

## 3-БРОММЕТИЛ-3-БУТЕНОАТ И МЕТИЛ-3-[(ТРИБУТИЛСТАНИЛ)МЕТИЛ]БУТ-3-ЕНОАТ В РЕАКЦИЯХ АЛЛИЛИРОВАНИЯ АЗОМЕТИНОВ

© 2020 г. Д. А. Снетков, И. В. Минеева\*

Белорусский государственный университет, 220047, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости 4  
\*e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 08 февраля 2020 г.

После доработки 21 апреля 2020 г.

Принята к публикации 21 апреля 2020 г.

Впервые на основании 3-бромметил-3-бутеноата и метил-3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноата продемонстрировано аллилирование азометинов. Изучены и апробированы различные системы по аллилированию азометинов в условиях реакции Барбье. Показана возможность присоединения аллилирующих агентов на основе 3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноата к азометинам различного строения.

**Ключевые слова:** 3-бромметил-3-бутеноат, метил-3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноат, реакция аллилирования, азометин, диастереоселективность, замещенный гомоаллиламин.

**DOI:** 10.31857/S0514749220080017

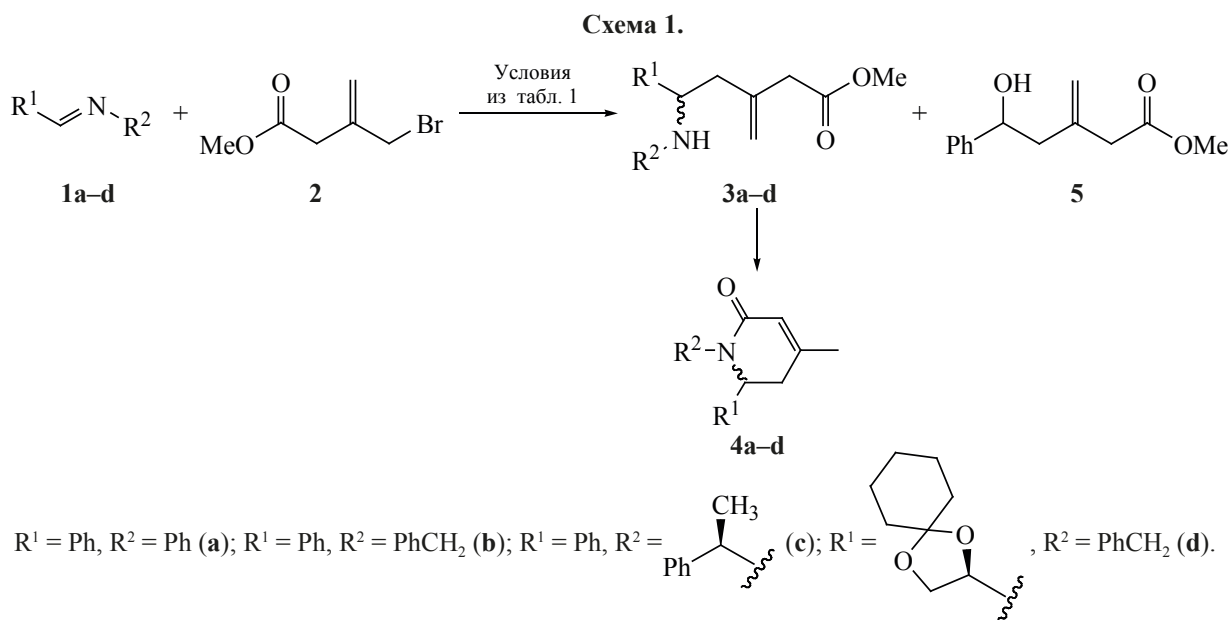
Аллилирование различных азометинов представляет большой интерес, так как позволяет формировать новую углерод-углеродную связь и наращивать углеродный скелет, а полученные в результате реакции гомоаллиламины являются важными промежуточными соединениями в синтезе широкого спектра веществ и биологически активных соединений [1]. Высокий уровень как диастерео-, так и энантиоселективности процесса в сочетании с возможностью получать продукты с различным набором заместителей делает реакцию аллилирования азометинов востребованным подходом в органическом синтезе [2, 3]. Полученные оптически активные гомоаллиламины являются ценными структурными блоками, так как содержат в себе не только асимметрический центр, но и аллильный фрагмент, которые могут быть вовлечены в серию полезных модификаций за счет озонлиза, дигидроксилирования, гидрогенолиза, метатезиса [4].

Целью работы стало изучение возможности аллилирования азометинов 3-бромметил-3-бутеноатом, относящимся к ряду 2-замещенных функционализированных аллилбромидов, исследова-

ние влияния строения азометинов на протекание реакции и стереоселективность процесса, возможность присоединения аллилирующих агентов на основе 3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноата к азометинам, а также применение продуктов реакций аллилирования для создания фармакофорных фрагментов.

Аллилирование азометинов различного строения метил-3-(бромметил)бут-3-еноатом и соответствующим метил-3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноатом ранее не были изучены и не описаны в литературе. Следует отметить, что и другие 2-замещенные функционализированные аллилбромиды в реакциях аллилирования азометинов не столь широко изучены и чаще всего ограничены примерами применения эфиров 2-бромметиллакриловой кислоты [5–7]. 2-Замещенные аллилбромиды были получены на основании реакции Кулинковича и перегруппировки мезилатов соответствующих циклопропанолов [8–11].

