

# ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ АЛЛИЛИРОВАНИЕ $\alpha$ -ГИДРОКСИАЗОМЕТИНОВ 2-ЗАМЕЩЕННЫМИ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫМИ АЛЛИЛБРОМИДАМИ

© 2021 г. И. В. Минеева\*

Белорусский государственный университет, Беларусь, 220047 Минск, просп. Независимости, 4

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

Поступила в редакцию 28.03.2021 г.

После доработки 11.04.2021 г.

Принята к публикации 13.04.2021 г.

Впервые на основании 2-замещенных функционализированных аллилбромидов, таких как 3-(бромметил)-бут-3-еноат, 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидибут-1-ен, метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноат продемонстрировано аллилирование  $\alpha$ -гидроксиазометин. Изучены различные аллилирующие системы на основе индия и цинка в условиях реакции Барбье. Присоединение аллильной функционализированной группы генерировало новый стереоцентр и приводило к синтезу ряда новых *анти*-вицинальных аминспиртов.

**Ключевые слова:** 3-(бромметил)бут-3-еноат, 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидибут-1-ен, метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноат, реакция аллилирования, азометин, диастереоселективность, замещенный гомоаллиламин

DOI: 10.31857/S0514749221090081

## ВВЕДЕНИЕ

$\beta$ -Аминспирты или вицинальные аминспирты являются важным структурным фрагментом многих природных соединений и лекарственных препаратов [1–4]. Примерами соединений, содержащих фрагменты  $\beta$ -аминспиртов, являются алкалоид конгидрин (**1**), компонент липидов сфингозин (**2**), природные иминосахара кастаноспермин (**3**) и деоксиножиримицин (**4**), пептидный антибиотик полиоксин J (**5**), пахастриссамин (**6**), лактон AI-77-B (**7**) из культуры *Bacillus pumilus* с гастрозащитными свойствами, цитотоксичный круцигастерин А (**8**) (схема 1) [1, 3, 5].

Основными синтетическими подходами к получению  $\beta$ -аминспиртов являются реакции: присоединения к  $\alpha$ -аминоальдегидам [6–8], присоединения к  $\alpha$ -гидроксиальдиминам [5, 9–14], восстановления  $\alpha$ -аминокетонов [15–18], восстановления  $\alpha$ -гидроксикетиминов [19–21].

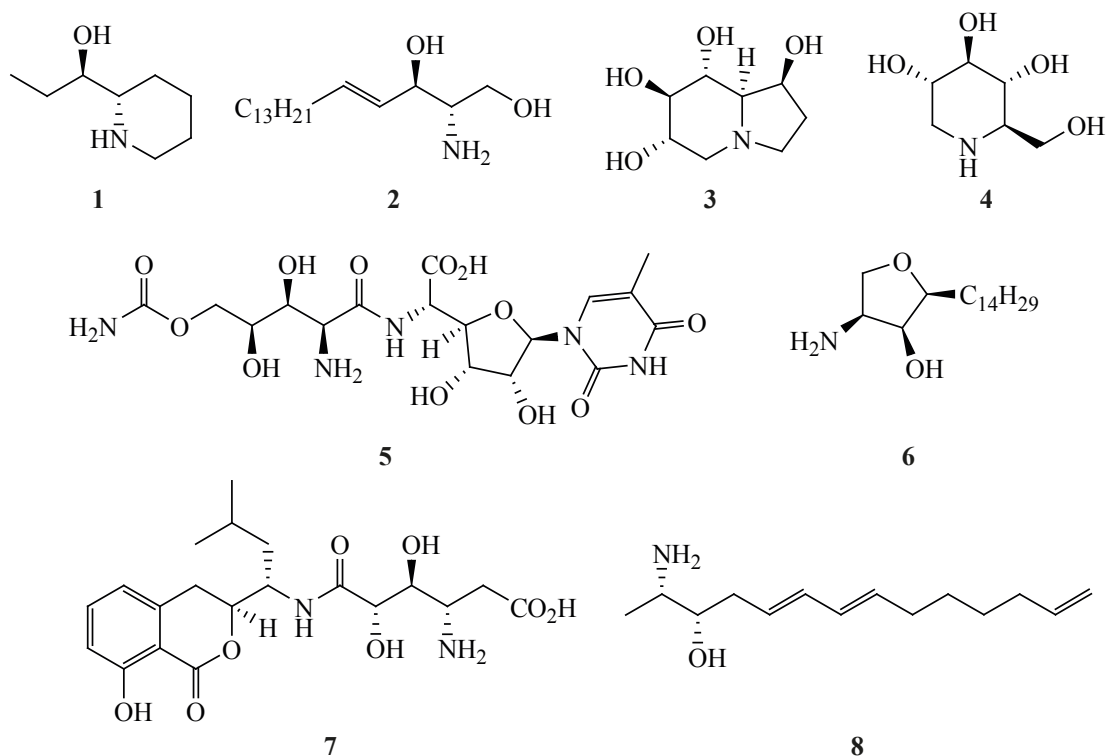
В случае применения синтетического подхода, основанного на реакции аллилирования

$\alpha$ -гидроксизамещенных азометин, может быть реализован эффективный метод формирования углерод-углеродной связи в мягких условиях, а полученные в результате реакции  $\beta$ -аминспирты являются важными промежуточными соединениями для широкого спектра веществ и биологически активных соединений [22]. Высокий уровень как диастерео-, так и энантиоселективности процесса может быть достигнут при использовании хелатирующих групп в  $\alpha$ -положении в альдегидном предшественнике, а также хиральных индукторов в аминном фрагменте азометина [23, 24].

Аллилирование по Барбье  $\alpha$ -гидроксизамещенных азометин незамещенным аллилбромидом ограничено несколькими примерами [25, 26], случаи применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов нами в литературе не найдены.

В данном исследовании планировалось изучение свойств различных азометин на основе D-циклогексилденглицеральдегида [27], которые

Схема 1



содержат  $\alpha$ - и  $\beta$ -гидроксизащитные фрагменты.

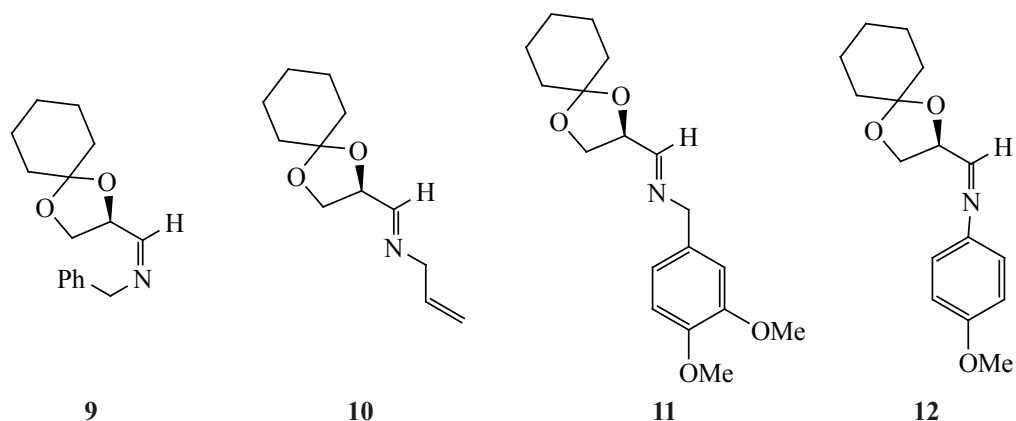
Ранее подобные азометины (схема 2) были изучены недостаточно, есть несколько примеров присоединения цинкорганических соединений и реакции Барбье (табл. 1) [25, 28–33]. Во всех случаях выход продуктов и диастереоселективность процессов были умеренными, преобладающим является *анти*-диастереомер [28, 29, 31–33].

