

А. М. Габдуллин (асп.), Р. Н. Кадикова (к.х.н., с.н.с.), И. Р. Рамазанов (д.х.н., проф., в.н.с.)

EtMgBr-Ti(O-*i*Pr)₄-КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ АЦЕТИЛЕНОВ В УСЛОВИЯХ ЦИНКОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, лаборатория каталитического синтеза
450075, г. Уфа, пр. Октябрия 141; e-mail: saogabdullinsao@gmail.com, kadikritan@gmail.com,
ilfir.ramazanov@gmail.com

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

EtMgBr-Ti(O-*i*Pr)₄-CATALYZED TRANSFORMATION OF SUBSTITUTED ACETYLENES UNDER CONDITIONS OF ORGANOZINC SYNTHESIS

Institute of Petrochemistry and Catalysis of RAS
141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa, Russia; e-mail: saogabdullinsao@gmail.com,
kadikritan@gmail.com, ilfir.ramazanov@gmail.com

Впервые осуществлена реакция карбометаллирования диалкилзамещенных ацетиленов с помощью Et₂Zn в присутствии каталитических количеств Ti(O-*i*Pr)₄ и EtMgBr. Установлено, что катализируемая Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr реакция карбоцинкирования децина-5 с Et₂Zn в растворе гексан-диэтиловый эфир или хлористый метилен-диэтиловый эфир приводит к количественному образованию стереоизомерных тетраалкилзамещенных гекса-1,3-диеновых производных в соотношении -1.5 : 1. Изучено влияние природы растворителя на карбометаллирование замещенных ацетиленов в условиях титан-магниевого катализа. Предложен механизм обнаруженного превращения диалкилзамещенных алкинов в гекса-1,3-диены в условиях Ti-Mg-катализируемого цинкорганического синтеза.

Ключевые слова: дизамещенные ацетилены; диэтилцинк; тетраалкилзамещенные гекса-1,3-диеновые производные; карбоцинкирование, титана(IV) изопропоксид; этилмагнийбромид.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Проект № 19-73-10113). Синтез тетраалкилгекса-1,3-диеновых соединений на основе Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-катализируемой реакции децина-5 с Et₂Zn был осуществлен в рамках государственного задания Министерства образования и науки (№АААА-А19-119022290009-3, №АААА-А19-119022290008-6 (2019–2021)).

For the first time, the reaction of carbometallation of dialkyl-substituted acetylene with Et₂Zn in the presence of catalytic amounts of Ti(O-*i*Pr)₄ and EtMgBr was established. It was demonstrated that Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-catalyzed carbometallation of dialkyl-substituted acetylene does not stop at the stage of ethylzincation of the triple bond, but accompanied by the involvement of a second acetylene molecule with the formation of two stereoisomeric hexa-1,3-diene derivatives in a ratio of -1.5: 1. The effect of the nature of the solvent on the carbometallation of substituted acetylene under the conditions of titanium-magnesium catalysis was studied. The possible mechanism of the detected conversion of dialkyl-substituted alkyne to hexa-1,3-dienes under conditions of Ti-Mg-catalyzed organozinc synthesis is proposed.

Key words: carbozincation; diethylzinc; disubstituted acetylenes; ethylmagnesium bromide; tetra-alkyl-substituted hexa-1,3-diene derivatives; titanium(IV) isopropoxide.

This work was financially supported by the Russian Science Foundation (Project No. 19-73-10113). The synthesis of tetra-alkylhexa-1,3-diene compounds based on Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr-catalyzed reaction of decine-5 with Et₂Zn was carried out within the RF state assignment, reg. no. АААА-А19-119022290009-3, no. ААА-А19-119022290008-6 (2019–2021).

