

КОНЬЮГАТЫ БИСПИДИНА И МОНОТЕРПЕНОИДОВ КАК ЛИГАНДЫ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ РЕАКЦИИ АНРИ

© 2020 г. Е. С. Можайцев^а, К. Ю. Пономарев^а, О. С. Патрушева^а, А. В. Медведько^б,
А. И. Далингер^б, А. Д. Рогачев^а, Н. И. Комарова^а, Д. В. Корчагина^а, Е. В. Суслов^а,
К. П. Волчо^а, Н. Ф. Салахутдинов^а, С. З. Вацадзе^{б, *}

^а ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева 9
*e-mail: zurabych@gmail.com

^б ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

Поступила в редакцию 10 октября 2020 г.

После доработки 15 октября 2020 г.

Принята к публикации 17 октября 2020 г.

Синтезирован ряд хиральных хелатообразующих конъюгатов, сочетающих биспидиновый центральный остов и один или два пиненовых боковых фрагмента. Впервые показано, что полученные соединения способны выступать в качестве катализаторов реакции Анри как самостоятельно, так и в присутствии солей металлов. Установлено, что наилучшие каталитические результаты получаются при использовании бис-третичного амина **17** и ацетатов меди и цинка.

Ключевые слова: асимметрический катализ, каркасные амины, биспидины, монотерпеноиды, реакция Анри, комплексы меди, комплексы цинка.

DOI: 10.31857/S0514749220110129

Соединения, имеющие бициклический биспидиновый или биспидиноновый остовы, являются эффективными бидентатными лигандами для получения комплексов переходных металлов. Это связано с тем, что в таких молекулах сочетаются относительно жесткий бициклический каркас и два атома азота, близко расположенные друг к другу в конформации двойного кресла и способные, таким образом, образовывать устойчивые хелатные циклы при взаимодействии с ионами металлов [1, 2]. Необходимо отметить, что жесткость биспидинового остова определяет объем координационного пространства, обеспечивающего прочность комплексообразования и его селективность, в первую очередь, по отношению к относительно небольшим катионам типа Cu(II), Ni(II), Pd(II), Zn(II) [3]. Введение различных заместителей как непосредственно в биспидиновый фрагмент, так и по

атомам азота влияет как на жесткость 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового каркаса и пространственные затруднения для подхода реагентов, так и на электронные свойства биспидиновых комплексов. Это позволяет, варьируя заместители биспидинового остова, получать биспидиновые лиганды с заданными свойствами для осуществления определенных металлокомплексных каталитических превращений [4]. В частности, ряд замещенных биспидинов был испытан в качестве лигандов металлокомплексов, катализирующих реакции депротонирования/электрофильного присоединения [5], реакцию Михаэля [6], окислительное кинетическое разделение вторичных спиртов [4], энантиоселективное присоединение диэтилцинка к альдегидам [7], радикальное окисление алканов [8], циклопропанирование [9], гидрирование двойных связей [4], а также в качестве органокатализаторов

для проведения реакций альдольной конденсации [10].

Реакция Анри, или реакция нитроальдольной конденсации, является одной из фундаментальных реакций в органической химии. Она заключается в присоединении нитроалканов, содержащих атом водорода в α -положении, к карбонильным соединениям с формированием новой С–С связи [11]. Реакция Анри позволяет получать β -нитроспирты, в том числе хиральные, – ключевые промежуточные соединения в синтезе ряда веществ, имеющих большую практическую значимость. Например, её используют при получении различных лекарственных препаратов, включая пропранолол [12], пиндолол [13], некоторые антибиотики [14], циклопептидные алкалоиды [15] и др. Поскольку при проведении реакции Анри возможны различные побочные и вторичные процессы, в частности, альдольная конденсация, реакции Канниццаро, Тищенко, Нефа, дегидратация целевого β -нитроспирта, а также эимеризация образующегося в ходе реакции асимметрического центра, разработка новых катализаторов для её селективного осуществления представляет значительный интерес.

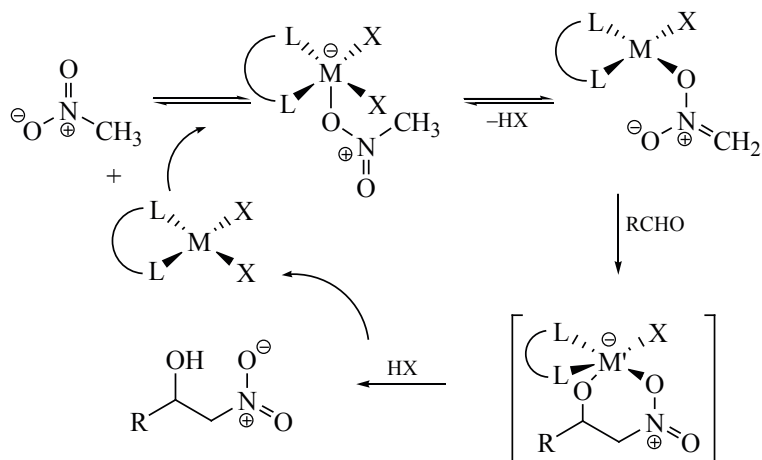
Следует отметить, что для протекания реакции Анри необходимо присутствие основания, депротонирующего нитро-компоненту, а для осуществления её асимметрического варианта – правильным образом подобранные хиральные катализаторы. Принятым в современной литературе механизмом асимметрической реакции Анри, катализируемой комплексами меди, является

предложенная Эвансом схема, основанная на проведенных в его лаборатории исследованиях (схема 1) [16].

Существенными особенностями предложенной схемы являются: 1) наличие основания, депротонирующего нитро-компоненту, в качестве основания может выступать противоион используемой соли меди или молекула лиганда; 2) возможность образования пентакоординированного комплекса меди, в котором два положения занимают атомы азота хирального лиганда, одно занято противоионом и два – участниками реакции – нитроном и альдегидом; 3) возможность дискриминации подхода альдегидной компоненты с одной или другой стороны нитронатно-противоионного нейтрального комплекса.

В ряде современных публикаций было продемонстрировано успешное использование производных хиральных биспидинов в качестве лигандов металлокомплексов, катализирующих асимметрическую реакцию Анри. Так, в работе [17] описано получение нескольких биспидиновых лигандов и оптимизация условий их использования в виде комплексов с Cu(II) для проведения присоединения нитрометана и нитроэтана к альдегидам, наилучшие выходы были продемонстрированы для биспидина **1a** (рис. 1). В работе [18] был осуществлен подбор оптимальных условий проведения реакции Анри для ряда биспидиновых лигандов, наилучшие выходы достигались с использованием комплекса Cu(II) с соединением **2** (рис. 1). Наличие хиральных заместителей в биспидино-

Схема 1.



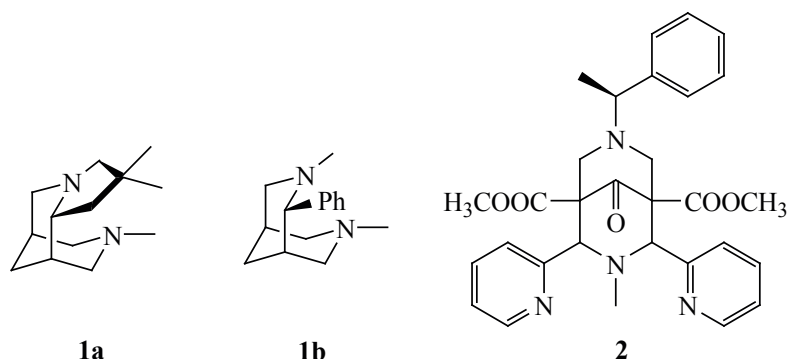


Рис. 1. Некоторые производные биспидина, применявшиеся для катализа реакции Анри.

вых лигандах делает принципиально возможным протекание реакции Анри в энантиоселективном режиме [17, 18].

Известно, что проведение реакции Анри между нитрометаном и бензальдегидом в присутствии комплекса CuCl_2 с лигандом **1a** [17] или (–)-спартеином [19] дает продукт с преимущественно *R*-конфигурацией, в то время как реакция в присутствии комплекса с лигандом **1b** [17] приводит к образованию продукта с преимущественно *S*-конфигурацией. Указанные особенности протекания реакции Анри в присутствии медных комплексов биспидинов не получили однозначного объяснения в современной литературе. Следует также отметить, что в большинстве имеющихся публикаций применение хлорида и ацетата меди(II) почти всегда имеет одинаковый эффект; хотя в большинстве случаев для хлорида меди необходимо использование сокатализатора, например, триэтиламина, либо избытка основного лиганда.

