

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОСНОВАНИЙ БЕТТИ

© 2026 г. Н. Н. Степкина, А. В. Великородов\*

Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева, Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

\*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Поступила в редакцию 04.12.2025 г.

После доработки 27.12.2025 г.

Принята к публикации 31.12.2025 г.

В обзоре литературы за период с 2004 по 2025 г. систематизированы сведения по синтезу оснований Бетти, направлениям их химических превращений и применению. Подробно рассмотрены различные аспекты классической реакции Бетти: условия, катализаторы, растворители, селективность, механизм и соблюдение принципов “зеленой” химии. Представлен сравнительный анализ влияния различных катализаторов на выход продуктов, продолжительность процесса и селективность реакции. Особое внимание уделено превращениям оснований Бетти, среди которых выделены реакции окислительной циклизации, перегруппировки, взаимодействия с нуклеофильными и электрофильными реагентами, а также реакции с участием *o*-хинонметидов, генерированных из оснований Бетти. Рассмотрено влияние на стереохимию продуктов хиральных субстратов: вспомогательного вещества, заместителей, катализатора и растворителя. Приведены примеры применения оснований Бетти как в фундаментальных исследованиях – в качестве лигандов в асимметрическом катализе, так и в прикладных областях – в частности в медицинской химии и фармакологии.

**Ключевые слова:** основание Бетти, реакция Бетти, конденсация Манниха, многоцентровая реакция, асимметрический синтез, органокатализ, гетерогенный катализатор, *o*-хинонметиды, 1,3-оксазины, хиральный вспомогательный реагент, биологическая активность

DOI: 10.7868/S3034630426020017

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Реакция Бетти – многокомпонентная реакция конденсации альдегидов, аминов и нафтолов, в результате которой образуются  $\alpha$ -аминобензилнафтолы, – представляет собой частный случай конденсации Манниха (схема 1).

Реакция начинается с образования имина **A** при взаимодействии альдегида с ароматическим амином, после чего имин реагирует с 2-нафтолом с образованием хинонметида **B**, который изомеризуется в основание Бетти (схема 2).

В отличие от многостадийных взаимодействий, в мультикомпонентных реакциях целевые молеку-

Схема 1

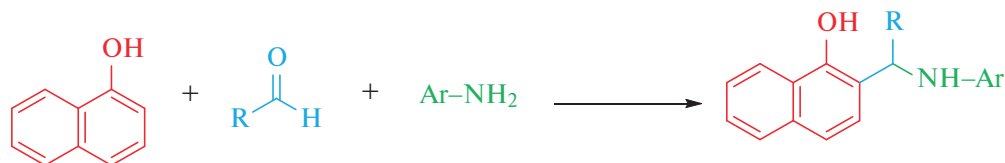
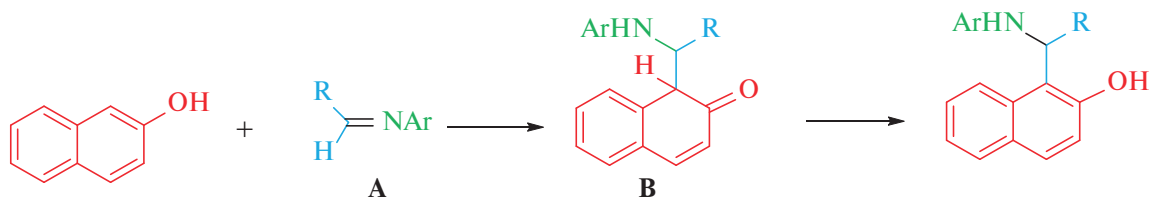


Схема 2



лы получают в одном реакторе без выделения и очистки промежуточных продуктов. Мультикомпонентные реакции соответствуют принципам “зеленой” химии благодаря экономии времени, энергии и меньшему количеству отходов. Кроме того, такие реакции служат для синтеза биологически активных соединений. В частности, реакция Бетти используется для получения аминал-нафтолов из нафтолов, альдегидов и производных аминов (амиды/тиоамиды, нитрилы и карбаматы). Основания Бетти проявляют биологическую активность (антибактериальную, анальгетическую и антигипертензивную), а также являются ценными лигандами в асимметрическом синтезе  $\alpha$ -аминофосфоновых, карбоновых кислот и гетероциклических соединений.

## 2. КОМПОНЕНТЫ РЕАКЦИИ БЕТТИ

До недавнего времени трехкомпонентную реакцию конденсации Бетти проводили в основном с вариацией аминного и альдегидного компонентов

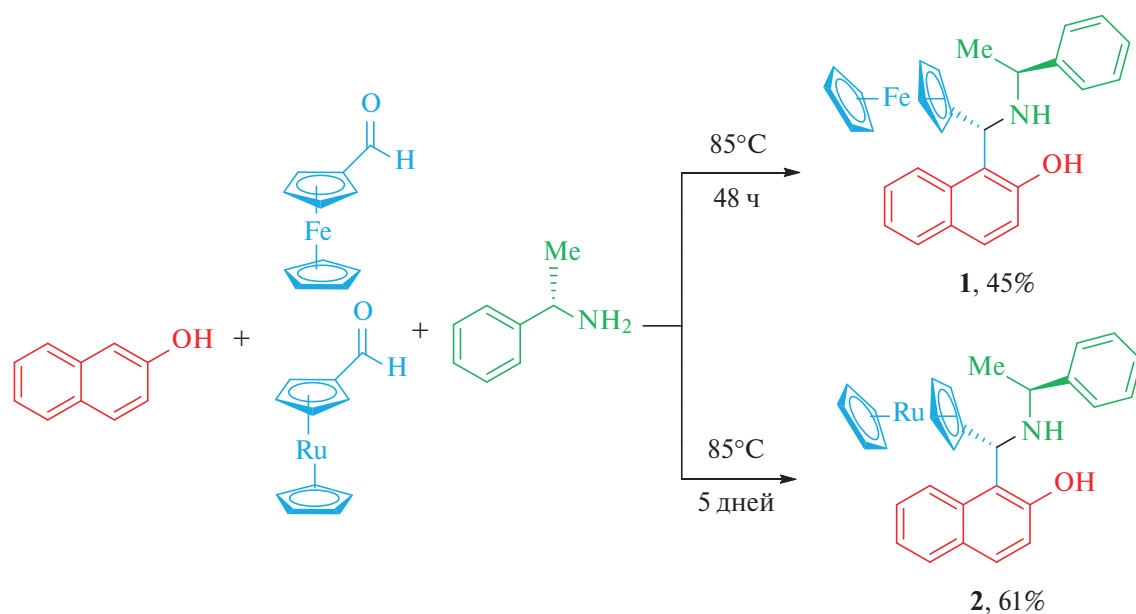
при использовании 2-нафтола в качестве третьего компонента в большинстве случаев. В дальнейшем в реакцию были вовлечены фенолы.

В литературе [1] представлены результаты исследования о применимости 2,6-, 2,3- и 1,5-дигидрокси-нафталинов, которые использовали в реакции конденсации с альдегидами и (*S*)-фенил-этиламин, в качестве хирального вспомогательного вещества.

Описан синтез хиральных металлоциенилзамещенных аминал-нафтолов **1**, **2**, полученных конденсацией Бетти ферроцен- и рутеноцен-карбоксальдегидов с 2-нафтолом и (*S*)-фенилэтиламин (схема 3) [2, 3].

Абсолютные конфигурации новых хиральных оснований Бетти **1**, **2** были подтверждены с помощью методов ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (РСА). Также предложен [2] вероятный механизм данной реакции, объясняющий диастереоселективность процесса.

Схема 3



Разработан многокомпонентный метод синтеза новой серии производных бис-основания Бетти **4a–j** в результате реакции Манниха, основанный на однореакторной псевдопятикомпонентной реакции 5,5'-метиленбис(тиазол-2-амин) (**3**), ароматических альдегидов и 2-нафтола в присутствии *p*-TsOH в качестве органического катализатора, в отсутствие растворителя, протекающей с образованием промежуточного основания Шиффа **A** (схема 4) [4].

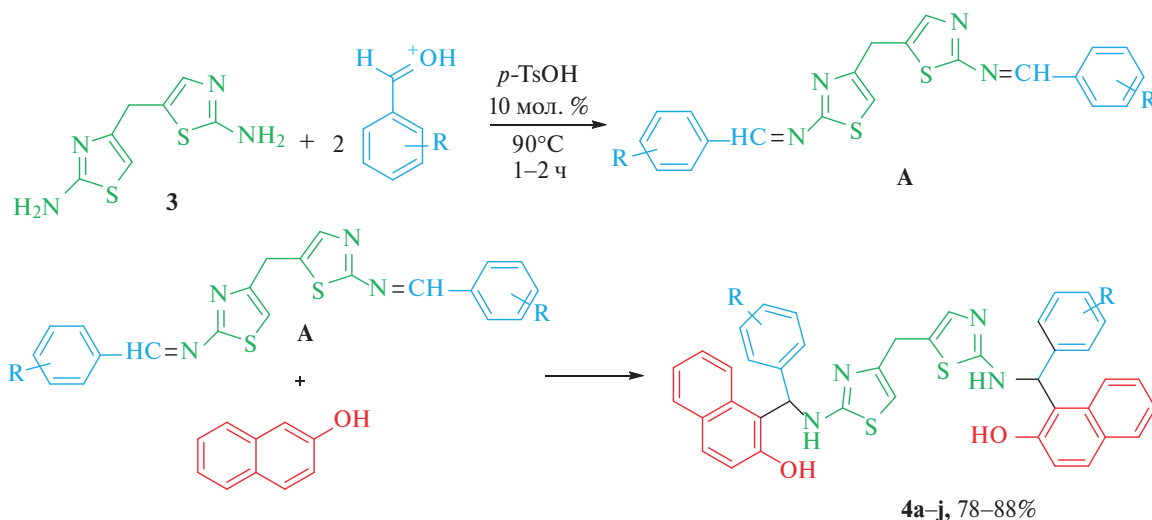
Отмечается, что продукты реакции Бетти **4a–j** могут применяться в качестве лигандов в координационной химии, кроме того, они были получены с хорошими выходами *one-pot* методом в отсутствие

(**6**), включающим стадии образования интермедиатов **A–C** (схема 6).

Простой, эффективный и экологичный метод синтеза аминобензилнафтолов **8**, **9a,b** (схема 7) был реализован с высокой диастереоселективностью с использованием (*S*)-фенилэтиламина, 1- или 2-нафталальдегида и дезоксиизоэквиленина (**7**) в качестве ценного аналога 2-нафтола, синтезированного, в свою очередь, из эстрона [8]. Общий выход стереоизомеров **9a,b** составил 24%.

Серия новых 1-{(арил)[(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]метил}нафталин-2-олов **11a–j** синтезирована конденсацией ароматических альдегидов, 5-метил-1,3-тиазол-2-амин (**10**) и 2-нафтола

Схема 4



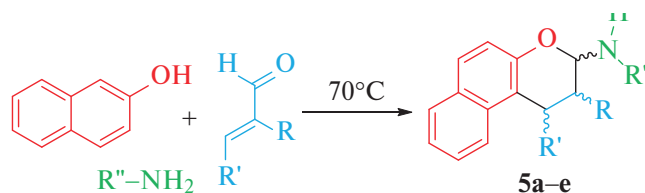
**4a–j**: R = H (**a**, 83%), 2-NO<sub>2</sub> (**b**, 81%), 3-NO<sub>2</sub> (**c**, 87%), 4-NO<sub>2</sub> (**d**, 88%), 4-Me (**e**, 82%), 4-OMe (**f**, 78%), 4-Cl (**g**, 85%), 2-Cl (**h**, 80%), 4-Br (**i**, 87%), 3-OMe (**j**, 79%).

растворителя, что делает данные условия проведения реакции экологически безопасными [5].

Сообщалось [6, 7] о стереоселективном синтезе производных 1*H*-бензо[*f*]хромен-3-амин **5a–e** в отсутствие катализатора и растворителя (схема 5). Значения *dr* (основные стереоизомеры 1,3-*транс*/1,3-*цис*-**5b,d** и энантиоочищенные 1,3-*транс*-**5c,e**) были определены с помощью ЯМР <sup>1</sup>H неочищенных реакционных смесей.

Реакцию Бетти проводили между 2-нафтолом, α,β-ненасыщенными альдегидами и хиральным 1-фенилэтиламином. Предложен механизм синтеза (1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-дигидро-2-метил-1-фенил-*N*-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-бензо[*f*]хромен-3-амин

Схема 5



**5a–e**: R = H, R'' = Me, R' = MeCHPh (**a**, 1*S*,3*R*-, 47%); R = H, R' = Ph, R'' = Bn (**b**, *R,R'*-, 42%, *dr* = 76 : 24); R = H, R' = Ph, R'' = MeCHPh (**c**, 1*R*,3*R*-, 43%, *dr* = 81 : 19; 1*S*,3*S*-, 10%); R = Me, R' = Ph, R'' = Bn (**d**, 1*R'*,2*S'*,3*R''*-, 51%, *dr* = 82 : 18); R = Me, R' = Ph, R'' = MeCHPh (**e**, 1*R*,2*S*,3*S*-, 51%, *dr* = 84 : 16).

