

Т. П. Зосим (к.х.н, н.с.)¹, Ф. Т. Садыкова (м.н.с.)¹,
М. Д. Самба (магистрант)², И. Р. Рамазанов (д.х.н., проф, зав.лаб.)^{1,2}

ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ АЛЛИЛАМИНОВ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ РЕАГЕНТОВ $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2-\text{AlCl}_3$

¹ Институт Нефтехимии и Катализа УФИЦ РАН, лаборатория каталитического синтеза
450075, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: tania-ygnty@yandex.ru

² Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра газохимии и моделирования химико-технологических процессов
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: ilfir.ramazanov@gmail.com

T. P. Zosim¹, F. T. Sadykova¹, M. D. Samba², I. R. Ramazanov^{1,2}

THE CYCLOPROPANATION OF SUBSTITUTED ALLYLAMINES WITH $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2-\text{AlCl}_3$ REAGENT SYSTEM

¹ Institute of Petrochemistry and Catalysis of Russian Academy of Sciences,
141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa; e-mail: tania-ygnty@yandex.ru

² Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450062, Ufa; e-mail: ilfir.ramazanov@gmail.com

Впервые разработан метод циклопропанирования замещенных аллиламинов с помощью системы реагентов $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2-\text{AlCl}_3$. Установлено, что скорость реакции циклопропанирования зависит от электронных характеристик заместителей при двойной связи: ускоряется при введении электронодонорного и замедляется при введении электроноакцепторного заместителя. Наличие объемных заместителей при атоме азота в алкилзамещенных аллиламинах не препятствует прохождению реакции циклопропанирования. В отсутствие AlCl_3 гомоциклопропиламины в реакционной массе не обнаруживались. Предложена вероятная схема механизма реакции, включающая образование *in situ* Et_3Al .

Ключевые слова: аллиламины; гомоциклопропиламины; карбеноиды алюминия; цинкорганические соединения; циклопропанирование.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Проект №19-33-60046). Синтез замещенных 2-алкениламинов был осуществлен в рамках госзадания Министерства образования и науки (№АААА-А19-119022290009-3/FMRS-2022-0076, №АААА-А19-119022290008-6/FMRS-2022-0075). Исследование структуры синтезированных соединений выполнено с использованием оборудования Регионального центра коллективного пользования «Агидель» (Институт нефтехимии и катализа РАН).

For the first time, a method for cyclopropanation of substituted allylamines using the $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2-\text{AlCl}_3$ reagent system was developed. The rate of the cyclopropanation reaction depends on the electronic effects of the substituents at the double bond: it is accelerated when an electron-donor substituent is introduced and slows down when an electron-acceptor substituent is introduced. The presence of bulky substituents at the nitrogen atom in alkyl-substituted allylamines did not interfere with the cyclopropanation reaction. In the absence of AlCl_3 , homocyclopropylamines in the reaction mixture were not detected. A reaction mechanism was proposed, including the *in situ* formation of Et_3Al .

Key words: allylamines; aluminum carbenoids; cyclopropanation; homocyclopropylamines; organozinc compounds.

This work was financially supported by the RFBR (Project no.19-33-60046). The synthesis of substituted 2-alkenylamines was carried out within the RF state assignment, reg. no.АААА-А19-119022290009-3/FMRS-2022-0076, no.АААА-А19-119022290008-6/FMRS-2022-0075. The structural studies of the synthesized compounds were performed with the use of Collective Usage Centre «Agidel» at the Institute of Petrochemistry and Catalysis of RAS.

Дата поступления 23.06.21

Разработка новых методов получения циклопропановых соединений с использованием широкодоступных реагентов является важной задачей в органической химии. Реагенты Виттига-Фурукавы и Денмарка, представляющие собой галогенметилпроизводные цинка $((\text{XCH}_2)_2\text{Zn})$, где $\text{X} = \text{I}, \text{Cl}$) и получаемые взаимодействием Et_2Zn с CH_2I_2 или ICH_2Cl , оказались особо полезны для циклопропанирования олефинов и аллиловых спиртов ^{1–4}. Однако, как нами было ранее обнаружено, получение замещенных циклопропиламинов из енаминов и 2-алкениламинов проходит более эффективно под действием карбеноида алюминия $\text{Et}_2\text{AlCH}_2\text{I}$ ^{5–7}.

