

РЕГИОХИМИЯ РЕАГИРОВАНИЯ N-ПРОПАРГИЛПИПЕРИДИНА С  
С-НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ АЦЕТАТА РТУТИ (II)

*Р.С.НЕРСИСЯН*

*Институт органической химии Научно-технологического центра органической и  
фармацевтической химии НАН Армении*

*Ереван, 0014, пр.Азатутян, 26*

*e-mail: nairinersisyan@mail.ru*

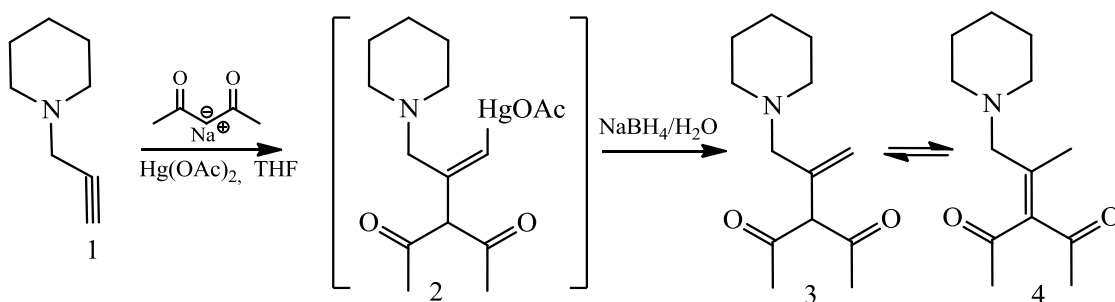
*Исследована реакция меркурирования-демеркурирования N-пропаргилпиперидина различными С-нуклеофилами. Обосновано получение прототропных продуктов алкилирования замещенного углеродного атома тройной связи и бис-ртутьорганических соединений.*

*Ключевые слова: меркурирование, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, региоизомеры*

*Поступило в редакцию 10.12.2016 г.*

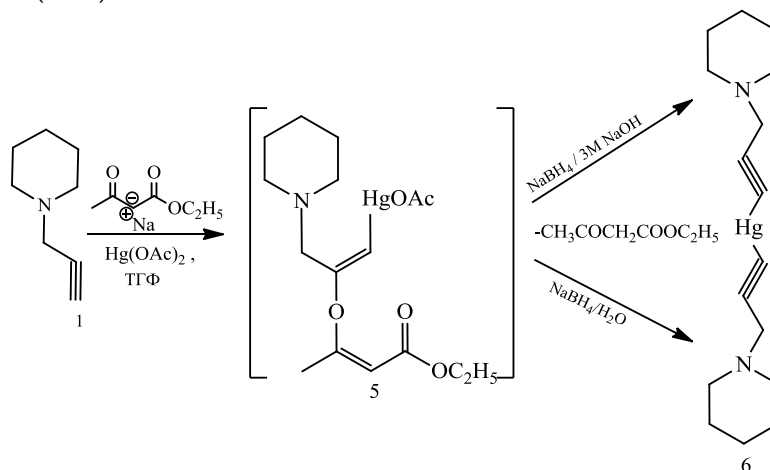
Ранее была исследована функционализация терминальных ацетиленовых производных различными С, N, O-нуклеофилами в присутствии ацетата ртути(II) и обоснована возможность образования аддуктов гидратации, алкилирования по замещенному углеродному атому тройной связи, последующих прототропий и внутримолекулярной циклизации. Было показано, что ацетилацетон и ацетоуксусный эфир легко алкилируются диэтилпропинамином и пропинилморфолином в присутствии ацетата ртути, приводя к 1,3- и 1,5-дикето-кетонольным производным, получающимся как в результате непосредственного винилирования, так и последующей прототропной изомеризацией [1-3].

В продолжение исследований в этой области нами в качестве пропаргильного субстрата в реакцию меркурирования-демеркурирования различными СН-кислотами был вовлечен 1-(проп-2-инил) пиперидин. Оказалось, что при взаимодействии с натриевой солью ацетилацетона 1-(проп-2-инил)пиперидин **1** в присутствии ацетата  $\square\square\square\square$  ртути в тетрагидрофуране после демеркурирования меркуроинтермедиата **2** водным раствором боргидрида натрия образуется смесь линейных региоизомеров 3-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)пентан-2,4-диона **3** и 3-(1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-илиден)пентан-2,4-диона **4** по следующей схеме последовательных превращений:



Строение полученных diketонов подтверждено данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Диагностическими для идентификации региоизомеров **3** и **4** были характерные сигналы протонов экзометиленовой группы 3-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)пентан-2,4-диона **3** (пара дублетов в 5.15 и 5.48 м.д.) и метильной группы при двойной связи 3-(1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-илиден)пентан-2,4-диона **4** (синглет в 1.8 м.д.).

