

На правах рукописи

ГАБДУЛЛИН АЗАТ МУНАВАРОВИЧ



**КАРБОЦИНКИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ
АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ
КАТАЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ
ГРУППЫ IVB И VB**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание
ученой степени кандидата химических наук

Уфа – 2023

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук».

Научный руководитель **Кадикова Рита Назифовна**
кандидат химических наук
старший научный сотрудник

Официальные
оппоненты: **Асаченко Андрей Федорович**
доктор химических наук
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Ордена Трудового Красного
Знамени Институт нефтехимического синтеза им.
А.В. Топчиева Российской академии наук/
заведующий лабораторией органического катализа

Любов Дмитрий Михайлович
кандидат химических наук
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт металлоорганической
химии им. Г.А. Разуваева Российской академии
наук/ старший научный сотрудник лаборатории
металлокомплексного катализа

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт
элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова» Российской академии наук,
г. Москва

Защита диссертационной работы состоится «19» июня 2023 г. в 10:30 на заседании диссертационного совета 24.2.428.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Карбометаллирование ацетиленовых соединений является одним из эффективных инструментов селективного синтеза три- и тетразамещенных олефинов различного строения. Регио- и стереоселективный синтез полизамещенных олефинов является одной из важнейших задач современного органического синтеза. Такие классические методы получения олефиновых соединений, как олефинирование по Виттигу, реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса, реакция Макмурри и др. нашли широкое применение в синтезе полизамещенных олефинов. Однако вопрос о контроле стереохимии реакций синтеза олефинов остается открытым, особенно для получения тетразамещенных олефинов. В этой связи следует отметить особую роль реакций карбометаллирования, которые в большинстве случаев являются эффективным способом стереоселективного получения полизамещенных алкенилметаллов, гидролиз которых приводит к образованию целевых олефинов. Несомненно, что металлоорганические реагенты представляют собой большой интерес для построения сложных органических молекул, поскольку позволяют значительно сократить синтетический путь, исключая стадии защиты функциональных групп, а также различные трансформации гетероатомных функций. Еще одним достоинством реакций карбометаллирования является возможность получения полифункциональных соединений различного строения на основе широкого спектра трансформаций образующихся *in situ* высокоактивных металлоорганических интермедиатов.

Среди множества известных металлоорганических реагентов для карбометаллирования ацетиленовых соединений особое место занимают цинкорганические реагенты. Карбоцинкирование функционально замещенных ацетиленов, а также реакции нефункционализированных алкинов с гетероатомсодержащими цинкорганическими реагентами являются привлекательным подходом для одnoreакторного превращения ацетиленов в функционализированные олефины различного строения. Одним из главных преимуществ цинкорганических реагентов для построения функционально замещенных олефиновых соединений является высокая толерантность атома цинка к присутствию гетерофункциональных заместителей. Однако, несмотря на широкий спектр известных в литературе методов цинкорганического синтеза олефинов из ацетиленов, карбоцинкирование алкиниламинов ограничивается реакциями аллил- и арилцинкирования. Что касается *P*- и *Se*-содержащих ацетиленов, то в литературе отсутствуют примеры карбоцинкирования алкинилфосфинов и селенидов.

На сегодняшний день спектр реакций ацетиленов с цинкорганическими реагентами предстален алкил-, аллил- и арилцинкированием, а также 2-цинкоэтилцинкированием тройной связи. Если такие классические варианты карбоцинкирования, как алкил-, аллил- и арилцинкирование сопровождаются генерацией 1-алкенилцинкорганического интермедиата, то 2-цинкоэтилцинкирование позволяет генерировать дицинкорганический структурный фрагмент с двумя высокоактивными металл-углеродными

связями. Однако в литературе сообщается лишь о единственном примере Zr-катализируемого 2-цинкоэтилцинкирования децина-5. 2-Цинкоэтилцинкирование функционально замещенных ацетиленов вызывает особый интерес, так как позволяет получать новые классы гетероатомзамещенных цинкорганических соединений, которые могут являться синтонами для синтеза широкого спектра практически важных олефиновых соединений различного строения. Таким образом, реакция 2-цинкоэтилцинкирования требует изучения границ применения и ее механизма.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование, направленное на разработку однореакторных методов получения функционально замещенных олефинов на основе реакции 2-цинкоэтилцинкирования ацетиленовых соединений, является важным и актуальным.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №18-03-00817) и Российского научного фонда (грант №19-73-10113).

Степень разработанности темы исследования. Карбометаллирование ацетиленов является эффективным инструментом регио- и стереоселективного синтеза три- и тетразамещенных олефинов. Среди таких широко распространенных методов карбометаллирования тройной связи, как Zr-катализируемое метилалюминирование ацетиленов по Негиши и реакция Джемилева карбоцинкирование ацетиленов является наиболее эффективным методом синтеза функционально замещенных олефинов. Успех использования реакции карбоцинкирования для карбометаллирования функционально замещенных ацетиленов обусловлен толерантностью цинкорганических реагентов к присутствию гетерофункциональной группы в структуре алкинового субстрата. Поэтому разработка новых селективных методов карбоцинкирования функционализированных ацетиленов остается актуальной задачей, а вовлечение в реакцию 2-цинкоэтилцинкирования новых субстратов позволит расширить синтетический потенциал реакции.

Цель исследования. Разработка селективных методов получения функционально замещенных олефиновых соединений реакцией карбоцинкирования гетероатомзамещенных ацетиленов под действием катализаторов на основе переходных металлов группы IVB и VB.

Задачи исследования. В рамках диссертационной работы определены следующие наиболее важные задачи:

- разработка однореакторных методов синтеза замещенных 2-алкениламинов и 1-алкенилфосфинов на основе $Ti(O-iPr)_4-EtMgBr$ - и Cr_2ZrCl_2 -катализируемых реакций 2-цинкоэтилцинкирования пропаргиламинов и алкинилфосфинов с помощью Et_2Zn ;
- изучение $Ti(O-iPr)_4-EtMgBr$ -катализируемых реакций 1-алкинилфосфорсульфидов и 1-алкинилфосфороксидов с Et_2Zn ;
- осуществление $Ti(O-iPr)_4-EtMgBr$ -катализируемой реакции карбоцинкирования функционализированных *N*-аллилзамещенных 2-алкиниламинов с помощью Et_2Zn ;
- изучение $NbCl_5-EtMgBr$ -катализируемой реакции 2-алкиниламинов с Et_2Zn ;

- разработка селективных методов восстановления замещенных алкиниламинов и алкинилолов различного строения под действием системы реагентов NbCl₅-Mg;
- изучение реакции 2-алкиниламинов с метансульфонилхлоридом в присутствии системы реагентов NbCl₅-Mg.

Научная новизна. В результате изучения Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr- и Cp₂ZrCl₂-катализируемых реакций 2-цинкоэтилцинкирования пропаргиламинов и алкинилфосфинов с помощью Et₂Zn разработаны регио- и стереоселективные методы синтеза замещенных 2-алкениламинов и 1-алкенилфосфинов с *Z*-конфигурацией двойной связи.

Разработан регио- и стереоселективный метод синтеза (1*Z*)-алкенилфосфорсульфидов на основе Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемой реакции этилцинкирования 1-алкинилфосфор-сульфидов с помощью Et₂Zn.

Впервые предложен эффективный метод синтеза функционально замещенных метиленипирролидинов на основе Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемой реакции карбоцинкирования *N*-аллилзамещенных 2-алкиниламинов с помощью Et₂Zn.

Разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза дииодпроизводных кислородсодержащих пирролидин-2-онов на основе реакции иодиолиза цинкорганических интермедиатов, образующихся *in situ* Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемой циклизацией *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов с помощью Et₂Zn.

Впервые осуществлено NbCl₅-EtMgBr-катализируемое восстановление 2-алкиниламинов с помощью Et₂Zn с селективным получением (2*Z*)-пропениламинов.

В результате выполнения диссертационной работы реализовано селективное восстановление замещенных 2-алкиниламинов и 3-алкинилолов до (2*Z*)-алкениламинов и (3*Z*)-алкенилолов под действием системы реагентов NbCl₅-Mg.

В результате изучения реакции 2-алкиниламинов с метансульфонилхлоридом в присутствии стехиометрических количеств хлорида ниобия (V) и металлического магния в растворе толуола, разработан регио- и стереоселективный метод получения азотсодержащих *E*-β-хлорвинилсульфидов.

Теоретическая значимость заключается в осуществлении реакций карбоцинкирования функционально замещенных ацетиленовых соединений с помощью Et₂Zn под действием катализаторов на основе переходных металлов группы IVB и VB. В результате проведенных исследований 2-цинкоэтилцинкирования 1-алкинилфосфинов и 2-алкинил-аминов, а также этилцинкирования 1-алкинилфосфорсульфидов с помощью Et₂Zn в присутствии каталитических систем Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr и Cp₂ZrCl₂-EtMgBr разработаны эффективные способы синтеза 1-алкенилфосфинов, фосфорсульфидов и аллиламинов с *Z*-конфигурацией двойной связи. В результате проведенного исследования обнаружено, что система реагентов NbCl₅-Mg, а также NbCl₅-EtMgBr-Et₂Zn позволяют осуществить регио- и стереоселективное восстановление тройной связи таких функционально замещенных ацетиленов,

как алкиниламины и спирты до соответствующих азот- и кислородсодержащих олефиновых соединений с *Z*-конфигурацией двойной связи. Разработанный в ходе исследования регио- и стереоселективный метод получения азотсодержащих *E*- β -хлорвинилсульфидов на основе реакции 2-алкиниламинов с метансульфонилхлоридом в присутствии стехиометрических количеств хлорида ниобия (V) и металлического магния в растворе толуола указывает на образование парамагнитных комплексов ниобия. Обнаруженная находка может служить основой для разработки новой методологии синтеза полизамещенных олефинов с использованием реакции восстановительного сочетания карбонильных соединений под действием парамагнитных комплексов ниобия.