Как правило, для получения известных в литературе как катализаторы хиральных биспидинов используют природные аминокислоты или их производные [6]. Альтернативным перспективным источником хиральности могут быть монотерпены и их кислородсодержащие производные – монотерпеноиды, являющиеся вторичными метаболитами растений [20–26]. Многие монотерпены широко распространены в природе в оптически активном виде; в ряде случаев доступными являются оба энантиомера. Благодаря особенностям строения монотерпены и их производные сильно различаются по стерическим факторам, а также имеют функциональные группы, подходящие для

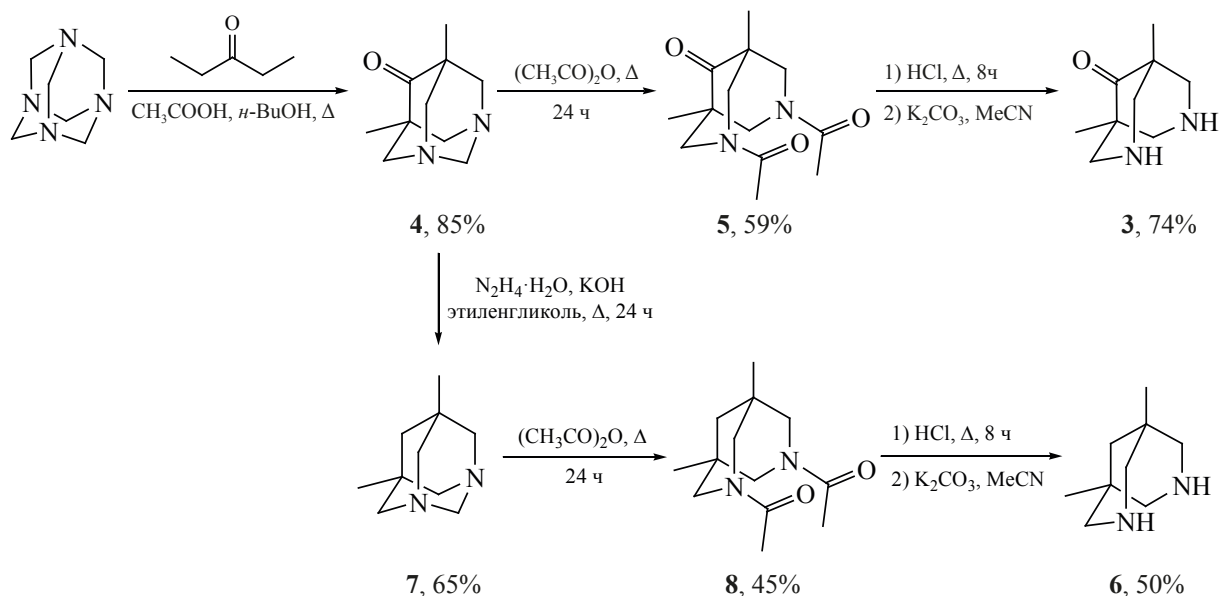
последующей модификации и прикрепления к основному каркасу.

Целью настоящей работы стало изучение возможности использования биспидин-монотерпеновых конъюгатов в качестве органокатализаторов и лигандов металлокомплексов при катализе реакции Анри.

На первом этапе был синтезирован ряд замещенных биспидинов и биспидинонов, содержащих монотерпеновые фрагменты. Отдельный интерес для проведения реакции Анри представляло введение хиральных заместителей в биспидиновый каркас, что могло бы привести к наведению энантиоселективности реакции вследствие различия пространственных затруднений для подхода реагентов к каталитическому центру металлокомплекса с разных плоскостей молекулы лиганда.

Для получения соединений, содержащих 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оновый каркасный фрагмент, был осуществлен синтез биспидинона **3** согласно методике, описанной в [27]. Для этого из уротропина был получен диазаадамантанон **4**, который затем ацилировали уксусным ангидридом с образованием диамида **5**. Последующий его гидролиз соляной кислотой с обработкой карбонатом калия в ацетонитриле привел к биспидинону **3** (схема 2). Поскольку наличие кетогруппы в мостиковом положении 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового каркаса влияет на жесткость бициклической структуры и её конформационную подвижность, что может оказывать непосредственное влияние на размер координационной ячейки и устойчивость биспидинового комплекса также был получен биспидин **6**. Для этого

Схема 2.

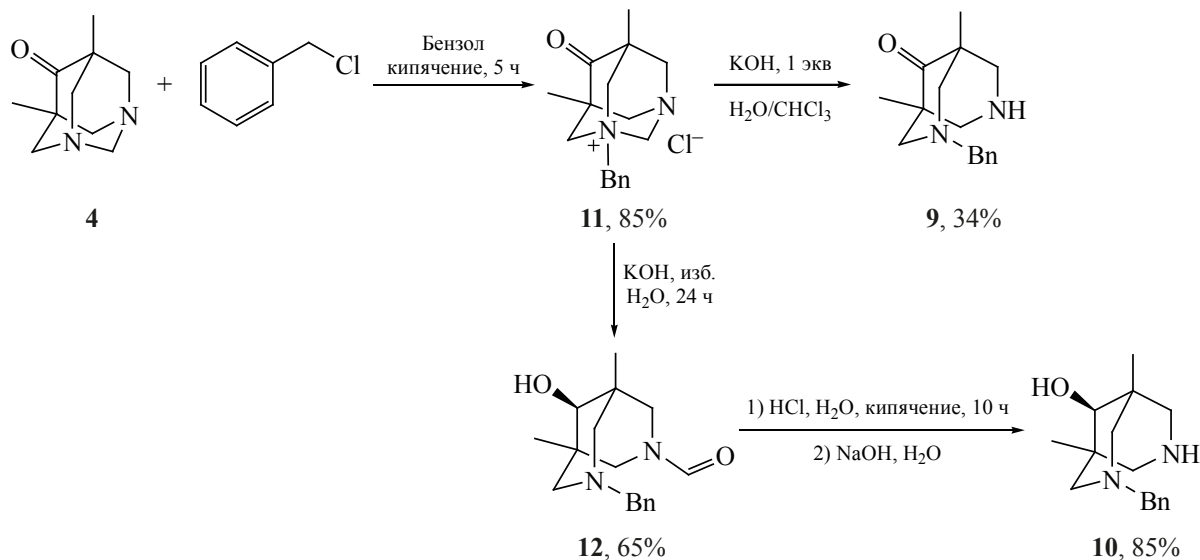


кетогруппа диазаадамантанона **4** была восстановлена по Кижнеру–Вольфу [28] с образованием диазаадамантана **7**, который затем ацилировали уксусным ангидридом с последующим гидролизом соляной кислотой образующегося амида **8**, аналогично синтезу биспидинона **3** (схема 2).

Исходя из диазаадамантанона **4**, были получены некоторые монобензилзамещенные производные, содержащие биспидиновый остов, а именно, биспидинон **9** и биспидинол **10** (схема 3), согласно методике, представленной в работе [29].

Для этого был проведен синтез четвертичного аммонийного основания **11**, последующий гидролиз которого избытком щелочи позволил получить формильное производное **12**. В ходе реакции происходит и стереоселективное восстановление мостиковой кетогруппы. В случае использования эквимолярного количества гидроксида калия в двухфазной системе хлороформ–вода основным продуктом является биспидинон **9**, выход которого после выделения и очистки с помощью колоночной хроматографии составил 34%. Интересно от-

Схема 3.



метить, что при щелочном гидролизе соединения **11** с использованием 1 экв гидроксида калия также наблюдается и образование соединения **12** в качестве минорного продукта. Биспидиол **10** был получен гидролизом соединения **12** соляной кислотой.

Поскольку пинановый фрагмент представляет собой объемный хиральный заместитель, потенциально способный вызывать стерические затруднения для подхода реагентов нитроальдольной конденсации к каталитическому центру металлокомплекса, в качестве исходных монотерпеноидов нами были выбраны пинановые монотерпеноиды (–)-миртенол и (–)-нопол. Для введения монотерпеновых заместителей в полученные бициклические каркасы были синтезированы бромиды **13** и **14** (схема 4) согласно методикам, представленным в [30–32]. Бромпроизводное **13** было получено взаимодействием (–)-миртенола с трибромидом фосфора при охлаждении, в то время как для синтеза производного (–)-нопола **14** использовалась система NBS/PPh₃. Также окислением (–)-миртенала хлоритом натрия была получена соответствующая кислота **15**, кипячение которой с тионилхлоридом по методике [27] привело к образованию хлорангидрида **16** (схема 4).

Взаимодействием бициклических диаминов **3**, **6**, **9**, **10** и полученных монотерпеновых произво-

дных **13** и **14** были получены моно- и димонотерпензамещенные биспидиноны **17**, **18**, **19**, биспидин **20**, а также биспидиол **21**. Для этого исходные биспидины алкилировали избытком бромпроизводных соответствующих монотерпеноидов, превращение осуществляли в условиях нагрева микроволновым излучением (схема 5). Соединения **17–21** были получены с выходами 73–95% после выделения колоночной хроматографией на силикагеле.

