

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Федеральный исследовательский центр «Институт катализа  
им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук»

На правах рукописи

*Конев Василий Николаевич*

*Исследование асимметрических реакций Анри и  
сульфоксидирования в присутствии катализаторов на основе  
производных левопимаровой кислоты*

1.4.14 «Кинетика и катализ»

1.4.3 – «Органическая химия»

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
химических наук

Научные руководители  
доктор технических наук,  
*Пай Зинаида Петровна*  
кандидат химических наук,  
*Хлебникова Татьяна Борисовна*

Новосибирск – 2023

## Оглавление

Введение .....	4
Глава 1. Литературный обзор. ....	10
1.1 Каталитические системы для энантиоселективного окисления прохиральных сульфидов в сульфоксиды. ....	10
1.1.1 Комплексы ванадия с салицилиденовыми лигандами. ....	10
1.1.2 Комплексы ванадия с аминами фенольных лигандами. ....	27
1.2 Каталитические системы для асимметрической конденсации альдегидов с нитроалканами (реакции Анри) .....	31
1.2.1 Комплексы меди с хиральными аминами для энантиоселективной нитроальдольной реакции. ....	31
1.2.2 Комплексы меди с хиральными аминами фенолами. ....	39
1.3 Катализаторы асимметрических превращений на основе терпенов. ....	46
1.3.1 Монотерпены в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов и органокатализаторов. ....	46
1.3.2 Дитерпены в качестве лигандов и катализаторов асимметрических реакций. ....	49
1.4 Заключение к главе 1. ....	54
Глава 2. Экспериментальная часть. ....	56
2.1 Материалы и реактивы. ....	56
2.2 Получение исходных соединений для синтеза лигандов для металлокомплексных катализаторов. ....	57
2.3 Синтез оснований Шиффа 241a-f и аминов 242a-f. ....	59
2.4 Методики каталитических экспериментов. ....	73
2.5 Спектральные данные энантимерно обогащенных нитроальдолей и сульфоксидов. ...	74
Глава 3. Синтез дитерпеновых лигандов для металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций. ....	82
3.1 Синтез метилового эфира фумаропимаровой кислоты (235) из исходного природного сырья – сосновой живицы. ....	84
3.2 Синтез производных метилового эфира фумаропимаровой кислоты: диамина (240), диизоцианата (238) и тетрагидросалицилиденов (242a-f). ....	85

3.3 Синтез тетрагидросалицилиденов с различными заместителями у атомов азота.....	88
Глава 4. Исследование активности и энантиоселективности металлокомплексов с производными левопимаровой кислоты в реакции окисления прохиральных сульфидов.....	93
4.1 Синтез и исследование каталитических систем. ....	93
4.2 Исследование активности и энантиоселективности полученных катализаторов. ....	95
4.2.1 Исследование влияния растворителя.....	96
4.2.2 Исследование активности и энантиоселективности полученных катализаторов с разными лигандами.....	98
4.2.3 Оптимизация условий каталитического окисления сульфидов.....	98
4.2.4 Скрининг субстратов в реакции сульфоксидирования в присутствии катализатора ванадия(V) с лигандом 242a.....	100
Глава 5. Исследование каталитической активности и энантиоселективности новых катализаторов дитерпенового ряда в нитроальдольной реакции (реакции Анри). ..	105
5.1 Исследование влияния растворителя.....	106
5.2 Исследование влияния добавок.....	107
5.3 Скрининг металлокомплексных Cu(II)-катализаторов с хиральными лигандами.....	113
Выводы .....	117
Список опубликованных по теме диссертации работ.....	119
Источники финансирования .....	120
Список литературы .....	121
Приложение.....	132
Список сокращений и условных обозначений.....	132

## Введение

Асимметрические каталитические реакции являются важным инструментом для разработки эффективных методов получения практически важных хиральных соединений - фармацевтических агентов, агрохимических препаратов, пищевых добавок и др. При этом осуществление оптимальной последовательности стадий в схеме синтеза оптически чистого продукта сложного строения во многом зависит от возможности выбора подходящего катализатора для стереоселективных превращений субстратов различной структуры и содержащих различные функциональные группы. Ограниченное использование асимметрического катализа в производстве хиральных соединений на сегодняшний день в значительной степени обусловлено их высокой стоимостью и меняющейся селективностью катализаторов в зависимости от субстрата (отсутствие универсального катализатора). Таким образом, разработка каталитических систем на основе доступных источников хиральности новых структурных типов является основой для вовлечения в сферу применения асимметрического катализа широкого спектра реакций и субстратов.

Многие природные соединения, содержащие в молекулах асимметрические центры, обладают разнообразным набором легко трансформируемых функциональных групп. В качестве катализаторов энантиоселективных превращений успешно используются металлокомплексы с хиральными лигандами на основе аминокислот, терпенов, углеводов, алкалоидов [1-4]. Применение дитерпенов в асимметрическом катализе исследовано в гораздо меньшей степени, что можно объяснить недостаточным разнообразием легковоспроизводимых методов стереоселективной гетерофункционализации этого класса природных соединений. В то же время, дитерпеновые смоляные кислоты представляют собой оптически чистые реакционноспособные соединения, которые могут служить удобным и доступным хиральным материалом для синтеза широкого спектра оптически активных веществ, поскольку являются основными компонентами живиц и канифолей – крупнотоннажных продуктов переработки деревьев хвойных пород. Примеры успешного использования дитерпенов в качестве бифункциональных органических катализаторов и катализаторов межфазного переноса показывают, что данное направление является перспективным [5-7].

Оптически чистые соединения широко применяются в качестве предшественников медицинских препаратов или интермедиатов в органическом синтезе. Среди них интересны своей биологической активностью хиральные сульфоксиды. В медицинской практике используются, например, такие препараты на основе сульфоксидов, как ингибитор протонной помпы «Эзомепразол» и родственные ему соединения, гипохолестеринемический агент «*RP 73163*», ингибитор адгезии тромбоцитов «*OPC-29030*» [8]. Оптимальным способом их

синтеза является окисление прохиральных сульфидов хиральными комплексами таких переходных металлов, как ванадий, марганец, титан, железо, молибден и др. С экономической и экологической точек зрения наибольший интерес представляет использование в качестве окислителя водного раствора пероксида водорода, поскольку продуктом восстановления является вода, а сам реагент является доступным и дешевым [9].

Также интересны с точки зрения получения веществ с моделируемой биологической активностью хиральные строительные блоки, содержащие аминогруппы, такие как  $\beta$ -аминоспирты,  $\alpha$ -гидроксикарбоновые кислоты или 1,2-диамины. Эти соединения легко могут быть синтезированы из энантимерно обогащенных нитроспиртов, которые образуются в результате нитроальдольной реакции (реакция Анри) - конденсации карбонильных соединений и насыщенных нитроалканов. Эффективными катализаторами реакции Анри являются медь(I)- и медь(II)-содержащие комплексы с азотсодержащими лигандами – оксазолинами, аминами, аминоспиртами, сульфониламидами, основаниями Шиффа, восстановленными саленами (т.н. саланами). При этом большинство азотсодержащих лигандов содержат *транс*-диаминовый фрагмент 1,2-диаминоциклогексана или 1,2-дифенилэтандиамина [10-11].

В связи с этим представляет большой интерес исследовать возможности использования *транс*-1,2-диаминов нового структурного типа в качестве хиральных лигандов в составе Cu(II)-металлокомплексных катализаторов нитроальдольной конденсации.

В данной работе предлагается одно из возможных решений проблемы получения энантимерно обогащенных сульфоксидов и нитроспиртов – использование новых хиральных металлокомплексных катализаторов с лигандами, синтезированными из доступного природного соединения - левопимаровой кислоты.

**Целью настоящей диссертации** является проведение комплекса междисциплинарных исследований для разработки способов синтеза новых хиральных металлокомплексных гомогенных катализаторов на основе оптически чистых азотсодержащих производных левопимаровой кислоты и исследование возможности их применения в энантиоселективных реакциях конденсации ароматических альдегидов с нитроалканами и окисления прохиральных сульфидов до сульфоксидов.

Достижение поставленной цели предполагало решение следующих задач:

1. Разработка оригинальных методов эффективной трансформации природного дитерпена – левопимаровой кислоты для получения полифункциональных производных.
2. Синтез кислород- и азотсодержащих производных дитерпенов на основе доступного сырья и установление строения полученных соединений.
3. Изучение каталитических свойств металлокомплексных катализаторов ванадия(V) с

полученными полидентатными производными левопимаровой кислоты в реакции окисления прохиральных сульфидов водным раствором пероксида водорода. Оптимизация условий реакций асимметрического окисления.

4. Синтез комплексов меди(II) с изомерными аминофенольными лигандами, полученными из фумаропимаровой кислоты, и исследование их использования для получения двух энантиомеров нитроальдолей.

5. Изучение каталитических свойств металлокомплексных катализаторов меди(II) с полученными N,O-производными фумаропимаровой кислоты в реакции нитроальдольной конденсации альдегидов с нитрометаном. Оптимизация условий асимметрической реакции Анри.

6. Разработка методик анализа реакционных смесей, выделения и идентификации хиральных соединений – новых N,O-производных левопимаровой кислоты, сульфоксидов и нитроспиртов – с использованием методов ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, ЯМР и поляриметрии.

#### **Содержание работы**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, основных результатов и выводов, списка опубликованных работ (16), указания источников финансирования, списка литературы и приложения. Работа изложена на 138 страницах, содержит 42 рисунка, 14 таблиц, 14 схем и 122 библиографических ссылки.

**Приложение** содержит список использованных в работе сокращений, рисунки спектров ЯМР, ИК и данные ВЭЖХ.

#### **Научная новизна**

Впервые из природного дитерпена – левопимаровой кислоты - получены тетрадентатные азот- и серосодержащие лиганды для металлокомплексных катализаторов реакций окисления сульфидов и конденсации нитрометана с ароматическими альдегидами.

Впервые получены высокие значения энантиомерного избытка с использованием катализаторов на основе только остова дитерпена без использования дополнительных источников хиральности.

В отличие от описанных в литературе хиральных лигандов и катализаторов, содержащих фрагменты дитерпенов и других хиральных матриц, высокие значения энантиомерного избытка сульфоксидов и нитроспиртов достигались исключительно хиральным окружением, создаваемым остовом производных левопимаровой кислоты в металлокомплексных катализаторах асимметрических реакций.

Показано, что растворитель, используемый для проведения реакции, может влиять на конфигурацию сульфоксида, образующегося при окислении алкилароматических сульфидов в присутствии хирального катализатора ванадия(V) с аминофенолом дитерпенового ряда.

Впервые продемонстрирован новый оригинальный подход к созданию на основе одного диастереомера дитерпена изомерных лигандов для металлокомплексных катализаторов меди(II), которые катализируют образование обоих энантиомеров нитроальдолей с близкими выходами и энантиомерным избытком.

### **Практическая значимость работы**

Разработан метод синтеза нового оптически чистого *транс*-1,2-диамина из левопимаровой кислоты с использованием синтетических возможностей реакций циклоприсоединения и перегруппировки Курциуса с выходом 78%. Исходя из полученного 1,2-диамина синтезирован ряд хиральных *бис*-иминов и диаминов, а также диастереомерно чистых изомерных иминоаминов и бисаминофенолов с различными заместителями при аминогруппах.

Новые производные фумаропимаровой кислоты являются удобными хиральными строительными блоками новых структурных типов, а также доступными лигандами для катализаторов энантиоселективных превращений. С использованием новых оптически чистых N,O-производных левопимаровой кислоты в составе катализаторов асимметрических реакций окисления прохиральных сульфидов и конденсации замещенных нитробензальдегидов и нитрометана разработаны способы получения энантиомерно обогащенных сульфоксидов и нитроальдолей с противоположными конфигурациями преобладающих продуктов.

### **Методология и методы исследования**

Оптимизацию условий асимметрических реакций проводили на установке для параллельного синтеза в стеклянных виалах, установленных в реакторе с рубашкой для термостатирования реакционной среды (теплоноситель 70%-водный раствор этанола в воде). Для определения выходов продуктов и состава реакционных смесей анализ проводили методом ГЖХ. Для определения энантиомерного избытка полученных хиральных сульфоксидов и нитроспиртов использовали метод ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой и поляриметрию. Для выделения и очистки полученных производных левопимаровой кислоты, а также целевых продуктов асимметрических реакций сульфоксидирования и нитроальдольной конденсации использовали метод нисходящей колоночной хроматографии с использованием силикагеля в качестве сорбента.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Предложен способ стереоселективной и стереоспецифичной функционализации природного дитерпена – левопимаровой кислоты с целью получения полидентатных кислород-

и азотсодержащих энантио- и диастереомерно чистых лигандов для металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций.

2. С использованием метода защитных групп из бициклического *транс*-1,2-диамина разработан воспроизводимый метод синтеза изомерных бисаминофенолов, которые различаются между собой расположением пространственно объемных групп.

3. В реакции сульфоксидирования, катализируемой комплексом ванадия(V) с аминофенолом, полученным из фумаропимаровой кислоты, используемый растворитель определяет конфигурацию образующегося продукта окисления прохирального сульфида.

4. Один хиральный диастереомер - левопимаровая кислота, которая является доступным возобновляемым сырьем, является основой для синтеза разных типов катализаторов асимметрического варианта реакции нитроальдольной конденсации, каждый из которых приводит к образованию энантиомерно обогащенных продуктов  $\beta$ -нитроспиртов с противоположной конфигурации.

5. Разработанный подход к синтезу хиральных лигандов для металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций на основе превращений смоляных кислот позволяет получать энантиомерно обогащенные сульфоксиды и нитроспирты с энантиомерными избытками до 96% и 82% соответственно.

**Личный вклад автора.** Автор принимал активное участие в постановке целей и задач, решаемых в рамках представляемой работы, самостоятельно проводил разработку и реализацию синтеза производных дитерпенов, а также исходных субстратов. Автор проводил анализ данных спектральных и хроматографических методов анализа, в том числе участвовал в разработке аналитических методик контроля состава реакционных смесей и обрабатывал первичные экспериментальные результаты. Выполнял сбор, анализ и обработку литературных данных по тематике работы, представлял полученные результаты на конференциях, принимал участие в анализе результатов исследований и написании статей.

**Апробация работы.** Основные результаты, представленные в диссертационной работе, докладывались и проходили обсуждение на российских и зарубежных конференциях, среди них: Современные проблемы органической химии: Всероссийская конференция с международным участием (июнь 2021 , Новосибирск), V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», (сентябрь 2019 , Судак), XXIX Научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (сентябрь 2015 , Новосибирск), 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry (июль 2015, Новосибирск), IX International Conference “Mechanisms of Catalytic Reactions” (октябрь 2012 , Санкт-Петербург), Актуальные проблемы органической

химии (июль 2012 , Новосибирск), Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации (май 2010, 2012 , Омск), II Международной конференции "Техническая химия. От теории к практике" (май 2010, Пермь), Catalyst Design: 3rd International School-Conference on Catalysis for Young Scientists (июль 2009 , Екатеринбург).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых журналах и 10 тезисов докладов конференций.

## Глава 1. Литературный обзор.

### 1.1 Каталитические системы для энантиоселективного окисления прохиральных сульфидов в сульфоксиды.

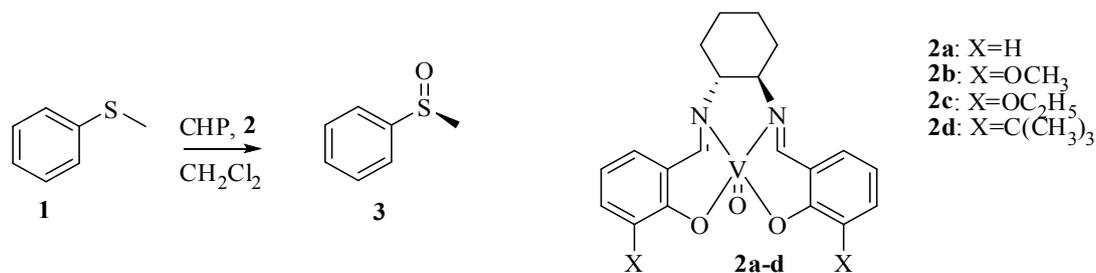
Окисление прохиральных сульфидов, катализируемое комплексами переходных металлов, является самым эффективным и экономичным способом синтеза энантиомерно обогащенных сульфоксидов. В настоящее время разработано много каталитических систем для получения хиральных сульфоксидов, однако для большинства из них требуются высокие загрузки катализатора и тщательный контроль условий проведения реакции [9, 12].

Это сильно ограничивает их возможное промышленное применение. Однако каталитические системы на основе комплексов ванадия с азотсодержащими лигандами лишены этих недостатков, и окисление можно проводить экологичным и безопасным окислителем пероксидом водорода [13-15].

Таким образом, далее будут рассмотрены каталитические системы на основе комплексов ванадия с азотсодержащими лигандами для окисления прохиральных сульфидов в сульфоксиды пероксидом водорода.

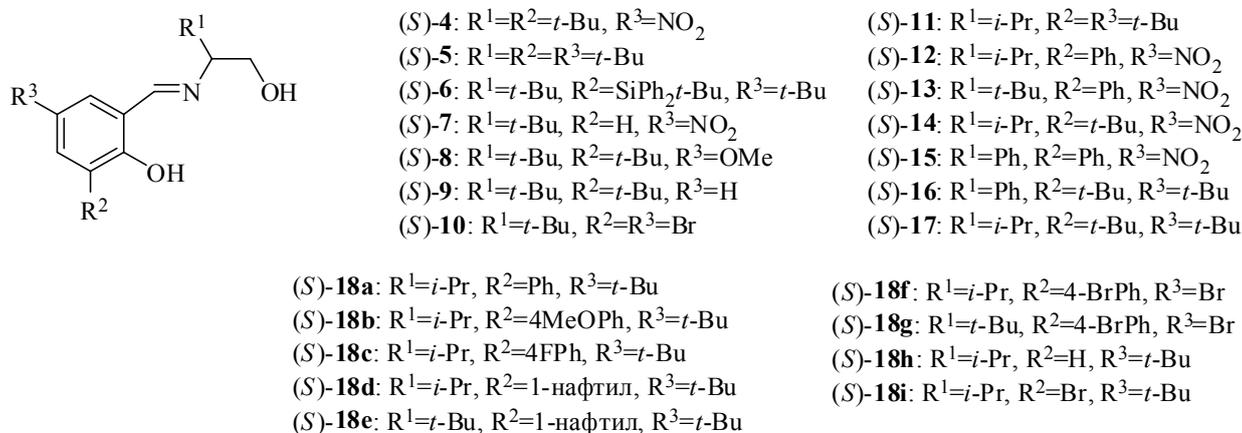
#### 1.1.1 Комплексы ванадия с салицилиденовыми лигандами.

В 1986 г. в работе [16] впервые опубликованы результаты успешного применения катализаторов окисления сульфидов в сульфоксиды на основе комплексов ванадия (IV) и (V) с салицилиденовыми лигандами. Далее исследования были продолжены в работе [17]. Лучший результат в реакции окисления тианизол кумилгидропероксидом (КГП) в хлористом метиле при 0 °С, катализируемой комплексом **2b** (10 мол. %), наблюдался при образовании (*S*)-сульфоксида **3** с выходом 74 % и энантиомерным избытком (ЭИ) 42 % (схема 1) [17]. Несмотря на то, что энантиоселективность индукторов невысокая некоторые закономерности влияния структуры лигандов металлокомплексов на асимметрическую индукцию прослеживаются из данных таблицы 1. Так, выход сульфоксидов падает с ростом объема заместителей в лигандах металлокомплексных катализаторов **2a-d**. Интересно, что *трет*-бутильный заместитель в катализаторе **2d** скорее всего должен был увеличить энантиоселективность, но она снизилась с 42% для метокси-заместителя в комплексе **2b** до 10% для **2d**. Из этих данных можно полагать, что для эффективной стереодифференциации необходимы определенные стерические особенности в катализаторе.



**Схема. 1.** Окисление тиаоизола **1** в сульфоксид **3**.

В 1995 г. в работе [13] была предложена новая каталитическая система для окисления сульфидов в сульфоксиды на основе комплексов ванадия с имидами **4-7** (рис. 1). Особенностью данной системы является то, что катализатор получали *in situ* из ацетилацетоната ванадила и хирального лиганда без выделения комплекса. С использованием данных катализаторов впервые были получены довольно высокие значения ЭИ сульфоксидов (выход 55-84 %, ЭИ 50-85 %) [13]. Преимуществом данной каталитической системы является использование 1 мол. % катализатора, который образуется *in situ* из 1 экв. доступного ацетилацетоната ванадила и 1.5 экв. лиганда. Более того, катализатор настолько активен, что сульфоксид образуется даже с использованием 0.01 мольн. % комплекса. Важными преимуществами такой каталитической системы перед другими являются возможность проводить реакцию на воздухе и то, что вместо кумилгидропероксида используется доступный, дешевый и экологичный окислитель - водный раствор пероксида водорода (30 % масс.). Кроме того, образующийся комплекс не разрушается водой [13]. Также стоит отметить, что лиганд **5** (рис. 1) является относительно доступным, его легко синтезировать из соответствующего аминспирта и 3,5-дипрет-бутилсалицилового альдегида.



**Рис. 1.** Структурные формулы соединений **4-18**.

Дальнейшие исследования ванадий-катализируемого окисления прохиральных сульфидов в сульфоксиды были направлены на изучение влияния заместителей в лигандах на энантиоселективность хирального индуктора, описанного в работе [13]. В работе [18] был получен ряд салицилиденов, из которых имины **5** и **8-10** проявили высокую асимметрическую индукцию в составе комплексов с ацетилацетонатом ванадила, полученных *in situ* (рис. 1). При окислении ди-*трет*-бутилдисульфида пероксидом водорода в присутствии катализаторов с указанными имидами наблюдался широкий диапазон значений конверсии сульфида 15-98 % и ЭИ 10-91 % [18]. Было обнаружено, что растворитель критически влияет на энантиоселективность образования сульфоксидов. Если вместо хлористого метилена использовать хлороформ, то конверсия *трет*-бутилдисульфида увеличится с 94 до 98 %, а ЭИ сульфоксида с 82 до 91 % (№11-12, табл. 1) [18]. Авторами указывается, что заместитель R<sup>2</sup> в имидах **5** и **8-10** имеет решающее влияние на энантиоселективность и активность образующегося из них катализатора, чем объемнее R<sup>2</sup>, тем выше выход и ЭИ продукта.

Таблица 1. Результаты асимметрического окисления прохиральных сульфидов в присутствии комплексов ванадия.

Условия: [R<sup>1</sup>-S-R<sup>2</sup>]:[окислитель]:[**4-17**]:[**2a-d** или VO(асac)<sub>2</sub>]= 100:110:1.5:1, растворитель (2 мл).

№	Заместители в сульфидах R <sup>1</sup> -S-R <sup>2</sup>		Комплекс ванадия	Ли-ганд	Раст-воритель	Т, °С	Выход, %	ЭИ, %	Ссылка			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>										
1 <sup>1,6</sup>	Ph	CH <sub>3</sub>	<b>2a</b>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	77	21	[16]			
2 <sup>1,6</sup>			<b>2b</b>				96	40				
3 <sup>1,7</sup>			<b>2b</b>				90	16				
4 <sup>1,6</sup>			<b>2c</b>				81	40				
5 <sup>1,2,6</sup>			<b>2d</b>				70	10				
6 <sup>3,8</sup>			VO(асac) <sub>2</sub>				4	25	94	70	[13]	
7 <sup>3,8</sup>									5	73		59
8 <sup>3,8</sup>									6	54		56
9 <sup>3,8</sup>									7	88		50
10 <sup>3,8</sup>									5	84		85
	PhCH-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S-										

продолжение таблицы 1 на следующей странице

продолжение таблицы 1

№	Заместители в сульфидах R <sup>1</sup> -S-R <sup>2</sup>		Комплекс ванадия	Лиганд	Растворитель	T, °C	Выход, %	ЭИ, %	Ссылка	
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>								
11 <sup>4,8</sup>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	VO(асас) <sub>2</sub>	5		25	94	82	[19]	
12 <sup>4,8,9</sup>				5			CHCl <sub>3</sub>	98		91
13 <sup>4,8</sup>				8			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85		79
14 <sup>4,8</sup>				9				88		83
15 <sup>4,8</sup>				10			23	50		
16 <sup>4,8</sup>				5			C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	74		
17 <sup>4,8</sup>				5			(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>	81		
18 <sup>4,8</sup>				5			CHCl <sub>3</sub>	88		
19 <sup>4,8</sup>				5			PhCH <sub>3</sub>	70		
20 <sup>4,8</sup>				11			65	60		
21 <sup>5,8</sup>	Ph	CH <sub>3</sub>		12	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	90	75	[20]	
22 <sup>5,8</sup>				13			74	73		
23 <sup>5,8</sup>				14			64	69		
24 <sup>5,8</sup>				15		74	15			
25 <sup>5,8</sup>				16		50	34			
26 <sup>5,8</sup>				17		58	50			

<sup>1</sup> [R<sup>1</sup>-S-R<sup>2</sup>]:[окислитель]:[**2a-2d**]= 10:10:1, 120 ч; <sup>2</sup> 156 ч; <sup>3</sup> 16 ч; <sup>4</sup> [R<sup>1</sup>-S-R<sup>2</sup>]:[окислитель]:[**5, 8-11**]:[VO(асас)<sub>2</sub>]= 100:110:3:2, 40 ч; <sup>5</sup> [R<sup>1</sup>-S-R<sup>2</sup>]:[окислитель]:= 100:115, 12-20 ч; <sup>6</sup> окислитель кумилгидропероксид; <sup>7</sup> окислитель *трет*-бутилгидропероксид; <sup>8</sup> окислитель водный раствор пероксида водорода (30%), <sup>9</sup> [**5**]:[VO(асас)<sub>2</sub>]= 1.1:1

Из данных, полученных в этом исследовании, можно сделать выводы о влиянии заместителей в лиганде на асимметрическую индукцию соответствующего металлокомплекса. Стерический эффект заместителя R<sup>3</sup> (имины **5, 8-10**, рис. 1) не играет большой роли, однако электронный эффект очень значителен. Донорные заместители в данном положении увеличивают конверсию и ЭИ [18]. Как указывают авторы работы [18], определяющее влияние на асимметрическую индукцию катализатора оказывает стерический объем заместителя R<sup>1</sup>

иминов **5**, **8-10** (рис. 1), *трет*-бутильная группа приводит к увеличению энантиоселективности по сравнению с менее объемными заместителями [18]. Также было изучено влияние растворителей на энантиоселективность процесса окисления. Наибольший энантиомерный избыток наблюдался при окислении в хлороформе (91 %), хлористом метиле (82 %) и дихлорэтаноле (83 %) [18]. В тетрахлорметане реакция не протекала из-за низкой растворимости катализатора [18].

В работе [19] приведены более полные данные об оптимизации условий сульфоксидирования *трет*-бутилдисульфида пероксидом водорода, катализируемого комплексом ванадия с лигандом **5** и его аналогами (рис. 1). Было обнаружено, что в хлорсодержащих растворителях ЭИ составляет 81-88 % (№16-18, табл. 1), а в *трет*-бутаноле и этилацетате 11 % и 29 % соответственно [19]. Помимо тетрахлорметана [18] катализатор не растворяется в трифторметилбензоле [19], что вполне вероятно даст возможность провести рецикл катализатора. Интересно, что в ароматических растворителях, таких как толуол и трихлорбензол, сульфоксид образовался с довольно высокими значениями ЭИ - 70 и 74 % соответственно (№16 и 19, табл. 1) [19]. Установлено, что уменьшение количества катализатора с 4 до 1 мол. % приводит к увеличению ЭИ с 81 до 91 % при прочих равных условиях [19]. Дальнейшее уменьшение количества металлокомплекса с 1 мол. % до 0,25 и 0,1 мол. % приводит к снижению выхода сульфоксида без изменения ЭИ (91 %) [19]. Данная работа является одной из первых, в которой систематически было изучено влияние строения лиганда на каталитическую активность и энантиоселективность соответствующих ванадиевых металлокомплексных катализаторов. Отдельно изучалось влияние заместителей в ароматическом кольце лиганда и алифатическом аминспирте, для этого было получено более 20 иминов, однако увеличения энантиоселективности с использованием синтезированных катализаторов не наблюдалось.

В работе [20] исследовали энантиоселективность комплексов с салицилиденами **12-17** (рис. 1) в реакции окисления тиоанизола водным раствором пероксида водорода (табл. 1, №21-27). Модификации лигандов заключались в замене *трет*-бутильного заместителя R<sup>1</sup> на *i*-Pr или Ph, а в ароматическое кольцо вводили нитро- или фенильную группы. Среди полученных иминов **12-17** (рис. 1) наилучший результат наблюдали в модельной реакции окисления тиоанизола в его сульфоксид при использовании салицилиденов **12** и **13**, содержащих заместитель R<sup>2</sup> = Ph (выход 74-90 %, ЭИ 73-75 %) [20]. Каталитическая система на основе лиганда **12** (рис. 1) была успешно применена для окисления замещенных 1,2-бис-(арилтио)этанов (с неакцепторными заместителями в кольце) в соответствующие бис-сульфоксиды с выходами 41-95 % и ЭИ 92-95 % (ДИ 14-78 %) [20].

В работе [21] была предпринята попытка повысить энантиоселективность комплексов с лигандами **12** и **13** (рис. 1), путем создания стереодифференциации за счет введения объемных заместителей в *орто*-положение к фенольной группе ароматического кольца с различными заместителями, для этого были получены производные **17**, **18a-i**. Оптимизация условий каталитического сульфоксидирования осуществлялась катализатором с имином **18d** и подробно описана в публикации [21]. Было показано, что оптимальными являются галогенсодержащие растворители - хлористый метилен или хлороформ. Несмотря на то, что лиганды между собой очень сильно различаются набором заместителей, активность и энантиоселективность катализаторов практически не изменялась. Так, выход сульфоксида тианизолы был в диапазоне 74-84%, а ЭИ 52-62%. Только катализаторы с лигандами **18f-g**, содержащие 4-бромфенильный заместитель в *орто*-положении к фенольной группе показали увеличение энантиоселективности образования сульфоксида тианизолы 74-79%, которая сопоставима с ЭИ сульфоксидов, полученными с комплексами с лигандами **12** и **13** (75 и 73%) [21].

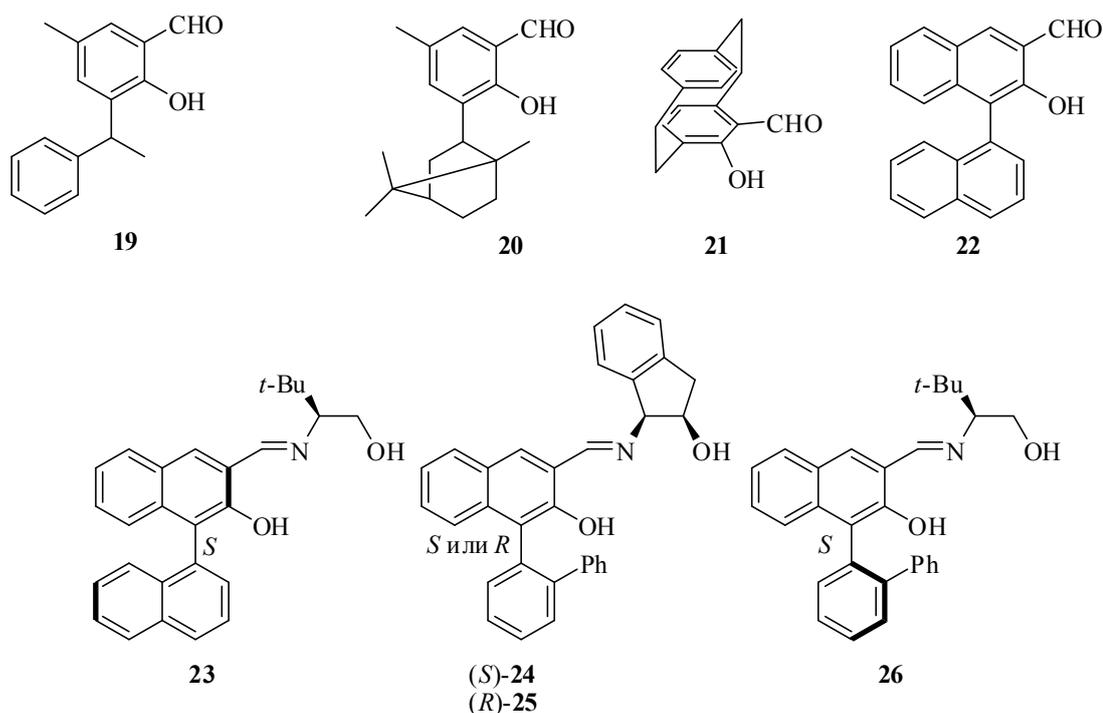


Рис. 2. Структурные формулы соединений **19-25**.

В работе [22] из (*S*)-1-*трет*-бутил-2-олэтиламина и производных салицилового альдегида **19-22** с различными заместителями был синтезирован ряд салицилиденов (рис. 2). Цель работы заключалась в получении диастереомерных оснований Шиффа, в которые помимо оптически активного амина вводится дополнительный элемент хиральности из альдегида. Для реакции с указанным аминоспиртом были выбраны альдегиды с различными видами асимметрии: центральной (**19-20**), планарной (**21**) и аксиальной (**22**) (рис. 2) [22]. Авторам

удалось получить диастереомерные имины, используя для реакции рацемические смеси альдегидов **19-22**. Разделение диастереомеров соответствующих оснований Шиффа проводилось методом препаративной ВЭЖХ [22]. Исследование асимметрической индукции комплексов ванадия с имидами, полученными из альдегидов **19-22** (рис. 2), проводилось на примере реакции окисления тиаоанизола и 2-бромтиаоанизола. При окислении указанных прохиральных сульфидов авторы работы [22] получили соответствующие сульфоксиды с высокими выходами (78-97 %), и только для основания Шиффа с объемным заместителем из альдегида **22** (рис. 2) выход сульфоксида 2-бромтиаоанизола не превысил средних значений (41-45 %). Результаты каталитических испытаний показали, что заместители в альдегиде оказали решающее влияние на энантиомерный избыток сульфоксидов. Только металлокомплексы ванадия с имидами из объемных альдегидов **20** и **22** (рис. 2) катализировали образование сульфоксидов с ЭИ 70-78 % [22]. Энантиомерный избыток сульфоксидов, полученных с использованием катализаторов с остальными имидами, был в диапазоне 39-59%. Хотя в синтезе лигандов использовались оба энантиомера альдегидов, во всех случаях образовывались лишь (*S*)-сульфоксиды. Из этого следует, что определяющее влияние на образование *S*- или *R*-энантиомера образующегося сульфоксида оказывает конфигурация исходного аминспирта, из которого получали соответствующий имин. В работе [23] были получены имины **24-26** с дифениловым фрагментом (рис. 2), асимметрическая индукция которых в составе комплексов ванадия была исследована в реакции окисления тиаоанизола пероксидом водорода.

Таблица 2. Результаты асимметрического окисления прохиральных сульфидов 30 % водным раствором пероксида водорода в присутствии комплексов ванадия (V).

Условия: окислитель (Ox) – 30% водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, [Sub]:[Ox]:[L]:[VO(acac)<sub>2</sub>] = 100:110:1.5:1, Температура 0 °С, №1-13 растворитель хлористый метилен, №14-25 хлороформ (2 мл).

№	Сульфид R <sup>1</sup> -S-R <sup>2</sup>		Лиганд, L	Время реакции, ч	Выход, %	ЭИ, %	Ссылка
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>					
1 <sup>3</sup>	Ph	CH <sub>3</sub>	23	12	92	78	[22]
2 <sup>3</sup>			24		83	86	[23]
3 <sup>1,3</sup>			25		77	32	
4 <sup>3</sup>			26		72	74	

продолжение таблицы 2

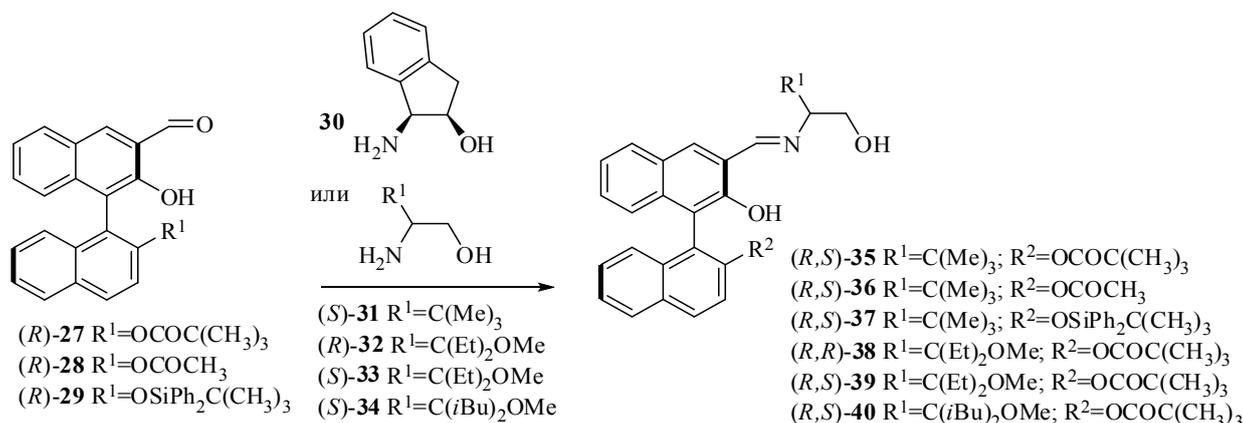
№	Сульфид R <sup>1</sup> -S-R <sup>2</sup>		Лиганд, L	Время реакции, ч	Выход, %	ЭИ, %	Ссылка		
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>							
5 <sup>3</sup>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	26	14	92	84	[23]		
6 <sup>3</sup>	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		26		92	65			
7 <sup>3</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		26		83	81			
8 <sup>3</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		26		92	80			
9 <sup>2,3</sup>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		Et		41	16	85	89	[24]
10 <sup>2,3</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>				41		78	91	
11 <sup>2,3</sup>	Ph				41		81	90	
12 <sup>2,3</sup>					41		76	92	
13 <sup>2,3</sup>					42		74	90	
14 <sup>4</sup>					CH <sub>3</sub>		43	24	
15 <sup>4</sup>		44		85			3		
16 <sup>4</sup>		45		78			5		
17 <sup>4</sup>		46		97			61		
18 <sup>4</sup>		47		87			53		
19 <sup>4</sup>		48	97	47					
20 <sup>4</sup>		49	80	30					
21 <sup>4</sup>	50	59	6						
22 <sup>4</sup>	51	98	38						
23 <sup>4</sup>	52	54	8						
24 <sup>4</sup>	53	97	44						
25 <sup>4</sup>	54	98	67						

<sup>1</sup> Температура 25 °С; <sup>2</sup> ω(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) = 27%; <sup>3</sup> Растворитель CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; <sup>4</sup> Растворитель CHCl<sub>3</sub>.

По сравнению с имином **23** с бинафтильным фрагментом (табл. 2, № 1) энантиоселективность увеличилась на 8 % (ЭИ 86 %, №2, табл. 2) при замене нафтильного фрагмента на бифенильный в исходном альдегиде и использовании в качестве аминспирта

(1*S*,2*R*)-1-амино-2-инданола (рис. 2). Обнаружено, что добавление донорных лигандов, в частности спиртов, оказывает положительное влияние на энантиоселективность катализатора. Так, добавка 10 мкл метанола на 0.2 ммоль субстрата увеличивала ЭИ на величину до 15 %, в то же время добавление 20 мкл метанола приводило к снижению ЭИ. Объяснение данного эффекта авторами работы не приводится. Изучение субстратоспецифичности комплексов ванадия с имином **24** (рис. 2) проводили для *o*- и *n*-замещённых производных тиаоанизола. Для всех субстратов, содержащих –Br, –Cl, –NO<sub>2</sub>, –OMe и –2-нафтильную группы, были получены сульфоксиды с высокими выходами и ЭИ, однако, для *o*-производных тиаоанизола энантиомерный избыток не превышал 65 % (№2-8, табл. 2) [23].

В работах [26] и [27] для исследования стерического влияния бинафтильного фрагмента иминов, полученных в работах [22] и [23] (схема 2), из альдегидов **27-29** и аминоспиртов **30-34** были синтезированы салицилиденны **35-40**. В публикации [26] изучена каталитическая активность комплексов с лигандами **24-26** (рис. 2), которые имеют достаточно объёмные группы в ароматическом кольце. Анализируя данные, представленные в работах [26,27], можно сделать вывод, что заместители во втором нафтильном фрагменте лиганда не оказывают значительного влияния на энантиоселективность катализатора, так как выходы и ЭИ сравнимы с результатами, полученными ранее [22] и [23] при этом синтез лигандов значительно усложнился.

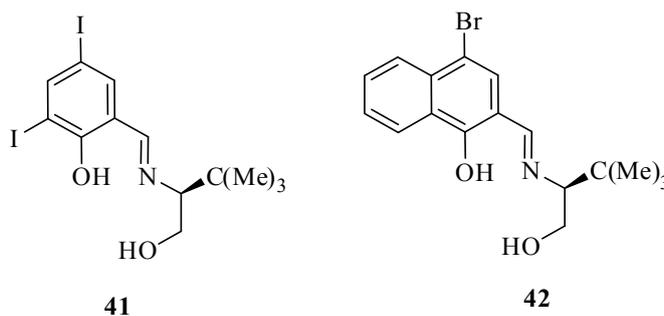


#### Схема 2. Синтез иминов **35-40**.

Масштабное систематическое скрининговое исследование для оптимизации структуры лигандов проведено в работе [24]. Было синтезировано 2 серии лигандов, которые в составе комплексов ванадия использовались в качестве каталитических систем для асимметрического окисления тиаоанизола водным раствором пероксида водорода. В первой библиотеке иминов производное 3-(*трет*-бутил)-2-гидроксibenзальдегида закрепляли на полимерной подложке и

взаимодействием с рядом ароматических и алифатических хиральных аминов получали 29 образцов иминов. Исследование каталитической активности и энантиоселективности катализаторов с полученными гетерогенизированными имидами показало, что конфигурация образующегося продукта определяется конфигурацией хирального центра у аминогруппы имида [24]. Однако при хороших выходах сульфоксида тиоанизола (71-87%) энантиоселективность катализаторов в большинстве случаев не превышала 40% за исключением комплексов с производными (1*S*,2*R*)-1-амино-2-инданола **30** и (*S*)-1-*tert*-бутилол-2-этиламина (ЭИ 48 и 52 % соответственно) [24]. Из данных, приведенных в работе [24], можно сделать вывод, что энантиодифференцирующие свойства катализаторов зависят от объема заместителя при хиральном центре (чем объемнее группа, тем выше ЭИ сульфоксида) [24].

Спиртовая группа в аминспиртах необходима, по-видимому, для стабилизации каталитического комплекса [24]. В следующей части работы [24] синтезировали вторую библиотеку из 41 имида, которую получали из (1*S*,2*R*)-1-амино-2-инданола **30** и ароматических альдегидов различных структурных типов. Изучалось влияние стерического и электронного факторов, влияющих на энантиоселективность ванадиевого катализатора. В результате скрининга заместителей в альдегидном фрагменте оснований Шиффа было найдено, что имины **41** и **42** (рис. 3) в составе комплекса с ванадием в реакции окисления прохиральных сульфидов катализируют окисление замещенных производных тиоанизола с высокими выходами и энантиоселективностью (№ 9-13, табл. 2) [24].



**Рис. 3.** Структуры лигандов **41-42**.

Обнаружение увеличения ЭИ при использовании йодсодержащего имида **41** (рис. 3) в работе [24] способствовало активным исследованиям каталитической активности комплексов с лигандами такого типа. В работе [28] было показано, что металлокомплекс с имином **41** (рис. 3) катализирует окисление замещенных производных тиоанизола с выходами 70-86 % и превосходным ЭИ 87-99.5 %. Этого удалось достигнуть путем кинетического разделения сульфоксидов, причем выход продуктов снизился с 76-85 % [24] всего до 70-72 % [28], при этом

ЭИ вырос до 96-99 %. Рост энантиоселективности обусловлен тем, что в хлороформе лучше идет кинетическое разделение и переокислению подвергается в основном один из энантиомеров образующихся сульфоксидов [28]. Из 7-10 г арилзамещенных тиоанизолов после кристаллизации были получены соответствующие сульфоксиды с выходами 77-87 % и ЭИ 93-99.5 % [28]. Таким образом, была показана возможность практического использования разработанной каталитической системы для получения энантиомерно обогащенных сульфоксидов с высоким значением энантиомерной чистоты.

В работе [29] было изучено влияние объема заместителя исходного аминспирта имида **41** (рис. 3). Исходными азотсодержащими производными служили (*S*)-валинол, (*S*)-лейцинол и (*S*)-фенилаланинол. Как было показано в работах [20] и [21] замена *трет*-бутильной группы на изопропильную увеличивает ЭИ на 10 %, однако в данном случае для иодсодержащих лигандов такой тенденции не наблюдали [29]. Скорее всего увеличение ЭИ сульфоксидов [20], образующихся при катализе металлокомплексами с имидами, содержащими изопропильную группу обусловлено тем, что субстрат стерически напряженный, так как в случае производных тиоанизола ЭИ были практически одинаковыми.

В работе [25] исследовали влияние заместителей в аминспиртах **43-54** (рис. 4) на энантиоселективность окисления тиоанизола. Как указывают авторы, одной из целей работы являлось выяснение необходимости создания второго хирального центра на атоме углерода спиртовой группы иминов **43-54** (заместители  $R^1$  и  $R^2$ , рис. 4). Результаты каталитических исследований показали следующую зависимость: в имидах **45** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Et$ ) и **54** ( $R^1 = Et$ ,  $R^2 = H$ ) при спиртовом атоме углерода хиральный центр оказывает сильное влияние на величину ЭИ образующегося сульфоксида (рис. 4). При окислении тиоанизола в присутствии катализатора с имином **45** ЭИ продукта составляет 5 %, а с лигандом **54** - 53 % [25]. Более того, это влияние связано именно с созданием нового хирального центра, поскольку при катализе комплексом с лигандом **44** ( $R^1 = R^2 = Et$ , рис. 7) ЭИ составляет всего 3 % [25]. Таким образом, исходя из анализа опубликованных данных следует, что при комплексообразовании с ионом ванадия стерическое окружение спиртовой группы лиганда критически влияет на энантиоселективность катализатора.

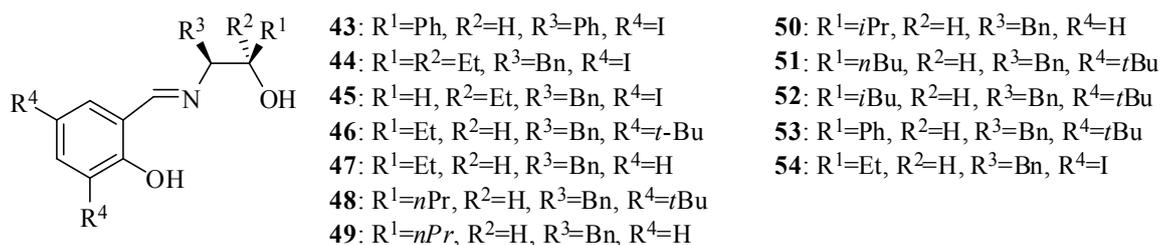


Рис. 4. Структуры лигандов **43-54**.

Среди всех полученных иминов **43-54** (рис. 4) наилучшие результаты показал катализатор с лигандом **54**, выход сульфоксидов составил 80-85 %, а энантиомерный избыток 98-99 % [25]. Высокая энантиоселективность окисления прохиральных сульфидов в сульфоксиды была достигнута за счет частичного кинетического разделения сульфоксидов, при использовании избытка пероксида водорода (1.35 экв.). Несмотря на то, что выход сульфоксида при этом снизился с 93 % до 81 % предлагаемая каталитическая система позволяет получать в одну стадию практически один энантиомер арилалкилсульфоксида, что является безусловным успехом.

Таблица 3. Результаты асимметрического окисления тиоанизола 30 % водным раствором пероксида водорода в присутствии комплексов ванадия (V).

Условия: [MeSPh]:[**55-66**]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]=100:1:110, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл).

№	Катализатор, Cat	T, °C	Время реакции, ч	Выход сульфоксидов, %	ЭИ, %	Ссылка
1	55	0	4	94	45	[30]
2	56			83	51	
3	57			76	59	
4	58			86	56	
5	59			78	56	
6 <sup>1</sup>	57		8	41	99	
7 <sup>1</sup>	58			41	99	
8	60	25	16	70	0	[31]
9	61			67	0	
10	62			72	56	
11	63			76	26	
12	64			62	58	
13	65			74	60	
14	65			79	83	
15 <sup>2</sup>	66			-20	61	

<sup>1</sup> [MeSPh]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]=1:2; <sup>2</sup> Растворитель смесь хлористый метилен – толуол (2:1).