Практическая значимость работы заключается в разработке одnoreакторных селективных методов превращения ацетиленов в азот-, фосфор- и кислородсодержащие олефины в условиях металлокомплексного катализа. Дальнейшие трансформации образующиеся *in situ* функционально замещенных 1-алкенилцинкорганических интермедиатов под действием электрофильных реагентов могут лежать в основе разработки одnoreакторной методологии синтеза полифункционализированных олефиновых соединений различного строения. Разработанный в ходе выполнения диссертационного исследования селективный метод синтеза гетероатомсодержащих пирролидиновых производных на основе Ti-Mg-катализируемого карбоцинкирования *N*-аллил-2-алкиниламинов может являться эффективным инструментом для построения азотсодержащих гетероциклов различного строения в условиях цинкорганического синтеза. Обнаруженное селективное превращение *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов в диодзамещенные пирролидин-2-оны в условиях реакции иодиолиза продуктов карбоцинкирования азотсодержащих 1,6-енинов может быть основой для создания эффективной методологии построения функционально замещенных циклических амидов различного строения, обладающих широким спектром практического применения.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач использованы современные методы металлокомплексного катализа, классические методы исследования и установления строения органических соединений (газожидкостная хроматография, одномерная (^1H и ^{13}C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерная (HSQC, HMBC) спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, монокристаллическая рентгеновская дифракция, элементный анализ).

Положения, выносимые на защиту.

1. Регио- и стереоселективные методы синтеза замещенных 2-алкиниламинов и 1-алкенил-фосфинов с помощью $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4\text{-EtMgBr}$ - и $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-EtMgBr}$ -катализируемых реакций 2-цинкоэтилцинкирования пропаргиламинов и алкинилфосфинов с помощью Et_2Zn .
2. Регио- и стереоселективное $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4\text{-EtMgBr}$ -катализируемое этилцинкирование 1-алкенилфосфорсульфидов с помощью Et_2Zn .
3. Селективный синтез (2*Z*)-пропениламинов на основе $\text{NbCl}_5\text{-EtMgBr}$ -катализируемой реакции восстановления 2-алкиниламинов с помощью Et_2Zn .

4. Регио- и стереоселективный метод восстановления замещенных 2-алкиниламинов и 3-алкинилолов до (2*Z*)-алкениламинов и (3*Z*)-алкенилолов под действием системы реагентов NbCl₅-Mg.
5. Эффективный метод синтеза функционально замещенных метиленипирролидинов на основе Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемой реакции карбоцинирования *N*-аллилзамещенных 2-алкиниламинов с помощью Et₂Zn.
6. Эффективный одnoreакторный метод синтеза дииодпроизводных кислородсодержащих пирролидин-2-онов на основе реакции иодиолиза циклокарбонильных интермедиатов, образующихся *in situ* на основе Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемого карбоцинирования *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов с помощью Et₂Zn.
7. Регио- и стереоселективный метод получения азотсодержащих *E*-β-хлорвинилсульфидов на основе реакции 2-алкиниламинов с метансульфонилхлоридом под действием системы реагентов NbCl₅-Mg.

Степень достоверности и апробация результатов.

Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате применения для идентификации продуктов реакций и исходных веществ одномерной (¹H и ¹³C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектроскопии, ИК-спектроскопии, РСА анализа.

Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на III Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (г. Екатеринбург, 2019 г.); на XI Международной конференции молодых ученых по химии «МЕНДЕЛЕЕВ – 2019» (г. Санкт-Петербург, 2019); на XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); на Марковниковском съезде по органической химии (г. Москва – г. Казань, 2019 г.); на Международной научной конференции. Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии (г. Екатеринбург, 2020 г.); на VIII Всероссийской конференции «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды, посвященной 60-летию ПАО «Химпром» (г. Чебоксары, 2020 г.); на IV Российском конгрессе по катализу «РОСКАТАЛИЗ» (г. Казань, 2021 г.); the 25th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry – 2021; ChemRxiv, 2021.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, включает 104 схемы, 1 рисунок и 2 таблицы. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (184 наименования).

Автор выражает глубокую благодарность члену-корреспонденту РАН У. М. Джемилеву за постановку задачи и выбор направления исследования, д.х.н., проф. РАН И. Р. Рамазанову за постоянную поддержку в ходе выполнения работы, за проведение квантово-химических исследований и обсуждение полученных результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** представлена актуальность направления диссертационного исследования и сформулированы цель и задачи работы. В **1-ой главе** приведены сведения о карбоцинкаровании ацетиленов под действием комплексов переходных металлов. **2-ая глава** посвящена изучению реакции карбоцинкарования *N*- и *P*-содержащих ацетиленов под действием катализаторов на основе переходных металлов IV и V группы. В **3-ей главе** приведены методики Ti-Mg- и Zr-Mg-катализируемого карбоцинкарования алкиниламинов, фосфинов и фосфорсульфидов, результаты изучения Nb-Mg-катализируемого восстановления пропаргиламинов с помощью Et₂Zn, методика восстановления алкиниламинов и гомопротаргилловых спиртов с помощью системы реагентов NbCl₅-Mg, а также условия реакции хлортиолирования пропаргиламинов с помощью метансульфонилхлорида. В **3-ей главе** представлены данные одномерной (¹H и ¹³C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии синтезированных соединений.

1 Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемая реакция карбоцинкарования пропаргиламинов с помощью Et₂Zn

Реализацию диссертационного исследования начали с изучения Ti-Mg-катализируемой реакции пропаргиламинов с Et₂Zn. Было показано, что реакция пропаргиламинов **1** с 2,5 экв. Et₂Zn в присутствии 10 мол. % Ti(O-*i*Pr)₄ и 20 мол. % EtMgBr за 18 ч после дейтеролиза, гидролиза или иодиолиза дает (2*Z*)-аллиламины **3,4,5** (Схема 1).

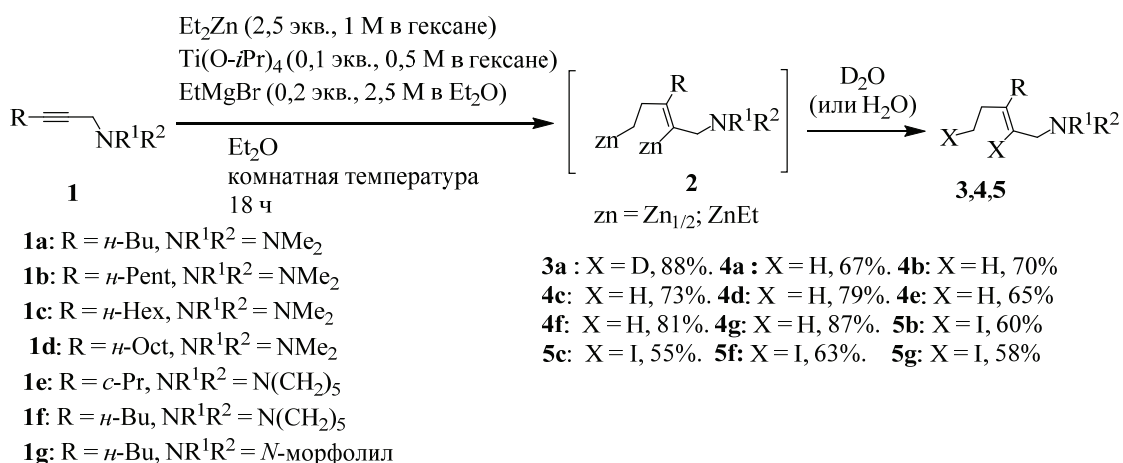


Схема 1

Установлено, что 2-цинкоэтилцинкирование *N,N*-диметилгепт-2-ин-1-амина **1a** проходит одинаково эффективно в анизоле, CH₂Cl₂, гексане, бензоле и толуоле (Схема 2). В то же время, **1a** оказался инертным при проведении реакции в тетрагидрофуране, 1,4-диоксане, 1,2-диметоксиэтаноле, 1,2-дихлорэтаноле, CHCl₃ и NEt₃.