Цель данной работы состояла в изучении возможности аллилирования азометинов на основе

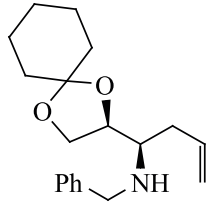
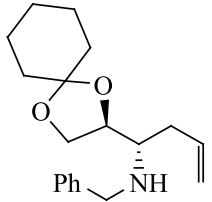
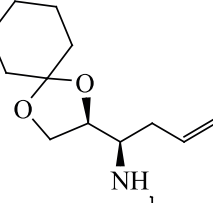
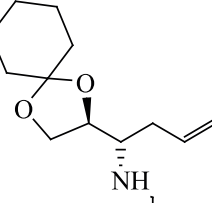
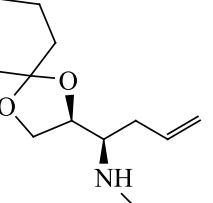
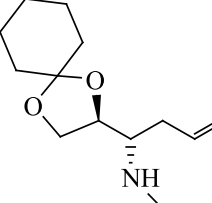
D-циклогексиденглицеральдегида 2-замещёнными функционализированными аллилбромидами, исследовании влияния строения азометинов на протекание реакции и стереоселективность процесса, а также в применении продуктов реакций аллилирования для создания фармакофорных фрагментов.

В реакциях аллилирования азометинов других структурных типов 2-замещённые функционализированные аллилбромиды мало изучены и чаще всего ограничены исследованием приме-

Схема 2



**Таблица 1.** Реакция аллилирования азометинов на основе D-циклогексиденглицеральдегида

Азометин	Реагенты и условия	Продукты реакции				Лит. ссылка
		<i>син</i> -аминоспирт	выход, %	<i>анти</i> -аминоспирт	выход, %	
9	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> ZnBr, ТГФ, 0–20°C, 18 ч		11		74	[31]
		13		14		
		13		14		
10	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> ZnBr, ТГФ, 0–20°C, 16 ч		19		47	[28]
		15		16		
		15		16		
11	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> ZnBr, ТГФ, 0–20°C, 12 ч		64		7	[30]
		17		18		
		17		18		

ния эфиров 2-бромметилакриловой кислоты [34–36].

Результаты данной работы позволят синтезировать новые биологически активные соединения и расширить сферу применения 2-замещённых

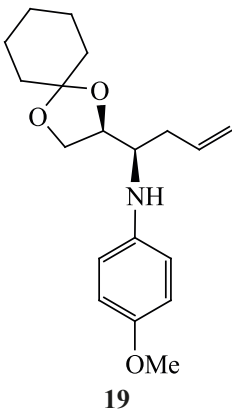
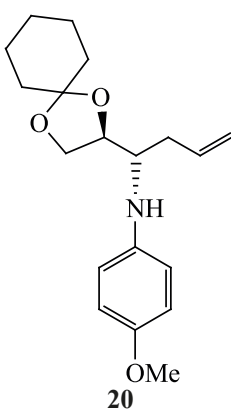
функционализированных аллилбромидов в тонком органическом синтезе.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании на основании данных литературы были выбраны мягкие системы алли-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 9 2021

Таблица 1. (продолжение).

Азометин	Реагенты и условия	Продукты реакции				Лит. ссылка
		<i>син</i> -аминоспирт	выход, %	<i>анти</i> -аминоспирт	выход, %	
12	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ , $\text{Cr}_2\text{TiCl}$ , ТГФ, $30^\circ\text{C}$ , 3 ч	 <p style="text-align: center;">19</p>	74	 <p style="text-align: center;">20</p>	11	[25]

ллирования на основе цинка и индия [33, 37–53], доступные и воспроизводимые на широком круге субстратов, с отсутствием избытка самого аллилбромидов или аллилирующего агента на его основе, так как в дальнейших исследованиях планировали применение функционализированных соединений, часто синтезируемых многостадийно.

Все основные продукты, полученные при изучении аллилирования модельного азометина **9** 3-(бромметил)бут-3-еноатом (**21**), приведены на схеме 3. Большинство аллилирующих систем на основе индия оказалось неэффективным, невзирая на высокую активность металлического порошка индия, действие более активных систем вызывало ретро-превращение азометина с аллилированием получившегося альдегида [37], при этом целевые аминоспирты не были получены (табл. 2). Это может быть связано с низкой растворимостью функционализированных аллилбромидов по сравнению с незамещенным аналогом в водных средах, характерных для реакции Барбье. Непосредственное генерирование цинк- и индийорганических соединений из функционализированных аллилбромидов или из более активных литий- и магнийорганических соединений оказалось проблематичным. В случае применения метилового и изопропилового спиртов гидролиз азометинов в условиях реакции аллилирования замедлялся, что приводило к возрастанию выхода гомоаллиламина.

Все полученные в ходе исследования продукты были выделены и проанализированы методом

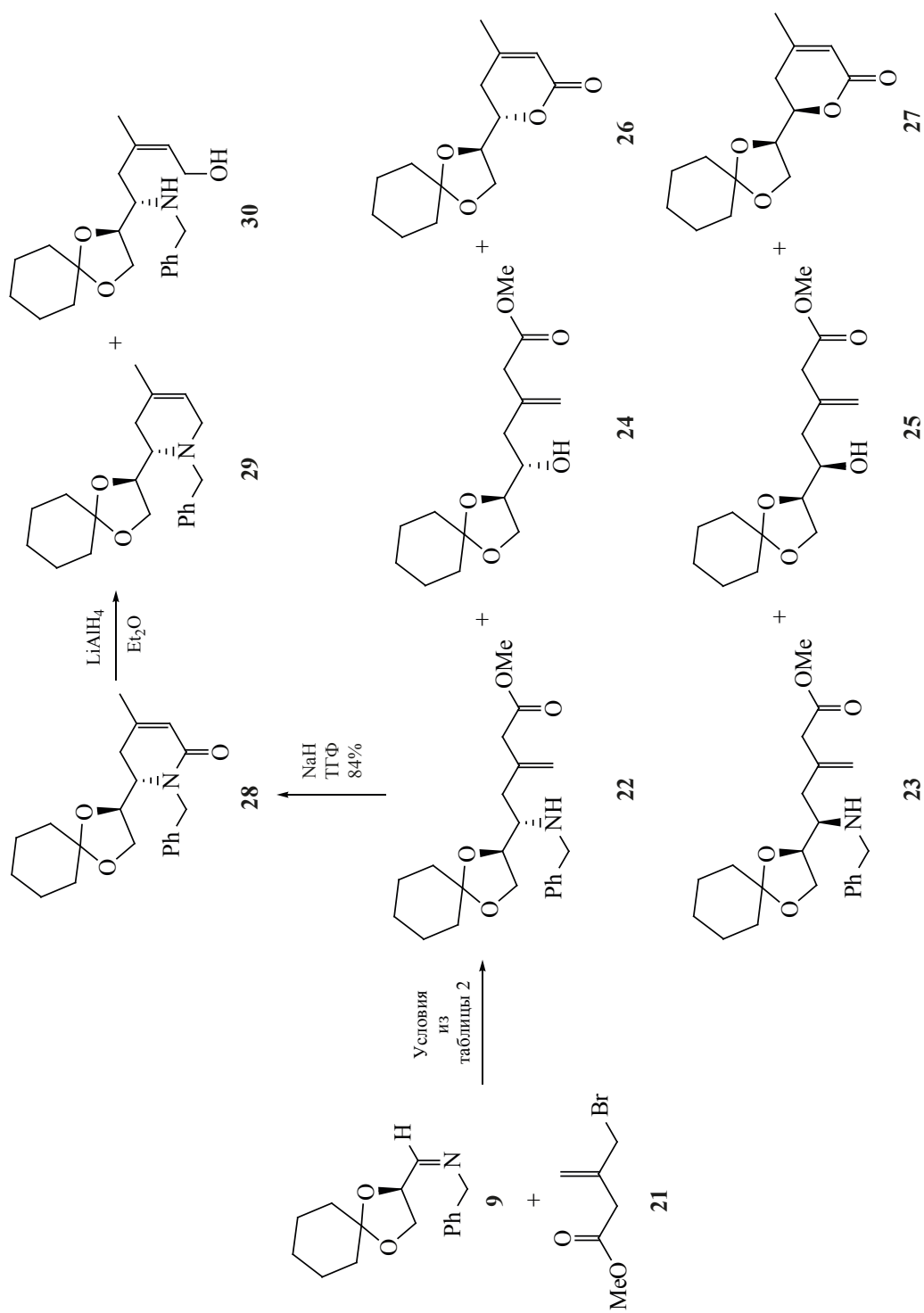
ЯМР- и ИК-спектроскопии. Для установления состава реакционных смесей в опытах по аллилированию применяли также метод ВЭЖХ.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  соединений **24–27** сравнивали со спектрами, полученными ранее при исследовании аллилирования (*R*)-2,3-О-циклогексиденглицеральдегида в условиях реакции Барбье с добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{нас. р-р}}$  в качестве катализатора [54]. Исходя из литературных данных [25, 28–33], проведенных ранее исследований и сопоставления спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и констант спин-спиновой взаимодействия, полученный гомоаллиламин **22** является продуктом *анти*-аллилирования относительно стереоцентра в  $\alpha$ -положении к кратной связи азометина.

Во всех проведенных опытах (табл. 2) наблюдали преимущественное образование *анти*-диастереомера, что связано с повышенным хелатированием у  $\beta$ -заместителя (направление А), *син*-процесс был бы основным в случае повышенной координации по  $\alpha$ -положению (направление Б). Возможна также реализация трехцентровой координации по всем атомам кислорода, что также приведет к продукту *анти*-аллилирования (направление В) (схема 4).

В основной среде амин **22** был превращен в лактам **28**, восстановление которого как при действии литийалюмогидрида в диэтиловом эфире или тетрагидрофуране (ТГФ), а также комплекса боран–диметилсульфид приводило к хроматографически неразделимой смеси тетрагидропиридина **29** и аминоспирта **30**.

Схема 3



**Таблица 2.** Реакция аллилирования соединения **9** аллилбромидом **21**

Условия реакции <sup>a</sup>	Температура, °С	Время реакции, ч	Продукты. Состав реакционной смеси, %		
			<b>22 + 23</b>	<b>24 + 25</b>	<b>26 + 27</b>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>b</sup> , ТГФ [38]	20	1	22 <sup>c</sup>	39 <sup>d</sup>	6 <sup>e</sup>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>b</sup> , ТГФ [39]	0	1	30 <sup>c</sup>	19 <sup>d</sup>	6 <sup>e</sup>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>b</sup> , ТГФ	-20	1	45 <sup>c</sup>	15 <sup>d</sup>	8 <sup>e</sup>
Zn, CeCl <sub>3</sub> <sup>f</sup> , ТГФ[33]	20	24	— <sup>g</sup>	30 <sup>d</sup>	20 <sup>e</sup>
Zn, TMSCl <sup>h</sup> , ДМФА[40]	20	1	— <sup>g</sup>	21 <sup>d</sup>	13 <sup>e</sup>
Zn, TMSCl <sup>i</sup> , ТГФ	20	12	— <sup>g</sup>	12 <sup>d</sup>	5 <sup>e</sup>
Zn, ДМФА [41]	20	12	— <sup>g</sup>	18 <sup>d</sup>	13 <sup>e</sup>
Zn, LiCl <sup>j</sup> , ДМФА [42]	20	12	— <sup>g</sup>	23 <sup>d</sup>	15 <sup>e</sup>
Zn, LiCl <sup>j</sup> , <i>i</i> -PrOH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>k</sup> [43]	20	4	— <sup>l</sup>	— <sup>l</sup>	— <sup>l</sup>
In, H <sub>2</sub> O [44, 45]	20	12	— <sup>m</sup>	— <sup>m</sup>	— <sup>m</sup>
In, NaBr <sup>n</sup> , H <sub>2</sub> O [44, 45]	20	12	— <sup>g</sup>	10 <sup>d</sup>	— <sup>o</sup>
In, ТГФ, H <sub>2</sub> O [38, 46]	20	12	— <sup>m</sup>	— <sup>m</sup>	— <sup>m</sup>
In, ТГФ [47]	20	12	— <sup>m</sup>	— <sup>m</sup>	— <sup>m</sup>
In, ДМФА [48, 49]	20	12	— <sup>g</sup>	13 <sup>d</sup>	8 <sup>e</sup>
In, TBAI <sup>f</sup> , ДМФА [50]	20	12	— <sup>g</sup>	20 <sup>d</sup>	14 <sup>e</sup>
In, NaI <sup>f</sup> , ДМФА [48, 49]	20	12	— <sup>g</sup>	27 <sup>d</sup>	10 <sup>e</sup>
In, MeOH [51]	20	12	49 <sup>c</sup>	14 <sup>d</sup>	7 <sup>e</sup>
In, <i>i</i> -PrOH [52]	20	12	40 <sup>c</sup>	15 <sup>d</sup>	7 <sup>e</sup>
Al, InCl <sub>3</sub> <sup>f</sup> , ТГФ [53]	20	12	— <sup>g</sup>	12 <sup>d</sup>	4 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азометина **9** использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромида **21** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Выход продуктов определяли по массе соединений, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле. Реакционные смеси дополнительно анализировали с помощью <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии, а также ВЭЖХ (время удерживания *t<sub>R</sub>*: аминов **22** – 6.03 мин, аминов **23** – 5.40 мин, спиртов **24** – 4.78 мин, спиртов **25** – 4.13 мин, лактонов **26** – 6.05 мин, лактонов **27** – 5.58 мин)

<sup>b</sup> Использовали 0.5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, который добавляли последним реагентом для активации порошка цинка

<sup>c</sup> Соотношение аминов **22/23** = 14/1

<sup>d</sup> Соотношение эфиров **24/25** = 6/1

<sup>e</sup> Соотношение лактонов **26/27** = 6/1

<sup>f</sup> Использовали 0.1 ммоль соли

<sup>g</sup> Гомоаллиламины **22** и **23** не образуются

<sup>h</sup> Использовали: 0.1 мл TMSCl

<sup>i</sup> 0.02 мл TMSCl

<sup>j</sup> 1 ммоль LiCl

<sup>k</sup> 1 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

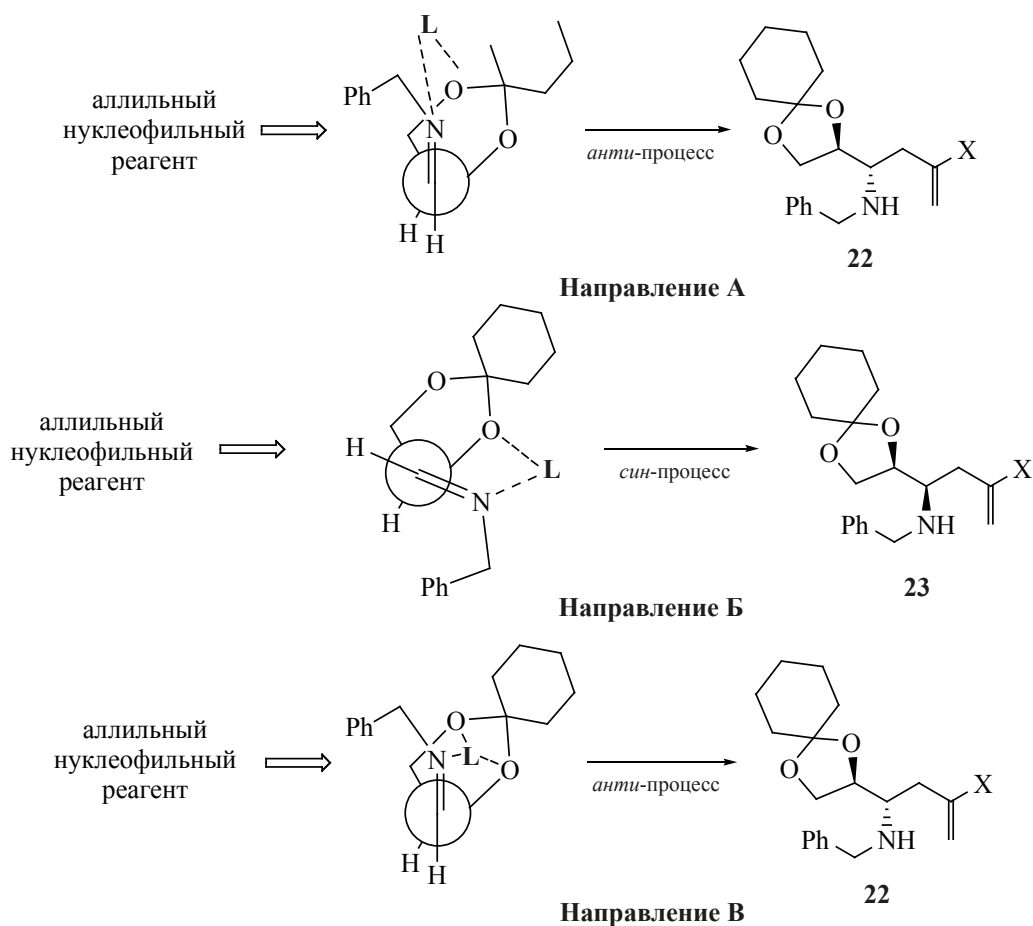
<sup>l</sup> Основные продукты не образуются, происходит омыление сложноэфирных групп