Схема 6

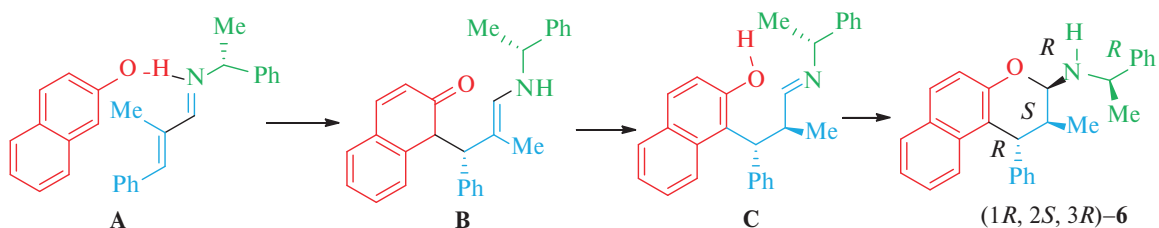


Схема 7

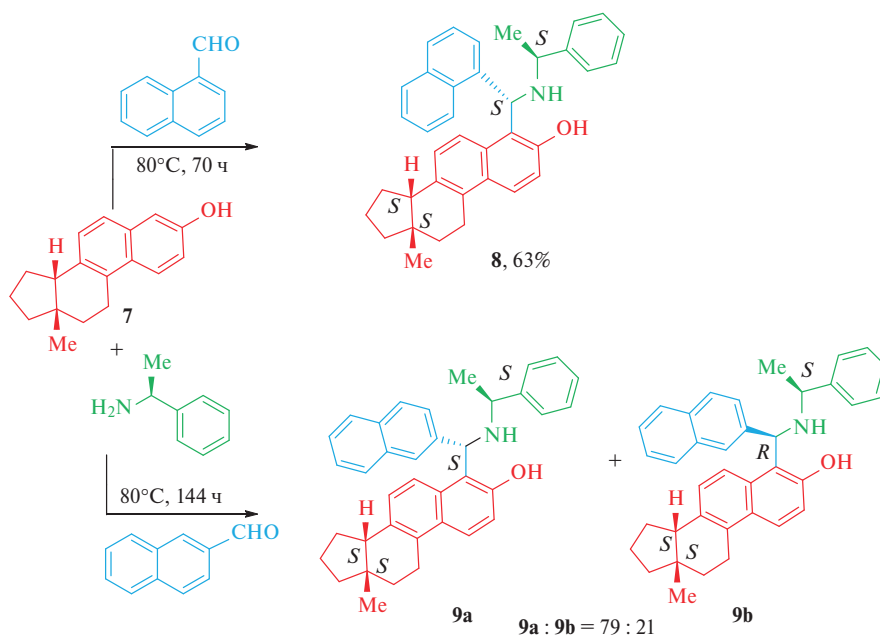
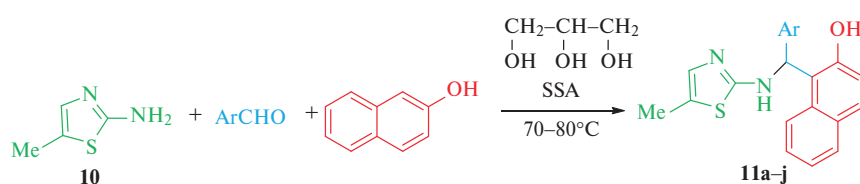


Схема 8



**11a-j:** Ar = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**, 90.2%), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 88.6%), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 84.7%), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 89.6%), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 89.7%), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**, 85.7%), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**, 91.5%), пирдин-4-ил (**h**, 86.2%), фуран-2-ил (**i**, 75.3%), нафталин-1-ил (**j**, 80.6%).

в глицерине в присутствии сернокислого диоксида кремния (SSA) в качестве катализатора (схема 8) [9].

Помимо первичных аминов, в реакции Бетти широко применяют вторичные амины. Так, применение в *one-pot* многокомпонентном процессе диметиламина пиперидина привело к получению диметиламинопроизводного основания Бетти **12**

и 1-(1-пиперидилбензил)-2-нафтола (**13**) (схема 9) [10].

Конденсацией 2-нафтола, 3-нитробензальдегида, пирролидина или пиперидина в ксилоле при длительном нагревании осуществлен [11] синтез оснований Бетти, которые затем были превращены в производные 1,3-оксазина **14a,b** при обработке оксидом серебра (схема 10).

Схема 9

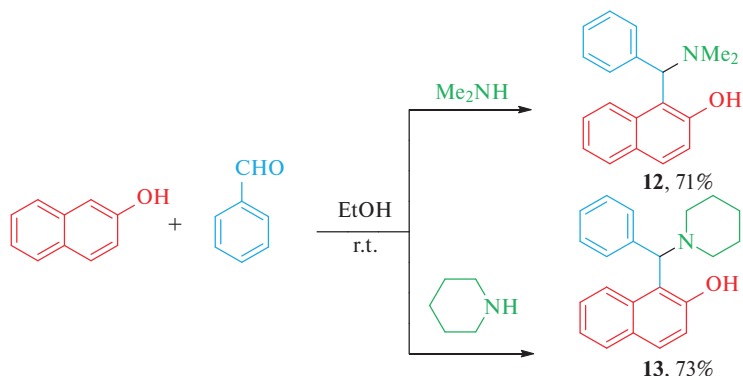
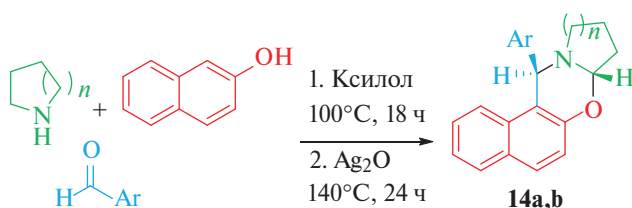


Схема 10

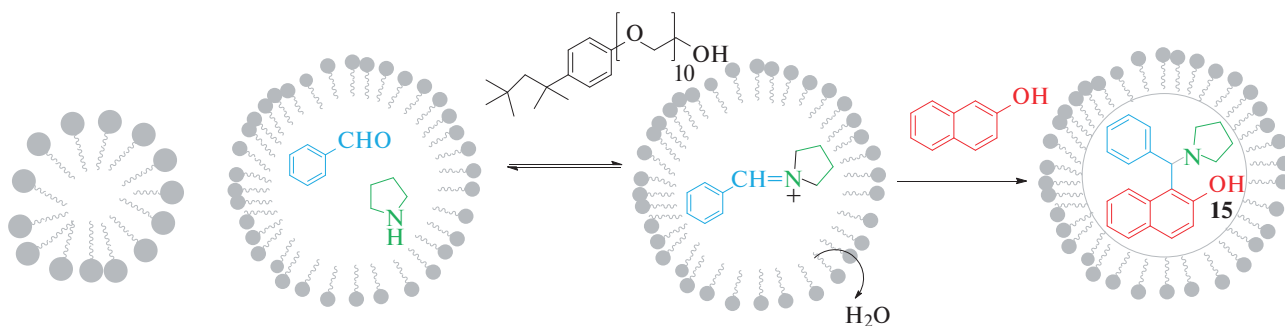


**14a,b:** Ar = 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $n = 1$  (**14a**, 57%),  $n = 2$  (**14b**, 48%).

Показано, что 1-(фенил(пирролидин-1-ил)метил)-нафталин-2-ол (**15**) может быть получен с выходом 93% из бензальдегида, пирролидина и  $\beta$ -нафтола в присутствии мицелл Тритона X-100 (схема 11) [12].

В мицеллах протекает каскадная реакция, включающая нуклеофильную атаку амина на карбонильную группу альдегида и последующую дегидратацию с образованием промежуточного иминий-иона, который затем реагирует с 2-нафтолом в среде гидрофобной внутренней части мицеллы, способствующей высвобождению  $\text{H}_2\text{O}$ .

Схема 11



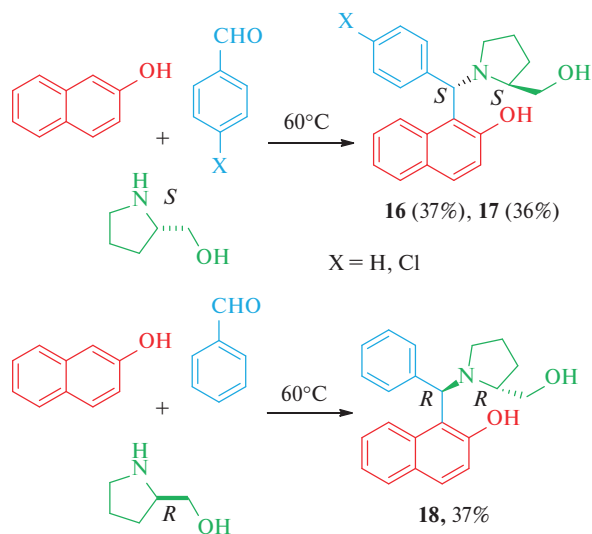
Синтезированы новые аминокбензилнафтолы (**16–18**) реакцией Бетти между 2-нафтолом, ариальдегидами и пролинолом (схема 12) [13].

Кристаллические структуры рацемических и (*S,S*)-аминобензилнафтольных соединений **20–22**, полученных реакцией Бетти между 2-нафтолом, ариальдегидами и (*S*)-метиловым эфиром валина (**19**) (схема 13), были исследованы с помощью метода рентгеновской дифракции [14, 15].

Молекулярные формы этих соединений схожи при замене атома водорода на фтор или хлор, но наблюдались различные кристаллографические ансамбли. Отмечено, что рацемическое фторированное соединение кристаллизуется в виде конгломерата. Выявлены основные слабые взаимодействия, формирующие кристаллические структуры, и их вклад был проанализирован с использованием рассчитанных энергетических данных.

Большая серия аминокциклоалкилфенолов и -нафтолов **24–26** получена реакцией Бетти между активированными фенолами и нафтолами, а также пяти- и шестичленными циклическими имидами **23a–c** (схема 14) [16]. Из-за образования внутримолекулярной водородной связи в переходном состоянии атака происходит региоселектив-

Схема 12



(*S,S*)-**16**: X = H, амин = (*S*)-пролинол; (*S,S*)-**17**: X = Cl, амин = (*S*)-пролинол; (*R,R*)-**18**: X = H, амин = (*R*)-пролинол.

но по положению, соседнему с гидроксигруппой ароматических соединений. РСА и хироптические методы (электронный круговой дихроизм) были использованы для установления абсолютной конфигурации 2 полученных аминокалнафтолов после разделения соответствующих рацематов (*R,R*)-винной кислотой.

Реакция Бетти с первичными и вторичными аминами может протекать без катализатора. Напротив, реакция со слабыми нуклеофилами (нитрилами, амидами, тиоамидами и карбаматами) требует применения катализаторов.

Трехкомпонентную реакцию Бетти провели в экологически безопасном, недорогом и нетоксичном растворителе глицерине [17]. Даже в отсутствие катализатора реакция прошла с беспрецедент-

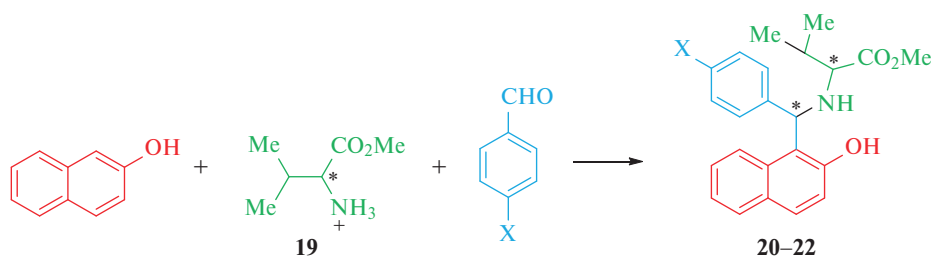
но высокой скоростью, и ожидаемые основания Бетти были получены с выходом до 91%. Реакция эффективна для циклических, ациклических, алифатических и ароматических аминов и альдегидов. Бензоксантен также был получен с выходом 93% по этой же методике с использованием метансульфоновой кислоты в качестве катализатора.

В реакциях Бетти применяются следующие катализаторы [18]: биосовместимые модифицированные наночастицы оксида графена (rMGO)-Au [19]; биоразлагаемый глубокий эвтектический растворитель, приготовленный кипячением мочевины и хлорида холина при 60°C (не теряет каталитическую активность при 4 цикла работы) [20]; нанокатализатор  $\text{SiO}_2\text{-H}_3\text{BO}_3$ , полученный при смешении нанокремнезема и  $\text{H}_3\text{BO}_3$  в этаноле (регенерированный катализатор был повторно использован в 4 каталитических циклах без потери эффективности), в отсутствие растворителя [21]; нанокатализатор CuO в ионной жидкости [bmim]OH [22]; активированная фуллеровая земля в качестве гетерогенного многоазового катализатора [23] и сульфатированный полиборатный катализатор, полученный дегидратацией борной кислоты с последующим сульфированием, в отсутствие растворителя [24].

Описаны методы получения оснований Бетти без катализатора в воде [25–27]. Сообщается о синтезе оснований Бетти с использованием салицилового альдегида, пирролидина и 2-нафтола при 120°C [28], а также о диастереоселективном синтезе некоторых новых оснований Бетти конденсацией дигидроксиафталина, 2 эквивалентов арилальдегидов и 2 эквивалентов 3-амино-5-метил-изоксазола [29], оба процесса протекают в отсутствие растворителя и катализатора.

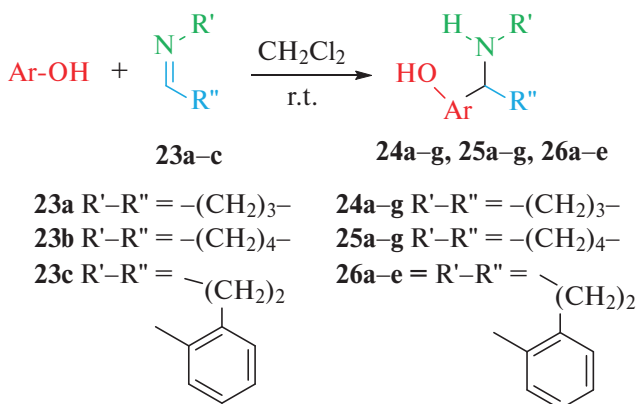
Реакция Бетти 2-нафтола, бензальдегида/4-нитробензальдегида и (*S*)-1-(4-нитрофенил)этиламина/метилового эфира (*S*)-валина без растворителя привела к получению соответственно

Схема 13



**20–22**: X = H (*S,S*-**20** + *R,R*-**20**, 60°C, в отсутствие растворителя, 55%; *S,S*-**20**, r.t., Et<sub>2</sub>O, 35%), F (*S,S*-**21**, 60°C, в отсутствие растворителя, 62%), Cl (*S,S*-**22**, 60°C, в отсутствие растворителя, 62%).

Схема 14



**23a** R'-R'' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
**23b** R'-R'' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
**23c** R'-R'' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-  
**24a-g, 25a-g, 26a-e**: Ar = нафталин-2-ил (**24a**, 78%), (**25a**, 81%), (**26a**, 66%); Ar = нафталин-1-ил (**24b**, 75%), (**25b**, 79%); Ar = 4-метоксинафталин-1-ил (**24c**, 66%), (**25c**, 58%), (**26b**, 49%); Ar = 3,4-диоксиметиленфенил (**24d**, 67%), (**25d**, 63%), (**26c**, 73%); Ar = 3,5-диметоксифенил (**24e**, 63%), (**25e**, 86%), (**26d**, 70%); Ar = 3,4-диметоксифенил (**24f**, 66%), (**25f**, 83%); Ar = 3-аминофенил (**24g**, 84%), (**25g**, 74%), (**26e**, 37%).

(*S,S*)-1-(фенил((10-4-нитрофенилэтил)амино)-метил)-2-нафтола с выходом 56% и метилового эфира (*S,S*)-2-(((гидроксинафт-1-ил)(4'-нитрофенил)метил)амино)-3-метилбутановой кислоты с выходом 59% [30, 31].

Разработан усовершенствованный метод энантиоразделения рацемических 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтолов **27** в реакции *in situ* смесей продуктов оснований Бетти с L-(+)-винной кислотой, взятых в соотношении 1 : 1 [32]. Продуктами этой реакции являются тартрат (-)-1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтола (**28**), (+)-1,3-диарил-2,3-дигидро-1*H*-нафт[1,2-*e*][1,3]оксазин (**29**), а также ацеталь бен-

зальдегида и винной кислоты (**30**), которые легко разделялись при кристаллизации (схема 15).

### 3. КАТАЛИЗАТОРЫ И УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАКЦИИ БЕТТИ

В реакции Бетти широко используются разнообразные катализаторы (гомо- и гетерогенные), кислотнo-основные, ионные жидкости, биокатализаторы и другие катализаторы.

#### 3.1. Кислотные катализаторы

Разработана [33, 34] эффективная энантио- и региоселективная реакция Бетти, катализируемая фосфорной кислотой, между фенолами и *N*-ацилдиарилкетиминами, полученными *in situ*. Превращение протекает гладко с широким рядом фенолов и кетиминoв, с получением производных изоиндолинона с перегруженным четвертичным стереогенным центром, содержащим 3 фенильных кольца [35].

Изучена реакция Бетти 3-арил-3-гидроизоиндолинононов и замещенных фенолов, катализируемая метансульфоновой кислотой, в результате которой образуются  $\alpha$ -триарилметиламины, представляющие собой привлекательные структурные субъединицы в биологически активных молекулах [36–38].

Впервые описана одnoreакторная трехкомпонентная реакция конденсации 2-нафтола, аденина (**31**) и алифатических или ароматических альдегидов в водной среде в присутствии додецилсульфата натрия (SDS), катализируемая *p*-TsOH, с образованием оснований Бетти **32a–o**, содержащих фрагмент аденина (схема 16) [39]. Представленный подход обладает рядом преимуществ, таких как хорошие выходы, мягкие условия и простая процедура выделения.

Схема 15

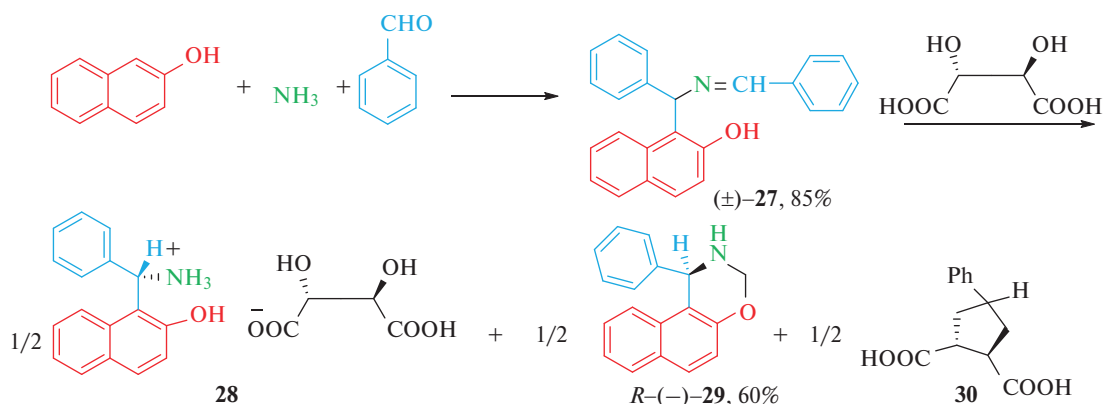
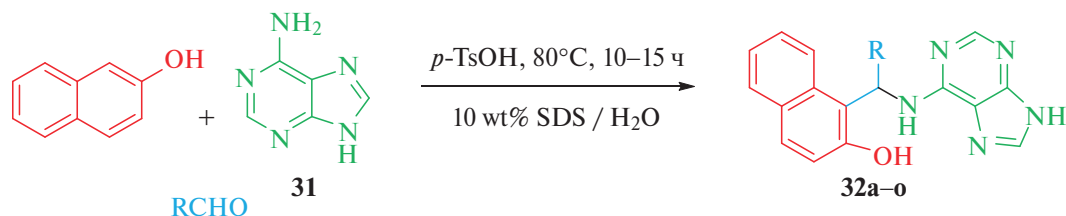


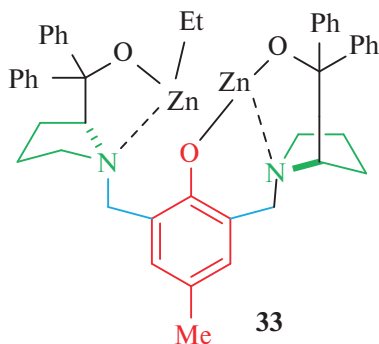
Схема 16



**32a–o:** R = Ph (**a**, 80%), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 88%), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 85%), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 90%), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 86%), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**, 70.3%), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**, 65%), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**, 75%), 2-OH,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**i**, 64%), 2-OH,3,5-ClC<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**j**, 60%), 2-OH,4-BrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**k**, 83%), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**, 68%), Me (**m**, 65.2%), Et (**n**, 64.5%), *i*-Pr (**o**, 69%).

Исходя из легкодоступных 2-нафтола, альдегидов, арил- и алкиламинов, эффективно синтезирован ряд оснований Бетти с использованием каталитического количества нитрата аммония церия(IV) (CAN) при комнатной температуре [40]. Катион Ce<sup>4+</sup> в этом превращении выполняет роль кислоты Льюиса. Преимуществами данного подхода являются высокий выход, мягкие условия реакции, отсутствие загрязнения окружающей среды, разнообразие реагентов и простота выделения продуктов реакции.

Исследован двухядерный цинковый комплекс **33** в качестве катализатора в реакции 2-нафтола и 2-сульфонимидов, при этом были получены производные на основе оснований Бетти [41, 42].



Описан синтез  $\alpha$ -дителиокарбаматоалкил- $\beta$ -нафтолов **34a–m** в результате реакции Бетти нафтолов, альдегидов и дителиокарбаматов в присутствии ZnCl<sub>2</sub>, в отсутствие растворителя. Высокие и отличные выходы, а также простые условия являются основными преимуществами этой реакции (схема 17) [43].

Предложен вероятный механизм данной реакции (схема 18), который был подтвержден экспериментальными данными [43].

Реакция 2-нафтола с активированным при помощи ZnCl<sub>2</sub> альдегидом приводит к образованию

соответствующего *o*-нафтохинонметида **A**, а последующая нуклеофильная атака азотом дителиокарбамата обеспечивает получение желаемого продукта после переноса протона.

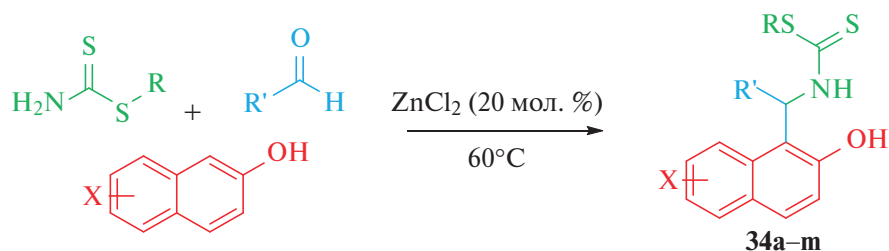
Изучена [44] каталитическая активность ниацина (витамина B<sub>3</sub>) и его гетерогенизированного аналога в трехкомпонентной реакции Бетти. Как гомогенный ниацин, так и гетерогенный катализатор на основе слоистого двойного гидроксида (LDH) обеспечили селективную реакцию с заметным выходом желаемого продукта в исключительно мягких условиях. Гетерогенизированный никотинат показал более высокую селективность в отношении желаемого продукта, что сочеталось с уникальной возможностью многократного использования. Успех иммобилизации был подтвержден сочетанием методов рентгенодифракционного анализа и ИК-спектроскопии. Иммобилизация повышает не только возможность повторного использования органокатализатора, но и его селективность, что объясняется эффектом контроля формы/размера слоистой структуры.

Наибольшая селективность (77%) в реакции была достигнута при использовании этанола в качестве растворителя. Таким образом, ниацин может выступать в качестве органокатализатора для ускорения реакции Бетти, демонстрируя высокую селективность по отношению к основанию Бетти и приемлемую конверсию в оптимизированных условиях реакции.

Предложен возможный механизм ниацин-катализируемой реакции Бетти (схема 19).

На первом этапе катализатор координируется с бензальдегидом с образованием интермедиата **A**, способного реагировать с анилином с получением интермедиата **B**, который активируется при отщеплении ниацина, за которым следует нуклеофильное присоединение 2-нафтола к интермедиату **C**, в результате чего образуется желаемый продукт. Можно предположить, что нуклеофильное присое-

Схема 17



**34a-m:** X = H, R = Bn, R' = Ph (**a**, 92%); X = H, R = Pr, R' = Et (**b**, 89%); X = H, R = Pr, R' = Pr (**c**, 88%); X = 6-Br, R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, R' = Pr (**d**, 86%); X = 6-Br, R = R' = Pr (**e**, 83%); X = 6-OMe, R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, R' = Pr (**f**, 88%); X = 6-Br, R = Bn, R' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph (**g**, 95%); X = H, R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)OMe, R' = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**, 90%); X = H, R = Bu, R' = Ph (**k**, 93%); X = H, R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)OMe, R' = Ph (**l**, 93%); X = 7-OH, R = R' = Pr (**m**, 83%).

Схема 18

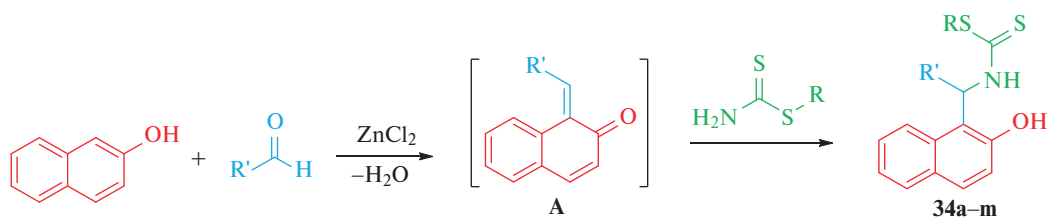


Схема 19

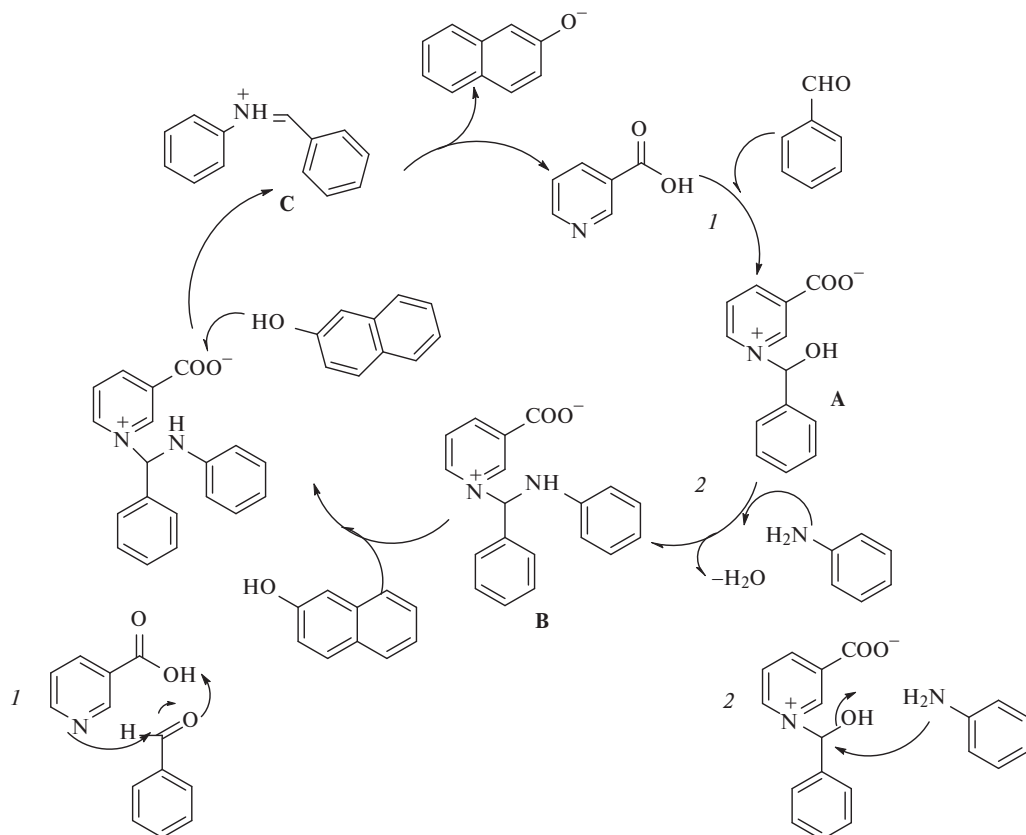
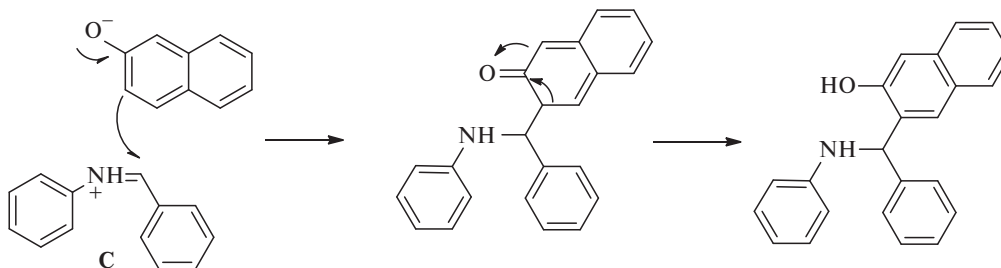


Схема 20



единение 2-нафтола происходит по некаталитическому механизму (схема 20).

Кинетический профиль реакции показал четкую зависимость (псевдо)первого порядка от начальной концентрации 2-нафтола, что указывает на последовательный механизм реакции с лимитирующей стадией, включающей превращение 2-нафтола.

В ходе испытаний установлено, что интеркаляция никотината сопровождалась увеличением возможности его повторного использования (табл. 1).

Универсальность поддерживаемого органокатализатора также была продемонстрирована при изучении применимости метода с варьированием производных альдегидов в качестве исходных веществ (табл. 2).

### 3.2. Основные катализаторы

Серия производных оснований Бетти **36a–h** синтезирована в результате *one-pot* трехкомпонентной конденсации 6-бромнафталин-2-ола, хинолин-3-амин (35) и замещенных бензальдегидов

с использованием DBU в качестве органокатализатора (схема 21) [45].

Для синтеза ариламинонафтолов был исследован ряд органокатализаторов: триэтиламин, моно-этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, 1,4-диазабицикло[2.2.0]октан, *N,N*-диметилэтанол амин, уротопин, 2,4,6,7,8,9,10-гептагидропиридино-[1,2-*a*]зепин, 2,2'-(метиламино)диэтанол [46]. Было показано, что *N,N*-диметилэтанол амин (DMEA) является высокоэффективным органокатализатором для прямого синтеза новых ариламинонафтолов **37a–o** реакцией трехкомпонентной конденсации 2-нафтола, альдегидов и ариламинов (схема 22) в условиях отсутствия растворителя. Мягкие, одностадийные и экологически чистые условия реакции, относительно короткое время и хорошие выходы делают этот метод весьма значимым.

Для обоснования полезной роли DMEA предложено 2 вероятных пути взаимодействия бифункционального органокатализатора в этом превращении (схема 23).

**Таблица 1.** Возможность повторного использования никотинат-LDH-композиата в трехкомпонентной реакции анилина, бензальдегида и 2-нафтола\*

Каталитический цикл	Конверсия, % <sup>a</sup>	Выход, % <sup>b</sup>	Выщелачивание, % <sup>c</sup>	Структура <sup>d</sup>
Цикл 1	68	68	10	Сохраняется
Повторный цикл 1	60	60	–	Сохраняется
Повторный цикл 2	60	60	–	Сохраняется
Повторный цикл 3	59	59	–	Сохраняется
Повторный цикл 4	59	59	–	Сохраняется
Повторный цикл 5	58	58	–	Сохраняется

\* Условия реакции: анилин (10 ммоль), бензальдегид (10 ммоль), 2-нафтол (10 ммоль), композит (20 мол. %), этанол (5 мл), 60°C, продолжительность – 8 ч.

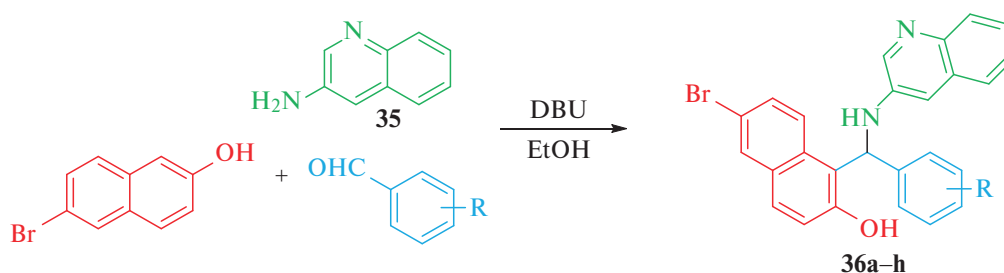
Определяли методом: <sup>a</sup> газовой хроматографии; <sup>b</sup> ЯМР-; <sup>c</sup> электронной спектроскопии; <sup>d</sup> рентгенодифракционного анализа и ИК-спектроскопии.

**Таблица 2.** Влияние катализатора – гетерогенного никотинат-LDH-композита – и производных альдегидов в качестве исходных веществ на выход в реакции Бетти

Альдегид	Конверсия, % <sup>a</sup>	Выход, % <sup>b</sup>
2-Нитробензальдегид	57	56
3-Нитробензальдегид	52	48
4-Нитробензальдегид	64	59
2-Хлорбензальдегид	63	61
3-Хлорбензальдегид	56	55
4-Хлорбензальдегид	65	61
2-Метилбензальдегид	58	56
3-Метилбензальдегид	41	38
4-Метилбензальдегид	55	55
2-Метоксибензальдегид	59	58
3-Метоксибензальдегид	31	30
4-Метоксибензальдегид	54	51

\*Условия реакции: анилин (10 ммоль), альдегид (10 ммоль), 2-нафтол (10 ммоль), композит (20 мол. %), этанол (5 мл), 60°C, продолжительность – 8 ч.

Определяли: <sup>a</sup> конверсию методом газовой хроматографии; <sup>b</sup> выход методом ЯМР-спектроскопии.

**Схема 21**

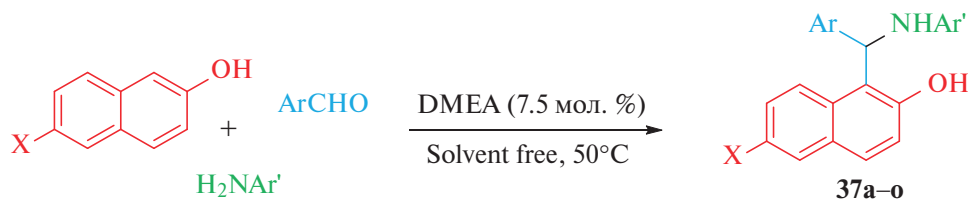
**36a–h:** 4-Cl (**a**, 83%), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**b**, 84%), 4-OMe (**c**, 90%), 4-NO<sub>2</sub> (**d**, 91%), 4-CF<sub>3</sub> (**e**, 81%), 4-Br (**f**, 92%), 4-OH (**g**, 94%), 4-F (**h**, 82%).

Описано [47] применение *N*-защищенных иминоеноатов для хемо-, диастерео- и энантиоселективного синтеза 1-арилзамещенных изоиндолинов в результате органокаталитической внутримолекулярной домино-аза-реакции Бетти–Михаэля. Наилучшая стереоиндукция была достигнута с сезамолом (бензо[*d*][1,3]диоксол-5-олом) в присутствии C<sub>3</sub>-симметричного *трис*-имидазолина в качестве органокатализатора. Отмечено, что для ускорения михаэлевской аза-циклизации исходных аддуктов в изоиндолины не потребовалось добавления основания. По мнению авторов, роль основания выполнял катализатор.

Производные оснований Бетти на основе ферроцила, 1-[арил(4-(4-ферроцилбутил)пиперазин-1-ил)метил]нафталин-2-олы **39a–i** были синтезированы одnoreакторной трехкомпонентной реакцией 1-(4-ферроцилбутил)пиперазина (**38**), нафталин-2-ола и производных бензальдегида в этаноле в качестве растворителя в присутствии триэтанолamina в качестве катализатора при кипячении с обратным холодильником (схема 24) [48].

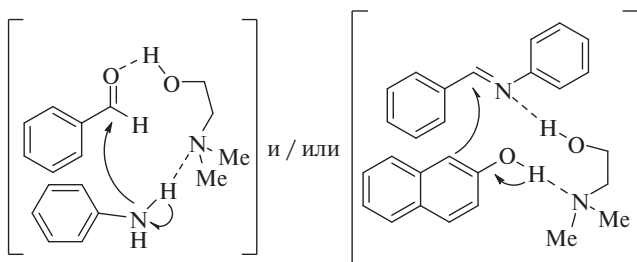
В свою очередь, 1-(4-ферроцилбутил)пиперазин был получен обработкой 4-хлорбутилферроцила пиперазином. Исследованы электрохимические свойства оснований Бетти **39a–h** методом

Схема 22



**37a–o:** X = H, Ar = Ar' = Ph (**a**, 90%); X = H, Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (**b**, 90%); X = H, Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (**c**, 90%); X = Y, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (**d**, 92%); X = H, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (**e**, 92%); X = H, Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Ar' = Ph (**f**, 95%); X = H, Ar = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (**g**, 81%); X = Br, Ar = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (**h**, 85%); X = H, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (**i**, 92%); X = H, Ar = Ph, Ar' = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**, 90%); X = H, Ar = Ph, Ar' = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**k**, 80%); X = H, Ar = Ph, Ar' = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**, 95%); X = H, Ar = Ph, Ar' = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**m**, 90%); X = H, Ar = Ph, Ar' = 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**n**, 90%); X = H, Ar = thiophen-2-yl, Ar' = Ph (**o**, 92%).

Схема 23



циклической вольтамперометрии в ацетонитриле в присутствии 0.1 M LiClO<sub>4</sub> в качестве электролита. Электрохимические исследования показали, что синтезированные соединения содержат одноэлектронную квазиобратимую окислительно-восстановительную пару, приписанную ферроценильно-му фрагменту.

### 3.3. Гетерогенные нанокатализаторы

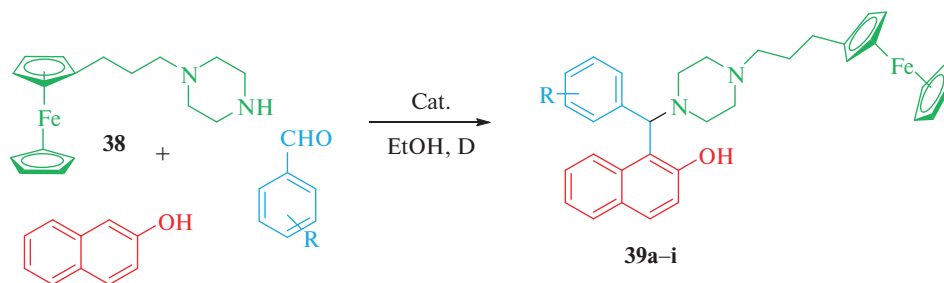
В “зеленом” органическом синтезе наночастицы и наноконпозиты играют важную роль в ка-

честве более эффективных, восстанавливаемых и многократно используемых усовершенствованных катализаторов. Нанокатализаторы обеспечивают идеальный баланс атомной экономии и устойчивости в соответствии с принципами “зеленой” химии.