Дата поступления 13.10.21

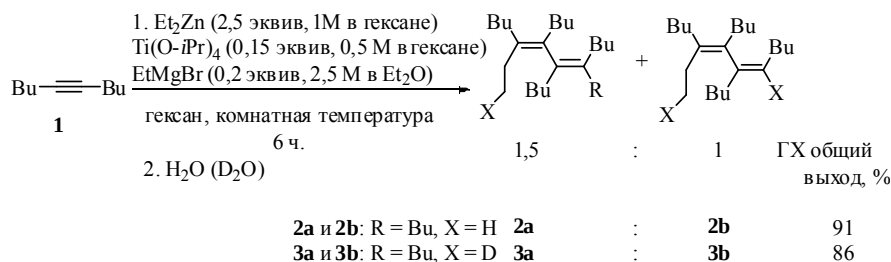


Схема 1

Каталитическая реакция карбоцинка-рования алкинов является эффективным инструментом для синтеза мультисамещенных олефинов различного строения. Высокая толерантность цинкорганических реагентов к присутствию функциональных групп в структуре ацетиленовой молекулы позволила нам впервые осуществить $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ - EtMgBr -катализируемое 2-цинкоэтилцинкирование таких гетерофункциональных алкинов, как 1-алкинилфосфины, 2-алкиниламины ¹ и этилцинкирование 1-алкинилфосфофрсульфидов ². Применение каталитической системы на основе $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ и EtMgBr для карбоциклизации нефункционализированных и кислородсодержащих енинов было впервые осуществлено Негиши ³. Несмотря на широкий круг ^{4,5} известных в настоящее время каталитических систем для линейного карбоцинка-рования функционально замещенных алкинов с помощью диалкильных и галогенсодержащих производных цинка, карбоцинка-рование неактивированных алкинов развито слабо. В литературе ⁶ описан единственный пример Cr_2ZrCl_2 - EtMgBr -катализируемого регио- и стереоселективного 2-цинкоэтилцинкирования 5-децина с помощью Et_2Zn . В настоящей работе нами впервые изучено катализируемое $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ - EtMgBr взаимодействие диалкилзамещенных алкинов с Et_2Zn .

Нами установлено, что реакция децина-5 **1** с 2,5 эквивалентами Et_2Zn (1М раствор в гексане) в присутствии 15% мол. $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, (0.3 М раствор в гексане) и 20 мол. % EtMgBr (2.5М раствор в Et_2O) в растворе гексана при комнатной температуре за 6 ч после дейтеролиза или гидролиза дает стереоизомерные гекса-1,3-диеновые производные **2a,b,3a,b** в соотношении -1.5 : 1 (Схема 1).

Структура образующихся соединений установлена с помощью 1D- и 2D-ЯМР спектроскопии продуктов их дейтеролиза **3a,b** и гидролиза **2a,b**. Необходимо подчеркнуть, что растворитель реакционной системы является двухфазным — гексан—диэтиловый эфир (в

примерном объемном соотношении 30 : 1), так как используемый в реакции реагент Гриньяра представляет собой 2.5М раствор в Et_2O . Установлено, что реакция проходит одинаково эффективно и в растворе смеси хлористого метилена с диэтиловым эфиром (гексан заменяется хлористым метиленом), тогда как в растворе диэтиловый эфир—гексан (в примерном объемном соотношении 30 : 1), согласно работе ³, взаимодействие 5-децина с Et_2Zn в присутствии каталитических количеств $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (0.1 эквив.), и EtMgBr (0.2 эквив.) проходит по классическому маршруту реакции карбоцинка-рования и приводит к образованию продукта карбоцинка-рования (схема 2). Таким образом, 30-кратный избыток гексана над диэтиловым эфиром в двухфазной системе растворителей - гексан - диэтиловый эфир способствует изменению маршрута изучаемой реакции с образованием стереоизомерных гекса-1,3-диеновых производных (схема 1). В случае же использования 30 кратного избытка диэтилового эфира над гексаном в двухфазной системе растворителей диэтиловый эфир—гексан в $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ - EtMgBr -катализируемой реакции децина-5 с Et_2Zn образуется продукт этилцинкирования (схема 2) ³.

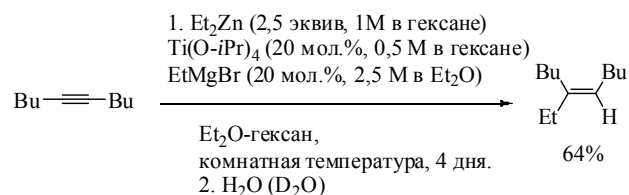


Схема 2

Мы полагаем, что образование тетраалкилгекса-1,3-диеновых производных в изучаемой реакции происходит следующим образом. Согласно приведенной схеме 3, быстрый лигандный обмен между изопропоксидом титана (IV) **A** и этилмагниибромидом **B** дает нестабильный диэтилтитановый интермедиат **C**, который далее превращается в титанацклопропановый интермедиат **D** (титан (II)-этилено-

вый комплекс). Впервые предположение о генерации титанацклопропанового интермедиата **D** при взаимодействии реактивов Гриньяра с алкоксидами титана(IV) было высказано Кулинковичем ⁷. Согласно схеме 3, дальнейшее внедрение тройной связи алкина по Ti—C связи титанацклопропанового интермедиата **D** приводит к образованию титанацклопентенового интермедиата **E**. В результате дейтеролиза продуктов реакции карбометаллирования 5-децина мы получили смесь двух дидейтерированных соединений — (5*E*,7*E*)-6,7-дибутил-5-(этил-2-*d*)додека-5,7-диен-8-*d* **3a** и (5*E*,7*Z*)-6,7-дибутил-5-этилдодека-5,7-диен **3b**. Исходя из наблюдаемой региохимии реакции, можно предположить, что образование диеновых структур **3a**, **3b** происходит в результате внедрения тройной связи второй ацетиленовой молекулы по связи Ti—C(*sp*²) титанацклопентенового интермедиата **E**. Очевидно, металл-углеродная связь интермедиата **E**, где атом титана связан с более нуклеофильным *sp*²-гибридизованным атомом углерода, является более реакционноспособной по отношению ко второй молекуле алкина. Можно предположить, что

этот факт лежит в основе экспериментально наблюдаемой региоселективности реакции. В то же время, процесс внедрения второй молекулы ацетиленового субстрата может проходить нестереоселективно, что приводит к образованию второго стереоизомера — (5*E*,7*Z*)-6,7-дибутил-5-этилдодека-5,7-диена. Дальнейшее переметаллирование атома титана в тетраалкилтитанацклогепта-2,4-диене **Fa,b** на атом цинка и последующий гидролиз приводит к образованию смеси стереоизомеров — (5*E*,7*E*)-6,7-дибутил-5-этилдодека-5,7-диена **2a** и (5*E*,7*Z*)-6,7-дибутил-5-этилдодека-5,7-диена **2b** в соотношении 1.5 : 1.

Таким образом, катализируемая системой Ti(O-*i*Pr)₄-EtMgBr реакция децина-5 с Et₂Zn в растворе гексан—диэтиловый эфир или хлористый метилен—диэтиловый эфир сопровождается количественным образованием стереоизомерных тетраалкилзамещенных гекса-1,3-диеновых производных в соотношении ~1.5 : 1. Предложен механизм превращения диалкилзамещенных алкинов в гекса-1,3-диены в условиях Ti-Mg-катализируемого цинкорганического синтеза.

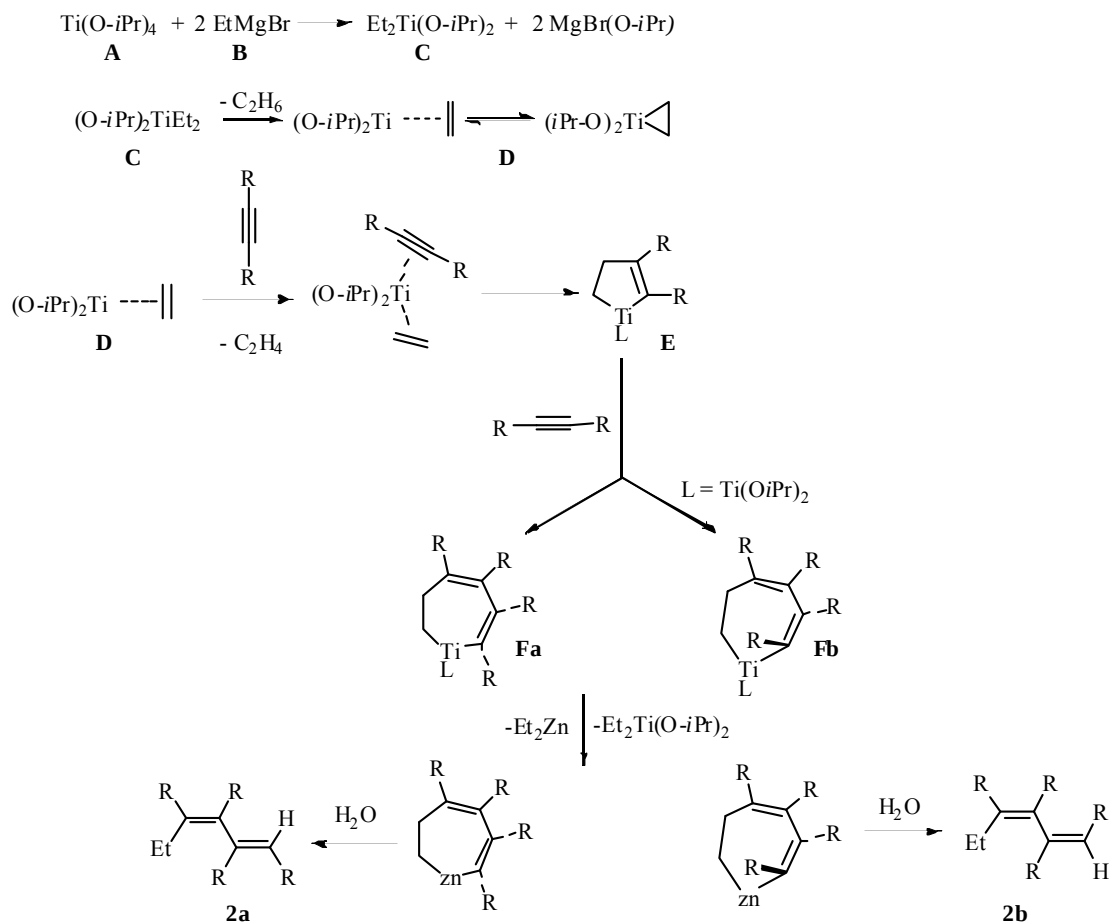


Схема 3

Экспериментальная часть

В работе использовали коммерчески доступные металлоорганические реагенты: 1М раствор Et_2Zn фирмы «Aldrich», 97% $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ и 98% децин-5 фирмы «Aldrich». Для создания инертной атмосферы использовали аргон марки «чистый» (ГОСТ 10157-73), дополнительно очищенный от следов влаги и кислорода пропусканием через колонку, содержащую 30% раствор диизобутилалюминийгидрида в декалине. 2.5М раствор EtMgBr в диэтиловом эфире получали по методике, описанной в литературе⁸. Гексан сушили перегонкой над $i\text{-Bu}_3\text{Al}$. Диэтиловый эфир выдерживали над NaOH , пропускали через Al_2O_3 , кипятили над натривой дробью, перегоняли в токе аргона над LiAlH_4 . Дихлорметан перегоняли над P_2O_5 . Продукты реакции анализировали методом газожидкостной хроматографии на хроматографах «Carlo Erba» (стеклянная капиллярная колонка «Ultra-1» «Hewlett Packard» 25×0.2 мм, пламенно-ионизационный детектор, рабочая температура $50\text{--}170^\circ\text{C}$, газ-носитель – гелий), «Хром-5» и «Цвет-102», детекторы пламенно-ионизационные, колонки длиной 1.2 м и 3 м, диаметром 3 мм; неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-HMDC (0.125–0.160 мм), газ-носитель – гелий (50 мл/мин), температура колонки $50\text{--}220^\circ\text{C}$. Масс-спектры сняты с помощью прибора «Finnigan 4021» с энергией ионизирующих электронов 70 эВ и температурой камеры ионизации 200°C . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах «Bruker Advance 500» с рабочей частотой 125.78 МГц для ^{13}C и 500.17 МГц для ^1H . При регистрации спектров ЯМР ^1H и ^{13}C в качестве внутреннего стандарта использовали SiMe_4 и CDCl_3 , соответственно. Химические сдвиги (δ) даны в м.д. Элементный состав соединений определяли с помощью прибора «CARLO ERBA-1106». Выходы продуктов определяли методом ГЖХ продуктов гидролиза соответствующих цинкорганических соединений с использованием внутреннего стандарта. ТСХ проводили на пластинах Silufol UV-254.

