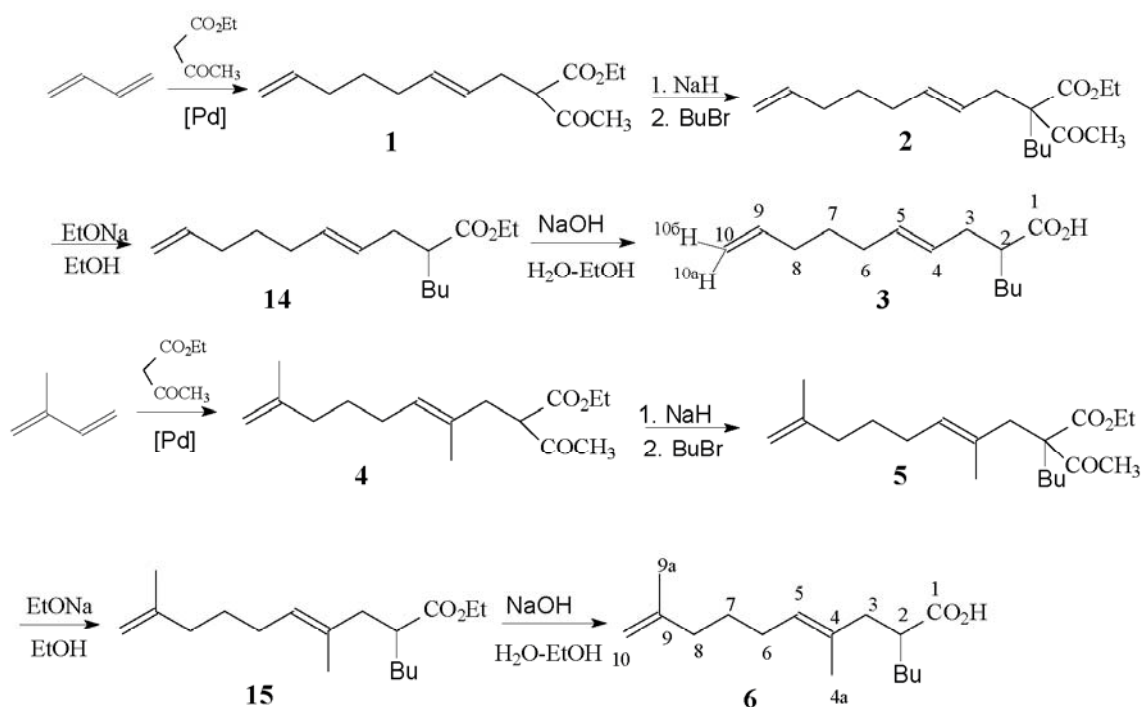
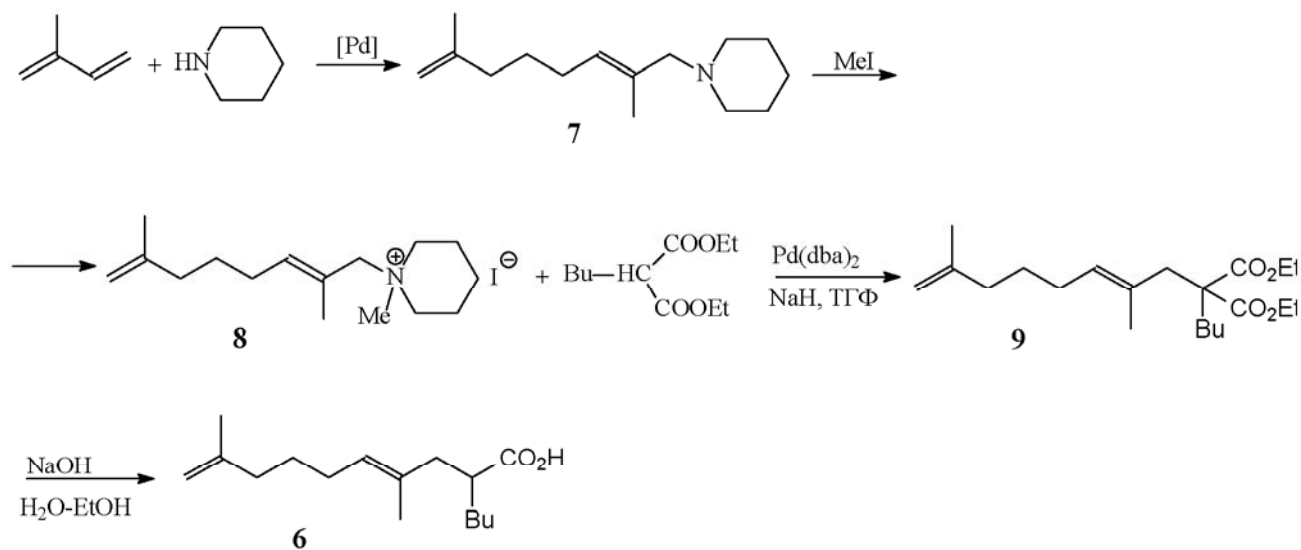