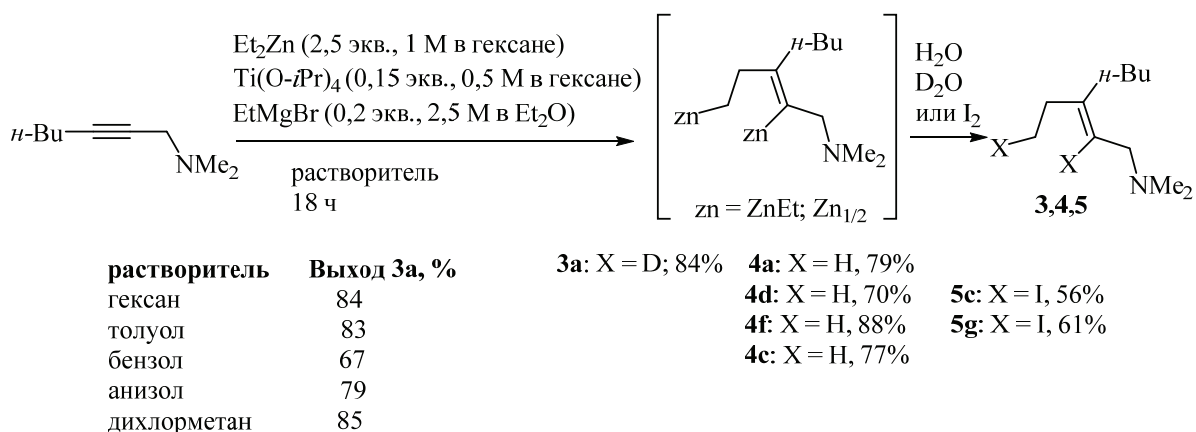


Схема 2

При карбоцинкации *N,N,N',N'*-тетраметилдека-2,8-диин-1,10-диамина после дейтеролиза или гидролиза образуется *бис*-алкилиденное производное циклогексана **6** и **7** (Схема 3).

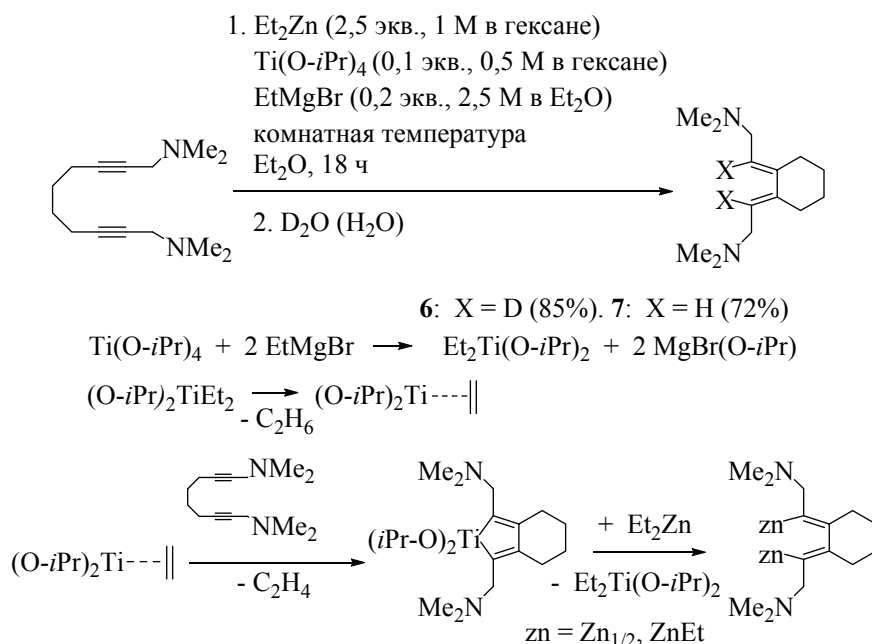


Схема 3

Согласно предполагаемой схеме 3 при взаимодействии $\text{Ti(O-}i\text{Pr)}_4$ с EtMgBr может генерироваться диизопропоксититанэтиленовый комплекс. При внедрении по Ti-C связи данного комплекса одной из ацетиленовых связей диина происходит вытеснение этилена из координационной сферы атома титана и восстановительное сочетание двух ацетиленовых фрагментов с образованием титанацклопентадиена, последующее переметаллирование в каталитическом цикле и дейтеролиз (или гидролиз) которого приводят к образованию **6** (и **7**).

Реакция карбоцинкации фенилзамещенных пропаргиламинов **8** проходит с образованием смеси региоизомеров **9,10** и **9',10'** (Схема 4).

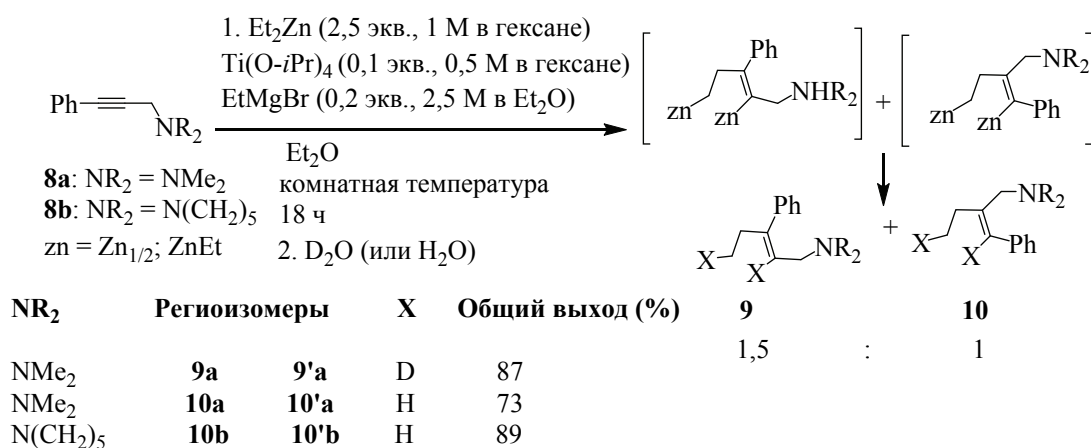


Схема 4

В результате проведенного исследования нами разработан селективный метод получения (2*Z*)-алкениламинов на основе Ti-Mg-катализируемого 2-цинкоэтилцинкирования 2-алкиниламинов с помощью Et₂Zn.

2 Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемая реакция карбоцинирования 1-алкинилфосфинов с помощью Et₂Zn

Впервые окислительное сочетание этилена и гекс-1-ин-1-илдифенилфосфина на цирконоцене(II) с получением (*Z*)-(2-этилгекс-1-ен-1-ил)дифенилфосфина осуществлено Такахаши.¹ Как следует из литературного обзора в литературе отсутствуют примеры карбоцинирования 1-алкинилфосфинов. Нами установлено, что 2-цинкоэтилцинкирование 1-алкинилфосфинов **11** после дейтеролиза или гидролиза и последующего окисления с помощью H₂O₂ или S₈ дает соответствующие (1*Z*)-алкенилфосфороксиды **13,12** и фосфорсульфиды **14a,14b** (схема 5). Проведенное исследование демонстрирует высокую толерантность Et₂Zn по отношению к фосфиновой функции в реакции карбоцинирования алкинилфосфинов.

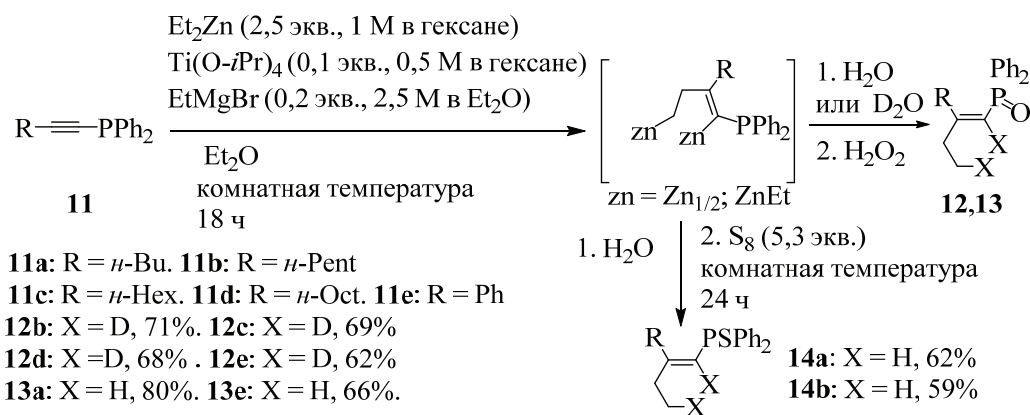


Схема 5

¹ Xia, Z. Selective preparation of 1,3-butadienyl phosphines, 1-iodo- and 1,4-diiodo-butadienyl phosphine oxides via zirconocene-mediated cross-coupling of alkynylphosphines / Z. Xia, W. Zhanga, T. Takahashi // Tetrahedron Lett. – 2004. – V. 45. – P. 2427-2429.

3 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4\text{-EtMgBr}$ -катализируемая реакция карбоцинирования 1-алкинилфосфорсульфидов с помощью Et_2Zn

В продолжение исследований карбоцинирования фосфорсодержащих ацетиленов в условиях титанмагниевого катализа изучено карбоцинирование гетероатомных производных алкинилфосфинов. Обнаружено, что реакция 1-алкинилфосфорсульфидов **15** с 2,5 экв. Et_2Zn в присутствии 15 мол. % $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ и 20 мол. % EtMgBr в растворе Et_2O при комнатной температуре за 18 часов после гидролиза или дейтеролиза дает (1*Z*)-алкенилфосфорсульфиды **17а-с**, **18а** (Схема 6).

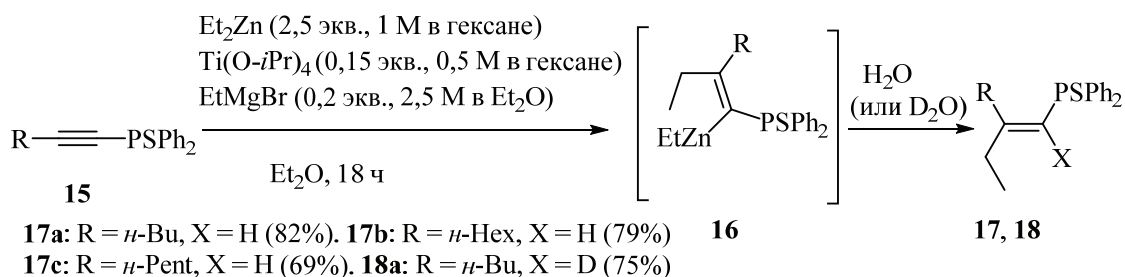


Схема 6

Согласно предлагаемой Схеме 7 лигандный обмен между $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ и EtMgBr дает нестабильный $(\text{O-}i\text{Pr})_2\text{TiEt}_2$, который далее в результате β -элиминирования атома водорода одной из этильных заместителей при атоме титана превращается в титанацклопропан.

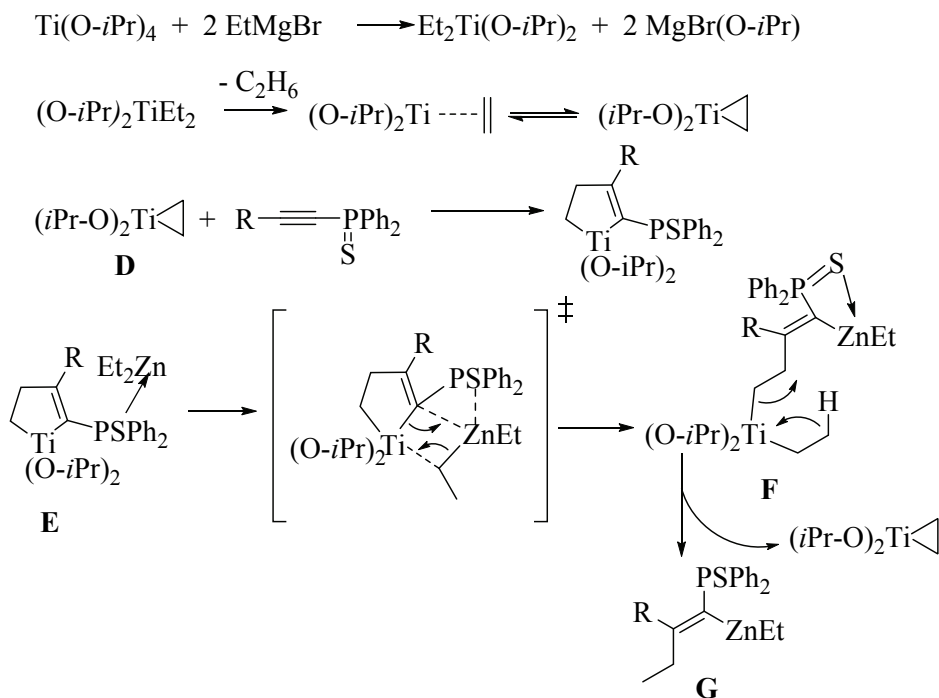


Схема 7

Дальнейшее внедрение 1-алкинилфосфорсульфида по Ti-C связи интермедиата **D** приводит к образованию титанацклопентена **E**. Лигандный обмен между интермедиатом **E** и молекулой Et₂Zn приводит к образованию биметаллического интермедиата **F**. Последующий перенос β-атома водорода этильной группы при атоме титана комплекса **F** приводит к регенерации титанацклопропана и формированию продукта этилцинкирования **G**.

Все наши попытки вовлечь в реакцию гепт-2-ин-1-ол, окт-3-ин-1-ол и (гепт-2-ин-1-илокси)бензол были безуспешны. Возможно, координация диизопророксититанэтиленового комплекса с кислородным атомом спиртовой и эфирной групп приводит к образованию стабильного малореакционноспособного металлоорганического комплекса, который ингибирует координацию атома титана с тройной связью ацетилена и, тем самым, препятствует образованию титанацклопентена. Для полной конверсии 1-алкинилфосфинов **11** при комнатной температуре в таких растворителях, как хлористый метилен, толуол и гексан требуется около 48 часов. (схема 8). Повышение температуры до 40 °С приводит к образованию трудно анализируемой смеси продуктов. 1-Алкинилфосфороксиды оказались инертны также в хлористом метиле, толуоле и гексане. В случае карбоцинирования гепт-1-ин-1-илдифенилфосфинсульфида **15** в хлористом метиле, гексане и толуоле образуется смесь стереоизомеров (Схема 8).

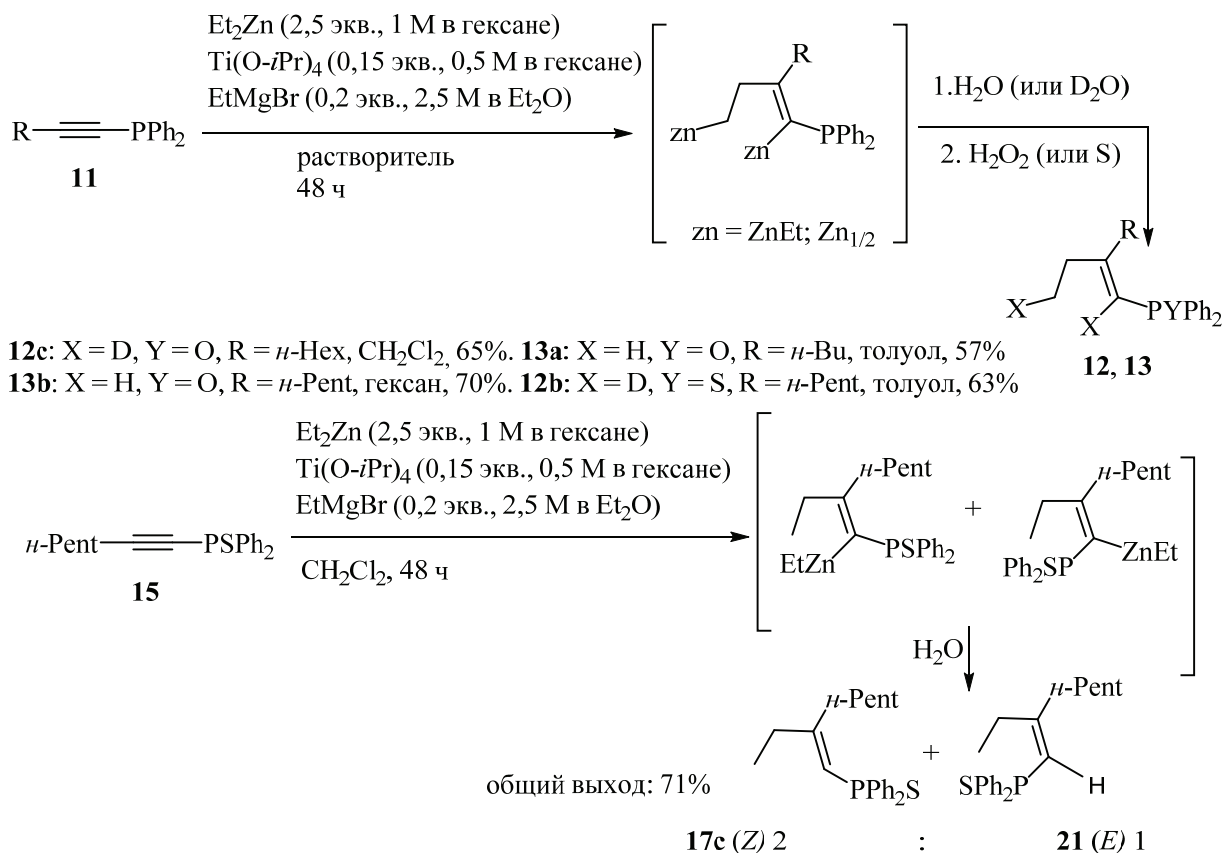


Схема 8

4 Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемая реакция карбоцинирования *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов с помощью Et₂Zn

Обнаружено, что Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемая реакция *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов **22** в растворе хлористого метилена при комнатной температуре за 18 часов после дейтеролиза или гидролиза дает (*Z*)-метиленипирролидины **23,24** (Схема 9). Карбоцинирование енинов проходит одинаково регио- и стереоселективно не только в растворе хлористого метилена, но и в растворе Et₂O, гексана и толуола. Впервые показано, что иодиолиз цинкорганических интермедиатов **26** приводит к селективному образованию диидпроизводных пирролидин-2-онов **25a** и **25h**. Данная уникальная трансформация *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов может служить основой для создания эффективной методологии построения функционально замещенных циклических амидов.