Результаты данной работы позволят синтезировать новые биологически активные соединения



и расширить сферу применения 2-замещённых функционализированных аллилбромидов в тонком органическом синтезе.

Для апробирования методик использовали набор азометинов **1a–d** (схема 1) [12–14], 3-бромметилбутеноат (**2**) [8] в качестве модельных субстратов. Выбор азометинов не случаен, каждый из них позволял оценить влияние углеродного скелета на реакционную способность и стереоселективность процесса. Аллилбромид **2** содержит функциональную группу, что в дальнейшем позволит получить не только гомоаллиламины **3a–d**, но и сформировать лактамовый фрагмент **4a–d**.

Аллилирование азометинов аллилбромидом может быть реализовано в условиях реакции Барбье, которая основана на взаимодействии аллилметаллического реагента, сгенерированного *in situ*, с электрофильным центром молекулы. Для аллилирования азометинов в условиях реакции Барбье применялись цинк в ТГФ [15–18], ДМФА [6, 7, 17, 19], насыщенном растворе  $\text{NH}_4\text{Cl}$  [5, 19, 20], цинк, активированный  $\text{TMSCl}$  [21, 22],  $\text{CeCl}_3$  [23, 24] в ТГФ, индий в ТГФ, ДМФА, метаноле [25], в насыщенном водном растворе бромида натрия [26, 27], биметаллические редокс-системы на основе алюминия и хлоридов  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_2$  [20] в ТГФ. Реакцию Барбье проводят чаще всего с использованием различных металлов и кислот Льюиса в ТГФ в среде аргона при комнатной тем-

пературе с избытком металла (1.5 экв) и аллилбромида (1.2 экв).

В данном исследовании к системам аллилирования, взятым из литературы, предъявлялись следующие требования: 1) реакции должны протекать в мягких условиях, так как азометины могут содержать лабильные группы; 2) данные методики должны быть доступны и воспроизводимы на широком круге субстратов и в отсутствие избытка аллилбромида или аллилирующего агента, так как в дальнейших исследованиях планировалось применение функционализированных соединений, часто синтезируемых многостадийно.

В процессе исследования данной реакции установлено, что основным побочным процессом, происходящем при аллилировании азометинов, является расщепление енамина на исходные соединения (альдегид и амин). Полученный альдегид затем подвергается аллилированию с образованием соответствующего спирта **5**. Невзирая на различие в аминной части енаминов **1a–c**, во всех случаях наблюдалась ретро-реакция с последующим аллилированием альдегида с образованием продукта **5** (табл. 1) [8], структура которого была доказана с помощью ЯМР и ИК-спектроскопии.

Выбор енамина **1d** (схема 2) обусловлен тем, что группа в  $\beta$ -положении, относительно форми-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 8 2020

**Таблица 1.** Аллилирование модельных субстратов в условиях, описанных в литературе [18–25].

Условия реакции аллилирования <sup>a</sup>	Время реакции, ч	Продукт в случае применения енамина		
		<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>
Zn, ТГФ	1.5	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>c</sup> , ТГФ	1	<b>5</b> (68%)	<b>5</b> (70%)	<b>5</b> (78%)
Zn, CeCl <sub>3</sub> <sup>d</sup> , ТГФ	24	<b>5</b> (45%)	<b>5</b> (40%)	<b>5</b> (38%)
Zn, SnCl <sub>2</sub> <sup>d</sup> , ТГФ	24	<b>5</b> (18%)	<b>5</b> (24%)	<b>5</b> (20%)
Zn, TMSCl <sup>e</sup> , ДМФА	1	<b>5</b> (39%)	<b>5</b> (42%)	<b>5</b> (22%)
Zn ДМФА	12	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>
Al, SnCl <sub>2</sub> <sup>d</sup> , ТГФ	40	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>
Al, TiCl <sub>4</sub> <sup>d</sup> , ТГФ	5	– <sup>g</sup>	– <sup>g</sup>	– <sup>g</sup>
In, MeOH	1	– <sup>h</sup>	– <sup>h</sup>	– <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азометина использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромида **2** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор);

<sup>b</sup> реакция не протекает;

<sup>c</sup> использовали 0.5 мл NH<sub>4</sub>Cl<sub>нас. р-р</sub>;

<sup>s</sup> использовали 10 мол % соли;

<sup>e</sup> использовали 0.1 мл TMSCl (триметилхлорсилан);

<sup>f</sup> получается трудноразделимая смесь продуктов;

<sup>g</sup> хлорид титана проявляет сильно кислотные свойства, алюминий очень активен и первосстанавливает сложноэфирную группу, и получается трудноразделимая смесь продуктов;

<sup>h</sup> наблюдается низкая конверсия исходного вещества.

руемой аминогруппы, необходима для проведения процесса с высокой диастереоселективностью, так как способна к хелатированию, например, атома цинка или других каталитических частиц [13].

Все полученные в ходе исследования продукты (табл. 2) были выделены и проанализированы методом ЯМР и ИК-спектроскопии. Для установления состава реакционных смесей в опытах по аллилированию применяли также ВЭЖХ.

