

DOI: 10.15643/swipc-2024-7

Изучение влияния природы растворителя на Ti-Mg-катализируемую гетероциклизацию *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина с помощью Et₂Zn

А. М. Габдуллин*, Р. Н. Кадикова, И. Р. Рамазанов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141

*Email: saogabdullinsao@gmail.com

Обнаружено, что гетероциклизация *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина в условиях Ti-Mg-катализируемого цинкорганического синтеза полностью ингибируется в таких растворителях как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, триэтиламин, 1,2-дихлорэтан и хлороформ. Предложен вероятный механизм реакции карбоцинкирования *N*-гомоаллилзамещенного пропаргиламина.

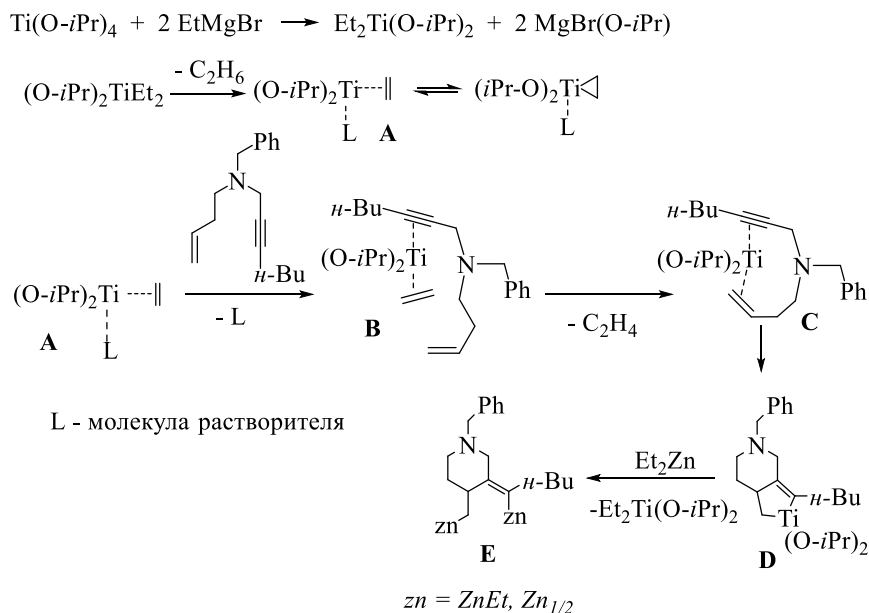
Ключевые слова: *N*-гомоаллилзамещенные 2-алкиниламины, карбоцинкирование, диэтилцинк, гетероциклизация, этилмагнийбромид, тетраизопропокситан

Карбоцинкирование ацетиленовых соединений является эффективным инструментом конструирования функционально замещенных алкенов различного строения [1–15]. Ранее нами было показано, что Ti-Mg- и Ti-Zr-катализируемые реакции карбоцинкирования ацетиленов позволяют осуществить высокоселективное одnoreакторное получение замещенных (1 \bar{Z})-алкенилфосфороксидов [16], (1 \bar{Z})-алкенилфосфорсульфидов [17] и (2 \bar{Z})-алкениламинов [18]. Реакция 2-цинкоэтилцинкирования ацетиленов с помощью Et₂Zn в отличие от других видов карбоцинкирования является источником построения дицинкорганических интермедиатов с двумя - C(sp³)-Zn- и C(sp²)-Zn-связями [16–18]. Получение подобного рода промежуточных металлоорганических соединений с двумя высокоактивными цинк-углеродными связями представляет большой интерес для разработки одnoreакторных методов получения широкого спектра различных классов органических соединений, на основе реакций образующихся *in situ* цинкорганических интермедиатов с электрофильными реагентами [14,15]. Особое внимание заслуживает реакция карбоцинкирования ениновых субстратов, так как позволяет осуществить селективное получение гетероциклов. В настоящей работе нами изучено влияние природы растворителя

на Ti-Mg-катализируемую гетероциклизацию *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина с помощью Et₂Zn.