В работе [30] были синтезированы и выделены металлокомплексы **55-59** (рис. 5), каталитическую активность которых сравнили с энантиоселективностью катализаторов, полученными *in situ*. Результаты каталитических испытаний показали, что комплексы **55-59** (рис. 5) увеличивали ЭИ сульфоксидов на значение от 4 до 22 % по сравнению с катализаторами полученными *in situ*, но абсолютные значения энантиомерного избытка не превышали 60 % (№1-5, табл. 3). Далее была предпринята успешная попытка дополнения к энантиоселективному окислению сульфидов процесса кинетического разделения сульфоксидов путем увеличения количества пероксида водорода с 1.1 до 2 экв. В результате окисления ряда прохиральных сульфидов в присутствии предшественников катализаторов **57-58** (рис. 5) ЭИ сульфоксидов увеличился с 60 % (№ 3-4, табл. 3) до 99 % (№ 6-7, табл. 3). Известно, что в процессе кинетического разделения оба энантиомера сульфоксидов окисляются с разной скоростью, поэтому их выходы значительно снизились до 41 % (№ 6-7, табл. 3) [30]. После оптимизации условий выход сульфоксидов удалось повысить до 52-77%, но ЭИ снизился до 77-92%. Несмотря на это стоит отметить, что данная каталитическая система очень проста и в случае доступности сульфида ее можно использовать для получения энантиомерно обогащенных сульфоксидов, хотя в некоторых случаях и с низкими выходами. Стоит отдельно отметить, что в данной публикации достоверно показано, что выделение и очищение комплекса ванадия может значительно повысить энантиоселективность каталитической системы.

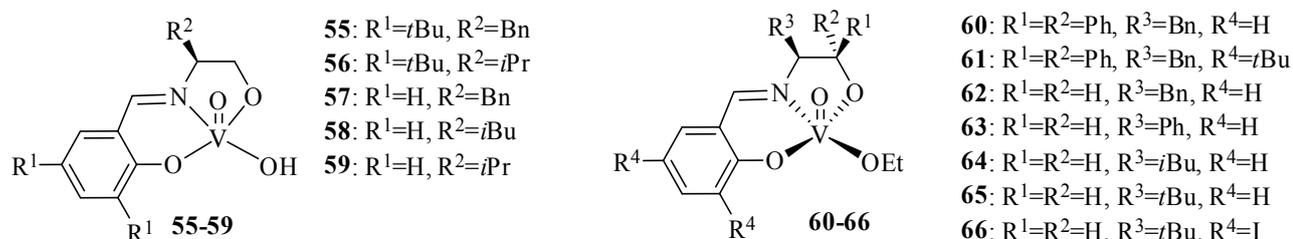


Рис. 5. Структуры предшественников катализаторов **55-66**.

Изучение влияния строения иминовых лигандов на энантиоселективность выделенных ванадиевых катализаторов было продолжено в работе [31]. Были синтезированы и охарактеризованы несколько металлокомплексов ванадия **60-66** (рис. 5), которые являются предшественниками катализаторов асимметрического окисления прохиральных сульфидов в сульфоксиды. Однако, описанный синтез представляется неоднозначным. Так, авторы заявляют о количественном выходе металлокомплексов при взаимодействии 1 экв. соответствующего имиона и изопропоксида ванадила в этаноле в течение 1 ч [31]. В приведенных ЯМР-спектрах на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  наблюдаются сигналы от двух соединений, целевого и побочного, при этом не сообщается ни о попытках очистки данных соединений, ни о подтверждении установления

равновесия между образующимися комплексами. Авторы рассуждают о возможных равновесиях мономер/димер или изомерных комплексах, а данные рентгеноструктурного анализа полностью подтверждают строение комплексов **60-66** (рис. 5) [31]. В данной публикации авторы приводят результаты изучения каталитической активности выделенных предшественников катализаторов **60-66** (рис. 5, № 8-14, табл. 3). Наиболее активным и энантиоселективным является йодсодержащий катализатор **66** (рис. 5) (ЭИ 90 %, № 15, табл. 3) [31]. Кроме этого для сравнения не хватает данных о каталитической активности комплексов **60-66** (рис. 5), полученных *in situ*. Изучение активности и энантиоселективности комплексов **60-66** (рис. 5) и их аналогов продолжилось в работе [32], в которой исследовали окисление арилаллилсульфидов в сульфоксиды. Среди всех предшественников катализаторов лучшие результаты показал также комплекс **66**, однако в условиях реакции кинетического разделения (1.6 экв. пероксида водорода) при высоком ЭИ сульфоксидов (72-97 %) их выход оказался довольно низким 43-57 % [32].

В 2013-2014 г. опубликовано несколько работ по синтезу биядерных комплексов ванадия(V) с иминовыми лигандами, из которых наибольший интерес представляют соединения **67-70** (рис. 6) [33]. Существование биядерных комплексов доказано методом масс-спектрометрии, данные этого метода показывают присутствие сигналов молекулярных ионов, соответствующих составу  $V_2O_3L_2$ . В ЯМР спектрах  $^1H$ ,  $^{13}C$  и  $^{51}V$  присутствует 2 набора сигналов. Как указывают авторы [33], причин этому может быть много, но наиболее вероятно это - диастереомерные комплексы. Все катализаторы, полученные из предшественников **67-70** (рис. 6), проявили очень высокую активность, реакции при комнатной температуре проходили за 30 минут, а при  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  всего за 3 ч, при этом выходы сульфоксида тиоанизола составили 84-90 % [33]. Хиральная индукция указанных комплексов для комнатной температуры оказалась достаточно высокой 82-87 %, а при понижении температуры реакции до  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  увеличивалась до 90-94 % [33]. Стоит отметить, что лиганды такого типа в составе металлокомплексов ванадия ранее не исследовались для окисления прохиральных сульфидов. Особенно интересно, что ранее не встречались *бис*-фенольные производные альдегида, из которого получали комплекс **70** (рис. 6). В следующих работах были получены серии комплексов, аналогичных **67-70**, в которых исходными аминспиртами являлись 1-метил-2-амино-этанол [34] и 1,2-дифенил-2-аминоэтанол [35]. При сопоставимой активности, значения ЭИ сульфоксидов были средними (12-80 %) [34-35].

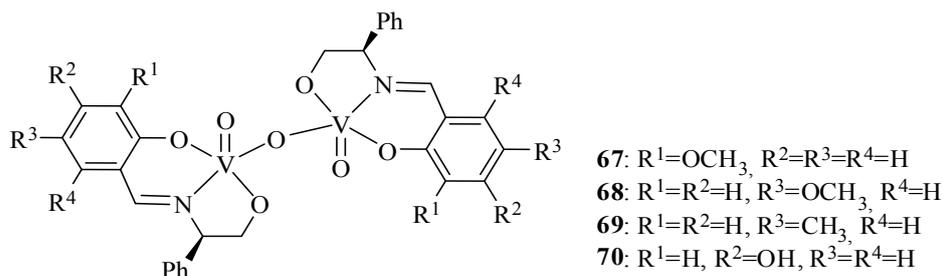


Рис. 6. Структуры предшественников катализаторов 67-70.

В работе [36] на основе более ранней публикации [24] был предложен новый вид хиральных лигандов **71-72** (рис. 7), в которой обнаружилась высокая энантиоселективность комплексов ванадия с имином **42** (рис. 7) (№ 13, табл. 2). Была обнаружена общая закономерность, что введение атомов брома в нафтильный фрагмент увеличивает энантиоселективность катализатора окисления прохиральных сульфидов на 10-15 % при проведении реакции в хлористом метиле [36].

Далее, в результате скрининга растворителей было найдено, что при использовании толуола все бромсодержащие лиганды **71-72** (рис. 7) в составе комплекса с ванадием катализируют образование сульфоксида тианизолола с ЭИ 91-94 % [36]. В случае иминов **71f** и **72f** (рис. 7), не содержащих бром, ЭИ составил всего 44 и 69 %, соответственно [36]. При дальнейшей оптимизации процесса окисления было обнаружено, что в реакционной смеси остается около 20 % исходного сульфида и добавление дополнительных 0.3 экв. пероксида водорода к уже добавленным 1.2 экв. ведет к увеличению ЭИ до 92-99 % [36]. Как и в ранее описанных случаях, выходы сульфоксидов в данном процессе не превышают 51-67 %, при этом добавление дополнительного количества пероксида водорода не приводит к существенному снижению выхода продукта.

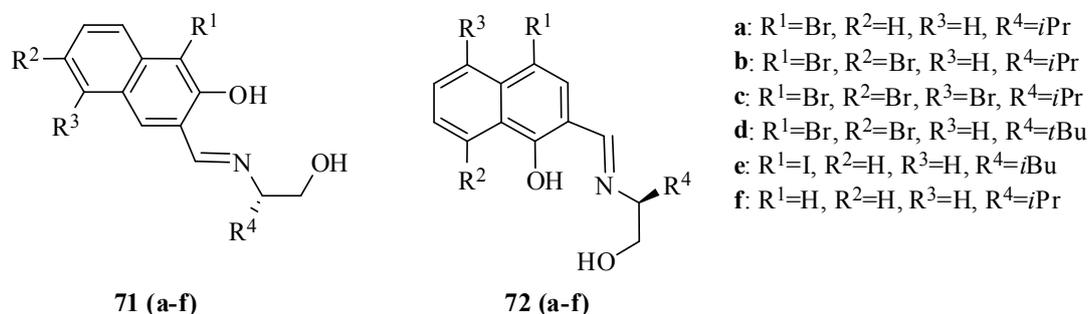
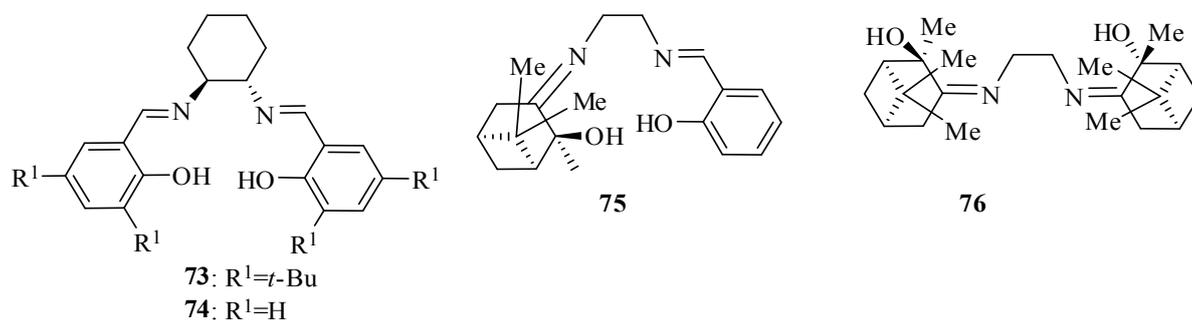


Рис. 7. Структуры лигандов 71-72.

Использование терпенов в синтезе лигандов давно привлекает внимание многих исследователей. Успешных примеров использования их в качестве стартовых соединений для синтеза хиральных индукторов достаточно мало описано в литературе. В недавнем обзоре [4]

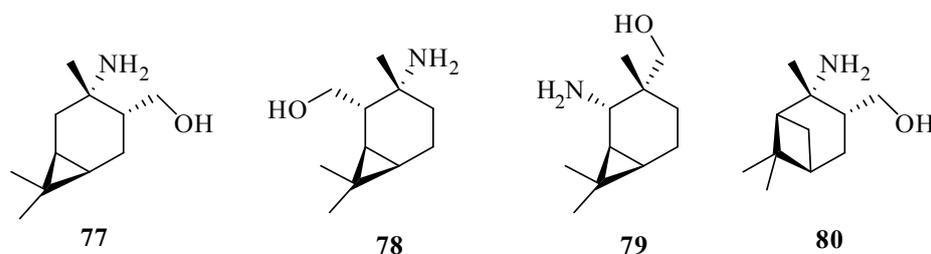
приведены примеры использования металлокомплексных катализаторов с хиральными лигандами, полученными из терпенов.

В работе [37] была изучена каталитическая активность комплексов ванадия с имидами **73-76** (рис. 8), среди которых соединения **75-76** являются производными терпенов. Для окисления фенацилфенилсульфида, катализируемого комплексами ванадия с лигандами **73-76** (рис. 8), кроме пероксида водорода использовались растворы в воде и хлороформе нетипичного для данного процесса окислителя - диоксида хлора. Однако ЭИ сульфоксидов при использовании лигандов с терпеновыми фрагментами не превышали 32 %, а использование диоксида хлора не приводило к увеличению энантиоселективности катализаторов [37].



**Рис. 8.** Структуры лигандов **73-76**.

В НИОХ СО РАН синтезировали серии лигандов из аминспиртов **77-80** (рис. 9) на основе производных (+)- [38] и (-)- $\alpha$ -пиненов [39], (+)-3-карена [40], (+)-2-карена [41]. Каталитическая активность комплексов ванадия с лигандами, полученными из аминспиртов **77-80** (рис. 9), была исследована в реакция окисления прохиральных сульфидов, однако максимальные значения ЭИ не превышали 37 %. Анализируя ранее описанные каталитические системы и структуры полученных аминспиртов **77-80** (рис. 9) можно предположить, что низкая энантиоселективность связана с тем, что были получены 1,3-, а не 1,2-аминспирты. По-видимому, лишний атом углерода не создает жесткую структуру комплекса, что ведет к значительному снижению энантиодискриминации при окислении прохиральных сульфидов.



**Рис. 9.** Структуры аминспиртов **77-80**.

В работе [42] был синтезирован ряд оснований Шиффа **81-100** (рис. 10) на основе превращений 3-эндо- и 3-экзо-аминоборнеола, которые испытали в качестве лигандов для катализаторов окисления алкиларилсульфидов. Из 20 синтезированных лигандов в составе комплекса с ванадием практически все катализаторы показали высокую активность и энантиоселективность в модельной реакции окисления этилнафтилсульфида. Отмечено, что производные 3-экзо-аминоборнеола **81-94** (рис. 10) способствуют образованию (*R*)-сульфоксидов (ЭИ 38-76 %), а 3-эндо-аминоборнеола **95-100** (рис. 10) соответственно энантиомеров с (*S*)-конфигурацией (ЭИ 66-83 %) [42]. В результате оптимизации было установлено, что как и в более ранних работах [19] и [36] при проведении реакции в толуоле энантиоселективность (80 %) сопоставима с результатами в хлороформе (83 %) [42]. Было показано, что увеличение количества пероксида водорода с 1.2 экв. до 1.35 экв. привело к увеличению ЭИ с 90 % до 94 %, при этом выход сульфоксида снизился на 9 %. Была найдена интересная зависимость: имины **99** и **100** (рис. 10) отличаются наличием брома в нафталиновом кольце, при использовании лиганда **100** (рис. 10) энантиомерная чистота продукта увеличивается с 82 % (для **99**) до 90 % [42]. В заключительной части работы каталитическая активность комплекса ванадия с лигандом **100** (рис. 10) была исследована в реакции окисления ряда арилалкилсульфидов пероксидом водорода. В результате реакции получили (*S*)-сульфоксиды (из алкиларилсульфидов) с выходами 60-74 % и ЭИ 85-97 %, что является лучшим результатом для лигандов, полученных из терпенов [42].

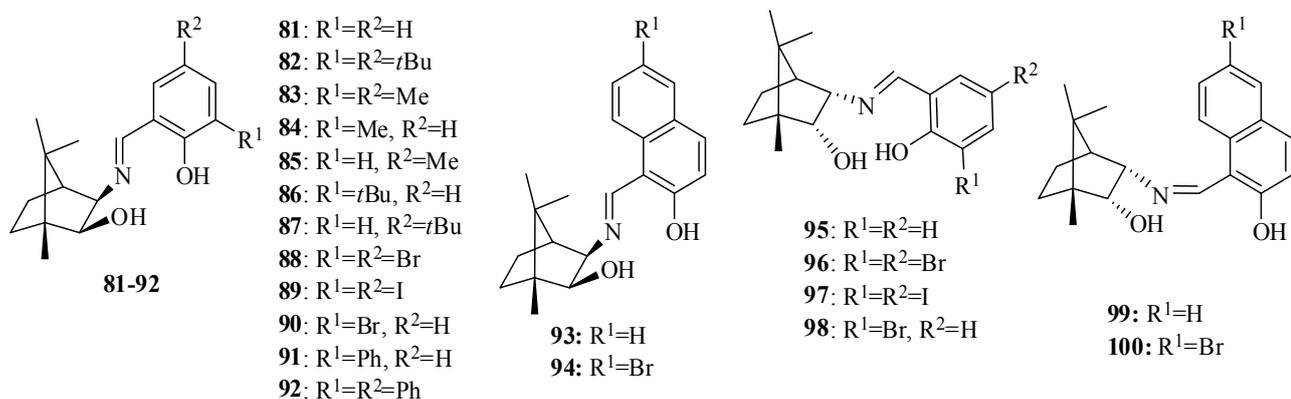
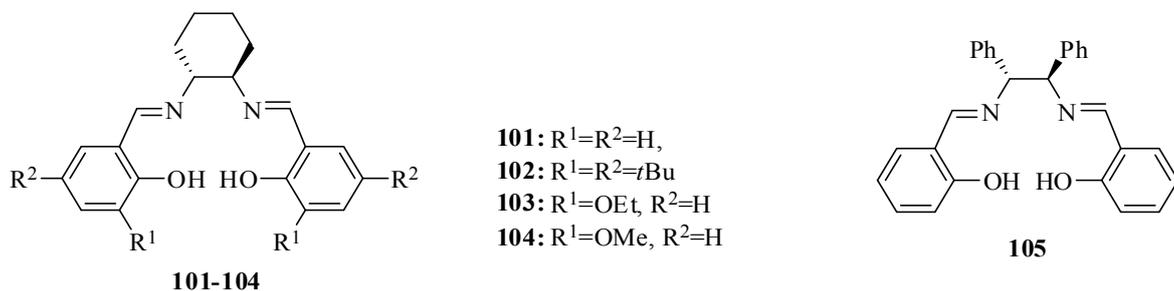


Рис. 10. Структуры лигандов **81-100**.

В работе [43] сообщили об асимметрическом окислении сульфидов и кинетическом разделении сульфоксидов пероксидом водорода, катализируемом ванадиевыми комплексами с тетраденатными саленовыми лигандами **101-102** (рис. 11). При окислении тиоанизола пероксидом водорода, катализируемом комплексами ванадия, полученными *in situ* из ацетилацетоната ванадила и иминов **101-102** (рис. 11), образуется соответствующий (*S*)-сульфоксид с выходом 37-42 % и ЭИ 5-10 % [43]. Ранее эти же лиганды **101-102** (рис. 11) в

составе комплекса показывали энантиоселективность 10-21 % в реакции окисления тианизолу кумилгидропероксидом [16]. Позднее другой группой были синтезированы и охарактеризованы комплексы ванадия(IV) с тетрадентатными лигандами **101** и **103-105** (рис. 11), которые катализировали окисление тианизолу пероксидом водорода с образованием (*S*)-сульфоксида с ЭИ 0-26 % [44]. В целом, данные этих 3-х публикаций по каталитической активности и стереоселективности комплексов ванадия с саленовыми лигандами такого типа согласуются между собой. Таким образом, в отличие от катализаторов с тридентатными салицилиденовыми лигандами, комплексы с тетрадентатными *бис*-салицилиденовыми лигандами катализируют образование сульфоксидов с низкими выходами и энантиоселективностью.



**Рис. 11.** Структуры лигандов **101-105**.

### 1.1.2 Комплексы ванадия с аминифенольными лигандами.

Тетрагидросаленовые или салановые производные представляют собой продукты восстановления *бис*-салицилиденов боргидридом натрия или другими восстановителями. Таким образом, они являются доступными лигандами наряду с имидами, хотя их можно получить не только из иминов. С каждым годом растет количество работ, в которых определяющую роль в активности и энантиоселективности металлокомплексных катализаторов играют тетрагидросаленовые лиганды [45-47]. Основными преимуществами салановых лигандов перед салицилиденовыми являются отсутствие гидролиза в водных растворах (так как иминовая связь восстановлена), большая гибкость структуры лиганда при комплексообразовании, и большая, чем для саленов, стабильность комплексов [48-49]. Хотя на данный момент получено достаточно большое количество комплексов металлов с салановыми лигандами, всё же они менее изучены, чем соответствующие саленовые комплексы. Однако стоит упомянуть, что в работе [45] представлены данные о том, что салановые комплексы никеля могут окисляться до салицилиденовых и в итоге могут появиться продукты гидролиза.

Нехиральные комплексы ванадия с салановыми лигандами получены и охарактеризованы довольно давно. Среди публикаций можно отметить работы [44] и [48], в

которых были синтезированы и охарактеризованы полным набором методов физико-химического анализа комплексы ванадия с нехиральными и хиральными лигандами.

Особое внимание привлекла публикация [43], в которой исследовали каталитическую активность как саленовых, так и салановых комплексов ванадия. Как указано выше, для саленовых комплексов (схема 1) ЭИ сульфоксида тиоанизола не превышает 10-26 % [43-44]. Однако при исследовании каталитической активности комплексов ванадия с аминами **106-108** и **111-112** (рис. 12), в реакции окисления тиоанизола пероксидом водорода, соответствующий сульфоксид образуется с выходами 76-81 % и ЭИ 51-95 % [43]. Далее, после оптимизации условий проведения реакций, катализатор с лигандом **106** (рис. 12) был испытан в реакции окисления ряда прохиральных сульфидов различной природы, при этом были получены довольно хорошие результаты, выход сульфоксидов составил 72-86 %, а ЭИ 51-95 % [43]. Стоит отметить отличия во влиянии объемных заместителей в лигандах на стереоселективность катализатора. Для иминовых лигандов на основе 1,2-аминоспиртов введение объемных фрагментов (I-, <sup>t</sup>Bu, <sup>i</sup>Bu) приводило к росту ЭИ сульфоксидов, а для салановых лигандов на основе 1,2-диаминов такие заместители приводят к снижению ЭИ (**106** 95 %, **107** 51 %). Таким образом, по опубликованным данным можно сделать вывод, что салановые лиганды обладают большей хиральной индукцией, чем соответствующие *бис*-салицилиденовые комплексы.

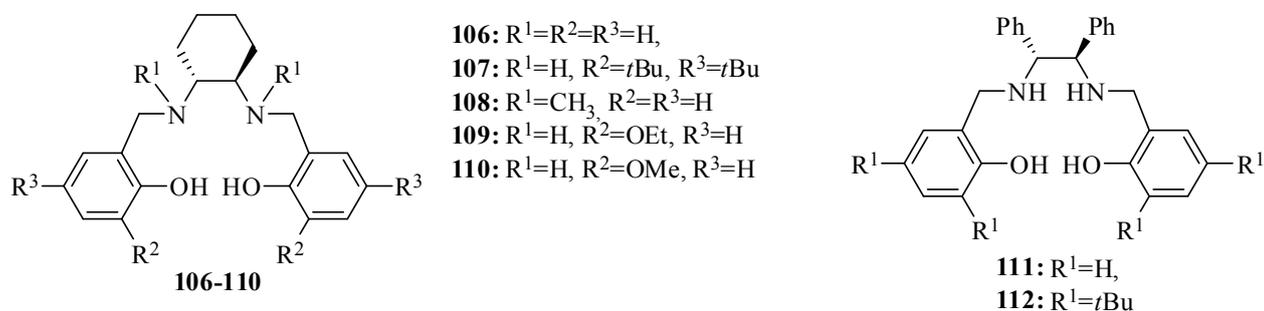
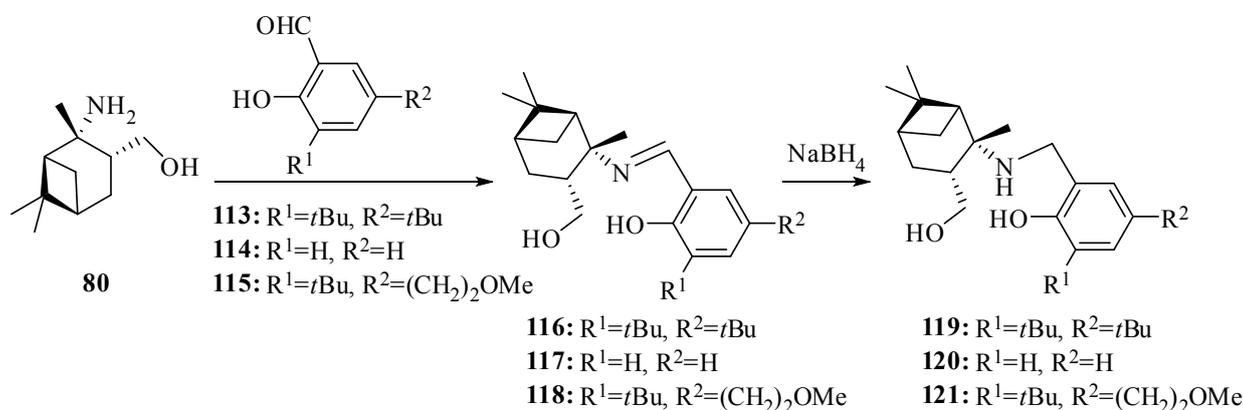


Рис. 12. Структуры лигандов **106-112**.

Результаты описанные в работе [43] были перепроверены двумя независимыми группами [50] и [44], и они не совпали с приведенными в работе [43] данными. В работе [44] были синтезированы и полностью охарактеризованы комплексы V(IV) с лигандами **106-107**, **109-111** и V(V) с *бис*-амином **106** (рис. 12). Исследование их каталитической активности в реакции окисления тиоанизола показало результаты, отличные от ранее полученных при катализе комплексами с лигандами **106-107** и **111** в работе [43]. Отсутствие воспроизводимости результатов работы [44] со статьей [43] не поясняется.

В работе [38] исследователей НИОХ СО РАН из (+)- $\alpha$ -пинена синтезировали аминспирт **80**, из которого реакцией с альдегидами **113-115** были получены имины **116-118**, а из них амины **119-121** (схема 3). Исследование каталитической активности показало, что комплекс ванадия с имином катализирует окисление с большей энантиоселективностью (4-32 %), чем с салановыми лигандами **119-121** (0-8 %) [38]. При этом средние значения ЭИ (32 %) сульфоксидов наблюдались с лигандом **116** (схема 3), содержащим *трет*-бутильные заместители, тогда как стерически менее объемные заместители давали практически рацемические сульфоксиды [38].



**Схема 3.** Схема синтеза иминов **116-118** и аминофенолов **119-121**.

Таким образом, анализируя приведенные результаты исследований можно сделать следующие выводы. Каталитические системы на основе комплексов ванадия для реакции асимметрического окисления прохиральных сульфидов позволяют получать сульфоксиды со средними и высокими значениями энантиомерного избытка. К преимуществам данных катализаторов можно отнести низкую загрузку катализатора (около 1 мольн. %). Кроме того, существенным преимуществом данных катализаторов является возможность использования в качестве окислителя очень дешевого и доступного водного раствора пероксида водорода. Среди недостатков можно отметить наличие побочного процесса окисления образующихся сульфоксидов в соответствующие сульфоны. Это приводит не только к снижению выхода целевого продукта, но и к его загрязнению. В настоящее время использование природных терпенов в качестве сырья для синтеза хиральных лигандов металлокомплексных катализаторов окисления сульфидов изучено мало, они имеют большой потенциал благодаря разнообразным структурным типам и наличию нескольких хиральных центров в молекуле. Кроме того, количество работ, в которых исследуются ванадиевые катализаторы с иминовыми лигандами гораздо больше, чем с аминными, полученными в результате восстановления иминовой связи.

Преимуществами лигандов саланового типа является их устойчивость к гидролизу (до исходного альдегида и амина) и поскольку они не содержат кратной связи, структуры комплексов, полученных из них, становятся менее жесткими. С другой стороны, в настоящее время скрининг катализаторов с саланами показывает, что выходы и ЭИ образующихся сульфоксидов ниже, чем для салицилиденовых комплексов. Следовательно, имеет смысл расширить область исследований катализаторов в сторону изучения комплексов с лигандами на основе восстановленных оснований Шиффа в реакции окисления прохиральных сульфидов.

## 1.2 Каталитические системы для асимметрической конденсации альдегидов с нитроалканами (реакции Анри)

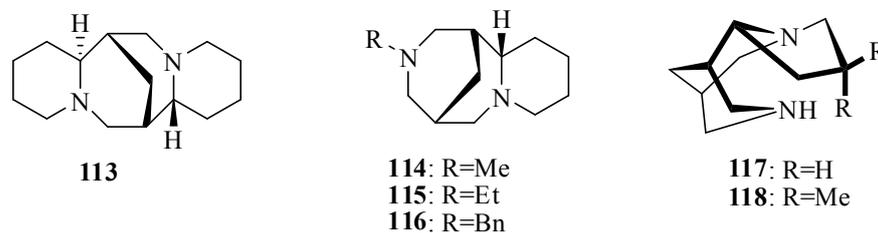
Асимметрическая нитроальдольная реакция (реакция Анри) является одним из важных методов органического синтеза, используемых для создания С-С-связей в результате конденсации карбонильных соединений и насыщенных нитроалканов с образованием энантиомерно обогащенных нитроспиртов, которые легко могут быть превращены в β-аминоспирты, α-гидроксикарбоновые кислоты или 1,2-диамины – хиральные строительные блоки молекул с направленной биологической активностью [51]. Эффективными катализаторами реакции Анри являются медь(I) и медь(II)-содержащие комплексы. Существенным преимуществом комплексов меди(II) является то, что, в отличие от реакций, протекающих в присутствии катализаторов на основе меди(I), для проведения Cu(II)-катализируемых превращений не требуется инертная атмосфера. Наибольшее распространение получили комплексы меди(II) с такими азотсодержащими лигандами как оксазолины, амины, аминоспирты, сульфониламиды, основания Шиффа и саланы [51]. Среди перечисленных лигандов отдельного рассмотрения заслуживают амины, имины и восстановленные основания Шиффа. Это обусловлено тем, что такие классы соединений позволяют получать библиотеки производных, содержащие различные заместители. Создание такого ряда производных необходимо для более детального изучения особенностей протекания асимметрического варианта нитроальдольной реакции и последующую оптимизацию структуры катализаторов в зависимости от субстрата.

### 1.2.1 Комплексы меди с хиральными аминами для энантиоселективной нитроальдольной реакции.

В работе [52] была исследована асимметрическая индукция комплексов  $[Cu(113)Cl_2]$  и  $[Cu(113)(OAc)_2]$  с (-)-спартеином в реакции конденсации 4-нитробезальдегида с нитрометаном (рис. 13). Комплекс с ацетатными лигандами дает нитроальдоль с ЭИ 4 %, а с анионом хлора 73 % [52]. Полученные результаты авторы объясняют искажением структуры комплекса меди, которое зависит от типа лиганда. Так для катализатора с анионом хлора оно больше, чем в случае с ацетат-ионом.

После оптимизации разработанная каталитическая система показала высокую эффективность в реакции конденсации алифатических и ароматических альдегидов с нитрометаном, выход нитроальдолей составил 60-95 %, ЭИ 78-97 % (*R*-нитроальдоль) [52]. Отметим, что для увеличения каталитической активности необходимо проведение дополнительных исследований с целью уменьшения загрузки катализатора. По-видимому,

образующийся катализатор не очень активен по причине стерических затруднений, поэтому необходимо добавлять 20 мол. % хирального индуктора [52].



**Рис. 13.** Структуры лигандов **113-118**.

В работе [53] были разработаны методы синтеза производных (+)-спартеина **114-116** (рис. 13). Стереоселективность комплексов меди с диаминами **114-116** оказалась такой же высокой (80-96 %), что и для **113** (рис. 13), однако активность катализатора в нитроальдольной реакции оказалась средней (56-75 %), поэтому также необходима высокая концентрация хирального индуктора (20 мол. %) [53]. Важно отметить, что при катализе комплексом с производными (+)-спартеина образуется (*S*)-нитроальдоль. Если не учитывать большой расход хиральных индукторов на основе (+)- и (-)-спартеина, использование данной каталитической системы позволяет получать любой из двух энантиомеров нитроальдолей со средними выходами и приемлемой энантиоселективностью [52-53].

Авторами публикации [54] были разработаны методы синтеза хиральных производных биспидина **117** и **118** (рис. 13), которые различаются между собой присутствием метильных групп. Исследование асимметрической индукции в реакции нитроальдольной конденсации показало, что в отличие от комплексов **113-116**, загрузку катализатора меди(II) с лигандами **117-118** можно уменьшить в 10 раз до 2 мол. % [54]. Влияние заместителя R в биспидинах **117-118** оказывает решающее значение. Так энантиомерный избыток нитроальдолей при катализе с лигандом **117** составляет 51 %, в то время как метильные группы лиганда **118** увеличивают ЭИ до 98 %. При исследовании энантиоселективности катализаторов в реакции альдегидов, содержащих различные заместители, с нитрометаном оказалось, что ЭИ составляет 85-98 % [54]. Более того, катализатор  $[Cu(\mathbf{118})Cl_2]$  показал отличные результаты в диастереоселективном варианте реакции Анри: при взаимодействии альдегидов с нитроэтаном выходы составили 51-99 %, а ЭИ 96-99 % [54]. Скорее всего к увеличению скорости реакции привело то, что уменьшился размер цикла при атоме азота с 6 до 5 атомов углерода, это могло привести к большей доступности субстрата к взаимодействию с активным центром катализатора (рис. 13).

Из *транс*-1,2-циклогександиамина синтезировано большое количество разнообразных лигандов, асимметрическая индукция которых в составе комплексов меди (II) исследована в реакции нитроальдольной конденсации. Данные лиганды представляют большой интерес из-за простоты их синтеза, который заключается в конденсации диамина с разными альдегидами и последующем восстановлении иминовых связей боргидридом натрия или другими восстановителями. Решающее влияние на энантиоселективность комплексов с лигандами на основе *транс*-1,2-циклогександиамина оказывают заместители у атомов азота. Соответственно, изменение электронного и стерического строения заместителей будет оказывать влияние на устойчивость комплекса меди и, следовательно, - на энантиоселективность.

В работе [55] была исследована асимметрическая индукция комплексов меди с производными *транс*-1,2-циклогександиамина. Показано, что последовательная замена атомов водорода в *транс*-1,2-циклогександиамина на алкильные или арильные группы приводит к росту ЭИ с 0% для амина **119** и до 51% для производного **121** (рис. 14) [55]. Таким образом, рост энантиоселективности происходит за счет увеличения стерического объема заместителей. Дальнейшее увеличение объема заместителя при атоме азота амина **119** уже не так сильно влияет на энантиоселективность катализатора, ЭИ увеличивается с 51% (для **121**) до 60% (для **122**).

Также было установлено, что среди лигандов **123-125** (рис. 14), только амины **124-125** в составе комплексов меди(II) проявили хорошую активность (70-98 %) и высокую энантиоселективность (89-96 %) при катализе реакции взаимодействия бензальдегида с нитрометаном [55]. При этом, как и можно было ожидать, амин **125** с более объемным заместителем проявил большую энантиоселективность в составе комплекса. Интересно, что имин **123** в составе комплекса меди, в отличие от похожего амина **125**, катализирует образование другого энантиомера нитроальдоля, хотя и с низким значением ЭИ - 17 % [55]. В результате дальнейших исследований была изучена специфичность катализатора к субстрату на основе амина **125** в реакции конденсации ароматических и алифатических альдегидов с нитрометаном. Несмотря на средние значения выходов целевых нитроальдолей из алифатических альдегидов, энантиоселективность оказалась весьма высокой 84-99 % [55].

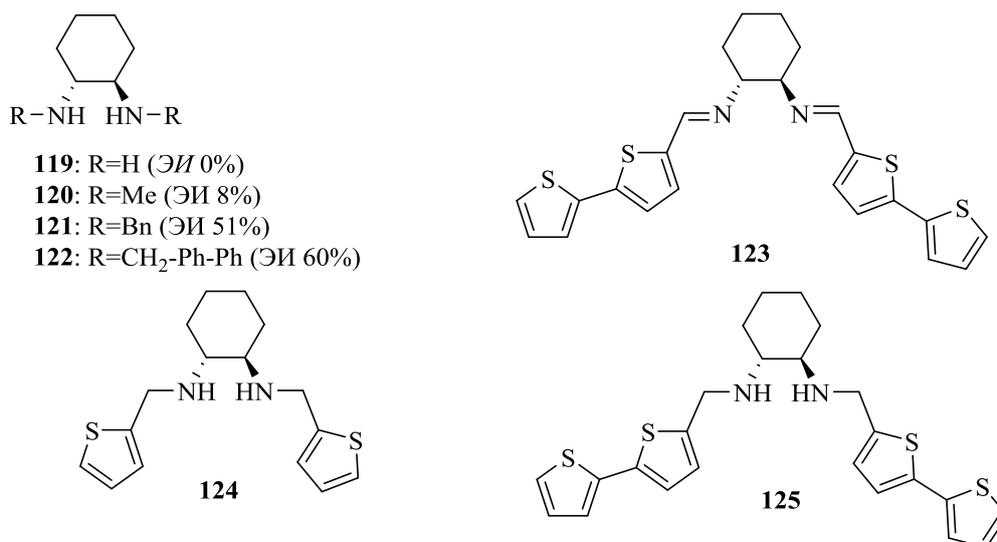


Рис. 14. Структуры лигандов 119-125.

В работе [56] была получена серия из 15 диаминов, из которых наибольшую энантиоселективность (77-91 %) проявили 10 лигандов **126-135** (рис. 15) в составе катализатора меди(II). По-видимому, большое влияние на скорость реакции оказывает окружение атомов азота в аминах **126-135** (рис. 15). Так, в производном **135**, в отличие от остальных аминов **126-127** и **129-134**, атомы водорода замещены на метильные группы, что оказало заметное влияние на скорость нитроальдольной конденсации и привело к снижению выхода продукта до 42 % [56]. Такое же влияние оказал объемный нафтильный заместитель в амине **128**, выход продукта составил 47 % [56].

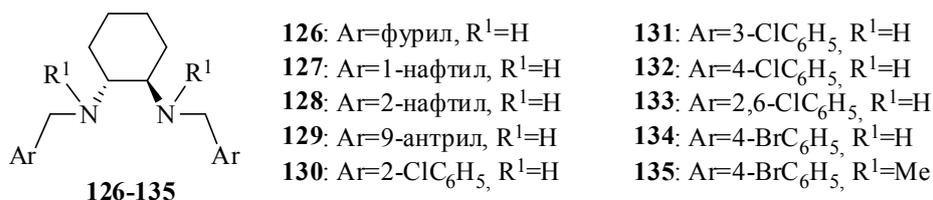
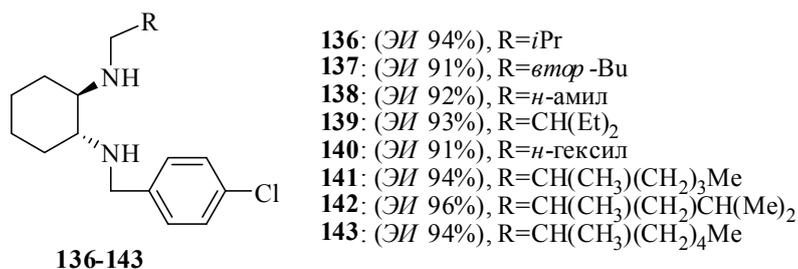


Рис. 15. Структуры лигандов 126-135.

Катализатор меди с амином **132** проявил самую высокую активность (76-95 %) и энантиоселективность (80-94 %) в реакции ряда ароматических альдегидов с нитрометаном, однако выход нитроальдолей из алифатических альдегидов оказался ниже (65-67 %) [56]. Необходимо отметить относительно высокую загрузку катализатора (12 мол. %) для данной каталитической системы. Этой же группой исследователей было получено и выделено координационное соединение меди с амином **132** (рис. 15) [57]. Результаты исследований асимметрической индукции выделенного металлокомплекса в реакциях образования нитроальдолей показало, что ЭИ увеличился с 91 % (для комплекса, полученного *in situ*) до

95 %. Однако в реакции образования диастереомерных нитроальдолей из бензальдегида и нитроэтана в присутствии этого выделенного комплекса меди с амином **132** (рис. 15) ЭИ снижается до 68-82 %, а соотношение диастереомеров является почти эквимольным (58:42). Таким образом, в реакции образования энантиомеров катализатор показывает высокие результаты, однако в случае синтеза диастереомеров диа- и энантиоселективность сильно снижается [57]. Исследования асимметрической индукции комплексов с лигандами **122**, **126**, **129-131**, **133** (рис. 14-15) в диастереоселективном варианте нитроальдольной реакции показало, что наибольшей энантиоселективностью обладает амин **129** (рис. 15) с самым большим антраценовым заместителем [57].

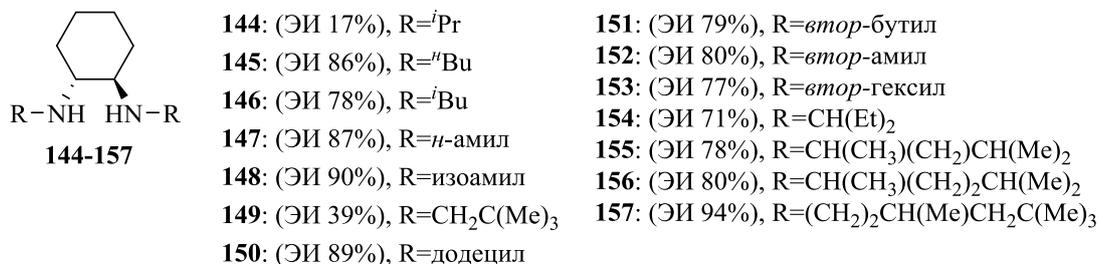
В работе [58] изучена модификация эффективного лиганда **132** (рис. 15), для этого один из ароматических заместителей атома азота заменили на алифатический. Среди синтезированных диаминов **136-143** (рис. 16) все лиганды в составе комплекса показали высокую активность и энантиоселективность выше 90 % в реакции конденсации бензальдегида с нитрометаном. Однако при исследовании каталитических свойств комплексов с аминами **136-143** в нитроальдольной реакции других субстратов оказалось, что ЭИ снижается для альдолей из 4-нитробенальдегида, а для алифатических альдегидов выход не превышает 26-87 % [58]. Среди аспектов, требующих улучшения разработанных катализаторов, стоит отметить сложность синтеза лигандов: необходимо исходить из монозамещенного *транс*-1,2-циклогександиамина; для достижения высоких значений энантиоселективности в реакционную смесь необходимо добавлять со-катализатор диизопропилэтиламин (7.7 мол. %).



**Рис. 16.** Структуры лигандов **136-143**.

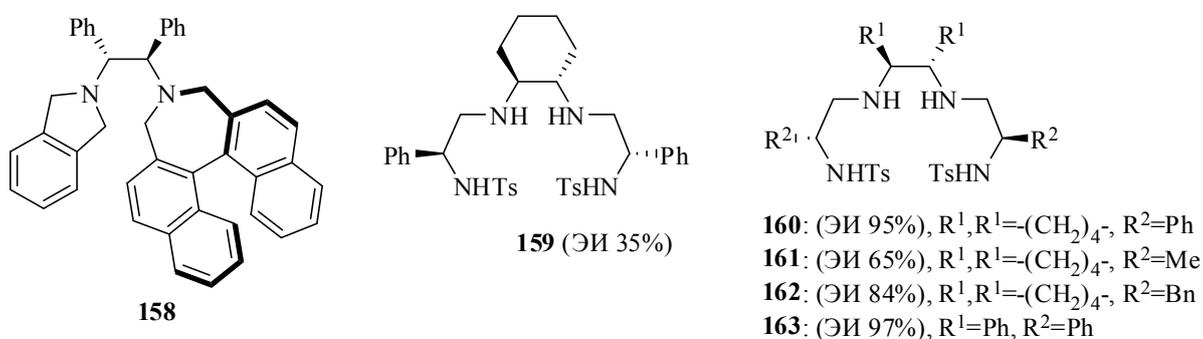
В работе [59] продолжено систематическое исследование влияния объема заместителей при атомах азота в комплексе меди(II) на ход нитроальдольной реакции. Было синтезировано 14 диалкильных производных *транс*-1,2-циклогександиамина – соединения **144-157** (рис. 17) [59]. Из данного исследования можно сделать несколько важных выводов о влиянии строения лигандов на энантиоселективность. Во-первых, длина линейных алкильных заместителей (**145**, **147**, **150**, рис. 17) практически не влияет на ЭИ, и не превышает 89 % [59]. Во-вторых, в случаях, когда метильная группа находится в конце алкильной цепи (**146**, **148**, **157**, рис. 17),

увеличение количества атомов углерода в алкильном заместителе приводит к росту ЭИ, но при этом метильная группа при атоме углерода в альфа-положении к аминогруппе (**144**, **151-153**, **155-156**, рис. 17) приводит к снижению хиральной индукции [59]. Введение объемного заместителя в конце цепи повышает ЭИ с 90 до 94 % (**148** и **157**) [59]. Если не учитывать, что для реакции необходимо 12 мол. % лиганда и 10 мол. % ацетата меди, то разработанная каталитическая система является довольно универсальной и эффективной. Так, при взаимодействии алифатических и ароматических альдегидов с нитрометаном (-20 °С, 48 ч, 8 мол. % диизопропиламина, растворитель - изопропанол), катализируемом комплексом меди(II) с диамином **157**, образуются нитроспирты с выходами 84-99 % и ЭИ 81-94 % [59]. Для полученных аминов можно отметить, что некоторые из них имеют дополнительный хиральный центр в алифатическом заместителе, что при разделении образующейся смеси аминов на диастереомеры приведет к значительному увеличению стоимости синтеза лиганда.



**Рис. 17.** Структуры лигандов **144-157**.

В 2007 г. на основе другого стартового соединения - 1,2-дифенилэтан-1,2-диамина был синтезирован диамин **158** (рис. 18) [60]. Комплекс ацетата меди(II) с хиральным диамином **158** (рис. 18) показал очень высокую активность (выход нитроальдолей более 92 % при количестве катализатора 5 мол. %) и высокую энантиоселективность - 91-98 % в реакции различных альдегидов с нитрометаном [60].



**Рис. 18.** Структуры лигандов **158-163**.

Стоит отметить, что данный катализатор, полученный *in situ*, не проявил специфичности к субстрату, выходы и алифатических и ароматических нитроальдолей почти количественные (в том числе для ароматических альдегидов с донорными группами) [60].

В работе [61] на основе циклогександиамина и дифенилэтандиамина были получены лиганды **159-163** (рис. 18) для медь-катализируемой нитроальдольной реакции. В данном случае в остов диамина добавили еще 2 хиральных центра и толуолсульфониламидные группы, которые, по-видимому, также координируются к иону меди(II). Несмотря на кажущуюся сложность синтеза таких лигандов, они получают двухстадийным синтезом через азиридины из доступных хиральных этаноламинов. Интересно, что скрининг катализаторов с лигандами **159-163** (рис. 18) проводили в реакции гексаналя с нитрометаном, хотя обычно модельным субстратом является ароматический альдегид. Результаты каталитических исследований показывают, что дополнительные 2 хиральных центра положительно влияют не только на энантиоселективность, но и на выход продуктов конденсации. Лучшие результаты показал комплекс меди(II) с диаминном **163** (рис. 18), при этом необходимо всего 2.5 моль. % катализатора, а высокие выходы (74-99 %) и ЭИ нитроальдолей наблюдались в реакции как алифатических (95-99 %), так и ароматических альдегидов (92-97 %) [61]. Однако стоит отметить, что несмотря на то, что синтез данных лигандов довольно прост, для их получения используется не один, а два хиральных амина, что как минимум в 2 раза должно увеличить его стоимость и снизить доступность.

В литературе представлено не так много работ, в которых монотерпены используются в синтезе хиральных индукторов для нитроальдольной реакции, но в некоторых случаях данная стратегия дает хорошие результаты. В работе [62] из камфары были синтезированы диамины **164-167** (рис. 19), хиральная индукция которых в составе комплекса с медью(II) была изучена в реакции бензальдегида с нитрометаном. При взаимодействии ряда ароматических и алифатических альдегидов при  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  оказалось, что наиболее эффективным в диастерео- и энантиоселективном варианте нитроальдольной конденсации, является катализатор с лигандом **164** (рис. 19). Несмотря на высокий выход (70-99 %) и ЭИ (86-98 %) альдолей, недостатками данной каталитической системы являются необходимость использования 1 экв. основания (диизопропиламин) и очень низкая температура реакционной смеси, что ограничивает возможность ее применения для синтетических процедур в больших масштабах [62].

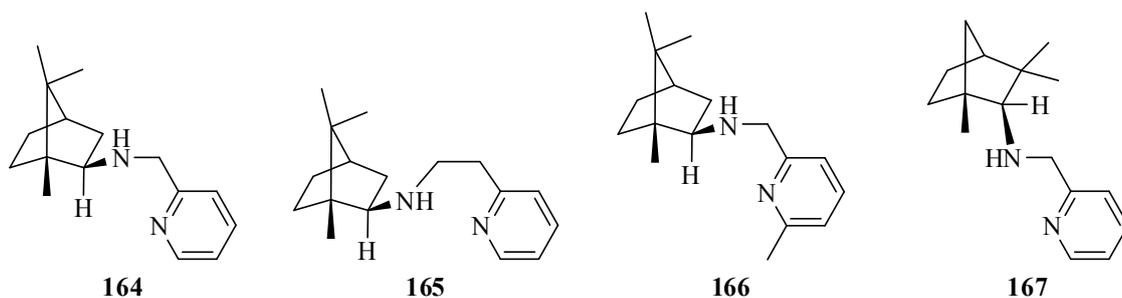


Рис. 19. Структуры лигандов 164-167.

