

DOI: 10.15643/swipc-2024-20

Медь-катализируемый синтез тетразамещенных пропаргиламинов реакцией ацетиленов с аминами и кетонами в присутствии триизобутилалюминия

И. Р. Рамазанов*, А. В. Ярославова, Ф. Т. Садыкова,
К. С. Фролова, Т. П. Зосим

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141

*Email: iramazan@inbox.ru

Впервые была осуществлена KA2 реакция при комнатной температуре в условиях медного катализа. Алкил- и арилзамещенные терминальные алкины, вторичные амины и кетоны реагировали в мягких условиях в присутствии 0,6 эквивалентов триизобутилалюминия и 30 мольных % CuI в дихлорметане, давая тетразамещенные пропаргиламины с хорошим выходом.

Ключевые слова: амины, ацетилены, KA2 реакция, кетоны, медный катализ, тетразамещенные пропаргиламины

Трехкомпонентная конденсация кетонов, алкинов и аминов (реакция KA2) представляет собой наиболее прямой подход к получению тетразамещенных пропаргиламинов, которые являются важными строительными блоками для фармакологически значимых соединений [1]. В отличие от альдегидов, реакция с кетонами требует более жестких условий [2-4]. Обычно конденсация проводится при температурах выше 100 °C (или в условиях микроволнового облучения) в присутствии катализаторов на основе меди, цинка и марганца в толуоле или без растворителя [5-8]. Использование AuBr₃ вместо солей меди позволяет снизить температуру реакции до 60 °C для конденсации вторичных аминов, кетонов и фенилацетилена при условии избытка кетона и алкина [9]. Таким образом, KA2 реакции остаются синтетической проблемой. В то же время, недавно нами было обнаружено активирующее действие триалкилалюминия на каталитическую активность солей меди [10]. Мы полагаем, что одним из основных факторов такой активации

является способность металлоорганического соединения способствовать ионизации галогенида переходного металла, образуя активный ионный комплекс. В этой связи нами была изучена реакция катализируемой медью трехкомпонентной конденсации кетонов, алкинов и аминов в присутствии $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ (ТИБА).

Мы обнаружили, что реакция 1-октина с 1 эквивалентом циклогексанона и 1 эквивалентом пиперидина в присутствии 0,3 эквивалента CuI и 0,6 эквивалента ТИБА в дихлорметане при комнатной температуре в течение 6 часов приводит к образованию 1-(1-(окт-1-инил)циклогексил)пиперидина **1a** с выходом 78 % (таблица 1). Через 18 часов содержание тетразамещенного пропаргиламина существенно не изменялось. Реакционная смесь не содержит продукта димеризации терминального алкина. Реакция с CuCl в качестве катализатора проходила аналогичным образом. Хорошие результаты были получены при использовании дихлорэтана вместо дихлорметана в качестве растворителя. Очевидно, что металлоорганическое соединение (ТИБА) способствует ионизации иодида меди, образуя активный ионный комплекс. В этой связи выбор дихлорметана в качестве растворителя вполне обоснован. Дихлорметан облегчает ионизацию полученного комплекса, не сильно снижая активность ионов меди. При использовании гексана, толуола или ДМФА вместо дихлорметана, тетразамещенный пропаргиламин образовывался в следовых количествах через 18 часов. В эфирных растворителях (диэтиловый эфир, ТГФ, 1,4-диоксан) или ДМСО реакция также не проходит. При замене $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ на Et_3Al выход пропаргиламина падал до 55 %. В этом случае мы наблюдали образование побочных продуктов, связанных, по-видимому, с алкилированием циклогексанона и промежуточных соединений типа кетимина. При использовании галогенидов алюминия (EtAlCl_2 , Et_2AlCl , $i\text{-Bu}_2\text{AlCl}$) вместо $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ аминотетразамещение 1-октина не проходит. Добавление 0,6 эквивалентов AlCl_3 или InCl_3 к 0,6 эквивалентам ТИБА также не приводит к образованию замещенного пропаргиламина даже при 40 °С в течение 12 часов. По-видимому, использование более сильных кислот Льюиса в изучаемой реакции приводит к связыванию аминов и/или интермедиатов типа кетимина. Кроме того, известно, что сам циклогексанон легко превращается в продукты конденсации в присутствии сильных кислот Льюиса. Использование более одного эквивалента ТИБА также приводит к снижению выхода тетразамещенного пропаргиламина из-за образования побочных продуктов.