Далее была осуществлена реакция взаимодействия 1-(проп-2-инил) пиперидина с натриевой солью ацетоуксусного эфира в присутствии ацетата ртути  $\square\square\square\square$  в тетрагидрофуране (ТГФ).



Оказалось, что после восстановления интермедиата **5** водным раствором боргидрида натрия образуется диалкинилмеркуропроизводное-бис(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил)ртуть **6**. Это можно объяснить тем, что при использовании в качестве СН-кислоты ацетоуксусного эфира О-алкилирование превалирует над С-алкилированием. Структура соединения **6** подтверждена данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  [4,5]. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  этого соединения (рис.1) проявляются три типа характерных пиков в областях 1.4-1.6 м.д. ( $-\text{CH}_2$ ), 2.4 м.д. ( $-\text{CH}_2\text{N}$ ) и 3.2 м.д. ( $\square\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$ ) соответственно.

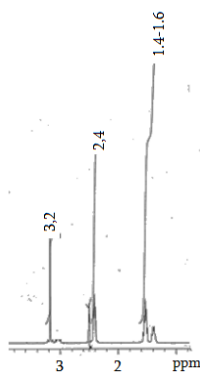


Рис.1. Спектра ЯМР  $^1\text{H}$  бис(3-(пиперидин-1-ил)про-1-инил)ртути

Характеристическим в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рис.2) является сигнал, соответствующий sp-гибридизованным атомам углерода, связанным с атомом ртути и идентифицированным в 115.982 м.д.

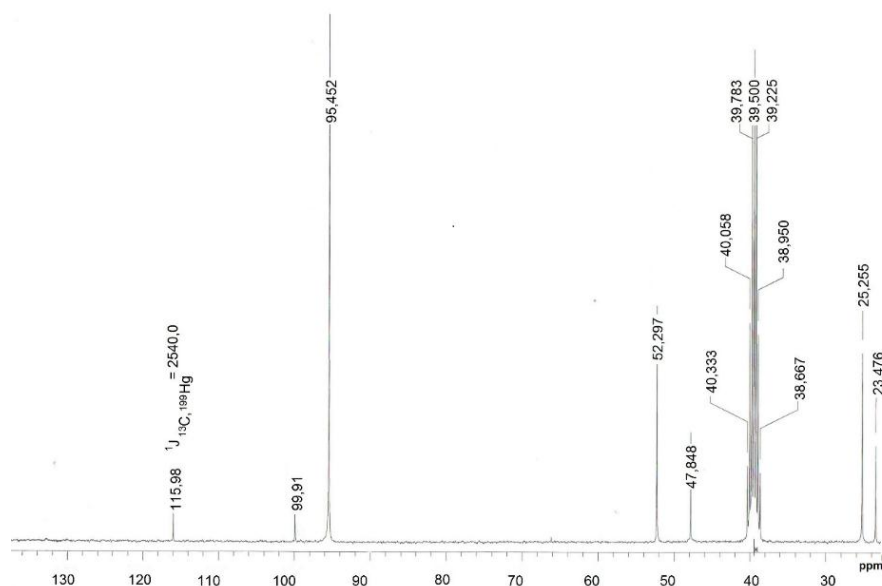


Рис.2. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  бис(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил)ртути

По обе стороны данного сигнала присутствуют расщепления (99 м.д. и 133 м.д.,  $J(^{13}\text{C}, ^{199}\text{Hg})=2540.0\text{ Гц}$ ), обусловленные спин-спиновым взаимодействием ядер ртути и sp-гибридизованного атома углерода (рис.3).

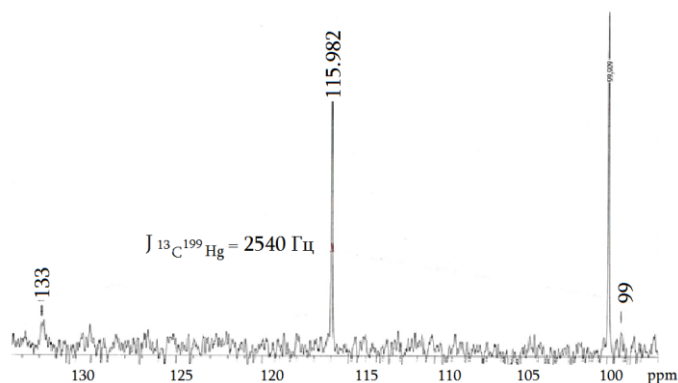


Рис.3. Фрагмент спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  бис(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил)ртути со спин-спиновым взаимодействием ядер Hg и  $^{13}\text{C}$

Наличие группировки  $\text{C-Hg}$  в полученном симметричном дипиперидилацетилениде ртути подтверждают также характерные полосы поглощения в ИК области, соответствующие 440, 520  $\text{см}^{-1}$ . В пользу образования бис(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил)ртути и отсутствия комплексообразования между ацетиленовым фрагментом и атомом ртути свидетельствуют также данные спектральных исследований в УФ и видимой области, в которой в хлороформе отсутствуют характерные максимумы поглощений.