Для изучения влияния природы линкера, соединяющего биспидиноновый и монотерпеновый фрагменты, а также основности атомов азота на выход реакции Анри, нами был также синтезирован диамид **22** и амид **23**. Соединение **22** получали ацилированием диазаадамantanона **4** хлорангидридом миртеновой кислоты **16** в двухфазной системе толуол–вода (схема 6). Аналогичным образом был осуществлен синтез амида **23**, однако в качестве исходного соединения использовался монобензилзамещенный биспидинон **9**. Амиды **22** и **23** были получены с близкими выходами, которые составили 86 и 90%, соответственно.

Синтезированные биспидиноны **17–19**, **22**, **23**, биспидин **20**, а также биспидиол **21** были испытаны в качестве лигандов металлокомплексов, катализирующих реакцию Анри. Первоначально, в качестве исходных были выбраны условия, подо-

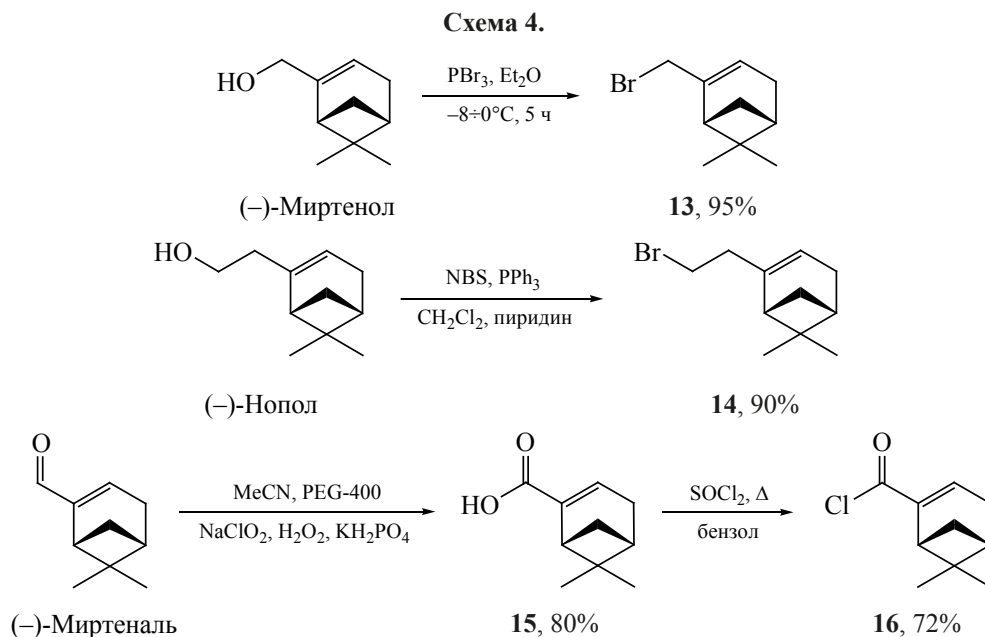
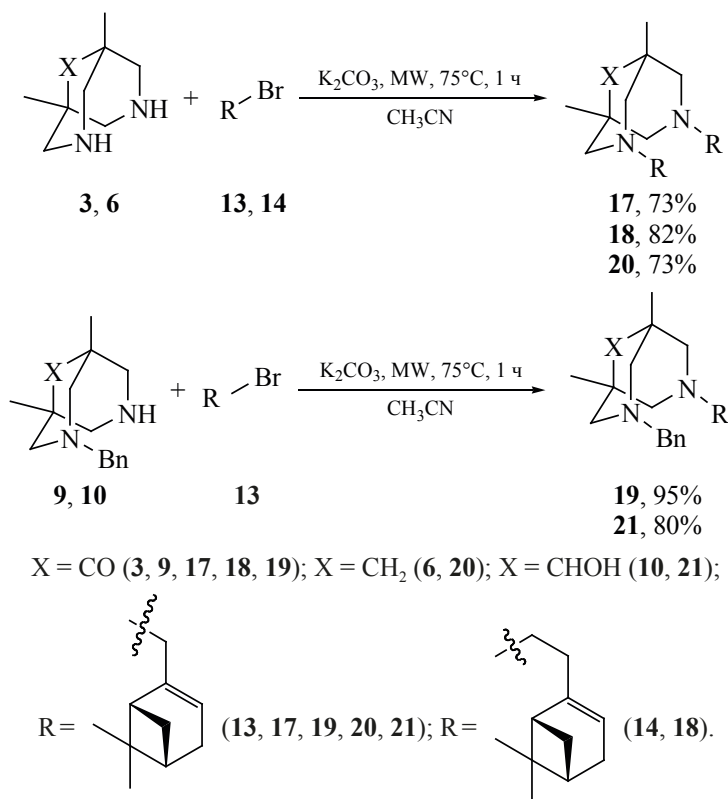


Схема 5.



бранные в работе [18] для биспидинона **2**, а именно: использование ацетата меди(II) при получении металлокомплексов, применение 1.2:1 мольного соотношения лиганд–неорганическая соль, проведение реакции с соотношением субстрат–катализатор 1:0.1, применение в качестве растворителя ДМФА; получение комплекса осуществляли отдельно перемешиванием соответствующих количеств лиганда и соли металла в этаноле в течение получаса с последующим упариванием реакционной смеси.

На первом этапе были проведены кинетические эксперименты с использованием биспидинонов **17** и **22** (схема 7, рис. 2). Для сравнения, в качестве контрольных экспериментов, реакция Анри проводилась в условиях органокатализа самими лигандами; в присутствии лишь одного $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ без добавления лигандов; а также без добавления каких-либо катализаторов. Определение содержания продукта реакции **24** осуществляли методом ВЭЖХ с детектированием на длине волны 270 нм с учетом коэффициентов экстинкции соединений **24** и **25**. Пробы отбирались через 0.5, 1, 2, 3, 5 и

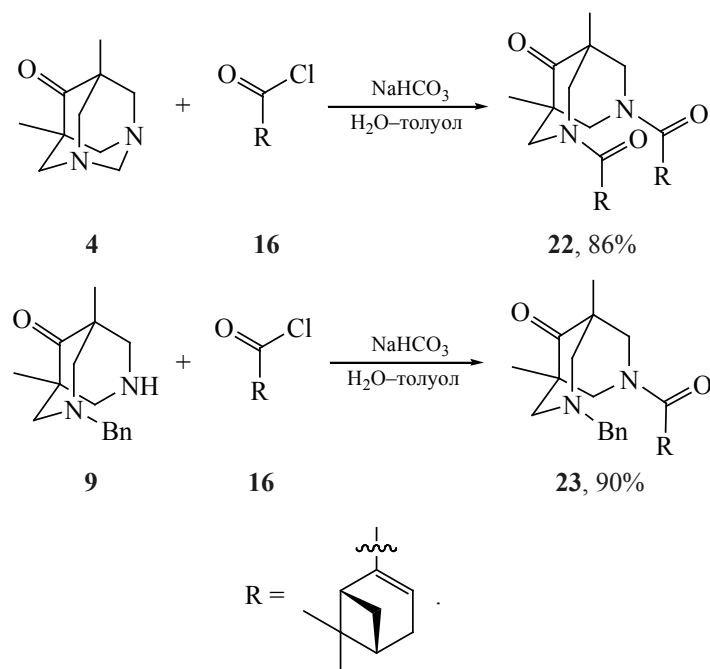
20 ч, реакция останавливалась избытком 1% раствора уксусной кислоты в гексане. Необходимо отметить, что в хроматограммах отсутствовали сигналы возможных побочных продуктов реакции Анри.

На приведенном графике явно видны три области – область низкой (1), средней (2) и высокой (3) каталитической активности.

(1) Полученные данные свидетельствуют о том, что реакция протекает в опробованных условиях с одинаковой скоростью как без использования какого-либо катализатора, так и в присутствии амида **22**, что свидетельствует о том, что сам по себе амид **22** вряд ли может выступать в качестве эффективного органокатализатора.

(2) В области средней каталитической активности отчетливо видно, что как бисамин **17**, так и ацетат меди действуют практически одинаково; при этом в случае присутствия в реакционной смеси ацетата меди и бисамида **22** скорость реакции возрастает по сравнению с просто **22**. При сравнении скоростей реакции в условиях органокатализа

Схема 6.

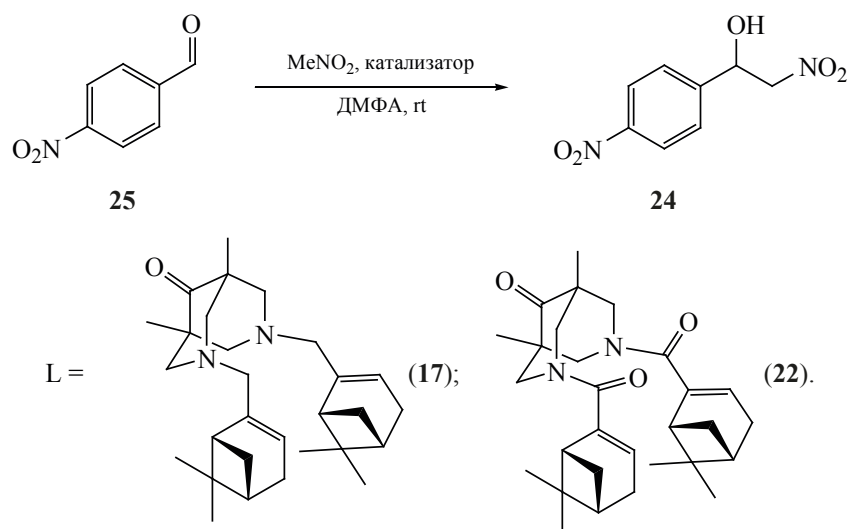


биспидинонами **17** и **22** можно сделать вывод, что амин **17** значительно ускоряет реакцию по сравнению с амидом **22**, что, очевидно, связано с основностью третичных аминогрупп биспидинона **17**.