Таблица 1. Синтез тетразамещенных пропаргиламинов

$$\text{R}^1\text{-}\equiv + \text{R}^2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-R}^3 + \text{R}^4\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}\text{-R}^5 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 21\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{ ч}]{\text{CuI (0.3 экв.)}, i\text{-Bu}_3\text{Al (0.6 экв.)}} \text{R}^1\text{-}\equiv\text{-}\overset{\text{R}^4\text{-R}^5}{\underset{\text{R}^3}{\text{N}}}\text{-R}^2 \quad \mathbf{1a-3}$$

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход продукта, %
1a	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₄ -		78
1б	Ph	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₄ -		71
1в	Ph	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₅ -		70
1г	Ph	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₅ -		68
1д	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	-(CH ₂) ₅ -		-(CH ₂) ₅ -		82
1е	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₄ -		88
1ж	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Me	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	-(CH ₂) ₄ -		62
1з	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -		69

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

- Zorba L. P., Vougioukalakis G. C. The Ketone-Amine-Alkyne (KA2) coupling reaction: Transition metal-catalyzed synthesis of quaternary propargylamines // Coordination Chemistry Reviews. 2021. Vol. 429. P. 213603.
- Pereshivko O. P., Peshkov V. A., Van der Eycken E. V. Unprecedented Cu (I)-catalyzed microwave-assisted three-component coupling of a ketone, an alkyne, and a primary amine // Org. Lett. 2010. Vol. 12, № 11. P. 2638-2641.
- Neofotistos S. P., Tzouras N. V., Pauze M., Gómez-Bengoia E., Vougioukalakis G. C. Manganese-Catalyzed Multicomponent Synthesis of Tetrasubstituted Propargylamines: System Development and Theoretical Study // Advanced Synthesis & Catalysis. 2020. Vol. 362, № 13. P. 3872-85.
- Schlimpen F., Plaçais C., Starck E., Bénétiau V., Pale P., Chassaing S. α -Tertiary Propargylamine Synthesis via KA2-Type Coupling Reactions under Solvent-Free CuI-Zeolite Catalysis // J. Org. Chem. 2021. Vol. 86, № 23. P. 16593–16613.
- Pierce C. J., Larsen C. H. Copper (II) catalysis provides cyclohexanone-derived propargylamines free of solvent or excess starting materials: sole by-product is water // Green Chemistry. 2012. Vol. 14, № 10. P. 2672-2676.

6. Palchak Z. L., Lussier D. J., Pierce C. J., Larsen C. H. Synthesis of tetrasubstituted propargylamines from cyclohexanone by solvent-free copper (II) catalysis // *Green Chemistry*. 2015. Vol. 17, № 3. P. 1802-1810.
7. Meyet C. E., Pierce C. J., Larsen C. H. // A single Cu (II) catalyst for the three-component coupling of diverse nitrogen sources with aldehydes and alkynes // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14, № 4. P. 964-967.
8. Tzouras N. V., Neofotistos S. P., Vougioukalakis G. C. Zn-Catalyzed Multicomponent KA2 Coupling: One-Pot Assembly of Propargylamines Bearing Tetrasubstituted Carbon Centers // *ACS Omega*. 2019. Vol. 4, № 6. P. 10279–10292.
9. Cheng M., Zhang Q., Hu X. Y., Li B. G., Ji J. X., Chan A. S. C. Gold-Catalyzed Direct Intermolecular Coupling of Ketones, Secondary Amines, and Alkynes: A Facile and Versatile Access to Propargylic Amines Containing a Quaternary Carbon Center // *Adv. Synth. Catal.* 2011. Vol. 353, № 8. P. 1274-1278.
10. Sadykova F. T., Zosim T. P., Ramazanov I. R., Dzhemilev U. M. Transition metal halide promoted hydride transfer in *N,N*-diisoalkyl-*N*-propargylamine // *Mendeleev Communications*. 2021. Vol. 31, № 1. P. 46-47.
11. Crabbe P., Fillion H., Andre D., Luche J.-L. Efficient homologation of acetylenes to allenes // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979. № 19. P. 859–860.
12. Shaibakova M. G., Titova I. G., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. *N,N,N,N*-tetramethylmethanediamine— A new reagent for aminomethylation of acetylenes // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2008. Vol. 44, № 8. P. 1126-1129.

Copper-catalyzed synthesis of tetrasubstituted propargylamines by the reaction of acetylenes with amines and ketones in the presence of triisobutylaluminum

I. R. Ramazanov,* A. V. Yaroslavova,
F. T. Sadykova, K. S. Frolova, T. P. Zosim

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

*Email: iramazan@inbox.ru

The KA2 reaction was carried out at room temperature under copper catalysis. Alkyl and aryl substituted terminal alkynes, secondary amines and ketones were reacted under mild conditions in the presence of 0.6 equivalents of triisobutylaluminum and 30 mol% CuI in dichloromethane to afford tetrasubstituted propargylamines in good yield.

Keywords: acetylenes, amines, copper catalysis, KA2 reaction, ketones, tetrasubstituted propargylamines