Изучение влияния природы растворителя на карбоцинирование *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина показало, что регио- и стереоселективное образование продукта гетероциклизации наблюдается и в случае использования бензола, толуола или анизола. Использование в качестве растворителей тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, 1,2-диметоксиэтана, триэтиламина, 1,2-дихлорэтана и хлороформа полностью ингибировало превращение исходного ацетиленового субстрата. Мы предположили, что в случае тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, 1,2-диметоксиэтана и триэтиламина молекула ацетиленового субстрата не может вытеснить молекулу растворителя из координационной сферы низковалентного атома титана в интермедиате **A** (схема 1), вследствие чего образование интермедиата **B** не происходит и каталитический цикл прерывается. В случае использования в качестве растворителя анизола на атоме кислорода молекулы ароматического эфирного растворителя сконцентрирована меньшая электронная плотность по сравнению с атомом кислорода диэтилового эфира, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана и 1,2-диметоксиэтана. По-видимому, наличие менее электронно-насыщенного нуклеофильного центра в молекуле анизола приводит к снижению степени координационного взаимодействия молекулы анизола с атомом титана в комплексе **A**, что, в свою очередь, благоприятствует координации диизопропоксититан-этиленового интермедиата с кратными связями енинового субстрата.

Схема 1

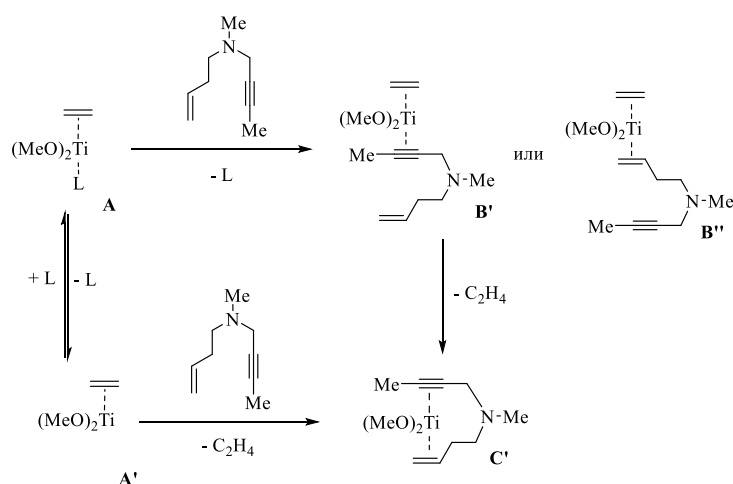


Таким образом, Ti-Mg-катализируемая реакция *N*-гомоаллилзамещенного пропаргиламина проходит одинаково эффективно как в хлорсодержащем растворителе, так

и неполярном, эфирном и ароматических растворителях. При использовании данных растворителей образуются идентичные по строению дидейтерированные производные метилениперида. Из проведенного исследования следует, что Ti-Mg-катализируемая реакция *N*-гомоаллилзамещенного пропаргиламина с Et₂Zn проходит по единому маршруту в различных по природе растворителях. Таким образом, реакция карбоцинка азотсодержащих ениновых субстратов обладает не только толерантностью к присутствию дополнительных хлор-, серо-, кислород-, азот- и кремнийсодержащих заместителей в структуре *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов [18], но и позволяет осуществить карбоцинкацию *N*-гомоаллилзамещенного пропаргиламина в различных растворителях. Данный универсальный характер изучаемой реакции позволит разработать одnoreакторные методы синтеза полифункционально замещенных гетероциклов на основе комбинации реакции карбоцинкации гетероатомзамещенных *N*-аллил- и *N*-гомоаллилзамещенных 2-алкиниламинов в среде различных растворителей и реакции полученных *in situ* промежуточных дицинкорганических соединений с различными по природе электрофильными реагентами.