В другой работе [63] из *D*-(+)-камфары двухстадийным синтезом получен хиральный диамин **168** (рис. 20), комплекс меди(II) с которым был выделен и охарактеризован. При исследовании каталитической активности полученного хирального индуктора было обнаружено, что при увеличении загрузки катализатора с 1 до 30 мол. % ЭИ нитроальдоля постепенно уменьшается с 72 % до 30 %, проходя максимум при количестве 10 мол. %. Однако для других катализаторов увеличение количества катализатора приводило лишь к росту скорости реакции без негативного влияния на энантиоселективность. Полученный катализатор с амином **168** (рис. 20) является очень простым в приготовлении, но выходы продуктов в значительной степени зависят от структуры альдегида, а значения ЭИ лишь в некоторых случаях оказываются высокими (64-90 %) [63].

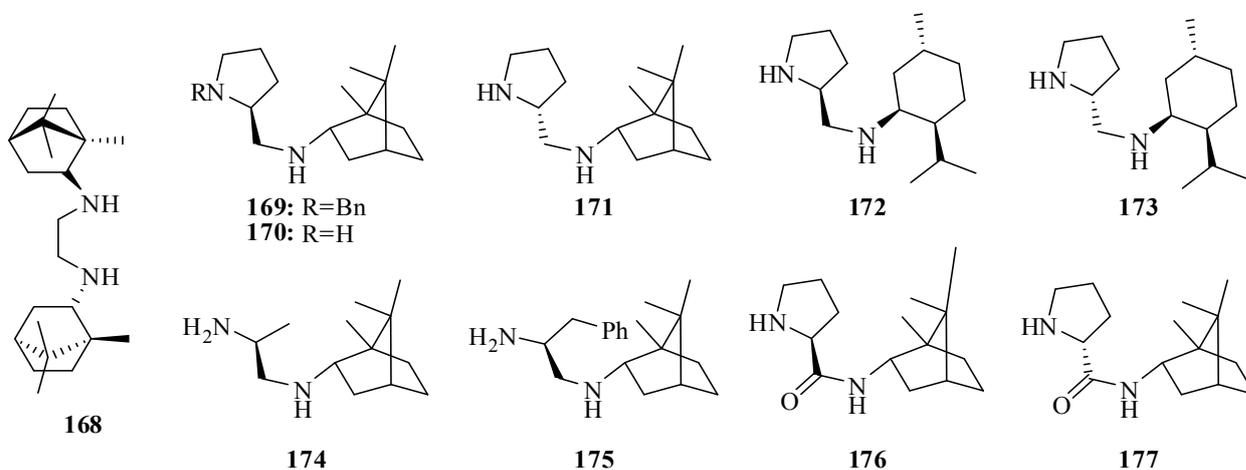


Рис. 20. Структуры лигандов 168-177.

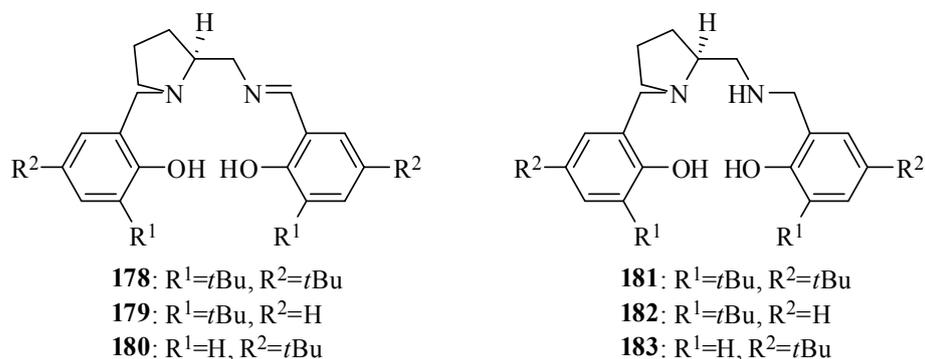
В серии работ [64] и [65] из производных природных соединений борниламина, ментиламина и пролина были получены хиральные диамины **169-175** и аминокамиды **176-177** (рис. 20). Среди полученных аминов комплекс меди(II) с производным **170** катализирует нитроальдольную реакцию широкого круга альдегидов (ароматических, алифатических, гетероциклических и ненасыщенных) с нитрометаном и его гомологами с высокими выходами

до 97 % и великолепной энантиоселективностью (90-98 %) [64]. Стоит отметить, что хотя синтез амина **170** (рис. 20) из камфары является 5 стадийным, его выход составляет 18 %, что в целом можно назвать хорошим результатом. Таким образом, разработанная каталитическая система на основе комплекса меди(II) является перспективной для получения различных нитроспиртов при масштабировании [64]. Авторами было продемонстрировано успешное (выход 94 %, ЭИ 97 %) использование комплекса меди с лигандом **170** (рис. 20) для получения 10 ммоль (2.3 г) (*S*)-2-нитро-1-(3,4-диметоксифенил)этанола - предшественника (*S*)-эпинефрина и (*S*)-норэпинефрина [64]. Более того, во время оптимизации условий реакции было отмечено, что катализатор не растворяется в диэтиловом эфире. Этот факт был использован для выделения катализатора и его рецикла. Энантиоселективность за 3 цикла не изменилась, а выход снизился с 94 % всего до 88 % [64]. В следующей работе [65] авторы наряду с исследованием влияния структуры аминов **170-175** (рис. 20) на энантиоселективность нитроальдольной конденсации испытали катализатор меди(II) с самым эффективным лигандом **170** (рис. 20) в реакции образования алиловых нитроспиртов. Полученные результаты показывают, что испытанный катализатор является достаточно универсальным и дает нитроспирты с выходами 68-94 % и ЭИ 76-99 % из соответствующих ароматических и алифатических непредельных альдегидов [65]. Для данной каталитической системы необходимо использовать 1 экв. 4-метилморфолина как основания [65].

### 1.2.2 Комплексы меди с хиральными аминофенолами.

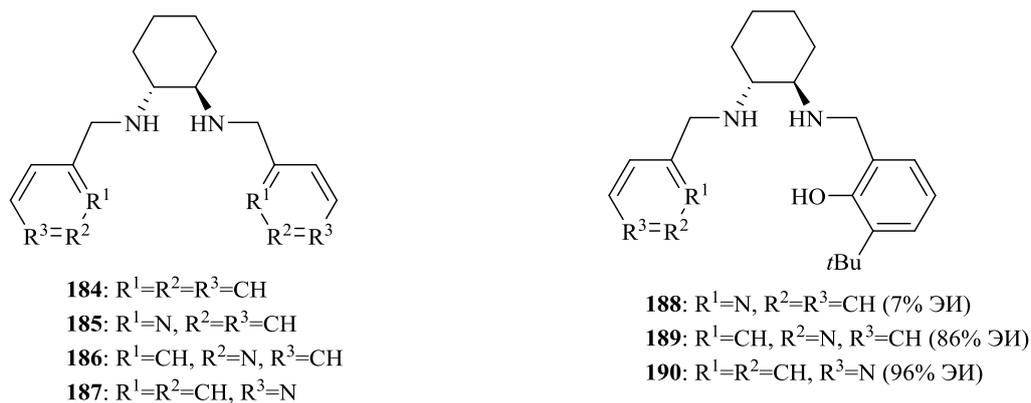
Тетрагидросаленовые лиганды отличаются от диаминовых присутствием двух фенольных групп, которые могут координироваться в комплексе с ионом меди(II). Как можно ожидать, комплексы с *бис*-аминофенолами должны быть более устойчивыми, чем соответствующие диаминовые за счет хелатного эффекта (являясь тетрадентатными). В работе [66] на основе пролина были синтезированы несимметричные аминокимины **178-180** и *бис*-аминофенолы **181-183** (рис. 21). Стоит отметить, что для получения нужного энантиомера продукта необходимо исходить либо из *S*-, либо из *R*-пролина. Но их стоимость отличается в десятки раз, поэтому и стоимость получаемого лиганда может значительно отличаться. Несмотря на то, что в целом амины **181-183** кажутся потенциально хорошими хиральными индукторами в составе комплекса, ЭИ нитроальдолей составляют 15-22 %, в то время как при катализе иминами **178-180** (рис. 21) наблюдаются средние выходы 67-94 % и относительно высокая стереодифференцирующая способность (ЭИ 61-95 %) [66]. Можно предположить, что более высокие значения энантимерного избытка альдолей связаны с тем, что имины **178-180** за

счет кратной связи создают более жесткую структуру катализатора, чем амины **181-183** (рис. 21).



**Рис. 21.** Структуры лигандов **178-183**.

В работе [67] из *транс*-1,2-циклогександиамина и бензальдегида или изомерных пиридиналей получена серия восстановленных оснований Шиффа **184-187** (рис. 22). Только производное 4-пиридиналя **187** (рис. 22) в составе комплекса меди(II) катализировало конденсацию 4-нитробензальдегида с нитрометаном с приемлемым ЭИ 87 %. Было обнаружено, что катализатор представляет собой металлоорганический каркасный полимер, который в растворах существует в виде олигомеров. Причем полимер образуется за счет водородной связи между водородом алифатического атома азота и пиридиновым. Для подтверждения этого предположения были синтезированы несимметричные аминофенолы **188-190** (рис. 22). Замена пиридиного фрагмента на фенольный в структуре лигандов **185-187** привела к росту ЭИ с 87 до 96 % (для аминофенола **190**) [67]. Кроме того, показано, что положение атома азота в аминах **188-190** влияет на образование полимера и, соответственно, на ЭИ (рис. 22). Катализатор с аминофенолом **190** является довольно активным, реакция 4-нитробензальдегида с нитрометаном заканчивается всего за 90 минут (выход 95 %) при комнатной температуре [67]. Исследование асимметрической индукции комплекса меди с амином **190** (рис. 22) применительно к реакции алифатических и ароматических альдегидов с нитрометаном показало, что он является довольно универсальным, а продукт образуется в основном с выходами более 90 % и ЭИ 85-99 % [67]. Также каталитические свойства комплекса меди(II) с амином **190** (рис. 22) были изучены в реакции присоединения нитрометана к иминам (реакция *аза*-Анри), где он также показал высокую активность (выход 62-99 %) и энантиоселективность (80-97 %) [67].



**Рис. 22.** Структуры лигандов **184-190**.

В работе [68] были изучены каталитические свойства комплексов меди(II) с тремя макроциклическими восстановленными основаниями Шиффа **191-193** (рис. 23) в реакции ряда алифатических и ароматических альдегидов с нитрометаном. Между собой данные амины отличаются заместителями при атомах углерода между пиррольными кольцами. Логично было бы предположить, что чем больше заместитель R, тем выше энантиоселективность, однако только лиганд **191** (рис. 23) с метильными заместителями показал высокую энантиоселективность (ЭИ 90 %) [68]. В целом структура макроциклического лиганда довольно сложная, что должно приводить к тому, что не для всех субстратов будут наблюдаться высокие выходы. При исследовании каталитической активности комплекса меди(II) в реакции ряда алифатических и ароматических альдегидов наблюдаемые выходы очень сильно зависят от субстрата и в среднем имеют значения от средних до высоких в некоторых случаях [68].

Макроциклические *бис*- и *тетра*аминофенолы **194-197** (рис. 23) были получены в результате взаимодействия соответствующих диаминов с диальдегидами и последующего восстановления боргидридом натрия образовавшихся иминов [69]. Полученные лиганды в составе комплекса меди(II) являются интересным классом катализаторов, поскольку за счет хелатного эффекта такие комплексы должны быть чрезвычайно устойчивы. Исследование их каталитических свойств в нитроальдольной реакции показало, что решающее влияние оказало строение хиральных центров. По-видимому, фенильные заместители производных **195, 197** (рис. 23) позволяют переходить в более выгодную конформацию за счет более лабильного фрагмента и обеспечивать большую энантиоселективность комплекса меди(II). В результате скрининга субстратов было обнаружено, что комплексы меди с *бис*-аминофенолами **195, 197** (рис. 23) являются достаточно универсальными, активными и позволяют получать продукты нитроальдольной конденсации с высокими значениями ЭИ 78-99 % [69]. Также было обнаружено, что можно выделить катализатор из реакционной среды и использовать несколько

раз. Авторам работы удалось использовать катализатор 8 раз без существенной потери активности и энантиоселективности [69].

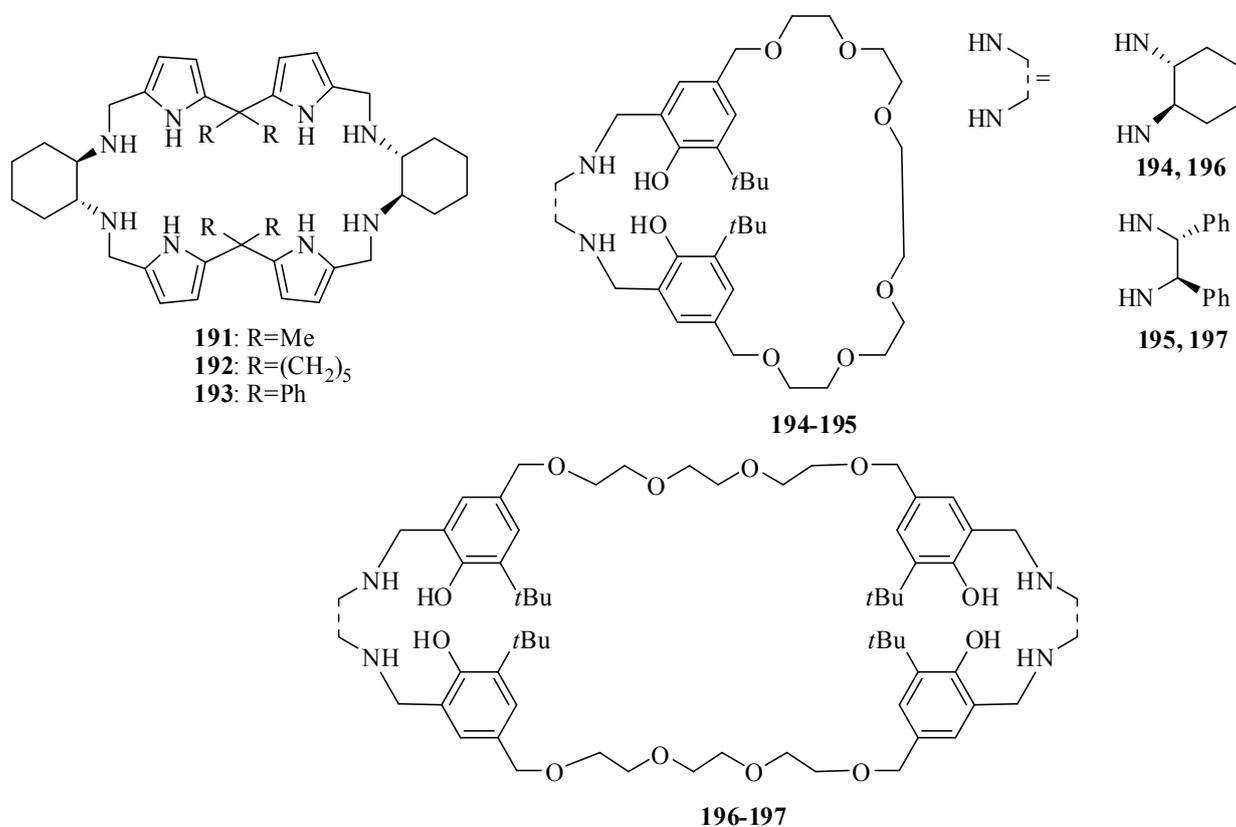
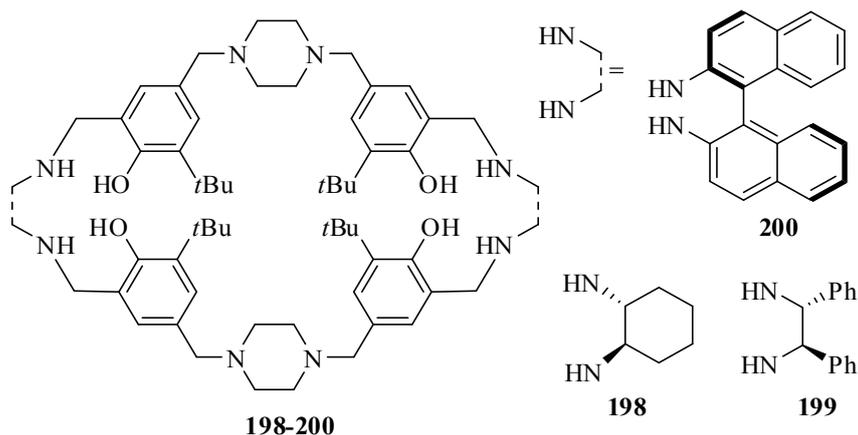


Рис. 23. Структуры лигандов 191-197.

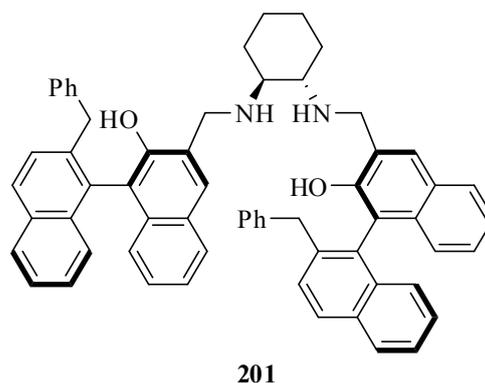
В работе [70] было продолжено изучение синтеза биядерных комплексов меди с макроциклическими лигандами, для этого были получены амины **198-200** (рис. 24). Было проведено полное исследование каталитической активности полученных *in situ* комплексов, включая разные исходные металлокомплексы, оптимизацию условий проведения реакции, исследование кинетики и разные субстраты. Лишь тетрааминофенол **198** (рис. 24) в составе комплекса меди(II) показал высокую активность и энантиоселективность. В отличие от макроцикла **191** (рис. 23) ЭИ (84-96 %) соответствующих нитроальдедей практически не зависел от структуры исходного альдегида [70]. Возможность применения разработанной каталитической системы для синтеза практически важных соединений была продемонстрирована на примере синтеза предшественника *R*-изопротеренола, который был получен с выходом 93 % и ЭИ 95 % [70]. Большим достижением можно считать рецикл катализатора после проведения реакции. Для этого продукт экстрагировали гексаном, а остаток без дополнительной очистки использовали вновь. В итоге удалось провести рецикл

катализатора с лигандом **198** (рис. 24) 8 раз, причем выход продукта снизился с 95 % всего лишь до 91 %, а ЭИ с 96 % до 94 % [70]. Безусловно, таких впечатляющих результатов удалось достичь благодаря структуре хирального лиганда. По-видимому, определяющим является то, что два иона меди(II) образуют комплекс с октадентатным макроциклическим лигандом, вследствие чего он становится чрезвычайно устойчивым за счет хелатного эффекта. Можно предположить, что комплекс меди с бидентатным диамином скорее всего не был бы настолько устойчив.



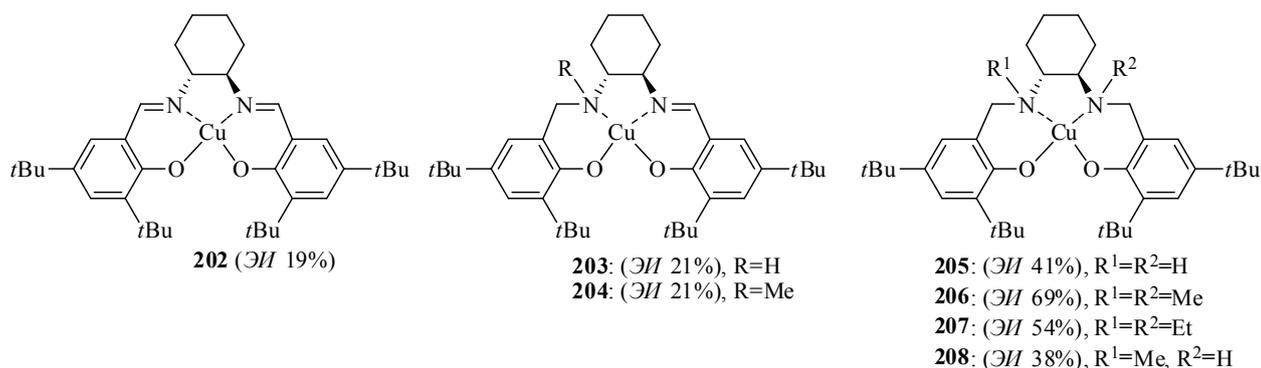
**Рис. 24.** Структуры лигандов **198-200**.

В работе [71] из бинафтола в результате семистадийного синтеза был получен бисаминофенол **201** (рис. 25). Отдельные энантиомеры исходного бинафтола являются доступными источниками хиральности, но в целом сам синтез диамина **201** (рис. 25) является достаточно дорогим и трудоемким, хотя приведенные выходы на каждой стадии являются достаточно высокими (75-95 %) [71]. В результате оптимизации условий нитроальдольной конденсации ряда алифатических и ароматических альдегидов с нитрометаном, катализируемой комплексом меди с аминафенолом **201** (рис. 25), как и в случае других очень объемных лигандов оказалось, что в нее вступают только галогенсодержащие ароматические альдегиды. Выходы нитроальдолей из алифатических и ароматических альдегидов, содержащих в ароматическом кольце донорные группы, не превышают 5 % [71]. При этом энантиоселективность данного катализатора оказалась не очень высокой (48-85 %) и только в случае бензальдегида достигала 91 % [71].



**Рис. 25.** Структура лиганда **201**.

Влияние строения лигандов саленового, салаленового и саланового типа на каталитические свойства комплексов меди в нитроальдольной реакции было систематически изучено в работе [72]. Были выделены и охарактеризованы комплексы **202-208** с выходами 85-96 % (рис. 26). По значениям энантиомерного избытка образовавшихся нитроальдолей можно сделать вывод о том, что иминовые комплексы проявляют гораздо меньшую энантиоселективность, по сравнению с салановыми лигандами. Можно полагать, что это связано плоским строением саленовых комплексов из-за гибридизации атома углерода альдимины. Наибольшую активность и энантиоселективность в реакции 4-нитробензальдегида с нитрометаном показал катализатор **206** (рис. 26), имеющий дополнительный стереодифференцирующий фактор – метилированные аминокетиминные группы. Дальнейшие исследования показали, что данный катализатор при загрузке 10 мол. % показывает средние выходы (34-89 %) нитроальдолей из ароматических и алифатических альдегидов, а также умеренные значения ЭИ 65-90 % [72].



**Рис. 26.** Структуры лигандов **202-208**.

Таким образом, на основе приведенных литературных данных можно сделать следующие выводы. Соединения, содержащие фрагмент *транс*-1,2-диамина являются удобным

остовом для синтеза лигандов для металлокомплексных катализаторов нитроальдольной реакции альдегидов с нитроалканами. Определяющую роль в активности и энантиоселективности в указанной реакции играют заместители при атомах азота, варьируя которые можно для соответствующих субстратов подобрать условия для достижения высоких значений химического и оптического выходов. Недостатками некоторых каталитических систем является использование нехиральных аминов в качестве со-катализаторов. Высокие значения загрузки катализаторов (10-15 мольн %) требуют проведения дальнейших исследований с целью ее уменьшения до величины 1-5 мольн %.

### 1.3 Катализаторы асимметрических превращений на основе терпенов.

Моно- сескви- и дитерпены в последние годы активно используются для синтеза хиральных соединений различных структурных типов. В том числе, их используют в качестве хиральных матриц для создания органокатализаторов и лигандов для металлокомплексных катализаторов, что будет рассмотрено ниже. В обзоре [73] обсуждается использование остова дитерпенов как матрицы для создания противовирусных препаратов. В работе [4] приведен большой обзор лигандов на основе терпенов для металлокомплексных катализаторов различных асимметрических реакций. Обзор [74] полностью посвящен синтезу металлокомплексов на основе терпеновых лигандов различных структурных типов. Стоит отметить, что кроме использования в асимметрических реакциях терпены широко применяются в качестве стартовых соединений для создания хиральных материалов и реагентов. Например, на основе производного дегидроабиединовой кислоты получены ионные жидкости [75-76] и сурфактанты для разделения энантиомеров методом электрокинетической хроматографии [77]. Хиральные аза-краунэфиры на основе дегидроабиединовой кислоты использовались как катализаторы в реакции присоединения по Михаэлю [78].

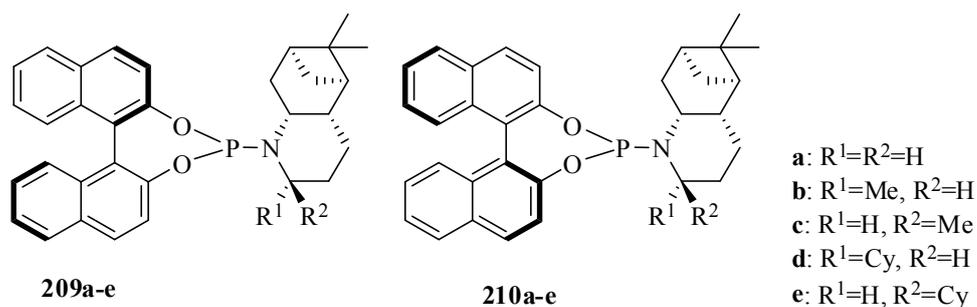
Отдельным направлением использования производных моно- [79] и дитерпенов [80] является синтез краун-эфиров, которые используются как реагенты для определения энантиомерного состава аминокислот и их производных методом ЯМР. Кроме макроциклов на основе дегидроабиединовой кислоты получены четвертичные аммонийные соли, добавка которых позволяет методом ЯМР определять энантиомерный состав хиральных кислот [81].

В работе [82] приведен обширный обзор синтеза мономеров для получения полимеров на основе природных соединений, в том числе терпенов. На основе аддуктов левопимаровой кислоты и малеинового ангидрида были получены эпоксидные смолы, превосходящие по своим свойствам аналогичные смолы на основе бисфенола А [83]. Из абиединовой кислоты получен гидрогель, который может использоваться для хирального распознавания и разделения энантиомеров [84]. Из дегидроабиединовой кислоты получен изотиоцианат, который успешно применяется как модификатор аминокислот для определения их энантиомерной чистоты методом капиллярного электрофореза [85-86]. Таким образом, области применения терпенов, в том числе дитерпенов, в качестве источника хиральности постоянно расширяются.

#### 1.3.1 Монотерпены в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов и органокатализаторов.

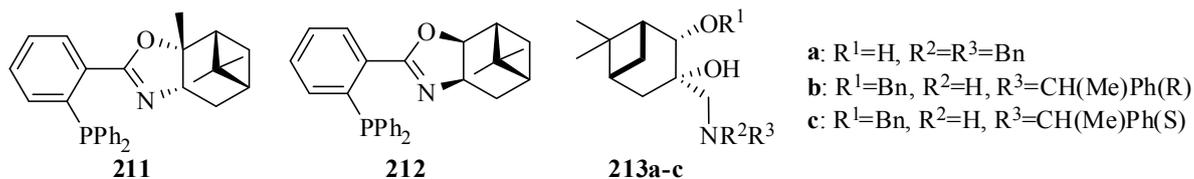
В работе [87] из (+)- $\alpha$ -пинена в результате 5 стадийного синтеза были получены амины **209-210a-e** (рис. 27). Отдельно стоит отметить, что хиральный центр на атоме углерода, связанном с заместителями  $R_1$  и  $R_2$  аминов **209-210b-e**, образовался в результате

восстановления ароматической системы молекулярным водородом. Авторам удалось найти подходящий катализатор восстановления при высоком давлении (90 бар), в присутствии которого образовалась смесь диастереомерных аминов, разделение компонентов которой осуществляли методом колоночной хроматографии. Важно заметить, что на этой стадии выход продуктов составил 19-40%. Стоит отметить очень низкий выход необходимого диастереомера, причем второй диастереомер не используется и, таким образом, является отходом. Исследование каталитической активности полученных лигандов **209-210a-e** в реакции родий-катализируемого восстановления непредельных сложных эфиров показало, что лишь амин **210a** в составе комплекса приводил к получению производных кислот с выходами более 99% и ЭИ 88-99% [87]. Отдельного упоминания заслуживает факт того, что амины **209a** и **210a**, которые являются диастереомерными и отличаются только конфигурацией бинафтильного фрагмента, в составе комплекса катализируют образование антиподов продукта при восстановлении иминов и непредельных кислот с примерно одинаковым ЭИ [87].



**Рис. 27.** Структуры лигандов **209-210a-e**.

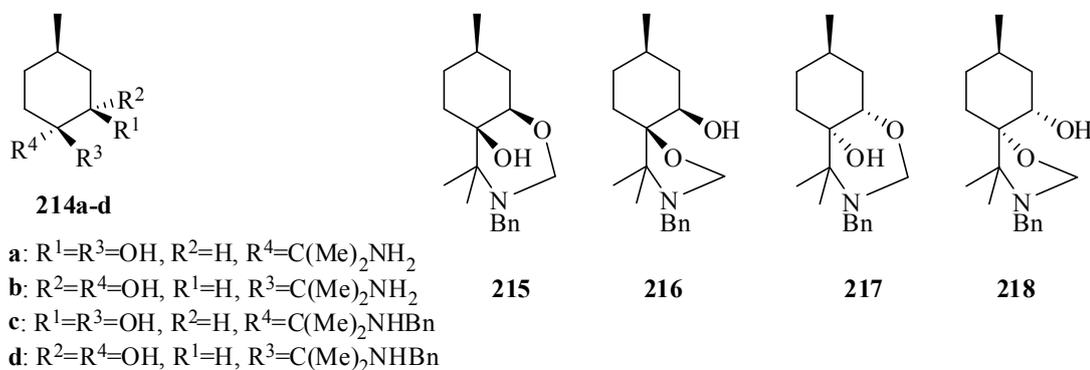
В работе [88] из  $\alpha$ -пинена и  $\beta$ -пинена в результате 6-ти стадийного синтеза были получены очень близкие по структуре фосфины **211-212**, которые будут являться диастереомерами, если из оксазолина **211** убрать метильную группу (рис. 28). Хиральный остов этих соединений, в отличие от аминов **209-210**, создавался исключительно за счет исходных фрагментов терпенов. Результаты каталитических испытаний рутениевого комплекса с лигандами **211-212** в реакции восстановления прохиральных кетонов методом гидридного переноса показали, что с разными лигандами образуются антиподы спиртов. При этом энантиомерная чистота спиртов значительно различалась. Так, максимальное значение энантиомерного избытка с использованием фосфина **211** не превышало 51% [88]. Металлокомплекс с фосфином **212** катализировал восстановление кетонов с образованием спиртов с ЭИ 80-90%, и лишь в случае некоторых субстратов энантиоселективность снижалась [88].



**Рис. 28.** Структуры лигандов **211-213**.

В результате 6-ти стадийного синтеза из  $\beta$ -пинена был синтезирован ряд аминоспиртов, среди которых соединения **213a-c**, которые в составе комплекса с цинком показали высокие значения ЭИ в реакции присоединения диэтилцинка к альдегидам [89]. Аминоспирты **213b-c** (рис. 28) являются диастереомерами по отношению друг к другу, а комплексы, полученные из них, катализируют реакцию присоединения диэтилцинка к альдегидам с образованием продуктов с практически одинаковыми значениями ЭИ (78-92% и 84-87%), но противоположной конфигурацией [89]. Это еще один пример использования не энантиомерных, а диастереомерных лигандов для синтеза обоих антиподов продукта. Отметим, что аминоспирты **213b-c** кроме терпенового фрагмента содержат еще один хиральный центр (заместитель  $R_3$ ) (рис. 28). Это можно рассматривать как недостаток данных лигандов, так как в природное соединение добавили еще один асимметрический центр хирального амина. Но в тоже время преимуществом данных лигандов **213b-c** в составе катализаторов цинка является то, что можно получать оба энантиомера продукта на основе одной хиральной матрицы природного терпена.

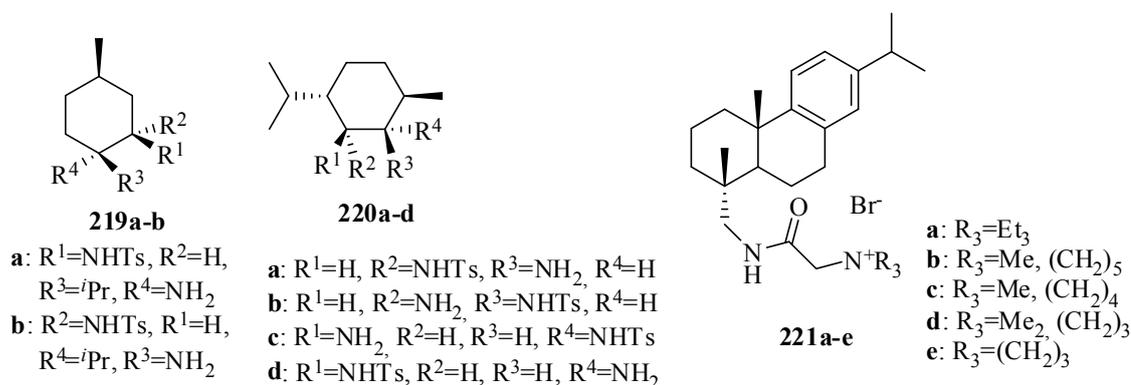
Авторами работы [90] из (+)-пулегона были синтезированы аминоспирты **214-219** (рис. 29), асимметрическая индукция которых была исследована в реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду. Из полученных соединений только аминоспирт **217** в составе комплекса цинка показал высокую активность (90%) и энантиоселективность (90%) в реакции образования спиртов.



**Рис. 29.** Структуры лигандов **214-218**.

В работе [91] из (-)-ментола были получены аминоамиды **219a-b** (рис. 30), которые в составе комплекса рутения катализировали восстановление кетонов в спирты методом

гидридного переноса. Было показано, что в зависимости от используемого восстанавливающего реагента (комплекса триэтиламин/муравьиная кислота или гидроксид калия/изопропанол) в некоторых случаях на одном и том же катализаторе образовывались спирты с противоположной конфигурацией. В целом результаты энантиоселективного восстановления оказались не слишком впечатляющими, выход продукта оказался низким (лишь в некоторых случаях доходил до 46-75%), а ЭИ только в двух случаях превысили 80%. В целом синтез целевых соединений **219a-b** был реализован за 5 стадий, однако одна из них была неселективной и образовалась смесь азиридинов и аминов. Выход целевых промежуточных диастереомеров для получения **219a-b** (рис. 30) составил 31 и 6% соответственно.



**Рис. 30.** Структуры лигандов **219-221**.

В работе [92] также на основе (-)-ментола синтезировали аминоксиды **220a-d** (рис. 30), которые в составе комплекса рутения в реакции гидридного переноса при восстановлении кетонов и иминов показали средние результаты как по выходу спиртов (26-67%) так и по энантиоселективности (24-69%). Синтез осуществляли через стадию получения азиридинов, при этом образовалась сложная смесь диастереомеров, которую разделяли колоночной хроматографией.

### 1.3.2 Дитерпены в качестве лигандов и катализаторов асимметрических реакций.

В работе [5] синтезировали четвертичные аммонийные соли с дитерпеновым заместителем **221a-e** и исследовали их в качестве межфазных катализаторов (рис. 30). В качестве модельной реакции была выбрана конденсация изатина и его производных с фенилацетиленом, катализируемая солями серебра с добавкой соединений **221a-e**. Несмотря на большой объем проделанной работы максимальное значение ЭИ не превысило 9%.

В работе [93] из изостевиола получены органокатализаторы **222-223a-c** для трехкомпонентной асимметрической реакции Манниха (рис. 31). Результаты исследования асимметрической индукции аминокислот **222-223a-c** показывают, что выход и ЭИ продукта при использовании попарных катализаторов **222** и **223** с одинаковыми аминокислотными остатками

практически идентичны. Это может быть связано с тем, что остов изостевиола не оказывает заметного влияние на асимметрическую индукцию, что скорее всего связано с тем, что его стереогенные центры находятся далеко от аминокислотного фрагмента. Более того, авторами не приводятся результаты каталитических испытаний индукторов без изостевиоливого остова. Таким образом, целесообразность введения терпенового фрагмента в катализатор можно поставить под сомнение.

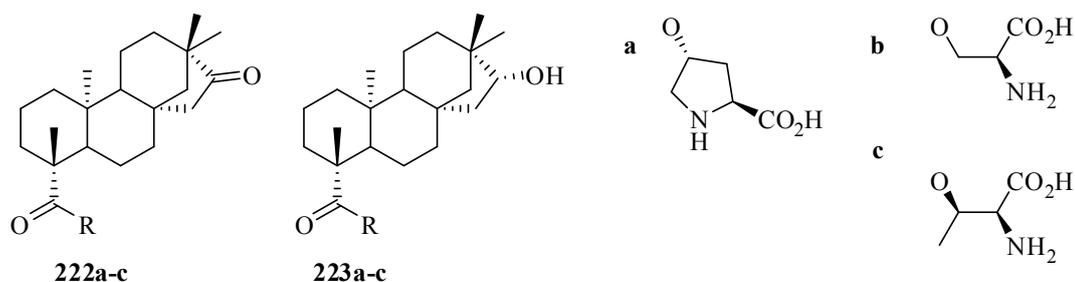


Рис. 31. Структуры органокализаторов 222-223.

Из абиетиновой кислоты двухстадийным синтезом была получена аминокислота **224** (рис. 32) [94]. В качестве модельной реакции для исследования асимметрической индукции органокализатора **224** была выбрана альдольная конденсация карбонильных соединений с ароматическим альдегидами. Полученные результаты испытаний показали, что хиральный индуктор катализировал альдольную конденсацию с высоким выходом 85-97% и превосходным ЭИ 95-99%. В том числе в диастереомерном варианте реакции соотношение изомеров было в диапазоне от 91:9 до 97:3 [94]. Несмотря на высокие значения энантиоселективности в данном случае катализатор пригоден для получения лишь одного стереоизомера продукта. Для получения альдоля противоположной конфигурации необходим антипод катализатора, что невозможно, поскольку энантиомера абиетиновой кислоты нет в природе.

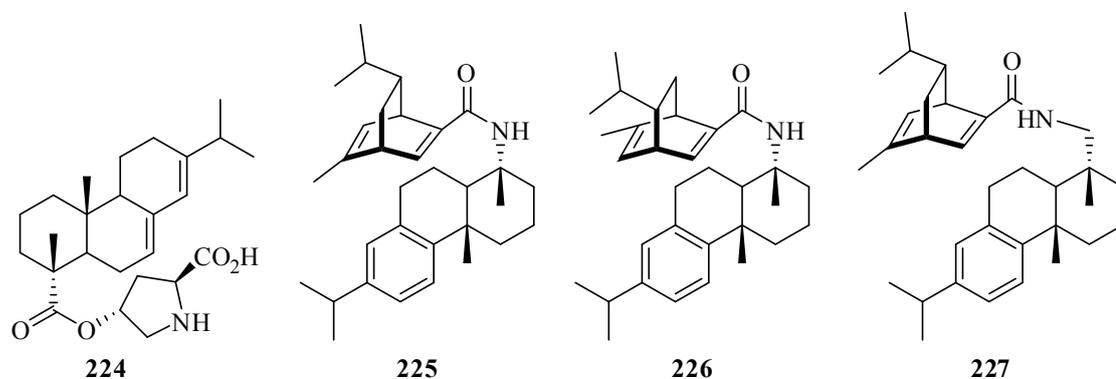
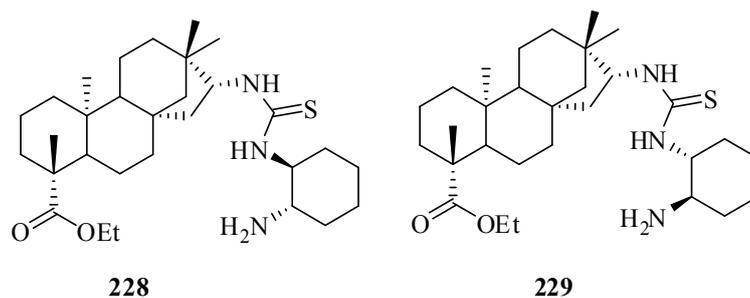


Рис. 32. Структуры производных абиетиновой **224** и дегидроабиетиновой кислот **225-227**.

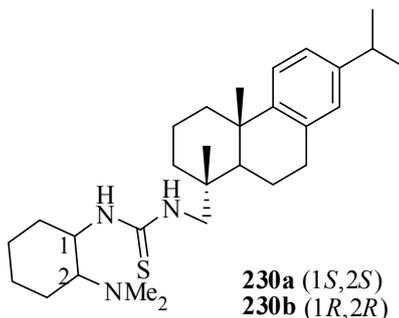
Из производных дегидроабиединовой кислоты были синтезированы гомологичные и диастереомерные производные **225-227** (рис. 32) [95]. Каталитическая активность родиевых комплексов с полученными амидами **225-227** была исследована в реакции арилирования нитроалкенов. Из приведенных в публикации результатов каталитических исследований видно, что лиганд **225** в составе комплекса родия способствует увеличению ЭИ продукта на 11% (91%), по сравнению с лигандом **227** (ЭИ 80%), который отличается от него на одну метиленовую группу. В данном случае авторы исследования делают вывод, что приближение асимметрического центра фрагмента дегидроабиединовой кислоты к иону родия в металлокомплексе увеличивает энантиоселективность катализатора. Кроме того, анализ результатов испытаний металлокомплексов с диастереомерными лигандами **225** и **226** (рис. 32) показал, что они катализируют образование двух энантиомеров продукта с примерно одинаковым значением ЭИ (91 и 92%). Это является преимуществом данной каталитической системы. Однако это происходит, за счет того, что в лиганде **226** используется антипод бициклического диенового фрагмента. Доступность и стоимость исходных диеновых остовов различна, что можно отнести к существенным недостаткам разработанной каталитической системы. Более того, из этих данных следует, что определяющую роль в энантиоселективности лигандов в составе катализатора играет именно диеновый остов, а не дегидроабиединовый.

В работе [96] из изостевиола получены диастереомерные тиомочевины **228-229**, асимметрическая индукция которых изучалась в реакции Михаэля – присоединения альдегидов к нитростиролам (рис. 33). Результаты каталитических исследований оказались очень хорошими. Так, выход продуктов присоединения изобутиральдегида к нитроалкенам был выше 92%, а ЭИ 90-93%. Кроме того, поскольку тиомочевины **228-229** являются диастереомерами, то в зависимости от используемого органокатализатора образуются соответствующие антиподы продукта с высоким значением ЭИ. По данным каталитических испытаний видно, что некоторый вклад в высокую энантиоселективность катализаторов **228-229** внес структурный фрагмент дитерпена. Таким образом, в данном случае удалось на основе хирального остова природного дитерпена разработать эффективную каталитическую систему для реакции Михаэля. Отметим, что синтезированные тиомочевины содержат 2 хиральных матрицы - от изостевиола и фрагмент *транс*-циклогексан-1,2-диамина. Необходимо отметить, что определяющую роль в катализе все-таки играет циклогександиаминовый фрагмент, а терпеновая часть молекулы индуктора выполняет лишь вспомогательную функцию.



**Рис. 33.** Структуры органокализаторов **228-229**.

В работе [97] из дегидроабиетиламина был получен ряд тиомочевин, которые исследовались в качестве органокализаторов в асимметрическом варианте реакции аза-Анри. Наибольший выход продукта (86-88%) и ЭИ (87-93%) целевых нитроаминов в реакции присоединения нитрометана к имидам наблюдался при катализе тиомочевинами **230a-b** (рис. 34). Несмотря на то, что в данных катализаторах присутствуют 2 хиральных фрагмента (терпеновый и циклогександиаминовый) определяющий вклад в высокие значения ЭИ внес именно дитерпеновый остов. В работе [98] систематизированы данные об органокализаторах на основе дитерпенов.



**Рис. 34.** Структуры лигандов **230a,b**.

Таким образом, на основе описанных данных можно сделать вывод, что для получения антиподов продукта не обязательно получение двух энантиомеров хирального лиганда. В некоторых случаях разные диастереомеры или изомеры лигандов приводят к близким значениям ЭИ, но разным конфигурациям продукта. Существенным преимуществом терпенов является то, что они часто содержат несколько хиральных центров, что упрощает получение диастереомеров. При получении лигандов из нехирального сырья недостатком является то, что они образуются часто в виде энантиомеров, а не диастереомеров, что усложняет выделение нужного антипода. В тоже время при наличии в молекуле исходного соединения более одного хирального центра продуктами синтеза являются диастереомеры, которые зачастую можно легко разделить на отдельные изомеры стандартными лабораторными методами. Учитывая

дешевизну терпенов и то, что во многих случаях в природе они встречаются в оптически чистом виде, моно- и дитерпены потенциально являются доступным и привлекательным хиральным стартовым сырьем для синтеза катализаторов асимметрических реакций.

#### 1.4 Заключение к главе 1.

Из рассмотренных данных можно заключить, что при изучении каталитических асимметрических превращений необходимо принимать во внимание влияние многих факторов на протекание реакций и выходы продуктов. Так, для реакции окисления прохиральных сульфидов пероксидом водорода, катализируемой комплексами ванадия с хиральными азотсодержащими соединениями, во многих случаях добавление избытка водного раствора пероксида водорода (более 1 экв.) по отношению к прохиральному субстрату приводит к росту энантиоселективности за счет процесса кинетического разделения. Для каталитической системы на основе комплексов ванадия с иминовыми и аминными лигандами оптимальным, дешевым, доступным, экологичным и неопасным окислителем является водный раствор пероксида водорода. В качестве прекурсоров катализаторов ванадия(IV) и ванадия(V) наиболее эффективными являются ацетилацетонат ванадила, изопропоксид ванадила, ванадат аммония. В литературе большое внимание уделяется комплексам с салицилиденовыми лигандами, в то же время аминифенолы в качестве составляющего катализатора рассмотрены весьма незначительно.

Реакция альдегидов с нитрометаном, катализируемая комплексами меди, является простым и эффективным способом синтеза энантиомерно обогащенных  $\beta$ -нитроспиртов. Некоторые каталитические системы демонстрируют высокие значения выходов продукта только в присутствии со-катализаторов, в частности третичных аминов. Во многих случаях высокие значения ЭИ нитроальдоля наблюдались при использовании катализаторов с лигандами сложного строения, что в свою очередь ограничивает их применение для получения практически важных соединений. Наиболее перспективными катализаторами реакции альдегидов с алифатическими нитропроизводными являются комплексы меди(II) с азотсодержащими лигандами.

Анализируя литературные данные по способам синтеза и структуры катализаторов двух реакций: сульфоксидирования прохиральных сульфидов и нитроальдольной реакции можно сделать общий вывод: чем ближе хиральные центры расположены к донорным группам лиганда металлокомплекса, тем выше энантиоселективность катализатора.

Из рассмотренных данных о структурах хиральных лигандов и подходах к их синтезу можно сделать вывод, что они делятся на 2 условные группы. К первой группе можно отнести лиганды, которые получали на основе одной хиральной матрицы. Ко второй группе - соединения, в которые к основному энантио- или диастеремерно чистому остову добавляли дополнительные хиральные фрагменты. Как следует из литературных данных, последний подход не всегда обеспечивает увеличение ЭИ, к тому же, введение дополнительного

хирального заместителя ведет к сильному увеличению стоимости потенциального катализатора. В то же время, такие лиганды позволяют проводить исследования, направленные на изучение механизмов каталитических асимметрических реакций.

Также можно определить следующие направления развития подходов к созданию новых каталитических систем. Во-первых, для расширения областей применения асимметрического катализа необходимо использование более доступных и дешевых источников хиральности, содержащих более одного хирального центра. Одним из таких классов соединений являются природные оптически чистые дитерпены. Во-вторых, в асимметрическом металлокомплексном катализе не полностью раскрыт потенциал тетрагидросаленовых лигандов, которые не гидролизуются и обладают большей хелатирующей способностью, что положительно скажется на устойчивости комплексов. В-третьих, хиральные лиганды, полученные из соединений, имеющих несколько асимметрических центров, благодаря своей структуре, потенциально могут позволить на основе одного исходного диастереомера индуктора получать оба энантиомера продукта. Таким образом, представляет интерес изучение синтетических возможностей получения оптически чистых азотсодержащих производных доступных природных дитерпенов и применение их в качестве лигандов катализаторов асимметрических превращений.