Схема 2

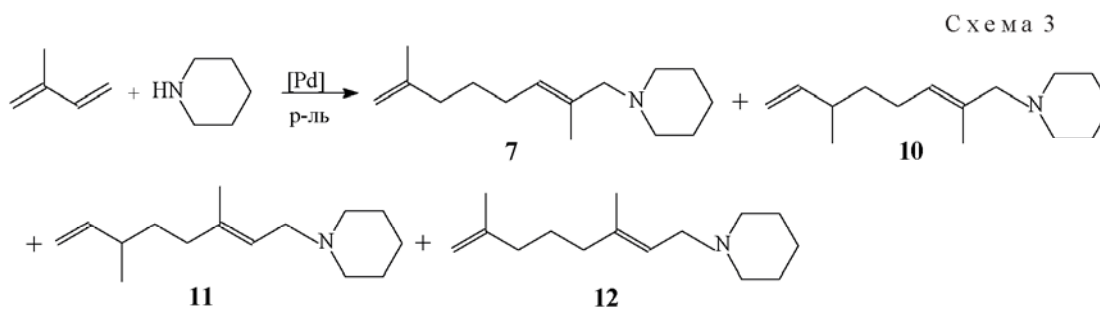


Омыление и декарбоксилирование эфира (9) проводили в одну стадию действием 4-кратного избытка NaOH в водно-спиртовой среде с последующим нагреванием при 170°C, при этом образуется кислота (6) (схема 2).

Поскольку успехи металлокомплексной гомогенной теломеризации изопрена с аминами позволяют с высокой селективностью получать изомеры (7, 10–12), [3, 4], тогда как при теломеризации изопрена с C-нуклеофилами все аналогичные скелетные изомеры получить невозможно, использование схемы 2 открывает широкие возможности в синтезе модифицированных

биологически активных аналогов “цигерола” с различным разветвлением терпенильной цепи. Ранее эту схему применяли для синтеза 2-циклогексилгеранил- и нерилуксусных кислот [6].

Ввиду экономической нецелесообразности использования гомогенных катализаторов в промышленности нами было проведено изучение возможности применения гетерогенных катализаторов на основе цеолитов в теломеризации изопрена с пиперидином в сравнении с известным методом получения смеси теломеров в гомогенных условиях [4], когда образуются все четыре возможных скелетных изомера (7, 10–



