

А. Р. Сулейманова (студ.), М. Г. Игнатишина (асп.), А. Ш. Сунагатуллина (к.х.н., доц.),
Р. Н. Шахмаев (к.х.н., доц.), В. В. Зорин (чл.-корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ (2E)-3-ФЕНИЛПРОП-2-ЕН-1-ИЛАМИНОВ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств
450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: biochem@rusoil.net

A. R. Suleimanova, M. G. Ignatishina, A. Sh. Sunagatullina, R. N. Shakhmaev, V. V. Zorin

STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF (2E)-3-PHENYLPROP-2-EN-1-YLAMINES

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450062, Ufa, Russia; e-mail: biochem@rusoil.net

Исследована возможность стереонаправленного синтеза (2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-иламинов на основе Fe-катализируемого кросс-сочетания изомерно чистых 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с фенилмагнийбромидом. Установлено, что при взаимодействии PhMgBr с (2E)-N-бензил-3-хлор-N-метилпроп-2-ен-1-амином и 1-[(2E)-3-хлорпроп-2-ен-1-ил]пирролидином в присутствии 2% мол. Fe(acac)₃ и 10% мол. N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина в тетрагидрофуране образуются соответствующие (2E)-N-бензил-N-метил-3-фенилпроп-2-ен-1-амин и 1-[(2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]пирролидин с выходами 86–88 % и изомерной чистотой более 98%.

Ключевые слова: 1,3-дихлорпропен; Fe-катализ; кросс-сочетание; 3-фенилпроп-2-ен-1-иламины.

The possibility of stereoselective synthesis of (2E)-3-phenylprop-2-en-1-ylamines based on Fe-catalyzed cross-coupling of isomerically pure 3-chloro-prop-2-en-1-ylamines with phenylmagnesium bromide was investigated. It was established that PhMgBr interacts with (2E)-N-benzyl-3-chloro-N-methylprop-2-en-1-amine and 1-[(2E)-3-chloro-prop-2-en-1-yl]pyrrolidine in the presence of 2% mol. Fe(acac)₃ and 10% mol. TMEDA in tetrahydrofuran to form the corresponding (2E)-N-benzyl-N-methyl-3-phenylprop-2-en-1-amine and 1-[(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl]pyrrolidine with yields of 86–88 % and isomeric purity over 98%.

Key words: Fe-catalysis; cross-coupling; 1,3-dichloropropene; 3-phenylprop-2-en-1-ylamines.

Аллиламины часто встречаются в природе, используются в синтезе биологически активных веществ и широко применяются в медицине^{1–5}. Особое практическое значение имеют промышленные лекарственные препараты, относящиеся к группе (2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-иламинов. В частности, нафтифин [(2E)-N-метил-N-(нафталин-1-илметил)-3-фенилпроп-2-ен-1-амин] широко применяется в медицине как противогрибковое средство при лечении различных микозов⁶, блокаторы кальциевых каналов циннаризин [(E)-1-(дифенилметил)-4-(3-фенилпроп-2-ен-1-ил)пиперазин] и его фторсодержащий аналог флунаризин используются при ишемическом инсуль-

те, атеросклерозе сосудов головного мозга, черепно-мозговых травмах, эпилепсии, мигрени и других заболеваниях^{7–9}.

Известны достаточно многочисленные примеры синтеза 3-фенилпроп-2-ен-1-иламинов на основе аллильного замещения, электрофильного аминирования алкенов, сигматропных перегруппировок, методов C-H активации и др.^{10,11}. Однако сведения о стереонаправленных методах синтеза этих соединений весьма ограничены^{12–15}.

Нами исследована возможность стереонаправленного синтеза (2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-иламинов на основе Fe-катализируемого кросс-сочетания изомерно чистых 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов¹⁶ с фенилмагнийбромидом. Установлено, что при взаимодействии PhMgBr

Дата поступления 17.06.19

с (2*E*)-*N*-бензил-3-хлор-*N*-метилпроп-2-ен-1-амином **1a** и 1-[(2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ил]пирролидином **1b** в присутствии 2% мол. Fe(acac)₃ и 10 мол % *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамин (TMEDA) в тетрагидрофуране образуются соответствующие (2*E*)-*N*-бензил-*N*-метил-3-фенилпроп-2-ен-1-амин **2a** и 1-[(2*E*)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]пирролидин **2b** (схема 1) с выходами 86–88% и изомерной чистотой более 98%.