## Глава 2. Экспериментальная часть

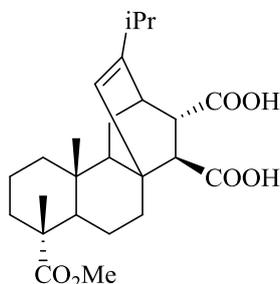
### 2.1 Материалы и реактивы

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{51}\text{V}$  регистрировали на спектрометрах AV-300, AM-400 и Avance III 500 фирмы Bruker. Химические сдвиги для  $^1\text{H}$  ЯМР были измерены в м.д. ( $\delta$ ) относительно тетраметилсилана (0 м.д.), сигнал растворителей использовались в качестве внутреннего стандарта ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  7.25 м.д.). Химические сдвиги для ЯМР  $^{13}\text{C}$  были измерены в м.д., с использованием сигнала дейтерохлороформа (77.0 м.д.) в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги для ЯМР  $^{51}\text{V}$  были измерены в м.д., с использованием сигнала  $\text{VOCl}_3$  (0 м.д.) в качестве внутреннего стандарта. Углы оптического вращения регистрировали на поляриметре polAArg 3005 с использованием 100 мм кюветы (концентрация приведена в г/100 мл). Для записи ИК-спектров использовался прибор Инфралюм FT-801 или Shimadzu IRAffinity-1 FT-IR спектрометр. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EA-3000. Запись спектров в УФ- и видимой областях (190-1000 нм) выполняли на спектрометре UV-1800 фирмы Shimadzu. Анализ методом ВЭЖХ проводили на хроматографе ProStar с диодно-матричным детектором ProStar 335 фирмы Varian с использованием хиральных колонок Chiralcel OD-H или AS-H. Анализ методом ГЖХ проводили с использованием хроматографа Хромос ГХ-1000, оснащенного пламенно-ионизационным детектором (капиллярная колонка ВРХ-5, изотерма 180°C, газ-носитель гелий). Тонкослойная хроматография проводилась с использованием пластин Сорбфил ПТСХ-АФ-А (силикагель на алюминиевых пластинах, проявитель 10 % раствор фосфорномолибденовой кислоты в этаноле). Для колоночной хроматографии использовали силикагель (Merck 40-63 мкм).

Все коммерчески доступные соединения использовали без дополнительной очистки. Исходным сырьем для синтеза производных левопимаровой кислоты являлась сосновая живица, полученная из ОАО «Оргсинтез» (ОСТ 13-128-93). При исследовании каталитических реакций использовали прохиральные сульфиды **253a**, **253f**, **253g** и альдегиды **256a-o** (содержание 98-99 %, производитель фирма «Alfa Aesar» или «Merck») использовали без дополнительной очистки. Сульфиды **253b** [18], **253c** [19], **253d** [20], **253e** [21] синтезировали по описанным в литературе методикам. Растворители квалификации «х.ч.» и «ос.ч.» хранили над слоем молекулярных сит ( $3\text{\AA}$ ) и использовали без дополнительной очистки.

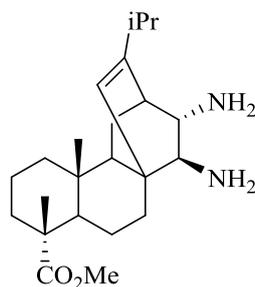
## 2.2 Получение исходных соединений для синтеза лигандов для металлокомплексных катализаторов

Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-дикарбокси-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанопенантрен-8-карбоксилат (235)



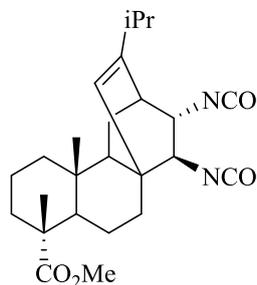
В реакторе к раствору сосновой живицы (100 г, 0.33 моль, из расчета, что живица состоит только из кислот абиетинового типа) в ацетоне (800 мл) добавили безводный карбонат калия (55 г, 0.4 моль) и йодистый метил (22 мл, 0.35 моль). Реакционную смесь кипятили при перемешивании на магнитной мешалке в течение 5 ч, затем охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали. Фильтрат упарили в вакууме на ротационном испарителе и к остатку добавили диэтиловый эфир (300 мл). Нерастворимый осадок отфильтровали на пористом фильтре Шотта, фильтрат упарили в вакууме. Получили желтое масло, содержащее смесь метиловых эфиров смоляных кислот. Дополнительно смесь метиловых эфиров смоляных кислот не очищали. К полученной смеси добавили фумаровую кислоту (55 г, 0.47 моль). Реакционную смесь нагревали при перемешивании механической мешалкой при температуре 180-200 °С в течение 6 ч в токе аргона. После завершения нагрева смесь охладили до комнатной температуры в токе аргона и добавили диэтиловый эфир (300 мл). Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли на фильтре диэтиловым эфиром (50 мл), затем горячей (90-95 °С) водой (4.4 л) и сушили на фильтре в токе воздуха. После перекристаллизации сырого метилового эфира фумаропимаровой кислоты из метанола получили 50 г (34%) бесцветных кристаллов. Физико-химические данные дикислоты **235** аналогичны опубликованным ранее [107].

Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-диамино-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанопенантрен-8-карбоксилат (240)



В реакционный сосуд на магнитной мешалке поместили метиловый эфир фумаропимаровой кислоты (2 г, 4.6 ммоль) в толуоле (10 мл), к полученной суспензии добавили безводный диметилформамид (0.02 мл, 0.26 ммоль) и хлористый тионил (0.84 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь кипятили при перемешивании до полного исчезновения осадка метилового эфира фумаропимаровой кислоты. Затем из реакционной смеси при пониженном давлении отогнали 2 мл смеси толуола и непрореагировавшего хлористого тионила. Оставшийся раствор дихлорангидрида метилового эфира фумаропимаровой кислоты в толуоле охладили (10-15 °С) и добавили по каплям в течение 10 мин к холодному (0-5 °С) раствору азидата натрия (1.2 г, 19 ммоль) и Aliquat 336 (0.05 г, 0.12 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре (0-5 °С) в течение 2 ч. Органический слой отделили, водную фазу экстрагировали толуолом (20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор диазида метилового эфира фумаропимаровой кислоты очень медленно нагревали в колбе с эффективным обратным холодильником (реакция очень экзотермичная) до начала выделения азота и затем кипятили до полного окончания выделения азота с образованием диизоцианата. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и при перемешивании добавили концентрированную соляную кислоту (122 мл, 144 г). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании на магнитной мешалке в течение 2 ч. Через некоторое время после нагревания начинается выделение диоксида углерода и выпадение бесцветного осадка. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осадок отфильтровали на фильтре Шотта, промыли диэтиловым эфиром (200 мл) и растворили в воде (500 мл). К полученному раствору медленно добавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до достижения pH = 8. К полученной взвеси добавили хлорид натрия (50 г) и перемешивали еще 3 ч. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой до нейтрального pH и сушили в эксикаторе над гидроксидом натрия. Сырой амин очищали перекристаллизацией из диэтилового эфира. Выход 13.5 г (78%) бесцветных кристаллов.  $T_{пл.}$  110-112 °С.  $[\alpha]_D^{32}$ : =+2.54 (C=0.34, CHCl<sub>3</sub>). ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J, Гц): 0.58 (с, 3H), 1.02 (м, 6H), 1.11 (с, 3H), 0.80-1.82 (м, 15H), 2.33 (септет, 1H), 2.13 (м, 1H, J=2.0), 2.37 (д, 1H, J=2.3), 2.38 (м, 1H), 3.63 (с, 3H), 5.27 (с, 1H). ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 16.3, 16.9, 17.3, 20.7, 20.8, 20.9, 21.9, 32.8, 33.6, 37.0, 37.5, 38.1, 39.1, 42.8, 47.4, 49.6, 52.1, 53.2, 59.1, 66.3, 123.0, 150.1, 179.5. ИК-спектр (KBr) : 3308, 2953, 1725, 1461, 1386, 1245, 1195, 1139. МСВР ИЭУ [M]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 374.2933, найдено 374.2931.

**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-диизоцианато-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (238)**



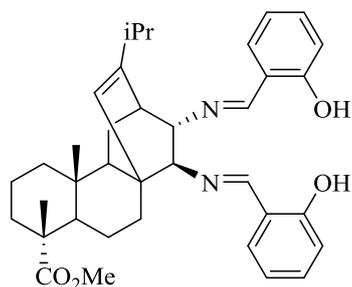
По методике синтеза диамина **240** получали диизоцианат, для этого толуол полностью удалили в вакууме из реакционной смеси, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан/этилацетат 20:1). Получили 1.35 г (69%) бесцветного масла.  $R_f$  0.9 (гексан/этилацетат 20:1),  $[\alpha]_D^{25}$ : 61.5 ( $c$  0.53,  $\text{CHCl}_3$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.58 (с, 3H), 0.93 (м, 1H), 1.01-1.05 (м, 6H), 1.12-1.18(м, 4H), 1.23-1.31 (м, 3H), 1.41-1.53 (м, 5H), 1.68 (м, 2H), 1.89 (м, 1H), 2.04 (м, 1H), 2.33 (м, 1H), 2.56 (м, 1H), 2.87 (м, 1H), 3.24 (м, 1H), 3.63 (с, 3H), 5.38 (с, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 178.9, 148.4, 123.5, 122.9, 122.4, 69.9, 62.4, 51.8, 51.7, 49.2, 47.0, 43.4, 39.6, 37.8, 37.1, 36.5, 33.7, 32.5, 21.4, 21.1, 20.3, 20.2, 16.9, 16.6, 15.6 м.д. ИК (KBr): 2933, 2870, 2240, 1725, 1465, 1447, 1387, 1362, 1246, 1188, 1140  $\text{cm}^{-1}$ . МСВР ИЭУ  $[\text{M}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$  426.2513, найдено 426.2511.

### 2.3 Синтез оснований Шиффа 241*a-f* и аминов 242*a-f*

#### Общая методика синтеза оснований Шиффа.

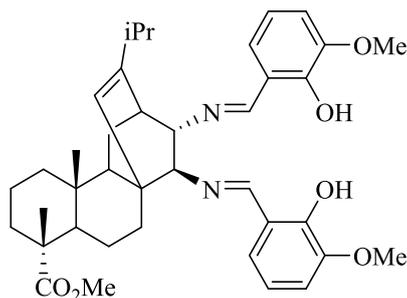
Соответствующий альдегид (5.3 ммоль) добавили к раствору диамина **240** (1 г, 2.7 ммоль) в хлороформе (20 мл). Реакционную смесь кипятили 8 ч, затем растворитель упарили. Полученные бисальдимины очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат 8:2). Имины перекристаллизовали из этанола.

**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)- 11,12-бис ((2-гидроксибензилиден)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (241*a*)**



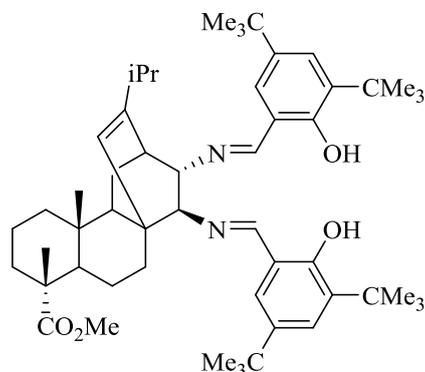
Бисальдимин **241a** получен из салицилового альдегида. Очистку проводили кристаллизацией из этанола. Желтые кристаллы, выход 89%.  $R_f$  0.6 (гексан/этилацетат 7:3),  $T_{пл}$  133-135 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : 330.0 ( $c$  0.4,  $CHCl_3$ ). ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.72 (с, 3H), 1.05 (м, 2H), 1.12 (м, 7H), 1.17(м, 4H), 1.55 (м, 6H), 1.75 (м, 3H), 2.18 (м, 1H), 2.46 (м, 1H), 2.56(м, 1H), 2.92 (д,  $J=2.2$ , 1H), 3.06 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 5.59 (с, 1H), 6.83-7.01 (м, 4H), 7.19-7.37 (м, 4H), 8.15 (с, 1H), 8.27 (с, 1H), 13.43 (ш. с., 1H), 13.53 (ш. с., 1H) м.д. (рис. П1).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.5, 164.6, 163.6, 161.3, 161.2, 147.9, 132.6, 132.4, 131.6, 131.5, 125.4, 118.9, 118.8, 118.6, 118.6, 117.1, 117.09, 85.5, 76.7, 53.3, 52.0, 49.9, 47.4, 42.3, 40.8, 38.3, 37.7, 37.0, 34.9, 32.9, 22.2, 21.9, 20.87, 20.85, 17.3, 16.9, 16.3 (рис. П2). ИК (KBr): 2929, 2868, 1723, 1626, 1579, 1494, 1460, 1386, 1280, 1244, 1194, 1150, 1071, 1049, 846, 757  $cm^{-1}$ . МСВР  $[M^+]$  вычислено для  $C_{37}H_{46}N_2O_4$  582.3457, найдено 582.3456.

**Метил** (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((2-гидрокси-3-метоксибензилиден)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (**241b**)



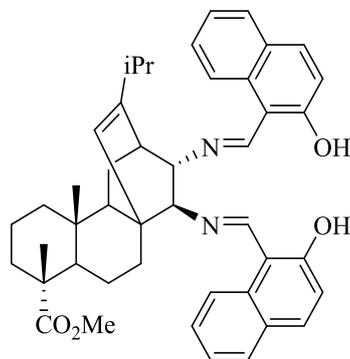
Бисальдимин **241b** получен из 3-метокси-2-гидроксибензальдегида. Очистку проводили хроматографией. Получили желтые кристаллы, выход 79%;  $R_f$  0.33 (гексан/этилацетат 7:3);  $T_{пл}$  138-139 °C;  $[\alpha]_D^{25}$ : 402 ( $c$  0.5,  $CHCl_3$ ). ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.66 (с, 3H), 1.00 (м, 2H), 1.08 (м, 7H), 1.12 (м, 4H), 1.41-1.54 (м, 6H), 1.69 (м, 3H), 2.17 (м, 1H), 2.41 (м, 1H), 2.53 (м, 1H), 2.86 (д,  $J=1.7$ , 1H), 3.02 (м, 1H), 3.62 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 5.53 (с, 1H), 6.74-6.94 (м, 6H), 8.08 (с, 1H), 8.21 (с, 1H), 13.86 (ш.с., 1H), 14.16 (ш.с., 1H). ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.2, 164.3, 163.5, 151.8, 151.4, 148.3, 148.3, 147.7, 125.0, 122.8, 122.7, 118.3, 118.1, 118.0, 117.8, 113.8, 113.41, 85.0, 76.0, 55.9, 55.8, 53.0, 51.8, 49.6, 47.1, 42.0, 40.2, 37.9, 37.4, 36.8, 34.5, 32.7, 21.9, 21.6, 20.6, 20.5, 17.0, 16.6, 15.3. ИК (KBr): 2934, 2867, 1721, 1624, 1584, 1463, 1417, 1386, 1254, 1080, 973, 841, 781, 738  $cm^{-1}$ . МСВР  $[M^+]$  вычислено для  $C_{39}H_{50}O_6N_2$  642.3652, найдено 642.3663.

**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((2-гидрокси-3,5-(дипрет-бутил)бензилиден)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (241c)**



Бисальдимин **241c** получен из 3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксибензальдегида, очистку проводили перекристаллизацией из этанола. Получили светло-желтые кристаллы, выход 78%,  $R_f$  0.62 (гексан/этилацетат 7:3),  $T_{пл}$  191-192 °C,  $[\alpha]_D^{25}$ : 289.0 ( $c$  0.8,  $CHCl_3$ ). ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.77 (с, 3H), 1.17 (м, 7H), 1.22 (м, 3H), 1.32 (м, 21H), 1.50 (м, 24H), 1.82 (м, 3H), 2.25 (м, 1H), 2.53 (м, 1H), 2.58 (м, 1H), 2.97(м, 1H), 3.04 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 5.66 (с, 1H), 7.07 (с, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.45 (с, 1H), 8.20 (с, 1H), 8.31 (с, 1H), 13.48 (ш.с., 1H), 13.68 (ш.с., 1H).  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.0, 165.2, 164.1, 157.7, 157.5, 147.1, 139.8, 139.4, 136.2, 136.2, 126.6, 126.3, 125.8, 125.6, 125.0, 117.5, 117.2, 84.8, 76.9, 53.0, 51.5, 49.4, 46.9, 41.8, 40.1, 37.7, 37.2, 36.5, 34.7, 34.7, 34.3, 33.7, 33.7, 32.4, 31.1 (6 $CH_3$ ), 29.1 (3 $CH_3$ ), 29.0 (3 $CH_3$ ), 21.7, 21.5, 20.4, 20.3, 16.8, 16.3, 15.9. ИК (KBr): 2954, 2869, 1721, 1624, 1595, 1467, 1441, 1387, 1361, 1272, 1248, 1173  $cm^{-1}$ . МСВР [ $M^+$ ] вычислено для  $C_{53}H_{78}N_2O_4$  806.5956, найдено 806.5953.

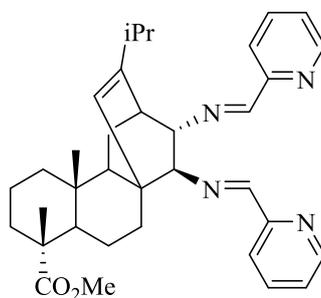
**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((2-гидрокси-нафталин-1-ил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (241d)**



Бисальдимин **241d** получен из 2-гидрокси-1-нафталальдегида. Очистку проводили хроматографией. Получили желтые кристаллы, выход 74%;  $R_f$  0.38 (гексан/этилацетат 7:3);  $T_{пл}$  162-164 °C;  $[\alpha]_D^{25}$ : 239.8 ( $c$  0.5, ацетон). ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.68 (с, 3H),

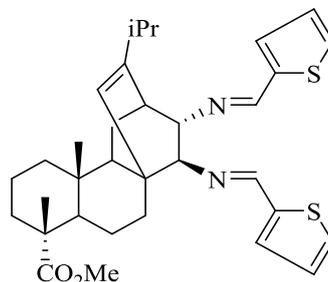
1.07 (м, 1H), 1.14 (м, 11H), 1.24 (м, 1H), 1.49 (м, 4H), 1.62 (м, 2H), 1.80 (м, 3H), 2.20 (м, 1H), 2.51 (м, 1H), 2.68 (м, 1H), 3.13 (м, 1H), 3.34 (м, 1H), 3.62 (с, 3H), 5.63 (с, 1H), 6.93-7.94 (м, 12H), 8.69 (с, 1H), 8.95 (с, 1H), 14.55 (ш.с., 1H), 15.28 (ш.с., 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.0, 173.7, 169.6, 159.1, 157.3, 149.1, 136.7, 136.0, 133.2, 132.7, 129.0 (2CH), 127.8 (2CH), 126.8, 126.3, 124.3, 123.5, 123.1, 122.8, 121.9, 118.6, 118.2, 107.7, 106.6, 80.6, 73.9, 52.8, 51.8, 49.4, 47.0, 42.4, 40.3, 37.9, 37.4, 36.7, 34.3, 32.7, 21.7, 21.5, 20.6, 20.6, 16.9, 16.5, 15.8. ИК (KBr): 2928, 2867, 1722, 1624, 1545, 1473, 1336, 1245, 1183, 1140, 826, 747  $\text{cm}^{-1}$ . МСВР  $[\text{M}^+]$  вычислено для  $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_2$  682.3765, найдено 682.3760.

**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((пиридин-2-илметил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (241e)**



Бисальдимин **241e** получен из 2-пиридинкарбальдегида. Очистку проводили хроматографией. Получили желтое масло, выход 81%;  $R_f$  0.22 (гексан/этилацетат 3:7);  $[\alpha]_D^{25}$ : 165.0 (с 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.68 (с, 3H), 0.88 (м, 1H), 1.00 (м, 1H), 1.07 (м, 12H), 1.28 (м, 1H), 1.48 (м, 4H), 1.62 (м, 2H), 1.72 (м, 2H), 2.30 (м, 1H), 2.43 (м,  $J=6.8$ , 1H), 2.48 (м, 1H), 3.04 (м, 1H), 3.07 (м, 1H), 3.59 (с, 3H), 5.53 (с, 1H), 7.22 (м, 2H), 7.67 (м, 2H), 7.92 (д,  $J=7.7$ , 1H), 7.94 (д,  $J=7.7$ , 1H), 8.12 (с, 1H), 8.19 (с, 1H), 8.54 (м, 2H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.3, 161.0, 160.5, 154.6, 154.5, 149.1, 149.0, 146.7, 136.3, 136.2, 125.5, 124.4, 124.3, 121.3, 121.2, 85.7, 76.6, 54.0, 51.7, 49.7, 47.2, 42.2, 40.7, 37.8, 37.5, 36.7, 34.5, 32.5, 21.8, 21.8, 20.5, 20.4, 17.0, 16.6, 16.3. ИК (KBr): 2928, 2867, 1722, 1641, 1587, 1567, 1468, 1436, 1384, 1360, 1245, 1187, 1142, 1073, 992, 916, 776, 733  $\text{cm}^{-1}$ . МСВР  $[\text{M}^+]$  вычислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$  552.3459, найдено 552.3460.

**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((тиофен-2-илметил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (241*f*)**

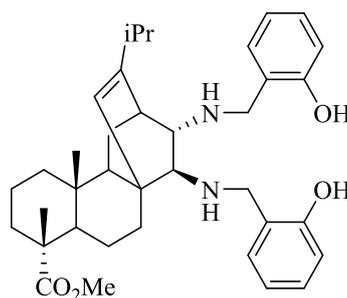


Бисальдимин **241*f*** получен из 2-тиофенкарбальдегида. Очистку проводили хроматографией. Получили светло-желтые кристаллы, выход 68%;  $R_f$  0.53(гексан/этилацетат 7:3);  $T_{пл}$  108-109 °C;  $[\alpha]_D^{25}$ : 258.9 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*, Гц): 0.68 (с, 3H), 1.00 (м, 2H), 1.08 (м, 8H), 1.15 (с, 3H), 1.50 (м, 6H), 1.73 (м, 3H), 2.28 (м, 1H), 2.42 (м, 2H), 2.86 (м, 1H), 2.93 (м, 1H), 3.62 (с, 3H), 5.51 (с, 1H), 6.98-7.03 (м, 2H), 7.20 (м, 2H), 7.29 (м, 1H), 7.34 (м, 1H), 8.12 (с, 1H), 8.20 (с, 1H). ЯМР <sup>13</sup>C (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 179.3, 152.8, 152.3, 146.4, 143.0, 142.7, 129.8, 129.5, 128.2, 128.0, 127.1, 127.0, 125.5, 85.7, 76.7, 54.0, 51.6, 49.8, 47.2, 42.3, 40.8, 37.8, 37.5, 36.8, 34.6, 32.5, 21.9, 21.7, 20.6, 20.4, 17.0, 16.5, 16.3. ИК (KBr): 3089, 2947, 2865, 1719, 1673, 1626, 1518, 1419, 1234, 1214, 1046, 757, 728, 662 см<sup>-1</sup>. МСВР [M<sup>+</sup>] вычислено для C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 562.2682, найдено 562.2675.

#### Общая методика синтеза аминов 242 а-*f*.

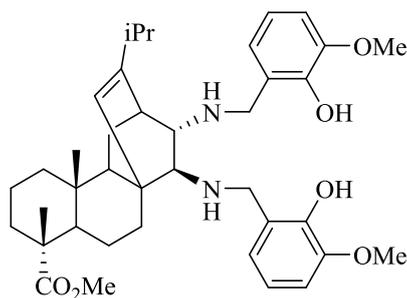
Борогидрид натрия (0.15 г, 4 ммоль) добавили к соответствующему имину (1 ммоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органические фазы объединили, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (гексан/этилацетат 7:3).

**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((2-гидроксибензил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (242*a*)**



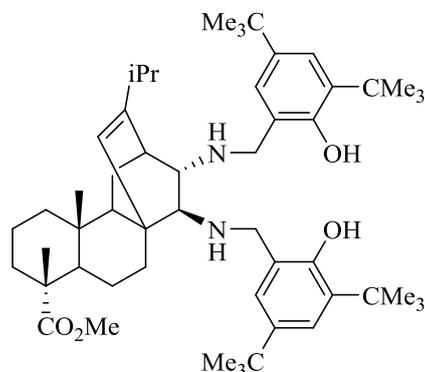
Аминофенол **242a** получен из имида **241a** в виде бесцветных кристаллов. Выход 96%;  $R_f$  0.32 (гексан/этилацетат 7:3);  $T_{пл}$  178-179 °C;  $[\alpha]_D^{25}$ : 16.4 ( $c$  0.5,  $CHCl_3$ ). ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.65 (с, 3H), 0.96 (м, 1H), 1.02 (м, 6H), 1.06 (м, 1H), 1.16 (с, 3H), 1.20 (м, 1H), 1.30 (м, 1H), 1.42 (м, 4H), 1.53 (м, 2H), 1.71 (м, 2H), 1.82 (м, 1H), 2.02 (м, 1H), 2.15 (м, 1H), 2.30 (м, 1H), 2.41 (м, 1H), 2.75 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.83 (д,  $J=13.6$ , 1H), 3.89 (д,  $J=13.6$ , 1H), 3.95 (д,  $J=13.6$ , 1H), 4.06 (д,  $J=13.6$ , 1H), 5.40 (с, 1H), 6.74 (м, 1H), 6.81 (м, 2H), 6.88 (м, 1H), 6.97 (м, 1H), 7.03 (м, 1H), 7.14 (м, 1H), 7.20 (м, 1H) (рис. П3). ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.4, 158.7, 158.3, 149.5, 129.5, 129.3, 128.8, 128.7, 124.8, 123.1, 123.07, 119.8, 119.5, 116.9, 116.8, 73.7, 63.6, 53.8, 52.3, 50.8, 50.3, 49.8, 47.6, 43.0, 38.8, 37.9, 37.2, 35.9, 34.9, 33.1, 22.2, 21.6, 21.0, 20.8, 17.5, 17.2, 16.2 (рис. П4). ИК (KBr): 3282, 2926, 2865, 1708, 1612, 1590, 1476, 1446, 1387, 1248, 1193, 1139, 1104, 845, 797, 752  $cm^{-1}$  (рис. П5). МСВР  $[M^+]$  вычислено для  $C_{37}H_{50}N_2O_4$  586.3765, найдено 586.3768.

**Метил** **(3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((2-гидрокс-3-метоксибензил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (**242b**)**



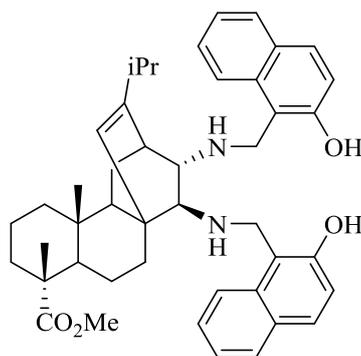
Аминофенол **242b** получен из имида **241b** в виде светло-желтых кристаллов. Выход 71%;  $R_f$  0.1 (гексан/этилацетат 7:3);  $T_{пл}$  83-85 °C;  $[\alpha]_D^{25}$ : 37.5 ( $c$  0.4,  $CHCl_3$ ). ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.64 (с, 3H), 0.95 (м, 1H), 1.02 (м, 6H), 1.08 (м, 1H), 1.15 (м, 4H), 1.34 (м, 1H), 1.44 (м, 4H), 1.55 (м, 1H), 1.70 (м, 2H), 1.88 (м, 1H), 2.04 (м, 1H), 2.20 (м, 1H), 2.33 (м, 1H), 2.42 (м, 1H), 2.76 (м, 1H), 3.68 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.90 (м, 6H), 4.09 (д,  $J=13.3$ , 1H), 5.39 (с, 1H), 6.55-6.88 (м, 6H), 10.38 (ш.с., 1H), 11.01 (ш.с., 1H). ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 178.7, 148.6, 147.8, 147.7, 147.0, 146.3, 123.8, 123.9, 122.4, 120.2, 119.8, 118.6, 118.2, 110.7, 110.5, 72.9, 62.9, 55.5, 55.3, 52.9, 51.6, 49.4, 48.9, 46.7, 42.0, 37.8, 36.9, 36.2, 35.1, 34.0, 32.2, 21.3, 20.7, 20.1, 20.0, 16.7, 16.3, 15.3. ИК (KBr): 2932, 2865, 1721, 1645, 1588, 1477, 1245, 1187, 1076, 975, 833, 771, 733  $cm^{-1}$ . Элементный анализ (%): вычислено для  $C_{37}H_{50}N_2O_6$  C 72.41, H 8.41, N 4.33; найдено C 72.44, H 8.39, N 4.35.

Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((2-гидрокс-3,5-(диметил-бутил)бензил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (242с)



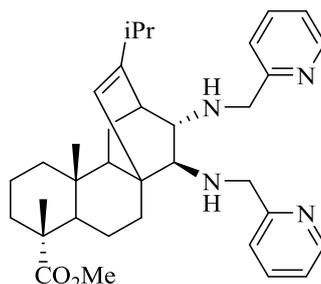
Аминофенол **242с** получен из имина **241с** в виде бесцветных кристаллов. Выход 77%;  $R_f$  0.63 (гексан/этилацетат 7:3);  $T_{пл}$  130-132 °C;  $[\alpha]_D^{25}$ : 31.4 ( $c$  0.051,  $CH_3COCH_3$ ). ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.64 (с, 3H), 0.93 (м, 1H), 0.98 (д,  $J=6.6$ , 3H), 0.99 (д,  $J=6.6$  Hz, 3H), 1.07 (м, 1H), 1.16 (с, 3H), 1.19 (м, 1H), 1.25 (м, 9H), 1.28 (м, 2H), 1.30 (м, 1H), 1.31 (с, 9H), 1.39 (м, 2H), 1.44 (м, 18H), 1.48 (м, 2H), 1.53 (м, 2H), 1.70 (м, 2H), 1.82 (м, 1H), 1.96 (м, 1H), 2.18 (м, 1H), 2.30 (м,  $J=6.6$ , 1H), 2.39 (м, 1H), 2.74 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.81 (д,  $J=13.6$ , 1H), 3.94 (д,  $J=13.6$ , 1H), 4.01 (д,  $J=13.6$ , 1H), 4.11 (д,  $J=13.6$ , 1H), 5.38 (с, 1H), 6.93 (д,  $J=2.2$ , 1H), 6.96 (д,  $J=2.2$ , 1H), 7.24 (д,  $J=2.2$ , 1H), 7.26 (д,  $J=2.2$ , 1H), 10.70 (м, 2H). ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.1, 154.6, 154.1, 149.0, 140.7, 140.5, 135.9, 135.8, 124.2, 123.4, 123.2, 123.1, 122.9, 121.9, 121.8, 71.8, 63.1, 53.2, 51.8, 51.0, 49.5, 49.0, 47.1, 42.2, 38.1, 37.2, 36.5, 35.1, 34.8, 34.7, 34.3, 34.0, 34.0, 32.6, 31.6 (3 $CH_3$ ), 31.5 (3 $CH_3$ ), 30.0 (3 $CH_3$ ), 29.4 (3 $CH_3$ ), 21.8, 21.0, 20.4, 20.2, 17.0, 16.7, 15.6. ИК (KBr): 2953, 2868, 1727, 1480, 1461, 1444, 1389, 1361, 1237, 1164, 876  $cm^{-1}$ . МСВР  $[M^+]$  вычислено для  $C_{53}H_{82}O_4N_2$  810.6269, найдено 810.6265.

Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((2-гидроксинафталин-1-ил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (242d)



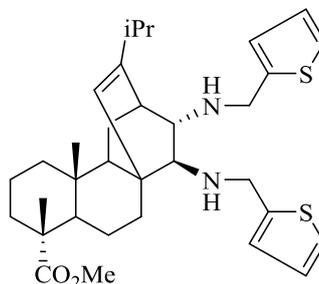
Аминофенол **242d** получен из имида **241d** в виде бесцветных кристаллов. Выход 79%;  $R_f$  0.37 (гексан/этилацетат 7:3);  $T_{пл}$  99-101 °C;  $[\alpha]_D^{25}$ : 39.3 ( $c$  0.3,  $CHCl_3$ ). ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.66 (с, 3H), 0.92 (м, 6H), 1.04 (м, 2H), 1.17 (м, 3H), 1.22 (м, 1H), 1.37 (м, 1H), 1.47 (м, 4H), 1.56 (м, 2H), 1.74 (м, 2H), 1.90 (м, 1H), 2.12 (м, 1H), 2.24 (м, 2H), 2.56 (м, 1H), 2.87 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 4.12 (д,  $J=14.3$ , 1H), 4.44 (д,  $J=14.3$ , 1H), 4.54 (д,  $J=14.3$ , 1H), 4.59 (д,  $J=14.3$ , 1H), 5.43 (с, 1H), 7.04-7.96 (м, 12H). ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.1, 156.7, 156.4, 149.0, 132.2, 132.0, 129.4, 129.2, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 126.5, 126.4, 124.2, 122.5, 122.4, 120.8 (2CH), 119.2, 119.1, 112.3, 112.2, 73.3, 62.6, 53.1, 52.0, 49.2, 47.1, 44.3, 44.2, 42.4, 38.1, 37.3, 36.6, 35.3, 34.3, 32.5, 21.7, 21.1, 20.3, 20.2, 17.0, 16.7, 15.7. ИК (KBr): 2929, 2867, 1721, 1622, 1598, 1519, 1467, 1268, 1240, 1163, 1102, 814, 745  $cm^{-1}$ . Элементный анализ (%): вычислено для  $C_{37}H_{50}N_2O_4$  C 78.68, H 7.92, N 4.08; найдено C 78.71, H 7.90, N 4.10.

**Метил (3S,4aR,4bR,8R,8aR,10aS,11S,12S)-11,12-бис((2-пиридилметил)амино)-2-изопропил-4b,8-диметил-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-декагидро-3H-3,10a-этанофенантрен-8-карбоксилат (242e)**



Аминофенол **242e** получен из имида **242e** в виде светло-желтого масла. Выход 77%;  $R_f$  0.2 (гексан/этилацетат 3:7);  $[\alpha]_D^{25}$ : 3.1 ( $c$  0.98,  $CHCl_3$ ). ЯМР  $^1H$  (400 МГц  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.56 (с, 3H), 0.82 (м, 2H), 0.93 (м, 6H), 1.07 (м, 4H), 1.25 (м, 2H), 1.35 (м, 3H), 1.43 (м, 2H), 1.60 (м, 2H), 1.90 (м, 2H), 2.13 (м, 1H), 2.26 (м, 2H), 2.55 (м, 1H), 3.58 (с, 3H), 3.75 (д,  $J=14.3$ , 1H), 3.79 (д,  $J=14.0$ , 1H), 3.83 (д,  $J=14.3$ , 1H), 3.93 (д,  $J=14.0$ , 1H), 5.34 (с, 1H), 7.06 (м, 2H), 7.30 (м, 2H), 7.54 (м, 2H), 8.42 (м, 1H), 8.47 (м, 1H). ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.3, 160.3, 159.8, 148.9, 148.7, 147.6, 136.2, 136.1, 124.4, 122.3, 122.2, 121.6, 121.5, 72.8, 64.7, 53.6, 53.1, 52.3, 51.6, 49.5, 47.0, 42.7, 37.8, 37.2, 36.6, 35.6, 34.2, 32.5, 21.8, 20.7, 20.4, 20.2, 16.9, 16.5, 15.9 м.д. ИК (KBr): 3313, 2947, 2867, 2846, 1724, 1642, 1592, 1570, 1473, 1433, 1387, 1361, 1341, 1294, 1246, 1189, 1140, 1104, 1048, 994, 847, 755, 664, 619  $cm^{-1}$ . МСВР  $[M^+]$  вычислено для  $C_{35}H_{48}O_2N_4$  556.3772, найдено 556.3762.

**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11,12-бис((2-тиофенилметил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (242*f*)**

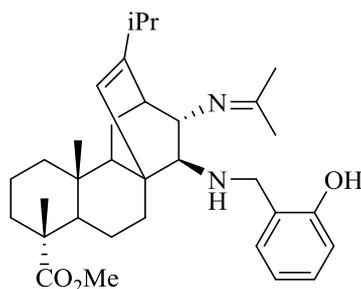


Аминофенол **242f** получен из имина **241f** в виде бесцветных кристаллов. Выход 81%;  $R_f$  0.5 (гексан/этилацетат 7:3);  $T_{пл}$  75-77 °C;  $[\alpha]_D^{25}$ : 61 ( $c$  0.5,  $CHCl_3$ ). ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.61 (с, 3H), 0.89 (м, 2H), 0.99 (м, 6H), 1.13 (м, 4H), 1.28 (м, 1H), 1.41 (м, 4H), 1.50 (м, 2H), 1.67 (м, 2H), 1.88 (м, 2H), 2.17 (м, 1H), 2.29 (м, 2H), 2.57 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.82 (д,  $J=14.3$ , 1H), 3.90 (д,  $J=14.3$ , 2H), 4.04 (д,  $J=14.3$ , 1H), 5.36 (с, 1H), 6.83-6.94 (м, 4H), 7.13-7.19 (м, 2H). ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 179.2, 147.9, 145.5, 144.3, 126.3, 126.2, 124.5, 124.5, 124.04, 124.01, 123.9, 72.1, 64.0, 53.6, 51.6, 49.4, 47.0, 45.7, 45.3, 42.7, 37.9, 37.2, 36.6, 35.6, 34.3, 32.5, 21.8, 20.8, 20.5, 20.3, 16.9, 16.6, 15.8. ИК (KBr): 3105, 3070, 2983, 2947, 2868, 2829, 1721, 1458, 1443, 1387, 1368, 1331, 1246, 1215, 1190, 1165, 1140, 1104, 1079, 851, 827, 758, 698  $cm^{-1}$ . МСВР  $[M^+]$  вычислено для  $C_{33}H_{46}O_2N_2S_2$  566.2995, найдено 566.2988.

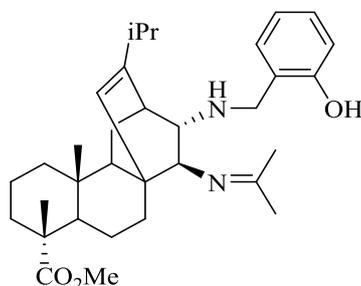
**2.4 Синтез производных диамина 240 с отличающимися друг от друга заместителями при аминогруппах**

**Синтез соединений 245 и 246 из диамина 240.**

К раствору 1.13 г (3 ммоль) амина **240** в 50 мл этанола в стеклянном реакторе с рубашкой добавляли 0.57 г (3 ммоль) моногидрата толуолсульфокислоты при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем охлаждали до -25 °C и при перемешивании добавляли раствор 0.37 г (3 ммоль) салицилового альдегида в 10 мл этанола в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при -25 °C еще 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры и добавляли 0.34 г (9 ммоль) борогидрида натрия и перемешивали 4 ч до полного исчезновения желтого цвета, растворитель упаривали. К остатку добавляли 20 мл воды и экстрагировали (3x10 мл) хлороформом. Органические экстракты объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, упаривали. После колоночной хроматографии полученного остатка на силикагеле (элюент гексан:ацетон (7:3)) и кристаллизации (гексан:ацетон (7:3)) выделили соединения **245**, **246** и **242a**.  $R_f(245)$  = 0.42,  $R_f(246)$  = 0.17,  $R_f(242a)$  = 0.56 (элюент гексан:ацетон (7:3)).

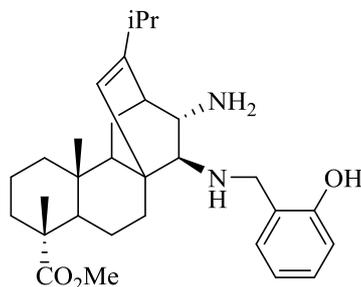


**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11-((2-гидроксибензил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-12-(пропан-2-илиденамино)-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (243)**, бесцветные кристаллы, выход 1 г (64 %). Тпл. 150-152 °С,  $[\alpha]_D^{25}$ : 34.2 (*c* 0.48, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.61 (с, 3H), 0.85 (м, 1H), 0.98-1.75 (м, 11H), 1.01 (м, 6H), 1.12 (с, 3H), 1.85 (с, 3H), 1.90 (м, 1H), 2.01 (с, 3H), 2.11 (м, 1H), 2.20 (м, 1H), 2.32 (септет, 1H), 2.54 (м, 1H), 3.00 (м, 1H), 3.64 (м, 4H), 3.70 (д, 1H, *J*=13.8 Гц), 5.38 (с, 1H), 6.70 (м, 1H), 6.78 (д, 1H, *J*=8.1 Гц), 6.84 (д, 1H, *J*=7.1 Гц), 7.11 (м, 1H). Спектр <sup>13</sup>C (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 179.2, 164.5, 158.3, 149.1, 128.6, 127.9, 124.1, 122.9, 118.7, 116.3, 73.1, 66.7, 53.1, 51.9, 49.8, 49.2, 47.1, 42.0, 39.9, 37.8, 37.3, 36.7, 34.3, 32.7, 29.5, 21.88, 21.9, 20.6, 20.5, 18.2, 17.1, 16.7, 16.0. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3421, 2954, 1719 (C=O), 1654, 1595, 1456, 1441, 1387, 1253, 754. Элементный анализ для C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, %: вычислено С 76.11; Н 9.29; N 5.38, найдено С 75.94; Н 9.18; N 5.22.

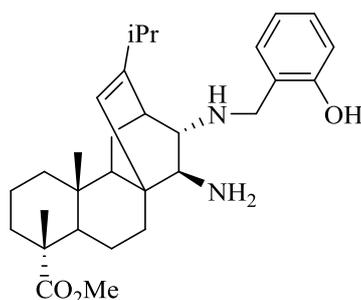


**Метил (3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-12-((2-гидроксибензил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-11-(пропан-2-илиденамино)-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (244)**. Бесцветные кристаллы, выход 0.31 г (20 %). Тпл. 109-111 °С,  $[\alpha]_D^{25}$ : -1.3 (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.64 с (с, 3H), 0.76-2.12 (м, 14H), 1.04 (м, 6H), 1.13 (с, 3H), 1.88 (с, 3H), 1.94 (с, 3H), 2.31 (м, 1H), 2.40 (септет, 1H), 2.66 (м, 1H), 2.88 (м, 1H), 3.63 (с, 3H), 3.76 (д, 1H, *J*=13.8 Гц), 3.97 (д, 1H, *J*=13.8 Гц), 5.44 (с, 1H), 6.74 (м, 1H), 6.80 (д, 1H, *J*=7.9 Гц), 6.94 (д, 1H, *J*=7.0 Гц), 7.14 (м, 1H). Спектр <sup>13</sup>C (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 179.4, 164.6, 158.2, 146.1, 128.8, 128.1, 125.6, 122.9, 119.0, 116.3, 76.1, 65.0, 54.8, 51.8, 50.8, 50.1, 47.3, 42.7, 38.0, 37.6, 36.9, 34.9, 33.5, 32.5, 29.4, 21.8, 20.8, 20.5, 20.4, 18.5, 17.1, 16.6, 16.4. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3295, 2959, 2928, 1705 (C=O), 1663 (C=N), 1591, 1475, 1458, 1377, 1249,

758. Элементный анализ для  $C_{33}H_{48}N_2O_3$ , %: вычислено С 76.11; Н 9.29; N 5.38, найдено С 75.90; Н 9.15; N 5.18.

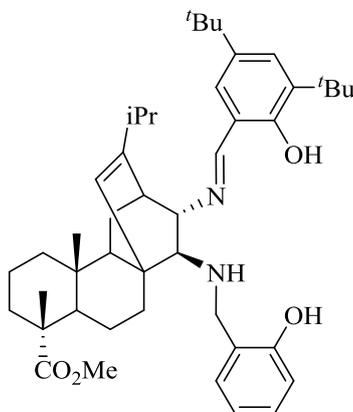


**Метил (3S,4aR,4bR,8R,8aR,10aS,11S,12S)-12-амино-11-((2-гидроксибензил)амино)-2-изопропил-4b,8-диметил-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-декагидро-3H-3,10a-этанофенантрен-8-карбоксилат (245).** Навеску кетимина **243** массой 0.5 г растворили в 10 мл этанола (96%) и упарили на роторном испарителе. Операцию повторили 3 раза. Выход 450 мг (97%), белое твердое вещество. Тпл. 72-74°C,  $[\alpha]_D^{25}$ : 25.4 (*c* 0.32,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.60 (с, 3H), 0.93-1.91 (м, 14H), 1.00 (д, 6H,  $J=6.5$  Гц), 1.12 (с, 3H), 2.10 (м, 1H), 2.34 (м, 2H), 2.55 (M, 1H), 3.64 (с, 3H), 3.82 (д, 1H,  $J=13.6$  Гц), 4.03 (д, 1H,  $J=13.6$  Гц), 5.30 (с, 1H), 6.74 (м, 1H), 6.80 (д, 1H,  $J=7.9$  Гц), 6.97 (д, 1H,  $J=7.0$  Гц), 7.13 (м, 1H). Спектр  $^{13}C$  (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 179.1, 158.2, 149.8, 128.7, 128.2, 123.0, 122.8, 118.9, 116.4, 74.1, 57.7, 53.4, 51.9, 49.5, 49.3, 47.1, 42.5, 41.1, 38.0, 37.3, 36.6, 34.2, 32.5, 21.7, 20.6, 20.5, 20.4, 17.0, 16.7, 15.8. ИК спектр,  $cm^{-1}$ : 3429, 2927, 1724 (C=O), 1589, 1472, 1257, 754. Элементный анализ для  $C_{30}H_{44}N_2O_3$ , %: вычислено С 74.96; Н 9.23; N 5.83, найдено С 74.75; Н 9.11; N 5.67.

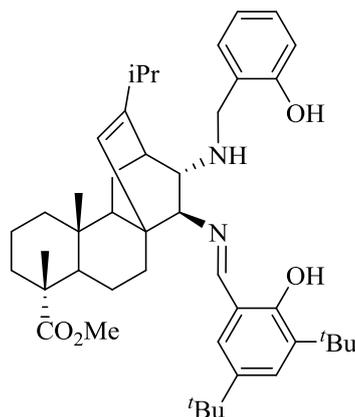


**Метил (3S,4aR,4bR,8R,8aR,10aS,11S,12S)-11-амино-12-((2-гидроксибензил)амино)-2-изопропил-4b,8-диметил-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-декагидро-3H-3,10a-этанофенантрен-8-карбоксилат (246).** Синтез проводили по методике получения амина **245** из соединения **244**. Выход 441 мг (95%), белое твердое вещество. Тпл. 64-66°C,  $[\alpha]_D^{25}$ : 10.1 (*c* 0.19,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.61 (с, 3H), 0.95-2.10 (м, 16H), 1.00 (д, 6H,  $J=6.7$  Гц), 1.13 (с, 3H), 2.31 (септет, 1H), 2.49 (м, 1H), 3.64 (м, 3H), 4.00 (с, 2H), 5.29 (с, 1H), 6.77 (м, 1H), 6.83 (д, 1H,  $J=7.9$  Гц), 6.99 (д, 1H,  $J=7.1$  Гц), 7.14 (м, 1H). Спектр  $^{13}C$  (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 179.3, 157.8, 149.2, 128.7, 128.3, 123.5, 123.4, 119.2, 116.5, 66.9, 66.8, 53.5, 51.8, 50.8, 49.5, 47.2, 43.4, 38.1, 37.3, 37.2, 36.7,

33.7, 32.5, 21.8, 21.4, 20.6, 20.5, 17.1, 16.7, 15.9. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 2928, 1724 (C=O), 1590, 1472, 1254, 754. Элементный анализ для  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$ , %: вычислено С 74.96; Н 9.23; N 5.83, найдено С 74.81; Н 9.09; N 5.71.



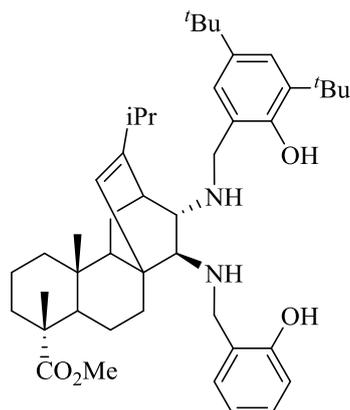
**Метил** **(3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-12-(((*E*)-3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксибензилиден)амино)-11-((2-гидроксибензил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (249)**. К раствору аминифенола **245** (0.24 г, 0.5 ммоль) в хлороформе (5 мл) добавили раствор 3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксибензальдегида (0.117 г, 0.5 ммоль) в хлороформе (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре. Хлороформ упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент гексан:ацетон (7:3)). Получили 0.25 г (72%) соединения **249** в виде светло-желтых кристаллов. Тпл. 181-183 °С,  $[\alpha]_D^{25}$ : 129.0 (*c* 0.39,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.66 (с, 3H), 1.02-1.80 (м, 12H), 1.07 (д, 6H,  $J=6.8$ ), 1.17 (с, 3H), 1.33 (с, 9H), 1.47 (с, 9H), 2.04 (м, 1H), 2.17 (м, 1H), 2.39 (септет, 1H), 2.45 (м, 1H), 2.60 (м, 1H), 3.07 (м, 1H), 3.68 (с, 3H), 3.75 (д, 1H,  $J=13.7$  Гц), 3.90 (д, 1H,  $J=13.7$  Гц), 5.47 (с, 1H), 6.70 (м, 1H), 6.82 (д, 1H,  $J=7.6$  Гц), 6.87 (д, 1H,  $J=7.3$  Гц), 7.12 (д, 1H,  $J=2.4$  Гц), 7.14 (м, 1H), 7.41 (д, 1H,  $J=2.4$  Гц), 8.41 (с, 1H), 13.45 (уш.с, 1H). Спектр  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 179.2, 165.4, 158.1, 157.8, 148.9, 140.2, 136.7, 128.8, 128.3, 127.1, 126.0, 124.3, 122.7, 119.0, 117.9, 116.4, 75.8, 72.2, 53.4, 52.0, 50.0, 49.2, 47.2, 42.3, 41.6, 38.0, 37.4, 36.7, 35.1, 34.3, 34.1, 32.7, 31.5 (3C), 29.4 (3C), 22.0, 21.9, 20.6, 20.5, 17.1, 16.8, 16.0. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 2955, 2868, 1730 (C=O), 1622, 1590, 1464, 1437, 1389, 1361, 1255, 759. Элементный анализ для  $\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_4$ , %: вычислено С 77.54; Н 9.26; N 4.02, найдено, %: С 77.37; Н 9.05; N 3.79.