**12)** (схема 3) в смеси с 5–10% соответствующих *cis*-изомеров. Для приготовления гетерогенного катализатора был использован комплекс Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, нанесенный на цеолит Z<sub>4366</sub>/H<sup>+</sup> (H-форма). Полученный катализатор охарактеризован методом порошковой дифрактометрии и рентгеноабсорбционной спектроскопии (XANES). По данным порошковой дифрактометрии в качестве носителя использовали H-форму цеолита структурного класса MFI (кристаллический цеолит с микропорами ~0,55 нм). Дифрактограммы исходного цеолита и Pd-содержащего катализатора (исходного и отработанного) схожи, но для модифицированного цеолита, содержащего палладиевый комплекс, линии немного смещены в сторону малых углов, а их интенсивности несколько перераспределены, что может быть связано с некоторым увеличением элементарной ячейки цеолита в связи с вхождением катионного аммиачного комплекса Pd в ионно-обменные позиции цеолита. Рентгеноабсорбционные спектры (XANES) согласуются с состоянием палладия Pd<sup>2+</sup> в катализаторе (сдвиг края поглощения относительно Pd<sup>0</sup> составлял ~8 эВ), состояние существенно не меняется в ходе катализа. Оценка содержания Pd по ин-

тенсивности рентгеновской флуоресценции в условиях резонансного возбуждения дает 0,4 мас.% в исходном катализаторе и 0,05 мас.% в отработанном катализаторе, т.е. концентрация палладия уменьшается в 8 раз после первого каталитического цикла, что показывает значительное вымывание катализатора, несмотря на достаточно прочное связывание с матрицей. Гетерогенные каталитические реакции проводили в среде MeCN или MeOH в течение длительного времени в присутствии фосфорсодержащих лигандов. В их отсутствие не наблюдалось образования каких-либо продуктов. При температурах <100°C в присутствии цеолитных катализаторов теломеризации не происходит, поэтому реакции проводили при 120°C в автоклаве. Результаты представлены в таблице.

Выход целевых продуктов (**7**, **10–12**) не превышал 2%, однако наблюдалось отсутствие теломера **11** при проведении реакции в присутствии Ph<sub>3</sub>P в среде MeOH, при этом не наблюдалось образования обычных для такого типа реакций побочных продуктов, таких как димеры изопрена или аддукты изопрена и пиперидина, а также высших теломеров. Суммарное образование соответствующих *cis*-изомеров не пре-

Условия проведения теломеризации изопрена с пиперидином в присутствии катализаторов

Растворитель, мл	Катализатор	Изопрен, ммоль	Пиперидин, ммоль	Соотношение изопрен : пиперидин	Температура °С	Время, ч	Выход, %	Соотношение изомеров, 7:10:11:12
MeOH 37,5	Pd(acac) <sub>2</sub> (1,25 ммоль) : Ph <sub>3</sub> P = 1:2	375	350	1:0,9	60–70	53	61	2,5:3,4:2,9:1
MeCN 12,5	Цеолит Zn <sub>4366</sub> /H <sup>+</sup> +Pd 0,5% 1 г (EtO) <sub>3</sub> P 0,17г	–	50	2:1	120	37	0,36	3,2:4,7:4,7:1
MeOH 7,5	Цеолит Z <sub>4366</sub> /H <sup>+</sup> +Pd 0,5% 0,1г Ph <sub>3</sub> P 0,13г	75	37,5	2:1	120	96	1,2	2,6:1,7:0:1



вышло 0,5%. Несмотря на невысокий выход продуктов исследования цеолитных катализаторов в этой реакции являются перспективными, поскольку подавляются все возможные побочные реакции и наблюдаются существенные изменения изомерного состава теломеров в зависимости от используемого фосфорного лиганда, что открывает широкие возможности в селективном синтезе скелетных изомеров терпеноидов.

Таким образом, мы показали, что получение 2-бутилдека-4,9-диеновой кислоты гладко протекает из теломеров бутадиена с ацетоуксусным эфиром, в то время как получение 2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновой кислоты целесообразнее проводить из теломера изопрена с пиперидином по схеме 2. При теломеризации изопрена с пиперидином на палладиевых комплексах, нанесенных на цеолиты, были найдены их некоторые преимущества по сравнению с гомогенными палладиевыми комплексами, а именно отсутствие побочных продуктов и более узкий состав образующихся теломерных продуктов.