Сообщалось об использовании наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (наномагнетита) в качестве гетерогенного катализатора в *one-pot* трехкомпонентном синтезе производных 1-(арил(пиперидин-1-ил)метил)нафталин-2-ола **13**, **40a–g** и *N*-((2-гидрокси-нафталин-1-ил)(арил)метил)ацетамида **41a–f** под действием ультразвука [49]. С точки зрения продолжительности реакции и выхода продуктов было обнаружено, что синтез соединений **41a–f** происходит наиболее эффективно в уксусной кислоте, а соединений **13**, **40a–g** – в отсутствие растворителя (схема 25).

Синтезирована и успешно применена в реакции Бетти в качестве регенерируемого гетерогенного нанокатализатора магнитная ионная жидкость на основе триазолия – [Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@Triazol-Fc][HCO<sub>3</sub>]. Применение этого магнитного нанокатализатора продемонстрировано для получения

Схема 24



**39a–i:** R = H (**a**, 61%), 4-Cl (**b**, 67%), 3-Br (**c**, 64%), 4-MeO (**d**, 62%), 4-*i*-Pr (**f**, 66%), 4-Br (**g**, 71%), 4-NO<sub>2</sub> (**h**, 75%), 4-OH (**i**, 59%).

пиранозамещенных оснований Бетти при небольшой продолжительности реакции и с хорошими или высокими выходами конденсацией койевого альдегида, 2-нафтола и производных анилина или ароматических альдегидов, койевой кислоты и аминопиридина или метиламинопиридина в системе растворителей EtOH–H<sub>2</sub>O (3 : 1) при комнатной температуре [50].

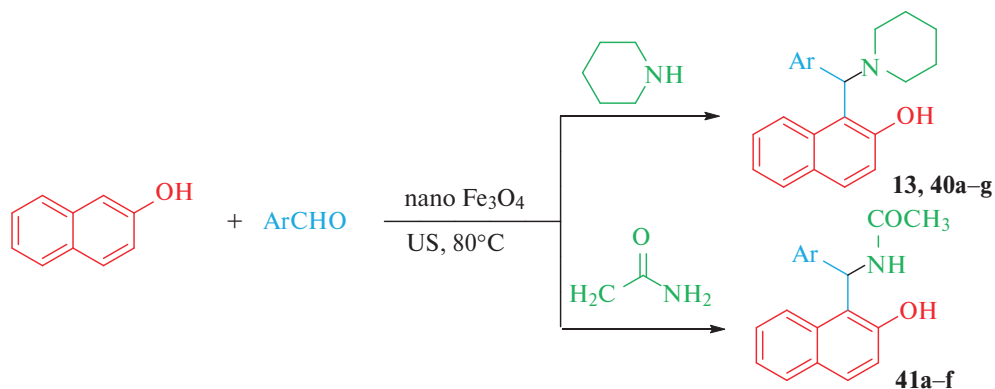
Нанокатализатор Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@K<sub>10</sub> использован в синтезе оснований Бетти **42a–p** в отсутствие растворителя [51]. Катализатор выдержал 15 циклов работы без существенной потери его каталитической активности (схема 26) [52].

Стабилизация сульфоновой группы на поверхности покрытых силикагелем наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> позволила синтезировать уникальные функцио-

низированные покрытые силикагелем наночастицы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-TETA-SO<sub>3</sub>H [53]. С целью проведения *one-pot* синтеза нового амидоалкилнафтола **44** с использованием амида капроновой кислоты (**43**) в качестве катализатора были исследованы наночастицы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-TETA-SO<sub>3</sub>H (схема 27). Показана возможность осуществления 6 циклов работы этого кислотного катализатора без заметного изменения его активности [52]. Основание Бетти **44** в этих условиях было получено с выходом 99%.

Новый комплекс цинка, нанесенный на триптофан-функционализированную мезопористую поверхность кремния, МСМ-41, показал [54] высокую активность в реакции Бетти в синтезе 7-(фенил(фениламино)метил)хинолин-8-олов **45**, **46** (схема 28).

Схема 25

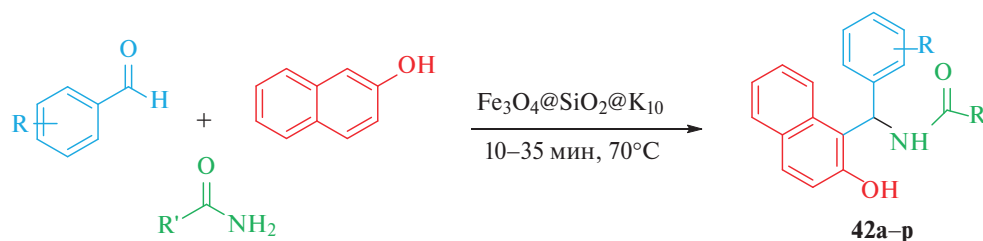


**13**: Ar = Ph (90%).

**40a–g**: Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**, 94%), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 95%), 2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 94%), 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 96%), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 97%), 3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**f**, 96%), 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**, 94%);

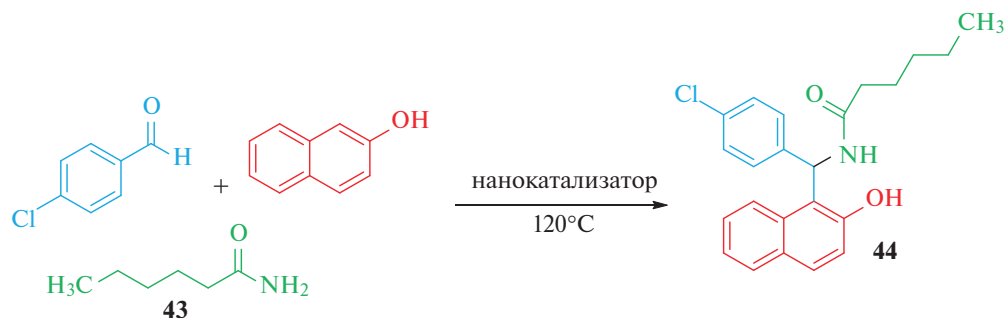
**41a–f**: Ar = Ph (**a**, 95%), 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 96%), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 95%), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 97%), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 98%), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**, 98%).

Схема 26



**42a–p**: R = H, R' = Ph (**a**, 96%); R = 4-NO<sub>2</sub>, R' = Ph (**b**, 98%); R = 2-CO<sub>2</sub>H, R' = Ph (**c**, 94%); R = 4-F, R' = Ph (**d**, 95%); R = 4-Cl, R' = Ph (**e**, 90%); R = 4-Br, R' = Ph (**f**, 91%); R = 4-Me, R' = Ph (**g**, 94%); R = 2-OH, R' = Ph (**h**, 88%); R = 4-NMe<sub>2</sub>, R' = Ph (**i**, 90%); R = H, R' = Me (**j**, 97%); R = 4-NO<sub>2</sub>, R' = Me (**k**, 97%); 4-Cl, R' = Me (**l**, 97%); R = 4-*i*-Pr, R' = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**m**, 98%); R = H, R' = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**n**, 95%); R = 4-Me, R' = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**o**, 95%); R = 4-Cl, R' = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**p**, 96%).

Схема 27



Простота приготовления нанокатализатора, высокая стабильность и легкость выделения из реакционной смеси без потери каталитической активности делают гетерогенный катализатор MCM-41-триптофан-Zn экологичным. Этот катализатор использовали повторно не менее 5 раз без снижения его активности.

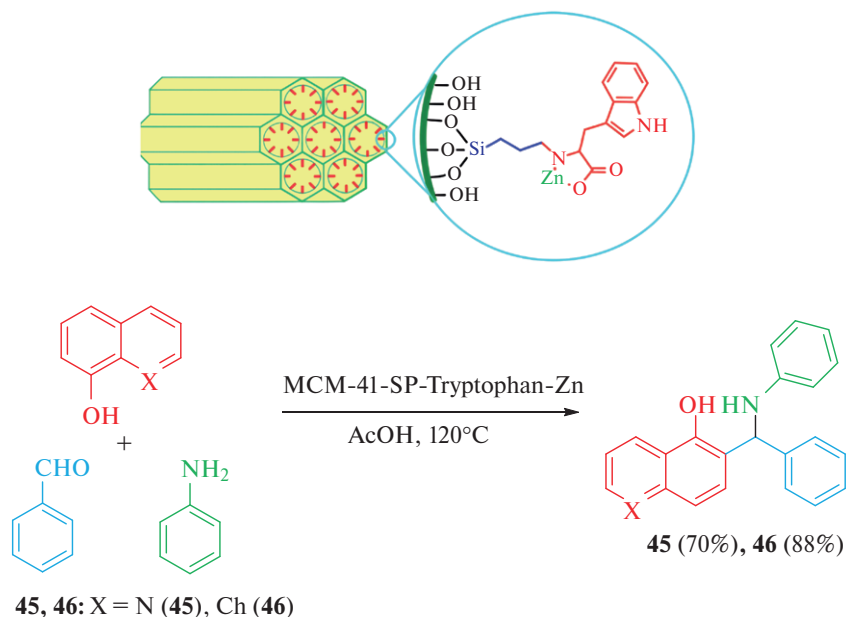
#### 3.4. Биокатализаторы

Биокатализаторы считаются экологически чистыми и устойчивыми каталитическими системами в соответствии с принципами “зеленой” химии. Они обеспечивают чрезвычайно эффективные, поэтапные и атомоэкономичные методы функционализации веществ, имеющих промышленное и фармацевтическое значение.

Разработан новый экологически чистый способ синтеза биологически активных тиазолзамещенных оснований Бетти с использованием свиной панкреатической липазы (PPL) в качестве биокатализатора [55].

Реакция приводила к продуктам с хорошим и отличным выходом (10 примеров, выход 89–95%) в мягких условиях с использованием свиной панкреатической липазы (20 мг) и растворителя глицерин–вода (4 : 1) при 55°C в течение 12 ч. Среди исследованных соединений основание Бетти **48** было синтезировано по разработанной одностадийной трехкомпонентной реакции Бетти 2-нафтола, бензальдегида и 2-аминотиазола (**47**) с выходом 95% (схема 29).

Схема 28



45, 46: X = N (**45**), CH (**46**).

PPL имеет активный центр Ser-His-Asp для катализа и оксианионную дырку. Центр His-Asp отвечает за перенос кислоты и основания. Оксанионные дырки липазы и центр His-Asp активируют альдегид и 2-нафтол. Нуклеофильная атака амина на карбонильный углерод активированного альдегида становится благоприятной, приводя к образованию иминиевого иона. Далее активированный иминиевый ион подвергается атаке активированного фенола/нафтола, что приводит к соответствующему основанию Бетти в результате образования связи C—C и изомеризации.

Описано также применение пекарских дрожжей в роли биокатализатора в реакции Бетти [56].

### 3.5. Ионные жидкости как катализаторы

Сообщается об эффективном однореакторном синтезе оснований Бетти **49a–s**, **50a–r** с помощью трехкомпонентной конденсации ароматического альдегида, 2-нафтола и ацетонитрила (или бензамида), катализируемой хлоридом 1-метил-3-(2-(сульфоокси)этил)-1*H*-имидазол-3-ия (схема 30) [57]. Растворитель [BPy]BF<sub>4</sub> легко регенерируется.

### 3.6. Другие катализаторы в реакции синтеза оснований Бетти

В реакции Бетти был использован [59] окисленный пектин, модифицированный сульфогруппами, как твердая кислота в качестве катализатора в синтезе 1-амидоалкил-2-нафтолов конденсацией (гетеро)ароматических альдегидов с β-нафтолом и амидом бензойной кислоты. Предложен вероятный механизм реакции с участием данного катализатора.

Осуществлен синтез [59] и дана оценка биологической активности производных 4-аминоантипирина, полученных с помощью трехкомпонентной реакции Бетти. Конденсацию ароматического альдегида, 4-аминоантипирина (**51**) и 8-гидроксихинолина в присутствии флюорита в качестве катализатора осуществляли *one-pot* методом. Реакции

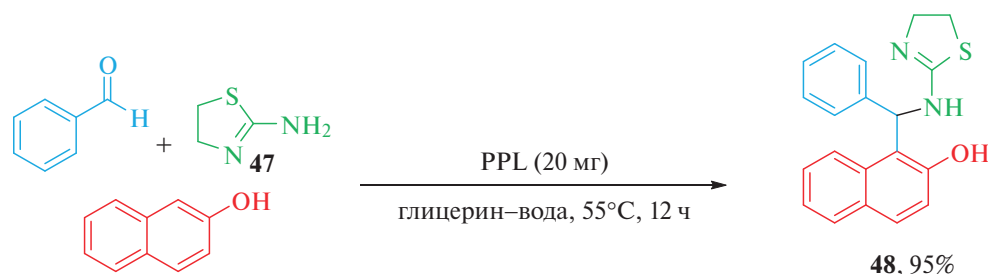
проводили при перемешивании при комнатной температуре в течение 10–15 мин, получая целевые продукты **52a–h** (схема 31). К сожалению, в данной публикации не указана роль фторида кальция как катализатора в описанном превращении.