Далее было исследовано влияние природы растворителя на региохимию реакции взаимодействия пропаргилпиперидина с СН-кислотами в присутствии ацетатртути(II). При

использовании в качестве СН-кислоты ацетилацетона, его С-алкилирование 1-(проп-2-инил)пиперидином проводили в ТГФ, 1,4-диоксане и диметилсульфоксиде (ДМСО). Оказалось, что лишь в ТГФ реакция протекает с выходом 52%, а в 1,4-диоксане и ДМСО наблюдается образование значительного количества неидентифицируемых смесей. В случае применения в качестве СН-кислоты ацетоуксусного эфира независимо от природы растворителя образуется бис-меркуропроизводное **6**. Аналогично ацетилацетону, больший выход соединения **6** обеспечивается при проведении реакции в ТГФ.

Изучено также влияние природы растворителя на региохимию исследуемой реакции. Так, при сольволизе боргидридом натрия ртутьорганические интермедиаты на основе ацетилацетона подвергаются кислотному расщеплению с образованием осмолившихся аминов. Следует отметить, что бис(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил) ртуть соляной кислотой расщепляется до исходного пропаргиламина, но устойчиво в условиях восстановления боргидридом натрия.

В результате проведенного исследования выявлены основные закономерности протекания меркурирования-демеркурирования N-пропаргилпиперидина ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном и обосновано получение прототропных продуктов алкилирования и бис-ртутьорганических соединений.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 VX с резонансной частотой 300.077 и 75.462 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены для раствора DMSO- $d_6$ /  $\text{CCl}_4$ : 1/3 относительно внутреннего ТМС при 303 К. Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D спектров DEPT и HMQC. Значения J приведены в Гц. За ходом реакции следили по ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", проявители  $\square$   $\text{KMnO}_4$  и пары йода. ГЖХ анализ проведен на приборе "ЛХМ-80МД" (модель 3), на колонке длиной 1.5 м, заполненной инертном AW-NMDC, пропитанным 10% carbox-20M, скорость газа-носителя  $\square$  40 мл/мин, температура детектора  $\square$  200 $^\circ\text{C}$ , испарителя  $\square$  250 $^\circ\text{C}$ . ИК спектры зарегистрированы на приборе Nicolet AVATAR 330FT-IR, УФ спектры - на приборе He $\square$ ios  $\square$  UV-VIS, а масс-спектрограммы - на приборе Bruker Data Analysis 1,0 n. В работе использован 1-(проп-2-инил)пиперидин марки AURUM PHARMATECH.

**1. Получение смеси замещенных пентан-2,4-дионов **3** и **4**.** К 16 г (0.05 моль) ацетата ртути при -5 $^\circ$  -7 $^\circ\text{C}$  прибавляли 50 мл ТГФ и 6.2 г (0.05 моль) 1-(проп-2-инил) пиперидина. Отдельно взаимодействием 1.2 г (0.05 моль) натрия и 10 мл ацетилацетона в ТГФ получали натриевую соль ацетилацетона, к которой прибавляли заранее приготовленный комплекс ацетата ртути и 1-(проп-2-инил) пиперидина и перемешивали в течение 10 ч при 25 $^\circ\text{C}$ . Демеркурирование проводили прибавлением к реакционной смеси 0.95г (0.025 моль) боргидрида натрия, 50 мл воды, 50 мл диэтилового эфира. Смесь перемешивали 2 часа, осадок аморфной металлической ртути отфильтровали, фильтрат экстрагировали эфиром, экстракты сушили сульфатом магния. После удаления растворителя получили 5.8г (52%) смеси 3-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)пентан-2,4-диола **3** и 3-(1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-илиден)пентан-2,4-диола **4** с т.кип 89 $^\circ\text{C}$  (2 мм рт.ст.).

**Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.** 3-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)пентан-2,4-диола **3**: 1.35-1.45м (2H,  $\square$ - $\text{CH}_2$ ), 1.51-1.60 м (4H,  $\square$ - $\text{CH}_2$ ), 2.15с (6H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.39-2.44 м (4H,  $\square$ - $\text{CH}_2$ ), 3.03 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.91с (1H, CH), 5.15д (1H,  $J_1=2.3$ ,  $J_2=1.5$ ,  $\square$  $\text{CH}_2$ ), 5.48д (1H,  $J_1=2.1$ ,  $J_2=1.9$ ,  $\square$  $\text{CH}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z^+=181$ .

**Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.** 3-(1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-илиден) пен-тан-2,4-диола **4**: 1.35-1.45 м (2H,  $\square$ -CH<sub>2</sub>), 1.51-1.60 м (4H,  $\square$ -CH<sub>2</sub>), 1.8с (3H, C=C-CH<sub>3</sub>) 2.23с (6H, COCH<sub>3</sub>), 2.39-2.44 м (4H,  $\square$ -CH<sub>2</sub>), 3.03 с (2H, CH<sub>2</sub>).

**2. Получение бис (3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил) ртути 6.** К 5.1г (0.016 моль) ацетата ртути при -5° - 0°С прибавляли 50 мл 1,4-диоксана, 2.0 г (0.016 моль) 1-(проп-2-инил)пиперидина и перемешивали в течение 30 мин при 25°С. Взаимодействием 0.016 моль этилата натрия и 0.016 моль ацетоуксусного эфира получали натриевую соль ацетоуксусного эфира и по каплям прибавляли к вышеполученному комплексу. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при 25°С, прибавляли 0.3г (0.008 моль) боргидрида натрия, 50 мл 3М раствора NaOH (или 50 мл воды), 50 мл диэтилового эфира и перемешивали еще 3 часа. Осадок металлической ртути отфильтровали, фильтрат экстрагировали эфиром, экстракты сушили сульфатом натрия. После отгонки растворителя и промывки выпавших кристаллов четыреххлористым углеродом получали 2.6 г (73%) бис(3-(пиперидин-1-ил) проп-1-инил) ртути **6** с т.пл. 105°С и R<sub>f</sub> 0.56 (гексан/эфир 2/1).

**Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.** бис(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил) ртути **6**: 1.35-1.60 м (12H,  $\square$ -CH<sub>2</sub>,  $\square$ -CH<sub>2</sub>), 2.39-2.5 м (8H,  $\square$ -CH<sub>2</sub>), 3.17 с (4H, CH<sub>2</sub>C $\square$ ).

**Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м.д.** бис(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил) ртути **6**: 23.476 ( $\square$ -CH<sub>2</sub>), 25.255 ( $\square$ -CH<sub>2</sub>), 47.848 (NCH<sub>2</sub>), 52.297 ( $\square$ -CH<sub>2</sub>), 99.901(C $\square$ ), 115.982 ( $\square$ C). ИК спектр,  $\square$ , см<sup>-1</sup> 2150, 440, 520.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баданян Ш.О., Чобанян Ж.А., Тиракян М.Р., Даниелян А.О.// ХГС. 1998. Т.34. N7. С 904.
2. Обосян Н.Г., Балян К.В., Нерсисян Р.С., Саргсян А.Б., Чобанян Ж.А.// ЖОХ, 2016. Т. 86, вып 5. С.746.
3. Балян К.В., Генджоян Л.М., Акопян В.В., Обосян Н.Г., Чобанян Ж.А.// ЖОХ, 2014. Т.84, вып.11. С.1800.
4. Müller T.E., Hultzsch K.C., Yus M., Foubelo F, Tada M. // Chem.Rev. 2008. V.108. N9. P 3795.
5. Fäcke T, Berger S. // J. Organomet. Chem. 1994. V.471. Iss. 1-2. P 35.

**SUMMARY**  
**REGIOCHEMISTRY OF INTERACTION OF N-PROPARGYLPYPERIDINE WITH C-NUCLEOPHILES IN THE PRESENCE OF MERCURY(II) ACETATE**  
***H.S.NERSISYAN***

Mercuration-demercuration of N-propargylpyperidine with various C-nucleophiles has been investigated. Formation of prototropic products of alkylation at the substituted carbon atom of the triple bond and bis-organomercury compound has been demonstrated.

**ԱՍՓՈՓՈՒՄ**  
**N-ՊՐՈՊԱՐԳԻԼՊԻՊԵՐԻԴԻՆԻ ԵՎ C-ՆՈՒԿԼԵՈՖԻԼՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՏԵՂՆՏՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄՆԴԻԿԻ (II) ԱՑԵՏԱՏԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՆՄԲ Հ.Ս.ՆԵՐՍԻՍՅԱՆ**

Հետազոտվել է N-պրոպարգիլպիպերիդինի փոխազդեցությունը տարբեր C-նուկլեոֆիլների հետ. Հիմնավորվել է եռակի կապի առավել տեղակալված ածխածնի աստմի ակիլացմամբ առաջացող պրոտոտրոպ իզոմերների և բի-սնդիկորգանական միացությունների ստացման հնարավորությունը: