

УДК 547-31/-39+547-316

DOI: 10.15372/KhUR2022422

EDN: GTKMNG

***N,N*-Замещенные биспидины как лиганды металлокомплексных катализаторов реакции этинилирования**

Е. С. МОЖАЙЦЕВ¹, А. А. ОХИНА^{1,2}, К. Ю. ПОНОМАРЕВ¹, А. Д. РОГАЧЕВ¹, Е. В. СУСЛОВ¹, К. П. ВОЛЧО¹,
Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ¹, С. З. ВАЦАДЗЕ³

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск (Россия)

E-mail: mozh@nioch.nsc.ru

²Новосибирский государственный университет,
Новосибирск (Россия)

³Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Москва (Россия)

Аннотация

Показана возможность использования *N,N*-замещенных биспидинов в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов реакции этинилирования на примере присоединения фенилацетилена к 4-фторбензальдегиду. Для хирального *N,N*-миртенилзамещенного биспидинона продемонстрирована способность приводить к незначительной энантиоселективности образования соответствующих пропаргиловых спиртов.

Ключевые слова: реакция этинилирования, биспидины, биспидиноны, монотерпены, биспидиновые лиганды

ВВЕДЕНИЕ

Пропаргиловые спирты являются важными синтонами в синтезе различных структур, в частности, при получении природных соединений [1–3], лекарственных препаратов [4] и макромолекул [5]. Присоединение терминальных алкинов к альдегидам – один из основных способов получения вторичных пропаргиловых спиртов, в том числе и хиральных. В качестве катализаторов этого процесса могут выступать цинковые комплексы третичных аминов [6].

Биспидины, биспидиноны и их *N,N*-производные могут выступать в качестве эффективных бидентатных лигандов при получении комплексов переходных металлов. Необходимо отметить, что конформационная жесткость биспидинового фрагмента определяет параметры

координационного пространства, что может обеспечивать высокую константу комплексообразования и селективность образования комплекса в первую очередь по отношению к сравнительно небольшим катионам, таким как Cu(II), Ni(II), Pd(II), Zn(II) [7]. Различные модификации биспидинового остова, а также введение заместителей по атомам азота позволяют варьировать свойства биспидиновых лигандов с целью получения эффективных металлокомплексных катализаторов для осуществления определенных превращений [8]. Так, продемонстрировано успешное использование биспидиновых производных в качестве лигандов металлокомплексов, выступающих в качестве катализаторов электрофильного присоединения [9], реакции Михаэля [10, 11], радикального окисления алкенов [12], циклопропанирования [13], гидрирова-

ния [8], альдольной конденсации [14], реакции Анри [15]. Стоит отметить, что была показана способность производных биспидинов выступать в качестве лигандов и цинковых катализаторов, в частности, реакции присоединения диэтилцинка к альдегидам [16]. Тем не менее отсутствуют литературные данные, посвященные использованию производных биспидинов в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов реакции этинилирования.

Цель настоящей работы – изучение некоторых биспидиновых производных в качестве лигандов металлокомплексов реакции этинилирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы исследования

Анализ реакционных смесей осуществлялся методом газовой хроматографии с использованием хроматографа Agilent 7820A (Agilent Technologies, США, кварцевая колонка HP-5 длиной 30 м) с пламенно-ионизационным детектором (газ-носитель – гелий, скорость 5 мл/мин). Анализ реакционных смесей проводился по следующей программе: нагрев от 120 до 280 °С со скоростью 20 °С/мин, удержание на 280 °С – 2 мин. Хромато-масс-спектры регистрировали с помощью газового хроматографа Agilent 7890A (Agilent Technologies, США, кварцевая колонка HP-5MS длиной 30 м, детектор – квадрупольный масс-спектрометр Agilent 5975C (США), газ-носитель – гелий). Выделение продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (Merck, 60–200 μ Masherey-Nagel GmbH & Co. KG). Соотношение энантиомеров определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью хроматографа “Маэстро ВЭЖХ” (ООО “Интерлаб”, Россия), оснащенного четырехканальным жидкостным насосом высокого давления, автоматическим пробоотборником, термостатом колонки и УФ-детектором с диодной матрицей. В качестве хирального селектора использовалась колонка с сорбентом Lux Cellulose-1 (Phenomenex, США), диаметр частиц 5 мкм, размер колонки 4.6 $\times$ 250 мм, оснащенная предколонкой с тем же сорбентом. Для анализа реакционных смесей применяли элюирование в изократическом режиме в системе гексан–изопропиловый спирт.