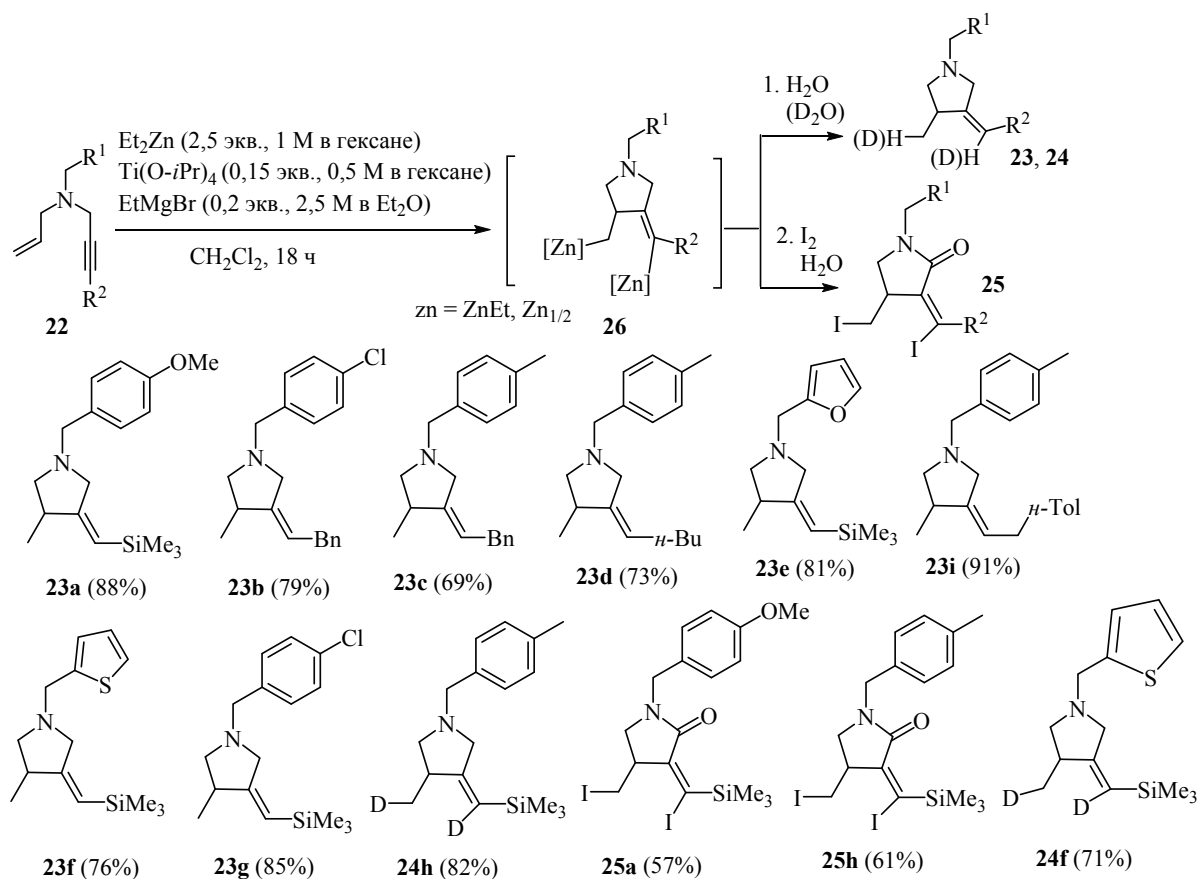


Схема 9

С целью расширения границ применения реакции карбоцинирования получены *бис*-метиленипирролидины **27** и **29** (Схема 10).

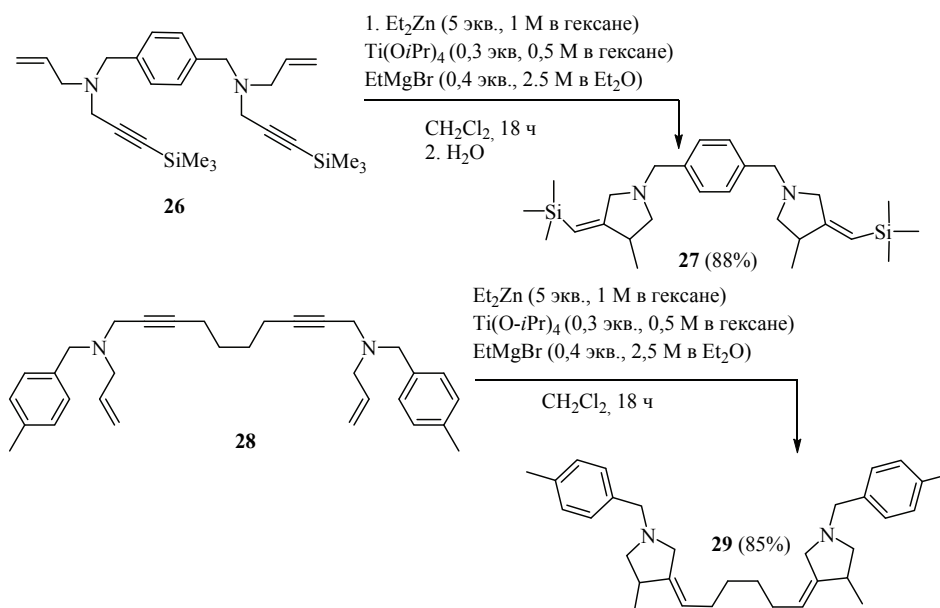


Схема 10

Присутствие второй аминотетильной и метоксильной групп при тройной связи молекул *N*-содержащих енинов **30** и **33** также не препятствует циклизации (Схема 11).

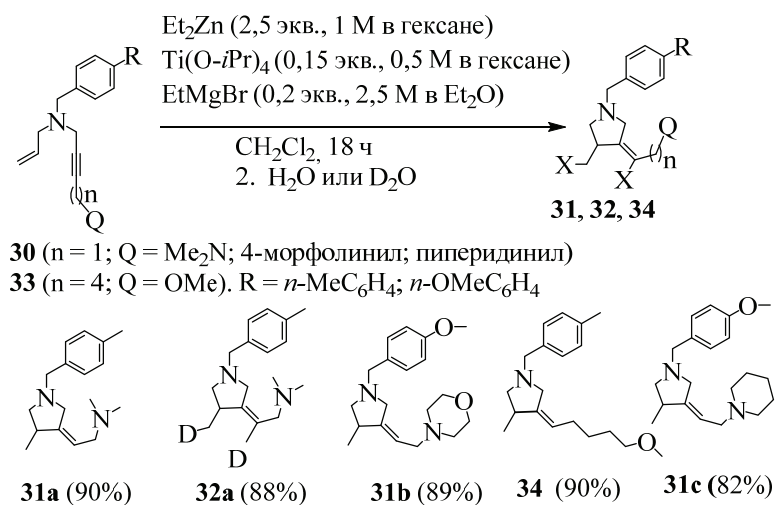


Схема 11

Согласно предложенной схеме 12, лигандный обмен между Ti(O*i*Pr)₄ и EtMgBr дает (O*i*Pr)₂TiEt₂, который превращается в титанацклопропан. Вытеснение этилена молекулой енина из координационной сферы атома титана приводит к образованию комплекса **Н**. Последующее сочетание ацетиленового и этиленового фрагментов молекулы енина дает титанацклопентен **I**, который после переметаллирования с помощью Et₂Zn превращается в цинкорганический интермедиат **Ж**. Гидролиз последнего приводит к образованию пирролидина.

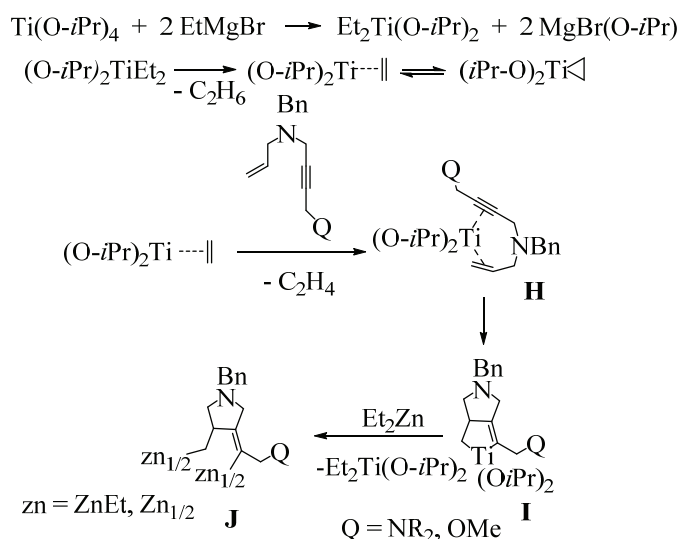
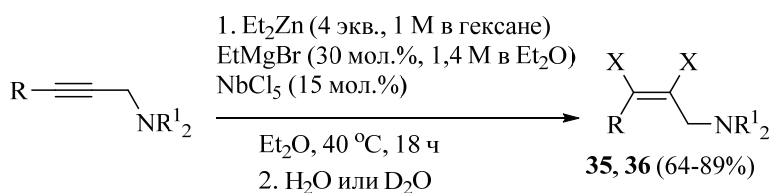


Схема 12

Наблюдаемая толерантность Ti-Mg-катализируемой реакции карбоцинирования енинов к присутствию гетерофункциональных заместителей открывает дальнейшие перспективы использования цинкорганического синтеза для создания одnoreакторных методов получения полифункционализированных пирролидиновых производных.