Сообщалось [60] о катализируемой цеолитом ZSM-5-реакции Бетти с образованием оснований Бетти. Мягкий, экологичный и эффективный метод позволил получить структурно разнообразные основания Бетти в результате одностадийной трехкомпонентной реакции Бетти 2-нафтола, вторичных аминов и ароматических альдегидов в присутствии катализатора ZSM-5 (10 мол. %) и дихлорметана при комнатной температуре в течение 1.3–2 ч (18 примеров, выходы 76–92%). Катализатор ZSM-5 является кислотным и, как кислота Льюиса, имеет эффективные кислотные центры для активации альдегида и иминиевого иона за счет образования координационной связи с атомами кислорода и азота соответственно, что облегчает образование промежуточного иминиевого иона с последующим присоединением нуклеофила. Экологически чистый катализатор повторно использовали в последующих циклах. Основание Бетти **53** было получено с выходом 92% при разработанных условиях реакции в течение 2 ч (схема 32).

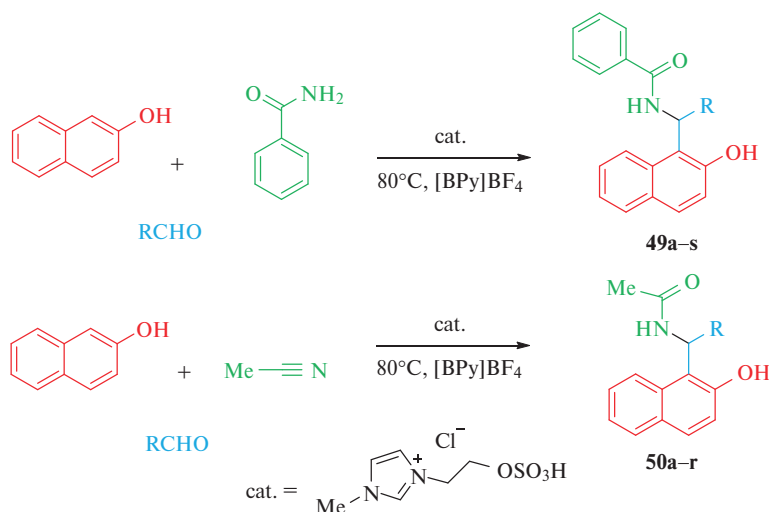
Предложен простой, эффективный и атомоэкономичный способ получения оснований Бетти, катализируемый смолой Amberlite [61]. В присутствии смолы Amberlite (IRA-400 Cl) и этанола при кипении (80°C) 2-нафтол, ароматические альдегиды и циклические вторичные амины давали основания Бетти с высоким выходом в течение 3–5 ч (18 примеров, выход 88–97%). Смола Amberlite в присутствии влаги генерирует *in situ* HCl, которая катализирует реакцию. Продукт **54** (выход 97%) был получен в результате одностадийной многокомпонентной реакции Бетти 2-нафтола, бензальдегида и пиперидина в оптимизированных условиях (схема 33).

Представлены [62] последние ключевые достижения в области “зеленого” синтеза оснований

Схема 29



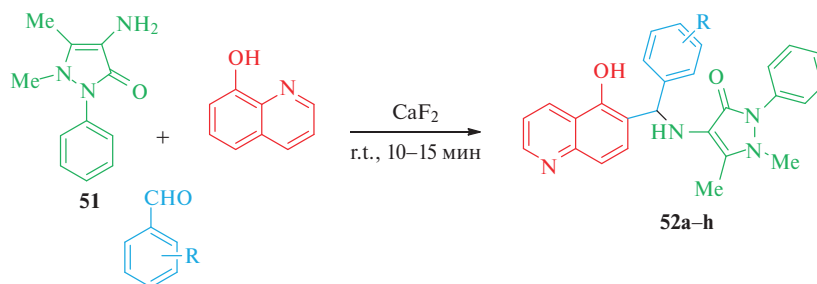
## Схема 30



**49a-s**: R = Ph (**a**, 90%), 3,4,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**b**, 85%), 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 89%), 2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**d**, 87%), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 90%), 4-Cl (**f**, 82%), 2-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**, 84%), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**, 92%), 2,3-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**i**, 90%), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**, 95%), 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**k**, 86%), 2-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**, 82%), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**m**, 83%), 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**n**, 85%), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**o**, 89%), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**p**, 87%), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**q**, 83%), 4-CHOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**r**, 91%), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**s**, 94%);

**50a-r**: Ph (**a**, 80%), 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 86%), 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 81%), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 83%), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 85%), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**, 84%), 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**, 80%), 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**, 87%), 2,3-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**i**, 82%), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**, 88%), 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**k**, 82%), 2-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**, 81%), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**m**, 81%), 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**n**, 83%), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**o**, 80%), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**p**, 85%), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**q**, 83%), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**r**, 89%).

## Схема 31



**52a-h**: R = 3-NO<sub>2</sub> (**a**, 95%), 2-NO<sub>2</sub> (**b**, 88%), 4-OMe (**c**, 92%), 4-NMe<sub>2</sub> (**d**, 83%), 4-OH (**e**, 91%), 2-OH (**f**, 87%), 4-Cl (**g**, 90%), 2-Cl (**h**, 86%).

Бетти. Обсуждаются как синтез без катализатора, так и синтез с участием катализатора (нанокатализаторы, биокатализаторы, катализаторы на основе переходных металлов и т.д.). В табл. 3 проиллюстрированы основные типы катализаторов, применяемые в синтезе оснований Бетти.

Описаны [66] различные условия проведения реакции Бетти: с участием нанокатализаторов, ионных жидкостей, кислотных катализаторов, “зеленого” *N*-бромсукцинимид при микроволновом облучении и с использованием механохимии.

## Схема 32

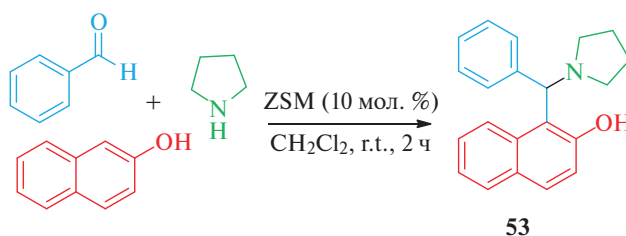
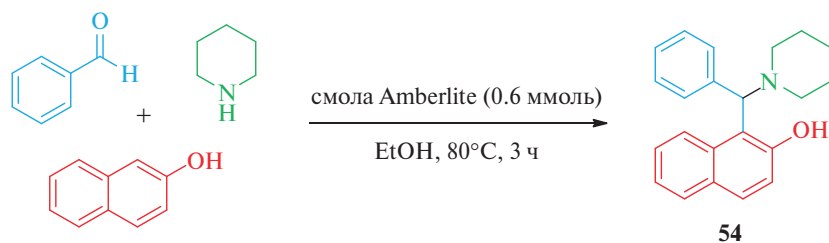


Схема 33



#### 4. РЕАКЦИИ ОСНОВАНИЙ БЕТТИ

Основания Бетти широко используют в качестве структурных фрагментов для получения новых соединений с практически полезными свойствами, в том числе для синтеза других важных биологически активных молекул, таких как 1,3-оксазины [67]. Основания Бетти обладают значительной универсальностью, особенно в синтезе гетероциклических молекул. Это объясняется их способностью вовлекать во взаимодействие различные функциональные группы, включая OH и NH, активированные ароматические кольца. Кроме того, генерированные из оснований Бетти в различных условиях хинонметиды могут вступать в различные взаимо-

действия, в частности в реакции [4+2]-циклоприсоединения.

Основания Бетти известны с начала XX века, однако дальнейшие их исследования долгое время оставались в тени. Только в последние десятилетия все больше внимания уделяется применению оснований Бетти в асимметрических реакциях, так как они могут проявлять хорошую активность в химических превращениях после функционализации другими группами за счет наличия 2 потенциально реакционноспособных функциональных групп (амино- и гидроксигрупп) и 2 жестких циклов (фенильного и нафтильного), и хирального центра.

**Таблица 3.** Сравнение каталитических систем классического синтеза Бетти

Катализатор/растворитель/ условия реакции	Конверсия, %	Селективность процесса, %	Возможность регенерации (количество циклов работы)	Лит. ссылка
DMEA/в отсутствие растворителя/50°C	100	90	нет	[46]
[1,4-ДНПиразин][C(NO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> / в отсутствие растворителя/25°C	100	90	нет	[63]
Церий(IV) аммоний нитрат	92	90	нет	[40]
Наночастицы алюминатсульфоновой кислоты/в отсутствие растворителя/80°C	100	88	нет	[64]
Нано-SiO <sub>2</sub> -H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> /в отсутствие растворителя/40°C	95	90	да	[21]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> @MoSB/в отсутствие растворителя/50°C	100	85	да	[65]
Триэтаноламин/этанол/кипячение	90	75	нет	[48]
MCM-41-триптофан-Zn/AsOH/120°C	100	88	да (5)	[54]
Никотинат-LDH композит/EtOH/60°C	60	100	да (5)	[44]

Среди всех химических превращений оснований Бетти следует выделить следующие типы реакций: с электрофильными и нуклеофильными реагентами, окислительную циклизацию в 1,3-оксазины, перегруппировку с миграцией группы.

#### 4.1. Реакции оснований Бетти с электрофильными реагентами

Селективное *N*-метилирование оснований Бетти – аминобензилнафтолов **55a,b** (схема 34) – формальдегидом ведет к образованию соответствующих оксазинов **56a,b** с выходом 65% [10].

Установлено, что конденсация 1- $\alpha$ -аминобензил-2-нафтола с глиоксалем в метаноле при комнатной температуре приводит к образованию тетраэдратного лиганда **57** (схема 35) [68].

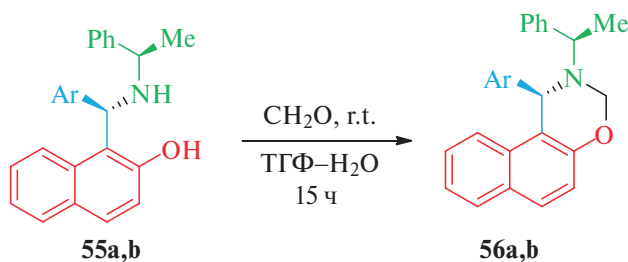
Описана общая стратегия  $\beta$ -функционализации аминов и  $\alpha,\beta$ -дифункционализации с использованием енаминов, образованных *in situ*. Эта

концепция демонстрируется на примере получения полициклических *N,O*-ацеталей из простых 1-(аминометил)- $\beta$ -нафтолов и 2-(аминометил)фенолов [69]. Учитывая, что 1-(аминометил)- $\beta$ -нафтолы могут быть легко получены из соответствующего амина,  $\beta$ -нафтола и альдегида, авторы данного исследования предположили возможность проведения реакции *N*-алкилирования амина и  $\alpha,\beta$ -дифункционализации в одностадийном процессе с использованием 2 эквивалентов альдегида. Установлено, что обработка смеси пирролидина, бензальдегида и  $\beta$ -нафтола в соотношении 1 : 2.1 : 1 молекулярными ситами (4 Å MS) в толуоле при комнатной температуре в течение 5 ч с последующим воздействием микроволнового нагрева при 200°C в течение 15 мин привела к соединению **58** с выходом 72% (схема 36).

Серия полициклических *N,O*-ацеталей **59a–n** синтезирована реакцией 1-(аминометил)- $\beta$ -нафтолов/2-(аминометил)фенолов с замещенными бензальдегидами под действием микроволнового излучения (MW) в толуоле с использованием этой стратегии (схема 37) [70].

Получены неизвестные ранее продукты конденсации рацемического 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтола с 2-, 3- и 4-пиридинкарбальдегидами [71]. Установлено, что синтезированные соединения **60a–c** в кристаллическом состоянии имеют нафтоксазиновую структуру, а в растворе для них реализуется кольчато-цепное равновесие с участием иминной формы, а также *цис*- и *транс*-1,3-оксазинов (схема 38). Определено соотношение таутомеров в растворе дейтерохлороформа, а также в растворе ДМСО- $d_6$  после нагревания в течение 2 ч при 80°C.

Схема 34



**55a,b, 56a,b:** Ar = Ph (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b).

Схема 35

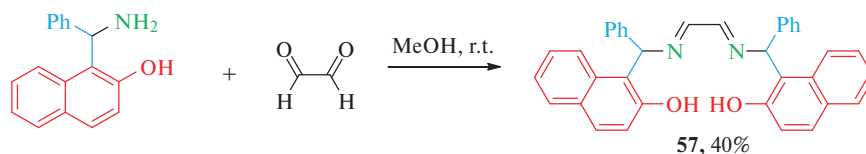
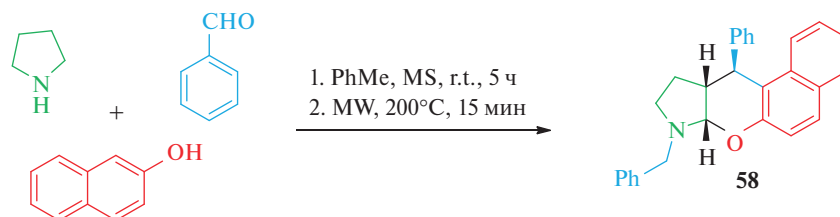


Схема 36



Со временем или при нагревании соединения **60a–c** подвергаются 2-азааллильной прототропной таутомерии с участием в равновесии 1-(фенил(пиридинилметилимино)метил)-2-нафтолов.