Общая методика проведения реакции этинилирования

К раствору соответствующего биспидинона (0.025 ммоль) и фенилацетилену (55 мкл, 0.5 ммоль) в 1 мл сухого толуола в атмосфере аргона под септой добавили 0.9 М раствор диэтилцинка в гексане (0.55 мл, 0.5 ммоль), полученный раствор перемешивали 2 ч при –15 °С. Далее к смеси добавили раствор соответствующего бензальдегида (0.25 ммоль) в 1 мл сухого толуола, полученную смесь перемешивали еще 36 ч при комнатной температуре или при –15 °С. Затем в колбу добавили 4 мл насыщенного раствора хлорида аммония, продукт экстрагировали 3 $\times$ 2 мл этилацетата, объединенную органическую фазу высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и упарили на ротационном испарителе. Перед анализом соотношения энантиомерных пропаргиловых спиртов методом ВЭЖХ смесь перколировали через слой силикагеля с использованием этилацетата в качестве элюента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время механизм реакции этинилирования детально не изучен, тем не менее есть исследования, описывающие возможные пути реакции, в том числе на основе квантово-химических расчетов [4, 17, 18]. Можно предположить следующий механизм реакции этинилирования, катализируемой биспидиновыми комплексами цинка (схема 1).

Необходимо отметить, что в качестве хиральных лигандов металлокомплексов, катализирующих энантиоселективное присоединение терминальных алкинов к альдегидам, описано в том числе и применение монотерпеноидов, поскольку монотерпеновые остовы являются удобными источниками хиральности соединений. Так, имеются данные об использовании производных борнана [19, 20], лимонена [21], фенхана и пинена [22] в качестве лигандов катализаторов реакции этинилирования. В связи с этим в качестве потенциального биспидинового лиганда металлокатализатора нами был выбран димиртеновый третичный амин **1**, а в качестве ахирального контроля – дибензильное производное **2** (рис. 1). Синтез производных биспидинов **1** и **2** выполнен согласно методикам, представленным в [23, 24].

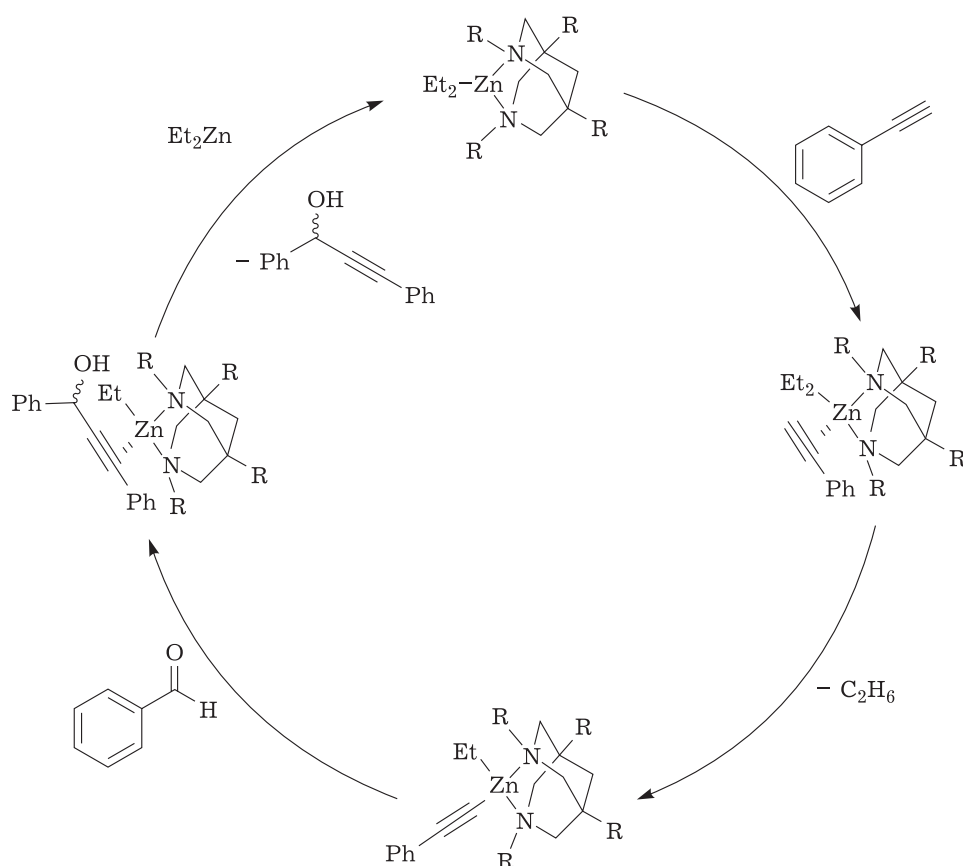


Схема 1. Предположительный механизм реакции этинилирования, катализируемой биспидиновыми комплексами цинка.