Спектры <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C соединений **8–11** сравнивали со спектрами, полученными ранее при исследовании аллилирования (*R*)-2,3-О-циклогексиденглицеральдегида в условиях реакции Барбье с добавлением NH<sub>4</sub>Cl<sub>нас. р-р</sub> в качестве катализатора [28]. Соединения **8–11** были выделены в индивидуальном состоянии [28] и охарактеризованы методом ВЭЖХ для сравнения времени удерживания и установления состава реакционных смесей. Соотношение диастереомеров соединения **8** и **9** при этом составило 6:1 в пользу конфигурации, приведённой на схеме **2**, что согласуется с литературными данными. Далее полученная смесь

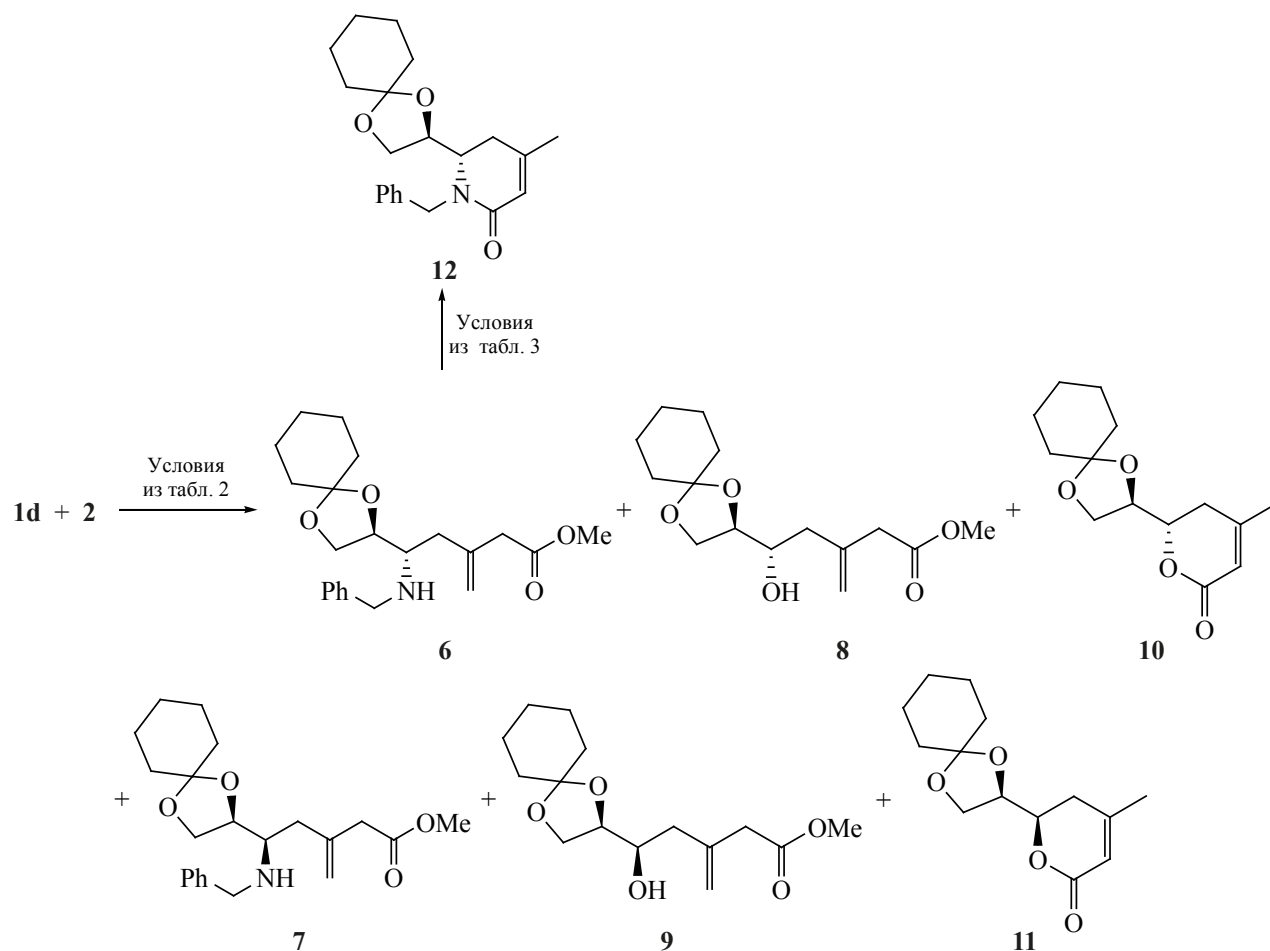
подвергалась реакции лактонизации, соотношение диастереомеров при этом сохранилось и составило 6:1 в пользу соединения **10**.

Исходя из литературных данных [18, 29, 30], проведённых ранее исследований и сопоставления спектров ЯМР <sup>1</sup>H и констант спин-спиновой взаимодействия, полученный гомоаллиламин **6** является продуктом *анти*-аллилирования относительно стереоцентра в α-положении к кратной связи енамина **1d**. Дополнительно *анти*-конфигурация асимметрического центра была подтверждена экспериментом NOESY.

Процесс циклизации енамина **6** в лактам **12** изучался с использованием различных растворителей и оснований. Полученные результаты представлены в табл. 3. Наилучший выход нового неопианного в литературе ненасыщенного лактама **12** наблюдался при действии *t*-BuOK в метаноле.

Ранее ненасыщенные лактамы, сходные по структуре с соединением **12**, были получены лишь ограниченным количеством методов [31–35].

Схема 2.

Таблица 2. Результаты реакции аллилирования соединения **1d** аллилбромидом **2**.