Упомянутые выше реагенты, являющиеся карбеноидами цинка, оказались неэффективными для циклопропанирования азотсодержащих ненасыщенных соединений вследствие побочной реакции N-алкилирования. Например, взаимодействие N,N-дибензилциклогекс-2-ен-1-амина с реагентами Виттига-Фурукавы и Денмарка дает продукт циклопропанирования с выходом 11 и 33 % соответственно ^{8–9}. Наилучший результат с выходом 92% был получен при использовании реагента Ши ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$). Однако и в этом случае выход продукта циклопропанирования резко снижался через 1 ч после начала реакции ^{8,9}, что было связано с ускорением побочной реакции N-алкилирования.

С целью разработки нового эффективного реагента циклопропанирования азотсодержащих ненасыщенных соединений на основе Et_2Zn нами было изучено взаимодействие системы реагентов $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2-\text{AlCl}_3$ с замещенными аллиламинами.

Результаты и их обсуждение

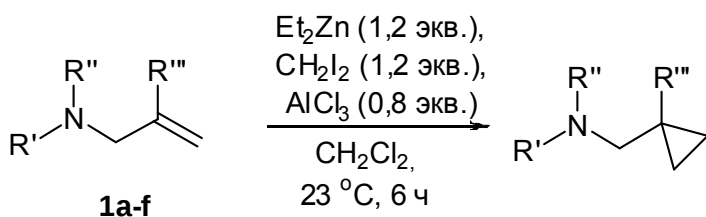
Нами установлено, что алкилзамещенные аллиламины **1a–f** реагируют с системой реагентов, состоящей из 1.2 эквивалентов Et_2Zn , CH_2I_2 и 0.8 эквивалента AlCl_3 , при комнатной температуре в дихлорметане с образованием гомоциклопропиламинов **2a–f** с выходами 63–85 % (схема 1). Скорость реакции циклопропа-

нирования зависит от электронных эффектов заместителей при двойной связи: ускоряется при введении электронодонорного заместителя и замедляется при введении электроноакцепторного заместителя. Так, конверсия (*E*)-1,4-ди(пиперидин-1-ил)бут-2-ена в реакции с 5 эквивалентами Et_2Zn и CH_2I_2 и 3 эквивалентами AlCl_3 за сутки не превышала 5%. Наибольший выход гомоциклопропиламина **2d** был зафиксирован при циклопропанировании N-металлилпиперидина **1d**. Наличие объемных заместителей (*t*-Oct, *c*-Hex) при атоме азота в алкилзамещенных аллиламинах **1b,c** не препятствовало прохождению реакции циклопропанирования. В отсутствие AlCl_3 гомоциклопропиламины **2a–f** в реакционной массе не обнаруживались.

Аллиламины, имеющие такие выраженные электроноакцепторные заместители при атоме азота, как N-аллиланилин, N,N-диаллиланилин, N,N-диаллилнафталил-1-амин, N-аллилимидазол и N,N-диаллилацетамид, не проявили активности в изучаемой реакции. В то же время, взаимодействие 4-аллилморфолина **1c** с 2.4 эквивалентами Et_2Zn , CH_2I_2 и 1.6 эквивалентом AlCl_3 дает продукт циклопропанирования **2c** с высоким выходом.

При использовании гексана в качестве растворителя в реакции N,N-диэтилаллиламина **1a** с системой реагентов $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2-\text{AlCl}_3$, выход гомоциклопропиламина **2a** снижается до 42%, что может быть связано с нерастворимостью AlCl_3 в гексане. В среде эфирных растворителей (диэтилового эфира, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана) реакция не идет, вследствие, как мы полагаем, образования малореакционноспособных устойчивых эфиратов солей алюминия.