### Экспериментальная часть

Ацетоуксусный и бутилмалоновый эфир перед употреблением перегоняли, бутадием дважды переконденсировали через трубку с КОН, изопрен и пиперидин перегоняли над КОН. ГЖХ-анализ проводили на хроматографах "ЛХМ-8МД (5)" (стальная колонка длиной 2 м, фаза 15% СКТФТ 50 на хроматоне N-AW) и "Finnigan-9001" (капиллярная колонка длиной 30 м, фаза DB 5.625), температурная программа от 50 до 200°C при скорости программирования 8 град/мин и при скорости программирования 12 град/мин при температуре от 200 до 310°C, внутренний стандарт C<sub>21</sub>H<sub>44</sub>. Хроматомасс-спектрометрический анализ проводили на приборе "Analytical VG-7070E" при 70 эВ и температуре ионного источника 150°C. Перед проведением ГЖХ- и MS-GC-анализа кислот их предварительно метилировали с помощью диазометана. Идентификацию полученных изомеров проводили методом ГЖХ на капиллярной колонке при сравнении их времени удерживания со временем удерживания описанных образцов. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на приборах "Bruker Avance-300" и "Avance-400" (CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ТМС). Дифрактограммы регистрировали на автоматическом порошковом дифрактометре "Дрон-3" (излучение CuK<sub>α</sub>, скорость сканирования 1 град/мин, шаг по углу 0,05 град). Рентгеноабсорбционные спектры (XANES) на К-крае Pd для Pd-цеолитного катализатора получены на станции СТМ Курчатовского центра синх-

ротронного излучения и нанотехнологий (монохроматор Si(111), сцинтилляционный детектор).

**Этиловый эфир 2-ацетил-2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновой кислоты (2).** К раствору 2,38 г (10 ммоль) эфира (1) в 10 мл ТГФ в атмосфере аргона присыпали 0,29 г (12 ммоль) NaN. После кипячения в течение 1 ч смесь охладили, добавили 1,37 г (10 ммоль) BuBr, затем кипятили еще 6 ч и добавили 30 мл воды. Продукт экстрагировали эфиром, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после упаривания растворителя получили 2,3 г продукта 2 (по данным ГЖХ 75%-й чистоты).

**Этиловый эфир 2-бутилдека-4,9-диеновой кислоты (14).** В двугорлую колбу в токе аргона внесли 2,1 г сырого эфира (2), 0,2 г этилата натрия и 60 мл абсолютного этанола. Смесь нагревали с отгонкой образующегося этилацетата. После окончания реакции большую часть спирта упарили в вакууме. К остатку добавили при охлаждении разбавленную соляную кислоту, продукт экстрагировали гексаном, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, получили 1,8 г сырого продукта.

**2-Бутилдека-4,9-диеновая кислота (3).** К эфиру, полученному на предыдущей стадии, добавили 0,3 г NaOH, 1 мл воды и 0,65 мл этанола. Перемешивали 1 ч без нагревания, затем кипятили 2 ч. Спирт упарили в вакууме, добавили воды и проэкстрагировали гексан-эфирной смесью. Водную фазу подкислили, выпавшее масло отделили, водный слой проэкстрагировали эфиром и высушили над MgSO<sub>4</sub>. Эфир упарили, после перегонки получили 0,75 г (40% на исходный теломер 1) кислоты (3) с T<sub>кип</sub> = 140–142° (2 мм рт. ст.). Хроматомасс-спектрометрический анализ кислоты (3), который проводили после ее метилирования диазометаном, показал 95%-ю чистоту полученного образца.