(3) Наибольшая конверсия через 20 ч достигалась при использовании систем, содержащих соль металла, при этом медный комплекс с лигандом **17** был значительно более активен, чем с лигандом **22**, приводя к выходу 97% через 20 ч.

Так как значительная конверсия исходного альдегида достигается уже через 12 ч, большинство последующих реакций проводились именно в течение этого времени. Для исследования влияния условий проведения реакции Анри на ее выход мы варьировали используемые растворители (были испытаны диметилформамид, этанол, тетрагидрофуран, ацетонитрил, хлороформ и толуол), соли металлов [ацетаты и хлориды меди(II) и цинка(II)],

Схема 7.



температуру (20, 4 и -20°C), соотношение металл–лиганд (1:1.2, 1:1, 1:0.5).

Первоначально нами были опробованы различные неорганические соли для получения металлокомплексов с лигандами **17** и **20**. При этом было показано, что замена атома меди на атом цинка в случае ацетатов приводит к небольшому уменьшению скорости образования продукта **24** (уменьшение выходов соединения **24** с 99 до 87% для лиганда **17**, для лиганда **20** выходы в обоих случаях были практически количественными). Также следует отметить, что и ацетат цинка без органических лигандов эффективно катализировал образование **24** – выход 73%, в присутствии бисамидного лиганда **22** – 93%. В случае хлоридов наблюдалась обратная тенденция: комплексы биспидинов **17** и **20** с хлоридом цинка приводили к образованию β -нитроспирта с выходами в 27 и 69%, соответственно, в то время как при использовании аналогичных комплексов хлорида меди(II) образование продукта **24** (с выходом 1%) наблюдалось только при применении лиганда **17**. Следует отметить, что сами по себе хлориды меди и цинка вообще не катализировали исследуемую реакцию. Объяснение высокой каталитической активности ацетатов металлов следует из анализа схемы 1, согласно которой более основной противоион может сам выступать основанием для депротонирования нитро-компоненты и запуска реакции. При этом в присутствии лигандов бисаминного типа хлорид цинка начинал проявлять каталитическую активность, тогда как хлорид меди вообще ее не проявлял ни при каких обстоятельствах. Эти наблюдения идут вразрез с опубликованными данными по каталитической активности комплексов спартеина и родственных третичных диаминов с хлоридом меди, показывают сложность исследуемой реакции и явно требуют дальнейших исследований.

В дальнейших экспериментах использовался ацетат меди(II). Проведенные эксперименты в различных растворителях свидетельствуют о неочевидном влиянии полярности растворителей. Так, в ряду MeCN, EtOH, ДМФА с увеличением полярности растворителя наблюдается увеличение выходов реакции с 43 до ~ 100 и 99% для комплекса лиганда **17** и с 87 до 97 и $\sim 100\%$ для комплекса лиганда **20**,

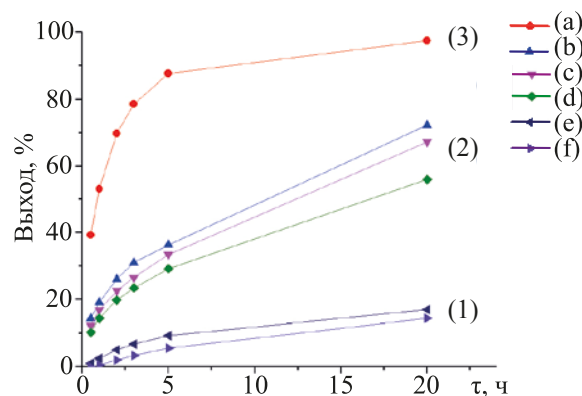


Рис. 2. Кинетические кривые реакции Анри в условиях катализа свободными биспидиновыми лигандами и их металлокомплексами. В качестве катализаторов использовались: (a) соединение **17** + $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; (b) соединение **22** + $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; (c) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; (d) соединение **17**; (e) соединение **22**; (f) без использования катализатора. Цифры (1), (2), (3) показывают области низкой, средней и высокой каталитической активности

соответственно. С другой стороны, в случае менее полярного толуола выходы соединения **24** составили 16 и 69% для комплексов лигандов **17** и **20**, что незначительно выше, чем при использовании хлороформа (выходы 13 и 61%). Необходимо отметить, что все полученные металлокомплексы были малорастворимы в толуоле, в случае соединений **17** и **22** также наблюдалось неполное растворение соответствующих катализаторов в хлороформе, а также комплекса лиганда **17** в ацетонитриле. Таким образом, в этих случаях происходило образование гетерогенной каталитической системы, что должно было повлиять на скорость реакции и соответствующие выходы. В частности, этим могут быть обусловлены незначительные выходы реакции при проведении её в толуоле. Аналогичные эффекты наблюдаются и в случае ацетонитрила, использование которого приводит к меньшим выходам (43 и 87% для комплексов лигандов **17** и **20**), чем использование менее полярного ТГФ (выходы 83 и $\sim 100\%$). Вероятно, большее влияние, чем полярность растворителя, оказывает взаимодействие растворителя с катализатором, в первую очередь, растворимость последнего. В последующих экспериментах в качестве растворителя использовался ДМФА, поскольку для него были получены наибольшие значения выходов и ни в одном случае не наблюдалось гетерогенизации среды.

Понижение температуры проведения реакции в случае комплекса лиганда **17** с **20** до -20°C ожидаемо снижает скорость реакции Анри, что приводит к уменьшению выхода продукта с 99 до 56%, а изменение соотношения металл–лиганд при проведении реакции при комнатной температуре незначительно влияет на выход реакции ($>90\%$ во всех случаях), что, вероятно, связано с тем, что за 12 ч происходит полное превращение исходного альдегида. С другой стороны, изменение этого соотношения при -20°C с 1:0.5 до 1:1 не приводит к изменению выхода продукта (48% в обоих случаях), однако использование 20% избытка лиганда ведет за собой повышение выхода на 8%, что может быть связано как с основностью лиганда **17** и участием несвязанного биспидинона в роли органокатализатора/первичного основания, так и с более полным превращением неорганического компонента в каталитически более активный комплекс.

При сравнении выходов для комплексов ацетата меди с лигандами **17**, **20** и **22**, можно сделать вывод, что переход к амиду **22** снижает скорость реакции по сравнению с биспидином **20** и биспидином **17** во всех испытанных условиях, что подтверждает данные, полученные при изучении кинетики реакции Анри. Однако при использовании ацетата цинка с амидом **22** наблюдается значительное увеличение скорости (выход 93%), по сравнению с использованием ацетата меди(II) (выход 80%), в случае же амина **17**, как было показано ранее, обнаружена обратная закономерность (выходы 87% и 99%, соответственно). Из данных, полученных для биспидинона **17** и биспидина **20**, отличающихся лишь наличием или отсутствием кето-группы в мостиковом положении бициклического каркаса, можно заметить, что в случае более конформационно подвижного биспидина **20** вне зависимости от условий проведения реакции через 12 ч наблюдаются более высокие выходы нитро-спирта **24**.

Необходимо отметить, что для биспидинов **17**, **20** и **22** общие закономерности влияния условий проведения реакции сохраняются для каждого лиганда. Таким образом, для определения влияния структуры лиганда на его способность катализировать реакцию Анри в составе металлокомплекса не обязательно осуществлять перебор условий

для каждого лиганда. В связи с этим, для проведения реакции с комплексами биспидинона **18**, монобензилзамещенных биспидинов – амина **19** и амида **23**, а также биспидинола **21** нами были использованы условия, приводящие не к полной, но значительной конверсии 4-нитробензальдегида для всех испытанных ранее лигандов. В случае соединений **18**, **19**, **21**, **23** реакция проводилась в ДМФА, для получения комплекса использовался ацетат меди(II), лиганд использовался в 20% избытке по отношению к металлу, превращение осуществлялось в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученные данные свидетельствуют, что в случае диаминов **18**, **19** и **21** выходы (~ 100 , 96, $\sim 100\%$) сравнимы с выходами, полученными для диаминов **17** и **20** (99 и $\sim 100\%$). Однако необходимо отметить, что при переходе от амида **22** (93%) к бензилзамещенному амиду **23** (50%) скорость реакции оказалась ниже, несмотря на наличие в соединении **23** основной третичной аминогруппы.

