

DOI: 10.15643/swipc-2024-8

# Ti-Mg-Катализируемая гетероциклизация N-бензил-N-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина под действием Et<sub>2</sub>Zn

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 Ti-Mg-катализируемая реакция N-бензил-N-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина с Et<sub>2</sub>Zn сопровождается регио- и стереоселективным образованием (Z)-1-бензил-4-метил-3-пентилиденпиперидина.

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

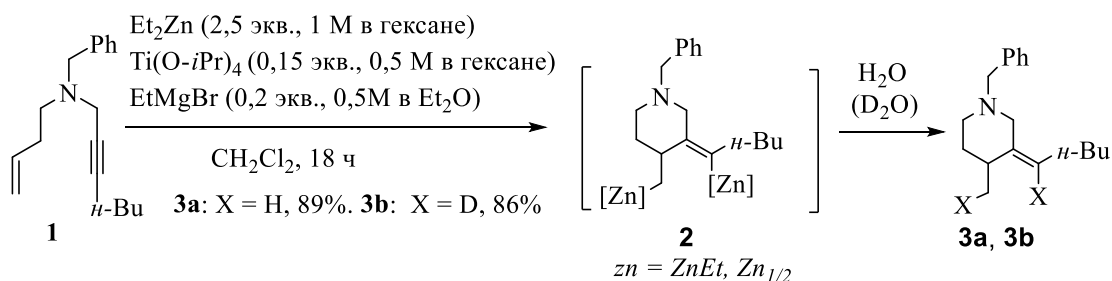
Реакция карбоцинкарования алкинов является эффективным инструментом создания углерод-углеродной связи, позволяющим осуществлять высокоселективное получение ди-, три- и тетразамещенных олефинов [1–9]. Возможность карбометаллирования широкого спектра функционально замещенных ацетиленов является одной из отличительных характеристик реакции карбоцинкарования ацетиленов [10–14]. Толерантность цинкорганических реагентов к присутствию различных по природе гетерофункциональных заместителей в структуре ацетиленовых молекул демонстрируется множеством примеров получения функционализированных олефинов на основе реакций карбоцинкарования ацетиленов в присутствии соединений переходных металлов [7,15]. На сегодняшний день нами также продемонстрирована высокая эффективность Ti-Mg- и Ti-Zr-катализируемых реакций карбоцинкарования алкинов для получения замещенных (1Z)-алкенилфосфороксидов [16], (1Z)-алкенилфосфорсульфидов [17], и (2Z)-алкениламинов [18,19] линейного и циклического строения. Таким образом, реакция карбоцинкарования ацетиленов является привлекательным инструментом для конструирования различных по природе олефиновых соединений. Особое внимание заслуживает реакция карбоцинкарования ениновых молекул, так как позволяет осуществить селективное

получение гетероциклических соединений. Ранее нами было показано, что Ti-Mg-катализируемая реакция *N*-аллилзамещенных 2-алкиниламинов с Et<sub>2</sub>Zn приводит к регио- и стереоселективному образованию *Z*-метиленипирролидинов [18].

В настоящей работе представлены первые результаты изучения гетероциклизации *N*-гомоаллилзамещенных 2-алкиниламинов с образованием (*Z*)-метиленипиперидинов на примере модельной Ti-Mg-катализируемой реакции карбоцинирования *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина с Et<sub>2</sub>Zn. Пяти- и шестичленные азотсодержащие гетероциклы являются широко распространенными структурными элементами множества природных и биологически активных соединений, таких как пирролизидиновые алкалоиды [20], карбапенемы [21]. В связи с этим, разработка новых эффективных методов получения азотсодержащих гетероциклов является важной задачей.

Установлено, что реакция *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина **1** с 2,5 экв. Et<sub>2</sub>Zn (1 М раствор в гексане) в присутствии 15 мол. % Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub> (0,5 М в гексане) и 20 мол. % EtMgBr (0,5 М в Et<sub>2</sub>O) в растворе хлористого метилена приводит к регио- и стереоселективному образованию (*Z*)-1-бензил-4-метил-3-пентилиденпиперидина **3a** с выходом 89% (схема 1). Структура образующегося замещенного пиперидина также установлена с помощью 1D- и 2D-ЯМР спектроскопии продукта дейтеролиза **3b**.