Масс-спектр метилированной кислоты (3) (m/z, I<sub>отн</sub> %): 238 [M<sup>+</sup>] (3), 207 (5), 182 (2), 123 (10), 109 (25), 87 (100). ЯМР <sup>1</sup>H спектр: δ = 0.88 (т, 3H, <sup>Bu</sup>CH<sub>3</sub>, J = 6.8), 1.29 (м, 4H, 2 <sup>Bu</sup>CH<sub>2</sub>), 1.42 (тт, 2H, <sup>7</sup>CH<sub>2</sub>, J = 7.25), 1.45, 1.59 (AB-квартет, 2H, <sup>Bu</sup>CH<sub>2</sub>-<sup>2</sup>CH, J = 1.42), 2.00 (м, 4H, <sup>8</sup>CH<sub>2</sub>, <sup>6</sup>CH<sub>2</sub>, J<sub>8-9</sub> = 6.65, J<sub>6-7</sub> = 6.80), 2.18, 2.30 (AB-квартет, 2H, <sup>3</sup>CH<sub>2</sub>, J = 14.2), 2.38 (м, 1H, <sup>2</sup>CH), 4.91–5.00 (м, 2H, <sup>10</sup>CH<sub>2</sub>, J<sub>a-б</sub> = 1.93, J<sub>9-a</sub> = 10.2, J<sub>9-б</sub> = 17.15), 5.33, 5.47 (AB-квартет, 2H, <sup>3</sup>CH, <sup>4</sup>CH, J = 15.23, транс), 5.72–5.82 (м, 1H, <sup>9</sup>CH, J<sub>9-8</sub> = 6.65 J<sub>9-a</sub> = 10.2 J<sub>9-б</sub> = 17.17). Для отнесения сигналов использовали двумерный спектр 2D <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H COSY (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>).

**Этиловый эфир 2-ацетил-2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновой кислоты (5).** К раствору 2,5 г (9,4 ммоль) (4) в 10 мл ТГФ в атмосфере аргона

присыпали 0,3 г (11,3 ммоль) NaH. Смесь кипятили 4,5 ч, после чего ее охладили и добавили 1,29 г (9,4 ммоль) BuBr. Смесь кипятили 38 ч. В колбу добавили воды, продукт экстрагировали эфиром, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. ГЖХ-анализ показал, что конверсия исходного эфира составляет 60%. Получили 3,2 г сырого соединения (**5**).

Получение этилового эфира 2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновой кислоты (**15**) и 2-бутил-4,9-диметилдека-4,9-диеновой кислоты (**6**) проводили согласно описанным выше методикам для кислоты (**3**). Хроматомасс-спектрометрический анализ кислоты (**6**), который проводили после ее метилирования диазометаном, показал 80%-ю чистоту полученного образца. Масс-спектр метилированной кислоты (**6**) (*m/z*, *I*<sub>отн</sub> %): 266 [*M*<sup>+</sup>] (4), 235 (8), 210 (11), 151(34), 137 (27), 81 (100). ЯМР <sup>1</sup>H спектр: δ = 0,9 (т, 3H, <sup>1</sup>BuCH<sub>3</sub>), 1,29 (м, 4H, <sup>1</sup>BuCH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>BuCH<sub>2</sub>), 1,42 (м, 2H, <sup>7</sup>CH<sub>2</sub>), 1,7 (с, 3H, <sup>4a</sup>CH<sub>3</sub>), 2,2 (с, 3H, <sup>9a</sup>CH<sub>3</sub>), 1,45, 1,59 (м, 2H, <sup>1</sup>BuCH<sub>2</sub>-<sup>2</sup>CH), 2,00 (м, 4H, <sup>8</sup>CH<sub>2</sub>, <sup>6</sup>CH<sub>2</sub>), 2,18, 2,30 (м, 2H, <sup>3</sup>CH<sub>2</sub>), 2,38 (м, 1H, <sup>2</sup>CH), 4,70–4,83 (м, 2H, <sup>10</sup>CH<sub>2</sub>), 5,35 (т, 1H, <sup>3</sup>CH).