Условия реакции аллилирования <sup>a</sup>	Время реакции, ч	Состав реакционной смеси, %		
		<b>6 + 7</b>	<b>8 + 9</b>	<b>10 + 11</b>
Zn, CeCl <sub>3</sub> <sup>b</sup> , ТГФ	24	– <sup>c</sup>	30 <sup>d</sup>	20 <sup>e</sup>
Zn, TMSCl <sup>f</sup> , ДМФА	1	– <sup>c</sup>	21 <sup>d</sup>	13 <sup>e</sup>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>g</sup> , ТГФ	1	22 <sup>h</sup>	39 <sup>d</sup>	6 <sup>e</sup>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>b</sup> , ТГФ, –40°C	1	45 <sup>h</sup>	15 <sup>d</sup>	8 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азометина использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромидом **2** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Реакционные смеси анализировали с помощью <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии, а также ВЭЖХ (время удерживания *t<sub>R</sub>* аминов: **6** – 6.03 мин, **7** – 5.40 мин, **8** – 4.78 мин, **9** – 4.13 мин, **10** – 6.05 мин, **11** – 5.58 мин);

<sup>b</sup> использовали 10 мол % соли;

<sup>c</sup> гооаллиламины **6** и **7** не образуются;

<sup>d</sup> соотношение аминов **8:9** = 6:1;

<sup>e</sup> соотношение аминов **10:11** = 6:1;

<sup>f</sup> использовали 0.1 мл TMSCl;

<sup>g</sup> использовали 0.5 мл NH<sub>4</sub>Cl<sub>нас. р-р</sub>;

<sup>h</sup> соотношение аминов **6:7** = 14:1.

**Таблица 3.** Результаты циклизации амина **6** в различных системах<sup>a</sup>.

Основание	Растворитель	Время, ч	Температура, °C	Выход лактама <b>12</b> , % <sup>b,c</sup>
NaOH	MeOH	12	20	— <sup>d</sup>
ДМАП	PhCH <sub>3</sub>	12	Кипячение	— <sup>e</sup>
Et <sub>3</sub> N	PhCH <sub>3</sub>	12	Кипячение	— <sup>e</sup>
NaN	ТГФ	3	20	64
MeONa	MeOH	3	20	70
<i>t</i> -BuOK	PhCH <sub>3</sub>	3	20	72
<i>t</i> -BuOK	MeOH	3	20	75

<sup>a</sup> На 1 ммоль смеси аминов **6** и **7** использовали 1 ммоль основания и 2 мл растворителя (0.5 М раствор);

<sup>b</sup> выход определен после хроматографического выделения продукта;

<sup>c</sup> по ВЭЖХ время удерживания продукта **12** составили 8.83 мин;

<sup>d</sup> реакция протекает с последующим гидролизом лактама;

<sup>e</sup> реакция не идет.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что в случае применения аллилбромиды **2** при аллилировании азометинов исходный альдегид аллилируется быстрее соответствующего азометина, а, поскольку существует равновесие между альдегидом, амином и азометином, то последний не успевает вступать в реакцию. Необходимо также наличие в структуре исходного енамина кислородсодержащего направляющего центра (в  $\alpha$ -положении к кратной связи) образования переходного состояния определённой конфигурации, представляющего собой хелатный комплекс, и стерической загруженности.

Для аллилирования азометинов могут применяться не только аллилгалогениды, но и станныны, полученные на их основе. Аллилоловянные реагенты относятся к мягким аллилирующим агентам, в реакциях которых с азометинами для активации кратной связи используют кислоты Льюиса: BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O [36, 37], MgBr<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub> и SnCl<sub>4</sub> [38], MgI<sub>2</sub>·(Et<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> [39], Yb(OTf)<sub>3</sub> [40], La(OTf)<sub>3</sub> [40, 41], Sc(OTf)<sub>3</sub> [40, 42], Hf(OTf)<sub>4</sub> и Zr(OTf)<sub>4</sub> [43], Bi(OTf)<sub>3</sub> [44], LiClO<sub>4</sub> в CH<sub>3</sub>CN [45], CuI в ДМФА [46], SnCl<sub>2</sub> [47].

Применение 2-замещенных функционализированных аллилстаннынов для аллилирования енаминов ограничено лишь отдельными примерами [36, 48, 49], поэтому научная новизна данного исследования заключается в изучении свойств ме-

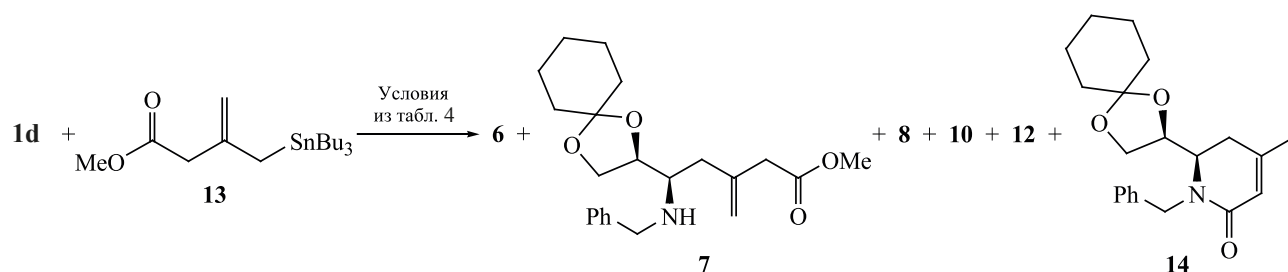
тил-3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноата (**13**) в реакциях аллилирования азометинов.