<sup>m</sup> Реакция аллилирования не происходит

<sup>n</sup> Использовали 4 ммоль NaBr

<sup>o</sup> Лактоны не обнаружены

Схема 4



X – фрагмент аллильных нуклеофильных реагентов

Наиболее удачные из исследованных условий аллилирования были перенесены на синтез других 2-замещенных аллилбромидов, а именно 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидбут-1-ена (**31**) и метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноата (**32**), которые ранее были получены на основе этилового эфира 3,3-диэтоксипропионовой кислоты в несколько препаративных стадий через превращение функционализированных сульфатов циклопропанолов [55, 56].

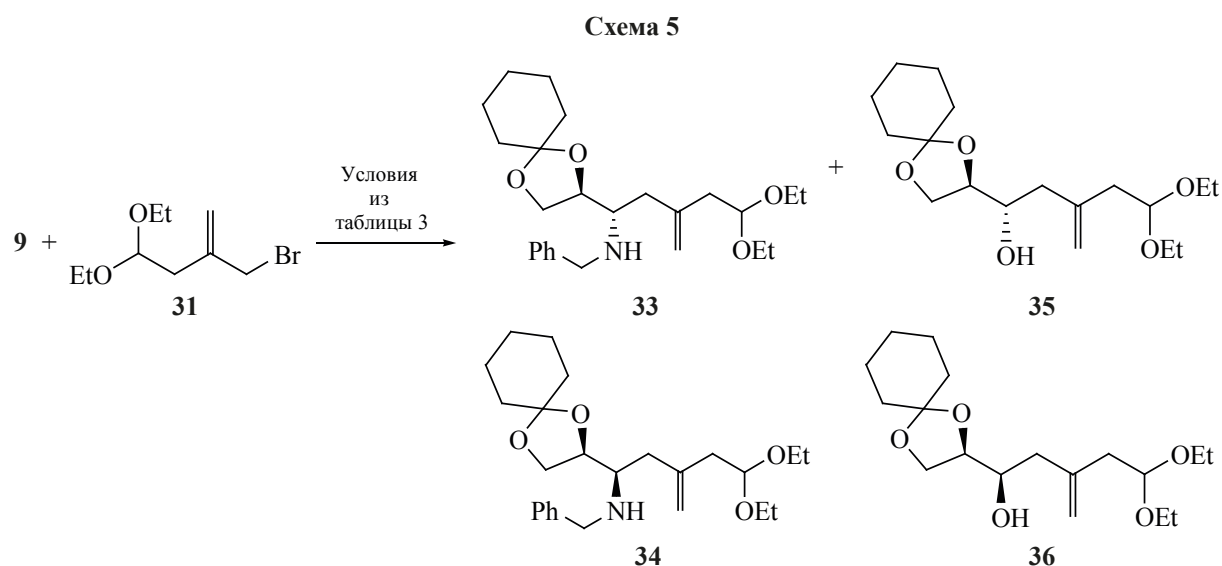
При аллилировании азометина **9** 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидбут-1-еном (**31**) реагентами, наилучшим образом проявившими себя в случае аллилбромида **21**, были получены основные продукты и установлены возможные побочные (схема 5, табл. 3).

Все полученные в ходе исследования продукты (табл. 3) были выделены и проанализированы методом ЯМР и ИК-спектроскопии.

В случае метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноата (**32**) были также применены наилучшим образом проявившие себя ранее системы аллилирования (табл. 4). Основные и возможные побочные продукты аллилирования азометина **9** аллилбромидом **32** приведены на схеме 6.

Все полученные в ходе исследования продукты (табл. 4) были выделены и проанализированы методом ЯМР и ИК-спектроскопии.

При аллилировании азометина **41**, содержащего 2 асимметрических индуктора, как в альдегидном фрагменте, так и в самом аминном, создающих дополнительное стерическое препятствие в условиях реакции Барбье, был получен продукт **42** с высокой диастереоселективностью, содержание побочных соединений при этом было значительно меньше, чем в случае аллилирования азометина **9** аллилбромидом **21** (схема 7, табл. 5).



2-Замещенные аллилбромиды применяли для аллилирования азометинов с хиральным индуктором в амине (метилфениламином) [40, 48], использовали в основном только незамещенный аллилбромид [40, 52, 57, 58], примеры аллилирования азометинов с одновременным присутствием хирального индуктора и фрагмента  $\alpha$ -гидроксиальдегидов нами в литературе не найдены.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом

проводимых реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента использованы смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли 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  $^{13}\text{C}$  5–10% растворов 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 по шкале  $\delta$  сигнала остаточных

**Таблица 3.** Реакция аллилирования соединения **9** аллилбромидом **31**

Условия реакции <sup>a</sup>	Температура, °С	Время реакции, ч	Продукты. Состав реакционной смеси, %	
			<b>33 + 34</b>	<b>35 + 36</b>
Zn, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{нас. р-р})}$ <sup>b</sup> , ТГФ [39]	0	1	31 <sup>c</sup>	22 <sup>d</sup>
Zn, $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{нас. р-р})}$ <sup>b</sup> , ТГФ	-20	1	48 <sup>c</sup>	10 <sup>d</sup>
In, $\text{NaI}^e$ , ДМФА [49, 50]	20	12	25 <sup>c</sup>	34 <sup>d</sup>
In, MeOH [51]	20	12	50 <sup>c</sup>	10 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азометина **9** использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромидом **31** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Выход продуктов определяли по массе соединений, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле. Реакционные смеси дополнительно анализировали с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии

<sup>b</sup> Использовали 0.5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, который добавляли последним реагентом для активации порошка цинка

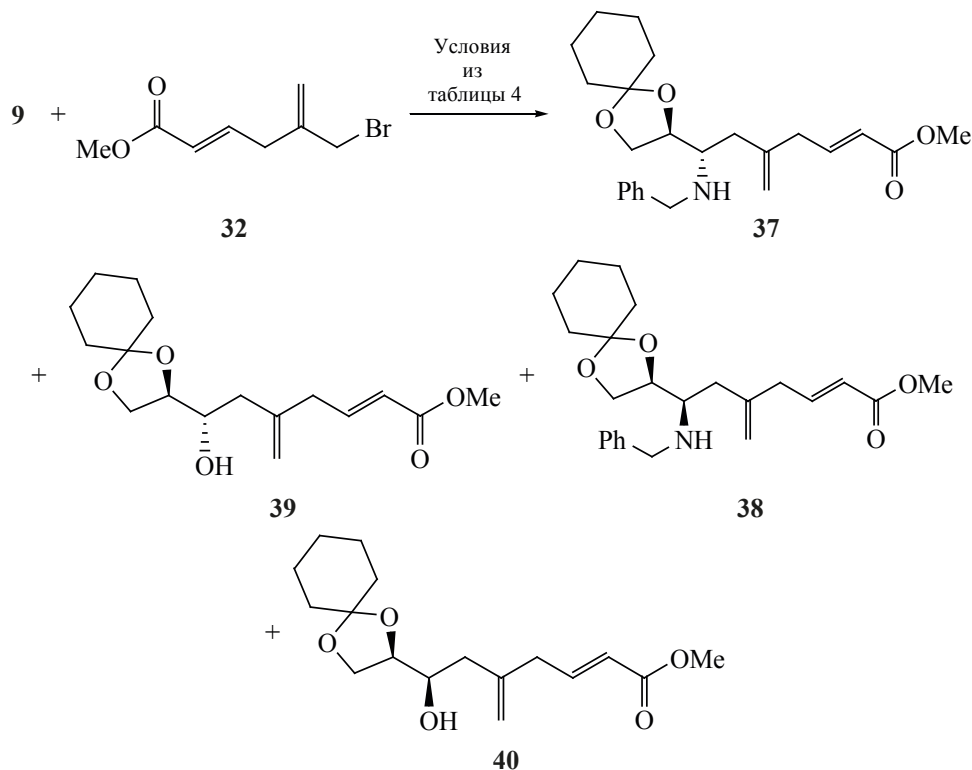
<sup>c</sup> Соотношение аминов **33/34** = 7/1