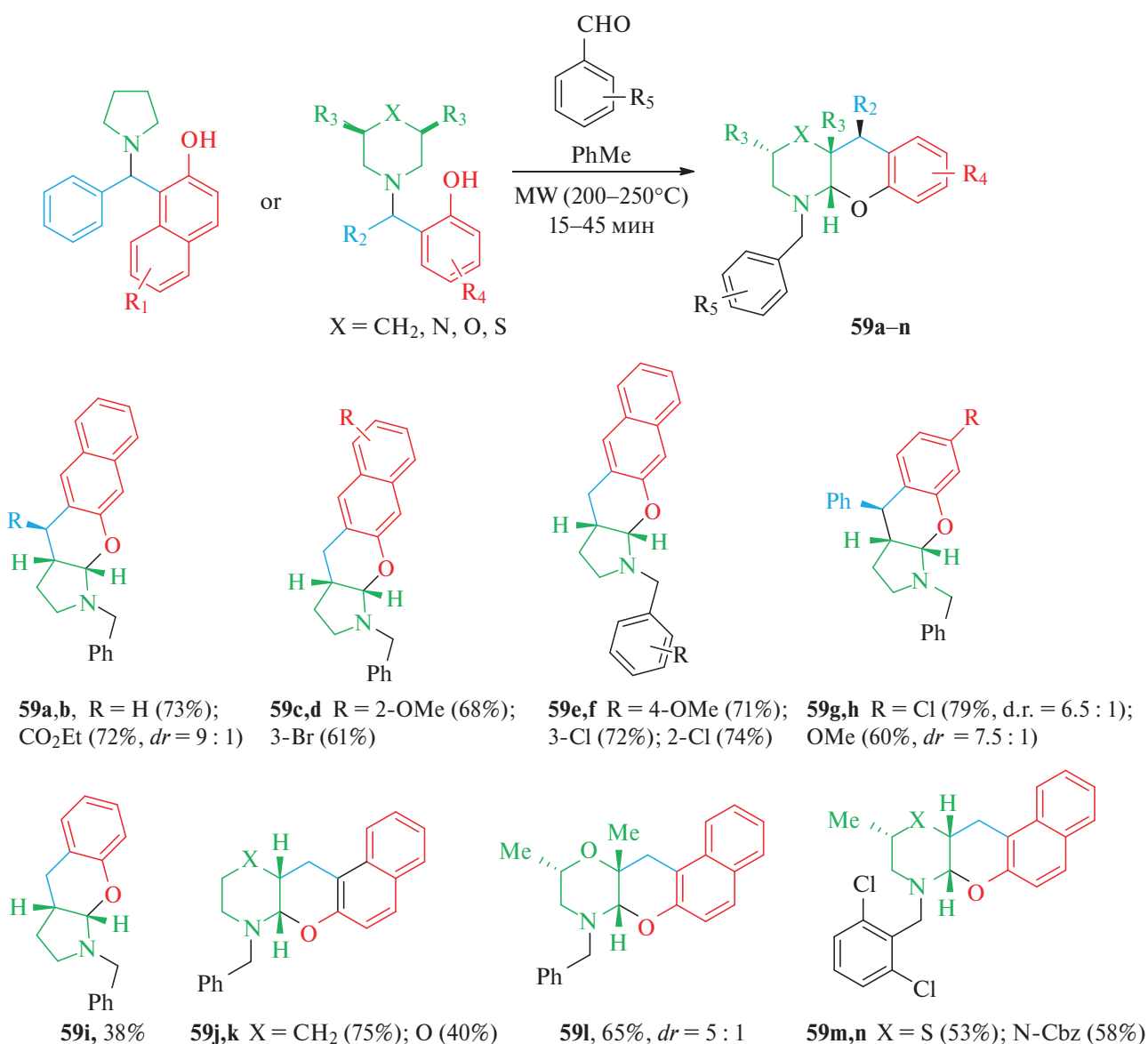
С помощью простых или домино-реакций замыкания цикла 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтола, 1-аминометил-2-нафтола и 2-( $\alpha$ -аминобензил)-1-нафтола с фосгеном, этилбензимидазом (схемы 39, 40), 2-карбоксибензальдегидом, левулиновой кислотой, салициловым альдегидом/формалином или салициловым альдегидом/ацетальдегидом (схемы 41, 42) были получены производные нафт[1,2-*e*][1,3]оксазина и нафт[2,1-*e*][1,3]оксази-

на **61a,b**, **63–72**, причем оксазины **63a,b** получены обработкой тиомочевин **62a,b** метилиодидом в метанольном растворе щелочи [72, 73].

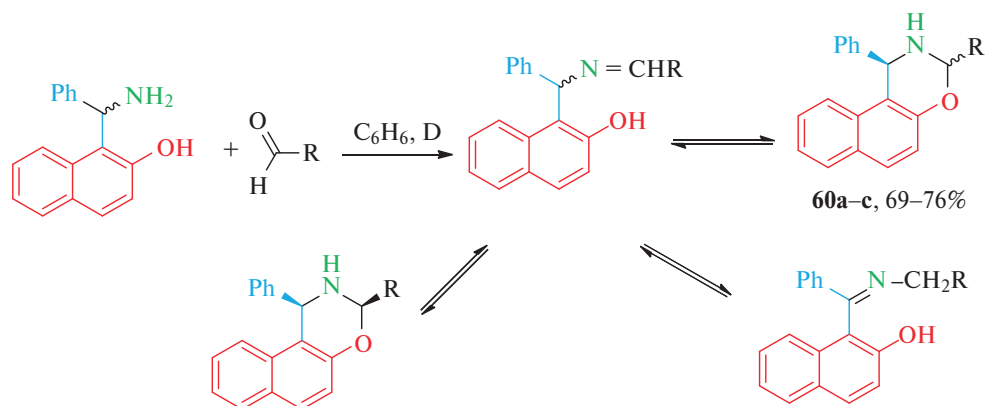
Все полициклические производные, содержащие ряд хиральных центров, были получены с высокой стереоселективностью (*de* ~ 100%) [73].

Разработан эффективный и удобный подход к синтезу нафто[1,2-*f*][1,4]оксазепинов **75**, основанный на последовательных многокомпонентных реакциях Бетти–Барджеллини [74]. Аминобензилнафтолы **74** были получены из 2-нафтола, ароматических альдегидов и 2-аминопиридина (**73**) по реакции Бетти, а затем производные нафто[1,2-*f*]

Схема 37

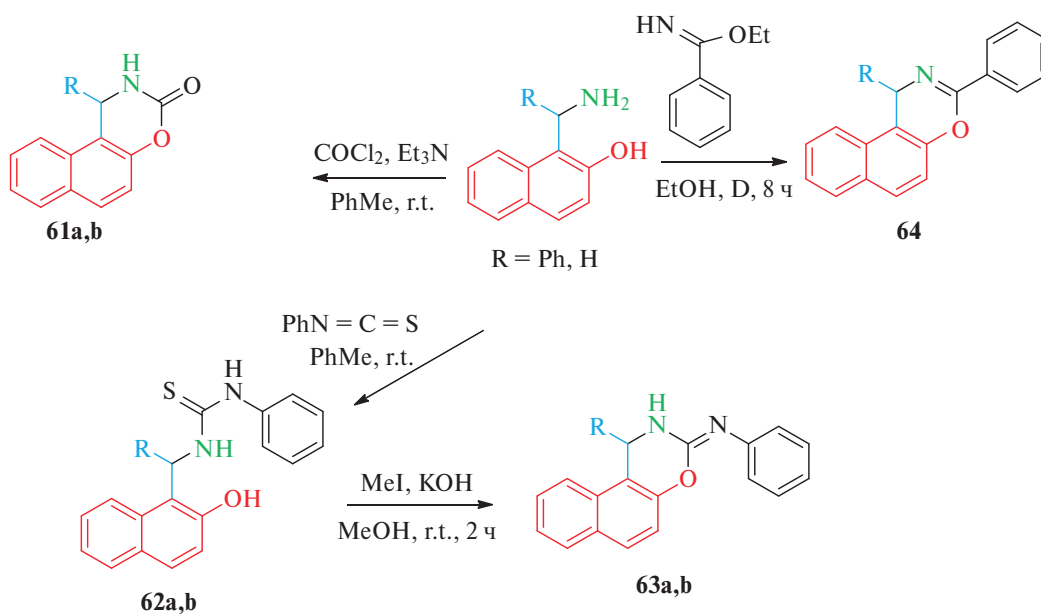


## Схема 38



60a-c: R = пиридин-2-ил (a, 76%), пиридин-3-ил (b, 69%), пиридин-4-ил (c, 74%).

## Схема 39



61a,b: R = Ph (a, 54%), H (b, 32%); 62a,b: R = Ph (a, 45%), H (b, 47%); 63a,b: R = Ph (a, 55%), H (b, 56%); 64: R = H (37%).

## Схема 40

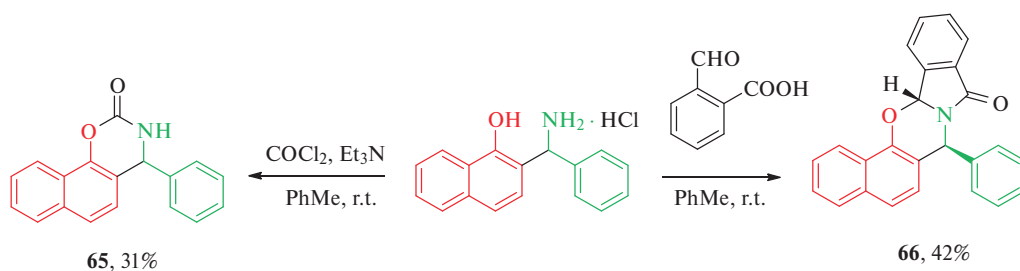
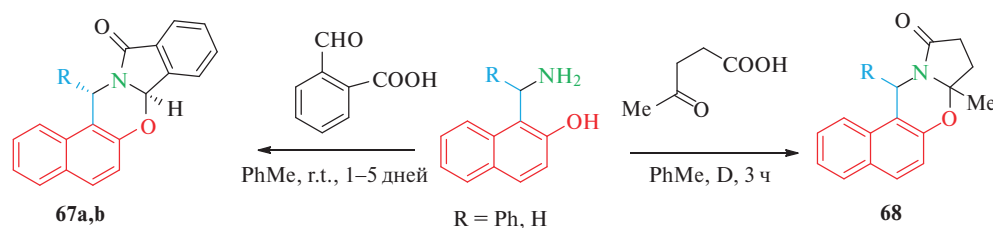
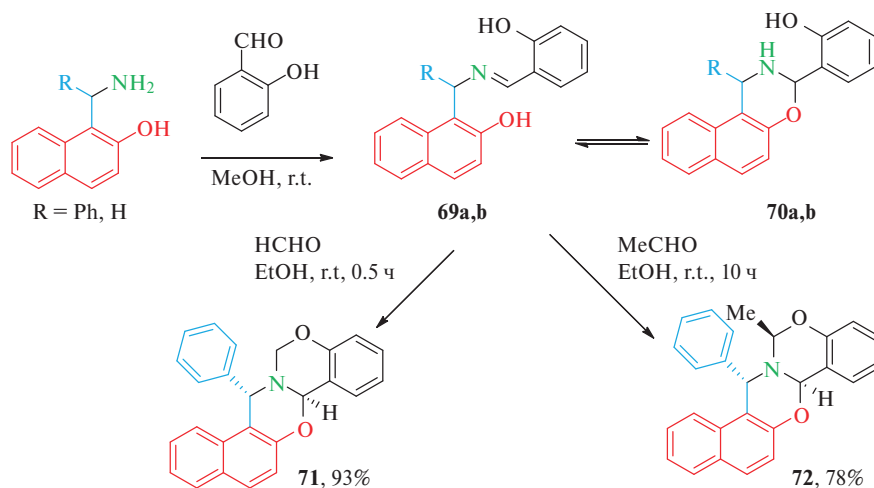


Схема 41



67a,b: R = Ph (a, 62%), H (b, 36%); 68: R = H (17%).

Схема 42



69a,b: R = Ph (a, 86%), H (b, 67%); 70a,b: R = Ph (a, 86%), H (b, 67%).

[1,4]оксазепина синтезированы с использованием продуктов реакции Бетти, хлороформа и алифатических кетонов в присутствии гидроксида натрия по многокомпонентным реакциям Барджеллини (схема 43). Важной частью данной работы является создание новых структур на основе оксазепинов, представляющих интерес в качестве потенциальных фармацевтических субстанций.

Установлено [75], что конденсация 2-нафтола, фурфурола и ацетамида в присутствии борной кислоты в качестве кислотного катализатора приводит к образованию продукта Бетти *N*-[фуран-2-ил-(2-гидрокси-нафталин-1-ил)метил]ацетамида (76), а также нового производного 10,10-дигидроциклопента[*b*]напто[1,2-*d*]фурана (77), образующегося в результате редкой карбоперегруппировки Пианкателли (схема 44).

#### 4.2. Окислительная циклизация оснований Бетти в 1,3-оксазины

Кросс-дегидрогенизационной конденсацией, индуцируемой видимым светом, в отсутствие ка-

тализатора синтезированы 1,3-оксазины **80a–u**, **81** [76, 77]. Реакция протекает при облучении  $\alpha$ -аминоалкилнафтолов **78**/фенолов **79** белым светодиодом (LED, 23 Вт) в ДМСО в открытом реакционном сосуде при комнатной температуре (схемы 45, 46).