Использование TMEDA является ключевым для успешного протекания реакции. Проведение кросс-сочетания в присутствии стандартного *N*-метилпирролидона (NMP) приводит к снижению стереоселективности процесса, а также образованию значительного количества дифенила (продукта гомосочетания PhMgBr) и других побочных продуктов нуклеофильной атаки PhMgBr по амидной группе не вполне толерантного в этих условиях NMP. Кроме того, *N*-метилпирролидон признан канцерогенным и нежелательным к использованию, что вызвало в последнее время интенсивные исследования по его замене на более безопасные соединения ^{17–19}.

Структура и стереохимическая чистота полученных соединений была подтверждена ГЖХ-анализом, данными ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. *E*-Конфигурация 3-фенилпроп-2-ен-1-иламинов **2a** и **2b** надежно доказана большим значением константы ССВ винильных протонов (15.8–15.9 Гц), а также смещением химического сдвига аллильных С-атомов примерно на 4 м.д. в более слабое поле по сравнению с аналогичными атомами углерода *Z*-изомеров ⁶.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ на приборах Bruker AM-300 [300.13 (¹H) и 75.47 МГц (¹³C)], AV-500 [500.13 (¹H) МГц и 125.76 МГц (¹³C)]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР измеряли относительно ТМС, в спектрах ЯМР ¹³C относительно сигнала растворителя (δ_C 77.0 м.д.). Хроматографический и масс-спектральный анализ проводили на

хроматомасс-спектрометре GCMS-QP2010S SHIMADZU (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–350 Да). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя 280 °С, температура ионизационной камеры 200 °С. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 300 °С со скоростью 10 °С/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин). В масс-спектрах приводятся 10 наиболее интенсивных сигналов осколочных ионов плюс сигнал молекулярного иона.

(2*E*)-*N*-бензил-3-хлор-*N*-метилпроп-2-ен-1-амин (1a**).** Смесь 1.21 г (0.01 моль) *N*-бензилметиламина, 1.22 г (0.011 моль) (*E*)-1,3-дихлорпропена и 2.07 г (0.015 моль) K₂CO₃ в 20 мл абсолютного ацетонитрила перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем еще 6 ч при кипении до полной конверсии амина (контроль методом ГЖХ). После охлаждения раствор фильтровали, осадок промывали этилацетатом и объединенные органические фазы концентрировали. Продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии. Выход 1.59 г (81%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.20 с (3H, CH₃N), 3.03 д (2H, C¹H₂, *J* 6.7 Гц), 3.50 с (2H, CH₂N), 6.01 д.т (1H, C²H, *J*_{транс} 13.1, 6.7 Гц), 6.13 д (1H, C³H, *J*_{транс} 13.1 Гц), 7.23–7.33 м (5H, CH_{ар.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 41.90 (CH₃N), 56.91 (C¹), 61.46 (CH₂N), 120.28 (C³), 127.17 (CH_{ар.}), 128.32 (2CH_{ар.}), 128.97 (2CH_{ар.}), 130.71 (C²), 138.46 (C_{ар.}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 160 (26), 118 (28), 104 (15), 92 (15), 91 (100), 77 (12), 75 (25), 65 (20), 42 (33), 39 (20).

1-[(2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ил]пирролидин (1b**).** Получали аналогично соединению **1a**. Выход 1.14 г (78%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.75–1.82 м (4H, CH₂CH₂N), 2.46–2.54 м (4H, CH₂N), 3.10 д (2H, C¹H₂, *J* 7.0 Гц), 6.03 д.т (1H, C²H, *J*_{транс} 13.1, 7.0 Гц), 6.15 д (1H, C³H, *J*_{транс} 13.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.47 (2CH₂CH₂N), 53.87 (2CH₂N), 55.74 (C¹), 119.72 (C³), 131.36 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 145 (29) [M]⁺, 144 (49), 110 (100), 84 (69), 82 (28), 75 (47), 68 (20), 55 (23), 42 (97), 41 (45), 39 (54).