Используя выбранные биспидиновые производные, нами осуществлен ряд реакций присоединения терминальных алкинов к замещенным бензальдегидам. Необходимо отметить, что в значительном количестве работ, посвященных изучению хиральных лигандов металлокомплексных катализаторов реакции этинилирования, в качестве модельного терминального алкина чаще всего применяется фенилацетилен [25–27], поэтому он также использовался нами. В качестве субстратов были выбраны альдегиды, содержащие донорные и акцепторные заместители, а также атом галогена: 4-фтор- (**3**), 4-нитро- (**4**) и 4-метоксибензальдегиды **5**; превращение осуществлялось согласно методике, описанной в [28] (схема 2).

В результате проведенных экспериментов показано, что реакция этинилирования протекала только в случае 4-фторбензальдегида **3**. При использовании 4-нитро- (**4**) и 4-метоксибензальдегидов **5** в реакционных смесях не обнаружено целевых пропаргиловых спиртов. При этом в полученных смесях, по данным газовой хромато-масс-спектрометрии, отсутствовали и

какие-либо продукты возможных побочных превращений. После выделения соединения **6** методом колоночной хроматографии его выход составил 11 %. В условиях проведения синтеза наблюдалась полная конверсия исходного альдегида **3**, однако нами не установлено избытка какого-либо из образующихся энантиомерных спиртов **6** в реакционной смеси. Для снижения скорости реакции и повышения энантиоселективности последующие эксперименты осуществлялись при охлаждении ($-15\text{ }^{\circ}\text{C}$), в качестве

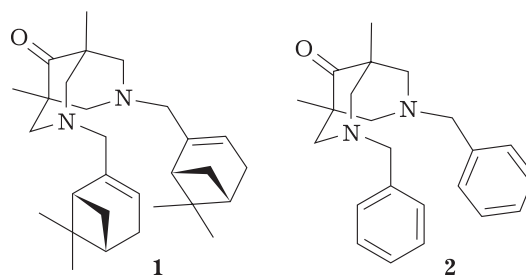


Рис. 1. N,N-Дизамещенные биспидиноны **1** и **2**, использованные в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов реакции этинилирования.

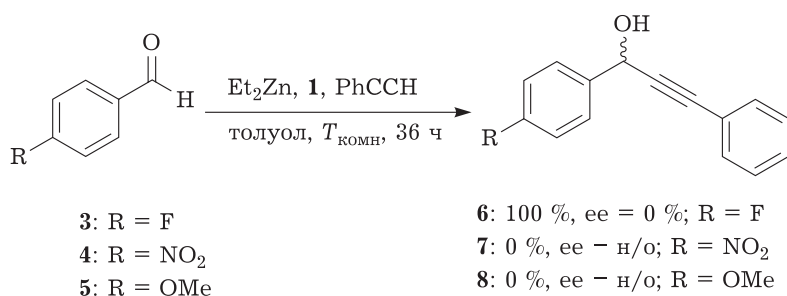


Схема 2. Реакция этинирования с использованием в качестве лиганда биспидинона **1** на примере бензальдегидов **3–5** с получением соответствующих пропаргиловых спиртов **6–8** (выход, %, энантиомерный избыток (ee), %). Н/о – не определено.

субстрата применяли 4-фторбензальдегид **3**. В этих условиях проведены превращения с использованием в качестве лиганда металлокомплексного катализатора биспидинов **1** и **2**, а также без добавления в реакционную смесь биспидиновых производных.