5 NbCl₅-EtMgBr-катализируемая реакция 2-алкиниламинов с Et₂Zn

С целью изучения влияния природы переходного металла на карбоцинирование функционально замещенной тройной связи, проведено исследование реакции ацетиленов с Et₂Zn в присутствии Nb-, Ta- и Zr-содержащих катализаторов. Установлено, что NbCl₅-EtMgBr-катализируемая реакция 2-алкиниламинов **1** с 4 экв. Et₂Zn в растворе Et₂O при 40 °С приводит к селективному образованию продуктов восстановления **35**, **36** (Схема 13).



- | | |
|---|--|
| 1f : R = <i>n</i> -Bu, NR ¹ ₂ = N(CH ₂) ₅ | 35f : R = <i>n</i> -Bu, NR ¹ ₂ = N(CH ₂) ₅ , X = H, 66% |
| 1b : R = <i>n</i> -Pent, R ¹ = Me | 35b : R = <i>n</i> -Pent, R ¹ = Me, X = H, 80% |
| 1h : R = <i>n</i> -Hex, NR ¹ ₂ = <i>N</i> -морфолил | 35h : R = <i>n</i> -Hex, NR ¹ ₂ = <i>N</i> -морфолил, X = H, 73% |
| 1d : R = <i>n</i> -Oct, R ¹ = Me | 35d : R = <i>n</i> -Oct, R ¹ = Me, X = H, 89% |
| 1g : R = <i>n</i> -Bu, NR ¹ ₂ = <i>N</i> -морфолил | 35g : R = <i>n</i> -Bu, NR ¹ ₂ = <i>N</i> -морфолил, X = H, 75% |
| 1i : R = (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ , R ¹ = Me | 35i : R = (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ , R ¹ = Me, X = H, 64% |
| 1j : R = <i>c</i> -Pr, NR ¹ ₂ = <i>N</i> -морфолил | 35j : R = <i>c</i> -Pr, NR ¹ ₂ = <i>N</i> -морфолил, X = H, 69% |
| | 36b : R = <i>n</i> -Pent, R ¹ = Me, X = D, 85% |
| | 36g : R = <i>n</i> -Bu, NR ¹ ₂ = <i>N</i> -морфолил, X = D, 70% |

Схема 13

Можно предположить, что реакция между NbCl_5 и EtMgBr приводит к генерации Cl_3NbEt_2 , который в результате диспропорционирования превращается в ниобийциклопропан **K** (Схема 14). Далее пропаргиламин вытесняет этилен из координационной сферы ниобия комплекса **K** с образованием ниобийциклопропена **L**. Дальнейшее переметаллирование **L** под действием Et_2Zn дает цинкациклопропен **M**, дейтеролиз которого приводит к образованию дидейтерированного аллиламина **N**.

Установлено, что наиболее оптимальными условиями для осуществления восстановления 2-алкиниламинов является использование каталитических количеств NbCl_5 и EtMgBr , а также стехиометрических количеств Et_2Zn .

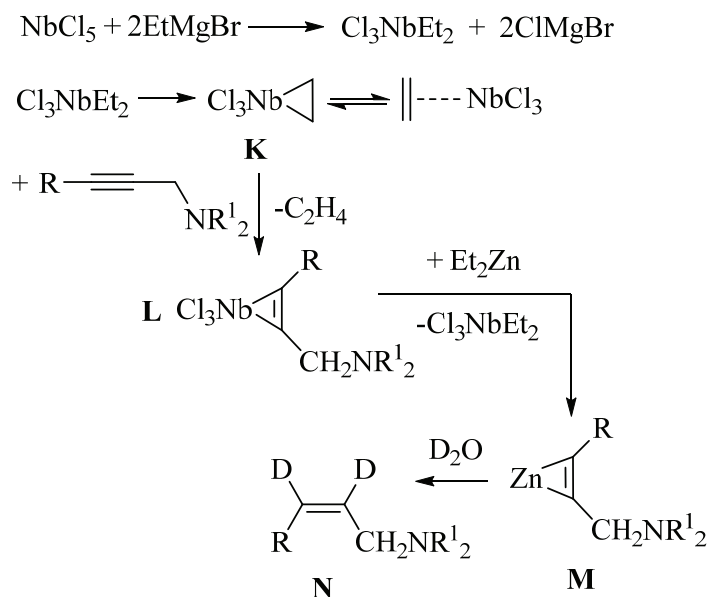


Схема 14

Обнаружено, что замена NbCl_5 на ZrCl_4 , TaCl_5 и TiCl_4 не приводит к селективному образованию продукта восстановления **35b**. Однако реакция 2-алкиниламинов **1** с 2,5 экв. Et_2Zn в присутствии 10 мол. % Cp_2ZrCl_2 и 20 мол. % EtMgBr в среде Et_2O при комнатной температуре после дейтеролиза, гидролиза или иодиолиза приводила к образованию (*Z*)-аллиламинов **3,4,5** (Схема 15). Таким образом, природа переходного металла металлоорганического катализатора влияет на маршрут превращения ацетиленов в реакции с Et_2Zn .

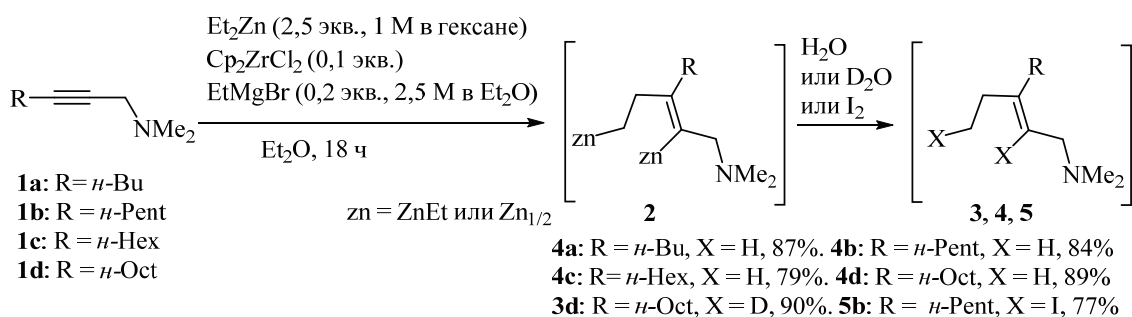


Схема 15

6 Восстановление замещенных 2-алкиниламинов и 3-алкинилолов до (2Z)-алкениламинов и (3Z)-алкенилолов под действием системы реагентов NbCl₅-Mg

Ограничением предложенного метода восстановления 2-алкиниламинов с помощью системы реагентов NbCl₅-EtMgBr-Et₂Zn является невозможность получения продуктов восстановления из ацетиленовых спиртов. Из анализа литературы следует, что методология восстановления нефункционализированных ацетиленов с помощью TaCl₅ и таких металлов восстановителей, как Mg, Zn, Al и амальгама натрия развита очень хорошо.² Однако в литературе отсутствуют примеры восстановления функционально замещенных и нефункционализированных алкинов с помощью системы реагентов NbCl₅-Mg. Установлено, что реакция 2-алкиниламинов **1** с 4 экв. NbCl₅ и 3 экв. Mg в среде смеси бензола и DME (1:1) при комнатной температуре с последующим нагреванием до 40 °С в течение 7 ч приводит после гидролиза к регио- и стереоселективному образованию продуктов восстановления **36e,g**, **35e-h**, **35j-l**, **37** (Схема 16).

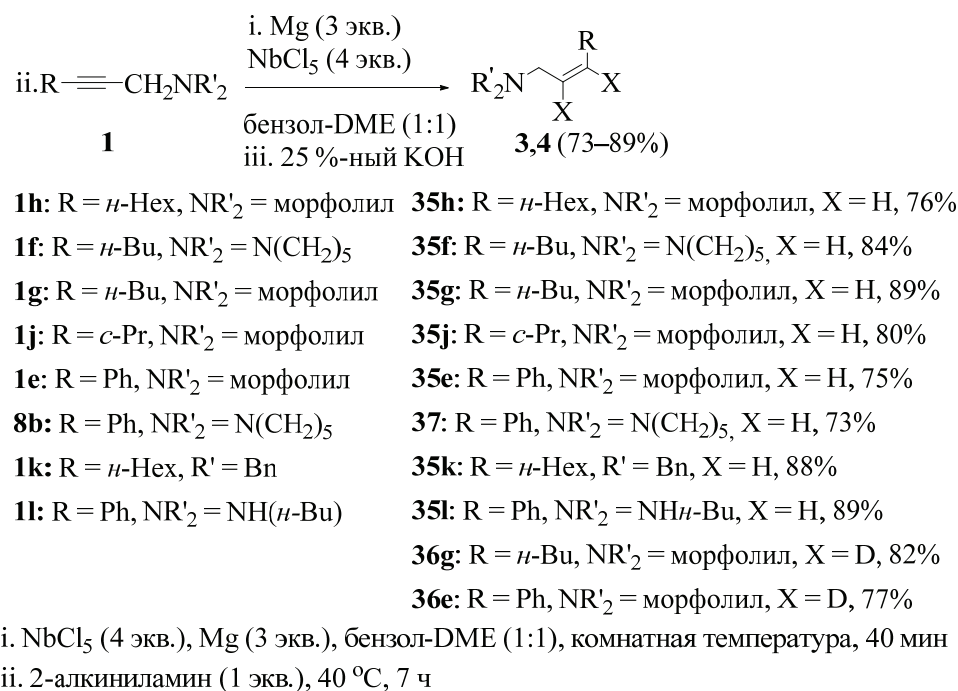


Схема 16

Известно, что TaCl₅-катализируемое карбомагнирование α-олефинов инициируется генерацией гомоалкеного комплекса TaCl₃.³ Мы предположили, что реакция NbCl₅ с Mg также приводит к генерации низковалентного комплекса ниобия (III) (Схема 17). Дальнейшая координация последнего с

² Kataoka, Y. Generation and Synthetic Applications of Niobium- and Tantalum-Alkyne Complexes: dissertation ... doctoral dissertation / Y. Kataoka. – Kyoto, 1992. – 161 p.