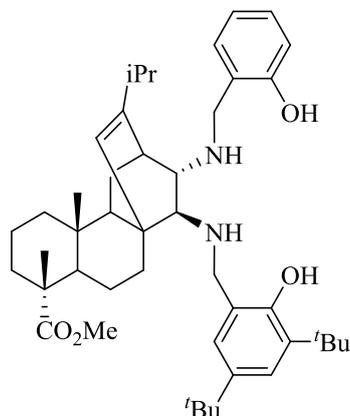
**Метил** **(3*S*,4*aR*,4*bR*,8*R*,8*aR*,10*aS*,11*S*,12*S*)-11-(((*E*)-3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксибензилиден)амино)-12-((2-гидроксибензил)амино)-2-изопропил-4*b*,8-диметил-4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-декагидро-3*H*-3,10*a*-этанофенантрен-8-карбоксилат (250)**. Иминоамин **250** получали аналогично имину **249** из соединения **246**. Выход 0.31 г (85 %), желтые кристаллы. Тпл. 129-131 °С,  $[\alpha]_D^{25}$ : 62.6 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.68 (с, 3H), 1.01-1.72 (М, 13H), 1.10 (д, 6H, *J*=6.7 Гц), 1.14 (с, 3H), 1.30 (с, 9H), 1.42 (с, 9H), 1.93 (м, 1H), 2.43 (септет, 1H), 2.56 (м, 1H), 2.66 (м, 2H), 3.63 (с, 3H), 3.84 (д, 1H, *J*=13.7 Гц), 4.00 (д, 1H, *J*=13.7 Гц), 5.50 (с, 1H), 6.74 (м, 1H), 6.85 (1H, *J*=8.0 Гц), 6.92 (д, 1H, *J*=7.4 Гц), 7.01 (м, 1H), 7.17 (м, 1H), 7.35 (м, 1H), 8.08 (с, 1H), 13.27 (уш.с, 1H). Спектр <sup>13</sup>C (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 179.3, 164.2, 158.1, 158.0, 147.4, 139.8, 136.6, 128.9, 128.2, 126.8, 126.0, 125.3, 122.9, 119.3, 117.6, 116.5, 85.5, 65.3, 53.1, 51.8, 51.5, 49.7, 47.3, 42.4, 38.2, 37.6, 37.2, 36.8, 35.1, 34.7, 34.1, 32.7, 31.5 (3C), 29.4 (3C), 21.8, 21.4, 20.7, 20.6, 17.1, 16.7, 16.1. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 2956, 2869, 1725 (C=O), 1629, 1591, 1472, 1459, 1442, 1389, 1362, 1251, 1173, 753. Элементный анализ для C<sub>45</sub>H<sub>64</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, %: вычислено найдено, %: C 77.28; H 9.12; N 3.81.

#### Методика синтеза диаминов 251-252.

В реакторе к раствору 0.35 г (0.5 ммоль) иминоамина **249** или **250** в этаноле добавляли 0.037 г (1 ммоль) борогидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре. Этанол упарили, к остатку добавили 20 мл воды и экстрагировали 3x10мл хлороформом. Органические экстракты объединили, сушили сульфатом натрия, упарили. Остаток хроматографировали на силикагеле – элюент гексан:ацетон (7:3).



**Метил** **(3S,4aR,4bR,8R,8aR,10aS,11S,12S)-12-((3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксибензил)амино)-11-((2-гидроксибензил)амино)-2-изопропил-4b,8-диметил-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-декагидро-3H-3,10a-этанофенантрен-8-карбоксилат (251)**. Получали из соединения **249**. Выход 0.29 г (83 %), бесцветные кристаллы. Тпл. 179-181 °С,  $[\alpha]_D^{25}$ : 10.3 (с 0.29, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.64 (с, 3H), 0.94 (м, 1H), 0.98 (д, 6H, *J*=5.6 Гц), 1.07 (м, 1H), 1.15 (с, 3H), 1.30 (с, 9H), 1.28-1.69 (м, 10H), 1.44 (с, 9H), 1.79 (м, 1H), 2.01 (м, 1H), 2.15 (м, 1H), 2.30 (септет, 1H), 2.41 (м, 1H), 2.75 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.85 (д, 1H, *J*=13.6 Гц), 3.92 (д, 1H, *J*=13.2 Гц), 3.98 (д, 1H, *J*=13.6 Гц), 4.07 (д, 1H, *J*=13.2 Гц), 5.38 (с, 1H), 6.76 (м, 1H), 6.82 (м, 1H, *J*=7.9 Гц), 6.94 (м, 1H), 7.05 (д, 1H, *J*=7.3 Гц), 7.16 (м, 1H), 7.25 (м, 1H). Спектр <sup>13</sup>C (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 179.1, 158.2, 154.2, 149.1, 140.8, 136.1, 128.8, 128.5, 124.2, 123.3, 123.2, 122.6, 121.8, 119.0, 116.3, 72.7, 62.8, 53.2, 52.0, 51.0, 49.4, 49.2, 47.1, 42.4, 38.1, 37.4, 36.7, 35.0, 34.9, 34.3, 34.1, 32.7, 31.6 (3C), 29.6 (3C), 21.7, 20.9, 20.5, 20.4, 17.1, 16.7, 15.7. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3306, 2948, 2863, 1729 (C=O), 1612, 1587, 1479, 1464, 1432, 1389, 1362, 1256, 1183, 876, 769. Элементный анализ для C<sub>45</sub>H<sub>66</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, %: вычислено С 77.32; Н 9.52; N 4.01, найдено С 77.16; Н 9.37; N 3.85.



**Метил** **(3S,4aR,4bR,8R,8aR,10aS,11S,12S)-11-((3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксибензил)амино)-12-((2-гидроксибензил)амино)-2-изопропил-4b,8-диметил-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-декагидро-3H-3,10a-этанофенантрен-8-карбоксилат (252)** получали из

соединения **250**. Выход 0.25 г (71 %), бесцветные кристаллы. Тпл. 113-115 °С,  $[\alpha]_D^{25}$ : 7.2 (*c* 0.24, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.63 (с, 3H), 0.95 (м, 1H), 1.01 (д, 6H, *J*=6.7 Гц), 1.06 (м, 1H), 1.14 (с, 3H), 1.19 (с, 9H), 1.28-1.70 (м, 10H), 1.41 (с, 9H), 1.82 (м, 1H), 1.96 (м, 1H), 2.17 (м, 1H), 2.33 (септет, 1H), 2.43 (м, 1H), 2.74 (м, 1H), 3.64 (с, 3H), 3.79 (д, 1H, *J*=13.2 Гц), 3.90 (д, 1H, *J*=13.4 Гц), 4.00 (д, 1H, *J*=13.2 Гц), 4.08 (д, 1H, *J*=13.2 Гц), 5.40 (с, 1H), 6.80 (м, 1H), 6.81 (м, 1H), 6.85 (д, 1H, *J*=8.0 Гц), 7.04 (д, 1H, *J*=7.2 Гц), 7.19 (м, 1H), 7.20 (м, 1H). Спектр <sup>13</sup>C (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 179.1, 157.8, 154.6, 149.0, 140.8, 136.0, 129.1, 128.4, 124.6, 123.3, 123.2, 122.7, 121.7, 119.4, 116.5, 72.0, 63.6, 53.3, 51.9, 50.4, 45.0, 49.2, 47.2, 42.4, 38.3, 37.3, 36.6, 35.6, 34.9, 34.5, 34.1, 32.7, 31.5 (3C), 29.6 (3C), 21.9, 21.3, 20.6, 20.4, 17.1, 16.8, 15.7. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3420, 2954, 1726 (C=O), 1481, 1388, 1361, 1252, 754. Элементный анализ для C<sub>45</sub>H<sub>66</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, %: вычислено C 77.32; H 9.52; N 4.01, найдено C 77.23; H 9.42; N 3.79.

## 2.4 Методики каталитических экспериментов

### Методика проведения каталитической нитроальдольной реакции.

К раствору Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (4 мг, 20 мкмоль) в 2 мл ТГФ в стеклянной вialsе добавили хиральный диамин (**242a-f**) (20 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем добавили (60 мг, 0.4 ммоль) 4-нитробензальдегида, поместили в реактор с рубашкой и термостатировали в течение 30 мин до достижения необходимой температуры (5 или -25 °С), затем к смеси добавили (0.24 г, 4 ммоль) нитрометана. Реакционную смесь выдержали необходимое время, затем растворитель упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (гексан:этилацетат = 8:2). Энантиомерный состав определяли методом ВЭЖХ на хиральной колонке.

Для записи ИК-спектров раствор катализатора упаривали на роторном испарителе: 3253, 2929, 1726, 1596, 1568, 1480, 1452, 1256, 876, 755 см<sup>-1</sup> (см. приложение рис. 39).

### Методика проведения реакции каталитического сульфоксидирования.

Асимметрическое окисление сульфидов проводили на установке для параллельного синтеза ИКА RCT basic, оборудованной платформой H 135.10 совместно с секциями для реакционных сосудов ИКА H. 135.102, в реакторах G075X-17Kit10-H объемом 2.5 мл.

#### *Приготовление раствора катализатора.*

К навеске аминофенола **242a** (17.6 или 35.2 мг) добавили раствор ацетилацетоната ванадила (7.6 мг, 0.03 ммоль) или изопропоксида ванадила (7.3 мг, 0.03 ммоль) в хлористом метиле (10 мл). Смесь перемешивали в закрытой вialsе на магнитной мешалке при 23 или 35 °С в течение нескольких часов. Условия приготовления приведены в таблице 4.

Для записи ИК-спектров раствор катализатора упаривали на роторном испарителе:

3431, 2953, 1725, 1596, 1482, 1448, 1259, 930, 755 см<sup>-1</sup> (см. приложение рис. 39).

**Таблица 4.** Условия приготовления растворов катализаторов

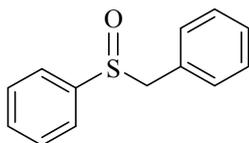
№	242a		VO(acac) <sub>2</sub>		VO(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>		Время, ч	T, °C
	n, ммоль	m, мг	n, ммоль	m, мг	n, ммоль	m, мг		
1	0.03	17.6	0.03	7.6	-	-	4; 240; 504	23
2	0.06	35.2	0.03	7.6	-	-	4; 240; 504	23
3	0.03	17.6	-	-	0.03	7.3	3; 72	23; 35

Для приготовления раствора катализатора в этаноле (или других растворителях, табл. 2-5) отбирали 1 мл раствора катализатора в хлористом метиле, приготовленного по вышеописанной методике, затем растворитель испаряли медленным потоком воздуха и к остатку добавляли 1 мл этанола (или другого растворителя, табл. 5-8). Приготовление растворов катализаторов из аминов **242b-f** в хлористом метиле проводили аналогично способу для аминофенола **242a** (№ 3, табл. 4), затем по описанной выше методике CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> замещали на этанол.

В стеклянный реактор объемом 2.5 мл, снабженный крышкой с тефлоновой прокладкой, поместили 1 мл раствора катализатора (30 мкмоль) (табл. 4) в соответствующем растворителе (табл. 5-8), добавили сульфид **253a-g** (0.3 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при заданной температуре (табл. 5-8). Затем к реакционной смеси добавили необходимое количество 35 % водного раствора пероксида водорода (табл. 5-8). Смесь выдерживали при перемешивании и заданной температуре необходимое время (табл. 5-8). Затем к реакционной смеси добавили воду (5 мл). Из водного раствора продукты экстрагировали хлороформом (3x5 мл). Объединенные органические экстракты сушили безводным сульфатом натрия, хлороформ упарили. Для расчета содержания сульфоксида **254a** и сульфона **255a** (табл. 5-7) в реакционной смеси остаток после упаривания хлороформа анализировали методом ГЖХ с использованием внутреннего стандарта (генэйкозан). Сульфоксиды **254a-g** и сульфоны **255a-g** (табл. 8) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан:этилацетат 1:1).

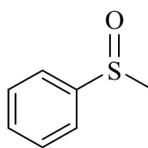
### **2.5 Спектральные данные энантимерно обогащенных нитроальдолей и сульфоксидов.**

Физико-химические характеристики полученных энантимерно обогащенных сульфоксидов **254a-g**.

**254a**

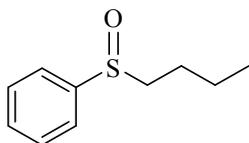
(*R*)-Бензилсульфинилбензол (**254a**): выход 71 %, ЭИ 96 % (табл. 8). ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.99 (д, 12.6, 1H), 4.09 (д, 12.5, 1H), 7.02–6.93 (м, 2H), 7.32–7.19 (м, 3H), 7.49–7.34 (м, 5H). ВЭЖХ (Chiracel OD-H, *n*-гексан/изопропанол, 90:10 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 224 нм):  $t_R(R) = 17.1$  мин,  $t_R(S) = 20.3$  мин.  $[\alpha]_D^{25}$ : +225.0 (*c* 0.43,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), лит. [99]  $[\alpha]_D^{25}$ : -164.2 (*c* 0.9, ЭИ 82 % (*S*),  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ).

(*S*)-Бензилсульфинилбензол (**254a**): выход 48 %, ЭИ 58 % (табл. 8),  $[\alpha]_D^{25}$ : -110.7 (*c* 0.34,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), лит. [99]  $[\alpha]_D^{25}$ : -164.2 (*c* 0.9, 82 % ЭИ (*S*),  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ).

**254b**

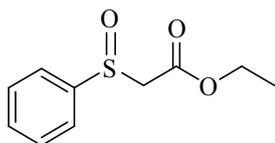
(*R*)-Метилсульфинилбензол (**254b**): выход 57 %, ЭИ 73 % (табл. 8). ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.71$  (*c*, 3H), 7.47–7.54 (м, 3H), 7.63–7.65 (м, 2H). ВЭЖХ (Chiracel AS-H, *n*-гексан/изопропанол, 50:50 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 254 нм):  $t_R(R) = 9.4$  мин,  $t_R(S) = 11.1$  мин.  $[\alpha]_D^{25}$ : +109.2 (*c* 0.13,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), лит. [99] 2)  $[\alpha]_D^{25}$ : -85.4 (*c* 0.8, ЭИ 78 % (*S*),  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ).

(*S*)-Метилсульфинилбензол (**254b**): выход 50 %, ЭИ 49 % (табл. 8),  $[\alpha]_D^{25}$ : -71.8 (*c* 0.11,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), лит. [99]  $[\alpha]_D^{25}$ : -85.4 (*c* 0.8, ЭИ 78 % (*S*),  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ).

**254c**

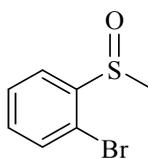
(*R*)-Бутилсульфинилбензол (**254c**): выход 40 %, ЭИ 86 % (табл. 8), ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.92 (т, 3H), 1.36–1.52 (м, 2H), 1.56–1.64 (м, 1H), 1.69–1.78 (м, 1H), 2.77–2.80 (м, 2H), 7.47–7.54 (м, 3H), 7.61–7.63 (м, 2H). ВЭЖХ (Chiracel OD-H, *n*-гексан/изопропанол, 90:10 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 254 нм):  $t_R(R) = 10.1$  мин,  $t_R(S) = 12.1$  мин.  $[\alpha]_D^{25}$ : +167.0 (*c* 0.26,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), лит. [100]  $[\alpha]_D^{25}$ : -107.2 (*c* 0.86, ЭИ 46 % (*S*),  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ).

(*S*)-Бутилсульфинилбензол (**254c**): выход 55 %, ЭИ 41 % (табл. 8),  $[\alpha]_D^{25}$ : -84.0 (*c* 0.31,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), лит. [100]  $[\alpha]_D^{25}$ : -107.2 (*c* 0.86, ЭИ 46 % (*S*),  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ).



254d

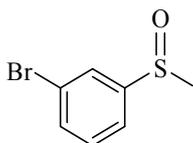
Этиловый эфир (*R*)-2-(фенилсульфинил)уксусной кислоты (**5d**): выход 49 %, ЭИ 94 % (табл. 8), ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.21 (т, 3H), 3.65 (д, 13.6 Гц, 1H), 3.84 (д, 13.6 Гц, 1H), 4.14 (м, 2H), 7.52-7.55 (м, 3H), 7.68-7.71 (м, 2H),  $[\alpha]_D^{25}$ : +192.0 (*c* 0.29,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ) (лит. [100]  $[\alpha]_D^{25}$ : -131 (*c* 1, ЭИ 90 % (*S*),  $\text{CH}_3\text{COOEt}$ )). ВЭЖХ (Chiracel OD-H, *n*-гексан/изопропанол, 90:10 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 254 нм):  $t_R(R)$  = 19.7 мин,  $t_R(S)$  = 23.0 мин.



254e

(*R*)-1-Бром-2-(метилсульфинил)бензол (**254e**): выход 90 %, ЭИ 67 % (табл. 8), ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.82 (с, 3H), 7.36-7.39 (м, 1H), 7.56-7.60 (м, 2H), 7.94-7.96 (м, 1H). ВЭЖХ (Chiracel AS-H, *n*-гексан/изопропанол, 50:50 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 254 нм):  $t_R(R)$  = 12.6 мин,  $t_R(S)$  = 14.3 мин.  $[\alpha]_D^{25}$ : 179.6 (*c* 0.48,  $\text{CHCl}_3$ ), лит. [99]  $[\alpha]_D^{25}$ : -91.7 (*c* 0.56, ЭИ 74 % (*S*), тетрагидрофуран).

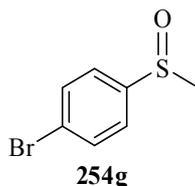
(*S*)-1-Бром-2-(метилсульфинил)бензол (**254e**): выход 86 %, ЭИ 59 % (табл. 8),  $[\alpha]_D^{25}$ : -143.4 (*c* 0.47,  $\text{CHCl}_3$ ), лит. [99]  $[\alpha]_D^{25}$ : -91.7 (*c* 0.56, ЭИ 74 % (*S*), тетрагидрофуран).



254f

(*R*)-1-Бром-3-(метилсульфинил)бензол (**254f**): выход 60 %, ЭИ 36 % (табл. 8), ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.74 (с, 3H), 7.38-7.42 (м, 1H), 7.54-7.56 (м, 1H), 7.62-7.64 (м, 1H), 7.81 (м, 1H). ВЭЖХ (Chiracel AS-H, *n*-гексан/изопропанол, 50:50 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 254 нм):  $t_R(R)$  = 12.3 мин,  $t_R(S)$  = 16.2 мин.  $[\alpha]_D^{25}$ : 50.0 (*c* 0.26,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), лит. [100]  $[\alpha]_D^{25}$ : 105.4 (*c* 1.0, ЭИ 85 % (*R*),  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ).

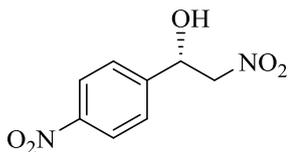
(*S*)-1-Бром-3-(метилсульфинил)бензол (**254f**): выход 58 %, ЭИ 39 % (табл. 8),  $[\alpha]_D^{25}$ : -35.2 (*c* 0.33,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), лит. [100]  $[\alpha]_D^{25}$ : 105.4 (*c* 1.0, ЭИ 85 % (*R*),  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ).



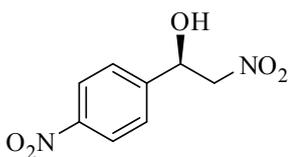
(*R*)-1-Бром-4-(метилсульфинил)бензол (**254g**): выход 59 %, ЭИ 51 % (табл. 8), ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.71 (с, 3H), 7.51–7.54 (д, 8,5 Гц, 2H), 7.66–7.69 (д, 8,5 Гц, 2H). ВЭЖХ (Chiracel AS-H, *n*-гексан/изопропанол, 50:50 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 254 нм):  $t_R(R) = 11.4$  мин,  $t_R(S) = 13.4$  мин.  $[\alpha]_D^{25}$ : +60.6 (с 0.41,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), (лит. [99]  $[\alpha]_D^{25}$ : -64.0 (с 1.1, ЭИ 74 % (*S*),  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ )).

(*S*)-1-Бром-4-(метилсульфинил)бензол (**254g**): выход 48 %, ЭИ 57 % (табл. 8),  $[\alpha]_D^{25}$ : -50.0 (с 0.31,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ), лит. [99]  $[\alpha]_D^{25}$ : -64.0 (с 1.1, ЭИ 74 % (*S*),  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ )).

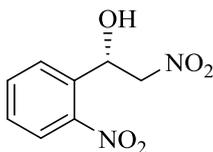
Физико-химические характеристики полученных энантиомерно обогащенных нитроспиртов **259а-о**.



(*S*)-1-(4-Нитрофенил)-2-нитроэтанол (**259а**): Выход 95%, ЭИ 77%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, *n*-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_R(\text{minor}) = 13.79$ ,  $t_R(\text{major}) = 16.89$ .  $[\alpha]_D^{25}$ : +31.0 (с 0.3  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), (лит.  $[\alpha]_D^{25}$ : -31.6 (с 1.05,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 78% (*R*) [101]).  $^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.21 (ш.с., 1H), 4.56–4.58 (м, 2H), 5.58 (м, 1H), 7.61 (д,  $J = 8.0$ , 2H), 8.25 (д,  $J = 8.0$ , 2H).

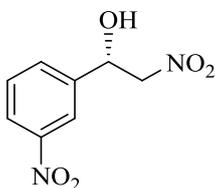


(*R*)-1-(4-Нитрофенил)-2-нитроэтанол (**259а**): Выход 35%, ЭИ 44%,  $[\alpha]_D^{25}$ : -12.5 (с 0.2  $\text{CHCl}_3$ ), (лит.  $[\alpha]_D^{25}$ : -31.6 (с 1.05,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 78% (*R*) [101]).

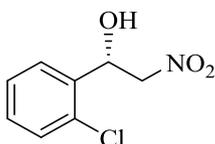


(*S*)-1-(2-Нитрофенил)-2-нитроэтанол (**259b**): Выход 82%, ЭИ 83%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, *n*-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_R(\text{minor}) = 9.08$ ,  $t_R(\text{major}) = 9.89$ .  $[\alpha]_D^{25}$ : -191.1 (с 0.25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), (лит.  $[\alpha]_D^{25}$ : +227.1 (с 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 89% (*R*)).

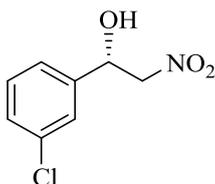
[101]).  $^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.33 (ш.с., 1H), 4.51 (дд,  $J = 14.0, 9.1$ , 1H), 4.85 (дд,  $J = 13.7, 2.2$ , 1H), 6.03 (дд,  $J = 9.1, 2.2$ , 1H), 7.54 (дт,  $J = 8.4, 1.4$ , 1H), 7.73 (дт,  $J = 7.8, 1.4$ , 1H), 7.94 (дд,  $J = 7.8, 1.4$ , 1H), 8.06 (дд,  $J = 8.4, 1.4$ , 1H);



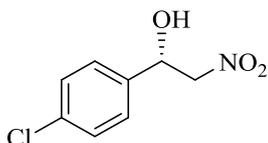
**(S)-1-(3-Нитрофенил)-2-нитроэтанол (259c):** Выход 88%, ЭИ 81%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 13.35$ ,  $t_{\text{R}}(\text{major}) = 14.91$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +30.8 ( $c$  0.42,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), (лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -52.5 ( $c$  5.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 75% (R) [102])).  $^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.53 (ш.с., 1H), 4.63 (м, 2H), 5.57-5.61 (м, 1H), 7.66-7.58 (т,  $J = 8.1$ , 1H), 7.75 (м, 1H), 8.17-8.20 (м, 1H), 8.30 (т,  $J = 1.9$ , 1H),.



**(S)-1-(2-Хлорфенил)-2-нитроэтанол (259d):** Выход 75%, ЭИ 56%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 95:5 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 13.00$ ,  $t_{\text{R}}(\text{major}) = 13.77$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +30.8 ( $c$  1.02,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), (лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +44.2 ( $c$  0.46,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 76% (S) [103])).  $^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.02 (ш.с., 1H), 4.44 (дд,  $J = 13.7, 9.7$ , 1H), 4.65 (дд,  $J = 13.7, 2.4$ , 1H), 5.83 (дд,  $J = 9.7, 2.2$ , 1H), 7.26-7.38 (м, 3H), 7.65 (дд,  $J = 7.53, 1.9$ , 1H),.

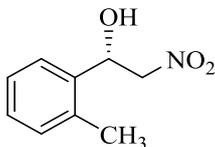


**(S)-1-(3-Хлорфенил)-2-нитроэтанол (259e):** Выход 82%, ЭИ 58%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.40$ ,  $t_{\text{R}}(\text{major}) = 9.73$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +37.1 ( $c$  0.18,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), (лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -60.1 ( $c$  4.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 90% (R) [102])).  $^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.77 (ш.с., 1H), 4.44-4.58 (м, 2H), 5.48 (дд,  $J = 9.0, 3.5$ , 1H), 7.23-7.31 (м, 3H), 7.39 (с, 1H).

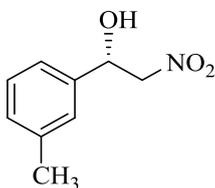


**(S)-1-(4-Хлорфенил)-2-нитроэтанол (259f):** Выход 82%, ЭИ 56%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 216 нм):  $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.36$ ,

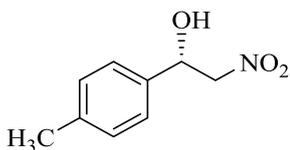
$t_R(\text{major}) = 10.05$ .  $[\alpha]_D^{25}$ : +18.4 (*c* 0.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (лит.  $[\alpha]_D^{25}$ : -20.4 (*c* 4.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ЭИ 91% (*R*) [102]).  
<sup>1</sup>ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 4.44–4.57 (м, 2H), 5.42 (м, 1H), 7.30–7.37 (м, 4H).



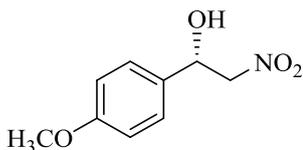
**(S)-1-(2-Метилфенил)-2-нитроэтанол (259g):** Выход 63%, ЭИ 70%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_R(\text{minor}) = 7.27$ ,  $t_R(\text{major}) = 9.57$ .  $[\alpha]_D^{25}$ : +37.8 (*c* 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (лит.  $[\alpha]_D^{25}$ : -50.1 (*c* 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ЭИ 93% (*R*) [101]).  
<sup>1</sup>ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 2.36 (с, 3H), 2.93 (ш.с., 1H), 4.40 (м, 1H), 4.51 (м, 1H), 5.64 (м, 1H), 7.15-7.18 (м, 1H), 7.23-7.25 (м, 2H), 7.49 (м, 1H).



**(S)-1-(3-Метилфенил)-2-нитроэтанол (259h):** Выход 79%, ЭИ 52%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_R(\text{minor}) = 7.53$ ,  $t_R(\text{major}) = 8.16$ .  $[\alpha]_D^{25}$ : +21.3 (*c* 0.35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (лит.  $[\alpha]_D^{25}$ : -37.4 (*c* 4.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ЭИ 95% (*R*) [102]).  
<sup>1</sup>ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7.27 (т, *J* = 7.5, 1H), 7.14-7.20 (м, 3H), 5.40 (м, 1H), 4.55-4.61 (дд, *J* = 13.2, 9.7, 1H), 4.46-4.50 (дд, *J* = 13.2, 3.1, 1H), 2.89 (с, 1H).

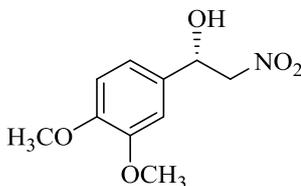


**(S)-1-(4-Метилфенил)-2-нитроэтанол (259i):** Выход 80%, ЭИ 46%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_R(\text{minor}) = 8.79$ ,  $t_R(\text{major}) = 10.68$ .  $[\alpha]_D^{25}$ : +16.1 (*c* 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (лит.  $[\alpha]_D^{25}$ : -26.8 (*c* 4.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ЭИ 93% (*R*) [102]).  
<sup>1</sup>ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (с, 1H), 2.90 (ш.с., 1H), 4.46 (м, 1H), 4.58 (м, 1H), 5.38 (м, 1H), 7.19 (д, *J* = 8.0, 1H), 7.26 (д, *J* = 8.0, 1H).

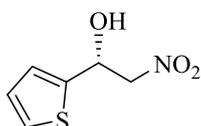


**(S)-1-(4-Метоксифенил)-2-нитроэтанол (259j):** Выход 72%, ЭИ 51%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 220 нм):  $t_R(\text{minor}) = 11.79$ ,  $t_R(\text{major}) = 14.41$ .  $[\alpha]_D^{25}$ : +23.4 (*c* 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (лит.  $[\alpha]_D^{25}$ : +33.8 (*c* 1.02, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ЭИ 82% (*S*) [103]).

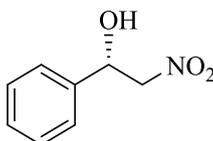
$^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.76 (ш.с., 1H), 3.79 (с, 3H), 4.44–4.61 (м, 2H), 5.40 (дд,  $J = 9.5, 2.8$ , 1H), 6.90 (д,  $J = 8.7$ , 2H), 7.30 (д,  $J = 8.7$ , 2H).



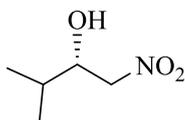
**(S)-1-(3,4-Диметоксифенил)-2-нитроэтанол (259k):** Выход 68%, ЭИ 46%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 17.88$ ,  $t_{\text{R}}(\text{major}) = 23.04$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +15.1 (с 0.2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), (лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +28.1 (с 1.2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 82% (S) [103]).  $^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.86 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 4.47 (м, 1H), 4.60 (м, 1H), 5.39 (м, 1H), 6.85 (м, 1H), 6.90 (м, 2H).



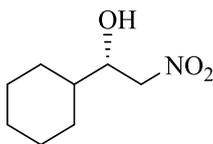
**(R)-1-(2-Тиофенил)-2-нитроэтанол (259l):** Выход 84%, ЭИ 40%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 230 нм):  $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 9.31$ ,  $t_{\text{R}}(\text{major}) = 10.03$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +17.6 (с 0.4,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), (лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -46.5 (с 4.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 91% (S) [102]).  $^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.04 (с, 1H), 4.57-4.61 (дд,  $J = 13.4, 3.2$ , 1H), 4.67-4.73 (дд,  $J = 13.4, 9.3$ , 1H), 5.70 (д,  $J = 9.0$ , 1H), 6.99-7.01 (м, 1H), 7.04-7.06 (м, 1H), 7.31-7.33 (м, 1H).



**(S)-1-Фенил-2-нитроэтанол (259m):** Выход 65%, ЭИ 48%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 85:15 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.65$ ,  $t_{\text{R}}(\text{major}) = 9.61$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +18.9 (с 0.3,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), (лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +19.3 (с 0.48,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 50% (S) [103] [3]).  $^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.08 (ш.с., 1H), 4.46–4.59 (м, 2H), 5.40 (м, 1H), 7.37 (м, 5H).



**(S)-1-Нитро-3-метилбутанол-2 (259n):** Выход 6%, ЭИ 25%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 97:3 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 15.09$ ,  $t_{\text{R}}(\text{major}) = 16.37$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : +7.3 (с 0.05,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), (лит.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -30.6 (с 0.69,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ЭИ 99% (R) [104]).  $^1\text{ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (м, 6H), 1.76 (м, 1H), 2.61 (д,  $J = 4.4$ , 1H), 4.08 (м, 1H), 4.35-4.53 (м, 2H).



**(S)-1-Циклогексил-2-нитроэтанол (259o):** Выход 7%, ЭИ 18%, ВЭЖХ (Chiracel OD-H, н-гексан/изопропанол, 97:3 (по объему), 1 мл/мин, 25 °С, 210 нм):  $t_R(\text{minor}) = 15.85$ ,  $t_R(\text{major}) = 16.64$ .  $[\alpha]_D^{25}$ : +3.2 (*c* 0.05, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (лит.  $[\alpha]_D^{25}$ : -18.3 (*c* 0.56, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ЭИ 98% (*R*) [103]). <sup>1</sup>ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.95-1.22 (м, 5H), 1.39 (м, 1H), 1.58-1.78 (м, 5H), 2.98 (м, 1H), 4.03 (м, 1H), 4.41 (м, 2H).

### Глава 3. Синтез дитерпеновых лигандов для металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций.

На основе данных, представленных в литературном обзоре, можно сделать вывод, что для синтеза хиральных лигандов металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций оптимальным подходом является использование природных соединений в качестве исходного сырья. Этому способствует разнообразие хиральных остовов, их доступность получения из возобновляемого сырья. Важным условием для применения природных соединений для синтеза хиральных катализаторов является их энантиомерная чистота и наличие не менее двух хиральных центров. Все дело в том, что для разделения энантиомеров необходимо использовать какую-либо хиральную среду: либо получать диастереомерные производные, либо использовать хроматографию на хиральной неподвижной фазе (это реализовано в хиральном варианте ГЖХ или ВЭЖХ). Все эти способы имеют весьма высокую себестоимость. Если в стартовом соединении (для синтеза хиральных лигандов) присутствует более одного хирального центра, то при проведении какой-либо трансформации образуется смесь диастереомеров. В таком случае, во-первых, содержание диастереомеров в реакционной смеси будет различным, т.е. не будет эквимольной смеси (как в случае энантиомеров). Во-вторых, физико-химические свойства диастереомеров различны, следовательно, их смеси можно разделять на отдельные стереоизомеры обычными препаративными методами (перегонка, кристаллизация, осаждение и т.д.) без привлечения хиральных реагентов. Таким образом, среди природных соединений, удовлетворяющих этим требованиям, лучше всего подходят терпены и алкалоиды. Многие из них содержат большое количество хиральных центров, они достаточно доступны, энантио- и диастереомерно чисты.

Из природных источников терпенов большого внимания заслуживают сосновая живица и канифоль, основными компонентами которых являются смоляные кислоты (левопимаровая, абиетиновая, дегидроабиетиновая кислоты). Среди указанных кислот особое внимание привлекает левопимаровая кислота (**231**), которая является основным компонентом сосновой живицы. И хотя со временем или при кислотном катализе она изомеризуется в абиетиновую кислоту (**232**), обратное превращение реализуется при нагревании (схема 4). Более того, левопимаровая кислота является единственным *цис*-диеном из всех смоляных кислот, следовательно, только она может вступать в реакцию Дильса-Альдера с активными диенофилами. Таким образом, учитывая данные, приведенные в литературном обзоре, и общие сведения о синтезе хиральных лигандов, можно сделать вывод, что сосновая живица является подходящим сырьем, содержащим стартовое соединение для получения хиральных лигандов металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций.

Анализ структур катализаторов асимметрических реакций сульфоксидирования и нитроальдольной реакции показывает, что во многих структурах хиральных лигандов металлокомплексов встречается остов *транс*-1,2-диамина, из которого взаимодействием с альдегидами получают *бис*-имины, которые в свою очередь восстанавливаются в тетрагидросаленовые производные.

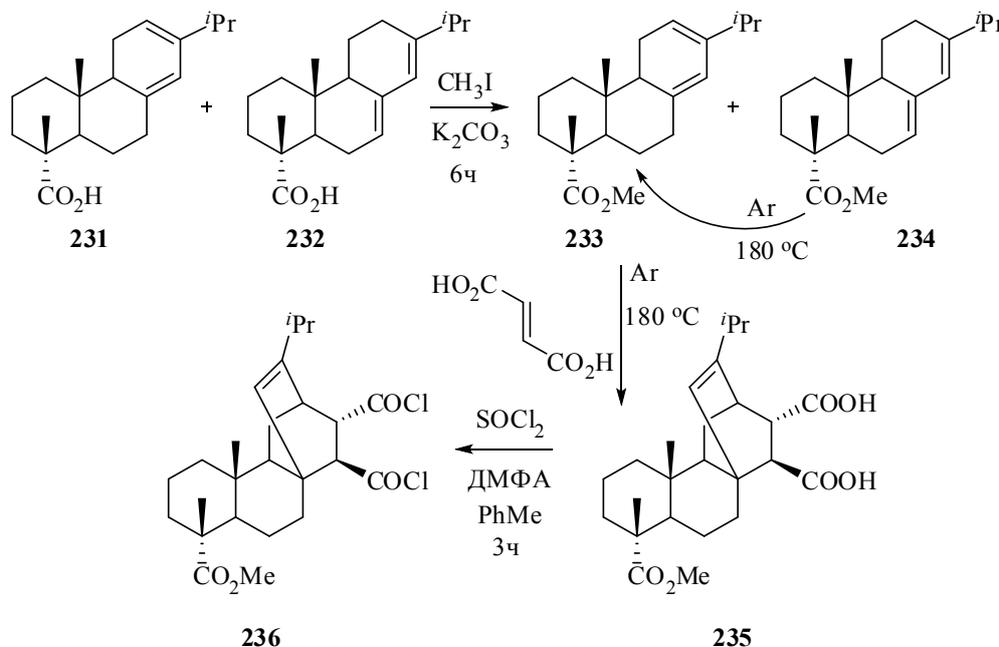


Схема 4. Синтез дихлорангидрида метилового эфира фумаропимаровой кислоты **236**.

Выбор тетрагидросаленовых лигандов для катализаторов асимметрических реакций обусловлен тем, что они обладают следующими преимуществами перед другими типами лигандов:

- возможность создания библиотеки производных с широким набором функциональных групп;

- они не подвергаются гидролизу (в отличие от иминов);

- имеется возможность получать производные с разными заместителями у атомов азота.

Как было показано в обзоре (глава 1) проведение реакций сульфоксидирования и конденсации альдегидов с нитрометаном в присутствии асимметрических катализаторов позволяет получать практически важные фармакологические агенты. В связи с этим исследование активности и энантиоселективности металлокомплексов ванадия и меди с лигандами дитерпенового ряда являются перспективными.

### 3.1 Синтез метилового эфира фумаропимаровой кислоты (235) из исходного природного сырья – сосновой живицы.

Как уже было указано выше, сосновая живица является исходным сырьем для синтеза тетрагидросалицилиденов. Она на 75-95% состоит из смеси смоляных кислот абиетинового типа – трициклических диеновых дитерпенов, содержащих одну карбоксильную группу и претерпевающих взаимопревращения при нагревании или в присутствии кислотных катализаторов. Левопимаровая кислота (**231**) - одна из кислот абиетинового типа, составляющая 30-50 % от сосновой живицы (схема 4). Она является *цис*-диеном и легко вступает в реакцию Дильса-Альдера с активированными диенофилами уже при комнатной температуре [105]. При этом с течением времени или в присутствии кислотных агентов левопимаровая кислота **231** изомеризуется в абиетиновую **232** (схема 4). Другие кислоты абиетинового ряда образуют те же аддукты Дильса-Альдера при температурах более 150-180 °С, после *in situ* изомеризации в левопимаровую кислоту **231** [105]. Это является важным преимуществом использования данного сырья, поскольку примеси изомерных смоляных кислот не только не мешают проведению реакции Дильса-Альдера, но и в процессе диенового синтеза могут превращаться в левопимаровую кислоту увеличивая выход целевого аддукта [106]. Строение продуктов присоединения фумаровой к левопимаровой кислоте хорошо изучено [105,107]. Эта реакция протекает с высокой стереоселективностью и, вследствие значительной разницы в растворимости образующихся диастереомеров, основной продукт легко отделяется при кристаллизации как от минорных изомеров, так и от непрореагировавших компонентов исходного сырья. Это является существенным преимуществом, поскольку за одну стадию проводится две операции: получение продукта и его выделение из исходного сырья простой операцией фильтрования. Стоит отдельно подчеркнуть, что живица является сложной многокомпонентной смесью, но в реакцию Дильса-Альдера вступает только левопимаровая кислота, при этом целевой продукт легко отделяется в энантио- и диастереомерно чистом виде.

На второй стадии синтеза из фумаропимаровой кислоты через реакцию Курциуса можно получить производное, содержащее *транс*-1,2-диамин, однако в исходной левопимаровой кислоте изначально есть одна карбоксильная группа, которая также будет претерпевать превращение в аминогруппу. Для того, чтобы исключить образование триамина, карбоксильную группу левопимаровой кислоты защитили, превратив в сложный эфир - исходная сосновая живица была метилирована по Кляйзену с выходом 94% (схема 4). Для этого смесь смоляных кислот (живицу) метилировали йодистым метилом при кипячении с обратным холодильником в абсолютном ацетоне. В качестве основания в данной реакции использовали безводный карбонат калия. Таким образом, в результате реакции нуклеофильного замещения

после обработки реакционной смеси были выделены сырые метиловые эфиры смоляных кислот, которые далее использовали без предварительной очистки. На следующей стадии в результате нагревания смеси метиловых эфиров смоляных кислот, содержащей в качестве основных компонентов метиллевопимарат и метилабиетат, с фумаровой кислотой был получен монометиловый эфир трехосновной фумаропимаровой кислоты **235** (схема 4).

Ранее в работе [108] уже был описан синтез данного производного. Диастереомерно чистая фумаропимаровая кислота была выделена из реакционной смеси кристаллизацией. Последовательная обработка реакционной смеси диэтиловым эфиром и перекристаллизация выпавшего осадка из метанола приводит к выделению индивидуального продукта **235** в количестве до 50 г из 100 г живицы. Полученный таким образом монометиловый эфир фумаропимаровой кислоты является индивидуальным соединением, что подтверждается наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  только одного набора сигналов. Отдельно стоит отметить, что описанный синтез являлся не только стадией синтеза метилового эфира фумаропимаровой кислоты. Кроме этого, реакция Дильса-Альдера еще и является способом выделения и очистки метилового эфира фумаропимаровой кислоты **235**. Это стало возможным благодаря тому, что остатки фумаровой кислоты легко отмываются кипящей водой, а исходные метиловые эфиры смоляных кислот легко растворяются в неполярных растворителях.

Таким образом, из сосновой живицы в результате двухстадийного синтеза был получен энантио- и диастереомерно чистый метиловый эфир фумаропимаровой кислоты, содержащий остов *транс*-1,2-дикислоты.

### **3.2 Синтез производных метилового эфира фумаропимаровой кислоты: диамина (240), диизоцианата (238) и тетрагидросалицилиденов (242a-f).**

Превращение двух карбоксильных групп метилового эфира фумаропимаровой кислоты (**235**) в две аминогруппы происходит в результате проведения перегруппировки Курциуса. Важной особенностью данной реакции является то, что в результате происходит сохранение конфигурации всех хиральных центров и, следовательно, эта трансформация является стереоспецифичной [109]. Кроме того, этот метод позволяет получить из 1,2-дикарбоновой кислоты 1,2-диамин, в котором, в случае кислоты (**235**), оба атома азота будут находиться непосредственно при асимметрических атомах углерода. Из дикислоты **235** при взаимодействии с хлористым тиоилом с добавкой катализатора - ДМФА (17 мольн %) получили промежуточный дихлорангидрид **236** (схема 4). Ввиду его высокой реакционной способности его не выделяли в чистом виде, а использовали без дополнительной очистки. В ИК-спектре сырого дихлорангидрида **236** наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний

хлорангидридов 1810 и 1788  $\text{cm}^{-1}$ , а также полоса поглощения валентных колебаний сложноэфирной группы 1728  $\text{cm}^{-1}$ .

Взаимодействие сырого хлорангидрида **236** с азидом натрия в присутствии катализатора межфазного переноса (Аликват 336, Aliquat® 336) в двухфазной системе (вода-толуол) привело к образованию промежуточного диазида **237** (схема 5). Данное соединение чрезвычайно неустойчиво и легко разлагается при небольшом нагревании с выделением большого количества тепла и газа (азот), по этой причине его не выделяли в индивидуальном виде, а использовали в растворе толуола. При очень осторожном термическом разложении полученного сырого диазида **237** в результате перегруппировки Курциуса образовался диизоцианат **238**, на что указывает наличие в ИК-спектре продукта реакции полосы поглощения изоцианатных групп 2240  $\text{cm}^{-1}$ . Кроме того, образование производного **238** подтверждается исчезновением в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  двух сигналов карбоксильных групп кислоты **235** в области 178 м.д. и появлением двух сигналов изоцианатных групп в области 122 м.д.

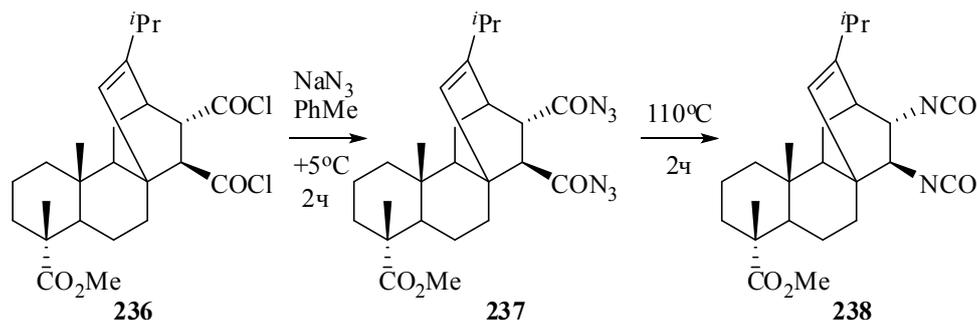


Схема 5. Синтез диизоцианата метилового эфира фумаропимаровой кислоты **238**.

Гидролиз изоцианата **238** при кипячении в двухфазной системе толуол-соляная кислота (конц.) в течение 2 ч приводит к выделению диоксида углерода и выпадению хлопьевидного осадка гидрохлорида **239**, который отфильтровали из реакционной смеси (схема 6). Для выделения амина **240** в виде свободного основания к водному раствору гидрохлорида амина **239** медленно добавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Из полученных данных физико-химического анализа амина **240** следует, что нагревание изоцианата **238** в концентрированной соляной кислоте в течение 3 ч не привело к гидролизу сложноэфирной группы. Её присутствие в соединении **240** подтверждается наличием полосы валентных колебаний карбонильной группы сложного эфира 1725  $\text{cm}^{-1}$  в ИК-спектре и синглета метильной группы сложного эфира при 3.63 м.д. и синглета этиленового протона 5.27 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Подтверждение конфигурации хиральных центров следует из констант спин-спинового взаимодействия атомов водорода углеродов при атомах азота (2.3 Гц и 2Гц). Учитывая

уравнение Карплуса, получается, что угол между ними около  $110^\circ$ . Образование диамина также подтверждается отсутствием в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  изоцианатных групп. Присутствие аминогрупп при атомах углерода подтверждается смещением сигналов этих атомов в слабое поле в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **240** (66.3 и 59.1 м.д.) по сравнению со спектром исходной кислоты **235** (56.57 и 50.8 м.д.). Также в спектре диамина **240** отсутствуют характерные сигналы двух карбоксильных групп, наблюдаемые в спектре кислоты **235** в области 177-178 м.д. В ИК-спектре амина **240** наблюдаются полосы валентных  $3308\text{ см}^{-1}$  и деформационных колебаний  $1600\text{ см}^{-1}$  свободной аминогруппы [110].

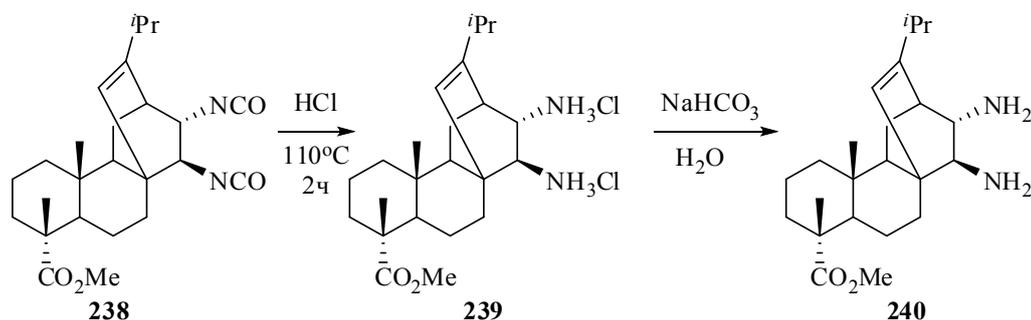


Схема 6. Схема синтеза диамина **240**.

Отметим, что если проводить четырехстадийное превращение метилового эфира фумаропимаровой кислоты **235** в *транс*-1,2-диамин **240** через перегруппировку Курциуса *one pot* без выделения промежуточных продуктов (дихлорангидрид, диазид и диизоцианат), то выход диамина составляет 78%.