Показано, что этинирование протекает в отсутствие какого-либо лиганда (конверсия 6 %) со скоростью, сравнимой с наблюдаемой при использовании димиртенового производного **1** (конверсия 9 %). Тем не менее, в случае хирального биспидинона **1** обнаружена незначительная энантиоселективность реакции с энантиомерным избытком (ee, enantiomeric excess), равным 3 %. Интересно, что применение дибензильного производного биспидинона **2** позволило значительно повысить скорость превращения (конверсия 100 %). Таким образом, можно заключить, что использование производных биспидинов возможно в качестве лигандов реакции этинирования, причем и в энантиоселективном режиме. Однако необходима дальнейшая оптимизация структуры лигандов, в частности подбор хиральных *N,N*-заместителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

N,N-Замещенные биспидины, содержащие бензильные и миртеновые фрагменты, были испытаны в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов реакции этинирования на примере присоединения фенилацетилена к некоторым бензальдегидам. Показано, что среди опробованных субстратов реакция протекала только в случае 4-фторбензальдегида. При проведении реакции в условиях охлаждения скорость этинирования была значительно выше при использовании в качестве лиганда металлокомплексного катализатора *N,N*-дибензилзаме-

щенного биспидинона **2** по сравнению с димер-тенилзамещенным биспидином **1**. Тем не менее в случае последнего обнаружен незначительный энантиомерный избыток (3 %) для образующейся смеси пропаргиловых спиртов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 19-73-20090.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gibbs R. A., Okamura W. H. A short enantioselective synthesis of (+)-sterpurene: Complete intramolecular transfer of central to axial to central chiral elements // *J. Am. Chem. Soc.* 1988. Vol. 110, No. 12. P. 4062–4063.
- Myers A. G., Zheng B. New and stereospecific synthesis of allenes in a single step from propargylic alcohols // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. Vol. 118, No. 18. P. 4492–4493.
- Cohen N., Lopresti R. J., Neukom C., Saucy G. Asymmetric reductions of $\alpha\beta$ -acetylenic ketones and acetophenone using lithium aluminum hydride complexed with optically active 1,3-amino alcohols // *J. Org. Chem.* 1980. Vol. 45, No. 4. P. 582–588.
- Griffiths G. J., Warm A. Proposed mechanism for the enantioselective alkynylation of an aryl trifluoromethyl ketone, the key step in the synthesis of Efavirenz // *Org. Process Res. Dev.* 2016. Vol. 20, No. 4. P. 803–813.
- Oppolzer W., Radinov R. N., El-Sayed E. Catalytic asymmetric synthesis of macrocyclic (*E*)-allylic alcohols from ω -alkynals via intramolecular 1-alkenylzinc/aldehyde additions // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66, No. 14. P. 4766–4770.
- Kizirian J.-C. Chiral tertiary diamines in asymmetric synthesis // *Chem. Rev.* 2008. Vol. 108, No. 1. P. 140–205.
- Comba P., Kerscher M., Schiek W. Bispidine coordination chemistry // *Prog. Inorg. Chem.* 2007. Vol. 55. P. 613–704.
- Breuning M., Steiner M. Chiral bispidines // *Synthesis (Stuttg.)* 2008. No. 18. P. 2841–2867.
- Hoppe D., Hintze F., Tebben P. Chiral lithium-1-oxyalkanides by asymmetric deprotonation; Enantioselective synthesis of 2-hydroxyalkanoic acids and secondary alkanols // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990. Vol. 29, No. 12. P. 1422–1424.
- Suslov E. V., Ponomarev K. Y., Patrusheva O. S., Kuratov S. O., Okhina A. A., Rogachev A. D., Munkuev A. A., Ottenbacher R. V., Dalinger A. I., Kalinin M. A., Vatsadze S. Z., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F. Novel bispidine-monoterpene conjugates – Synthesis and applica-