**Получение палладиевого катализатора, нанесенного на цеолитную матрицу.** Железоалюмосиликатный цеолит структуры MFI был получен гидротермальной кристаллизацией геля, состоящего из источников Si (аэросил А-300, силикат натрия), Na (гид-

роокись натрия, силикат натрия), Fe (хлорное железо), Zn (ацетат цинка) и В (борная кислота), в присутствии тетрапропиламмонийбромида при 150°C в течение 82 ч. Нагреваемую форму цеолита после фильтрации и промывки водой обработали 1 М раствором NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (80°C, 4 раза по 30 мин), высушили при 120°C и затем прокалили при 540°C в течение 6 ч. Полученную H-форму цеолита пропитали раствором Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили при 120°C, прокаливали при 400°C в течение 3 ч. Элементный анализ (%): Na (0,033); Al (19,1); Si (29,4); Zn (1,12); Fe (0,38); В (0,003); Pd (0,48).

**Общая методика теломеризации изопрена с пиперидином в присутствии цеолитных катализаторов.** В стальной автоклав в токе аргона внесли: 1) 1 г цеолита (Z<sub>4366</sub>/H<sup>+</sup>+0,5% Pd), 7,5 мл ацетонитрила, 5,1 г (75 ммоль) изопрена, 5,9 г (70 ммоль) пиперидина, 0,166 г (1 ммоль) (EtO)<sub>3</sub>P; 2) 0,1 г цеолита (Z<sub>4366</sub>/H<sup>+</sup>+0,5% Pd), 7,5 мл метанола, 5,1 г (75 ммоль) изопрена, 3,19 г (37,5 ммоль) пиперидина и 0,13 г Ph<sub>3</sub>P. Реакцию проводили в соответствии с данными таблицы. Суспензии отфильтровали. Растворитель и непрореагировавшие изопрен и пиперидин упаривали в вакууме. Остаток перегоняли при *T*<sub>кип</sub> = 110–116°C (2 мм рт. ст.). Получили 0,04 г (0,36%) и 0,1 г (1,2%) теломерных продуктов соответственно вариантам **1** и **2**.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 05-03-32871) и Российской академии наук (Программа фундаментальных исследований Отделения химии и наук о материалах, ОХНМ–6).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hata G. Takahashi K., Miyake A. // *J. Org. Chem.* 1971. **36**. N 15. P. 2116.
2. Keim W., Kraus A., Huthmacher K., Hahn R. // Patent WO 9903811 (1998).
3. Петрушкина Е.А., Брегадзе В.В. // *Металлоорганическая химия* 1992. **5**. № 5. С. 567.
4. Захаркин Л.И., Петрушкина Е.А., Подвисоцкая Л.С. // *Изв. АН СССР. Сер. химич.* 1983. № 4. С. 886.
5. Petrushkina E.A. // *Book of Abstracts of XXI<sup>st</sup> IUPAC International Conference on Organometallic Chemistry.* Vancouver, Canada. 2004. **211**. P.145.

Поступила в редакцию 09.04.07

## SYNTHESIS OF 2-BUTYL-DECA-4,9-DIENOIC AND 2-BUTYL-4,9-DIMETHYL-DECA-4,9-DIENOIC ACIDS – STRUCTURAL ANALOGUES OF CYGEROLUM

E.A. Petrushkina, D.V. Khomishin, N.E. Mysova, A.V. Orlinkov, V.N. Kalinin, A.B. Ponomarev, I.A. Godovikov, Ya.V. Zubavichus, A.A. Velizhagnin

(Institute of Organoelement Compounds Russian Academy of Sciences)

New compounds, 2-butyl-deca-4,9-dienoic and 2-butyl-4,9-dimethyl-deca-4,9-dienoic acids which are structural analogues of 2-cyclohexylgeranylacetic acid - an active component of skin restoration ointment "cigerol" are synthesized. One-pot method of long chain hydrocarbons formation – reaction of 1,3-dienes telomerization with the nucleophiles, catalyzed by palladium complexes was used for formation of hydrocarbon chain C<sub>10</sub>. Heterogeneous palladium-zeolite catalysis was used in isoprene telomerization with piperidine.