<sup>d</sup> Соотношение сиртов **35/36** = 5/1

<sup>e</sup> Использовали 0.1 ммоль соли



## Схема 6



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). Масс-спектры были получены на Agilent 8860 gc System (США) масс-спектрометре с ионизацией электронным ударом

70 эВ, колонка Agilent 1990 1s-433e, hp-5 ms от  $-60$  до  $350^\circ\text{C}$ . ВЭЖХ осуществлена на приборе Agilent 1220 Infinity (США) с фотометрическим детектором,  $30^\circ\text{C}$ , колонка Agilent Eclipse +C18, 5 мкм,  $4.6 \times 250$  мм, элюент MeOH–H<sub>2</sub>O в соотношении 75:25, скорость 1 мл/мин.

**Таблица 4.** Результаты реакции аллилирования соединения **9** аллилбромидом **32**

Условия реакции <sup>a</sup>	Температура, °C	Время реакции, ч	Продукты. Состав реакционной смеси, %	
			<b>37 + 38</b>	<b>39 + 40</b>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>b</sup> , ТГФ [39]	0	1	29 <sup>c</sup>	20 <sup>d</sup>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>b</sup> , ТГФ	$-20$	1	49 <sup>c</sup>	16 <sup>d</sup>
In, NaI <sup>e</sup> , ДМФА [48, 49]	20	12	30 <sup>c</sup>	26 <sup>d</sup>
In, MeOH [51]	20	12	57 <sup>c</sup>	9 <sup>d</sup>

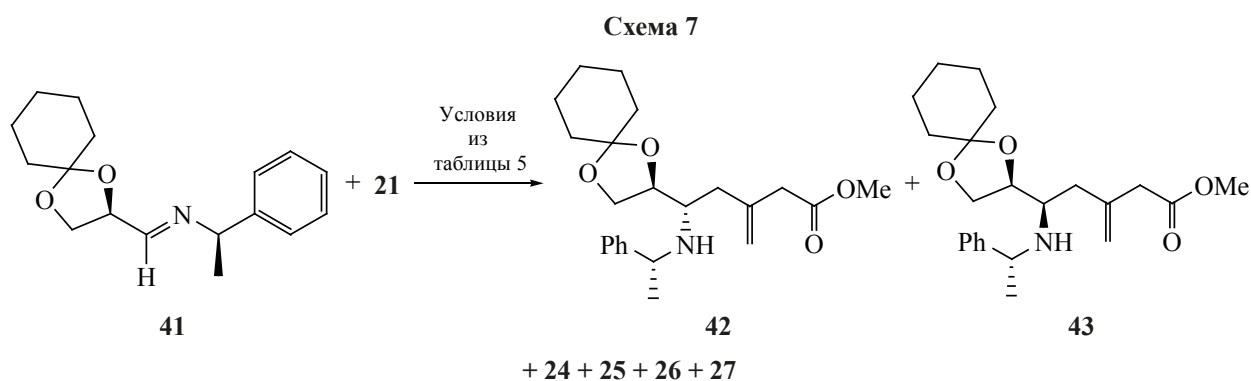
<sup>a</sup> Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азометина **9** использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромидов **32** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Выход продуктов определяли по массе соединений, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле. Реакционные смеси дополнительно анализировали с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии

<sup>b</sup> Использовали 0.5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, который добавляли последним реагентом для активации порошка цинка

<sup>c</sup> Соотношение аминов **37/38** = 16/1

<sup>d</sup> Соотношение сиртов **39/40** = 6/1

<sup>e</sup> Использовали 0.1 ммоль соли



**Таблица 5.** Реакция аллилирования соединения **41** аллилбромидом **21**

Условия реакции <sup>a</sup>	Температура, °С	Время реакции, ч	Продукты. Состав реакционной смеси, %		
			<b>42 + 43</b>	<b>24 + 25</b>	<b>26 + 27</b>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>b</sup> , ТГФ [39]	0	1	27 <sup>c</sup>	12 <sup>d</sup>	8 <sup>e</sup>
Zn, NH <sub>4</sub> Cl <sub>(нас. р-р)</sub> <sup>b</sup> , ТГФ	-20	1	47 <sup>c</sup>	14 <sup>d</sup>	10 <sup>e</sup>
Zn, CeCl <sub>3</sub> <sup>f</sup> , ТГФ [57]	20	24	— <sup>g</sup>	30 <sup>h</sup>	20 <sup>h</sup>
Zn, TMSCl <sup>i</sup> , ТГФ [40]	20	12	— <sup>g</sup>	— <sup>h</sup>	— <sup>h</sup>
Zn, ДМФА [41]	20	12	— <sup>g</sup>	— <sup>h</sup>	— <sup>h</sup>
In, ДМФА [48]	20	12	— <sup>g</sup>	— <sup>h</sup>	— <sup>h</sup>
In, NaI <sup>i</sup> , ДМФА [48, 49]	20	12	15 <sup>c</sup>	— <sup>h</sup>	— <sup>h</sup>
In, MeOH [58]	20	12	49 <sup>c</sup>	13 <sup>d</sup>	— <sup>j</sup>

<sup>a</sup> Опыты проводили при комнатной температуре, на 1 ммоль азометина **41** использовали 2 ммоль металла, 2 ммоль аллилбромидом **21** и 2 мл растворителя (0.5 М раствор). Выход продуктов определяли по массе соединений, выделенных колоночной хроматографией на силикагеле. Реакционные смеси дополнительно анализировали с помощью <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии

<sup>b</sup> Использовали 0.5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, который добавляли последним реагентом для активации порошка цинка

<sup>c</sup> Соотношение аминов **42/43** = 15/1

<sup>d</sup> Соотношение эфиров **24/25** = 6/1

<sup>e</sup> Соотношение лактонов **26/27** = 6/1

<sup>f</sup> Использовали 0.1 ммоль соли

<sup>g</sup> Гомоаллиламины **42** и **43** не образуются

<sup>h</sup> Выход продуктов не определялся

<sup>i</sup> Использовали 0.1 ммоль соли

<sup>j</sup> Лактоны не обнаружены

**Аллилирование азометинов 9, 41 в реакции Барбье при действии цинка в ТГФ с добавлением насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (общая методика).** а. К охлажденному до -20°С раствору 2 ммоль азометина, 4 ммоль аллилбромидом и 0.26 г цинкового порошка (4 ммоль) в 4 мл ТГФ при перемешивании вносили 1 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч с контролем за ходом реакции через каждые 10 мин с помощью ТСХ (элюент –

петролейный эфир–этилацетат, 4:1, проявитель 10%-ный водный раствор KMnO<sub>4</sub>). Далее реакционную массу разбавляли насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл), продукт реакции из водного слоя экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После отгонки растворителя при пониженном давлении получали масло, которое после разделения колоночной хроматографией анализировали с помощью спектроскопии ЯМР.

**Аллилирование азометинов 9, 41 в реакции Барбье при действии индия в метаноле (общая методика).** б. Раствор 1 ммоль азометина, 2 ммоль аллилбромиды и 0.23 г порошка индия (2 ммоль) в 2 мл метанола перемешивали в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл), продукт реакции из водного слоя экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  мл), объединенные органические вытяжки сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отгонки растворителя при пониженном давлении получали масло, которое после разделения колоночной хроматографией анализировали с помощью спектроскопии ЯМР.