Предполагаемый механизм реакции включает образование *in situ* Et_3Al вследствие взаимодействия Et_2Zn с AlCl_3 . Последующая реакция Et_3Al с CH_2I_2 приводит к генерированию карбеноида алюминия $\text{Et}_2\text{AlCH}_2\text{I}$, который и является активным циклопропанирующим интермедиатом (схема 2).



- 2a:** $\text{R}' = \text{Et}, \text{R}'' = \text{Et}, \text{R}''' = \text{H}$ (65%)
2b: $\text{R}' = t\text{-Oct}, \text{R}'' = \text{H}, \text{R}''' = \text{H}$ (70%)
2c: $\text{R}', \text{R}'' = (\text{CH}_2)_5, \text{R}''' = \text{H}$ (72%)
2d: $\text{R}', \text{R}'' = (\text{CH}_2)_5, \text{R}''' = \text{Me}$ (85%)
2e: $\text{R}' = c\text{-Hex}, \text{R}'' = \text{H}, \text{R}''' = \text{H}$ (63%)
2f: $\text{R}', \text{R}'' = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2, \text{R}''' = \text{H}$ (69%)

Схема 1. Циклопропанирование алкилзамещенных аллиламинов **1a–f**

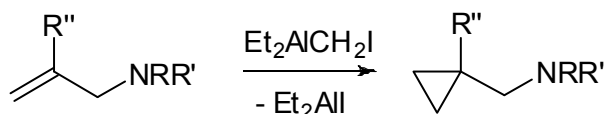
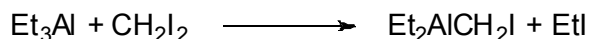
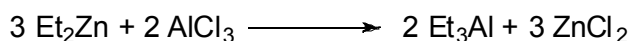


Схема 2. Предполагаемый механизм циклопропанирования алкилзамещенных алиламинов

Таким образом, нами разработан новый метод циклопропанирования алкилзамещенных алиламинов с помощью системы реагентов $\text{Et}_2\text{Zn}-\text{CH}_2\text{I}_2-\text{AlCl}_3$.

Экспериментальная часть

Использовали коммерчески доступный диэтилцинк ($\geq 52\%$ wt. Zn basis) фирмы «Sigma-Aldrich». Дихлорметан перегоняли над P_2O_5 . 2-Алкениламины получали реакцией 2-алкенилбромидов с вторичными аминами ¹⁰.

Спектроскопию ядерного магнитного резонанса проводили на приборе Bruker Avance-400. Спектры ЯМР ^1H записаны при 400 МГц, спектры ЯМР ^{13}C при 100 МГц в CDCl_3 . Нумерация атомов в спектрах ^{13}C - и ^1H -ЯМР соединений **2a-f** показана на рис. 1. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo-Erba CHN 1106. Масс-спектры получены на приборе Finnigan 4021. Выходы рассчитывали по количествам цикло- и дициклопропиламинов, выделенных из исходных 2-алкениламинов.

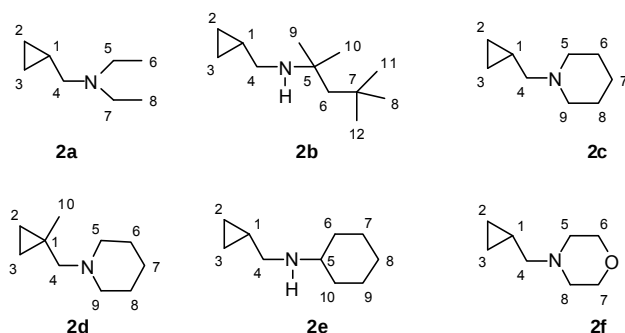


Рис. 1. Нумерация атомов углерода в спектрах ^{13}C - и ^1H -ЯМР соединений **2a-f**.