³ Sultanov, R. M. Two routes of tantalum-catalyzed alkene carbomagnesiation with ethyl Grignard reagents / R. M. Sultanov, U. M. Dzhemilev, E. V. Samoilova, R. R. Ismagilov, L. M. Khalilov, N. R. Popod'ko // J. Organomet. Chem. – 2012. – V. 715. – P. 5-8.

молекулой пропаргиламина сопровождается образованием ниобийциклопропена **O**. Дейтеролиз комплекса **O** дает дидейтерированный (2Z)-алкениламин **P**.

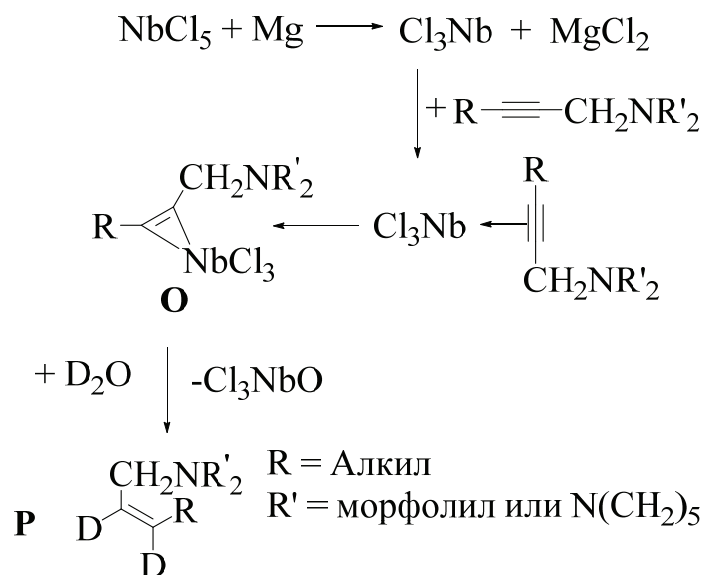
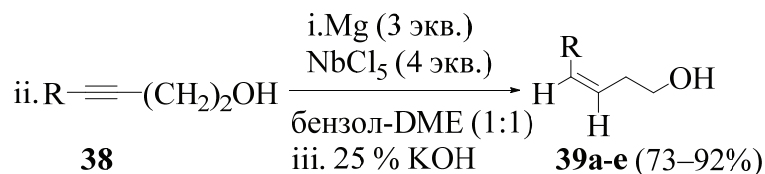


Схема 17

Установлено, что восстановление 4-(нон-2-ин-1-ил)морфолина проходит одинаково эффективно и при замене 1,2-диметоксиэтана в двух компонентной системе растворителей DME-бензол на Et₂O и CH₂Cl₂. При использовании в качестве растворителя только толуола или бензола **35h** образуется в следовых количествах. К сожалению, не удалось осуществить восстановление нон-2-ин-1-ола и 3-фенилпроп-2-ин-1-ола в условиях ниобийорганического синтеза. Анализ реакционной массы методом газовой хроматографии не позволил обнаружить исходные пропаргиловые спирты и продукты их превращения, что связано, по-видимому, с процессами олиго- или полимеризации исходного субстрата. Однако реакция гомопропаргиловых спиртов **38** с системой реагентов NbCl₅-Mg с последующим гидролизом приводит к регио- и стереоселективному образованию гомоаллиловых спиртов **39a-e** (Схема 18). Реакция восстановления пропаргиламинов и гомопропаргиловых спиртов полностью ингибируется при замене NbCl₅ на TaCl₅.

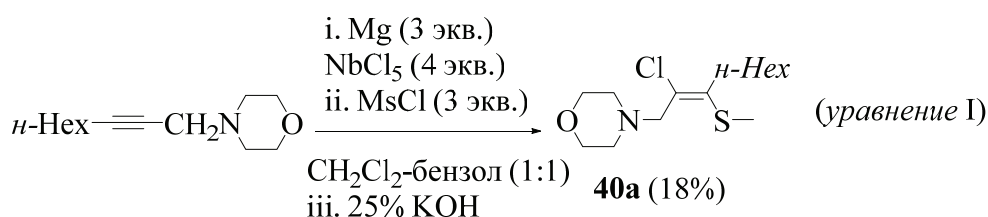


39a: R = *n*-Hex, 88%. **39b:** R = *n*-Pent, 90%. **39e:** R = Ph, 73%
39c: R = *n*-Bu, 82%. **39d:** R = *n*-Oct, 92%

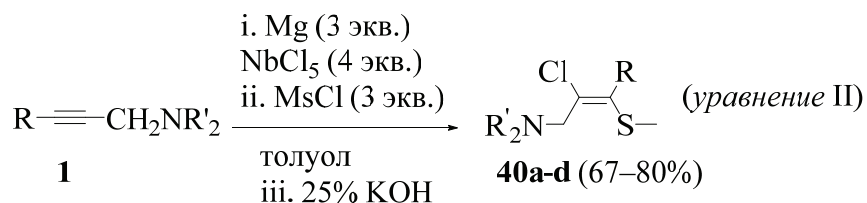
i. NbCl₅ (4 экв.), Mg (3 экв.), бензол-DME (1:1), комнатная температура, 40 мин
 ii. 2-алкиниламин (1 экв.), комнатная температура, 8 ч

Схема 18

На следующем этапе исследования предприняты попытки функционализации ниобийциклопропеновых интермедиатов. Так, реакция ниобийциклопропена **O** (полученного восстановлением 4-(нон-2-ин-1-ил)морфолина **1h**) с 3 экв. метансульфонилхлорида (MsCl) при комнатной температуре с последующим гидролизом через 7 ч приводила к исключительному образованию продукта восстановления **35h** (82%). В то же время желаемая функционализация ниобийциклопропена с помощью MsCl не проходила и в случае проведения реакции в среде Et₂O и бензола. При проведении реакции в среде смеси CH₂Cl₂ и бензола, взаимодействие 4-(нон-2-ин-1-ил)морфолина с 3 экв. MsCl в присутствии 4 экв. NbCl₅ и 3 экв. Mg приводила к образованию продукта хлортиолирования – (*E*)-4-(2-хлор-3-(метилтио)нон-2-ен-1-ил)морфолина **40a** (18%) (схема 19, уравнение I). Образование в данном случае продукта хлортиолирования, а также отсутствие продуктов кросс-сочетания с MsCl ставило под сомнение участие в реакции предполагаемого ниобийциклопропена. Нами установлено, что реакция 4-(нон-2-ин-1-ил)морфолина **1h** с 4 экв. NbCl₅ и 3 экв. Mg в растворе толуола с последующим добавлением 3 экв. MsCl сопровождается образованием после гидролиза (*E*)-4-(2-хлор-3-(метилтио)нон-2-ен-1-ил)морфолина **40a** (78%) (Схема 19, уравнение II).



i. NbCl₅ (4 экв.), Mg (3 экв.), 4-(нон-2-ин-1-ил)морфолин (1 экв.), CH₂Cl₂-бензол (1:1), 40 °С, 4 ч
ii. MsCl (3 экв.), комнатная температура, 8 ч



40a: R = *n*-Hex, NR'₂ = морфолил (78%); **40b:** R = *n*-Bu, NR'₂ = N(CH₂)₅ (80%)

40c: R = *n*-Bu, NR'₂ = морфолил (71%); **40d:** R = *n*-Pent, NR'₂ = N(CH₂)₅ (67%)

i. NbCl₅ (4 экв.), Mg (3 экв.), 2-алкиниламмин (1 экв.), толуол, 40 °С, 4 ч

ii. MsCl (3 экв.), комнатная температура, 8 ч

Схема 19

Как было описано выше, реакция восстановления 4-(нон-2-ин-1-ил)морфолина **1h** с помощью NbCl₅ и Mg ингибируется в растворе толуола. Наблюдаемая инертность 2-алкиниламина в изучаемой реакции восстановления в растворе толуола служит дополнительным доводом в пользу предположения о том, что ниобийциклопропен не принимает участия в реакции с MsCl.