**Метил-3-[(2S)-2-(бензиламино)-2-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]этил]бут-3-еноат (22).** Метод а. выход 0.34 г (45%). Метод б. выход 0.18 г (49%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 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,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2.25 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{CHNH}$ ,  $J_1$  14.4,  $J_2$  8.1 Гц), 2.35 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{CHNH}$ ,  $J_1$  14.4,  $J_2$  4.6 Гц), 2.83–2.85 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CHNH}$ ), 2.98 д (1H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J$  15.5 Гц), 3.04 д (1H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J$  15.5 Гц), 3.67 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.80 д (1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $J$  13.4 Гц), 3.84 д (1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $J$  13.4 Гц), 3.88–3.92 м (1H,  $\text{CH}_2\text{OC}$ ), 4.00–4.16 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OC}$ ,  $\text{CHOC}$ ), 4.99 с (1H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.01 с (1H,  $\text{CH}_2=$ ), 7.21–7.37 м (5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ). 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.  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ . Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 252 (15.6), 223 (24.5), 210 (10.6), 209 (91.5), 141 (19.8), 137 (23.9), 109 (9.2), 98 (8.3), 93 (25.1), 83 (14.8), 82 (12.0), 81 (17.6), 79 (9.5), 69 (11.0), 55 (100.0), 53 (8.7), 43 (11.5), 42 (15.8), 41 (19.5), 39 (15.4).

**Метил-3-[(2S)-2-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил]бут-3-еноат (24).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3460 ср (ОН), 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,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2.15 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{CHON}$ ,  $J_1$  14.6,  $J_2$  9.9 Гц), 2.46 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{CHON}$ ,  $J_1$  14.6,  $J_2$  3.0 Гц), 2.55 уш.с (1H, ОН), 3.10 д (1H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J$  15.6 Гц), 3.16 д (1H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J$  15.6 Гц), 3.69 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.74–3.82 м (1H,  $\text{CHON}$ ), 3.92–4.10 м (3H,  $\text{CH}_2\text{CHOC}$ ,  $\text{CH}_2\text{OC}$ ), 5.05 с (1H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.09 с (1H,  $\text{CH}_2=$ ). 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.  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5$ . Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 284 (12.1)  $[M]^+$ , 255 (11.4), 241 (28.7), 209 (17.2), 171 (8.6), 143 (9.8), 141 (17.8), 137 (49.6), 127 (7.5), 111 (10.1), 109 (28.7), 99 (13.7), 95 (11.1), 91 (19.3), 83 (14.6), 82 (7.9), 81 (31.1), 79 (10.9), 69 (10.5), 67 (7.1), 59 (8.7), 55 (100.0), 54 (7.3), 53 (9.5).

**(6S)-6-[(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-4-метил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (26).** 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,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 1.99 с (3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$ ), 2.38–2.47 м (2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$ ), 3.96–4.01 м (1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOC}$ ), 4.08–4.14 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OC}$ ), 4.16–4.22 м (1H,  $\text{CHOC}=\text{O}$ ), 5.77 уш.с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). 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.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ . Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 252 (17.2)  $[M]^+$ , 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).

**(6R)-6-[(2R)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-4-метил-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (27).** 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,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 2.01 с (3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$ ), 2.20 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$ ,  $J_1$  17.9,  $J_2$  3.8 Гц), 2.54 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$ ,  $J_1$  17.9,  $J_2$  12.5 Гц), 4.02 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{OC}$ ,  $J_1$  8.9,  $J_2$  6.1 Гц), 4.07 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{OC}$ ,  $J_1$  8.9,  $J_2$  6.7 Гц), 4.30–4.34 м (1H,  $\text{OCH}_2\text{CHOC}$ ), 4.48–4.52 м (1H,  $\text{CHOC}=\text{O}$ ), 5.75 уш.с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). 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.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ . Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 252 (13.8)  $[M]^+$ , 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).

**(6S)-1-Бензил-6-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-4-метил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он (28).** При комнатной температуре к раствору 1.12 г (3 ммоль) амина **22** в 3 мл ТГФ добавляли суспензию 0.124 г NaH (60%-ная суспензия в масле) в 2 мл ТГФ и выдерживали в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали 1 мл насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , продукт реакции экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  мл), объединенные орга-

нические вытяжки сушили  $MgSO_4$ . После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 0.86 г (84%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1669 с ( $C=O$ ), 1619 с ( $C-N$ ), 1449 с ( $C-N$ ), 1278 с ( $C-O$ ), 1253 с ( $C-O$ ), 1162 с ( $C-O$ ), 1098 с ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.35–1.65 м [10H,  $(CH_2)_5$ ], 1.82 с (3H,  $CH_3C=$ ), 2.26–2.37 м (1H,  $CH_2C=$ ), 2.44–2.52 м (2H,  $CH_2C=$ ), 3.43–3.46 м (1H,  $CH_2OC$ ), 3.58–3.63 м (1H,  $CHN$ ), 3.81 д (1H,  $CH_2Ph$ ,  $J$  15.1 Гц), 3.86–3.83 м (1H,  $CH_2OC$ ), 4.04–4.08 м (1H,  $OCH_2CHOC$ ), 4.49 д (1H,  $CH_2Ph$ ,  $J$  15.1 Гц), 5.73 уш.с (1H,  $CH=$ ), 7.23–7.39 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , 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.  $C_{21}H_{27}NO_3$ . Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 202 (7.4), 201 (55.4), 200 (80.6), 199 (16.6), 198 (7.9), 141 (28.3), 94 (9.3), 93 (8.8), 92 (9.2), 91 (100.0), 83 (12.8), 81 (14.1), 79 (7.9), 65 (9.7), 55 (11.9), 41 (7.2).

**(1S)-N-Бензил-3-(2,2-диэтоксиэтил)-1-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]бут-3-ен-1-амин (33).** Метод *a*, выход 0.40 г (48%). Метод *b*, выход 0.21 г (50%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1448 с ( $C-N$ ), 1102 о.с ( $C-O$ ), 1057 о.с ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.18 т (6H,  $CH_3CH_2O$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.31–1.67 м [10H,  $(CH_2)_5$ ], 2.16–2.34 м [4H,  $CH_2CH(OC_2H_5)_2$ ,  $CHCH_2C=$ ], 2.92–2.96 м (1H,  $CHNH$ ), 3.44–3.50 м (2H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.59–3.66 м (2H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.80 д (1H,  $CH_2Ph$ ,  $J$  13.1 Гц), 3.83 д (1H,  $CH_2Ph$ ,  $J$  13.1 Гц), 4.00–4.03 м (2H,  $CH_2OC$ ), 4.05–4.09 м (1H,  $CHOC$ ), 4.59 т [1H,  $CH(OC_2H_5)_2$ ,  $J$  5.8 Гц], 4.89 с (1H,  $CH_2=$ ), 4.95 с (1H,  $CH_2=$ ), 7.21–7.34 м (5H,  $CH_2Ph$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.2 (2C), 23.8, 24.0, 25.2, 34.7, 36.2, 38.4, 39.7, 52.2, 56.1, 61.1 (2C), 65.8, 77.8, 102.1, 109.3, 115.2, 126.9, 128.1 (2C), 128.3 (2C), 140.6, 142.3.  $C_{25}H_{39}NO_4$ . Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 276 (6.0), 260 (13.7), 230 (14.9), 186 (7.0), 185 (11.4), 184 (76.6), 162 (6.7), 92 (9.1), 91 (100.0), 65 (6.6), 55 (8.6), 45 (7.9), 41 (5.5), 31 (10.3).