При определении соотношения энантиомеров, являющихся продуктами реакции Анри, было обнаружено, что при использовании биспидинов **17**, **19**, **23** для получения металлокомплекса наблюдается тенденция к незначительному энантиомерному избытку *R*-изомера, увеличение которого происходит при понижении температуры проведения реакции – наибольшее полученное значение энантиомерного избытка составило 12% для биспидинона **17** при 4 и -20°C . Однако в некоторых экспериментах, в случае лигандов **17**, **20**, **22**, наблюдался незначительный (*ee* 2–4%) избыток *S*-изомера. Среди несимметричных лигандов стоит отметить соединение **23**, при использовании которого был достигнут энантиомерный избыток *R*-**24** 7% при 20°C . Одной из возможных причин наблюдающейся низкой асимметрической индукции является протекание параллельных процессов, связанных с катализом несвязанным с лигандом ионом металла, некаталитическим процессом и органокатализом избытком лиганда.

Действительно, сравнение масс-спектральных данных для растворов исследуемых солей металлов в ДМФА и для аналогичных растворов тех же солей в присутствии 20% избытка лиганда (**17** и **22**) показало, что в последнем случае наблюдаются только сигналы, соответствующие лигандам. Это

может быть объяснено тем, что при наличии избытка лиганда происходит полное комплексообразование, а образующийся комплекс оказывается нелетучим (в виде иона) в условиях масс-спектрального эксперимента. Остается загадкой, почему в масс-спектре отсутствовали сигналы солей металлов в случае бисамидного лиганда **22**, для которого характерны каталитические реакции, связанные с наличием свободной соли в растворе. Этот вопрос будет исследован в наших будущих публикациях.

Таким образом, получен ряд конъюгатов, содержащих пиненовый и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагменты, которые были впервые испытаны в качестве компонентов систем, катализирующих реакцию Анри. Выявлено влияние различных условий на скорость протекания реакции и выходы продуктов, в частности, показано, что повышение полярности растворителя неоднозначно влияет на скорость образования β-нитроспирта, а снижение температуры проведения реакции приводит к меньшей конверсии исходного альдегида. Наилучшие выходы были достигнуты для ацетатов меди и цинка при использовании 20% избытка лиганда по отношению к металлу, при проведении реакции при комнатной температуре в ДФМА в течение 12 ч.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовались 4-хлорбензальдегид (Fluka Chemika, ≥ 98%), 4-бромбензальдегид (FluoroChem, ≥ 98%), 4-нитробензальдегид (Acros Organics, ≥ 99%), 4-метоксибензальдегид (Fluka Chemika, ≥ 98%), нитрометан (ROTH, ≥ 98.5%), остальные реагенты и растворители использовались не ниже марки «ХЧ». Растворители предварительно перегонялись.

Синтез биспидиновых лигандов **17–21** осуществляли с использованием микроволнового реактора Monowave 300 (Anton Paar).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных реакционных смесей и индивидуальных соединений регистрировали на спектрометрах Bruker AV-400 [400.13 (^1H), 100.51 (^{13}C) МГц] и Bruker AV-300 [300.13 (^1H), 75.47 (^{13}C) МГц], а также полученных лигандов в виде индивидуальных соединений на спектрометрах Bruker DRX-500 [500.13 (^1H), 125.76 (^{13}C) МГц] и Bruker Avance-III 600

[600.30 (^1H), 150.95 (^{13}C) МГц] в растворе CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя – хлороформа (δ_{H} 7.24, δ_{C} 76.90 м.д.); J в Гц. Строение полученных соединений устанавливали на основании анализа спектров ЯМР ^1H с привлечением спектров двойного резонанса ^1H – ^1H , спектров ЯМР ^{13}C , записанных в режиме J-модуляции (JMOD), двумерных спектров гетероядерной ^{13}C – ^1H корреляции на прямых (^{13}C – ^1H COSY и HSQC, $^1J_{\text{CH}}$ 135 и 145 Гц соответственно) и дальних константах спин-спинового взаимодействия (COLOC и HMBC, 2,3J 10.0 и 7.0 Гц соответственно), а также двумерных спектров гомоядерной ^1H – ^1H корреляции (COSY, NOESY). Элементный состав определяли по данным масс-спектров, зарегистрированных на DFS спектрометре Thermo Scientific в режиме полного сканирования в диапазоне 0–500 m/z , ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Удельное вращение определяли на поляриметре polAAr 3005 для растворов веществ в CHCl_3 .

УФ-спектры исходных альдегидов и целевых β-нитроспиртов регистрировались на спектрометре Hewlett Packard 8453 в виде растворов навески образцов в 25 мл MeOH а также в смеси *i*-PrOH–гексан 20:80 v/v, длина оптического пути 1 см. Эксперименты по определению скорости протекания реакции Анри анализировались методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Милихром А-02. Для разделения смеси использовалась колонка ProntoSIL-120-5-C18 AQ DB-2003 (BISCHOFF, 2.0×75 мм, размер частиц 5 мкм), элюент – 0.1% раствор трифторуксусной кислоты в деионизованной воде Millipore, скорость потока 150 мкл/мин, температура 35°C, давление 4.4 МПа, длина хроматограммы 23.5 мин, градиент 0–100% MeOH, запись на длине волны 270 нм. Выход продукта реакции Анри определялся исходя из соотношения площадей сигналов продукта и реагента, отнесенные к их коэффициентам экстинкции, определенным исходя из их УФ-спектров (растворитель MeOH). Определение соотношения энантиомеров осуществлялось на хроматографе HPLC Varian ProStar (детектор ProStar 335 Photodiode Array Detector, элюент подавался насосами ProStar 210 и PrepStar 218 Solvent Delivery Module, подача пробы осуществлялась ProStar410 AutoSampler температура колонки поддержива-

лась Varian 500-LC Column Valve Module). Для разделения смеси использовалась колонка Chiralcel AS-H, 5 мкм, 250×4.6 мм, температура колонки 35°C. Элюент – гексан–изопропанол, 85:15 – подавался изократически со скоростью потока 1.0 мл/мин после предварительной дегазации элюента в ультразвуковой ванне. Детектирование проводилось на длине волны 260 нм. Образцы готовили растворением аликвоты пробы в элюенте, объем вводимой пробы – 10 мкл. Выход продукта реакции Анри определялся исходя из соотношения площадей сигналов продукта и реагента, отнесенные к их коэффициентам экстинкции, определенным исходя из их УФ-спектров (растворитель – *i*-PrOH–гексан, 20:80, v/v). Сигналы относили соответствующим энантиомерам основываясь на литературных данных о временах выхода соответствующих *R*- и *S*-изомеров с использованием аналогичных хиральных ВЭЖХ колонок [33]. Разделение реакционных смесей проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Macherey-Nagel, 60–200 μ), элюент – ацетон в гексане, от 0 до 100%. Анализ фракций осуществляли методом ТСХ (TLC Silica gel 60 F₂₅₄), элюент – ацетон–гексан 1:1.

Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker maXis QTOF (тандемный квадрупольный/времяпролетный масс-анализатор, Германия), оборудованном источником ионизации электрораспылением (ИЭР). Диапазон сканирования *m/z* 100–1400. Внешнюю калибровку шкалы масс осуществляли с помощью низкоконцентрированного калибровочного раствора «Tuning mix» (Agilent Technologies). Ввод образцов осуществляли с помощью шприца Hamilton RN 1750 (Швейцария) на 500 мкл. Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов (+) для ZnOAc₂, CuOAc₂, **22** и образцов **22**+MX (заземленная игла распыления, высоковольтный капилляр – 4500 В; разность потенциалов с защитным экраном спрея –500 В) и отрицательных ионов (–) для CuCl₂ (заземленная игла распыления, высоковольтный капилляр +4000 В; разность потенциалов с защитным экраном спрея –500 В). Скорость потока при вводе контролировали шприцевым насосом (3 мкл/мин). Азот использовали в качестве газа-распылителя (1.0 бар) и газа осушителя

(4.0 л/мин, 200°C). Данные обрабатывали с использованием программного пакета Bruker Data Analysis 4.0. Концентрации, использованные при съемке спектров: CuCl₂ 3.4×10⁻² мг/мл; Zn(OAc)₂ 8.8×10⁻² мг/мл; Cu(OAc)₂ 8.0×10⁻² мг/мл; для образцов **17** и **22** (L) и L+MX было использовано разбавление в сто раз.

Общая методика проведения реакции Анри.