Квантово-химическое моделирование методом B3LYP/6-31G(d,p) стадии вытеснения молекулы растворителя из комплекса **A** с помощью *N*-(бут-2-ин-1-ил)-*N*-метилбут-3-ен-1-амина с образованием комплекса **B'** показывает, что легкость вытеснения растворителя возрастает в ряду: Et₃N (-3.1 ккал/моль) < ТГФ (-5.2 ккал/моль) < Me₂O (-6.4 ккал/моль) < анизол (-8.5 ккал/моль) < CH₂Cl₂ (-18.0 ккал/моль) (схема 2). При этом в координации с атомом титана участвует ацетиленовый фрагмент енина. Образование комплекса **B''** с участием этиленового фрагмента енина менее выгодно на 11,0 ккал/моль. Согласно квантово-химическим вычислениям, при использовании в качестве растворителя дихлорметана, гексана или ароматических углеводородов (бензол, толуол), равновесие между интермедиатами **A** и **A'** смещено в сторону образования несольватированного титанацклопропана **A'**, что обуславливает легкость образования интермедиата **C'**.

Схема 2



Несмотря на близкую природу дихлорметана, 1,2-дихлорэтана и хлороформа, изучаемое превращение хорошо проходит в дихлорметане и совсем не проходит в 1,2-дихлорэтана и хлороформе. Возможно, это различие может быть связано с неустойчивостью хлороформа и 1,2-дихлорэтана в условиях реакции с EtMgBr и Ti(O-*i*Pr)₄. Использование этих растворителей весьма ограничено в магнийорганической химии. К примеру, известно, что фенилмагнибромид и этилмагниийодид легко взаимодействуют с хлороформом и тетрахлорметаном с образованием дигалокарбенов [19]. С другой стороны, известно множество примеров реакций кросс-сочетания реактивов Гриньяра с полихлорированными растворителями, активированными под действием катализаторов переходных металлов [20,21].

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования (FMRS-2022-0076).

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

Литература

1. Fallis A. G., Forgione, P. Metal mediated carbometallation of alkynes and alkenes containing adjacent heteroatoms // Tetrahedron. 2001. V. 28. P. 5899–5913.
2. Negishi E., Okukado N., King A. O., Van Horn D. E., Spiegel B. I. Double Metal Catalysis in the Cross-Coupling Reaction and Its Application to the Stereo- and Regioselective Synthesis of Trisubstituted Olefins // J. Am. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 2254–2256.
3. Stüdemann T., Knochel P. New Nickel-Catalyzed Carbozincation of Alkynes: A Short Synthesis of (Z)-Tamoxifen // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997. V. 36. P. 93-95.
4. Xie M., Wang J., Zhang W., Wang S. Regio- and stereospecific synthesis of vinyl halides via carbozincation of acetylenic sulfones followed by halogenation // Journal of Organometallic Chemistry. 2009. V. 694. P. 258–2262.
5. Stüdemann T., Ibrahim-Ouali M., Knochel P. A nickel-catalyzed carbozincation of aryl-substituted alkynes // Tetrahedron. 1998. V. 54. P. 1299–1316.
6. Nishikawa T., Yorimitsu H., Oshima K. Cobalt-catalyzed regio- and stereoselective allylzincation of 1-phenyl-1-alkynes // Synlett. 2004 (9). P. 1573–1574.
7. Dilman A. D., Levin V. V. Advances in the chemistry of organozinc reagents // Tetrahedron Letters. 2016. V. 57. P. 3986–3992.
8. Rezaei H., Marek I., Normant J. F. Diastereoselective carbozincation of propargylic amines // Tetrahedron. 2001. V. 57. P. 2477–2483.
9. Montchamp J.-L., Negishi E. Carbozincation of enynes catalyzed by titanium (IV) alkoxides and alkylmagnesium derivatives // J. Am. Chem. Soc. 1998. V. 120. P. 5345–5346.
10. Sklute G., Bolm G., Marek I. Regio- and stereoselective copper-catalyzed carbozincation reactions of alkynyl sulfoximines and sulfones // Organic Letters. 2007. V. 9. P. 1259–1261.