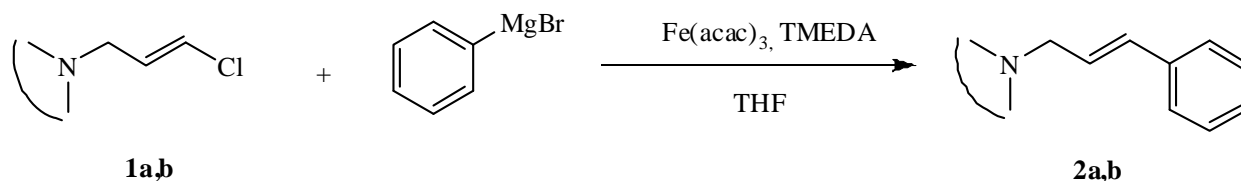


Схема 1

(2E)-N-бензил-N-метил-3-фенилпроп-2-ен-1-амин (2a). К раствору 0.196 г (1 ммоль) (2E)-N-бензил-3-хлор-N-метилпроп-2-ен-1-амина **1a**, 7 мг (0.02 ммоль) Fe(acac)₃ и 12 мг (0.1 ммоль) ТМЭДА в 2 мл ТГФ медленно приливали при 0 °С в атмосфере аргона 1.3 мл 1 М раствора PhMgBr в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, обрабатывали 1 мл воды и 5 мл этилацетата, органический слой отделяли, водный слой обрабатывали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии. Выход 0.208 г (88%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.24 с (3H, CH₃N), 3.19 д (2H, C¹H₂, J 6.6 Гц), 3.55 с (2H, CH₂N), 6.31 д.т (1H, C²H, J_{транс} 15.9, 6.6 Гц), 6.54 д (1H, C³H, J_{транс} 15.9 Гц), 7.17-7.44 м (10H, CH_{ар.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.16 (CH₃N), 59.81 (C¹),

61.81 (CH₂N), 126.25 (2CH_{ар.}), 126.97 (C²), 127.33 (CH_{ар.}), 127.48 (CH_{ар.}), 128.23 (2CH_{ар.}), 128.49 (2CH_{ар.}), 129.09 (2CH_{ар.}), 132.57 (C³), 137.03 (C_{ар.}), 138.83 (C_{ар.}). Масс-спектр, m/z (I_{омн.}, %): 237 (12) [M]⁺, 236 (8), 147 (10), 146 (88), 118 (9), 117 (43), 115 (29), 92 (11), 91 (100), 65 (14), 42 (68).

1-[(2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]пирролидин (2b). Получали аналогично соединению **2a**. Выход 0.161 г (86%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.74-1.86 м (4H, CH₂CH₂N), 2.49-2.60 м (4H, CH₂N), 3.26 д (2H, C¹H₂, J 6.6 Гц), 6.33 д.т (1H, C²H, J_{транс} 15.8, 6.6 Гц), 6.53 д (1H, C³H, J_{транс} 15.8 Гц), 7.18-7.46 м (5H, CH_{ар.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.38 (2CH₂CH₂N), 54.00 (2CH₂N), 58.33 (C¹), 126.20 (2CH_{ар.}), 127.24 (C²), 127.70 (CH_{ар.}), 128.43 (2CH_{ар.}), 131.71 (C³), 137.05 (C_{ар.}). Масс-спектр, m/z (I_{омн.}, %): 187 (10) [M]⁺, 186 (13), 117 (38), 115 (36), 110 (11), 96 (100), 91 (18), 84 (23), 44 (62), 42 (17), 40 (21).