Общая процедура синтеза циклопропиламинов. В стеклянный реактор на магнитной мешалке в атмосфере сухого аргона при 0 °С помещали 5 мл CH_2Cl_2 , 0.24 мл (2.4 ммоль) Et_2Zn и 0.2144 г (1.6 ммоль) AlCl_3 , затем перемешивали 15 мин. Далее последовательно до-

бавляли замещенный алиламин (2 ммоль) и CH_2I_2 (0.2 мл, 2.4 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего добавляли 25%-ный водный раствор NaOH (5 мл). Выпавший осадок отфильтровывали через бумажный фильтр, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и сушили над безводным CaCl_2 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перегоняли, получая замещенный гомоциклопропиламин в виде бесцветного масла.

N-(Циклопропилметил)-N,N-диэтиламин (2a). Выход 65%. Т.кип. 136-140 °С. ЯМР ^1H δ : 0.05-0.15 (м, 2H, C(2,3) H_a), 0.3-0.45 (м, 2H, C(2,3) H_b), 0.85-0.95 (м, 1H, C(1)H), 1.03 (т, $J=7.4$ Гц, 6H, C(6,8) H_3), 2.52 (д, $J=7.2$ Гц, 2H, C(4) H_2), 2.80 (к, $J=7.4$ Гц, 4H, C(5,7) H_2). ЯМР ^{13}C δ : 3.80 (2C, C(2,3)), 7.68 (C(1)), 9.24 (2C, C(6,8)), 46.00 (2C, C(5,7)), 56.29 (C(4)). Масс-спектр m/z (%): 127 (7) $[\text{M}]^+$, 112 (20), 98 (100).

N-(Циклопропилметил)-2,4,4-триметилпентан-2-амин (2b). Выход 70%. Т.кип. 82-85 °С (10 Торр). ЯМР ^1H δ : 0.04-0.08 (м, 2H, C(2,3) H_a), 0.41-0.55 (м, 2H, C(2,3) H_b), 0.85-0.95 (м, 1H, C(1)H), 0.98 (с, 9H, C(8,11,12) H_3), 1.10 (с, 6H, C(9,10) H_3), 1.39 (с, 2H, C(6) H_2), 2.37 (д, $J=6.8$ Гц, 2H, C(4) H_2). ЯМР ^{13}C δ : 3.32 (2C, C(2,3)), 11.88 (C(1)), 28.92 (2C, C(9,10)), 31.57 (C(7)), 31.68 (3C, C(8,11,12)), 47.23 (C(4)), 52.83 (C(6)), 53.79 (C(5)). Масс-спектр m/z (%): 183 (5) $[\text{M}]^+$, 168 (23), 154 (4), 126 (45), 112 (100), 98 (27), 71 (9), 56 (33), 41 (16). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}$, %: C, 78.62; H, 13.74; N, 7.64. Найдено, %: C, 78.40; H, 13.65; N, 7.51.

1-(Циклопропилметил)пиперидин (2c). Выход 72%. Т.кип. 71-75 °С (10 Торр). ЯМР ^1H δ : 0.05-0.15 (м, 2H, C(2,3) H_a), 0.45-0.55 (м, 2H, C(2,3) H_b), 0.85-0.95 (м, 1H, C(1)H), 1.45-1.46 (м, 2H, C(7) H_2), 1.55-1.65 (м, 4H, C(6,8) H_2), 2.23 (д, $J=6.8$ Гц, 2H, C(4) H_2), 2.47 (уш.с, 4H, C(5,9) H_2). ЯМР ^{13}C δ : 3.97 (2C, C(2,3)), 8.39 (C(1)), 24.47 (C(7)), 25.95 (2C, C(6,8)), 54.64 (2C, C(5,9)), 64.63 (C(4)). Масс-спектр m/z (%): 129 (9) $[\text{M}]^+$, 114 (21), 100 (100), 86 (42). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}$, %: C, 77.63; H, 12.31; N, 10.06. Найдено, %: C, 77.70; H, 12.30; N, 9.91.