Для изучения свойств замещенного станнына **13**, полученного на основе аллилбромиды **2** [8], в реакции аллилирования было протестировано соединение **1c**, которое содержало в себе асимметрический индуктор и могло дать информацию не только о закономерностях процесса, но и о диастереоселективности реакции аллилирования азометинов. Во всех случаях также наблюдалось образование соединения **5** как результат ретро-реакции с последующим аллилированием исходного альдегида.

Также была проведена серия опытов по аллилированию соединения **1d** аллилстанныном **13** при действии реагентов в условиях, ранее описанных в литературе [36–47] только для незамещенного трибутилаллилстаннына, согласно схеме 3.

В зависимости от используемого катализатора удалось получить продукт не только *анти*-аллилирования **6**, но и продукт *син*-аллилирования **7**. Конфигурацию диастереомера устанавливали методом ЯМР-спектроскопии при сопоставлении спектров реакционных смесей проведенных ранее опытов со спектром соединения **6**, полученного по реакции Барбье и имеющего уже известную *анти*-конфигурацию. Установлено, что MgBr<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub> и SnCl<sub>4</sub> оказались очень жесткими реагентами и целевые продукты аллилирования

Схема 3.



не были получены, а использование мягких кислот Льюиса – трифлатов металлов – привело к продукту *анти*-аллилирования **6**. Трифлаты металлов в данной системе выступают в качестве кислот Льюиса, активирующих кратную связь для дальнейшей атаки аллилстаннаном, а также выступают асимметрическими индукторами, увеличивающими диастереоселективность за счет хелатирования защищенной гидроксильной группы и атома азота альдимины [38]. Результаты данной серии опытов представлены в табл. 4.

Сопоставлением спектров ЯМР  $^1\text{H}$  выделенных реакционных смесей и выделенных соединений **6**, **8–10**, **12** установлено, что в данных условиях реакции наблюдался также процесс циклизации образующихся аминов **6** и **7** и спирта **8** в соответствующие лактамы **12**, **13** и лактон **10** (схема 3). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  реакционных смесей опытов, кроме характерных для аминов сигналов аллильных протонов с  $\delta$  2.25, 2.95 и 4.95 м.д. и метокси-группы с  $\delta$  3.61 м.д., наблюдались сигналы протона сопряженной аллильной системы с  $\delta$  5.56 м.д.

Таблица 4. Результаты аллилирования азометина **1d** аллилтрибутилстаннаном **13** в различных системах<sup>a</sup>.

Катализатор	Количество катализатора, ммоль	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход продуктов <sup>c</sup> , %
Sc(OTf) <sub>3</sub>	1.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78÷-20 <sup>b</sup>	2+18 <sup>b</sup>	<b>12</b> (24%), <b>8 + 10</b> (8%) <sup>d</sup>
Sc(OTf) <sub>3</sub>	0.1	PhCH <sub>3</sub>	20	20	– <sup>e</sup>
In(OTf) <sub>3</sub>	0.1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	20	<b>6 + 7</b> (20%) <sup>f</sup> , <b>12</b> (15%), <b>8 + 10</b> (5%) <sup>g</sup>
Zn(OTf) <sub>2</sub>	0.1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	20	<b>6 + 7</b> (38%) <sup>f</sup> , <b>12</b> (10%)
Cu(OTf) <sub>2</sub>	0.1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78÷-20 <sup>b</sup>	2 + 18 <sup>b</sup>	<b>6 + 7</b> (23%) <sup>f</sup> , <b>12</b> (7%)
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	1.2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	2	– <sup>e</sup>
MgBr <sub>2</sub>	1.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78÷-20 <sup>b</sup>	2 + 18 <sup>b</sup>	– <sup>e</sup>
TiCl <sub>4</sub>	1.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	0.5	<b>8 + 10</b> (37%) <sup>h</sup>
SnCl <sub>4</sub>	1.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	0.5	<b>8 + 10</b> (26%) <sup>h</sup>
TMSCl	0.1	CH <sub>3</sub> CN	-78	2	– <sup>e</sup>

<sup>a</sup> На 1 ммоль азометина использовали 1.1 эквивалент аллилтрибутилстаннана **13** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Реакционные смеси анализировали с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии;

<sup>b</sup> 2 ч при -78°C, затем 18 ч при -20°C;

<sup>c</sup> во всех случаях наблюдалась смесь амина, лактамов и лактонов;

<sup>d</sup> соотношение соединений *анти*-гомоаллиламина **8:10** = 2:1;

<sup>e</sup> наблюдалась трудноразделимая смесь продуктов;

<sup>f</sup> соотношение соединений **6:7** = 20:1;

<sup>g</sup> соотношение соединений **8:10** = 2:1;

<sup>h</sup> соотношение соединений **8:10** = 6:1.

для лактамов и с  $\delta$  5.77 м.д. для лактонов. Данные пики являлись характерными для данных соединений и позволили определить соотношение диастереомеров.

Из литературы известно, что в случае применения  $\alpha$ -замещенных енаминов образуется преимущественно продукт *син*-аллилирования (относительно исходного стереоцентра), при этом диастереомерный избыток продукта существенно ниже, чем в случае использования систем в реакции Барбье. Использование сильных кислот Льюиса приводит к побочным реакциям, которые уменьшают суммарный выход продукта, однако данные системы представляют интерес, так как используемые катализаторы недороги, доступны и приводят чаще всего к диастереомеру, минорному в случае реализации реакции Барбье [38]. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что хелатирование металла катализатора позволяет обратить стереонаправленность процесса с *син*- на *анти*- и увеличить диастереомерный избыток.