Литература

- Shibasaki M., Ohshima T. Recent studies on the synthesis of strychnine // *The alkaloids: chemistry and biology*.— 2007.— V.64.— Pp.103-138.
- Kobayashi K., Miyazawa S., Terahara A., Mishima H., Kurihara H. Gabaculine: γ-aminobutyrate aminotransferase inhibitor of microbial origin // *Tetrahedron Lett.*— 1976.— V.17, №7.— Pp.537-540.
- Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Альтернативный синтез альверина // *ЖОрХ.*— 2017.— Т.53, №6.— С.818-820.
- Martin D.B.C., Nguyen L.Q., Vanderwal C.D. Syntheses of strychnine, norfluorocurarine, dehydrodesacetylretuline, and valparicine enabled by intramolecular cycloadditions of Zincke aldehydes // *J. Org. Chem.*— 2012.— V.77, №1.— Pp.17-46.
- Spangenberg T., Schoenfelder A., Breit B., Mann A. A new method for the synthesis of chiral β-branched α-amino acids // *Org. Lett.*— 2007.— V.9, №20.— Pp.3881-3884.
- Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез аллиламинов на основе Fe-катализируемого кросс-сочетания 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с реактивами Гриньяра. Синтез нафтифина // *ЖОрХ.* - 2014. - Т.50, №3. - С.334-343.
- Calcium regulation by calcium antagonists. (ACS Symp. 201). / Ed. R.G. Rahwan, D.T. Witiak, 1982.
- Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-катализируемый синтез циннаризина // *ЖОрХ.*— 2015.— Т.51, №1.— С.98-100.
- Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-Катализируемый синтез флунаризина и его (Z)-изомера // *ЖОХ.*— 2016.— Т.86, №8.— С.1395-1398.

References

- Shibasaki M., Ohshima T. [Recent studies on the synthesis of strychnine]. *The alkaloids: chemistry and biology*, 2007, vol.64, pp.103-138. doi: 10.1016/s1099-4831(07)64003-6.
- Kobayashi K., Miyazawa S., Terahara A., Mishima H., Kurihara H. [Gabaculine: γ-aminobutyrate aminotransferase inhibitor of microbial origin]. *Tetrahedron Lett.*, 1976, vol.17, no.7, pp.537-540. doi: 10.1016/S0040-4039(00)77904-4.
- Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Alternative synthesis of alverine]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol.53, no.6, pp. 832-835. doi: 10.1134/S1070428017060045.
- Martin D.B.C., Nguyen L.Q., Vanderwal C.D. [Syntheses of strychnine, norfluorocurarine, dehydrodesacetylretuline, and valparicine enabled by intramolecular cycloadditions of Zincke aldehydes]. *J. Org. Chem.*, 2012, vol.77, no.1, pp.17-46. doi:10.1021/jo2020246.
- Spangenberg T., Schoenfelder A., Breit B., Mann A. [A new method for the synthesis of chiral β-branched α-amino acids]. *Org. Lett.*, 2007, vol.9, no.20, pp.3881-3884. doi: 10.1021/ol071305m.
- Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. [Stereoselective synthesis of allylamines by iron-catalyzed cross-coupling of 3-chloroprop-2-en-1-amines with Grignard reagents. Synthesis of naftifine]. *Journal of Organic Chemistry*, 2014, vol.50, no.3, pp.322-331. doi:10.1134/s1070428014030038.
- [Calcium regulation by calcium antagonists. (ACS Symp. 201)]. Ed. R.G. Rahwan, D.T. Witiak, 1982.
- Shakhmaev, R.N., Sunagatullina, A.S., Zorin, V.V. [Iron-catalyzed synthesis of cinnarizine]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, vol.51, no.1, pp.95-97. doi:10.1134/s1070428015010169.