(5E,7E)-6,7-дибутил-5-этилдодека-5,7-диен (3a) и (5E,7Z)-6,7-дибутил-5-этилдодека-5,7-диен (3b).

В стеклянный реактор объемом 50 мл, установленный на магнитной мешалке, в атмосфере аргона при 23°C последовательно загрузили

жали децин-5 (276 мг, 2 ммоль), Et_2Zn (1М в гексане, 5 мл, 5 ммоль), гексан (6 мл). К полученной реакционной смеси последовательно были добавлены $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (0.5 М в гексане, 0.6 мл, 0.3 ммоль) и EtMgBr (2.5М в Et_2O , 0.16 мл, 0.4 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре к реакционной смеси приливали Et_2O (20 мл) и при охлаждении в ледяной бане добавили по каплям 25%-ный раствор KOH (3 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром, экстракты соединяли с органическим слоем, выдерживали над безводным CaCl_2 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь стереоизомеров **2a** и **2b** выделяли перегонкой при $159\text{--}161^\circ\text{C}$ (1.2 мм рт. ст.) и идентифицировали путем анализа спектров ЯМР ^{13}C и ^1H . Выход продуктов реакции (559 мг, 91%) определяли методом ГЖХ с использованием внутреннего стандарта (*n*-гексадекан). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): $\delta = 0.86\text{--}0.99$ (м, 15H), 1.28–1.43 (м, 8H), 1.99–2.08 (м, 18H), 4.99–5.03 (кв., $J = 14$ Гц, $J = 7.05$ Гц, 18H). Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): $\delta = 13.58$ (1C), 13.92, 13.89* (1C), 14.04 (1C), 14.54, 14.34* (1C), 14.65, 14.63* (1C), 21.38 (1C), 21.83, 21.77* (1C), 22.08 (1C), 22.68 (1C), 23.26, 23.24* (C(1)), 25.64 (1C), 29.85 (1C), 29.89 (1C), 31.89 (1C), 32.04 (C1), 32.13 (1C), 32.26, 32.22* (1C), 34.89 (1C), 127.44, 127.27* (1C), 136.05, 135.75* (1C), 137.71, 137.48* (1C), 140.06, 139.94 (1C). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ): m/z , % = 204 (15) [M^+], 161 (11), 147 (13), 117 (18), 105 (100). Вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{42}$, (%): C, 86.19; H, 13.81. Найдено, %: C, 86.25; H, 13.77.

На основе описанной выше процедуры с использованием 276 мг децина-5 (2 ммоль) после дейтеролиза реакционной массы и последующей перегонки при 1,2 мм рт. ст. и $160\text{--}162^\circ\text{C}$ была получена смесь двух стереоизомеров **(5E,7E)-6,7-дибутил-5-(этил-2-d)додека-5,7-диена-8-d (3a)** и **(5E,7Z)-6,7-дибутил-5-(этил-2-d)додека-5,7-диена-8-d (3b)** (531 мг, 86%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): $\delta = 0.89\text{--}0.94$ (м, 6H), 0.97–1.02 (м, 2H), 1.31–1.36 (м, 8H), 1.99–2.04 (м, 6H). Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): $\delta = 12.49\text{--}12.95$ (1C), 14.06 (2C), 22.44 (1C), 22.87 (1C), 27.26, 27.37* (1C), 29.42, 29.49* (1C), 29.91 (1C), 30.79 (1C), 32.42 (1C), 122.89–123.44 (т, $J = 22$ Гц, 1C), 140.96, 141.05* (1C) (GAM-155-2). Вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{D}_2$, (%): C, 85.63; Найдено, %: C, 85.71