**(1S)-3-(2,2-Диэтоксиэтил)-1-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]бут-3-ен-1-ол (35).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3458 ш (ОН), 1099 о.с ( $C-O$ ), 1050 о.с ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.17 т (3H,  $CH_3CH_2O$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.18 т (3H,  $CH_3CH_2O$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.35–1.65

м [10H,  $(CH_2)_5$ ], 2.11 д.д (1H,  $CHONCH_2C=CH_2$ ,  $J_1$  14.2,  $J_2$  9.6 Гц), 2.45 д.д (1H,  $CHONCH_2C=CH_2$ ,  $J_1$  14.2,  $J_2$  3.3 Гц), 2.40 д [2H,  $CH_2CH(OC_2H_5)_2$ ,  $J$  5.8 Гц], 2.67 уш.с (1H, ОН), 3.44–3.53 м (2H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.59–3.68 м (2H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.72–3.81 м (1H,  $CHON$ ), 3.90–3.96 м (2H,  $CH_2OC$ ,  $CHOC$ ), 3.99–4.05 м (1H,  $CH_2OC$ ), 4.62 т [1H,  $CH(OC_2H_5)_2$ ,  $J$  5.8 Гц], 4.97 уш.с (2H,  $CH_2=$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.2 (2C), 23.8, 24.0, 25.2, 34.8, 36.3, 39.8, 41.1, 61.3, 61.4, 65.7, 70.1, 78.0, 102.4, 109.7, 115.8, 141.7.  $C_{18}H_{32}O_5$ . Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 208 (15.22), 193 (17.18), 141 (54.01), 139 (16.51), 127 (32.44), 122 (25.26), 121 (44.77), 112 (29.78), 103 (54.87), 99 (16.81), 97 (24.57), 95 (43.34), 93 (45.43), 91 (20.98), 83 (31.41), 81 (35.85), 79 (28.37), 77 (18.00), 75 (20.79), 69 (25.36), 67 (20.15), 55 (100.00), 47 (14.99), 45 (19.23), 43 (22.19), 42 (19.44), 41 (36.30), 39 (19.27), 31 (23.87).

**Метил-(2E)-5-[(2S)-2-(бензиламино)-2-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]этил]гекса-2,5-диеноат (37).** Метод *a*, выход 0.39 г (49%). Метод *b*, выход 0.23 г (57%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1724 с ( $C=O$ ), 1448 с ( $C-N$ ), 1274 с ( $C-O$ ), 1162 с ( $C-O$ ), 1101 с ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.34–1.66 м [10H,  $(CH_2)_5$ ], 2.23–2.29 м (2H,  $CH_2CHNH$ ), 2.61–2.64 м (1H,  $CH_2CHNH$ ), 2.88 д (1H,  $CH_2CH=CH$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.89 д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  7.1 Гц), 3.60–3.66 м (1H,  $CH_2Ph$ ), 3.67–3.73 м (1H,  $CH_2Ph$ ), 3.74 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.80–3.84 м (1H,  $CH_2OC$ ), 3.85–3.89 м (1H,  $CH_2OC$ ), 3.95–3.97 м (1H,  $CHOC$ ), 4.87 с (1H,  $CH_2=$ ), 4.91 с (1H,  $CH_2=$ ), 5.82 д (1H,  $CH=CHCOOCH_3$ ,  $J_1$  15.7 Гц), 6.94 д.т (1H,  $CH=CHCOOCH_3$ ,  $J_1$  15.7,  $J_2$  7.1 Гц), 7.21–7.35 м (5H,  $CH_2Ph$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 23.8, 23.9, 25.0, 25.2, 34.7, 36.2, 39.0, 51.5, 55.0, 55.3, 66.9, 76.7, 109.3, 115.0, 122.5, 126.7 (2C), 127.0, 128.4 (2C), 143.3, 145.6, 146.4, 166.8.  $C_{24}H_{33}NO_4$ . Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 274 (11.9), 273 (7.7), 272 (40.9), 106 (11.0), 105 (100.0), 103 (6.0), 94 (17.4), 81 (5.8), 79 (11.7), 77 (7.3), 72 (5.4), 55 (6.3).

**Метил-(2E)-5-[(2S)-2-[(2R)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил]гекса-2,5-диеноат (39).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3474 ш (ОН), 1724 о.с ( $C=O$ ), 1279 с ( $C-O$ ), 1163 с ( $C-O$ ), 1099 о.с ( $C-O$ ), 1042 с ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.34–1.68 м [10H,  $(CH_2)_5$ ], 2.09 д.д (1H,  $CH_2C=$ ,  $J_1$  14.4,  $J_2$  9.9 Гц), 2.33 д.д (1H,  $CH_2C=$ ,  $J_1$  14.4,  $J_2$  3.2 Гц),

2.94–2.99 м (1H, CCH<sub>2</sub>CH=), 3.73 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.82–3.86 м (1H, C(OH), 3.92–3.94 м (1H, CH<sub>2</sub>OC), 3.96–4.02 м (2H, CH<sub>2</sub>OC, CHOC), 4.95 с (1H, CH<sub>2</sub>=), 4.98 с (1H, CH<sub>2</sub>=), 5.87 д (1H, CH=CCHCOOCH<sub>3</sub>,  $J_1$  15.7 Гц), 6.93–6.99 м (1H, CH=CCHCOOCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 23.8, 23.9, 25.1, 34.7, 36.3, 38.7, 39.7, 51.5, 64.8, 69.2, 77.9, 109.7, 115.1, 122.8, 142.4, 146.0, 166.7. C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 310 (7.0) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 281 (7.7), 267 (24.5), 163 (27.3), 145 (19.3), 144 (13.2), 143 (23.6), 141 (11.5), 135 (7.2), 127 (24.1), 121 (6.9), 117 (19.4), 107 (9.1), 99 (9.3), 93 (6.9), 83 (11.0), 81 (21.7), 79 (19.7), 73 (7.1), 69 (15.3), 67 (7.1), 59 (6.9), 57 (8.4), 56 (7.0), 55 (100.0), 53 (8.0).

**Метил-3-((2S)-2-[(2S)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-[(1R)-1-фенилэтил]амино}этил)-бут-3-еноат (42).** Метод *a*, выход 0.36 г (47%). Метод *b*, выход 0.19 г (49%). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1736 с (C=O), 1448 ср (C–N), 1161 с (C–O), 1098 о.с (C–O), 1037 о.с (C–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.29 д (3H, CH<sub>3</sub>CHPh,  $J$  6.7 Гц), 1.33–1.61 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 2.33–2.36 м (2H, CH<sub>2</sub>CHNH), 2.62–2.66 м (1H, CH<sub>2</sub>CHNH), 3.05–3.11 м (2H, CH<sub>2</sub>CO), 3.62–3.65 м (1H, CHPh), 3.68 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.82–3.91 м (2H, CH<sub>2</sub>OC), 3.94–3.97 м (1H, CHOC), 4.96 с (1H, CH<sub>2</sub>=), 5.03 с (1H, CH<sub>2</sub>=), 7.21–7.23 м (5H, CH<sub>2</sub>Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 23.8, 23.9, 25.0, 25.2, 34.6, 36.2, 37.0, 41.8, 51.8, 55.1, 55.3, 66.7, 77.1, 109.3, 116.8, 126.8 (2C), 126.9, 128.4 (2C), 139.6, 145.6, 171.8. C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 274 (12.8), 247 (12.4), 246 (68.6), 142 (21.6), 110 (12.5), 106 (12.4), 105 (100.0), 103 (6.3), 79 (10.4), 77 (7.0), 72 (7.0), 55 (7.0).

### ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в случае применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов азометины не успевают вступать в реакцию аллилирования, а подвергаются ретро-расщеплению с аллилированием исходного альдегида. В случае применения азометина с остатком метилфениламина это равновесие смещено в сторону азометина и выход гооаллиламина выше. В случае применения метилового и изопропилового спиртов гидролиз азометиннов также замедляется, поэтому выход целевого продукта возрастает. Также необходимо наличие в структуре исходного азометина кислородсодер-

жащего направляющего центра (в α-положении к кратной связи) образования переходного состояния определённой конфигурации и стерической загруженности, вследствие чего выход продукта аллилирования из азометина **41** выше, чем в случае соединения **9**.

2-(Бромметил)-4,4-диэтоксидбут-1-ен (**31**) и метил-(2E)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноат (**32**) дали лучшие результаты в реакциях аллилирования α-гидроксиазометиннов, что связано скорее всего с их сниженной реакционной способностью относительно метил-3-бромметил-3-бутеноата (**21**) и меньшим их участием в побочных реакциях в условиях реакции Барбье.