10. Cheikh R.B., Chaabouni R., Laurent A., Mison P., Nafti A. Synthesis of primary allylic amines // *Synthesis*.— 1983.— Pp.685-700.
11. Johannsen M., Jorgensen K.A. Allylic amination // *Chem. Rev.*— 1998.— V.98, №4.— Pp.1689-1708.
12. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-катализируемое кросс-сочетание 3-хлорпроп-2-ен-1-иламинов с втор-бутилмагний-бромидом // *ЖОХ*.— 2014.— Т.84, №8.— С.1394-1396.
13. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Fe-катализируемый синтез (4Z)-алкеноатов // *ЖОХ*.— 2017.— Т.87, №3.— С.513-515.
14. Candeias N.R., Montalbano F., Cal P.M.S.D., Gois P.M.P. Boronic acids and esters in the Petasis-Borono Mannich multicomponent reaction // *Chem. Rev.*— 2010.— V.110, №10.— Pp.6169-6193.
15. Prediger P., Barbosa L.F., Genisson Y., Correia C.R.D. Substrate-Directable Heck Reactions with Arenediazonium Salts. The regio- and stereoselective arylation of allylamine derivatives and applications in the synthesis of naftifine and abamines // *J. Org. Chem.*— 2011.— V.76, №19.— Pp.7737-7749.
16. Тахавудинова А.У., Миндиярова Э.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Реакции (E)- и (Z)-1,3-дихлорпропенов с вторичными аминами // *ЖПХ*.— 2011.— Т.84, №3.— С.513-515.
17. Diorazio L.J., Hose D.R.J., Adlington N.K. Toward a more holistic framework for solvent selection // *Org. Process Res. Dev.*— 2016.— V.20, №4.— Pp.760-773.
18. Bryan M.C., Dillon B., Hamann L.G., Hughes G.J., Kopach M.E., Peterson E.A., Pourasharf M., Raheem I., Richardson P., Richter D., Sneddon H.F. Sustainable practices in medicinal chemistry: current state and future directions // *J. Med. Chem.*— 2013.— V.56, №15.— Pp.6007-6021.
19. Bisz E., Podchorodecka P., Szostak M. N-Methylcaprolactam as a Dipolar aprotic solvent for iron-catalyzed cross-coupling reactions: matching efficiency with safer reaction media // *ChemCatChem*.— 2019.— V.11, №4.— Pp. 1196-1199.
9. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. [Fe-catalyzed synthesis of flunarizine and its (Z)-isomer]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol.86, no.8, pp.1969-1972. doi: 10.1134/S107036321608034X.
10. Cheikh R.B., Chaabouni R., Laurent A., Mison P., Nafti A. [Synthesis of primary allylic amines]. *Synthesis*, 1983, pp.685-700. doi:10.1055/s-1983-30473.
11. Johannsen M., Jorgensen K.A. [Allylic amination]. *Chem. Rev.*, 1998, vol.98, no.4, pp.1689-1708. doi: 10.1021/cr970343o.
12. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. Fe-catalyzed cross-coupling of 3-chloroprop-2-en-1-ylamines with *sec*-butylmagnesium bromide]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2014, vol.84, no.8, pp.1638-1640. doi: 10.1134/S1070363214080349.
13. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. [Fe-catalyzed synthesis of (4Z)-alkenoates]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2017, vol.87, no.3, pp.569-571. doi.org/10.1134/S1070363217030306
14. Candeias N.R., Montalbano F., Cal P.M.S.D., Gois P.M.P. [Boronic acids and esters in the Petasis-Borono Mannich multicomponent reaction]. *Chem. Rev.*, 2010, vol.110, no.10, pp.6169-6193. doi: 10.1021/cr100108k.
15. Prediger P., Barbosa L.F., Genisson Y., Correia C.R.D. Substrate-directable Heck reactions with arenediazonium salts. The regio- and stereoselective arylation of allylamine derivatives and applications in the synthesis of naftifine and abamines]. *J. Org. Chem.*, 2011, vol.76, no.19, pp.7737-7749. doi: 10.1021/jo201105z.
16. Takhautdinova A.U., Mindiyarova E.R., Shakhmaev R.N., Zorin V.V. [Reactions of (E)- and (Z)-1,3-dichloropropenes with secondary amines]. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2011, vol. 84, no. 3, pp. 504-506. doi: 10.1134/S1070427211030293.
17. Diorazio L.J., Hose D.R.J., Adlington N.K. [Toward a more holistic framework for solvent selection]. *Org. Process Res. Dev.*, 2016, vol.20, no.4, pp.760-773. doi: 10.1021/acs.oprd.6b00015.
18. Bryan M.C., Dillon B., Hamann L.G., Hughes G.J., Kopach M.E., Peterson E.A., Pourasharf M., Raheem I., Richardson P., Richter D., Sneddon H.F. [Sustainable practices in medicinal chemistry: current state and future directions]. *J. Med. Chem.*, 2013, vol.56, no.15, pp.6007-6021. doi: 10.1021/jm400250p.
19. Bisz E., Podchorodecka P., Szostak M. [N-Methylcaprolactam as a dipolar aprotic solvent for iron-catalyzed cross-coupling reactions: matching efficiency with safer reaction media]. *ChemCatChem*, 2019, vol.11, no.4, pp.1196-1199. doi: 10.1002/cctc.201802032.