1-[(1-Метилциклопропил)метил]пиперидин (2d). Выход 85%. Т.кип. 88-90 °С (10 Торр). ЯМР ^1H δ : 0.23 (д, $J=8.8$ Гц, 4H, C(2,3) H_2), 1.10 (с, 3H, C(10) H_3), 1.41-1.42 (м,

2H, C(7)H₂), 1.54-1.60 (м, 4H, C(6,8)H₂), 2.10 (с, 2H, C(4)H₂), 2.35 (уш.с, 4H, C(5,9)H₂). ЯМР ¹³C δ: 12.16 (2C, C(2,3)), 13.24 (C(1)), 21.81 (C(10)), 24.62 (C(7)), 25.91 (2C, C(6,8)), 54.85 (2C, C(5,9)), 68.04 (C(4)). Масс-спектр *m/z* (%): 153 (5) [M]⁺, 138 (36), 124 (100), 110 (34). Вычислено для C₁₀H₁₉N, %: C, 78.37; H, 12.50; N, 9.14. Найдено, %: C, 78.26; H, 12.42; N, 9.25.

N-(Циклопропилметил)циклогексиламин (2e). Выход 63%. Т.кип. 82-85 °C (10 Торр). ЯМР ¹H δ: 0.01-0.05 (м, 2H, C(2,3)H_a), 0.35-0.39 (м, 2H, C(2)H_b), 0.75-0.85 (м, 1H, C(1)H), 0.88-1.15 (м, 10H, C(6-10)H₂), 1.49-1.82 (м, 1H, C(5)H), 2.40 (д, *J*=6.8 Гц, 2H, C(4)H₂). ЯМР ¹³C δ: 3.53 (2C, C(2,3)), 10.68

(C(1)), 24.90 (C(8)), 25.84 (2C, C(7,9)), 32.70 (2C, C(6,10)), 51.52 (C(4)), 56.64 (C(5)). Вычислено для C₁₀H₁₉N, %: C, 78.37; H, 12.50; N, 9.14. Найдено, %: C, 78.40; H, 12.41; N, 9.09.

4-(Циклопропилметил)морфолин (2f). Выход 69%. Т.кип. 80-83 °C (10 Торр). ЯМР ¹H δ: 0.09-0.13 (м, 2H, C(2,3)H_a), 0.50-0.54 (м, 2H, C(2,3)H_b), 0.83-0.90 (м, 1H, C(1)H), 2.26 (д, *J*=4 Гц, 2H, C(4)H₂), 2.53 (уш.с, 4H, C(5,8)H₂), 3.74 (т, *J*=4 Гц, 4H, C(6,7)H₂). ЯМР ¹³C δ: 3.62 (2C, C(2,3)), 8.07 (C(1)), 53.78 (2C, C(5,8)), 64.15 (C(4)), 66.91 (2C, C(6,7)). Масс-спектр *m/z* (%): 141 (11) [M]⁺, 138 (21) [M-Me]⁺, 124 (100), 110 (66). Вычислено для C₈H₁₅NO, %: C, 68.04; H, 10.71; N, 9.92. Найдено, %: C, 67.89; H, 10.78; N, 9.97.