Заключительные стадии синтеза потенциальных тетрадентатных лигандов **242a-f** заключались в конденсации амина **240** с рядом ароматических альдегидов и восстановлении образовавшихся иминов **241a-f** (схема 7). Образование иминов подтверждается наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов 2-х ядер протона альдиминовой группы в области 8 м.д (рис. П1). Таким образом, из стартового соединения – метилового эфира фумаропимаровой кислоты был осуществлен синтез *транс*-1,2-диамина и его производных **242a-f**. Строение данных соединений подтверждено комплексом физико-химических исследований. По материалам, изложенным в данном разделе, опубликовано 3 работы [111-113].

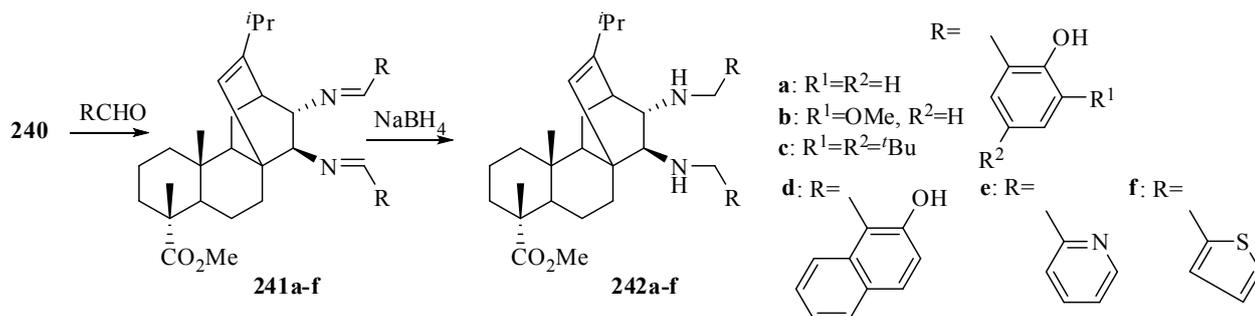


Схема 7. Схема синтеза диаминов **242a-f**.

### 3.3 Синтез тетрагидросалицилиденов с различными заместителями у атомов азота.

Для исследования возможности получения хиральных энантиомеров нитроальдолей противоположной конфигурации с использованием изомерных катализаторов на основе остова амина **240** были синтезированы тетрагидросалицилидены с разными заместителями при атомах азота. Для синтеза из диамина **240** аналогов бисаминофенолов **242** со стерически отличающимися друг от друга заместителями при двух аминогруппах мы использовали стратегию последовательного получения моноазометиновых производных с разными альдегидами и их последующего восстановления. Синтез  $C_2$ -симметричных диаминов с различающимися заместителями у двух атомов азота, например, производных *транс*-1,2-циклогександиамина, описан в литературе. Он осуществляется путем последовательного блокирования одной из аминогрупп с образованием *трет*-бутоксикарбонильного производного, моногидрохлорида или монотозилата, взаимодействием свободной аминогруппы с 1 эквивалентом альдегида, восстановлением альдимины и удалением защитной группы. На следующих стадиях проводят реакцию с 1 эквивалентом другого альдегида и восстанавливают аминимин с получением целевого диамина, содержащего разные заместители у двух атомов азота. Существенным является то, что выход целевого диамина снижается с 65 до 22–25%, если на первой стадии не прибегать к защите одной из аминогрупп [120]. В настоящей работе блокировка взаимодействия с альдегидом одной из аминогрупп была проведена через образование соли монотозилата. Используемый *транс*-1,2-диамин **240** не является  $C_2$ -симметричным, поэтому его взаимодействие с 1 эквивалентом альдегида приводит к образованию смеси двух изомерных аминиминов, а при введении различных фенольных заместителей в аминогруппы соединения **240** образуются два *бис*-аминофенола.

Для оценки влияния защитной группы на выход целевых продуктов был проведен синтез аминов **245** и **246** без получения монотозилатов диамина **240** (схема 8). Смесь диаминов **245** и **246** была получена *one pot* из соединения **240** в результате обработки раствора диамина **240** в

этаноле с 1 эквивалентом салицилового альдегида при  $-25^{\circ}\text{C}$  с последующим восстановлением, образовавшейся смеси промежуточных аминокетиминов боргидридом натрия при комнатной температуре. Индивидуальные соединения **245** и **246** выделяли из реакционной смеси колоночной хроматографией, при этом использование в качестве элюента смеси гексан:этилацетат:триэтиламин (70:30:1) не привело к разделению изомеров **245** и **246**. В то же время было обнаружено, что кроме аминов **245** и **246**, содержащих салициловый заместитель только при одной из аминогрупп, также образуется до 28% дизамещенного *бис*-аминофенола **242a**.

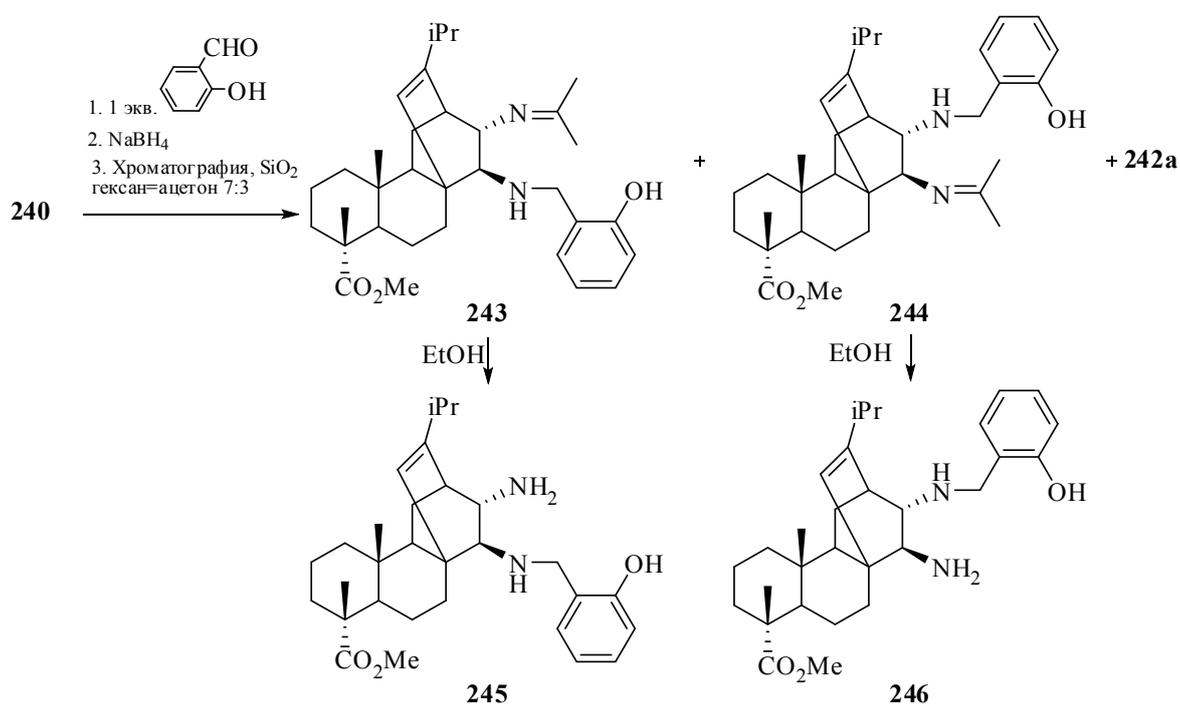


Схема 8. Схема синтеза диаминов **245-246**.

В результате скрининга смесей растворителей было найдено, что подходящим элюентом для хроматографического разделения аминов **245** и **246** является смесь гексан:ацетон (7:3). Выделенные соединения **245** и **246** дополнительно очищали кристаллизацией из смеси гексан:ацетон (7:3). Отсутствие примесей в полученных продуктах было установлено на основе анализа методом ТСХ, однако в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  наряду с набором сигналов, соответствующих моносалицилдиаминам **245** и **246**, наблюдался второй набор сигналов побочного продукта в соответствующем спектре. Анализ данных спектроскопии указанных образцов ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  показал, что второй набор сигналов принадлежит аминокетиминам **243** и **244** соответственно, что подтверждается присутствием в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналов атомов углерода при 18, 28 и 164 м.д. Наиболее вероятно образование кетиминов **243** и **244** происходит

в результате взаимодействия аминов **245** и **246** с ацетоном во время хроматографического разделения и кристаллизации. При подготовке образцов для записи спектров ЯМР (растворении в хлороформе с последующим упариванием для удаления остатка растворителей) происходит частичное разрушение кетиминов **243** и **244** с образованием аминов **245** и **246**, чем и объясняется наличие двойного набора сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  этих образцов. Спектры ЯМР кристаллов, выпавших из раствора (в смеси гексан:ацетон) аминов **245** и **246** и не подвергавшихся процедуре растворения в хлороформе с упариванием растворителя, демонстрируют один набор сигналов индивидуальных аминоиминов **243** и **244** в каждом случае. При растворении аминоиминов **243** и **244** в этаноле с последующим упариванием происходит полный гидролиз кетиминов с образованием индивидуальных диаминов **245** и **246** соответственно с выходами 93–95%.

Эти исследования позволили разработать методику процедуры выделения и очистки индивидуальных изомерных моноаминофенолов **245** и **246**, включающую в себя хроматографическое разделение на колонке с использованием в качестве элюента смеси гексан:ацетон (7:3), кристаллизацию из смеси растворителей такого же состава и гидролиз полученных соединений этанолом.

На следующем этапе после разработки способа синтеза и методики выделения моносалицилдиаминов **245** и **246** было исследовано влияние блокировки одной из аминогрупп диамина **240** перед реакцией с салициловым альдегидом на снижение выхода побочного бис-аминофенола **242a** (схема 9). Так, предварительная обработка раствора диамина **240** в этаноле 1 эквивалентом толуолсульфокислоты при  $-25^\circ\text{C}$  позволила снизить выход побочного бис-аминофенола **242a** с 28 до 2–5%. Данный подход с использованием толуолсульфокислоты в качестве блокирующей аминогруппу реагента позволил разработать воспроизводимый метод синтеза моноаминов **243** и **244** с выходами 60–64% и 19–20% соответственно.

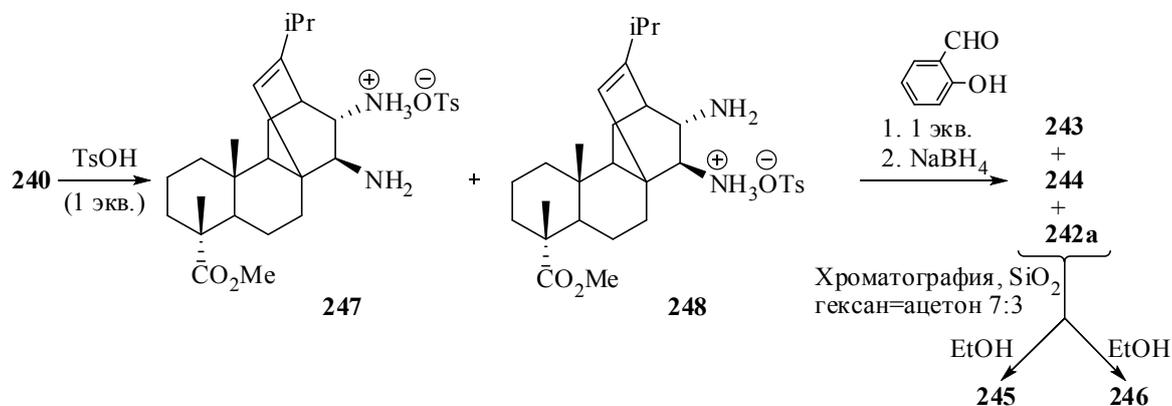


Схема 9. Схема синтеза диаминов **245-246**.

Иминоамины **249** и **250** были получены взаимодействием диаминов **245** и **246** с 3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксибензальдегидом с выходами 72 и 85% соответственно (схема 10). Образование иминогруппы в соединениях **249** и **250** подтверждается наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала синглета иминового протона в области 8.1–8.4 м.д., сигналов двух ароматических протонов 7.0–7.1 и 7.3–7.4 м.д. и двух синглетов 18 протонов *трет*-бутильных групп в области 1.3–1.5 м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются характерные сигналы иминовых атомов углерода в области 164 м.д. и интенсивные сигналы двух *трет*-бутильных групп в области 29–31 м.д. После восстановления иминовых связей соединений **249** и **250** борогидридом натрия были выделены изомерные *бис*-аминофенолы **251** и **252** с выходами 71–83%. Строение синтезированных новых диаминов **251** и **252** подтверждено данными физико-химических исследований и изложено в работе [114].

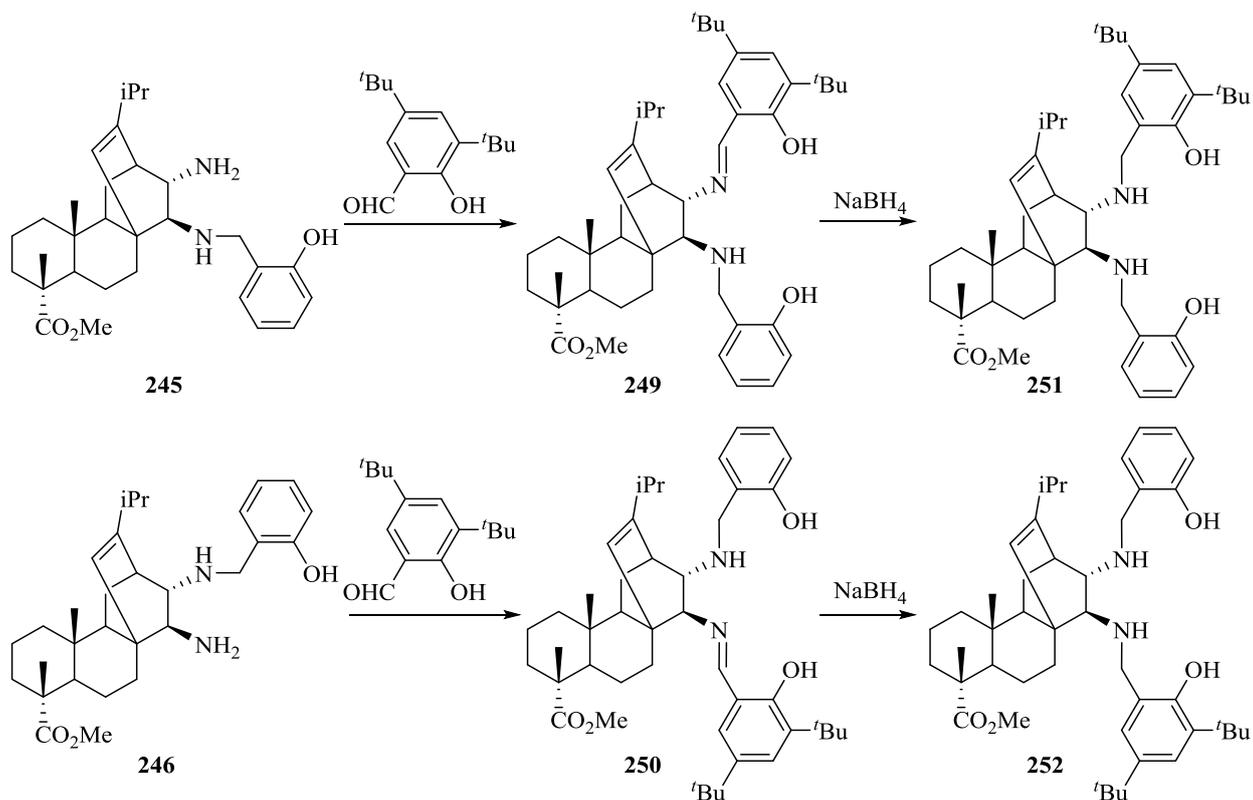


Схема 10. Схема синтеза диаминов **251-252**.

В результате была предложена и реализована схема синтеза полифункциональных производных левопимаровой кислоты. Данную главу, посвященную синтезу полидентатных лигандов для металлокомплексных катализаторов, условно можно разделить на следующие части по получению следующих ключевых соединений: метиловый эфир фумаропимаровой

кислоты, *транс*-1,2-диамин, синтез тетрагидросалицилиденов с одинаковыми с одинаковыми (**242a-f**) так и с разными (**251-252**) заместителями у атомов азота. Среди отдельных результатов можно выделить следующие.

1. Стадия диенового синтеза между метиловыми эфирами смоляных кислот и фумаровой кислотой является не только способом получения метилового эфира фумаропимаровой кислоты, но и методом выделения лишь одного из возможных стереоизомеров этого ключевого соединения из полученной реакционной среды. Это является весомым преимуществом и реализуется из-за того, что продукт реакции очень сильно отличается по физико-химическим свойствам от исходных и побочных соединений и, следовательно, позволяет использовать исходное сырье – сосновую живицу или канифоль без дополнительной очистки.

2. Показано, что после отработки и оптимизации методик выделения, очистки и характеристики новых соединений, разработанный метод получения *транс*-1,2-диамина из левопимаровой кислоты применим для препаративного синтеза и его масштабирования.

3. Методами физико-химического анализа установлено строение всех новых полученных соединений и показано, что все синтезированные производные левопимаровой кислоты являются энантио- и диастереомерно чистыми.

4. В разделе получения тетрагидросаленовых производных фумаропимаровой кислоты было показано, что их можно выделить с высокими выходами с использованием доступных альдегидов разного строения.

5. С учетом литературных данных с использованием метода защитных групп из диамина **240** был разработан и реализован способ синтеза изомерных монозамещенных диаминов **245-246**.

6. Найдены условия разделения изомерных монозамещенных диаминов **245-246** с использованием метода препаративной хроматографии. Показано, что во время хроматографии целевые амины **245-246** образуют кетимины **243-244** с ацетоном, которые легко разделяются на хроматографической колонке с последующей очисткой кристаллизацией.

7. Продемонстрирована возможность на остове одного диастереомера – метилового эфира фумаропимаровой кислоты - получения азотсодержащих производных для несимметричного *транс*-1,2-диамина **240** как с одинаковыми (**242a-f**) так и с разными (**251-252**) заместителями у атомов азота.

8. В процессе выполнения настоящей работы получено 22 новых соединения, строение которых полностью подтверждено комплексом методов физико-химического анализа.

## Глава 4. Исследование активности и энантиоселективности металлокомплексов с производными левопимаровой кислоты в реакции окисления прохиральных сульфидов.

### 4.1 Синтез и исследование каталитических систем.

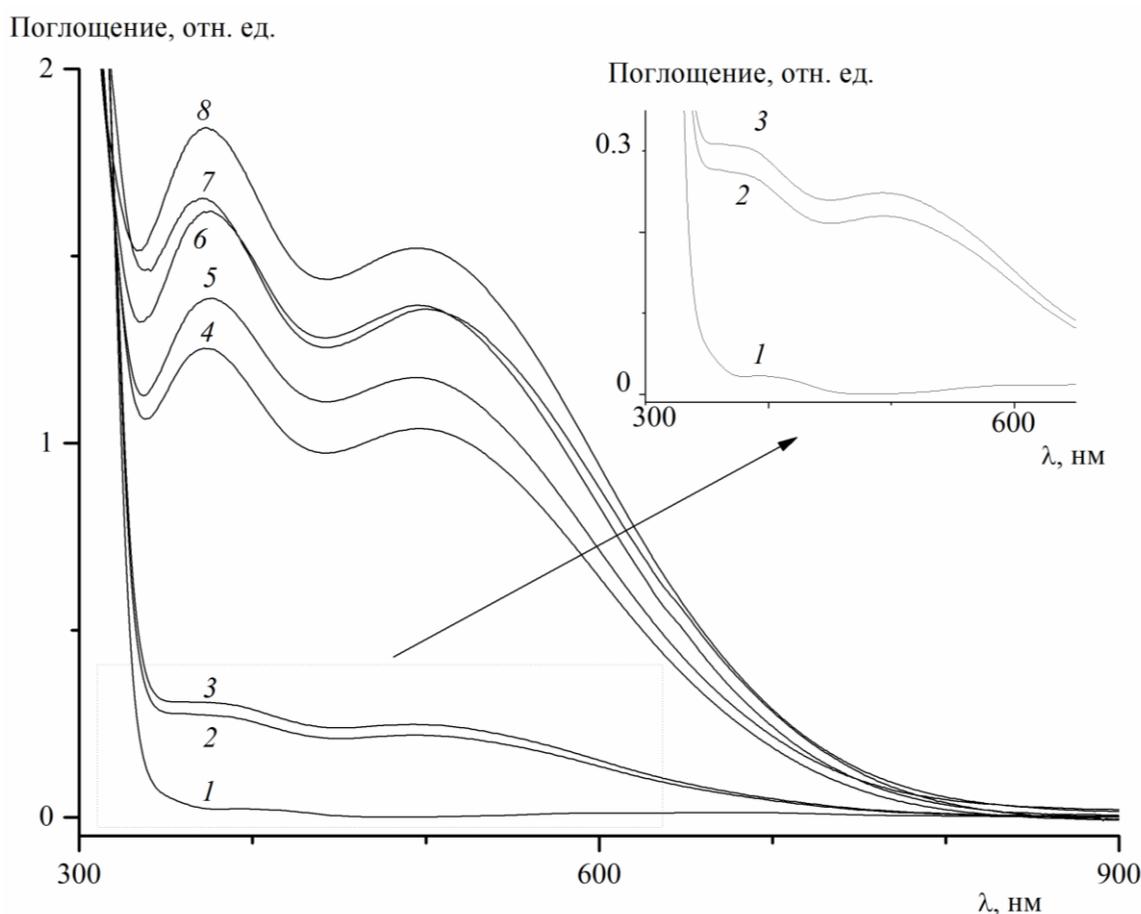
Как было указано в литературном обзоре, хиральные сульфоксиды являются важными производными, которые находят применение не только в медицине, но и в других областях. Таким образом, разработка новых катализаторов процессов окисления прохиральных сульфидов в сульфоксиды является актуальной не только из-за их востребованности, но и потому что для разных субстратов во многих случаях необходимо разрабатывать индивидуальные каталитические системы. Для этого была изучена возможность применения аминов **242a-f** в качестве лигандов ванадиевых катализаторов в реакции получения энантиомерно обогащенных сульфоксидов. Результаты данных исследований опубликованы в работе [115].

В качестве катализаторов реакции сульфоксидирования используются как комплексы ванадия(IV), так и комплексы ванадия(V) [48, 116]. Известно, что для синтеза катализаторов без выделения индивидуальных комплексов ванадия с тридентатными имидами используется от 1 до 2 экв. лиганда на 1 экв. ацетилацетоната ванадила [21, 25, 36]. По-видимому, избыток лиганда необходим для смещения равновесия в сторону образования ванадий-иминовых комплексов. Для получения комплекса  $[V^{+4}(\mathbf{242a})]$  смесь  $VO(acac)_2$  и **242a** в хлористом метиле перемешивали в инертной атмосфере (аргон) в течение нескольких часов. Однако цвет раствора не изменился, что может свидетельствовать о том, что образования комплекса  $[V^{+4}(\mathbf{242a})]$  не произошло, поэтому были проведены эксперименты для синтеза соединений ванадия(V). Известно, что салановые комплексы ванадия(V) образуются из комплексов ванадия(IV) при окислении кислородом воздуха или используя исходное соединение V(V) [44, 117]. Комплексы ванадия(V) получали из  $VO(acac)_2$  и **242a** (табл. 4) при перемешивании в хлористом метиле на воздухе. Через 4 ч цвет растворов изменился с сине-зеленого до красно-фиолетового, что свидетельствует об образовании комплекса V(V).

В электронных спектрах полученных растворов комплексов в хлористом метиле в видимой области присутствуют полосы поглощения при 375 нм и 494 нм (рис. 35), интенсивность которых растет при увеличении времени выдержки до 21 дня. Известно, что данные сигналы в спектрах характерны для салановых комплексов ванадия в степени окисления +5, тогда как для ванадия(IV) характерными являются полосы 550-600 нм [44]. Как видно из рис. 35, для комплекса  $VO(acac)_2/\mathbf{242a}$  интенсивность сигналов (2-7, рис. 35) увеличивается на протяжении десятков дней, что свидетельствует о низкой скорости образования целевого

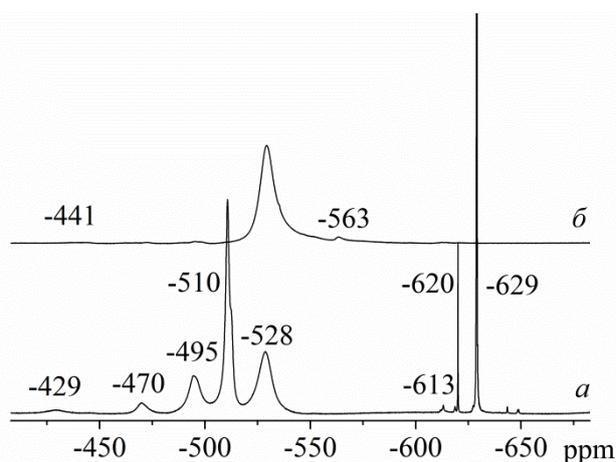
комплекса ванадия(V), по-видимому, связанной с медленной стадией окисления  $V^{+4}$  в  $V^{+5}$  кислородом воздуха [44].

Для увеличения скорости реакции образования комплекса ацетилацетонат ванадила заменили на изопророксид ванадила, в котором ванадий уже находится в степени окисления +5. После смешивания аминофенола **242a** с изопророксидом ванадила ( $[\mathbf{242a}]:[\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3] = 1$ , № 3, табл. 4) цвет раствора сразу изменился на красно-коричневый. Через 3 ч после добавления изопророксида ванадила к раствору аминофенола **242a** в хлористом метилена в спектре ЯМР  $^{51}\text{V}$  полученной реакционной смеси наблюдается сложный набор сигналов комплексов ванадия (-429, -470, -495, -510, -528, -613, -620 м.д.), в том числе исходного изопророксида ванадила при -629 м.д. [118] (рис. 36а).



**Рис. 35.** Электронные спектры поглощения растворов полученных комплексов ванадия с лигандом **242a** в хлористом метилена (табл. 1): 1 – ацетилацетонат ванадила;  $[\mathbf{242a}]:[\text{VO}(\text{асас})_2] = 1$  (№ 1, табл. 1), 2 – 4 ч, 4 – 240 ч, 6 – 504 ч;  $[\mathbf{242a}]:[\text{VO}(\text{асас})_2] = 2$  (№ 2, табл. 1), 3 – 4 ч, 5 – 240 ч, 7 – 504 ч;  $[\mathbf{242a}]:[\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3] = 1$  (№ 3, табл. 1), 8 – 72 ч.

После выдержки реакционной смеси при 35 °С в течение 3 дней, в спектре ЯМР  $^{51}\text{V}$  наблюдаются выраженный сигнал при -528 м.д., соответствующий основному продукту комплексообразования, и сигналы с низкой интенсивностью при -441, -471, -496, -563 и -612 м.д., соответствующие минорным продуктам (рис. 36б). В электронных спектрах полученного через 3 дня раствора комплекса  $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3/242\text{a}$  (№ 3, табл. 4) (коэффициенты экстинкции:  $5567 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  (375 нм) и  $4583 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  (495 нм)) поглощение больше, чем в спектрах комплексов, полученных из ацетилацетоната ванадила (рис. 35). Кроме того, образование комплекса подтверждается присутствием в ИК-спектре полосы поглощения валентных колебаний ( $\text{V}=\text{O}$ )  $930 \text{ cm}^{-1}$ , что согласуется с литературными данными [44] (см. приложение рис. 39). Таким образом, на примере лиганда **242a** показано, что использование изопропоксида ванадила позволяет за 3 дня получить раствор катализатора, содержащий преимущественно один металлокомплекс в качестве основного продукта. В связи с этим в дальнейших исследованиях катализаторы сульфоксидирования синтезировали с использованием  $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  по вышеописанной методике.



**Рис. 36.** ЯМР  $^{51}\text{V}$  спектры раствора комплекса, полученного из  $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  и **242a**: *a* - через 3 ч, *б* – через 72 ч.

#### 4.2 Исследование активности и энантиоселективности полученных катализаторов.

Для исследований асимметрической индукции металлокомплексных катализаторов ванадия с лигандами дитерпенового ряда в качестве модельного субстрата был выбран бензилфенилсульфид **253a** (схема 11), а в качестве окислителя - 35 % (масс.) водный раствор пероксида водорода.

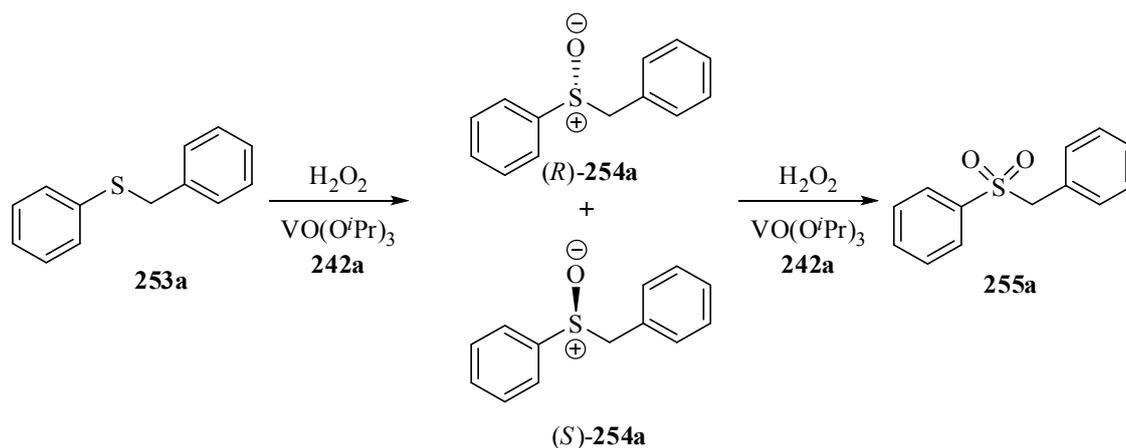


Схема 11. Схема окисления бензилфенилсульфида **253a**.

#### 4.2.1 Исследование влияния растворителя.

Известно, что высокие значения энантиомерного избытка сульфоксида в асимметрическом окислении сульфидов достигаются при использовании хлорсодержащих растворителей (дихлорэтана, хлористого метилена и хлороформа)[21, 36], а также толуола [19, 36, 42]. Отметим, что в более ранних исследованиях в некоторых случаях энантиомерный избыток был выше в кислородсодержащих растворителях, например, в ацетоне или ТГФ [119]. В работе [23] было установлено, что добавление к хлористому метиленту соразстворителя метанола приводит к увеличению ЭИ сульфоксида. Тем не менее, в работе [120] отмечено, что использование протонных растворителей, в частности спиртов, для проведения реакции окисления приводило к рацемической смеси или низким значениям ЭИ сульфоксидов. Несмотря на то, что в целом энантиомерный избыток сульфоксидов выше в среде хлоруглеводородов, предпочтительнее использовать экологически безопасные растворители. В связи с этим было изучено влияние растворителей различной природы на выходы асимметрического окисления бензилфенилсульфида (**253a**) пероксидом водорода при 0 °С в присутствии комплекса ванадия с лигандом **242a** (схема 11).

Полученные данные (табл. 5) указывают на то, что растворитель, в котором проводят реакцию окисления, влияет на конфигурацию образующегося бензилфенилсульфоксида. Так, в слабополярных растворителях (толуол и галогенированные углеводороды) образовался *S*-энантиомер **254a** (№ 1-3, табл. 5), а в растворителях, содержащих донорные атомы (кислород или азот), получен *R*-бензилфенилсульфоксид **254a** (№ 4-10, табл. 5). Примеры таких изменений конфигурации сульфоксида при смене типа растворителя в реакции каталитического окисления прохиральных сульфидов в литературе не найдены. Как правило, для синтеза того или другого энантиомера необходимо использовать металлокомплексы с другими лигандами. Например, *R*- или *S*-сульфоксиды образуются в результате V(V)-катализируемого окисления этил-2-

нафтилсульфида с применением полученных из 3-экзо-аминоизоборнеола и 3-эндо-аминоборнеола - диастереомерных салицилиденовых лигандов с противоположной конфигурацией асимметрических центров [42]. В нашем случае при окислении бензилфенилсульфида **253a** в присутствии комплекса ванадия с лигандом **242a** растворитель влияет не только на конфигурацию преобладающего сульфоксида, но и на энантиоселективность. Более высокие значения ЭИ были получены для реакций в спиртах (№ 8-10, табл. 5), причем лучший результат среди них был получен в этаноле (№ 10, табл. 5).

**Таблица 5.** Исследование влияния растворителей в реакции окисления бензилфенилсульфида **253a** пероксидом водорода в присутствии комплекса ванадия(V) с лигандом **242a**.

Условия:  $[253a]_0 = 0.3M$ ,  $[253a]:[H_2O_2]:[VO(O^iPr)_3]:[242a] = 100:145:1:1$ ,  $T = 0\text{ }^\circ C$ , 60 ч.

№	Растворитель	Выход <b>254a</b> , %	Выход <b>255a</b> , %	ЭИ <b>254a</b> , % ( <i>R</i> или <i>S</i> )
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	32	40( <i>S</i> )
2	CHCl <sub>3</sub>	68	29	27( <i>S</i> )
3	PhCH <sub>3</sub>	47	36	9( <i>S</i> )
4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	60	25	12( <i>R</i> )
5	EtOAc	50	34	5( <i>R</i> )
6	CH <sub>3</sub> CN	70	28	8( <i>R</i> )
7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	66	29	24( <i>R</i> )
8	<i>i</i> -PrOH	61	38	49( <i>R</i> )
9	CH <sub>3</sub> OH	58	40	55( <i>R</i> )
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	60	40	76( <i>R</i> )
11*	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	58	34	45( <i>S</i> )

\* $[253a]:[H_2O_2]:[VO(O^iPr)_3]:[242a] = 100:145:0.5:0.5$

Обнаруженный эффект влияния растворителя на конфигурацию преобладающего продукта реакции, по-видимому, обусловлен его способностью координироваться к атому ванадия в каталитическом комплексе. В условиях катализа комплексом ванадия с дитерпеновым лигандом **242a** в толуоле и хлорированных углеводородах, которые не участвуют в формировании каталитически активного интермедиата, преимущественно

образуется *S*-бензилфенилсульфоксид. (*R*)-Бензилфенилсульфоксид является преобладающим в кислород- и азотсодержащих растворителях, предположительно играющих роль дополнительного лиганда в каталитически активном металлокомплексе.

#### 4.2.2 Исследование активности и энантиоселективности полученных катализаторов с разными лигандами.

Исследование асимметрической индукции лигандов **242a-f** с различными типами ароматических заместителей при атомах азота в составе комплексов ванадия(V) показало, что наилучшей стереоселективностью обладает катализатор с лигандом **242a** с наименее объемными заместителями в ароматическом кольце (№ 1, табл. 6). Увеличение объемной структуры функциональных групп в лиганде снижает энантиоселективность катализатора. Использование соединений **242e** и **242f** (схема 5), не содержащих гидроксидароматические группы, приводит к образованию почти рацемических сульфоксидов (№ 5-6, табл. 6). Объяснением отсутствия стереоселективности в данных случаях может являться то, что амины **242e** и **242f** не образуют комплексы с ионом ванадия(V).

**Таблица 6.** Окисление бензилфенилсульфида (**4a**) пероксидом водорода в присутствии комплекса ванадия(V) с аминами **242a-f**.

Условия:  $[253a]_0 = 0.3M$ ,  $[253a]:[H_2O_2]:[VO(O^iPr)_3]:[242a-f] = 100:145:1:1$ ,  $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ , 60 ч. Растворитель  $C_2H_5OH$ .

№	Диамин	Выход <b>254a</b> , %	Выход <b>255a</b> , %	ЭИ <b>254a</b> , % (R или S)
1	<b>242a</b>	60	40	76( <i>R</i> )
2	<b>242b</b>	68	32	32( <i>R</i> )
3	<b>242c</b>	61	38	13( <i>R</i> )
4	<b>242d</b>	61	38	8( <i>R</i> )
5	<b>242e</b>	73	19	2( <i>S</i> )
6	<b>242f</b>	72	27	2( <i>R</i> )

#### 4.2.3 Оптимизация условий каталитического окисления сульфидов.

Из данных, приведенных в таблице 5 видно, что природа растворителя не оказывает существенного влияния на выход сульфоксида **254a**. Результаты изучения влияния строения катализаторов, полученных *in situ* на основе комплексов ванадия(V), на выход и селективность образования продукта реакции, проводимой в этаноле, приведены в таблице 7. В случае

использования только изопропоксида ванадия (без хирального лиганда) сульфоксид и сульфон получены с выходами 58 и 42 % (№ 2, табл. 7), а в присутствии комплекса ванадия с аминифенолом **242a** – с выходами 60 и 40 % (№ 10, табл. 7) соответственно.

**Таблица 7.** Оптимизация условий окисления бензилфенилсульфида **4a** пероксидом водорода в присутствии комплекса ванадия(V) с лигандом **3a**.

Условия:  $[253a]_0 = 0.3M$ , растворитель этанол,  $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ , 60 ч.

№	$[253a]:[H_2O_2]:[VO(O'Pr)_3]:[242a]$	Выход <b>254a</b> , %	Выход <b>255a</b> , %	ЭИ <b>254a</b> , % (R или S)
1	100:145:0:0	<5	0	-
2	100:145:1:0	58	42	-
3	100:145:0:1	<5	0	0
4	100:125:0.5:0.5	83	17	67(R)
5	100:145:0.5:0.5	78	22	68(R)
6	100:160:0.5:0.5	65	34	67(R)
7	100:125:1:1	80	20	68(R)
8	100:155:1:1	50	50	72(R)
9*	100:145:1:1	58	42	68(R)
10**	100:145:1:1	84	15	52(R)
11	100:145:1.5:1.5	60	40	76(R)
12	100:145:2:2	56	44	74(R)
13***	100:145:0.5:0.5	76	1	0
14****	100:145:0.5:0.5	69	31	0

\*  $[253a]_0 = 0.15\text{ M}$ ; \*\*  $[253a]_0 = 0.6\text{ M}$ ; \*\*\* окислитель - *трет*-бутилгидропероксид;  
\*\*\*\* окислитель - кумилгидропероксид.

При этом в отсутствие соединений ванадия (№ 1 и 3, табл. 7) реакция практически не протекает, а органокаталитический вариант реакции не реализуется (№ 3, табл. 7). Невысокие значения выходов сульфоксида **254a** (табл. 7) в изучаемых условиях вызваны его дальнейшим окислением в соответствующий сульфон, сопровождающимся кинетическим разделением. Это

подтверждается данными, полученными при варьировании количества пероксида водорода (при неизменных загрузках катализатора 1 % и 0.5 %). Увеличение соотношения  $[H_2O_2]:[253a]$  с 1.25 до 1.6 (№ 4, 6-8, табл. 7) приводит к снижению выхода сульфоксида с 80-83 % до 50-65 %. Увеличение загрузки катализатора до 2 % (№ 12, табл. 7) также незначительно снижает выход сульфоксида за счет образования сульфона. На энантиоселективность окисления количество пероксида водорода оказывает меньшее влияние. В экспериментах с 1 % катализатора максимальное значение ЭИ получено при соотношении  $[H_2O_2]:[253a] = 1.45$  (№ 10, табл. 7). При неизменном соотношении  $[H_2O_2]:[253a] = 1.45$  также наблюдается снижение энантиомерного избытка сульфоксида **5a** при самой низкой (0.5 %, № 5, табл. 7) и самой высокой загрузках (2 %, № 12 табл. 7) катализатора, а максимальное значение достигается при 1-1.5 мольн. % (ЭИ 76 %, № 10, табл. 5, № 11, табл. 7).

Увеличение концентрации субстрата с 0.3 М до 0.6 М приводит к неожиданному результату - селективность образования сульфоксида увеличивается с 60 до 84 %, но ЭИ уменьшается с 76 до 52 % (№ 10, табл. 7). Напротив, уменьшение концентрации субстрата с 0.3 М до 0.15 М практически не влияет на выход сульфоксида, но немного снижается энантиоселективность образования продукта с 76 до 68 % (№ 9, табл. 7). Использование других окислителей (*трет*-бутилгидропероксид (№ 13) и кумилгидропероксид (№ 14, табл. 7) приводит к образованию рацемических сульфоксидов, что, по-видимому, связано с разрушением хирального катализатора и образованием неорганического дипероксокомплекса ванадила.

#### 4.2.4 Скрининг субстратов в реакции сульфоксидирования в присутствии катализатора ванадия(V) с лигандом **242a**.

Изучение субстратоселективности каталитической системы  $VO(O^iPr)_3/242a$  в реакции энантиоселективного сульфоксидирования водным раствором пероксида водорода проводили с использованием сульфидов **253a-g** (схема 12) с ароматическими и алифатическими заместителями в двух типах растворителей (этаноле и хлористом метиле).

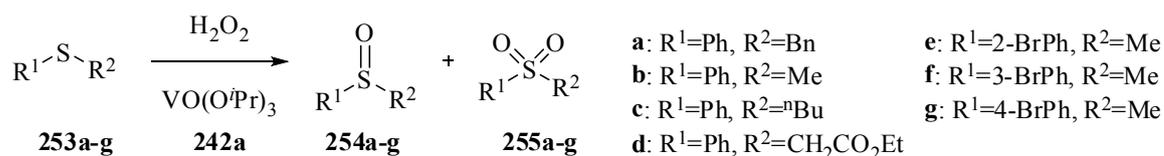


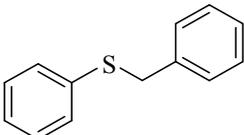
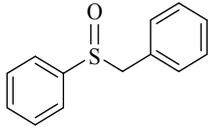
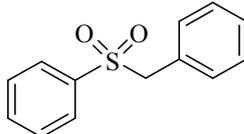
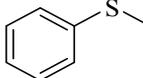
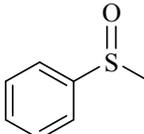
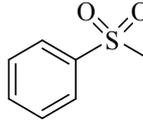
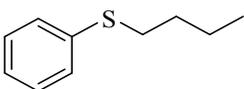
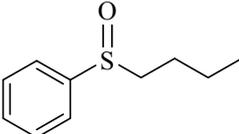
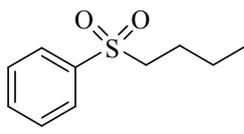
Схема 12. Схема окисления прохиральных сульфидов **253a-g**.

В присутствии комплекса ванадия(V) с лигандом **242a** реакция окисления сульфидов различных структурных типов в этаноле протекает с образованием *R*-сульфоксидов, тогда как в

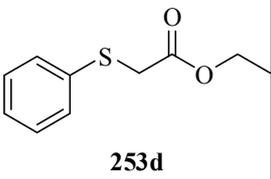
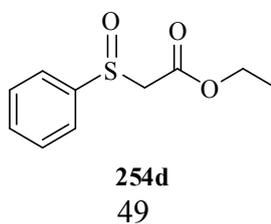
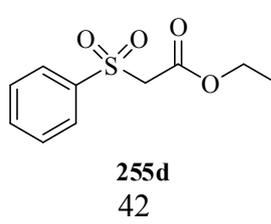
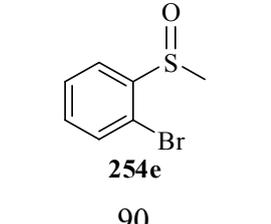
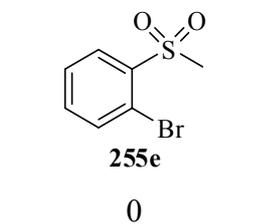
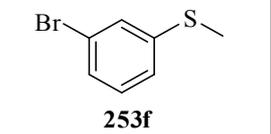
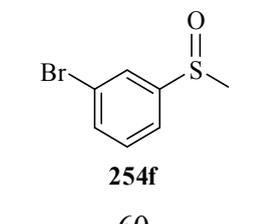
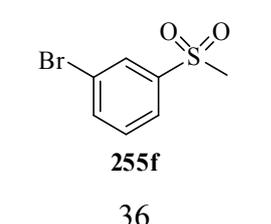
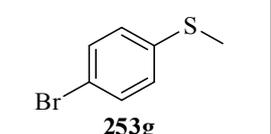
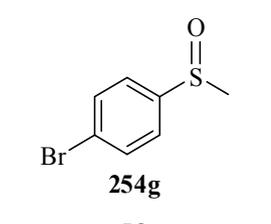
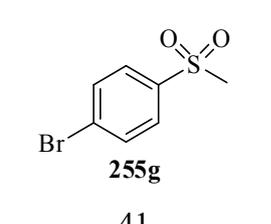
хлористом метиле приводит к *S*-энантиомерам. Исключение составляет этиловой эфир фенилтиогликолевой кислоты, продуктом окисления которого как в этаноле, так и хлористом метиле является *R*-сульфоксид (№ 7-8, табл. 8). По-видимому, данный субстрат или его сульфоксид координируется к иону ванадия как бидентатный лиганд, что обеспечивает одинаковую конфигурацию активного каталитического комплекса вне зависимости от растворителя, в котором проводится окисление.

**Таблица 8.** Окисление сульфидов **253a-g** различного строения пероксидом водорода в присутствии комплекса ванадия(V) с лигандом **242a**.

Условия:  $[253a-g]_0 = 0.3M$ ,  $[253a-g]:[H_2O_2]:[VO(O^iPr)_3]:[242a] = 100:145:1:1$ ,  $T = -25\text{ }^\circ C$ , 336 часов.

№	Субстрат	Растворитель	Выход продуктов, %		ЭИ сульфоксида, % ( <i>R</i> или <i>S</i> )
			Сульфоксид	Сульфон	
1	 <b>253a</b>	EtOH	 <b>254a</b> 71	 <b>255a</b> 26	96( <i>R</i> )
2		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	44	58( <i>S</i> )
3	 <b>253b</b>	EtOH	 <b>254b</b> 57	 <b>255b</b> 41	73( <i>R</i> )
4		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	41	49( <i>S</i> )
5	 <b>253c</b>	EtOH	 <b>254c</b> 40	 <b>255c</b> 45	86( <i>R</i> )
6		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55	42	41( <i>S</i> )

продолжение таблицы 8

№	Субстрат	Растворитель	Выход продуктов, %		ЭИ сульфоксида, % ( <i>R</i> или <i>S</i> )
			Сульфоксид	Сульфон	
7	 253d	EtOH	 254d 49	 255d 42	94( <i>R</i> )
8		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	28	0	34( <i>R</i> )
9	 253e	EtOH	 254e 90	 255e 0	67( <i>R</i> )
10		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	86	0	59( <i>S</i> )
11	 253f	EtOH	 254f 60	 255f 36	51( <i>R</i> )
12		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	58	30	39( <i>S</i> )
13	 253g	EtOH	 254g 59	 255g 41	51( <i>R</i> )
14		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	43	57( <i>S</i> )

Как следует из данных, представленных в таблице 8, в обоих используемых растворителях ЭИ сульфоксидов **254a-g** в значительной степени зависит от пространственного размера заместителей при атоме серы субстрата. При этом почти во всех случаях в этаноле энантиоселективность катализатора выше, чем в хлористом метиле, на основании этого можно предположить, что этиловый спирт координируется к иону ванадия, создавая

дополнительную стереодифференциацию. Основной вклад в энантиоселективность сульфоксидирования в этаноле, по-видимому, вносят объемы как алифатического (табл. 8, № 1, 3, 5, 7), так и ароматического (табл. 8, № 3, 9, 11, 13) заместителей при атоме серы в субстрате. В хлористом метиле наряду со стерическим фактором на энантиоселективность реакции, возможно, оказывает влияние и электронный эффект заместителя в ароматическом кольце субстрата, что можно заключить из результатов окисления производных тиоанизолов (табл. 8, № 4, 10, 12, 14).

Стерическое окружение атома серы в субстрате также влияет и на способность комплекса ванадия с лигандом **242a** катализировать окисление сульфоксида в сульфон, что видно из величин выходов продуктов окисления бромзамещенных тиоанизолов (табл. 8, № 9-14). При этом окисление наиболее стерически затрудненного сульфида, *o*-бромтиоанизола, приводит к образованию только сульфоксида (табл. 8, № 9-10) без образования сульфона. Это можно объяснить тем, что для образования сульфона сульфоксид должен координироваться к каталитическому центру, но объемный *o*-бромзамещенный ароматический заместитель при атоме серы препятствует этому, и каталитического окисления сульфида не происходит. Во всех остальных экспериментах (табл. 8, № 1-8, 11-14) в отсутствие стерических затруднений в непосредственной близости к атому серы субстрата комплекс  $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3/\mathbf{242a}$  катализирует дальнейшее окисление сульфидов в сульфоны, сопровождающееся кинетическим разделением.