Обнаруженное превращение может инициироваться комплексом «NbCl₄» **Q**, генерируемым в результате восстановления NbCl₅ с помощью Mg в растворе толуола (схема 20, уравнение 2). Возможно, восстановление сульфоновой группы до сульфидной происходит под действием системы реагентов NbCl₅-Mg (схема 20, уравнение 1). Сгенерированный парамагнитный «NbCl₄»⁴ **Q** может, в свою очередь, инициировать гомолиз S-Cl связи сульфенилхлорида с образованием сульфенил-радикала **R** и NbCl₅. Присоединение сульфенил-радикала **R** к 2-алкиниламину сопровождается образованием алкил-радикала **S**. Далее алкил-радикал **S** претерпевает превращение с образованием β-галоалкенилсульфида и регенерацией «NbCl₄». Таким образом, предложен селективный метод получения *N*-содержащих *E*-β-хлорвинилсульфидов на основе реакции 2-алкиниламинов с MeSCl под действием системы реагентов NbCl₅-Mg.

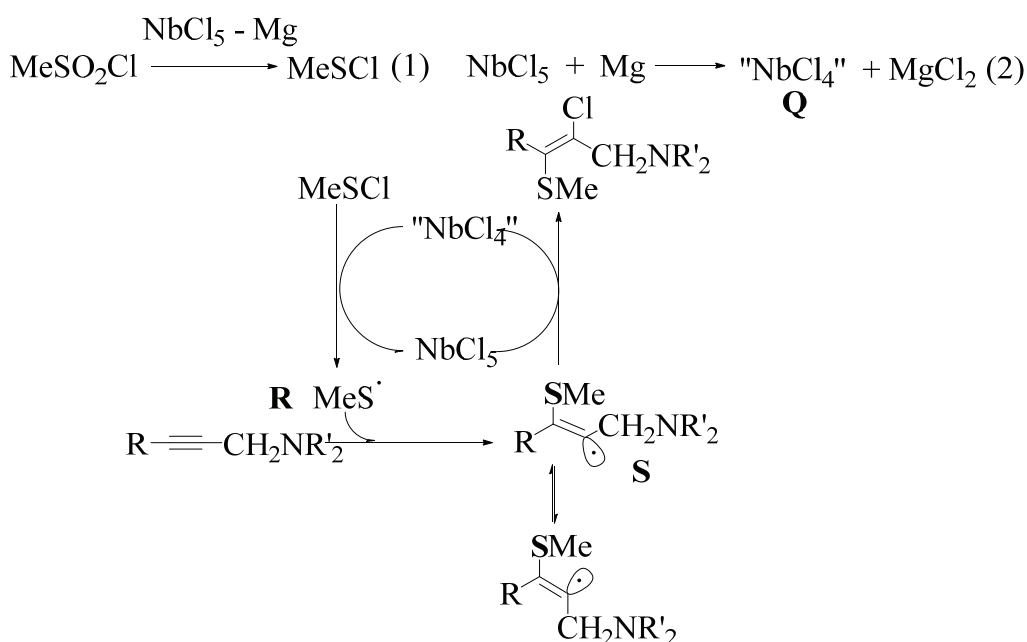


Схема 20

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. В результате выполнения программы исследований Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемых реакций 2-цинкоэтилцинкирования 2-алкиниламинов, 1-алкинилфосфинов и этилцинкирования 1-алкинилфосфорсульфидов с помощью Et₂Zn разработаны регио- и стереоселективные методы получения замещенных (2*Z*)-алкениламинов, (1*Z*)-алкенилфосфинов и (1*Z*)-алкенилфосфорсульфидов.

⁴ Cotton F. A. EPR and Crystallographic Studies of Some Reaction Products of VCl₄, NbCl₄, and TaCl₄ with Trialkyl- and Triarylphosphines / F. A. Cotton, J. Lu // Inorg. Chem. – 1995. – V. 34. – P. 2639-2644.

2. Осуществлено $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4\text{-EtMgBr}$ -катализируемое карбоцинкирование *O*-, *S*-, *Cl*- и *Si*-содержащих *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов под действием Et_2Zn с регио- и стереоселективным получением метиленпирролидинов. Установлено, что карбоцинкирование *N*-аллилзамещенных алкинил-1,4-диаминов и *N*-аллил-7-метокси-*N*-(4-метилбензил)гепт-2-ин-1-амина приводит к селективному образованию метиленпирролидинов с аминометиленовой и метоксигруппой при двойной связи метиленового фрагмента.
3. Обнаружено, что иодиолиз *N*- и *O*-содержащих цинкорганических интермедиатов, полученных *in situ* $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4\text{-EtMgBr}$ -катализируемой циклизацией *O*-содержащих *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов с помощью Et_2Zn сопровождается окислением *альфа*-атома углерода пирролидинового кольца и приводит к селективному образованию диидопроизводных *O*-содержащих пирролидин-2-онов. Разработанный однореакторный метод получения пирролидин-2-онов на основе Ti-Mg -катализируемого карбоцинкирования *N*-аллилзамещенных пропаргиламинов с помощью Et_2Zn может представлять большой интерес для синтеза физиологически активных и практически важных циклических амидов.
4. Разработан регио- и стереоселективный метод получения (*2Z*)-пропениламинов на основе $\text{NbCl}_5\text{-EtMgBr}$ -катализируемой реакции восстановления 2-алкиниламинов с помощью Et_2Zn . Предложен механизм $\text{NbCl}_5\text{-EtMgBr}$ -катализируемой реакции замещенных третичных пропаргиламинов с Et_2Zn .
5. Обнаружено, что $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-EtMgBr}$ -катализируемая реакция 2-алкиниламинов с Et_2Zn сопровождается образованием продуктов 2-цинкоэтилцинкирования и приводит к селективному образованию (*2Z*)-алкениламинов с высоким выходом.
6. Осуществлено селективное восстановление таких функционально замещенных ацетиленов, как замещенные третичные и вторичные 2-алкиниламины и 3-алкинилолы до (*2Z*)-алкениламинов и (*3Z*)-алкенилолов с помощью системы реагентов $\text{NbCl}_5\text{-Mg}$.
7. Разработан регио- и стереоселективный метод получения азотсодержащих *E*- β -хлорвинилсульфидов на основе новой реакции хлортиолирования 2-алкиниламинов с помощью метансульфонилхлорида в присутствии стехиометрических количеств хлорида ниобия (V) и металлического магния в растворе толуола. Предложен механизм хлортиолирования 2-алкиниламинов с помощью метансульфонилхлорида под действием парамагнитных низковалентных комплексов ниобия « NbCl_4 », генерируемых в результате восстановления NbCl_5 с помощью Mg в растворе толуола. Обнаруженное превращение может представлять большой интерес для разработки новой методологии синтеза олефинов различного строения на основе восстановительного сочетания карбонильных соединений под действием парамагнитных комплексов ниобия.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 23 научных трудах:

9 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ и базы данных Scopus и Web of Science:

1. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Mozgovoi 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, №3.– Pp.311-314.
2. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., **Gabdullin A.M.**, Mozgovoj 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, №12.– P.1022.
3. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., **Gabdullin A.M.**, Mozgovoj 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, №30.– Pp.17881-17891.
4. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., **Gabdullin A.M.**, Mozgovoj O.S., Dzhemilev U.M. Niobium- and zirconium-catalyzed reactions of substituted 2 alkynylamines with Et₂Zn // RSC Advances.– 2021.– V.11, №8.– Pp.4631-4638.
5. Kadikova R.N., **Gabdullin A.M.**, Mozgovoj O.S., Ramazanov I.R., Dzhemilev U.M. NbCl₅-Mg Reagent System in Regio- and Stereoselective Synthesis of (2*Z*)-Alkenylamines and (3*Z*)-Alkenylols from Substituted 2-Alkynylamines and 3-Alkynylols // Molecules.– 2021.– V.26, №12.– P.3722.
6. **Габдуллин А.М.**, Кадикова Р.Н., Рамазанов И.Р. Селективный синтез азотсодержащих (*E*)-хлорвинилсульфидов реакцией хлортиолирования 2-алкиниламинов с помощью метансульфонилхлорида под действием хлорида ниобия(V) и металлического магния // Башкирский химический журнал.– 2021.– Т.28, №3.– С.27-32.
7. **Габдуллин А.М.**, Кадикова Р.Н., Рамазанов И.Р. Селективный синтез (*Z*)-аллиаминов с помощью восстановления замещенных третичных пропаргиламинов под действием комплексов низковалентного ниобия // Башкирский химический журнал.– 2021.– Т.28, №4.– С.23-30.
8. **Габдуллин А.М.**, Кадикова Р.Н., Рамазанов И.Р. Ti-Mg-катализируемое этилцинкирование замещенных 1-алкинилфосфорсульфидов с помощью Et₂Zn // Башкирский химический журнал.– 2021.– Т.28, №2.– С.19-23.
9. **Габдуллин А.М.**, Кадикова Р.Н., Рамазанов И.Р. EtMgBr-Ti(O-*i*Pr)₄-катализируемая трансформация замещенных ацетиленов в условиях цинкорганического синтеза // Башкирский химический журнал.– 2022.– Т.29, №1.– С.16-20.

– 14 работ в материалах международных и всероссийских конференций.