В 1 мл растворителя [ДМФА, EtOH, EtOH (abc), ТГФ, MeCN, CHCl₃, толуол] смешивали 30 мг (0.2 ммоль, 1 экв) 4-нитробензальдегида, приготовленный комплекс лиганда в случае экспериментов по металлокомплексному катализу (0.1 экв в перерасчете на количество используемой соли, 0.02 ммоль) или 0.024 ммоль (0.12 экв) биспидина **17** или **22** в случае испытаний полученных соединений в качестве органокатализаторов и 107 мкл нитрометана (2.0 ммоль, 10 экв). Полученную реакционную смесь перемешивали определенное время при заданной температуре. Для анализа реакционной смеси через определенное время (0.5, 1, 2, 3, 5, 12, 20 ч) из реакционной смеси отбирали пробу объемом 10 мкл, к которой добавляли 1 мл 1%-го раствора уксусной кислоты в гексане для остановки реакции.

Комплексы лигандов получали согласно методике, описанной в [18]. Для этого к раствору лиганда **17–23** [0.024 ммоль (0.12 экв) или 0.02 ммоль (0.1 экв) или 0.01 ммоль (0.05 экв)] в 1 мл этанола добавляли 0.02 ммоль (0.1 экв) соответствующей неорганической соли [Cu(OAc)₂·H₂O, Zn(OAc)₂·H₂O, CuCl₂·2H₂O, ZnCl₂], полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, растворитель упаривали на ротационном испарителе.

Общая методика получения биспидинов

17–21. В пробирку загружали 1 экв биспидинона **3** (в случае соединений **17** и **18**) или **9** (для соединения **19**), биспидина **6** (в случае соединения **20**) или биспидинола **10** (для соединения **21**), соответствующие бромиды **13** или **14** (2.5 экв в случае дизамещенных производных **17**, **18**, **20** и 1.25 экв для монобензилзамещенных производных **19**, **21**), K₂CO₃ (6 экв для получения соединений **17**, **18**, **20** и 3 экв для синтеза веществ **19**, **21**), а также 6 мл CH₃CN. Перемешивали до растворения органических субстратов и выдерживали при

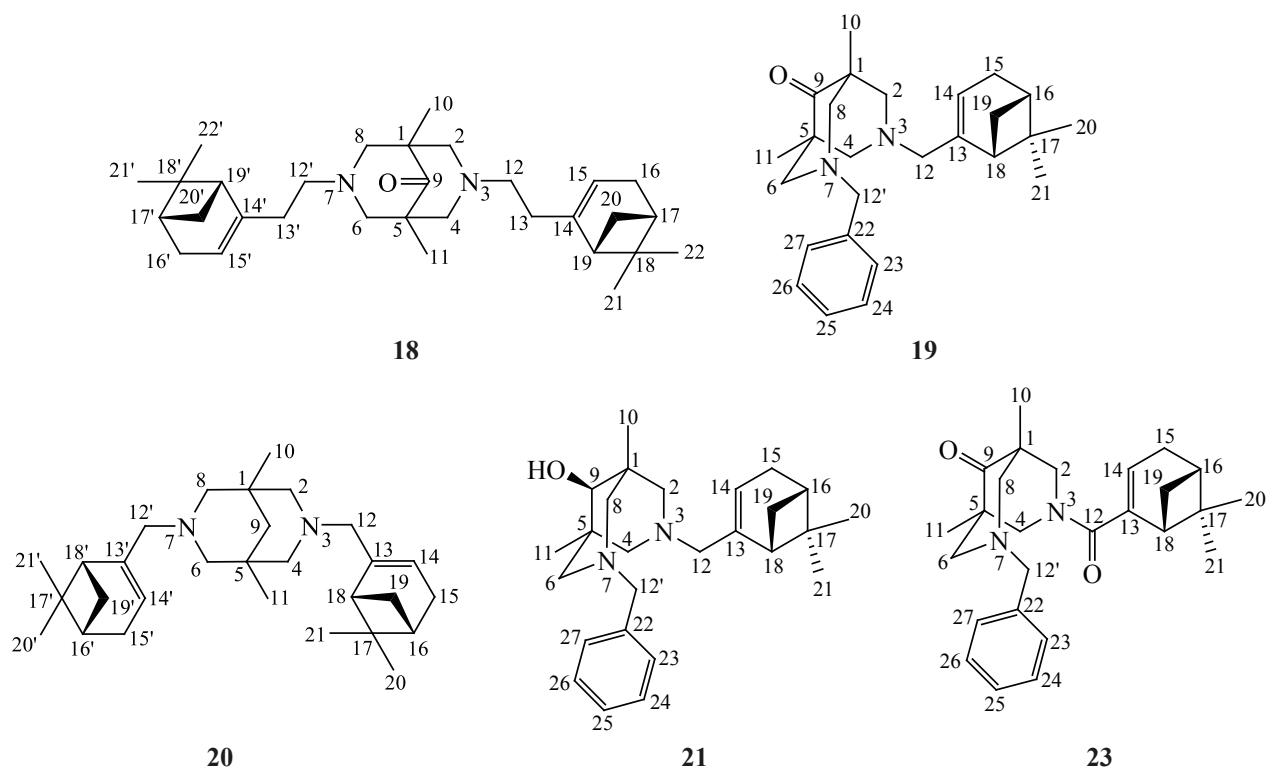


Рис. 3. Нумерация атомов в биспидиновых лигандах **18–21** и **23** для отнесения сигналов в спектрах ЯМР.

75°C в микроволновом реакторе 1 ч. По завершении реакции осадок отделяли, промывали EtOAc (2×10 мл). Органические фазы объединяли и упаривали. Полученную смесь целевого вещества и непрореагировавшего бромпроизводного очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан–EtOAc, 100:0 → 0:100) (рис. 3).

3,7-Бис(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-он (18). Выход 82%, $[\alpha]_D -20.17$ (*c* 0.49, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.79 с (6H, C^{22}H_3 , $\text{C}^{22'}\text{H}_3$), 0.97 с (6H, C^{10}H_3 , C^{11}H_3), 1.12 д (2H, $\text{H}_{\text{анти}}^{20}$, $\text{H}_{\text{анти}}^{20'}$, 2J 8.5), 1.24 с (6H, C^{21}H_3 , $\text{C}^{21'}\text{H}_3$), 1.98 д.д.д (2H, H^{19} , $\text{H}^{19'}$, $J_{19,17}$ 5.6, $J_{19',17'}$ 5.6, $J_{19,20\text{син}}$ 5.6, $J_{19',20'\text{син}}$ 5.6, $J_{19,15}$ 1.4, $J_{19',15'}$ 1.4), 2.02–2.10 м (6H, 2H 13 , 2H $^{13'}$, H 17 , H $^{17'}$), 2.14 д.м (2H, H 16 , H $^{16'}$, 2J 17.5), 2.21 д.м (2H, H $^{16'}$, H $^{16'}$, 2J 17.5), 2.27–2.39 м (10H, 2H 12 , 2H $^{12'}$, H 20 , H $^{20'}$, 2NCH $_2$), 2.93–2.99 м (4H, 2NCH $_2$), 5.17–5.21 м (2H, H 15 , H $^{15'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 46.22 (C^1 , C^5), 65.38 т, 65.53 т (C^2 , C^4 , C^6 , C^8), 215.90 (C^9), 20.37 к (C^{10} , C^{11}), 54.78 т (C^{12} , $\text{C}^{12'}$), 34.32 т (C^{13} , $\text{C}^{13'}$), 146.15 (C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 116.99 д (C^{15} , $\text{C}^{15'}$), 31.18 т (C^{16} ,

$\text{C}^{16'}$), 40.62 д (C^{17} , $\text{C}^{17'}$), 37.84 (C^{18} , $\text{C}^{18'}$), 45.66 д (C^{19} , $\text{C}^{19'}$), 31.52 т (C^{20} , $\text{C}^{20'}$), 26.19 к (C^{21} , $\text{C}^{21'}$), 21.15 к (C^{22} , $\text{C}^{22'}$). Масс-спектр, m/z : 464.3755 [M] $^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 464.5 (6.92) [M] $^+$, 330.3 (24.97), 329.3 (100.00), 192.1 (17.76), 190.1 (82.20), 58.0 (42.50). M 464.3761.