Таким образом, проведенные исследования асимметрического окисления прохиральных сульфидов в энантиомерно обогащенные сульфоксиды, катализируемого комплексами ванадия(V) с лигандами тетрагидросаленового ряда, полученными из сосновой живицы. При этом были получены следующие основные результаты:

- выбрана и реализована методика синтеза комплекса ванадия с тетрагидросалицилиденом *in situ* двумя оригинальными способами;

- установлено, что для растворов комплекса ванадия с бисамином **242a** эффективным является использование в качестве исходного комплекса изопропоксида ванадила -  $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ ;

- установлено время (72 часа) для синтеза комплекса *in situ* в хлористом метиле, при котором образуется преимущественно один металлокомплекс (сигнал в спектре ЯМР  $^{51}\text{V}$  при 528 м.д.);

- показано, что только использование пероксида водорода в катализируемом ванадием окислении бензилфенилсульфоксида приводит к образованию энантиомерно обогащенного продукта. При каталитическом окислении PhSBn *трет*-бутилгидропероксидом или кумилгидропероксидом образуется рацемический сульфоксид;

- впервые показано, что растворитель, используемый для проведения окисления, оказывает решающее влияние на величину выхода и энантиомерную чистоту продукта. Установлено, что в слабополярных растворителях (толуол и галогенированные углеводороды) образуется *S*-энантиомер **254a**, а в растворителях, содержащих донорные атомы (кислород или азот), получается *R*-бензилфенилсульфоксид **254a**;

- определены оптимальные условия проведения реакций окисления: концентрация субстрата 0.3M, соотношение реагентов  $[253a-g]:[H_2O_2]:[VO(O^iPr)_3]:[242a] = 100:145:1:1$  и температура -25 °C;

- при исследовании окисления изомерных 2-, 3-, 4-бромтиоанизолов показано, что для *орто*-изомера не наблюдается переокисления сульфоксида в сульфон и достигается максимальный выход (среди изомеров).

В целом можно констатировать, что катализатор, получаемый *in situ* из  $VO(O^iPr)_3$  и аминифенола **242a**, может применяться для синтеза энантиомерно обогащенных сульфоксидов с энантиоселективностью до 96%.

## Глава 5. Исследование каталитической активности и энантиоселективности новых катализаторов дитерпенового ряда в нитроальдольной реакции (реакции Анри).

Асимметрический вариант нитроальдольной реакции между альдегидами и нитроалканами является эффективным способом синтеза хиральных  $\beta$ -нитроспиртов, которые в свою очередь являются востребованными фармацевтическими агентами. Как было показано в литературном обзоре, комплексы меди с азотсодержащими лигандами эффективно катализируют данную реакцию. Таким образом, представляет интерес исследовать комплексы меди с синтезированными тетрагидросалицилиденами **242a-f** и **251-252** в качестве катализаторов нитроальдольной реакции. Результаты данных исследований опубликованы в работах [111, 114].

Энантиоселективность и каталитическую активность комплексов Cu(II) с лигандами **242a-f** исследовали в реакции Анри с использованием 4-нитробензальдегида (**256a**) и нитрометана (**257**) в качестве модельных субстратов (схема 13).

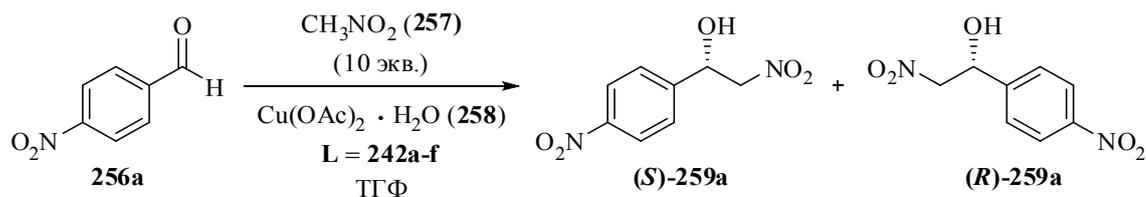


Схема 13. Схема реакции конденсации 4-нитробензальдегида (**256a**) с нитрометаном (**257**).

**Таблица 9.** Скрининг комплексов Cu(II) с лигандами **242a-f** в каталитической энантиоселективной конденсации нитрометана с 4-нитробензальдегидом (схема 13).

Условия:  $[256a] = 0.2 \text{ M}$ ,  $[257] = 2.0 \text{ M}$ ,  $[258] = 0.01 \text{ M}$  (5 мольн.%),  $[242a-f] = 0.01 \text{ M}$  (5 мольн.%), ТГФ (2 мл), 8 ч.

№	1	2	3	4	5	6
Лиганд <b>242</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>
Выход <b>259a</b> , %	98	85	33	88	98	60
ЭИ ( <i>S</i> )- <b>259a</b> , %	40	33	10	35	0	5

Реакции проводили в растворе тетрагидрофурана при комнатной температуре в присутствии 5 мол. % катализаторов, приготовленных *in situ* из моногидрата ацетата меди(II)

(5 мол. %) и лигандов **242a-f** (5 мол. %) непосредственно перед реакцией. Результаты каталитических испытаний приведены в таблице 9. Высокие химические и умеренные оптические выходы были получены при конденсации нитроальдоля в присутствии комплексов меди с аминофенолами **242a-b** (табл. 9, № 1-2) и аминафтаолом **242d** (табл. 9, №4). По мере увеличения пространственного размера заместителя в *o*-положении фенольного кольца лиганда скорость реакции и ЭИ уменьшаются (табл. 9, № 1-3).

Расположение структурно равнозначных заместителей в *m*- или *n*-положениях оказывает меньшее влияние на характеристики катализатора (табл. 9, № 4). Очевидно, что присутствие донорных атомов кислорода фенола в нехиральных заместителях в аминогруппах лиганда необходимо для энантиоселективности катализатора. В случае, когда фенольные заместители заменяются гетероциклическими, полученные комплексы металлов проявляют умеренную или высокую каталитическую активность, но незначительную стереодифференцирующую способность (табл. 9, № 5-6). Поэтому в дальнейших экспериментах мы изучали каталитические свойства комплекса меди(II) только с хиральным лигандом **242a**.

### 5.1 Исследование влияния растворителя.

Результаты исследований модельной реакции конденсации 4-нитробензальдегида с нитрометаном в различных растворителях, приведены в таблице 10. Поскольку предшественники и сам катализатор хорошо растворяются во всех протестированных растворителях, полярность растворителя и специфические взаимодействия с металлокомплексом, по-видимому, являются основными факторами, определяющими эффективность катализатора.

Реакции в малополярных растворителях (табл. 10, № 1-2) дают продукт с умеренным выходом (53-63%) и низким значением ЭИ (24%). Аналогичные результаты получены также для хлорированных углеводородов (табл. 10, № 3-4). Протонный растворитель метанол (табл. 10, № 5) уменьшает энантиоселективность еще больше (до 15% ЭИ), скорее всего, из-за координации спирта к иону меди. Конденсация нитроальдегида с нитрометаном в ацетонитриле и диметилформамиде (табл. 10, № 6-7) привела к высокому выходу целевого нитроальдоля, но получился практически рацемический продукт. Наиболее вероятно, что ион меди(II) образует с этими растворителями нехиральные комплексы, которые препятствуют образованию стереодискриминирующего комплекса с хиральным лигандом. Рост энантиоселективности наблюдался при использовании тетрагидрофурана, который, по-видимому, является оптимальным растворителем для данной реакции, обеспечивая получение нитроальдоля с наивысшим выходом (99%) и с ЭИ 40% (табл. 10, № 8-11).

**Таблица 10.** Исследование влияния растворителя и соотношения металл/лиганд в каталитической асимметрической нитроальдольной реакции 4-нитробензальдегида с нитрометаном (схема 13).

Условия: [256a] = 0.2 M, [257] = 2.0 M, [258] = [242a] = 0.01 M (5 мольн.%), 8 ч, ТГФ (2 мл).

№	Растворитель	Выход 259a, %	ЭИ (S)-259a, %
1	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	53	24
2	PhCH <sub>3</sub>	63	24
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	49	31
4	CHCl <sub>3</sub>	65	28
5	CH <sub>3</sub> OH	66	15
6	CH <sub>3</sub> CN	95	11
7	ДМФА	98	0
8	ТГФ	99	40
9 <sup>a</sup>	ТГФ	18	48
10 <sup>b</sup>	ТГФ	99	40
11 <sup>c</sup>	ТГФ	99	37

<sup>a</sup> Реакция проводилась при -5 °C в течение 8ч; <sup>b</sup> [242a]/[258] = 1.5; <sup>c</sup> [242a]/[258] = 2.

В тетрагидрофуране избыток лиганда (1.5 и 2 экв.) по отношению к ацетату меди не оказал влияния на энантиоселективность катализатора (табл. 10, № 10-11). Кроме того, снижение температуры реакции до -5 °C помимо ожидаемого снижения скорости реакции привело к повышению энантиоселективности до 48% (табл. 10, № 9).

## 5.2 Исследование влияния добавок

Известно, что в некоторых случаях скорость реакции Анри увеличивается при использовании со-катализаторов. Такими добавками обычно являются основания, например, третичные амины, которые дополнительно активируют нитрометан. Использование основных добавок в оптимальной концентрации также может повысить энантиоселективность. В связи с этим было изучено влияние добавок различных аминов на выход и энантиоселективность

образования продукта в модельной реакции (схема 13) в присутствии комплекса меди(II) с лигандом **242a** (табл. 11, № 4-8).

**Таблица 11.** Исследование влияния добавок в каталитической асимметрической нитроальдольной реакции 4-нитробензальдегида с нитрометаном (схема 13).

Условия: [256a] = 0.2 М, [257] = 2.0 М, [258] = [L] = 0.01 М (5 мольн.%), ТГФ (2 мл), 80 ч.

№	Добавка	Добавка, мольн. %	T, °C	Выход <b>259a</b> , %	ЭИ ( <i>S</i> )- <b>259a</b> , %
1	-	-	-5	98	48
2	-	-	-25	35	64
3	вода	50	-25	35	65
4	диизопропилэтиламин	10	-5	98	50
5	триэтиламин	10	-5	98	50
6	триэтиламин	10	-25	40	64
7	триэтиламин	100	-25	94	39
8	3-аминофенол	10	-5	98	50
9	нафтол-1	10	-5	98	49
10	2-нитрофенол	10	-5	98	52
11	4- нитрофенол	10	-5	98	51
12	3- нитрофенол	10	-5	98	55
13	3- нитрофенол	30	-5	98	60
14	3- нитрофенол	60	-5	98	62
15	3- нитрофенол	100	-5	98	65
16	3- нитрофенол	100	-25	32	78
17	3-нитрофенол + триэтиламин	100+100	-25	94	28

Было обнаружено, что при -5 °C ни одно из испытанных оснований (10 мол. %) не оказало значительного влияния на энантиоселективность реакций (табл. 11, № 4-5, 8). При температуре реакции -25 °C ЭИ увеличивается (с 48 до 64%), но скорость реакции резко

снижается (табл. 11, № 1-2). В этих условиях 10 мол. % триэтиламина, добавленного к субстрату, увеличивает скорость реакции без потери энантиоселективности (табл. 11, № 6). По мере увеличения количества триэтиламина до 100 мол. % скорость реакции увеличивается еще больше, но энантиоселективность снижается с 64 до 39% ЭИ (табл. 11, № 2, 7). Следует отметить, что присутствие воды в реакционной смеси не оказывает влияния как на активность, так и на энантиоселективность катализатора (табл. 11, №3).

В работе [121] сообщается о положительном влиянии фенолов в качестве ахиральных добавок на выход продукта и энантиоселективность для асимметрического варианта органокаталитической реакции Генри. Принимая это во внимание было изучено влияние добавок, в качестве которых использовались разные производные фенола на реакцию 4-нитробензальдегида с нитрометаном (табл. 11, № 8-17). В изучаемой реакции, катализируемой комплексом  $\text{Cu(II)/242a}$ , добавление 3-нитрофенола, по-видимому, также увеличивает энантиоселективность образования нитроальдоля (табл. 11, № 12-16). По мере увеличения концентрации фенольной добавки, значения энантиомерного избытка нитроальдоля немного возрастают (при 5°C: от 55% при 10 мол. % 3- нитрофенола до 65% при 100 мол. %). Другие изученные производные фенола, включая изомерные 2- и 4-нитрофенолы, не оказывают такого влияния на энантиоселективность реакции (табл. 11, № 10-11). Снижение температуры до -25 °C с добавлением эквимолярного количества 3-нитрофенола к субстрату повышает энантиоселективность до 78%. Однако скорость реакции значительно замедляется, давая продукт **259a** с выходом 32% (табл. 11, № 16). Одновременное добавление триэтиламина и 3-нитрофенола (табл. 11, № 17) в эквимолярных количествах (100 моль %) при -25°C обеспечивает такой же выход продукта (94%), что и при добавлении эквимолярного количества только триэтиламина (100 мольн. %) (табл. 11, № 7), но с более низким ЭИ (28%).

Добавки как триэтиламина, так и 3-нитрофенола влияют на скорость реакции и селективность, но не на конфигурацию продукта. Во всех экспериментах были получены нитроспирты с *S*-конфигурацией. Для оценки вклада каждого из компонентов каталитической системы  $\text{Cu(OAc)}_2/242a/3\text{-нитрофенола}$ , были проведены эксперименты при комнатной температуре, используя каждый из них отдельно в качестве катализатора. В отсутствие ацетата меди(II) лиганд **242a** не катализирует реакцию Анри с добавкой 3-нитрофенола или без нее (табл. 12, № 3, 1). 3-Нитрофенол также не проявляет каталитических свойств в этой реакции (табл. 12, №2). Во всех случаях реакция протекает с низким выходом нитроспирта, не превышающим 3% за 18 часов. Комплекс  $\text{Cu(OAc)}_2$  проявляет низкую каталитическую активность и фиксируется отсутствие энантиоселективности (табл. 12, № 4). Только комплекс

меди, полученный из ацетата Cu(II) с аминофенолом **242a**, проявляет высокую каталитическую активность и умеренную энантиоселективность (табл. 12, № 5).

**Таблица 12.** Исследование влияния концентрации реагентов и соотношения субстрат/катализатор на протекание асимметрической нитроальдольной реакции 4-нитробензальдегида с нитрометаном (схема 13).

Условия: [257]/[256a] = 10, ТГФ (2 мл).

№	[256a], М	[242a]:[258]:[3-НФ] <sup>*</sup>	T, °С	Время, ч	Выход <b>259a</b> , %	ЭИ ( <i>S</i> )- <b>259a</b> , %
1	0.2	5:0:0	25	18	3	0
2	0.2	0:0:100	25	18	3	0
3	0.2	5:0:100	25	18	2	0
4	0.2	0:5:0	25	18	8	0
5	0.2	5:5:0	25	18	98	40
6	0.2	5:5:100	-5	60	92	65
7	0.6	5:5:100	-5	60	88	60
8	0.04	5:5:100	-5	60	27	56
9	0.2	1:1:100	-5	60	24	51
10	0.2	15:15:100	-5	60	98	61

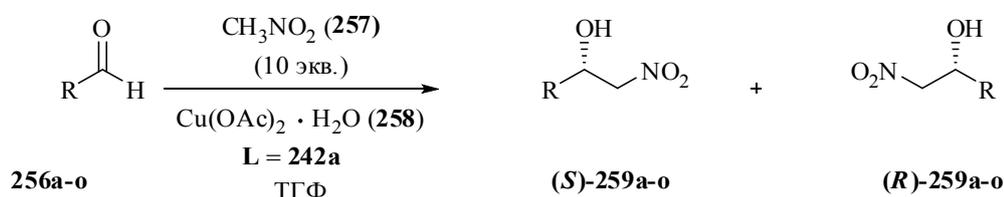
\*3-НФ: 3-нитрофенол

На основании данных результатов можно предположить, что 3-нитрофенол (3-НФ) непосредственно не связывается со стереодискриминирующим каталитическим комплексом меди. Замедление реакции и увеличение энантиоселективности, вызванные добавлением 3-нитрофенола, можно объяснить образованием его молекулярного комплекса с бензальдегидом (аналогичного описанному в работе [122]), который не препятствует координации альдегида, но обеспечивает лучший контроль его ориентации при взаимодействии с комплексом меди. Исследование концентраций реагентов и соотношения субстрат/катализатор показало, что уменьшение значения обоих этих параметров приводило к снижению выходов и селективности, в то время как их увеличение оказывало незначительное влияние на результат реакции

(табл. 12, № 6-10). Исходя из приведенных выше результатов, оптимальными условиями реакции являются:  $[256a] = [3\text{-НФ}] = 0.2 \text{ M}$ ,  $[257] = 2.0 \text{ M}$ ,  $[258] = [242a] = 0.01 \text{ M}$  (5 мол. %).

После определения оптимальных условий конденсации 4-нитробензальдегида с нитрометаном было изучено влияние заместителей в ароматическом кольце альдегидов на выход и энантиоселективность нитроспиртов (табл. 13). В зависимости от реакционной способности альдегидов реакции проводили при  $-5 \text{ }^\circ\text{C}$  и  $-25 \text{ }^\circ\text{C}$ , как с 3-нитрофенолом, так и без него. Выход продукта и значения ЭИ определяли через 10 дней, когда конверсия субстрата фиксировалась во всех экспериментах (табл. 13).

**Таблица 13.** Исследование образования альдолей в каталитической асимметрической нитроальдольной реакции альдегидов (**256a-o**) с нитрометаном.



Условия:  $[256a-o] = 0.2 \text{ M}$ ,  $[257] = 2.0 \text{ M}$ ,  $[258] = [\text{L}] = 0.01 \text{ M}$  (5 мольн.%), ТГФ (2 мл), 240 ч.

№	RCHO	R	Альдоль <b>259a-o</b>	3- НФ*, мол. %	T, °C	Выход <b>259a-o</b> , %	ЭИ (S)- <b>259a-o</b> , %
1	<b>256a</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259a</b>	-	-5	98	48
2	<b>256a</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259a</b>	100	-5	98	65
3	<b>256a</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259a</b>	-	-25	98	66
4	<b>256a</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259a</b>	100	-25	95	78
5	<b>256b</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259b</b>	-	-5	98	54
6	<b>256b</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259b</b>	100	-5	98	72
7	<b>256b</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259b</b>	-	-25	98	65
8	<b>256b</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259b</b>	100	-25	83	82
9	<b>256c</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259c</b>	100	-25	88	81
10	<b>256d</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>259d</b>	-	-5	75	56

продолжение таблицы 13 на следующей странице

продолжение таблицы 13

№	RCHO	R	Альдол 259a-o	3- НФ*, мол. %	T, °C	Выход 259a-o, %	ЭИ (S)-259a-o, %
11	256e	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259e	-	-5	82	58
12	256f	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259f	-	-5	82	56
13	256g	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259g	-	-5	63	70
14	256g	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259g	100	-5	35	75
15	256g	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259g	-	-25	20	79
16	256g	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259g	100	-25	11	81
17	256h	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259h	-	-5	79	52
18	256i	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259i	-	-5	80	46
19	256i	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259i	100	-5	41	55
20	256i	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259i	-	-25	18	57
21	256i	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259i	100	-25	15	69
22	256j	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	259j	-	-5	72	51
23	256k	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	259k	-	-5	68	46
24	256l	2-тиофенил	259l	-	-5	84	40(R) <sup>d</sup>
25	256m	Ph	259m	-	-5	65	48
26	256n	<sup>i</sup> Pr	259n	-	-5	6	25
27	256o	Cy	259o	-	-5	7	18

<sup>a</sup> Формальная инверсия из-за правил определения конфигурации хирального центра.

\*3-НФ: 3-нитрофенол

Как видно из таблицы 13, скорость образования нитроальдоля и энантиоселективность зависят как от электронных, так и от стерических эффектов заместителя в ароматическом кольце альдегида. Все протестированные альдегиды в реакции с нитрометаном образуют нитроспирты с (S)-конфигурацией основного энантиомера.

Электроноакцепторные заместители способствуют активации альдегида и, таким образом, увеличивают скорость реакции. Самые высокие значения ЭИ (83-98%) были получены

с нитропроизводными бензальдегида (табл. 13, № 1-9). Электронодонорные заместители в ароматическом альдегиде дезактивируют карбонильный атом углерода, и реакция нуклеофильного присоединения нитрометана замедляется (табл. 13, № 13-23). Снижение температуры и добавление 3-нитрофенола дополнительно снижают выход до 11-35% (табл. 13, № 13-16), и одновременно увеличивают значение ЭИ. Согласно этой корреляции, хлорбензальдегиды являются более активированными субстратами, чем толильные альдегиды, и менее активированными, чем нитрозамещенные. Реакция Анри с хлорбензальдегидами привела к продуктам с выходами 75-82% (табл. 13, № 10-12). Стерические факторы также влияют на скорость реакции - чем ближе заместитель находится к формильной группе в ароматическом кольце, тем медленнее происходит конденсация (табл. 13, позиции 4, 8, 9-10, 12-13, 17-18). Этот эффект более выражен для заместителей большего структурно-объемного размера.

Энантиселективность в большей степени зависит от стерического фактора заместителя в альдегиде и в меньшей степени – от его электронных свойств. Самые высокие значения ЭИ получены для бензальдегидов с пространственно затрудненными нитро- (табл. 13, 54-82% ЭИ) и метильными (табл. 13, 70-81% ЭИ) заместителями в *o*-положении (табл. 13, № 5-8, 13-16). Варьирование расстояния от формильной группы до заместителя меньшего объема (атома хлора) не влияет на энантиоселективность (табл. 13, № 10-12).

Во всех случаях понижение температуры и добавление 3-нитрофенола снижают выход нитроальдоля, но увеличивают значения ЭИ, т.е. факторы, замедляющие скорость реакции, увеличивают энантиоселективность. В тех же условиях были испытаны два алифатических альдегида, которые дали соответствующие продукты с низкими выходами и энантиоселективностью (табл. 13, № 26-27).

### **5.3 Скрининг металлокомплексных Cu(II)-катализаторов с хиральными лигандами**

На следующем этапе работы были изучены возможности получения *R*-нитроальдолей в аналогичных условиях при использовании комплексов меди(II) с хиральными аминами с тем же остовом, но с различными заместителями у атомов азота. Из данных, приведенных в литературном обзоре, видно, что в некоторых случаях на основе одной хиральной матрицы удавалось получать оба энантиомера продукта, используя в качестве катализаторов комплексы с диастереомерными лигандами.

Тестирование катализаторов показало, что структурно-объемные *трет*-бутильные группы в гидроксibenзильном заместителе при атоме азота лиганда снижают каталитическую активность Cu(II)-металлокомплексов (табл. 14, № 3–7). Наименьшая активность наблюдается у

металлокомплекса с лигандом **242c** (схема 14), содержащий ди-*трет*-бутил-гидроксibenзильные заместители при обоих атомах азота, при этом наибольшее влияние на снижение активности катализатора оказывает наличие такого заместителя в положении R<sup>2</sup> лиганда (схема 14, табл.14, № 3–6).

**Таблица 14.** Скрининг металлокомплексных Cu(II)-катализаторов с хиральными лигандами **242a**, **242c**, **251**, **252** в асимметрической нитроальдольной реакции 4-нитробензальдегида **256a** с нитрометаном **257**.

Условия реакции: [256a] = 0.2 М, [257] = 2.0 М, [258] = [L] = 0.01 М (5 % мольн.), 2 мл ТГФ.

№	Лиганд	Заместители		T, °C	Время, ч	Выход <b>259a</b> , %	ЭИ ( <i>S</i> или <i>R</i> )- <b>259a</b> , %
		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>				
1	<b>242a</b>	H	H	25	8	99	40 ( <i>S</i> )
2	<b>242a</b>	H	H	5	240	85	45 ( <i>S</i> )
3	<b>251</b>	<i>t</i> -Bu	H	25	72	81	48 ( <i>S</i> )
4	<b>251</b>	<i>t</i> -Bu	H	5	240	55	56 ( <i>S</i> )
5	<b>252</b>	H	<i>t</i> -Bu	25	72	57	37 ( <i>R</i> )
6	<b>252</b>	H	<i>t</i> -Bu	5	240	35	44 ( <i>R</i> )
7	<b>242c</b>	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	25	8	35	35 ( <i>S</i> )

Катализатор с лигандом **242a**, не содержащим *трет*-бутильных групп в гидроксibenзильных заместителях, проявляет умеренную энантиоселективность образования *S*-энантиомера **257a** (табл.14, № 1–2). Лиганд **242c** с одинаковыми структурно-объемными ди-*трет*-бутил-гидроксibenзильными заместителями в обеих аминогруппах также способствует образованию преимущественно *S*-нитроальдоля с меньшим значением энантиоселективности. Замена заместителя на более объемный только в одной аминогруппе (лиганд **251**, схема 14) приводит к увеличению селективности катализатора без изменения конфигурации продукта (табл.14, № 3–4). При замене лиганда **251** на амин **252** (с обратным расположением заместителей в ароматических кольцах, заместителей при аминогруппах) происходит изменение конфигурации преобладающего энантиомера **259a** с *S* на *R*-конфигурацию, но с энантиоселективностью немного ниже, чем для катализатора с лигандом **251** по *S*-энантиомеру (схема 14, табл.14, № 5–6).

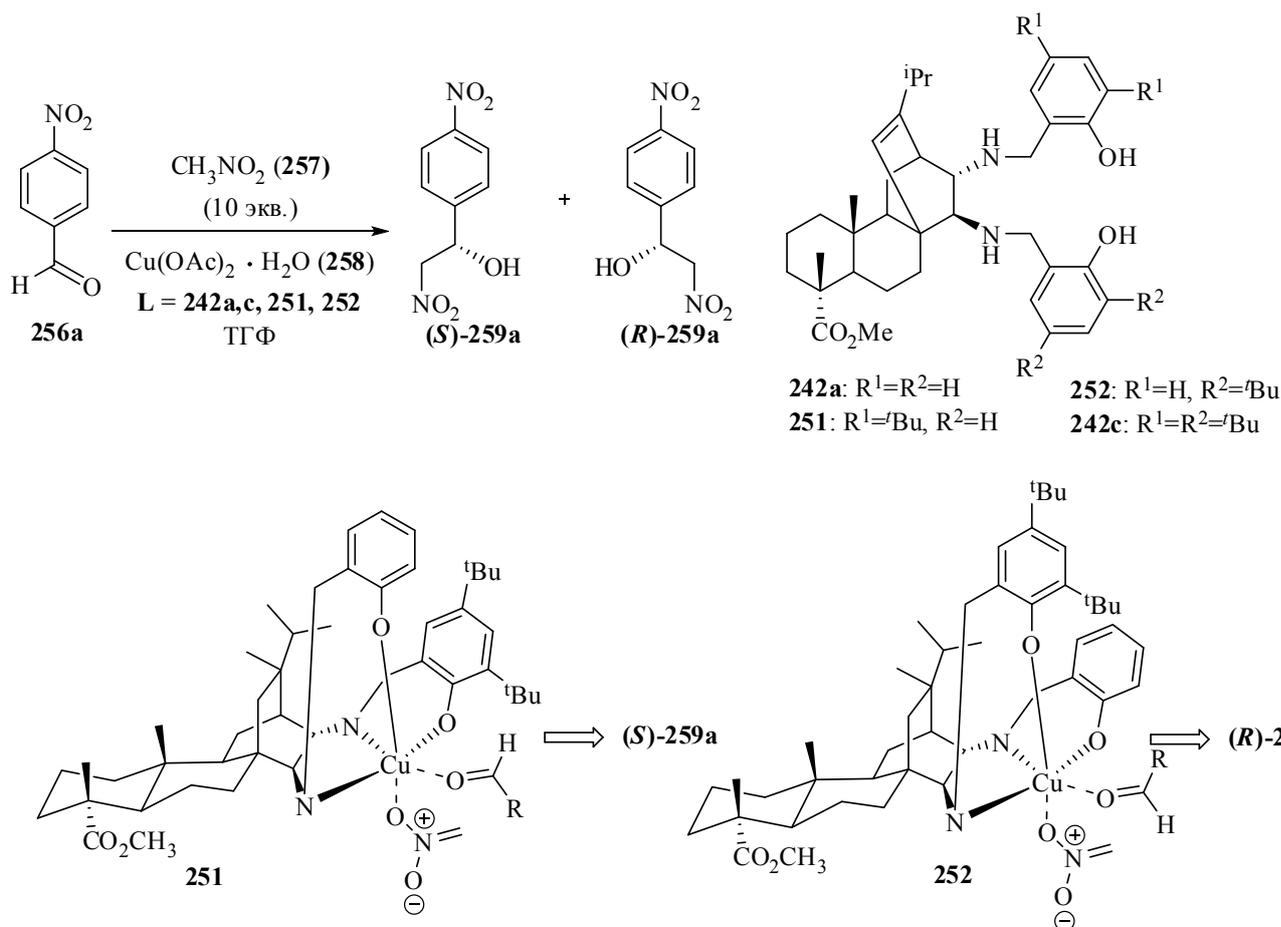


Схема 14. Схема реакции конденсации 4-нитробензальдегида (**256a**) с нитрометаном (**257**).

Таким образом, полученные данные демонстрируют возможность использования диамина **240** как исходного соединения для синтеза хиральных индукторов, приводящих к образованию энантиомерного продукта нужной конфигурации.

В целом исследование реакции конденсации альдегидов с нитрометаном, катализируемой комплексами меди(II), полученными *in situ* из моногидрата ацетата меди(II) и аминов **242 a-g** и **251-252**, показало, что:

- комплексы меди(II) с амином **242a** проявляют высокую активность и энантиоселективность образования нитроальдоля в модельной реакции взаимодействия 4-нитробензальдегида с нитрометаном;

- максимальный выход нитроальдоля при варьировании растворителей наблюдается при проведении реакции в тетрагидрофуране;

- влияние со-катализаторов различной природы на выход и энантиоселективность образования продукта может приводить к некоторому снижению скорости реакции, но одновременно и к росту энантиомерной чистоты нитроальдоля;

- оптимальными условиями проведения реакции являются следующие соотношения реагентов  $[256a] = 0.2 \text{ M}$ ,  $[257] = 2.0 \text{ M}$ ,  $[258] = [242a] = 0.01 \text{ M}$  (5 мольн.%), при которых наблюдается максимальная энантиоселективность образования продукта;

- впервые показано, что изомерные лиганды **251-252**, полученные из амина **240**, в составе комплексов меди(II) катализируют образование нитроальдолей с противоположной конфигурацией.

## Выводы

1. На основе трансформаций левопимаровой кислоты предложен новый, легко воспроизводимый способ получения стартового соединения - замещенного *транс*-1,2-циклогександиамина. На его основе реализован синтез 22 новых оптически чистых азот- и кислородсодержащих дитерпеновых производных с разными заместителями у атомов азота. Полученные соединения могут использоваться в качестве хиральных лигандов для металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций.

2. Катализаторы на основе комплексов ванадия с лигандами, полученными из левопимаровой кислоты, были использованы в реакции окисления прохиральных сульфидов водным 35% раствором пероксида водорода. Показано, что в присутствии одного и того же катализатора варьирование растворителей (галогенированных углеводородов или спиртов) позволяет получать продукты с противоположной конфигурацией асимметрического атома серы с сопоставимыми значениями выхода и энантиомерной чистоты сульфоксидов:

- максимальные значения энантиоселективности наблюдаются при  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и добавлении избытка (45%) водного раствора пероксида водорода;

- кинетическое разделение вносит значительный вклад в ЭИ образующегося сульфоксида;

- высокие значения энантиомерного избытка (до 96 %) наблюдаются при средних значениях выходов сульфоксидов (40-70 %).

3. Для реакции конденсации ароматических альдегидов с нитрометаном, катализируемой комплексами меди(II) с азотсодержащими производными левопимаровой кислоты, было показано, что:

- добавление 3-нитрофенола в реакционную среду приводит к существенному росту энантиомерного избытка нитроальдоля;

- при  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  достигается максимальное значение энантиомерного избытка нитроспирта;

- для комплексов меди(II) с изомерными азотсодержащими лигандами дитерпенового ряда конфигурация продукта определяется расположением пространственно затрудненных групп при атомах азота.

4. Впервые показана возможность использования хирального тетрагидросалицилиденового лиганда на основе дитерпена для металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций получения сульфоксидов и нитроальдолей с энантиомерными избытками 96% и 82%, соответственно. В настоящее время это является

лучшим результатом для катализаторов с источником хиральности, состоящим только из дитерпенового остова природного происхождения.

5. Впервые, на примере двух типов реакций, показана возможность использования металлокомплексных катализаторов с лигандами на основе одного хирального остова для синтеза продуктов с противоположной конфигурацией и сопоставимой оптической чистотой без использования дополнительных источников хиральности либо энантиомерных лигандов.

**Список опубликованных по теме диссертации работ**

1. Konev, V.N. Synthesis of novel optically pure chiral diamine from levopimaric acid / V.N. Konev, T.B. Khlebnikova, Z.P. Pai // *Chemistry for Sustainable Development*. - 2011. - V. 19. - № 2. - P. 159-162.

Конев, В.Н. Синтез нового оптически чистого хирального диамина из левопимаровой кислоты / В.Н. Конев, Т.Б. Хлебникова, З.П. Пай // *Химия в интересах устойчивого развития*. - 2011. - Т. 19. - № 2. - С. 165–168.

2. Khlebnikova, T.B. Levopimaric acid derived 1,2-diamines and their application in the copper-catalyzed asymmetric Henry reaction / T.B. Khlebnikova, V.N. Konev, Z.P. Pai // *Tetrahedron*. - 2018. - V. 74. - № 2. - P. 260–267.

3. Khlebnikova, T.B. Data on nitrogen-containing derivatives of fumaropimaric acid / T.B. Khlebnikova, V.N. Konev, Z.P. Pai // *Data in Brief*. - 2018. - V. 18. - P. 1642–1676.

4. Конев, В.Н. Синтез новых основания шиффа и бисаминофенола из левопимаровой кислоты / В.Н. Конев, Т.Б. Хлебникова, З.П. Пай // *Международный научно-исследовательский журнал*. - 2017. - Т. 65. - № 11. - С. 120–123.

5. Konev, V.N. Synthesis of new chiral secondary 1,2-diamines based on levopimaric acid and their use as ligands in copper(II)-catalyzed asymmetric Henry reaction / V.N. Konev, Z.P. Pai, T.B. Khlebnikova // *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2020. - V. 56. - № 4. - P. 604-612.

Конев, В.Н. Синтез новых хиральных вторичных 1,2-диаминах из левопимаровой кислоты и их исследование в составе комплексных Cu(II)-катализаторов асимметрической нитроальдольной реакции / В.Н. Конев, З.П. Пай, Т.Б. Хлебникова // *Журнал Органической Химии*. - 2020. - Т. 56. - № 4. - С. 557–567.

6. Конев, В.Н. Новые катализаторы асимметрического окисления прохиральных сульфидов на основе комплексов ванадия с производными левопимаровой кислоты / В.Н. Конев, И.В. Ельцов, З.П. Пай, Т.Б. Хлебникова // *Кинетика и Катализ*. - 2022. - Т. 63. - № 6. - С. 760–771.

7. Конев В.Н., Пай З.П., Хлебникова Т.Б. Хиральные катализаторы для нитроальдольной реакции и окисления прохиральных сульфидов // *Современные проблемы органической химии*. - Новосибирск. – 2021. - С. 37.

8. Конев В.Н., Пай З.П., Хлебникова Т.Б. Новые хиральные катализаторы для нитроальдольной реакции и окисления прохиральных сульфидов // V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». – Судак. – 2019. - С. 44.

9. Конев В.Н., Хлебникова Т.Б., Малышева Л.В., Пай З.П. Новые хиральные катализаторы для нитроальдольной конденсации // XXIX Научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». – Новосибирск. - 2015 – С. 41.

10. Konev V.N., Khlebnikova T.B., Malysheva L.V., Pai Z.P. New chiral catalyst for Henry reaction // 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry. – Новосибирск. – 2015. - С. 78.

11. Konev V.N., Khlebnikova T.B., Pai Z.P. A new nitrogen-containing derivatives of diterpenic acids in asymmetric catalysis // IX International Conference “Mechanisms of Catalytic Reactions”. - Санкт-Петербург. – 2012. - С. 151.

12. Конев В.Н., Хлебникова Т.Б., Пай З.П. Синтез новых азотсодержащих производных дитерпеновых кислот // Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии». – Новосибирск. – 2012. – С. 20.

13. Конев В.Н., Хлебникова Т.Б., Пай З.П. Синтез новых хиральных диаминов дитерпенового ряда // Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии. – Омск. – 2012. – С. 245.

14. Конев В.Н., Ющенко Д.Ю., Ученова Ю.В., Хлебникова Т.Б., Пай З.П. Новые азотсодержащие лиганды для катализаторов асимметрических реакций // Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии. Омск. – 2010. – С. 234

15. Конев В.Н., Хлебникова Т.Б., Пай З.П. Синтез новых хиральных бисальдиминов и аминофенолов дитерпенового ряда // II Международной конференции "Техническая химия. От теории к практике". – Пермь. – 2010. – С. 241.

16. Konev V.N., Yushchenko D.Y., Uchenova Y.V., Khlebnikova T.B., Pai Z.P. Novel chiral nitrogen containing ligands for catalysts of asymmetric reactions // Catalyst Design: 3rd International School-Conference on Catalysis for Young Scientists. – Екатеринбург. – 2009. – С. 88.

### **Источники финансирования**

Результаты исследований, представленные в настоящей работе, выполнены при финансовой поддержке:

- программ ОХНМ РАН проекты №5.7.3. и №5.7.4;
- в рамках государственного задания ФГБУН ФИЦ «ИК СО РАН», проекты № АААА-А17-117041710081-1 и АААА-А21-121011390007-7.

## Список литературы

- [1] Notz, S. Jumping in the chiral pool: asymmetric hydroaminations with early metals / S. Notz, S. Scharf, H. Lang // *Molecules*. - 2023. - V. 28. - № 6. - P. 2702-2736.
- [2] Wrzeszcz, Z. R. Heteroaromatic *N*-oxides in asymmetric catalysis: A review / Z. Wrzeszcz, R. Siedlecka // *Molecules*. - 2020. - V. 25. - № 2. - P. 330-356.
- [3] Zeng, K. A recyclable stereoauxiliary aminocatalyzed strategy for one-pot synthesis of indolizine-2-carbaldehydes / K. Zeng, R. Mei, S. Dechert, L. Ackermann, K. Zhang // *Commun. Chem.* - 2023. - V. 6. - № 1. - P. 1–10.
- [4] Zalevskaya, O.A. Terpene ligands in the coordination chemistry: synthesis of metal complexes, stereochemistry, catalytic properties and biological activity / O.A. Zalevskaya, Y.A. Gur'eva, A.V. Kutchin // *Russ. Chem. Rev.* - 2019. - V. 88. - № 10. - P. 979–1012.
- [5] Jiang, G. Chiral quaternary ammonium salt derived from dehydroabietylamine: Synthesis and application to alkynylation of isatin derivatives catalyzed by silver / G. Jiang, X. Sun, F. Zhou, K. Liang, Q. Chen // *Catalysts*. - 2021. - V. 11. - № 12. - P. 1479-1494.
- [6] Meninno, S. Valorization of waste: sustainable organocatalysts from renewable resources / S. Meninno // *ChemSusChem*. - 2020. - V. 13. - № 3. - P. 439–468.
- [7] Steppeler, F. Chiral thioureas-preparation and significance in asymmetric synthesis and medicinal chemistry / F. Steppeler, D. Iwan, E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński // *Molecules*. - 2020. - V. 25. - № 2. - P. 401-456.
- [8] Andrushko, V. Stereoselective synthesis of drugs and natural products / V. Andrushko, N. Andrushko – Karlsruhe: Wiley, 2013. - 1843 P.
- [9] Wojaczyńska, E. Modern stereoselective synthesis of chiral sulfinyl compounds / E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński // *Chem. Rev.* - 2020. - V. 120. - № 10. - P. 4578–4611
- [10] Tetour, D. Enantioselective Henry reaction catalyzed by copper(II) complex of bis(trans-cyclohexane-1,2-diamine)-based ligand / D. Tetour, M. Novotná, J. Hodačová // *Catalysts*. - 2021. - V. 11. - № 1. - P. 1–10.
- [11] Cho, J. Application of asymmetric Henry reaction by copper(II) complexes containing (R,R)-1,2-diaminocyclohexane with naphthyl and thiophenyl substituents / J. Cho, J.H. Jeong, H. Lee, J.K. Lee, S. Nayab // *Inorganica Chim. Acta*. - 2021. - V. 525. - P. 120492.
- [12] Wojaczyńska, E. Enantioselective synthesis of sulfoxides: 2000-2009 / E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński // *Chem. Rev.* - 2010. - V. 110. - № 7. - P. 4303–4356.
- [13] Bolm, C. Asymmetric sulfide oxidation with vanadium catalysts and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / C. Bolm, F. Bienewald // *Angew. Chemie Int. Ed. English*. - 1996. - V. 34. - № 23/24. - P. 2640–2642.

[14] Targhan, H. A review of the role of hydrogen peroxide in organic transformations / H. Targhan, P. Evans, K. Bahrami // *J. Ind. Eng. Chem.* - 2021. - V. 104. - P. 295–332.

[15] Jos, S. Chiral Schiff base ligands of salicylaldehyde: A versatile tool for medical applications and organic synthesis-A review / S. Jos, N.R. Suja // *Inorganica Chim. Acta.* - 2023. - V. 547. - P. 121323.

[16] Nakajima, K. Asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides by organic hydroperoxides with optically active schiff base-oxovanadium(IV) catalysts / K. Nakajima, M. Kojima, J. Fujita // *Chem. Lett.* - 1986. - V. 15. - № 9. - P. 1483–1486.

[17] Nakajima, K. Preparation and characterization of optically active schiff base-oxovanadium(IV) and -oxovanadium(V) complexes and catalytic properties of these complexes on asymmetric oxidation of sulfides into sulfoxides with organic hydroperoxides / K. Nakajima, K. Kojima, M. Kojima, J. Fujita // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* - 1990. - V. 63. - № 9. - P. 2620–2630.

[18] Liu, G. Catalytic asymmetric synthesis of tert-butanesulfinamide. Application to the asymmetric synthesis of amines / G. Liu, D.A. Cogan, J.A. Ellman // *J. Am. Chem. Soc.* - 1997. - V. 119. - № 41. - P. 9913–9914.

[19] Cogan, D.A. Catalytic asymmetric oxidation of tert-butyl disulfide. Synthesis of tert-butanesulfinamides, tert-butyl sulfoxides, and tert-butanesulfinimines / D.A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B.J. Backes, J.A. Ellman // *J. Am. Chem. Soc.* - 1998. - V. 120. - № 32. - P. 8011–8019.

[20] Skarzewski, J. Vanadium catalyzed enantioselective oxidation of sulfides: Easy transformation of bis(arylthio)alkanes into C<sub>2</sub>-symmetric chiral sulfoxides / J. Skarzewski, E. Ostrycharz, R. Siedlecka // *Tetrahedron Asymmetry.* - 1999. - V. 10. - № 18. - P. 3457–3461.

[21] Liu, H. Influence of substituents in the salicylaldehyde-derived Schiff bases on vanadium-catalyzed asymmetric oxidation of sulfides / H. Liu, M. Wang, Y. Wang, R. Yin, W. Tian, L. Sun // *Appl. Organomet. Chem.* - 2008. - V. 22. - № 5. - P. 253–257.

[22] Vetter, A.H. Schiff-base ligands carrying two elements of chirality: Matched- mismatched effects in the vanadium-catalyzed sulfoxidation of thioethers with hydrogen peroxide / A.H. Vetter, A. Berkessel // *Tetrahedron Lett.* - 1998. - V. 39. - № 13. - P. 1741–1744.

[23] Ohta, C. Vanadium-catalyzed enantioselective sulfoxidation of methyl aryl sulfides with hydrogen peroxide as terminal oxidant / C. Ohta, H. Shimizu, A. Kondo, T. Katsuki // *Synlett.* - 2002. - № 1. - P. 161–163.

[24] Pelotier, B. Enantioselective sulfide oxidation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: A solid phase and array approach for the optimisation of chiral Schiff base-vanadium catalysts / B. Pelotier, M.S. Anson, I.B. Campbell, S.J.F. Macdonald, G. Priem, R.F.W. Jackson // *Synlett.* - 2002. - № 7. - P. 1055–1060.

[25] Wu, Y. Vanadium-catalyzed asymmetric oxidation of sulfides using Schiff base ligands

derived from  $\beta$ -amino alcohols with two stereogenic centers / Y. Wu, J. Liu, X. Li, A.S.C. Chan // *European J. Org. Chem.* - 2009. - V. 2. - № 16. - P. 2607–2610.

[26] Jeong, Y.C. Enantioselective oxidation of sulfides with hydrogen peroxide catalyzed by vanadium complex of sterically hindered chiral Schiff bases / Y.C. Jeong, S. Choi, Y.D. Hwang, K.H. Ahn. // *Tetrahedron Lett.* - 2004. - V. 45. - № 50. - P. 9249–9252.

[27] Jeong, Y.C., Huang Y.D., Choi S., Ahn K.H. Synthesis of sterically controlled chiral  $\beta$ -amino alcohols and their application to the catalytic asymmetric sulfoxidation of sulfides / Y.C. Jeong, Y.D. Huang, S. Choi, K.H. Ahn. // *Tetrahedron Asymmetry.* - 2005. - V. 16. - № 21. - P. 3497–3501.

[28] Drago, C. Vanadium-catalyzed sulfur oxidation/kinetic resolution in the synthesis of enantiomerically pure alkyl aryl sulfoxides / C. Drago, L. Caggiano, R.F.W. Jackson // *Angew. Chemie - Int. Ed.* - 2005. - V. 44. - P. 7221–7223.

[29] Aiping, G. Asymmetric oxidation of sulfides catalyzed by vanadium(IV) complexes of dibromo-and diiodo-functionalized chiral schiff bases / G. Aiping, W. Mei, W. Dongping, Z. Lu, L. Haibin, T. Wei, S. Licheng // *Chin. J. Catal.* - 2006. - V. 27. - № 8. - P. 743–748.

[30] Zeng, Q. Vanadium-catalyzed enantioselective sulfoxidation and concomitant, highly efficient kinetic resolution provide high enantioselectivity and acceptable yields of sulfoxides / Q. Zeng, H. Wang, T. Wang, Y. Cai, W. Weng, Y. Zhao // *Adv. Synth. Catal.* - 2005. - V. 347. - № 15. - P. 1933–1936.

[31] Hsieh, S.H. Synthesis, characterization, and structures of oxovanadium(V) complexes of Schiff bases of  $\beta$ -amino alcohols as tunable catalysts for the asymmetric oxidation of organic sulfides and asymmetric alkynylation of aldehydes / S.H. Hsieh, Y.P. Kuo, H.M. Gau // *Dalt. Trans.* - 2007. - № 1. - P. 97–106.

[32] Zeng, Q. Vanadium-catalyzed enantioselective oxidation of allyl sulfides / Q. Zeng, Y. Gao, J. Dong, W. Weng, Y. Zhao // *Tetrahedron Asymmetry.* - 2011. - V. 22. - № 7. - P. 717–721.

[33] Romanowski, G. Oxidovanadium(V) complexes with chiral tridentate Schiff bases derived from *R*-(-)-phenylglycinol: Synthesis, spectroscopic characterization and catalytic activity in the oxidation of sulfides and styrene / G. Romanowski, J. Kira // *Polyhedron.* - 2013. - V. 53. - P. 172–178.

[34] Romanowski, G. Synthesis, characterization and catalytic activity in the oxidation of sulfides and styrene of vanadium(V) complexes with tridentate Schiff base ligands / G. Romanowski // *J. Mol. Catal. A Chem.* - 2013. - V. 368–369. - P. 137–144.

[35] Romanowski, G. Vanadium(V) complexes with chiral tridentate Schiff base ligands derived from 1*S*,2*R*(+)-2-amino-1,2-diphenylethanol and with acetohydroxamate co-ligand: Synthesis, characterization and catalytic activity in the oxidation of prochiral sulfides and olefins / G.

Romanowski, J. Kira, M. Wera // *J. Mol. Catal. A Chem.* - 2014. - V. 381. - P. 148–160.

[36] Wang, Y. Highly enantioselective sulfoxidation with vanadium catalysts of Schiff bases derived from bromo- and iodo-functionalized hydroxynaphthaldehydes / Y. Wang, M. Wang, Y. Wang, X. Wang, L. Wang, L. Sun // *J. Catal.* - 2010. - V. 273. - № 2. - P. 177–181.

[37] Ashikhmina, E.V. Asymmetric sulfoxidation of phenacyl phenyl sulfide using chiral vanadium(IV) complexes / E.V. Ashikhmina, S.A. Rubtsova, I.A. Dvornikova, A.V. Kuchin // *Russ. J. Org. Chem.* - 2009. - V. 45. - № 10. - P. 1509–1514.

[38] Koneva, E.A. New chiral ligands based on (+)- $\alpha$ -pinene / E.A. Koneva, D. V. Korchagina, Y. V. Gatilov, A.M. Genaev, A.P. Krysin, K.P. Volcho, A.G. Tolstikov, N.F. Salakhutdinov // *Russ. J. Org. Chem.* - 2010. - V. 46. - № 8. - P. 1109–1115.

[39] Koneva, E.A. New chiral Schiff bases derived from (+)- and (-)- $\alpha$ -pinenes in the metal complex catalyzed asymmetric oxidation of sulfides / E.A. Koneva, K.P. Volcho, D.V.Korchagina, N.I. Komarova, A.I. Kochnev, N.F. Salakhutdinov, A.G. Tolstikov // *Russ. Chem. Bull.* - 2008. - V. 57. - № 1. - P. 108–117.

[40] Koneva, E.A. Synthesis of new chiral schiff bases from (+)-3-carene and their use in asymmetric oxidation of sulfides catalyzed by metal complexes / E.A. Koneva, K.P. Volcho, D.V.Korchagina, N.F. Salakhutdinov, A.G. Tolstikov // *Russ. J. Org. Chem.* - 2009. - V. 45. - № 6. - P. 815–824.