- tion as ligands for the catalytic ethylation of chalcones // *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 24. Art. 7539.
- 11 Liu X., Dong S., Lin L., Feng X. Chiral amino acids-derived catalysts and ligands // *Chinese J. Chem.* 2018. Vol. 36, No. 9. P. 791–797.
 - 12 Comba P., Lee Y. M., Nam W., Waleska A. Catalytic oxidation of alkanes by iron bispidine complexes and dioxygen: Oxygen activation *versus* autoxidation // *Chem. Commun.* 2014. Vol. 50, No. 4. P. 412–414.
 - 13 Lesma G., Cattenati C., Pilati T., Sacchetti A., Silvani A. Enantioselective copper-catalyzed cyclopropanation of styrene by means of chiral bispidine ligands // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2007. Vol. 18, No. 5. P. 659–663.
 - 14 Liu J., Yang Z., Wang Z., Wang F., Chen X., Liu X., Feng X., Su Z., Hu C. Asymmetric direct aldol reaction of functionalized ketones catalyzed by amine organocatalysts based on bispidine // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. Vol. 130, No. 17. P. 5654–5655.
 - 15 Можайцев Е. С., Пономарев К. Ю., Патрушева О. С., Медведько А. В., Далингер А. И., Рогачев А. Д., Комарова Н. И., Корчагина Д. В., Суслов Е. В., Волчо К. П., Салахутдинов Н. Ф., Вацадзе С. З. Конъюгаты биспидина и монотерпеноидов как лиганды металлокомплексных катализаторов реакции Анри // *Журн. орган. химии*. 2020. Т. 56, № 11. С. 1768–1783.
 - 16 Zhang Y. C., Gao J. Y., Shi N. Y., Zhao J. Q. Synthesis of chiral tridentate ligands embodying the bispidine framework and their application in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes // *Adv. Mater. Res.* 2011. Vol. 396–398. P. 1236–1243.
 - 17 Wu X.-F., Neumann H. Zinc-catalyzed organic synthesis: C–C, C–N, C–O bond formation reactions // *Adv. Synth. Catal.* 2012. Vol. 354, No. 17. P. 3141–3160.
 - 18 Meng Q., Li M., Zhang J. Density functional computations of enantioselective alkynylation of aldehyde catalyzed by chiral zinc(II)-complexes // *J. Mol. Model.* 2006. Vol. 12, No. 4. P. 494–502.
 - 19 Lee D. S., Gau C. W., Chen Y. Y., Lu T. J. Asymmetric addition of phenylacetylene to aldehydes catalyzed by complex of O-sulfonyl camphor derivatives and titanium // *Appl. Organomet. Chem.* 2016. Vol. 30, No. 4. P. 242–246.
 - 20 Boobalan R., Chen C., Lee G. H. Camphor-based Schiff base ligand SBAIB: An enantioselective catalyst for addition of phenylacetylene to aldehydes // *Org. Biomol. Chem.* 2012. Vol. 10, No. 8. P. 1625–1638.
 - 21 Rachwalski M. Limonene oxide derived aziridinyl alcohols as highly efficient catalysts for asymmetric additions of organozinc species to aldehydes // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2014. Vol. 25, No. 3. P. 219–223.
 - 22 Leven M., Müller D., Goldfuss B. Enantioselective alkynylation of aromatic aldehydes: Pyridyl phenylene terpeneol catalysts with flexible biaryl axes // *Synlett*. 2011. No. 17. P. 2505–2508.
 - 23 Kotlyarova A. A., Ponomarev K. Y., Morozova E. A., Korchagina D. V., Suslov E. V., Pavlova A. V., Tolstikova T. G., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F. The effect of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes containing monoterpenoid moieties on the physical activity of mice // *J. Res. Pharm.* 2020. Vol. 24, No. 2. P. 196–204.
 - 24 Shcherbakov D., Baev D., Kalinin M., Dalinger A., Chirkova V., Belenkaya S., Khvostov A., Krut'ko D., Medved'ko A., Volosnikova E., Sharlaeva E., Shanshin D., Tolstikova T., Yarovaya O., Maksyutov R., Salakhutdinov N., Vatsadze S. Design and evaluation of bispidine-based SARS-CoV-2 main protease inhibitors // *ACS Med. Chem. Lett.* 2022. Vol. 13, No. 1. P. 140–147.
 - 25 Mao J., Bao Z., Guo J., Ji S. Enantioselective alkynylation of aromatic and heteroaromatic aldehydes catalyzed by resin-supported oxazolidine-titanium complexes // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64, No. 42. P. 9901–9905.
 - 26 Moore D., Huang W. S., Xu M. H., Pu L. Greatly enhanced enantioselectivity by an apparently remote steric effect in the 1,1'-binaphthyl-catalyzed alkynylzinc addition to aldehydes // *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43, No. 49. P. 8831–8834.
 - 27 Kamble R. M., Singh V. K. Enantioselective phenylacetylene addition to aldehydes induced by Cinchona alkaloids // *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44, No. 28. P. 5347–5349.
 - 28 Gao E., Li Q., Duan L., Li L., Li Y.-M. Isosterically designed chiral catalysts: Rationale, optimization and their application in enantioselective nucleophilic addition to aldehydes // *Tetrahedron*. 2020. Vol. 76, No. 47. Art. 131648.