Исследование в рамках данной работы позволяет синтезировать новые биологически активные соединения и расширить сферу применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Минеева Ирина Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6422-1967>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bergmeier S.C. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 2561–2576. doi 10.1016/S0040-4020(00)00149-6
2. Hili R., Baktharaman S., Yudin A.K. *Eur. J Org Chem.* **2008**, 5201–5213. doi 10.1002/ejoc.200800604
3. Karjalainen O.K., Koskinen A.M.P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4311–4326. doi 10.1039/C2OB25357G
4. Passiniemi M., Koskinen A.M.P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2641–2659. doi 10.3762/bjoc.9.300
5. Kumar J.N., Reddy P.R., Das B., Kumar C.G., Sujitha P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5192–5194. doi 10.1016/j.bmcl.2013.07.007
6. Herold P. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 354–362. doi 10.1002/hlca.19880710208
7. Reetz M.T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1607–1614. doi 10.1351/pac198860111607
8. Reetz M.T., Rolfing K., Griebenow N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1969–1972. doi 10.1016/S0040-4039(00)73024-3
9. Cainelli G., Giacomini D., Panunzio M., Zarantonello P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7783–7786. doi 10.1016/0040-4039(93)88045-K

10. Merino P., Anoro S., Castillo E., Merchan F., Tejero T. *Tetrahedron Asymmetry*. **1996**, *7*, 1887–1890. doi 10.1016/0957-4166(96)00222-4
11. Veith U., Schwardt O., Jager V. *Synlett*. **1996**, *12*, 1181–1183. doi 10.1055/s-1996-5704.
12. Ishimaru K., Tsuru K., Yabuta K., Wada M., Yamamoto Y., Akiba K. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 13137–13144. doi 10.1016/0040-4020(96)00776-4
13. Venkataiah M., Rao B.V., Fadnavis N.W. *Tetrahedron Asymmetry*. **2009**, *20*, 198–201. doi 10.1016/j.tetasy.2008.12.005
14. Venkataiah M., Fadnavis N.W. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 6950–6952. doi 10.1016/j.tet.2009.06.060
15. Dufour M.N., Jouin P., Poncet J., Pantaloni A., Castro B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1986**, 1895–1899. doi 10.1039/P19860001895
16. Chung S.K., Kang D.H. *Tetrahedron Asymmetry*. **1997**, *8*, 3027–3030. doi 10.1016/S0957-4166(97)00374-1
17. Hoffman R.V., Tao J. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 2292–2297. doi 10.1021/jo961836g
18. Hoffman R.V., Maslouh N., Cervantes-Lee F. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 1045–1056. doi 10.1021/jo010270f
19. Williams D.R., Osterhout M.H., Reddy J. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 3271–3274. doi 10.1016/S0040-4039(00)73679-3
20. Shimizu M., Tsukamoto K., Fujisawa T. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 5193–5196. doi 10.1016/S0040-4039(97)01125-8
21. Alonso E., Ramon D.J., Yus M. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 12007–12028. doi 10.1016/S0040-4020(98)83054-8
22. Yamamoto Y., Asao N. *Chem. Rev*. **1993**, *93*, 2207–2293. doi 10.1021/cr00022a010
23. Mengel A., Reiser O. *Chem. Rev*. **1999**, *99*, 1191–1224. doi 10.1021/cr980379w
24. Yus M., Gonzalez-Gomez J.C., Foubelo F. *Chem Rev*. **2013**, *113*, 5595–5698. doi 10.1021/cr400008h
25. Saha S., Roy S.C. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 7229–7234. doi 10.1021/jo200908b
26. Liu Y.-W., Han P., Zhou W., Mao Z.-Y., Si C.-M., Wei B.-G. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 10714–10722. doi 10.1039/C6OB02212J
27. Chattopadhyay A., Mamdapur V.R. *J. Org. Chem*. **1995**, *60*, 585–587. doi 10.1021/jo00108a020
28. Chattopadhyay S.K., Biswas T., Biswas T. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 1365–1369. doi 10.1016/j.tetlet.2007.12.097
29. Lahiri R., Kokatla H.P., Vankar Y.D. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 781–786. doi 10.1016/j.tetlet.2010.12.020
30. Saha N., Biswas T., Chattopadhyay S.K. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 5128–5131. doi 10.1021/ol2019967
31. Biswas T., Mukherjee J.P., Chattopadhyay S.K. *Tetrahedron Asymmetry*. **2012**, *23*, 1416–1422. doi 10.1016/j.tetasy.2012.08.016
32. Saha N., Chattopadhyay S.K. *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 11056–11063. doi 10.1021/jo3019329
33. Chattopadhyay S.K., Chatterjee B., Ghosh S. *Tetrahedron Asymmetry*. **2016**, *27*, 1168–1176. doi 10.1016/j.tetasy.2016.09.005
34. 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
35. Guo T., Yuan B.-H., Liu W.-J. *Org. Biomol. Chem*. **2018**, *16*, 57–61. doi 10.1039/C7OB02891A
36. 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
37. Снетков Д.А., Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1157–1166. [Snetkov D.A., Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1327–1335.] doi 10.31857/S0514749220080017
38. Lu W., Chan T.H. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 8589–8594. doi 10.1021/jo0009898
39. Hanessian S., Yang R.-Y. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 5273–5276. doi 10.1016/0040-4039(96)01118-5
40. 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
41. Hao J., Milcent T., Retailleau P., Soloshonok V.A., Onger S., Crousse B. *Eur. J. Org. Chem*. **2018**, 27–28, 3688–3692. doi 10.1002/ejoc.201800255
42. Guo T., Yuan B.-H., Liu W.-J. *Org. Biomol. Chem*. **2018**, *16*, 57–61. doi 10.1039/C7OB02891A
43. Lau S.-H., Bourne S.L., Martin B., Schenkel B., Penn G., Ley S.V. *Org. Lett*. **2015**, *17*, 5436–5439. doi 10.1021/acs.orglett.5b02806
44. Sirvent J.A., Foubelo F., Yus M. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 1356–1367. doi 10.1021/jo402759v
45. Maciá E., Foubelo F., Yus M. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 6001–6010. doi 10.1016/j.tet.2016.07.020
46. Chan T.H., Lu W. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 8605–8608. doi 10.1016/S0040-4039(98)01926-1
47. Choudhury P.K., Foubelo F., Yus M. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 3376–3378. doi 10.1021/jo982311m
48. Loh T.-P., Huang J.-M., Goh S.-H., Vittal J.J. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 1291–1294. doi 10.1021/ol000042s
49. Yanada R., Kaieda A. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 7516–7518. doi 10.1021/jo015719j

50. Dhanjee H., Minehan T.G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5609–5612. doi 10.1016/j.tetlet.2010.08.064
51. Virlovet M., Goesmann H., Feldmann C., Podlech J. *Monatshefte Chem.* **2010**, *141*, 177–198. doi 10.1007/s00706-009-0239-y
52. Vilaivan T., Winotapan C., Shinada T., Ohfuné Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9073–9076. doi 10.1016/S0040-4039(01)01977-3
53. Reddy C., Babu S.A., Aslam N.A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 40199–40213. doi 10.1039/c4ra04293j
54. Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1203–1214. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1112–1123.] doi 10.1134/S0514749219080093
55. 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
56. 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
57. Pachamuthu K., Vankar Y.D. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 359–363. doi 10.1016/S0022-328X(00)00930-X
58. Vilaivan T., Winotapan C., Banphavichit V., Shinada T., Ohfuné Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464–3471. doi 10.1021/jo0477244

## Diastereoselective Allylation $\alpha$ -Hydroxyazomethins with 2-Substituted Functionalized Allyl Bromides

I. V. Mineyeva\*

*Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti, 4, Minsk, 220030 Belarus*

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

Received March 28, 2021; revised April 11, 2021; accepted April 13, 2021

For the first time based on 2-substituted functionalized allyl bromides such as 3-(bromomethyl)but-3-enoate, 2-(bromomethyl)-4,4-diethoxybut-1-ene, methyl (2*E*)-5-(bromomethyl) hexa-2,5-dienoate demonstrated allylation  $\alpha$ -hydroxyazomethines. Various indium and zinc allylating systems have been studied under the conditions of the Barbier reaction. The addition of an allyl functionalized group generated a new stereocenter and led to the synthesis of a number of new anti-vicinal amino alcohols.

**Keywords:** 3-bromomethyl-3-butenolate, 2-(bromomethyl)-4,4-diethoxybut-1-ene, methyl (2*E*)-5-(bromomethyl)hexa-2,5-dienoate, allylation reaction, azomethine, diastereoselectivity, substituted homoallylamine