[41] Koneva, E.A. Synthesis of new chiral schiff bases from (+)-2-carene / E.A. Koneva, D.V. Korchagina, A.M. Genaev, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov // *Russ. J. Org. Chem.* - 2012. - V. 48. - № 1. - P. 32–39.

[42] Chuo, T.H. Camphor-based Schiff base of 3-endo-aminoborneol (SBAB): Novel ligand for vanadium-catalyzed asymmetric sulfoxidation and subsequent kinetic resolution / T.H. Chuo, R. Boobalan, C. Chen // *Chemistry Select.* - 2016. - V. 1. - № 10. - P. 2174–2180.

[43] Sun, J. Efficient asymmetric oxidation of sulfides and kinetic resolution of sulfoxides catalyzed by a vanadium-salan system / J. Sun, C. Zhu, Z. Dai, M. Yang, Y. Pan, H. Hu // *J. Org. Chem.* - 2004. - V. 69. - № 24. - P. 8500–8503.

[44] Adão, P. Synthesis, characterization, and application of vanadium–salan complexes in oxygen transfer reactions / P. Adão, J.C. Pessoa, R.T. Henriques, M.L. Kuznetsov, F. Avecilla, M.R. Maurya, U. Kumar, I. Correia // *Inorg. Chem.* - 2009. - V. 48. - № 8. - P. 3542–3561.

[45] Pessoa, J.C. Salan vs. salen metal complexes in catalysis and medicinal applications: Virtues and pitfalls / J.C. Pessoa, I. Correia // *Coord. Chem. Rev.* - 2019. - V. 388. - P. 227–247.

[46] Matsumoto, K. Asymmetric catalysis of metal complexes with non-planar ONNO ligands: Salen, salalen and salan / K. Matsumoto, B. Saito, T. Katsuki // *Chem. Commun.* - 2007. - № 35. - P.

3619–3627.

[47] Bellemin-Lapponnaz, S. Coordination chemistry and applications of salen, salan and salalen metal complexes / S. Bellemin-Lapponnaz, S. Dagorne // *PATAI'S Chem. Funct. Groups.* - 2012. – P. 22.

[48] Correia, I. N,N'-Ethylenebis(pyridoxylideneiminato) and N,N' - ethylenebis(pyridoxylaminato): synthesis, characterization, potentiometric, spectroscopic, and DFT studies of their vanadium(IV) and vanadium(V) complexes / I. Correia, J.C. Pessoa, M.T. Duarte, R.T. Henriques, M.F.M. Piedade, L.F. Veiros, T. Jakusch, T. Kiss, Á. Dörnyei, M.M.C.A. Castro, C.F.G.C. Geraldes, F. Avecilla // *Chem. - A Eur. J.* - 2004. - V. 10. - № 9. - P. 2301–2317.

[49] Correia, I. Vanadium(IV and V) complexes of Schiff bases and reduced Schiff bases derived from the reaction of aromatic o-hydroxyaldehydes and diamines: Synthesis, characterisation and solution studies / I. Correia, C.J. Pessoa, M.T. Duarte, M.F.M. Da Piedade, T. Jackush, T. Kiss, M.M.C.A. Castro, C.F.G.C. Geraldes, F. Avecilla // *Eur. J. Inorg. Chem.* - 2005. - № 4. - P. 732–744.

[50] Bryliakov, K.P. Titanium-salan-catalyzed asymmetric oxidation of sulfides and kinetic resolution of sulfoxides with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as the oxidant / K.P. Bryliakov, E.P. Talsi // *European J. Org. Chem.* - 2008. - № 19. - P. 3369–3376.

[51] Murugavel, G. Copper(II)-catalyzed nitroaldol (Henry) reactions: Recent developments / G. Murugavel, P. Sadhu, T. Punniyamurthy // *Chem. Rec.* - 2016. - № 4. - P. 1906–1917.

[52] Maheswaran, H. Enantioselective nitroaldol (Henry) reaction using copper(II) complexes of (-)-sparteine / H. Maheswaran, K.L. Prasanth, G.G. Krishna, K. Ravikumar, B. Sridhar, M.L. Kantam // *Chem. Commun.* - 2006. - № 39. - P. 4066–4068.

[53] Canipa, S.J. Use of copper(II)/diamine catalysts in the desymmetrisation of meso-diols and asymmetric Henry reactions: comparison of (-)-sparteine and (+)-sparteine surrogates / S.J. Canipa, A. Stute, P. O'Brien // *Tetrahedron.* - 2014. - V. 70. - № 40. - P. 7395–7403.

[54] Scharnagel, D. The first modular route to core-chiral bispidine ligands and their application in enantioselective copper(II)-catalyzed Henry reactions / D. Scharnagel, A. Müller, F. Prause, M. Eck, J. Goller, W. Milius, M. Breuning // *Chem. - A Eur. J.* - 2015. - V. 21. - № 35. - P. 12488–12500.

[55] Bandini, M. Highly enantioselective nitroaldol reaction catalyzed by new chiral copper complexes / M. Bandini, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, C. Ventrici // *Chem. Commun.* - 2007. - № 6. - P. 616–618.

[56] Kowalczyk, R. Asymmetric Henry reaction catalyzed by chiral secondary diamine-copper(II) complexes / R. Kowalczyk, Ł. Sidorowicz, J. Skarzewski // *Tetrahedron Asymmetry.* - 2008. - V. 19. - № 19. - P. 2310–2315.

[57] Kowalczyk, R. Asymmetric nitroaldol reaction catalyzed by copper-diamine complexes: selective construction of two contiguous stereogenic centers / R. Kowalczyk, J. Skarzewski // *Tetrahedron Asymmetry*. - 2009. - V. 20. - № 21. - P. 2467–2473.

[58] Liu, F. Efficient and recyclable catalysts based on simple chiral  $N_1$ -alkyl,  $N_2$ -arylmethyl diamines in the Cu-catalyzed asymmetric Henry reactions / F. Liu, S. Gou, L. Li, P. Yan, C. Zhao // *J. Mol. Catal. A Chem.* - 2013. - V. 379. - P. 163–168.

[59] Chunhong, Z. Application of chiral  $N,N'$ -dialkyl-1,2-cyclohexanediamine derivatives in asymmetric copper(II)-catalyzed Henry reactions / Z. Chunhong, F. Liu, S. Gou // *Tetrahedron Asymmetry*. - 2014. - V. 25. - № 3. - P. 278–283.

[60] Arai, T. Practical asymmetric Henry reaction catalyzed by a chiral diamine-Cu(OAc)<sub>2</sub> complex / T. Arai, M. Watanabe, A. Yanagisawa // *Org. Lett.* - 2007. - V. 9. - № 18. - P. 3595–3597.

[61] Jin, W. A highly effective bis(Sulfonamide)-diamine ligand: A unique chiral skeleton for the enantioselective Cu-catalyzed Henry reaction / W. Jin, X. Li, Y. Huang, F. Wu, B. Wan // *Chem. - A Eur. J.* - 2010. - V. 16. - № 28. - P. 8259–8261.

[62] Blay, G. New highly asymmetric Henry reaction catalyzed by Cu(II) and a  $C_1$ -symmetric aminopyridine ligand, and its application to the synthesis of miconazole / G. Blay, L.R. Domingo, V. Hernández-Olmos, J.R. Pedro // *Chem. - A Eur. J.* - 2008. - V. 14. - № 15. - P. 4725–4730.

[63] Sanjeevakumar, N. Highly enantioselective Henry reaction catalyzed by a new chiral  $C_2$ -symmetric  $N,N'$ -bis(isobornyl)ethylenediamine-copper complex / N. Sanjeevakumar, M. Periasamy // *Tetrahedron: Asymmetry*. - 2009. - V. 20. - № 16. - P. 1842–1847.

[64] Zhou, Y. Synthesis of  $C_1$ -symmetric chiral secondary diamines and their applications in the asymmetric copper(II)-catalyzed Henry (nitroaldol) reactions / Y. Zhou, J. Dong, F. Zhang, Y. Gong // *J. Org. Chem.* - 2011. - V. 76. - № 2. - P. 588–600.

[65] Gu, L. A highly chemo- and enantioselective nitroaldol reaction of haloenals: preparation of chiral functionalized allylic alcohols / L. Gu, Y. Zhou, J. Zhang, Y. Gong // *Tetrahedron: Asymmetry*. - 2012. - V. 23. - № 2. - P. 124–129.

[66] Dixit, A. Asymmetric Henry reaction catalyzed by chiral Cu(II) salalen and salan complexes derived from (S)-proline / A. Dixit, P. Kumar, G.D. Yadav, S. Singh // *Inorganica Chim. Acta*. - 2018. - V. 479. - P. 240–246.

[67] Zhang, G. Versatile supramolecular copper(II) complexes for Henry and Aza-Henry reactions / G. Zhang, E. Yashima, W.D. Woggon // *Adv. Synth. Catal.* - 2009. - V. 351. - № 9. - P. 1255–1262.

[68] Gualandi, A. Pyrrole macrocyclic ligands for Cu-catalyzed asymmetric Henry reactions / A. Gualandi, L. Cerisoli, H. Stoeckli-Evans, D. Savoia // *J. Org. Chem.* - 2011. - V. 76. - № 9. - P.

3399–3408.

[69] Kureshy, R.I. Cu(II)-macrocylic [H<sub>4</sub>]salen catalyzed asymmetric nitroaldol reaction and its application in the synthesis of  $\alpha$ -adrenergic receptor agonist (*R*)-phenylephrine / R.I. Kureshy, A. Das, N.U.H. Khan, S.H.R. Abdi, H.C. Bajaj // ACS Catal. - 2011. - V. 1. - № 11. - P. 1529–1535.

[70] Das, A. Chiral recyclable Cu(II)-catalysts in nitroaldol reaction of aldehydes with various nitroalkanes and its application in the synthesis of a valuable drug (*R*)-isoproterenol / A. Das, R.I. Kureshy, K.J. Prathap, M.K. Choudhary, G.V.S. Rao, N.H. Khan, S.H.R. Abdi, H.C. Bajaj // Appl. Catal. A Gen. - 2013. - V. 459. - P. 97–105.

[71] Li, F. A chiral Cu-salen catalyst with a rotatable aromatic  $\pi$ -wall: Molecular recognition-oriented asymmetric Henry transformation of aromatic aldehydes / F. Li, Z.J. Zheng, J.Y. Shang, K.Z. Jiang, G.Q. Lai, J.X. Jiang, L.W. Xu // Chem. - An Asian J. - 2012. - V. 7. - № 9. - P. 2008–2013.

[72] Kannan, M. Effect of ligand *N,N*-substituents on the reactivity of chiral copper(II) salen, salan, and salalan complexes toward asymmetric nitroaldol reactions / M. Kannan, T. Punniyamurthy // Tetrahedron Asymmetry. - 2014. - V. 25. - № 18–19. - P. 1331–1339.

[73] Popova, L. Rosin derivatives as a platform for the antiviral drug design / L. Popova, O. Ivanchenko, E. Pochkaeva, S. Klotchenko, M. Plotnikova, A. Tsyrunnikova, E. Aronova // Molecules. - 2021. - V. 26. - № 13. - P. 3836.

[74] Larionov, S.V. Metal complexes with new types of chiral ligands based on natural terpenes / S.V. Larionov // Rus. J. Coord. Chem. - 2012. - V. 38. - № 1. - P. 1–23.

[75] Glushkov, V.A. Chiral ionic liquids based on abietane / V.A. Glushkov, M.S. Kotelev, K.S. Rudovskii, O.A. Maierova, A. V. Tarantin, A.G. Tolstikov // Russ. J. Org. Chem. - 2009. - V. 45. - № 3. - P. 404–407.

[76] Klejdysz, T. Biobased ionic liquids with abietate anion / T. Klejdysz, B. Łęgosz, D. Czuryżkiewicz, K. Czerniak, J. Pernak // ACS Sustain. Chem. Eng. - 2016. - V. 4. - № 12. - P. 6543–6550.

[77] Zhao, S. 3-[(3-Dehydroabietamidopropyl)dimethylammonio]-1-propane-sulfonate as a new type of chiral surfactant for enantiomer separation in micellar electrokinetic chromatography / S. Zhao, H. Wang, Y. Pan, M. He, Z. Zhao // J. Chromatogr. A. - 2007. - V. 1145. - № 1–2. - P. 246–249.

[78] Yang, L. Synthesis and catalytic activities of chiral azacrown ethers derived from rosin / L. Yang, L.-D. Tang, Y.-M. Pan, H.-S. Wang, G.-F. Su, M. Liang // Chinese J. Org. Chem. - 2008. - V. 28. - № 7. - P. 1250–1253.

[79] Brisdon, B.J. Synthesis of camphor based chiral crown ethers and their interactions with amino acid derivatives / B.J. Brisdon, R. England, M.F. Mahon, K. Reza, M. Sainsbury // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. - 1995. - № 10. - P. 1909–1914.

[80] Wang, H. Synthesis and amines enantiomeric recognition ability of binaphthyl-appended 22-crown-6 ethers derived from rosin acid / H. Wang, C. He, Y. Pan, G. Yao, Q. Wu, H. Deng // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* - 2012. - V. 73. - P. 177–183.

[81] Laaksonen, T. Synthesis of tertiary and quaternary amine derivatives from wood resin as chiral NMR solvating agents / T. Laaksonen, S. Heikkinen, K. Wähälä // *Molecules.* - 2015. - V. 20. - № 11. - P. 20873–20886.

[82] Kristufek, S.L. Monomer design strategies to create natural product-based polymer materials / S.L. Kristufek, K.T. Wacker, Y.Y.T. Tsao, L. Su, K.L. Wooley // *Nat. Prod. Rep.* - 2017. - V. 34. - № 4. - P. 433–459.

[83] El-Ghazawy, R.A. Rosin based epoxy coating: Synthesis, identification and characterization / R.A. El-Ghazawy, A.M. El-Saeed, H.I. Al-Shafey, A.R.M. Abdul-Raheim, M.A. El-Sockary // *Eur. Polym. J.* - 2015. - V. 69. - P. 403–415.

[84] Yao, F. Bioresource technology preparation and application of abietic acid-derived optically active helical polymers and their chiral hydrogels / F. Yao, D. Zhang, C. Zhang, W. Yang, J. Deng // *Bioresour. Technol.* - 2013. - V. 129. - P. 58–64.

[85] Wang, H. Synthesis and application of dehydroabietylthiocyanate as a new chiral derivatizing agent for the enantiomeric separation of chiral compounds by capillary electrophoretic / H. Wang, R. Zhang, S. Zhao, L. Tang, Y. Pan // *Anal. Chim. Acta.* - 2006. - V. 560. - № 1–2. - P. 64–68.

[86] Zhao, S. Capillary electrophoresis enantioselective separation of vigabatrin enantiomers by precolumn derivatization with dehydroabietylthiocyanate and UV-vis detection / S. Zhao, R. Zhang, H. Wang, L. Tang, Y. Pan // *J. Chromatogr. B.* - 2006. - V. 833. - № 2. - P. 186–190.

[87] Schmitz C. Pinene-derived monodentate phosphoramidites for asymmetric hydrogenation / C. Schmitz, W. Leitner, G. Franciò // *European J. Org. Chem.* - 2015. - V. 2015. - № 13. - P. 2889–2901.

[88] Kmiecik, A. Chiral terpene auxiliaries IV: new monoterpene PHOX ligands and their application in the catalytic asymmetric transfer hydrogenation of ketones / A. Kmiecik, M.P. Krzemiński // *Tetrahedron Asymmetry.* - 2017. - V. 28. - № 3. - P. 467–472.

[89] Raji, M. Synthesis and investigation of pinane-based chiral tridentate ligands in the asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes / M. Raji, T. Minh Le, F. Fülöp, Z. Szakonyi // *Catalysts.* - 2020. - V. 10. - № 5. - P. 1–17.

[90] Gonda, T. Stereoselective synthesis and application of tridentate aminodiols derived from (+)-pulegone / T. Gonda, Z. Szakonyi, A. Csámpai, M. Haukka, F. Fülöp // *Tetrahedron Asymmetry.* - 2016. - V. 27. - № 11–12. - P. 480–486.

[91] Roszkowski, P. (-)-Menthol as a source of new *N,N*-diamine ligands for asymmetric transfer hydrogenation / P. Roszkowski, J.K. Maurin, Z. Czarnocki // *Tetrahedron Lett.* - 2018. - V. 59. - № 22. - P. 2184–2188.

[92] Roszkowski, P. New *N,N*-diamine ligands derived from (-)-menthol and their application in the asymmetric transfer hydrogenation / P. Roszkowski, J.K. Maurin, Z. Czarnocki // *Tetrahedron Asymmetry.* - 2017. - V. 28. - № 4. - P. 532–538.

[93] An, Y. Isosteviol-amino acid conjugates as highly efficient organocatalysts for the asymmetric one-pot three-component mannich reactions / Y. An, Q. Qin, C. Wang, J. Tao // *Chinese J. Chem.* - 2011. - V. 29. - № 7. - P. 1511–1517.

[94] Bhowmick, S. A new organocatalyst derived from abietic acid and 4-hydroxy-*L*-proline for direct asymmetric aldol reactions in aqueous media / S. Bhowmick, S.S. Kunte, K.C. Bhowmick // *Tetrahedron: Asymmetry.* - 2014. - V. 25. - № 18–19. - P. 1292–1297.

[95] Li, R. A nordehydroabietylamine-containing chiral diene for rhodium-catalysed asymmetric arylation to nitroolefins / R. Li, Z. Wen, N. Wu // *Org. Biomol. Chem.* - 2016. - V. 14. - № 47. - P. 11080–11084.

[96] Ma, Z.W. Highly enantioselective Michael additions of isobutyraldehyde to nitroalkenes promoted by amphiphilic bifunctional primary amine-thioureas in organic or aqueous medium / Z.W. Ma, Y.X. Liu, W.J. Zhang, Y. Tao, Y. Zhu, J.C. Tao, M.S. Tang // *European J. Org. Chem.* - 2011. - № 33. - P. 6747–6754.

[97] Jiang, X. Doubly stereocontrolled asymmetric aza-henry reaction with in situ generation of *N*-*boc*-imines catalyzed by novel rosin-derived amine thiourea catalysts / X. Jiang, Y. Zhang, L. Wu, G. Zhang, X. Liu, H. Zhang, D. Fu, R. Wang // *Adv. Synth. Catal.* - 2009. - V. 351. - № 13. - P. 2096–2100.

[98] Narayanaperumal, S. Terpene-derived bifunctional thioureas in asymmetric organocatalysis / S. Narayanaperumal, D.G. Rivera, R.C. Silva, M.W. Paixão // *Chem. Cat. Chem.* - 2013. - V. 5. - № 10. - P. 2756–2773.

[99] Liu, Z.-M. Chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric oxidation of aryl alkyl sulfides and aldehyde-derived 1,3-dithianes: using aqueous hydrogen peroxide as the terminal oxidant / Z.M. Liu, H. Zhao, M.Q. Li, Y.B. Lan, Q.B. Yao, J.C. Tao, X.W. Wang // *Adv. Synth. Catal.* - 2012. - V. 354. - № 6. - P. 1012–1022.

[100] Ruppenthal, S. Symmetric diarylsulfoxides as asymmetric sulfinylating reagents for dialkylmagnesium compounds / S. Ruppenthal, R. Brückner // *J. Org. Chem.* - 2015. - V. 80. - № 2. - P. 897–910.

[101] Evans, D. A.. A new copper acetate-bis(oxazoline)-catalyzed, enantioselective Henry

reaction / D.A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H.W. Lam, J.T. Shaw, C.W. Downey // J. Am. Chem. Soc. - 2003. - V. 125. - № 42. - P. 12692–12693.

[102] Li, J.L. Copper(II)-containing C<sub>2</sub>-symmetric bistetracarbolone amides in enantioselective Henry reactions / J.L. Li, L. Liu, Y.N. Pei, H.J. Zhu // Tetrahedron. - 2014. - V. 70. - № 47. - P. 9077–9083.

[103] Reddy, B.V.S. Asymmetric Henry reaction catalyzed by a chiral Cu(II) complex: A facile enantioselective synthesis of (*S*)-2-nitro-1-arylethanol / B.V.S. Reddy, S.M. Reddy, S. Manisha, C. Madan // Tetrahedron Asymmetry. - 2011. - V. 22. - № 5. - P. 530–535.

[104] Rodig, M.J. Isoquinoline-based diimine ligands for Cu(II)-catalyzed enantioselective nitroaldol (Henry) reactions / M.J. Rodig, H. Seo, D. Hirsch-Weil, K.A. Abboud, S. Hong // Tetrahedron Asymmetry. - 2011. - V. 22. - № 10. - P. 1097–1102.

[105] Галин, Ф.З. Синтез и превращения диеновых аддуктов смоляных кислот / Ф.З. Галин, О.Б. Флехтер, Е.В. Третьякова // Бутлеровские сообщения. - 2004. - Т. 5. - № 2. - С. 1–21.

[106] Halbrook, N.J. A preparation and some of the properties of *trans*-6,14-dihydrolevopimaric acid-6,14-endo- $\alpha,\beta$ -succinic acid / N.J. Halbrook, R.V. Lawrence // J. Am. Chem. Soc. - 1958. - V. 80. - № 2. - P. 368–370.

[107] Ayer, W. A. The oxidation of methyl fumaropimarate with lead tetraacetate / W. A. Ayer, C.E. McDonald // Can. J. Chem. - 1965. - V. 43. - № 5 - P. 1429-1440.

[108] Zalkow, L.H. Oxidation of the fumaric acid-methyl abietate diels-alder adduct with alkaline permanganate. Terpenes. VIII / L.H. Zalkow, D.R. Brannon // J. Org. Chem. - 1964. - V. 29. - № 6. - P. 1296–1298.

[109] Jones, L.W. The Beckmann rearrangement involving optically active radicals / L.W. Jones, E.S. Wallis // J. Am. Chem. Soc. - 1925. - V. 48. - № 1. - P. 169–181.

[110] Конев, В.Н. Синтез нового оптически чистого хирального диамина из левопимаровой кислоты / В.Н. Конев, Т.Б. Хлебникова, З.П. Пай // Химия в интересах устойчивого развития. - 2011. - Т. 19. - № 2. - С. 165–168.

[111] Khlebnikova, T.B. Levopimaric acid derived 1,2-diamines and their application in the copper-catalyzed asymmetric Henry reaction / T.B. Khlebnikova, V.N. Konev, Z.P. Pai // Tetrahedron. - 2018. - V. 74. - № 2. - P. 260–267.

[112] Khlebnikova, T.B. Data on nitrogen-containing derivatives of fumaropimaric acid / T.B. Khlebnikova, V.N. Konev, Z.P. Pai // Data in Brief. - 2018. - V. 18. - P. 1642–1676.

[113] Конев, В.Н. Синтез новых основания Шиффа и бисаминофенола из левопимаровой кислоты / В.Н. Конев, Т.Б. Хлебникова, З.П. Пай // Международный научно-исследовательский журнал. - 2017. - Т. 65. - № 11. - С. 120–123.

[114] Конев, В.Н. Синтез новых хиральных вторичных 1,2-диаминов из левопимаровой кислоты и их исследование в составе комплексных Cu(II)-катализаторов асимметрической нитроальдольной реакции / В.Н. Конев, З.П. Пай, Т.Б. Хлебникова // Журнал органической химии. - 2020. - Т. 56. - № 4. - С. 557–567.

[114] Конев, В.Н. Новые катализаторы асимметрического окисления прохиральных сульфидов на основе комплексов ванадия с производными левопимаровой кислоты / В.Н. Конев, И.В. Ельцов, З.П. Пай, Т.Б. Хлебникова // Кинетика и Катализ. - 2022. - Т. 63. - № 6. - С. 760–771.

[116] Bryliakov, K.P. Catalytic asymmetric oxygenations with the environmentally benign oxidants H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> / K.P. Bryliakov // Chem. Rev. - 2017. - V. 117. - № 17. - P. 11406–11459.

[117] Bryliakov, K.P. Intermediates of asymmetric oxidation processes catalyzed by vanadium(V) complexes / K.P. Bryliakov, E.P. Talsi // Kinet. Catal. - 2003. - V. 44. - № 3. - P. 334–346.

[118] Hillerns, F. Functionalized oxovanadium alkoxides - potential haptens / F. Hillerns, D. Rehder // Chem. Ber. - 1991. - V. 124. - № 10. - P. 2249–2254.

[119] Liu, H. Asymmetric oxidation of sulfides with hydrogen peroxide catalyzed by a vanadium complex of a new chiral NOO-ligand / H. Liu, M. Wang, Y. Wang, Y. Wang, H. Sun, L. Sun // Catal. Commun. - 2009. - V. 11. - № 4. - P. 294–297.

[120] Sutradhar, M. Vanadium complexes: Recent progress in oxidation catalysis / M. Sutradhar, L.M.D.R.S. Martins, M.F.C. Guedes da Silva, A.J.L. Pombeiro // Coord. Chem. Rev. - 2015. - V. 301–302. - P. 200–239.

[121] Chen, X. A secondary amine amide organocatalyst for the asymmetric nitroaldol reaction of  $\alpha$ -ketophosphonates / X. Chen, J. Wang, Y. Zhu, D. Shang, B. Gao, X. Liu, X. Feng, Z. Su, C. Hu // Chem. - A Eur. J. - 2008. - V. 14. - № 35. - P. 10896–10899.

[122] Naem, A. Spectral investigations of multiple charge transfer complex of *p*-nitrophenol as an electron acceptor with donor *p*-dimethylaminobenzaldehyde / A. Naem, I.M. Khan, A. Ahmad // Russ. J. Phys. Chem. A. - 2011. - V. 85. - № 10. - P. 1840–1843.

**Приложение****Список сокращений и условных обозначений**

Ac ..... ацетил

Ar ..... арил

Bn ..... бензил

<sup>i</sup>Bu ..... *изобутил*<sup>t</sup>Bu ..... *трет-бутил*

CHP ..... кумилгидропероксид

Et ..... этил

L ..... лиганд

Me ..... метил

Ph ..... фенил

<sup>i</sup>Pr ..... *изо-пропил*<sup>n</sup>Pr ..... *n-пропил*

Ts ..... тозил

ДИ ..... диастереомерный избыток

ДМФА ..... диметилформаид

КГП ..... кумилгидропероксид

ТБГП ..... *трет-бутилгидропероксид*

ТГФ ..... тетрагидрофуран

ЭИ ..... энантиомерный избыток

3-НФ ..... 3-нитрофенол

 $t_R$  время удерживания

МСВР масс-спектрометрия высокого разрешения

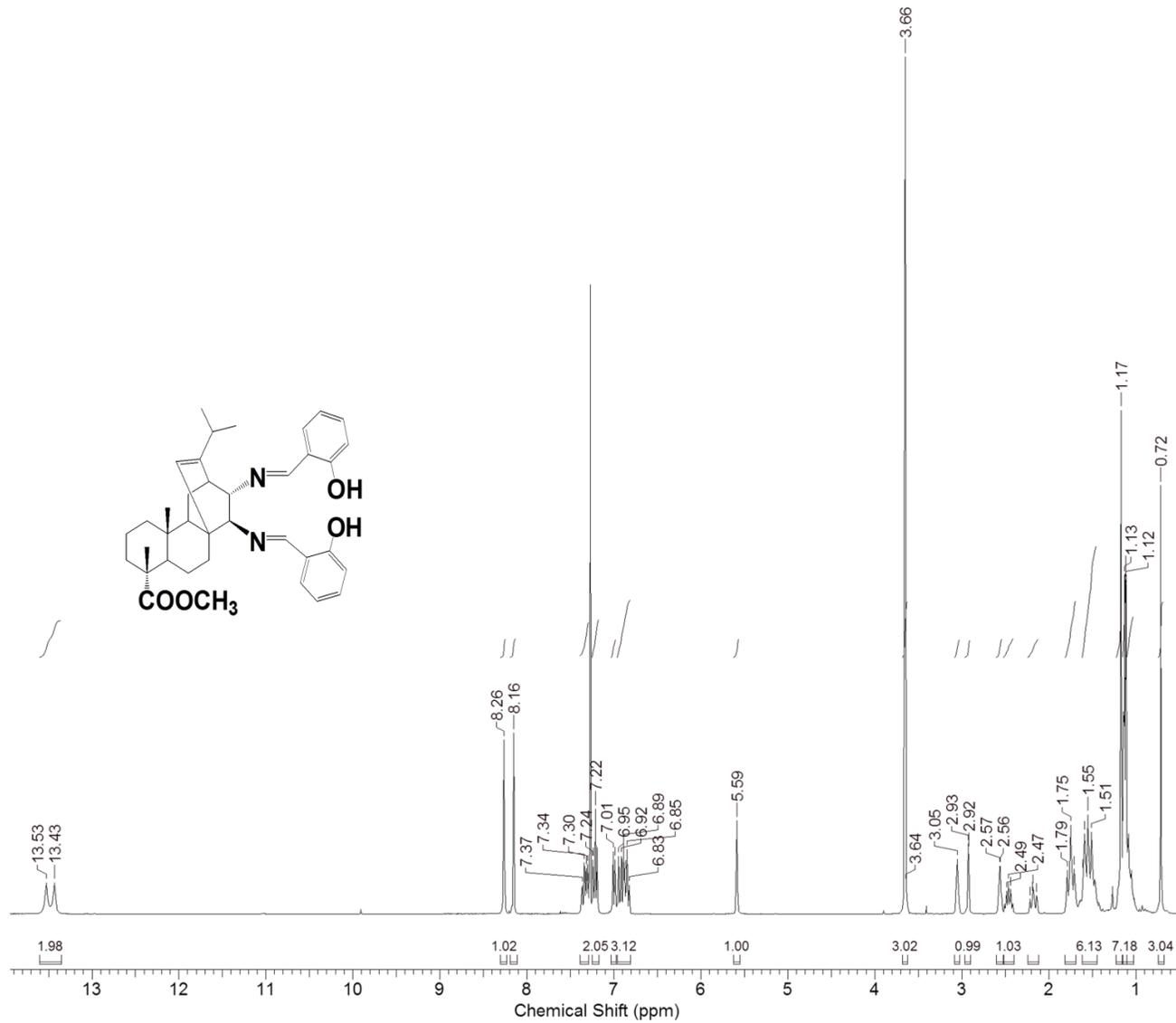
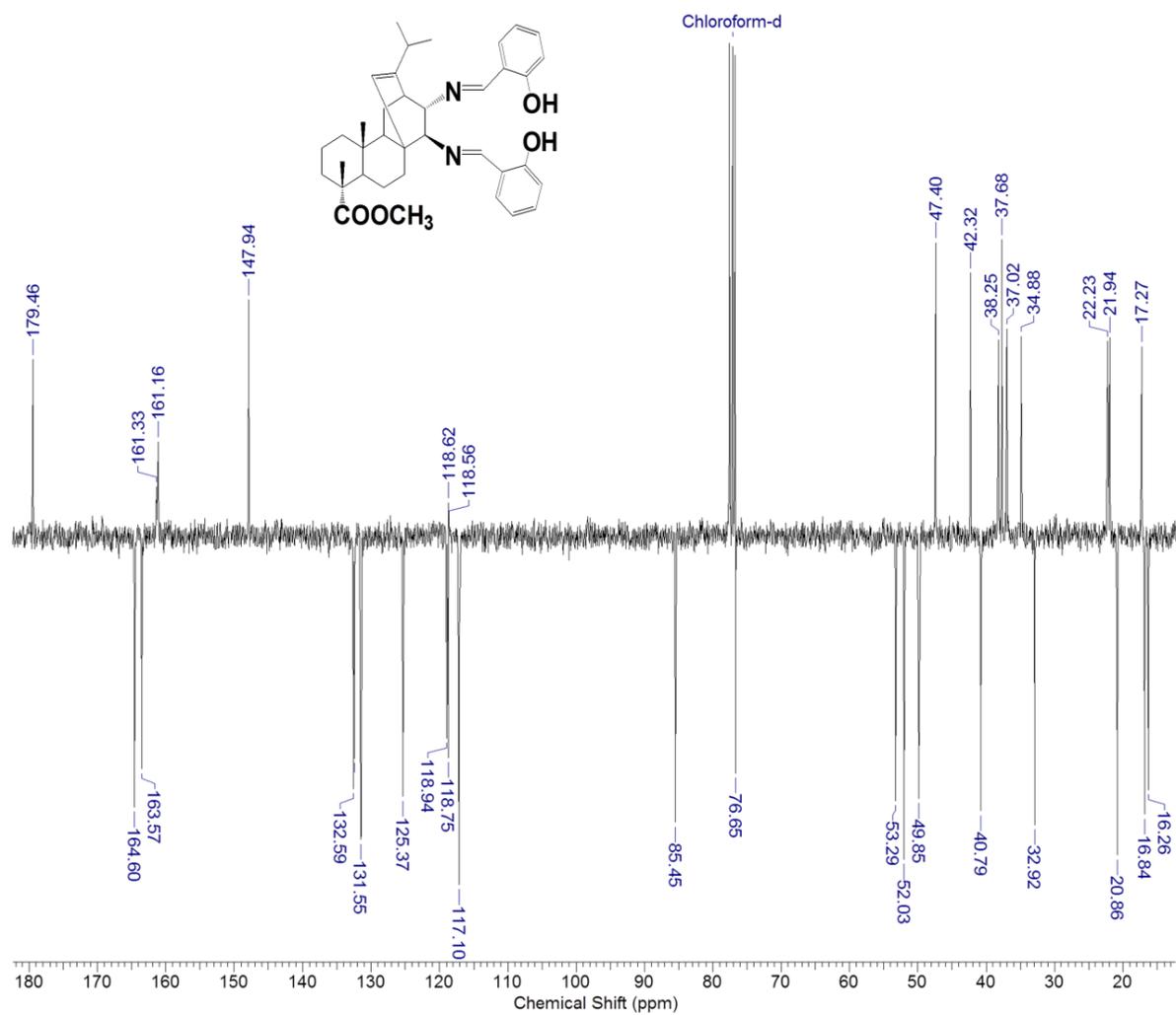


Рис. П1. ЯМР спектр <sup>1</sup>H имина **241a**.

Рис. П2. ЯМР спектр  $^{13}\text{C}$  имина **241a**.

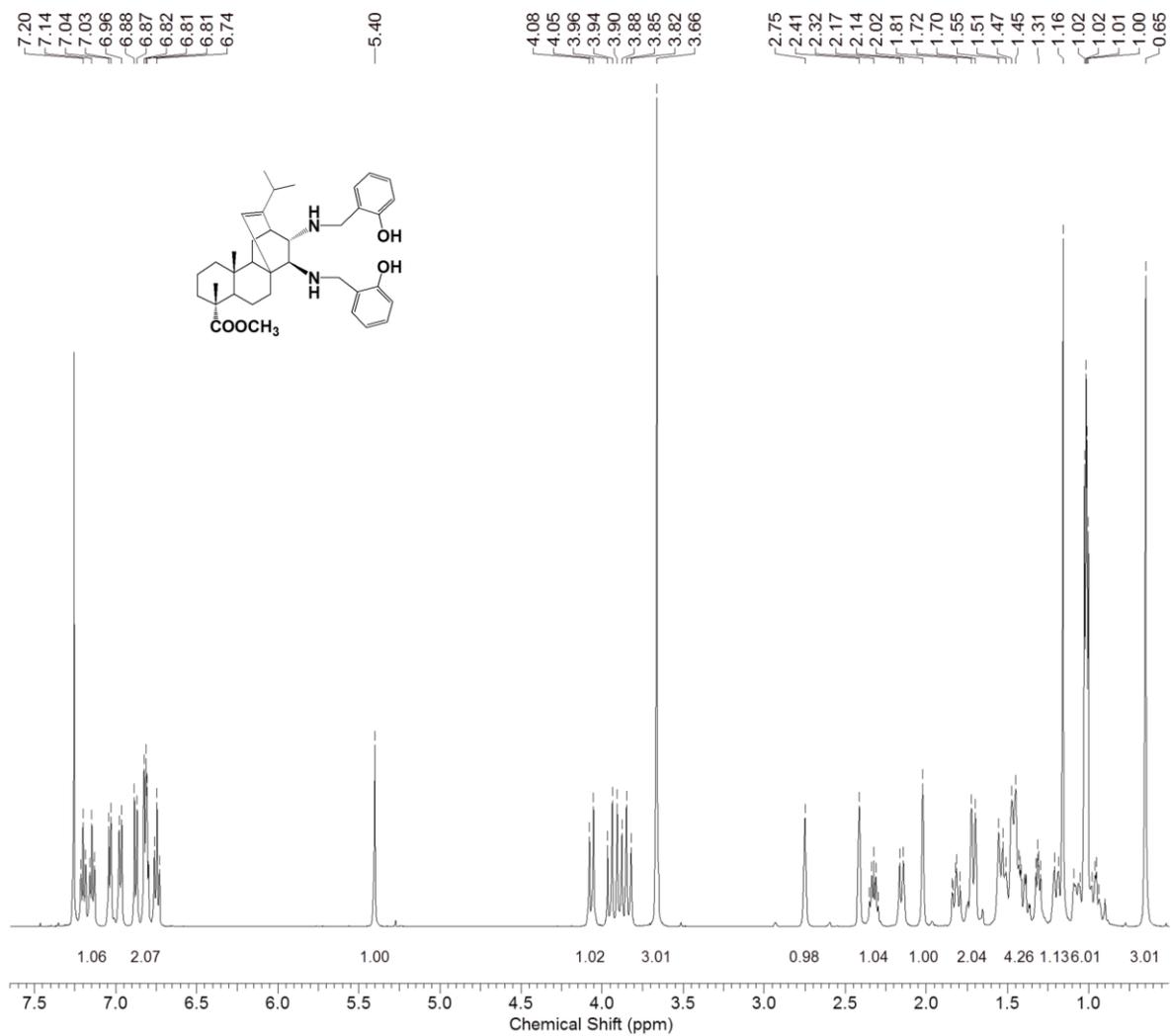
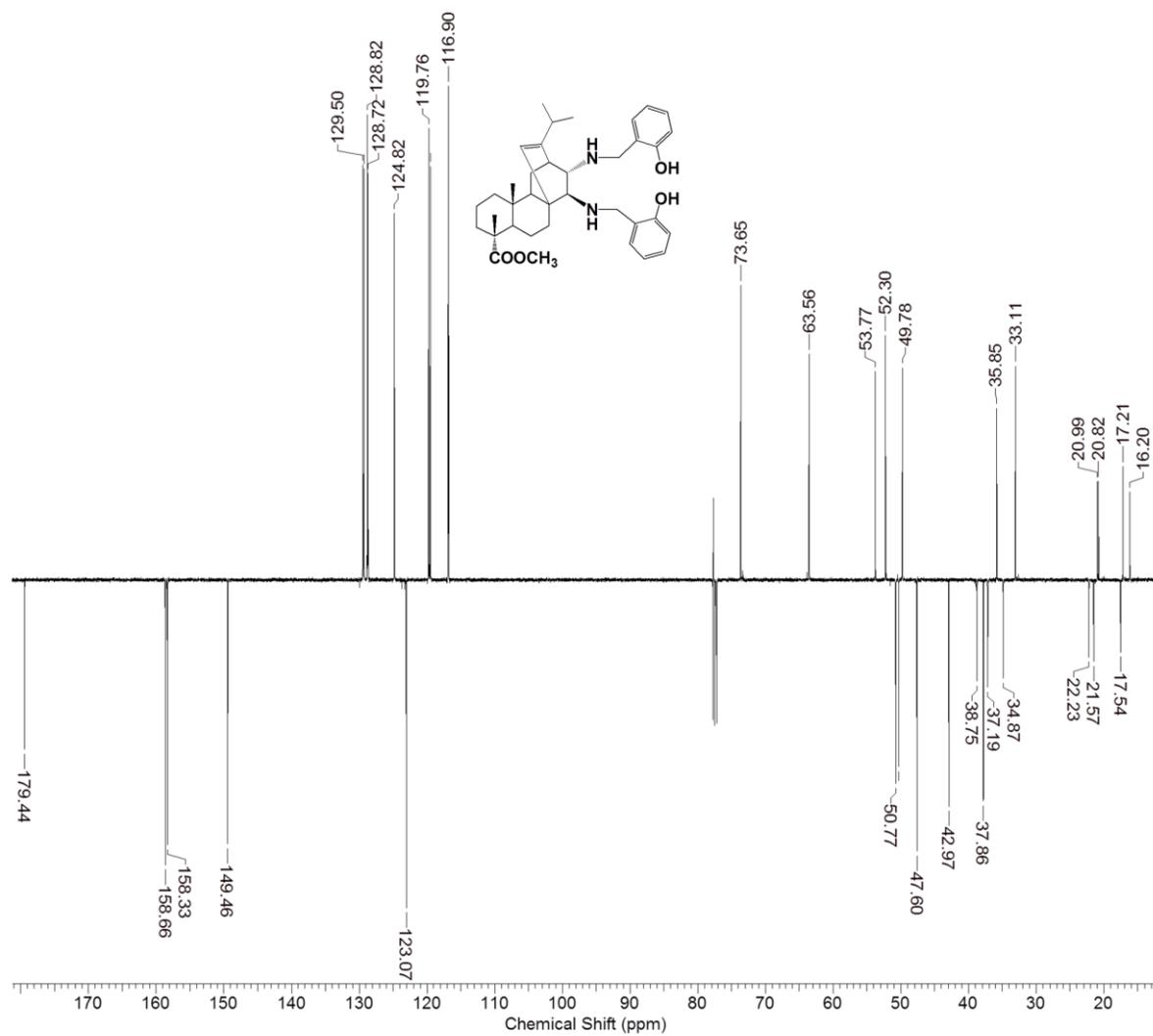


Рис. ПЗ. ЯМР спектр  $^1\text{H}$  амина **242a**.

Рис. П4. ЯМР спектр  $^{13}\text{C}$  амина **242a**.

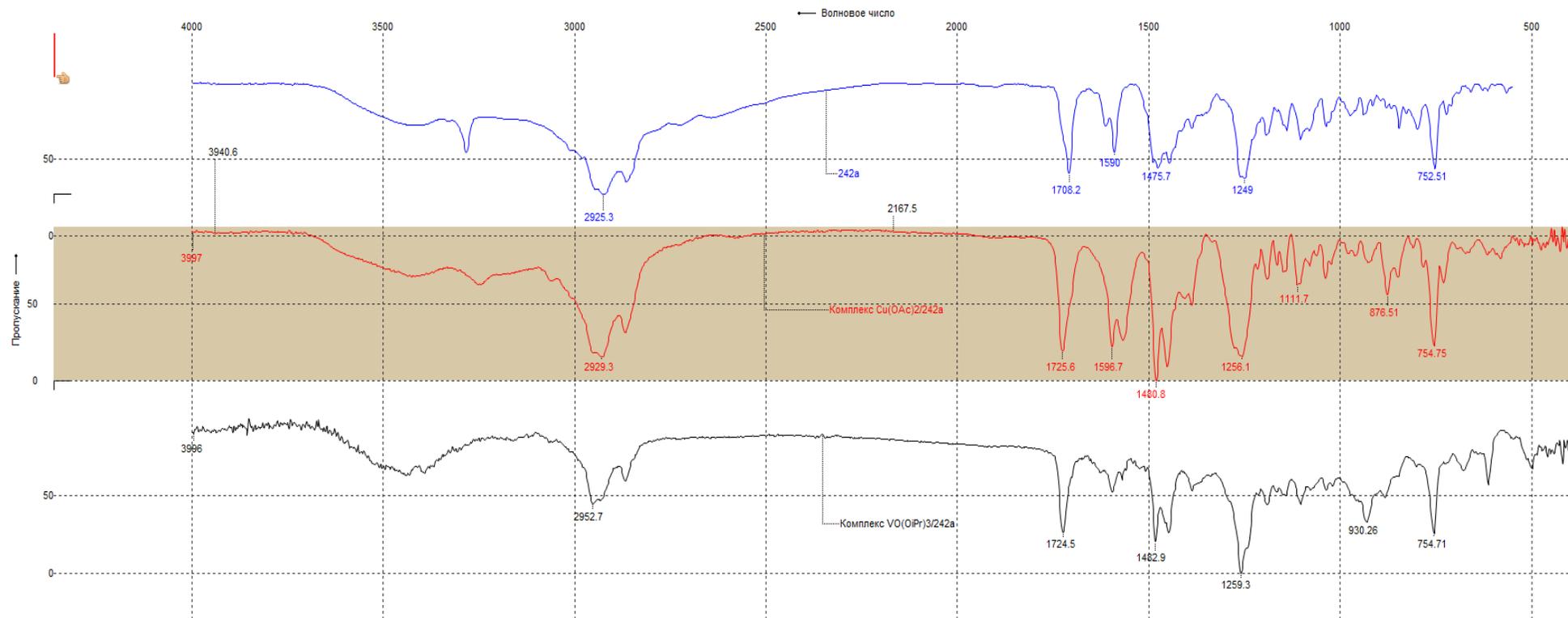
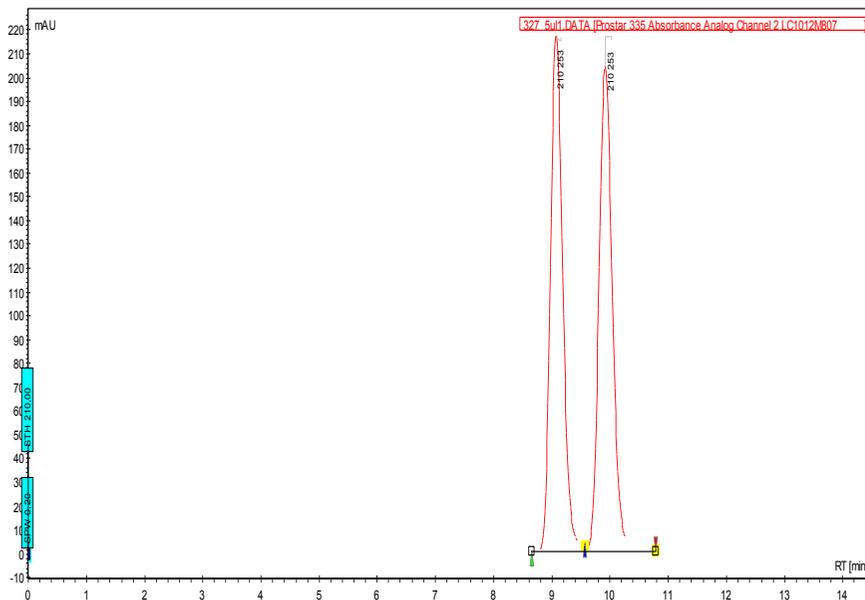
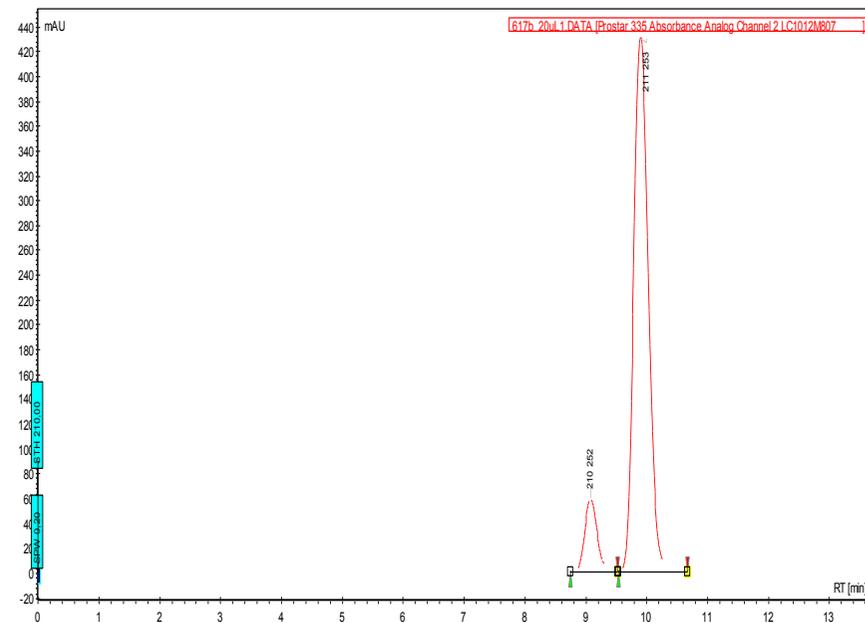


Рис. П5. ИК-спектры аминофенола **242a**, *in situ* комплексов Cu(OAc)<sub>2</sub>/**242a** и VO(OiPr)<sub>3</sub>/**242a** (сверху вниз).

## 1-(2-Нитрофенил)-2-нитроэтанол 259b (рацемат)



Время, мин.	Высота, мАУ	Площадь, мАУ.мин	Площадь, %
9,07	217,1	53,4	49,543
9,92	203,4	54,4	50,457

*(S)*-1-(2-Нитрофенил)-2-нитроэтанол 259b

Время, мин.	Высота, мАУ	Площадь, мАУ.мин	Площадь, %
9,08	59,2	14,1	8,587
9,89	431,0	150,1	91,413

Рис. Пб. Хроматограмма рацемата (слева) и энантиомерно обогащенного (справа) нитроальдоля **259b**.