Литература

1. Furukawa J., Kawabata N., Nishimura J. A novel route to cyclopropanes from olefins // *Tetrahedron Lett.*— 1966.— V.7, №28.— Pp.3353-3354.
2. Furukawa J., Kawabata N., Nishimura J. Synthesis of cyclopropanes by the reaction of olefins with dialkylzinc and methylene iodide // *Tetrahedron.*— 1968.— V.24, №1.— Pp.53-58.
3. Denmark S. E., Edwards J. P. A comparison of (chloromethyl)- and (iodomethyl)zinc cyclopropanation reagents // *J. Org. Chem.*— 1991.— V.56, №25.— Pp.6974-6981.
4. Halton B. Advances in strained and interesting organic molecules.— Stamford: JAI Press, 1999.— 262 p.
5. Kadikova R. N., Ramazanov I. R., Zosim T. P., Yaroslavova A. V., Dzhemilev U. M. The synthesis of cyclopropyl amines and cyclopropanols by the reaction of enamines and trimethylsilyl enol ethers with CH₂I₂ and Et₃Al // *Tetrahedron.*— 2015.— V.71, №21.— Pp.3290-3295.
6. Ramazanov I. R., Yaroslavova A. V., Dzhemilev U. M. CH₂I₂-Et₃Al reagent in the cyclopropanation of 2-alkenyl amines // *Tetrahedron Lett.*— 2016.— V.57, №36.— Pp.4024-4026.
7. Ramazanov I. R., Kadikova R. N., Zosim T. P., Dzhemilev U. M., de Meijere A. Synthesis of Spiro[2.2]pentanes and Spiro[2.3]hexanes Employing the Me₃Al/CH₂I₂ Reagent // *European J. Org. Chem.*— 2017.— V.2017, №47.— Pp.7060-7067.
8. Csatayova K. et al. Chemo- and diastereoselective cyclopropanation of allylic amines and carbamates // *Tetrahedron.*— 2010.— V.66, №43.— Pp.8420-8440.
9. Davies S. G., Ling K. B., Roberts P. M., Russell A. J., Thomson J. E. Diastereoselective Simmons-Smith cyclopropanations of allylic amines and carbamates // *Chem. Commun. (Camb.)*— 2007.— №39.— Pp.4029-4031.
10. Kafka S., Cermak J., Novak T., Pudil F., Viden I., Ferles M. Syntheses of Piperazines Substituted on the Nitrogen Atoms with Allyl, Propyl, 2-Hydroxypropyl and 3-Hydroxypropyl Groups // *Collect Czechoslov Chem Commun.*— 1985.— V.50.— Pp.1201-1211.

References

1. Furukawa J., Kawabata N., Nishimura J. [A novel route to cyclopropanes from olefins]. *Tetrahedron Lett.*, 1966, vol.7, no.28, pp.3353-3354.
2. Furukawa J., Kawabata N., Nishimura J. [Synthesis of cyclopropanes by the reaction of olefins with dialkylzinc and methylene iodide]. *Tetrahedron*, 1968, vol.24, no.1, pp.53-58.
3. Denmark S. E., Edwards J. P. [A comparison of (chloromethyl)- and (iodomethyl)zinc cyclopropanation reagents]. *J. Org. Chem.*, 1991, vol.56, no.25, pp.6974-6981.
4. Halton B. [Advances in strained and interesting organic molecules]. Stamford, JAI Press, 1999, 262 p.
5. Kadikova R. N., Ramazanov I. R., Zosim T. P., Yaroslavova A. V., Dzhemilev U. M. [The synthesis of cyclopropyl amines and cyclopropanols by the reaction of enamines and trimethylsilyl enol ethers with CH₂I₂ and Et₃Al]. *Tetrahedron*, 2015, vol.71, no.21, pp.3290-3295.
6. Ramazanov I. R., Yaroslavova A. V., Dzhemilev U. M. [CH₂I₂-Et₃Al reagent in the cyclopropanation of 2-alkenyl amines]. *Tetrahedron Lett.*, 2016, vol.57, no.36, pp.4024-4026.
7. Ramazanov I. R., Kadikova R. N., Zosim T. P., Dzhemilev U. M., de Meijere A. [Synthesis of Spiro[2.2]pentanes and Spiro[2.3]hexanes Employing the Me₃Al/CH₂I₂ Reagent]. *European J. Org. Chem.*, 2017, vol.2017, no.47, pp.7060-7067.
8. Csatayova K. et al. [Chemo- and diastereoselective cyclopropanation of allylic amines and carbamates]. *Tetrahedron*, 2010, vol.66, no.43, pp.8420-8440.
9. Davies S. G., Ling K. B., Roberts P. M., Russell A. J., Thomson J. E. [Diastereoselective Simmons-Smith cyclopropanations of allylic amines and carbamates]. *Chem. Commun. (Camb.)*, 2007, no.39, pp.4029-4031.
10. Kafka S., Cermak J., Novak T., Pudil F., Viden I., Ferles M. [Syntheses of Piperazines Substituted on the Nitrogen Atoms with Allyl, Propyl, 2-Hydroxypropyl and 3-Hydroxypropyl Groups]. *Collect Czechoslov Chem Commun.*, 1985, vol.50, pp.1201-1211.