Аллилирование в условиях реакции Барбье при действии цинка в насыщенном растворе хлорида аммония азометина **1d** протекает с высоким уровнем диастереоселективности процесса в сочетании с возможностью получения продуктов с различным набором заместителей. Данное превращение является востребованным подходом в органическом синтезе, получен новый гомоаллиламин **6** и лактам **12** на его основе. Исследование в рамках данной работы позволяет синтезировать новые биологически активные соединения и расширить сферу применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в работе реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Очистка и высушивание растворителей проводили в соответствии с литературными методами [12]. Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента использовали смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществля-

ли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов 5–10% синтезированных соединений в дейтерохлороформе ( $\text{CDCl}_3$ ) были получены на приборе Bruker Avance-500 (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли в шкале  $\delta$  сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа ( $\delta$  7.26 и 77.16 м.д. для  $^{13}\text{C}$  соответственно). ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT-IR Alpha (Германия). ВЭЖХ осуществлена на приборе Thermo Dionex Ultimate3000 HPLC (США) с фотометрическим детектором, 40°C, колонка C18 Poroshell, 2.7 мкм, 4.6×75 мм, элюент *i*-PrOH–H<sub>2</sub>O в соотношении 50:50, скорость 0.2 мл/мин, объем закола 2 мкл. Элементный анализ выполнен полумикрометодом.

**Метил-3-{(2*S*)-2-(бензиламино)-2-[(2*S*)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}этил}бут-3-еноат (6).** К интенсивно перемешиваемому раствору 1.30 г (5.0 ммоль) енамина **1d**, 1.93 г (10.0 ммоль) аллилбромид **2** и 5 мл ТГФ вносили 0.84 г (13.0 ммоль) Zn, охлаждали до –40°C и добавляли по каплям в течение 1 ч 15 мл насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Затем реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и дополнительно выдерживали при очень интенсивном перемешивании ещё 1 ч. Продукт реакции экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×10 мл), объединенные эфирные вытяжки промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент петролейный эфир–этилацетат, 25:1). Выход 0.84 г (45%). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2933 ш (ОН), 1737 с (C=O), 1449 ср (C–N), 1280 ср (C–O), 1250 ср (C–O), 1162 с (C–O), 1098 о.с (C–O), 1038 с (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.35–1.65 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 2.25 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CHNH,  $J_1$  14.4 Гц,  $J_2$  8.1 Гц), 2.35 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CHNH,  $J_1$  14.4 Гц,  $J_2$  4.6 Гц), 2.83–2.85 м (1H, CH<sub>2</sub>CHNH), 2.98 д (1H, CH<sub>2</sub>CO,  $J$  15.5 Гц), 3.04 д (1H, CH<sub>2</sub>CO,  $J$  15.5 Гц), 3.67 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.80 д (1H, OCH<sub>2</sub>Ph,  $J$  13.4 Гц), 3.84 д (1H, OCH<sub>2</sub>Ph,  $J$  13.4 Гц), 3.88–3.92 м (1H, CH<sub>2</sub>OC), 4.00–4.16 м (2H, CH<sub>2</sub>OC, CHOC), 4.99 с (1H, CH<sub>2</sub>=), 5.01 с (1H, CH<sub>2</sub>=), 7.21–7.37 м (5H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.7, 23.9, 25.1, 34.6, 36.1, 37.5, 41.3, 51.8, 51.9, 56.0, 65.8, 77.5, 109.4, 117.0, 126.9, 128.1 (2C), 128.3 (2C), 139.4, 140.4, 171.7. Найдено, %: C 70.80; H 8.31.  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 70.75; H 8.37.

**Метил-3-{(2S)-2-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил}бут-3-еноат (8).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3460 ср (OH), 1737 с (C=O), 1163 ср (C–O), 1098 с (C–O), 1044 с (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.31–1.68 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 2.15 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CHON,  $J_1$  14.6 Гц,  $J_2$  9.9 Гц), 2.46 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CHON,  $J_1$  14.6 Гц,  $J_2$  3.0 Гц), 2.55 уш.с (1H, OH), 3.10 д (1H, CH<sub>2</sub>CO,  $J$  15.6 Гц), 3.16 д (1H, CH<sub>2</sub>CO,  $J$  15.6 Гц), 3.69 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.74–3.82 м (1H, CHON), 3.92–4.10 м (3H, CH<sub>2</sub>CHOC, CH<sub>2</sub>OC), 5.05 с (1H, CH<sub>2</sub>=), 5.09 с (1H, CH<sub>2</sub>=). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.7, 23.9, 25.1, 34.7, 36.3, 40.3, 41.3, 52.1, 65.3, 69.6, 77.9, 109.7, 117.8, 138.5, 172.4. Найдено, %: C 63.44; H 8.43.  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 63.36; H 8.51.

**(6S)-6-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4-метил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (10).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1721 с (C=O), 1244 о.с (C–O), 1145 с (C–O), 1092 с (C–O), 1052 с (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.25–1.59 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 1.99 с (3H, CH<sub>3</sub>C=), 2.38–2.47 м (2H, CH<sub>2</sub>C=), 3.96–4.01 м (1H, OCH<sub>2</sub>CHOC), 4.08–4.14 м (2H, CH<sub>2</sub>OC), 4.16–4.22 м (1H, CHOC=O), 5.77 уш.с (1H, CH=). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.0, 23.6, 23.9, 24.9, 31.4, 34.4, 36.4, 66.7, 75.7, 77.5, 110.4, 116.2, 157.2, 163.9. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 252 (17.2) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 223 (27.7), 209 (68.9), 141 (17.8), 137 (19.8), 93 (29.3), 83 (12.1), 81 (15.5), 69 (8.3), 55 (100.0). Найдено, %: C 66.71; H 7.92.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 66.65; H 7.99.