3,7-Бис(2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан (20). Выход 73%, $[\alpha]_D -11.56$ (*c* 0.45, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.79 с (6H, C^{21}H_3 , $\text{C}^{21'}\text{H}_3$), 0.93 с (6H, C^{10}H_3 , C^{11}H_3), 1.06 д (2H, H $_{\text{анти}}^{19}$, H $_{\text{анти}}^{19'}$, 2J 8.6), 1.26 с (6H, C^{20}H_3 , $\text{C}^{20'}\text{H}_3$), 1.53 уш.с (2H, H 9), 2.07–2.14 м (4H, H 16 , H $^{16'}$, H 18 , H $^{18'}$), 2.23 д.м (2H, H 15 , H $^{15'}$, 2J 18.3), 2.31 д.м (2H, H 15 , H $^{15'}$, 2J 18.3), 2.40 д.д.д (2H, H $_{\text{син}}^{19}$, H $_{\text{син}}^{19'}$, 2J 8.6, $J_{19\text{син},16}$ 5.6, $J_{19'\text{син},16'}$ 5.6, $J_{19\text{син},18}$ 5.6, $J_{19'\text{син},18'}$ 5.6), 2.64 д.д (2H, NCH $_2$, 2J 11.8, 3J 2.8), 2.75 д.д (2H, NCH $_2$, 2J 11.7, 3J 2.8), 3.01 д (2H, NCH $_2$, 2J 11.7), 3.12 д (2H, NCH $_2$, 2J 11.8), 3.30 д (2H, H 12 , H $^{12'}$, 2J 13.0), 3.44 д (2H, H 12 , H $^{12'}$, 2J 13.0), 5.69–5.73 м (2H, H 14 , H $^{14'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 31.83 (C^1 , C^5), 62.14 т, 62.94 т (C^2 , C^4 , C^6 , C^8), 44.38 т (C^9), 23.72 к (C^{10} , C^{11}), 62.10 т (C^{12} , $\text{C}^{12'}$), 139.98 (C^{13} ,

C^{13'}, 126.38 д (C¹⁴, C^{14'}), 31.29 т (C¹⁵, C^{15'}), 40.35 д (C¹⁶, C^{16'}), 38.25 (C¹⁷, C^{17'}), 44.77 д (C¹⁸, C^{18'}), 31.50 т (C¹⁹, C^{19'}), 25.95 к (C²⁰, C^{20'}), 21.04 к (C²¹, C^{21'}). Масс-спектр, m/z : 422.3650 [M]⁺. C₂₉H₄₆N₂. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 422.4 (74.26) [M]⁺, 353.3 (72.47), 287.2 (100.00), 286.2 (31.00), 244.2 (20.37), 178.1 (23.53), 167.1 (43.51), 110.0 (36.83), 58.0 (29.84). M 422.3656.

(1R,5S)-3-Бензил-7-((1R,5S)-6,6-диметил-бицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (19). Выход 95%, $[\alpha]_D$ -1.98 (c 2.32, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 0.81 с (3H, C²¹H₃), 0.93 с и 0.94 с (по 3H, C¹⁰H₃, C¹¹H₃), 1.06 д (1H, H¹⁹_{анти}, ² J 8.6), 1.27 с (3H, C²⁰H₃), 2.05–2.09 м (1H, H¹⁶), 2.18 д.м (1H, H¹⁵, ² J 17.7), 2.21–2.28 м (2H, H^{15'}, H¹⁸), 2.36 д.д.д (1H, H¹⁹_{син}, ² J 8.6, $J_{19\text{син},16} = J_{19\text{син},18}$ 5.6), 2.75 д (1H, H¹², ² J 13.0), 2.85 уш.д. (1H, H^{12'}, ² J 13.0), 2.23 д (1H, NCH₂, J 10.7), 2.30 д (1H, NCH₂, J 10.7), 2.91 д (1H, NCH₂, J 10.7), 2.95 д (2H, NCH₂, J 10.7), 3.00 д (1H, NCH₂, J 10.7), 2.32–2.37 м (2H, часть сигналов попадает под сигнал H¹⁹_{син}, NCH₂), 3.46 д (1H, Ph–CH₂, ² J 13.3), 3.50 д (1H, Ph–CH₂, ² J 13.3), 5.31–5.35 м (1H, H¹⁴), 7.22–7.26 м (1H, H²⁵) и 7.28–7.32 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 46.51 и 46.64 (C¹, C⁵), 65.31 т, 65.52 т, 65.76 т (C², C⁴, C⁶, C⁸), 215.86 (C⁹), 20.08 к и 20.14 к (C¹⁰, C¹¹), 61.28 т (C^{12'}), 62.57 т (C¹²), 145.86 (C¹³), 119.65 д (C¹⁴), 31.19 т (C¹⁵), 40.81 д (C¹⁶), 37.82 с (C¹⁷), 43.92 д (C¹⁸), 31.65 т (C¹⁹), 26.23 к (C²⁰), 21.10 к (C²¹), 138.35 (C²²), 126.95 д (C²⁵), 128.14 д, 128.57 д (C²³, C²⁴, C²⁶, C²⁷). Масс-спектр, m/z : 392.2825 [M]⁺. C₂₆H₃₆ON₂. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 392.3 (58.37) [M]⁺, 323.2 (30.76), 258.2 (23.32), 214.1 (50.10), 134.0 (44.28), 91.0 (100.00), 79.0 (31.58), 40.9 (22.40). M 392.2822.

(1R,5S,9S)-3-Бензил-7-((1R,5S)-6,6-диметил-бицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (21). Выход 80%, $[\alpha]_D$ -4.48 (c 3.08, CHCl₃) Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 0.81 с (3H, C²¹H₃), 0.96 с и 0.97 с (по 3H, C¹⁰H₃, C¹¹H₃), 1.04 д (1H, H¹⁹_{анти}, ² J 8.6), 1.29 с (3H, C²⁰H₃), 2.05–2.10 м (1H, H¹⁶), 2.18 д.м (1H, H¹⁵, ² J 17.7), 2.21–2.27 м (2H, H^{15'}, H¹⁸), 2.34 д.д.д (1H, H¹⁹_{син}, ² J 8.6, $J_{19\text{син},16} = J_{19\text{син},18}$ 5.6), 2.71 д (1H, H¹², ² J 13.0), 2.80 уш.д

(1H, H^{12'}, ² J 13.0), 2.79 уш.с (1H, H⁹ перекрывается с сигналом H¹²), 1.68 д (1H, NCH₂, J 11.7), 1.80 д (1H, NCH₂, J 11.7), 2.41–2.48 м (2H, NCH₂), 2.44 д (1H, NCH₂, J 10.7), 2.57 д (1H, NCH₂, J 10.7), 2.59–2.65 м (2H, NCH₂), 3.48 д (1H, Ph–CH₂, ² J 13.0), 3.55 д (1H, Ph–CH₂, ² J 13.0), 5.30–5.33 м (1H, H¹⁴), 7.23–7.27 м (3H, H²³, H²⁵, H²⁷) и 7.29–7.33 м (2H, H²⁴, H²⁶). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 36.58 и 36.77 (C¹, C⁵), 59.16 т, 59.21 т, 64.52 т, 65.51 т (C², C⁴, C⁶, C⁸), 80.24 д (C⁹), 23.15 к и 23.21 к (C¹⁰, C¹¹), 61.60 т (C^{12'}), 62.93 т (C¹²), 145.39 (C¹³), 119.97 д (C¹⁴), 31.15 т (C¹⁵), 40.80 д (C¹⁶), 37.87 (C¹⁷), 44.21 д (C¹⁸), 31.56 т (C¹⁹), 26.29 к (C²⁰), 21.13 к (C²¹), 137.06 (C²²), 128.74 д (C²³, C²⁷), 128.38 д (C²⁴, C²⁶), 127.34 д (C²⁵). Масс-спектр, m/z : 394.2984 [M]⁺. C₂₆H₃₈ON₂. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394.3 (100.00) [M]⁺, 325.2 (51.30), 303.2 (32.07), 259.2 (45.22), 90.9 (36.57). M 394.2979.

Общая методика получения амидов 22, 23. К смеси дизаадамантанона **4** (в случае амида **22**) или биспидинона **9** (для амида **23**) (1 экв), NaHCO₃ (1.2 ммоль) и 2 мл воды в 10 мл толуола добавляли по каплям хлорангидрид **16** (1.14 ммоль) в течение 10 мин. Смесь выдерживали 6 ч при комнатной температуре и перемешивании. Водную фазу отделяли, промывали толуолом, органические фазы объединяли и высушивали над Na₂SO₄. Целевые соединения выделяли методом колоночной хроматографии.