11. Xie M., Huang, X. Carbomagnesiation of acetylenic sulfones catalyzed by CuCN and its application in the stereoselective synthesis of polysubstituted vinyl sulfones // *Synlett*. 2003. V. 4. P. 477–480.
12. Xie M., Wang J., Gu X., Sun Y., Wang S. Highly regio- and stereoselective synthesis of tetrasubstituted olefins by the three-component tandem reaction of allylzinc bromide, acetylenic sulfone, and halohydrocarbon // *Organic Letters*. 2006. V. 8. P. 431–434.
13. Xie M., Lin G., Zhang J., Li M., Feng C. Regio- and stereoselective synthesis of tetrasubstituted allylic alcohols by three-component reaction of acetylenic sulfone, dialkylzinc, and aldehyde // *Journal of Organometallic Chemistry*. 2010. V. 695. P. 882–886.
14. Kinoshita S. Kinoshita H., Iwamura T., Watanabe S., Kataoka T. Chalcogenide-Lewis Acid Mediated Reactions of Electron-Deficient Alkynes with Aldehydes // *Chemistry – A European Journal*. 2003. V. 9. P. 1496–1502.
15. Gourdet B., Lam H. W. Stereoselective synthesis of multisubstituted enamides via rhodium-catalyzed carbozincation of ynamides // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. P. 3802–3803.
16. Kadikova R. N., Ramazanov I. R., Mozgovoï O. S., Gabdullin A. M., Dzhemilev U. M. 2-Zincoethylzincation of 2-alkynylamines and 1-alkynylphosphines catalyzed by titanium (IV) isopropoxide and ethylmagnesium bromide // *Synlett*. 2019. V. 30. P. 311–314.
17. Kadikova R. N., Ramazanov I. R., Gabdullin A. M., Mozgovoï O. S., Dzhemilev U. M. Carbozincation of Substituted 2-Alkynylamines, 1-Alkynylphosphines, 1-Alkynylphosphine Sulfides with Et₂Zn in the Presence of Catalytic System of Ti (O-*i* Pr)₄ and EtMgBr // *Catalysts*. 2019. V. 9. P. 1022-1033.
18. Kadikova R. N., Ramazanov I. R., Gabdullin A. M., Mozgovoï O. S., Dzhemilev U. M. Synthesis of heteroatom-containing pyrrolidine derivatives based on Ti (O-*i* Pr)₄ and EtMgBr-catalyzed carbocyclization of allylpropargyl amines with Et₂Zn // *RSC advances*. 2020. V. 10. P. 17881–17891.
19. Davis M., Deady L. W., Finch A. J., Smith J. F. Some reaction of Grignard reagents with chloroform and carbon tetrachloride in the presence of cyclohexene // *Tetrahedron*. 1973. V. 29. P. 349–352. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)93300-9.
20. Gartia Y., Biswas A., Stadler M., Nasini U. B., Ghosh A. Cross coupling reactions of multiple CCl bonds of polychlorinated solvents with Grignard reagent using a pincer nickel complex // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2012, 363–364, 322–327. DOI: 10.1016/j.molcata.2012.07.007.
21. Berding J., Lutz M., Anthony L. S., Bouwman E. Synthesis of Novel Chelating Benzimidazole-Based Carbenes and Their Nickel(II) Complexes: Activity in the Kumada Coupling Reaction // *Organometallics*. 2009. V.28, Is. 6. P. 1845–1854.

Study of the Effect of Solvent Nature on Ti-Mg-Catalyzed Heterocyclization of *N*-Benzyl-*N*-(but-3-en-1-yl)hept-2-yn-1-amine with Et₂Zn

A. M. Gabdullin*, R. N. Kadikova, I. R. Ramazanov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

*Email: saogabdullinsao@gmail.com

It was found that heterocyclization of *N*-benzyl-*N*-(but-3-en-1-yl)hept-2-yn-1-amine under conditions of Ti-Mg-catalyzed organozinc synthesis is completely inhibited in solvents such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, triethylamine, 1,2-dichloroethane and chloroform. A probable mechanism of the carbozincation reaction of *N*-homoallyl-substituted propargylamine is proposed.

Keywords: *N*-homoallyl-substituted 2-alkynylamines, carbozincation, diethylzinc, heterocyclization, ethylmagnesium bromide, tetraisopropoxytitanium