**(6R)-6-{(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4-метил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (11).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1718 с (C=O), 1274 с (C–O), 1162 с (C–O), 1094 о.с (C–O), 1037 с (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.33–1.68 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 2.01 с (3H, CH<sub>3</sub>C=), 2.20 д.д (1H, CH<sub>2</sub>C=,  $J_1$  17.9,  $J_2$  3.8 Гц), 2.54 д.д (1H, CH<sub>2</sub>C=,  $J_1$  17.9,  $J_2$  12.5 Гц), 4.02 д.д (1H, CH<sub>2</sub>OC,  $J_1$  8.9,  $J_2$  6.1 Гц), 4.07 д.д (1H, CH<sub>2</sub>OC,  $J_1$  8.9,  $J_2$  6.7 Гц), 4.30–4.34 м (1H, OCH<sub>2</sub>CHOC), 4.48–4.52 м (1H, CHOC=O), 5.75 уш.с (1H, CH=). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 22.9, 23.6, 23.8, 24.9, 29.9, 34.3, 35.5, 64.2, 75.0, 75.8, 110.5, 116.1, 157.2,

164.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 252 (13.8) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 223 (19.5), 209 (55.6), 201 (10.9), 141 (17.1), 138 (10.8), 137 (51.3), 111 (17.1), 109 (13.0), 99 (13.9), 93 (39.4), 83 (16.2), 82 (11.5), 81 (24.3), 69 (15.0), 55 (100.0), 54 (10.4), 53 (11.2). Найдено, %: C 66.70; H 7.93.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 66.65; H 7.99.

**(6S)-1-Бензил-6-{(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил}-4-метил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он (12).** При комнатной температуре к раствору 1.12 г (3.0 ммоль) амина **6** в 5 мл MeOH добавляли 0.34 г (3.0 ммоль) *t*-BuOK и выдерживали в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (15 мл), продукт реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили MgSO<sub>4</sub>. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 0.79 г (77%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2934, 1669, 1619, 1449, 1278, 1253, 1162, 1098, 1040. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.35–1.65 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 1.82 с (3H, CH<sub>3</sub>C=), 2.26–2.37 м (1H, CH<sub>2</sub>C=), 2.44–2.52 м (2H, CH<sub>2</sub>C=), 3.43–3.46 м (1H, CH<sub>2</sub>OC), 3.58–3.63 м (1H, CHN), 3.81 д (1H, CH<sub>2</sub>Ph,  $J$  15.1 Гц), 3.86–3.83 м (1H, CH<sub>2</sub>OC), 4.04–4.08 м (1H, OCH<sub>2</sub>CHOC), 4.49 д (1H, CH<sub>2</sub>Ph,  $J$  15.1 Гц), 5.73 уш.с (1H, CH=), 7.23–7.39 м (5H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.6, 23.8, 24.4, 25.1, 34.6, 36.5, 36.6, 45.2, 56.4, 72.0, 80.7, 108.0, 118.4, 127.6, 128.7 (2C), 130.7 (2C), 137.5, 150.4, 162.6. Найдено, %: C 73.94; H 7.93.  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 73.87; H 7.97.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yamamoto Y., Asao N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207. doi 10.1021/cr00022a010
2. Merino P., Tejero T., Delso J.I., Mannucci V. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 479–498. doi 10.2174/157017905774322659
3. Kobayashi S., Mori Y., Fossey J.S., Salter M.M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704. doi 10.1021/cr100204f
4. Yus M., González-Gómez J.C., Foubelo F. *Chem Rev.* **2013**, *113*, 5595–5698. doi 10.1021/cr400008h