(1R,5S)-3-Бензил-7-((1R,5S)-6,6-диметил-бицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-карбонил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (23). Выход 90%, $[\alpha]_D$ -22.0 (c 2.90, CHCl₃) Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 0.91 с и 0.92 с (по 3H, C¹⁰H₃, C¹¹H₃), 0.92 с (3H, C²¹H₃), 1.26 д.д (1H, H¹⁹_{анти}, ² J 8.8), 1.29 с (3H, C²⁰H₃), 2.10–2.14 м (1H, H¹⁶), 2.32 д.м (1H, H¹⁵, ² J 18.8), 2.40 д.м (1H, H^{15'}, ² J 18.8), 2.48 д.д.д (1H, H¹⁹_{син}, ² J 8.8, $J_{19\text{син},16} = J_{19\text{син},18} = 5.6$), уширенные перекрывающиеся мультиплеты в областях 2.14–2.20 (1H, NCH₂), 2.26–2.37 (1H, NCH₂, попадает под сигнал H¹⁵), 2.70–3.22 (4H, NCH₂), 4.11–4.23 (1H, NCH₂), 4.78–4.96 (1H, NCH₂), 3.22–3.56 уш.м (2H, H¹²), 5.82–5.86 м (1H, H¹⁴), 7.20–7.26 м (3H, H²³, H²⁵, H²⁷), 7.27–7.31 м (2H, H²⁴, H²⁶). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 46.79 (C¹, C⁵), 53.84, 58.87, 65.47, 66.25 (уширенные сигналы C², C⁴, C⁶, C⁸), 214.01

(C⁹), 17.38 к (C¹⁰, C¹¹), 169.72 (C¹²), 61.95 т (C¹²), 143.44 (C¹³), 126.73 д (C¹⁴), 31.44 т (C¹⁵), 31.54 т (C¹⁹), 40.36 д (C¹⁶), 37.78 (C¹⁷), 44.08 д (C¹⁸), 25.96 уш.к (C²⁰), 21.12 к (C²¹), 136.71 (C²²), 128.93 д (C²³, C²⁷), 128.27 д (C²⁴, C²⁶), 127.19 д (C²⁵). Масс-спектр, *m/z*: 406.2608 [M]⁺. C₂₆H₃₄O₂N₂. Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 406.3 (15.99) [M]⁺, 365.2 (12.27), 337.2 (11.71), 214.1 (100.00), 134.0 (14.29), 105.0 (12.92), 91.0 (58.12), 79.0 (7.57), 43.0 (8.92). *M* 406.2615.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений. Масс-спектральные исследования были выполнены с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 19-73-20090.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Comba P., Schiek W. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 238–239, 21–29. doi 10.1016/S0010-8545(02)00294-1
- Zefirov N.S., Palyulin V.A. *Top. Stereochem.* **1991**, 20, 171–230. doi 10.1002/9780470147290.ch3
- Comba P., Kerscher M., Schiek W. *Prog. Inorg. Chem.* **2007**, 55, 613–704. doi 10.1002/9780470144428.ch9
- Breuning M., Steiner M. *Synthesis (Stuttg.)*. **2008**, 2841–2867. doi 10.1055/s-2008-1067241
- Hoppe D., Hintze F., Tebben P. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1990**, 29, 1422–1424. doi 10.1002/anie.199014221
- Liu X., Dong S., Lin L., Feng X. *Chinese J. Chem.* **2018**, 36, 791–797. doi 10.1002/cjoc.201800155
- Zhang Y.C., Gao J.Y., Shi N.Y., Zhao J.Q. *Adv. Mater. Res.* **2011**, 396–398, 1236–1243. doi 10.4028/www.scientific.net/AMR.396-398.1236
- Comba P., Lee Y.M., Nam W., Waleska A. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 412–414. doi 10.1039/c3cc47013j
- Lesma G., Cattenati C., Pilati T., Sacchetti A., Silvani A. *Tetrahedron Asymmetry.* **2007**, 18, 659–663. doi 10.1016/j.tetasy.2007.02.024

- Liu J., Yang Z., Wang Z., Wang F., Chen X., Liu X., Feng X., Su Z., Hu C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5654–5655. doi 10.1021/ja800839w
- Luzzio F.A. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 915–945. doi 10.1016/S0040-4020(00)00965-0
- Sasai H., Itoh N., Suzuki T., Shibasaki M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 855–858. doi 10.1016/0040-4039(93)89031-K
- Sasai H., M.A. Yamada Y., Suzuki T., Shibasaki M. *Tetrahedron.* **1994**, 50, 12313–12318. doi 10.1016/S0040-4020(01)89540-5
- Suami T., Sasai H., Matsuno K., Suzuki N., Fukuda Y., Sakanaka O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4533–4536. doi 10.1016/S0040-4039(01)81486-6
- Heffner R.J., Jiang J., Joullié M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10181–10189. doi 10.1021/ja00052a015
- Evans D.A., Seidel D., Rueping M., Lam H.W., Shaw J.T., Downey C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692–12693. doi 10.1021/ja0373871
- Schmarnagel D., Müller A., Prause F., Eck M., Goller J., Milius W., Breuning M. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 12488–12500. doi 10.1002/chem.201502090
- Rossetti A., Landoni S., Meneghetti F., Castellano C., Mori M., Colombo Dugoni G., Sacchetti A. *New J. Chem.* **2018**, 42, 12072–12081. doi 10.1039/c8nj01930d
- Maheswaran H., Prasanth K.L., Krishna G.G., Ravikumar K., Sridhar B., Kantam M.L. *Chem. Commun.* **2006**, 4066–4068. doi 10.1039/b610203d
- Szakonyi Z., Hetényi A., Fülöp F. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 1034–1039. doi 10.1016/j.tet.2007.07.065
- Szakonyi Z., Balázs Á., Martinek T.A., Fülöp F. *Tetrahedron Asymmetry.* **2006**, 17, 199–204. doi 10.1016/j.tetasy.2005.12.011
- Дворникова И.А., Буравлев Е.В., Фролова Л.Л., Нелюбина Ю.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 1116–1123. [Dvornikova I.A., Buravlev E.V., Frolova L.L., Nelyubina Y.V., Chukicheva I.Y., Kuchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1130–1138.] doi 10.1134/S1070428011080021
- Залевская О.А., Гурьева Я.А., Кучин А.В. *Усп. Хим.* **2019**, 88, 979–1012. [Zalevskaya O.A., Gur'eva Y.A., Kutchin A.V. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88, 979–1012.] doi 10.1070/rcr4880
- Дворникова И.А., Фролова Л.Л., Кучин А.В., Белецкая И.П. *ЖОрХ.* **2007**, 43, 357–362. [Dvornikova I.A., Frolova L.L., Kuchin A. V., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 352–358.] doi 10.1134/S1070428007030037

25. Конева Е.А., Волчо К.П., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков А.Г. *ЖОрХ*. **2007**, *45*, 832–841. [Koneva E.A., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F., To A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 815–824.] doi 10.1134/S1070428009060037
26. Конева Е.А., Волчо К.П., Корчагина Д.В., Комарова Н.И., Кочнев А.И., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков А.Г. *Изв. АН., Сер. хим.* **2008**, *1*, 105–113. [Koneva E.A., Volcho K.P., Korchagina D. V., Komarova N.I., Kochnev A.I., Salakhutdinov N.F., Tolstikov A.G. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 108–117.] doi 10.1007/s11172-008-0017-8
27. Kotlyarova A.A., Ponomarev K.Yu., Morozova E.A., Korchagina D.V., Suslov E.V., Pavlova A.V., Tolstikova T.G., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. *J. Res. Pharm.* **2020**, *24*, 196–204. doi 10.35333/jrp.2020.136
28. Kuznetsov A.I., Basargin E.B., Ba M.K., Moskovkin A.S., Miroshnichenko I.V., Botnikov M.Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 541–547. doi 10.1007/BF00482502
29. Вацадзе С.З., Тюрин В.С., Зацман А.И., Манаенкова М.А., Семашко В.С., Крутько Д.П., Зык Н.В., Чураков А.В., Кузьмина Л.Г. *ЖОрХ*. **2006**, *42*, 1244–1249. [Vatsadze S.Z., Tyurin V.S., Zatsman A.I., Manaenkova M.A., Semashko V.S., Krut'ko D.P., Zyk N.V., Churakov A.V., Kuz'mina L.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1225–1231.] doi 10.1134/S1070428006080215
30. Akgun B., Hall D.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3909–3913. doi 10.1002/anie.201510321
31. Buchecker R., Marti U., Eugster C.H. *Helv. Chim. Acta.* **1982**, *65*, 896–912. doi 10.1002/hlca.19820650323
32. Khomenko T.M., Zarubaev V.V., Orshanskaya I.R., Kadyrova R.A., Sannikova V.A., Korchagina D.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2920–2925. doi 10.1016/j.bmcl.2017.04.091
33. Boobalan R., Lee G.H., Chen C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2511–2520. doi 10.1002/adsc.201200337

Conjugates of Bispidine and Monoterpenoids as Ligandes of Metal Complex Catalysts for Henry Reaction

E. S. Mozhaitsev^a, K. Y. Ponomarev^a, O. S. Patrusheva^a, A. V. Medvedko^b, A. I. Dalinger^b,
A. D. Rogachev^a, N. I. Komarova^a, D. V. Korchagina^a, E. V. Suslov^a, K. P. Volcho^a,
N. F. Salakhutdinov^a, and S. Z. Vatsadze^{b, *}

^a Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS, 630090, Russia, Novosibirsk, pr. Akademika Lavrentieva 9

*e-mail: zurabych@gmail.com

^b Lomonosov Moscow State University, 119991, Russia, Moscow, Leninskie Gory 1, str. 3

Received October 10, 2020; revised October 15, 2020; accepted October 17, 2020

A number of chiral chelating conjugates combining a bispidine central backbone with one or two pinene side fragments have been synthesized. It was demonstrated that the derivatives are capable to act as catalysts for the Henri reaction both independently and in the presence of metal salts. The best catalytic results were shown for bis-tertiary amine **17** and copper and zinc acetates.

Keywords: asymmetric catalysis, skeleton amines, bispidines, monoterpenoids, Henry reaction, cuprum complexes, zinc complexes