Литература

1. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Mozgovoj 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.— 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 Et_2Zn in the presence of catalytic system of $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ and EtMgBr // *Catalysts.*— 2019.— V.9.— P.1022.
3. Montchamp J.-L., Negishi E.-I. Carbozincation of enynes catalyzed by titanium(IV) alkoxides and alkylmagnesium derivatives // *J. Am. Chem. Soc.*— 1998.— V.120.— Pp.5345-5346.
4. Genia Sklute, Carsten Bolm, Ilan Marek. Regio- and Stereoselective Copper-Catalyzed Carbozincation Reactions of Alkynyl Sulfoximines and Sulfones // *Org. Lett.*— 2007.— V.9.— Pp.1259-1261.
5. Naoyoshi Maezaki, Hiroaki Sawamoto, Ryoko Yoshigami, Tomoko Suzuki, Tetsuaki Tanaka. Geometrically Selective Synthesis of Functionalized β,β -Disubstituted Vinylic Sulfoxides by Cu-Catalyzed Conjugate Addition of Organozinc Reagents to 1-Alkynyl Sulfoxides // *Org. Lett.* 2003.— V.5.— Pp.1345-1347.
6. Negishi E.I., Takahashi T. Product Class 11: Organometallic Complexes of Zirconium and Hafnium // *Science of Synthesis.*— 2003.— V.2.— Pp.681-848.
7. Kulinkovich O.G., Sviridov S.V., Vasilevskii D.A. Titanium(IV) isopropoxide-catalyzed formation of 1-substituted cyclopropanols in the reaction of ethylmagnesium bromide with methyl alkanecarboxylates // *Synthesis (Stuttg).*— 1991.— V.3.— P.234.
8. Иоффе С.Т., Несмеянов А.Н. Магний, бериллий, кальций, стронций, барий.— М.: Изд-во АН СССР, 1963.— С.536.

References

1. Kadikova R.N., Ramazanov I.R., Mozgovoj 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, vol.30, 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 Et_2Zn in the presence of catalytic system of $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ and EtMgBr]. *Catalysts*, 2019, vol.9, p.1022.
3. Montchamp J.-L., Negishi E.-I. [Carbozincation of enynes catalyzed by titanium(IV) alkoxides and alkylmagnesium derivatives]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, vol.120, pp.5345-5346.
4. Genia Sklute, Carsten Bolm, Ilan Marek. [Regio- and Stereoselective Copper-Catalyzed Carbozincation Reactions of Alkynyl Sulfoximines and Sulfones]. *Org. Lett.*, 2007, vol.9, pp.1259-1261.
5. Naoyoshi Maezaki, Hiroaki Sawamoto, Ryoko Yoshigami, Tomoko Suzuki, Tetsuaki Tanaka. [Geometrically Selective Synthesis of Functionalized β,β -Disubstituted Vinylic Sulfoxides by Cu-Catalyzed Conjugate Addition of Organozinc Reagents to 1-Alkynyl Sulfoxides]. *Org. Lett.*, 2003, vol.5, pp.1345-1347.
6. Negishi E.I., Takahashi T. [Product Class 11: Organometallic Complexes of Zirconium and Hafnium]. *Science of Synthesis*, 2003, vol.2, pp.681-848.
7. Kulinkovich O.G., Sviridov S.V., Vasilevskii D.A. [Titanium(IV) isopropoxide-catalyzed formation of 1-substituted cyclopropanols in the reaction of ethylmagnesium bromide with methyl alkanecarboxylates]. *Synthesis (Stuttg)*, 1991, vol.3, p.234.
8. Ioffe S.T., Nesmeyanov A.N. *Magniy, berilliy, kal'tsiy, strontsiy, bariy* [Magnesium, beryllium, calcium, strontium, barium]. Moscow, Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR, 1963, p.536.