- Jiang B., Meng F.-F., Liang Q.-J., Xu Y.-H., Loh T.-P. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 914–917. doi 10.1021/acs.orglett.7b00072
- Guo T., Yuan B.-H., Liu W.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 57–61. doi 10.1039/C7OB02891A
- Hao J., Milcent T., Retailleau P., Soloshonok V.A., Onger S., Crousse B. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3688–3692. doi 10.1002/ejoc.201800255
- Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1277–1282. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1261–1266.] doi 10.1134/S1070428008090029
- Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 1634–1643. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1623–1632.] doi 10.1134/S1070428009110086
- Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 942–951. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 920–930.] doi 10.1134/S1070428015070052
- Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 432–442. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 433–444.] doi 10.1134/S1070428017030204
- Титце Л., Айхер Т. *Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории.* М.: Мир, **1999**.
- Biswas T., Mukherjee J.P., Chattopadhyay S.K. *Tetrahedron Asymmetry.* **2012**, *23*, 1416–1422. doi 10.1016/j.tetasy.2012.08.016
- Chattopadhyay A., Mamdapur V.R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 585–587. doi 10.1021/jo00108a020
- Alami N.E., Belaud C., Villieras J. *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 2073–2082. doi 10.1080/00397918808068276
- Enz A., Feuerbach D., Frederiksen M.U., Gentsch C., Hurth K., Mueller W., Nozulak J., Roy B.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1287–1291. doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.073
- Kameda Y., Nagano H. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 41, 9751–9757. doi 10.1016/j.tet.2006.07.054
- Denhez C., Vasse J.-L., Harakat D., Szymoniak J. *Tetrahedron Asymmetry.* **2007**, *18*, 424–434. doi 10.1016/j.tetasy.2007.01.026
- Ahari M., Joosten A., Vasse J.-L., Szymoniak J. *Synthesis.* **2008**, 61–68. doi 10.1055/s-2007-990898
- Hanessian S., Yang R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5273–5276. doi 10.1016/0040-4039(96)01118-5
- Legros J., Meyer F., Coliboeuf M., Crousse B., Bonnet-Delpon D., Begue J.-P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6444–6446. doi 10.1021/jo034205c.
- Fernandes R.A., Yamamoto Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3562–3564. doi 10.1021/jo0498381
- Magueur G., Legros J., Meyer F., Ourevitch M., Crousse B., Bonnet-Delpon D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1258–1265. doi 10.1002/ejoc.200400719
- Vilaivan T., Winotapan C., Banphavichit V., Shinada T., Ohfuné Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464–3471. doi 10.1021/jo0477244
- Virlouvet M., Goesmann H., Feldmann C., Podlech J. *Monatshefte Chem.* **2010**, *141*, 177–198. doi 10.1007/s00706-009-0239-y
- Sirvent J.A., Foubelo F., Yus M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1356–1367. doi 10.1021/jo402759v
- Maciá E., Foubelo F., Yus M. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 6001–6010. doi 10.1016/j.tet.2016.07.020
- Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1203–1214. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1112–1123.] doi 10.1134/S0514749219080093
- Bocoum A., Savoia D., Umani-Ronchi A. *Chem. Commun.* **1993**, 1542–1544. doi 10.1039/C39930001542
- Basile T., Bocoum A., Savoia D., Umani-Ronchi A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7766–7773. doi 10.1021/jo00104a037
- Fang B., Zheng H., Zhao C., Jing P., Li H., Xie X., She X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8367–8373. doi 10.1021/jo301533f
- Xu J., Jin Z., Chi Y.R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5028–5031. doi 10.1021/ol402358k
- Singh R.R., Liu R.-S. *Adv. Synth. Cat.* **2016**, *358*, 1421–1427. doi 10.1002/adsc.201600072
- Weilbeer C., Sickert M., Naumov S., Schneider C. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 513–518. doi 10.1002/chem.201604356
- Sun B., Gao L., Shen S., Yu C., Li T., Xie Y., Yao C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 991–997. doi 10.1039/C6OB02253G
- Trost B.M., Bonk P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1778–1781. doi 10.1021/ja00292a064
- Kang K.T., Kim E. H., Kim W.J., Song N.S., Shin J.K., Cho B.Y. *Synlett.* **1998**, 921–923. doi 10.1055/s-1998-1814

38. Lee Y.T., Jung C., Myeong I.-S., Lee S.-H., Kim J.-S. *Tetrahedron*. **2018**, *74*, 506–511. doi 10.1016/j.tet.2017.12.024
39. Zhang X., Hu S., Shi J. *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 336–339. doi 10.3184/030823410X12756737135354
40. Bellucci C., Cozzi P.G., Umani-Ronchi A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7289–7292. doi 10.1016/0040-4039(95)01467-V
41. Aspinall H.C., Bissett J.S., Greeves N., Levin D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 323–325. doi 10.1016/S0040-4039(01)02116-5
42. Kobayashi S. *Chem. Commun.* **1998**, 19–20. doi 10.1039/A706498E
43. Kobayashi S., Iwamoto S., Nagayama S. *Synlett.* **1997**, 1099–1101. doi 10.1055/s-1997-1548
44. Choudary B.M., Chidara S., Sekhar C.V.R. *Synlett.* **2002**, 1694–1696. doi 10.1055/s-2002-34239
45. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Reddy P.S.R., Sessa Rao M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6245–6247. doi 10.1016/S0040-4039(02)01324-2
46. Kalita P.K., Phukan P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5495–5497. doi 10.1016/j.tetlet.2008.07.032
47. Yasuda M., Sugava Y., Yamamoto A., Shibata I., Baba A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5951–5954. doi 10.1016/0040-4039(96)01285-3
48. Kang K.-T., Kim E.H., Kim W.J., Song N.S., Shin J.K., Cho B.Y. *Synlett.* **1998**, 921–923. doi 10.1055/s-1998-1814
49. Gastner T., Ishitani H., Akiyama R., Kobayashi S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1896–1898. doi 10.1002/1521-3773(20010518)40:10<1896::AID-ANIE1896>3.0.CO;2-W

## 3-Bromomethyl-3-butenolate and Methyl 3-[(Tributylstannyl)methyl]but-3-enoate in Azomethine Allylation Reactions

D. A. Snetkov and I. V. Mineyeva\*

Belarusian State University, 220030, Belarus, Minsk, pr. Nezavisimosti 4

\*e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Received February 8, 2020; revised April 21, 2020; accepted April 21, 2020

Allylation of azomethines was demonstrated for the first time based on 3-bromomethyl-3-butenolate and methyl 3-[(tributylstannyl)methyl]but-3-enoate. Various systems for the allylation of azomethines under the Barbier reaction were studied and tested. The possibility of addition of allylating agents based on 3-[(tributylstannyl)methyl]but-3-enoate to azomethines of various structures has been shown.

**Keywords:** 3-bromomethyl-3-butenolate, methyl 3-[(tributylstannyl)methyl]but-3-enoate, allylation reaction, azomethine, diastereoselectivity, substituted homoallylamine