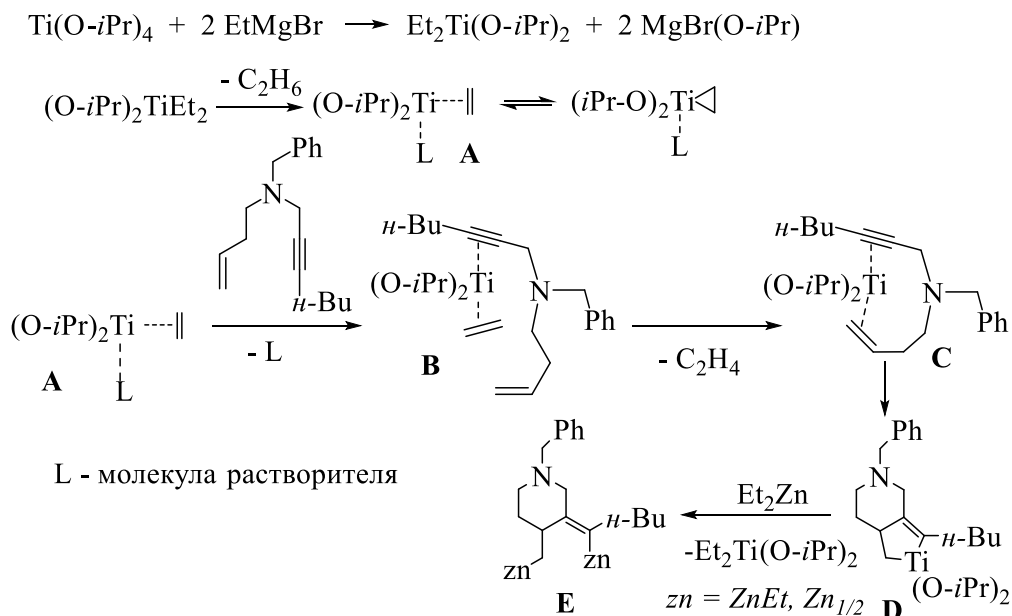
Схема 1



Из полученных данных дейтеролиза следует, что образующееся в ходе реакции промежуточное металлоорганическое соединение **2** содержит дицинкорганический структурный фрагмент с двумя высокоактивными металл-углеродными связями. Согласно предложенной нами схеме реакции (схема 2), реакция лигандного обмена между Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub> и EtMgBr дает (O-*i*Pr)<sub>2</sub>TiEt<sub>2</sub>, который превращается в титан(II)-этиленовый комплекс **A** (или титанацетилпропановый интермедиат). Последовательное вытеснение енином **1** молекул растворителя и этилена из координационной сферы атома титана приводит к образованию интермедиатных комплексов **B** и **C**. Последующее сочетание ацетиленового и этиленового фрагментов молекулы енина **1** дает титанацетилпропановый комплекс **D**, который после переметаллирования с помощью Et<sub>2</sub>Zn превращается в цинкорганический комплекс **E**. Дейтеролиз (или гидролиз) последнего приводит к образованию пиперидинового производного **3**. Таким образом, нами впервые осуществлена Ti-Mg-катализируемая

гетероциклизация *N*-бензил-*N*-(бут-3-ен-1-ил)гепт-2-ин-1-амина с помощью Et<sub>2</sub>Zn с регио- и стереоселективным образованием (*Z*)-1-бензил-4-метил-3-пентилиденпиперидина.

Схема 2



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

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

## Литература

1. Fallis A. G., Forgiione, 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 Et<sub>2</sub>Zn in the Presence of Catalytic System of Ti (O-i Pr)<sub>4</sub> 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)<sub>4</sub> and EtMgBr-catalyzed carbocyclization of allylpropargyl amines with Et<sub>2</sub>Zn // *RSC advances* // 2020. V. 10. P. 17881–17891.
19. Kadikova R. N., Ramazanov I. R., Gabdullin A. M., Mozgovoï O. S., Dzhemilev U. M. Niobium- and zirconium-catalyzed reactions of substituted 2 alkynylamines with Et<sub>2</sub>Zn // *RSC advances*. 2021. V. 11. P. 4631–4638.
20. Warren F. L. Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products/Progres dans la Chimie des Substances Organiques Naturell• es 2012. V. 12. P. 198.
21. Albers-Schoenberg G., Arison B. H., Hensens O. D., Hirshfield J., Hoogsteen K., Kaczka E. A., Rhodes R. E., Kahan J. S., Kahan F. M. Structure and absolute configuration of thienamycin // *Journal of the American Chemical Society*. 1978. V. 100. P. 6491–6499.

---

# Ti-Mg-Catalyzed Heterocyclization of *N*-Benzyl-*N*-(but-3-en-1-yl)hept-2-yn-1-amine by Et<sub>2</sub>Zn

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 Ti-Mg-catalyzed reaction of *N*-benzyl-*N*-(but-3-en-1-yl)hept-2-yn-1-amine with Et<sub>2</sub>Zn is accompanied by regio- and stereoselective formation of (*Z*)-1-benzyl-4-methyl-3-pentylidenepiperidine.

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