Циклизация происходит за счет активации С–Н-связи, находящейся в  $\alpha$ -положении относительно третичной аминогруппы, и образования новой С–О связи. Варьированием заместителей при третичной аминогруппе нафтолов/фенолов или арильного заместителя в основаниях Бетти был получен широкий ряд 1,3-оксазинов **80**.

Для синтеза 1,3-оксазинов в результате  $\alpha$ -СН-функционализации оснований Бетти – третичных аминов – применялись различные катализаторы и условия реакций [78–80]: катализатор  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , *пара*-ксилол в роли растворителя, воздух в качестве окислителя [81];  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  и *трет*-бутилгидропероксид в присутствии додецилсульфата натрия в воде [82];  $\text{Ag}_2\text{O}$  в *м*-/*п*-ксилоле [11, 83];  $\text{CuI}$  в качестве катализатора и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в качестве

Схема 43

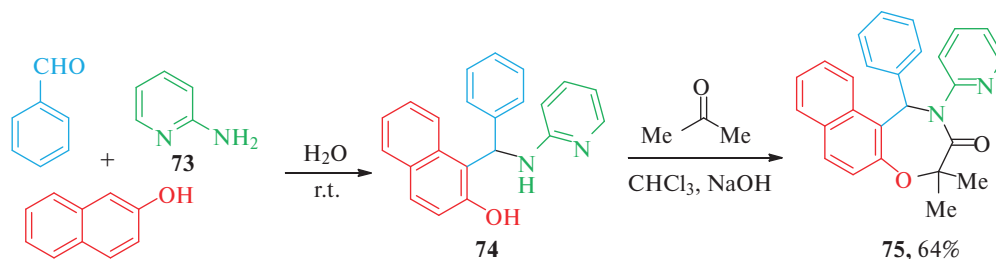
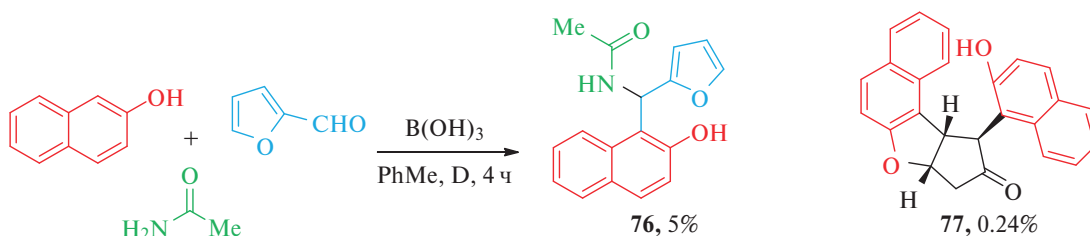


Схема 44



основания [84]; безметалловый подход с использованием реагента PhI(OAc)<sub>2</sub> [27, 85], I<sub>2</sub> в качестве катализатора и *трет*-бутилгидропероксид в качестве окислителя в ДМФА при 130°C [86]; I<sub>2</sub> в качестве катализатора, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в качестве окислителя в этаноле при комнатной температуре [87].

Сообщается о синтезе 1,3-оксазинов, содержащих тетрагидроизохинолиновый фрагмент, без использования металлов при катализе видимым светом с использованием эозина Y в качестве фоторедокс-катализатора [88].

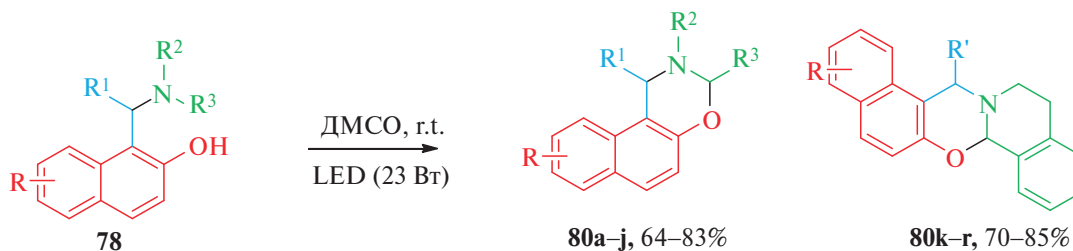
Получены 1-алкил-3-арил-2,3-дигидро-1*H*-нафт[1,2-*e*][1,3]оксазины по реакции оснований

Бетти с замещенными бензальдегидами в присутствии Et<sub>3</sub>N и MeOH под действием микроволнового излучения (MW) [89].

#### 4.3. Реакции с нуклеофильными реагентами

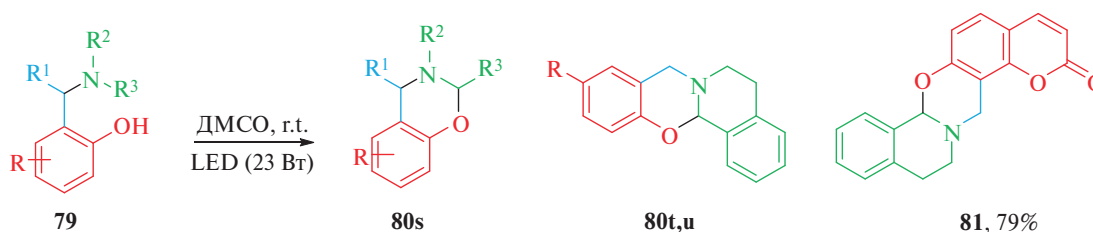
Триарил/гетероарилметаны обладают значительной биологической активностью. Они также нашли применение в качестве красителей, структурных фрагментов в дендримерах, pH-индикаторов, оптоэлектронных материалов и т.д. Сообщалось об образовании бис(индолил)метанов **82a–h**, катализируемом *p*-TsOH, в результате деариллирования/отщепления нафтаола в реакции между ос-

Схема 45



**80a–r**: R = H, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (**a**, 78%); R = 2-OMe, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (**b**, 72%); R = 3-OMe, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (**c**, 83%); R = H, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (**d**, 72%); R = 3-Br, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (**e**, 76%); R = H, R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (**f**, 74%); R = H, R<sup>1</sup> = тиофен-2-ил, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (**g**, 68%); R = H, R<sup>1</sup> = пиридин-2-ил, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (**h**, 70%); R = H, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- (**i**, 64%); R = H, R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- (**j**, 65%); R = R' = H (**k**, 70%), R = 3-MeO, R' = H (**l**, 75%); R = 2-MeO, R' = H (**m**, 75%); R = 3-Br, R' = H (**n**, 73%); R = 3-CN, R' = H (**o**, 78%); R = H, R' = Ph (**p**, 80%); R = H, R' = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**q**, 84%); R = H, R' = пиридин-2-ил (**r**, 82%).

Схема 46



**80s–u**: R = 4-OMe, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (s, 58%), R = Me (t, 65%), R = OMe (u, 62%).

нованиями Бетти и индолами при микроволновом облучении (MW) (схема 47) [90].

Вероятный механизм образования бис(индолил)метана **82** показан на схеме 48.

Вначале происходит активация основания Бетти с помощью *p*-TsOH с последующим отщеплением пирролидина, что приводит к образованию интермедиата **A**. Затем молекула индола атакует интермедиат **A**, образуя 3-замещенный индол **B**, после протонирования OH группы в нафталиновом кольце соединения **C** и элиминирования 2-нафтола образуется алкилидениндолениниевый ион **D**, который атакуется другой молекулой индола с образованием соответствующего бис(индолил)метана.

Позднее обнаружено, что в реакцию в этих условиях помимо индола вступают такие гетероциклы, как 4-гидроксикумарин, 6-аминоурацил и 5-пиразолон с образованием бис(гетарил)метанов **83–85** за короткое время реакции (12–17 мин) с удовлетворительными выходами (схема 49) [91].

Описаны [92] реакции различных 1-(аминоалкил)нафтолов и 2-(аминоалкил)фенолов с индолами в условиях катализа кислотами Бренстеда. Использование этих стратегий реакции позволяет эффективно синтезировать важные производные индола, такие как 3-( $\alpha,\alpha$ -диарилметил)индолы **86**, **87** и хромено[2,3-*b*]индолы **88**. Кроме того, предло-

жен новый путь разрыва связи C–C, при котором нафтол и фенол ведут себя как уходящие группы, образуя диарилметаны (схема 50).

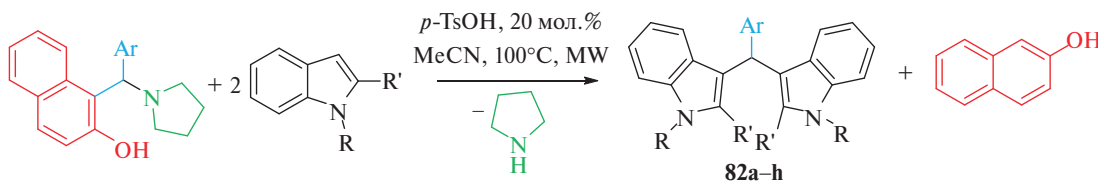
Для катализа реакций использовали недорогие реагенты, такие как моногидрат *p*-TsOH и молекулярный йод. Предложены и обоснованы механизмы реакций, причем хинонметид является ключевым промежуточным продуктом во всех реакциях.

На примере полициклического *N,O*-ацеталя **89** показано, что обработка алюмогидридом лития в ТГФ приводит к разрыву связи C–O и образованию  $\beta$ -замещенного *N*-бензилпирролидина **90**, а при взаимодействии соединения с реагентами Гриньяра образуются  $\alpha,\beta$ -дизамещенные продукты **91a,b** (схема 51) [69].

#### 4.4. Перегруппировка оснований Бетти с миграцией группы

Приведен [93] первый пример [1,2]-перегруппировки Виттига (NLAWR) бензиловых эфиров **93a–s** (схема 52), полученных из оснований Бетти **92a–g** (реакцией с производными бензилбромида в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФА) под действием *n*-BuLi. Это превращение приводило к получению хиральных  $\gamma$ -аминоспиртов **94a–u** с высокой диастереоселективностью (>99.9% *de*). Полный перенос хиральности обеспечивает беспрецедентную стратегию для стереоселективного построения за-

Схема 47



**82a–h**: R = R' = H, Ar = Ph (**a**, 86%); R = R' = H, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 82%); R = R' = H, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 76%); R = R' = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 88%); R = R' = H, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 74%); R = Me, R' = H, Ar = Ph (**f**, 70%); R = H, R' = Me, Ar = Ph (**g**, 85%); R = Allyl, R' = H, Ar = Ph (**h**, 73%).

Схема 48

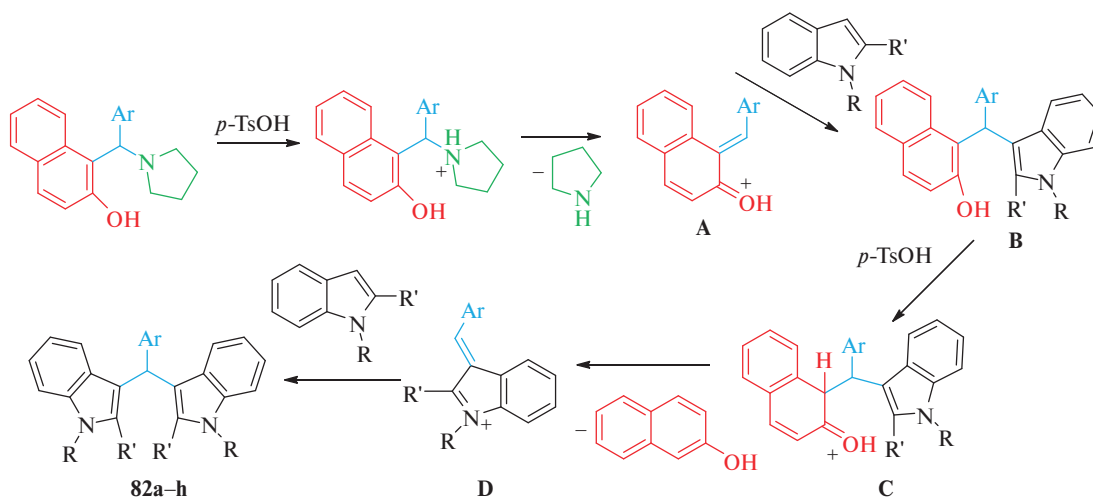
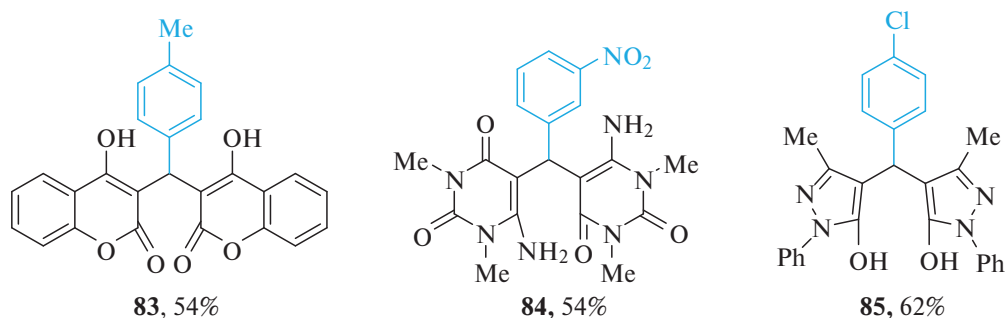


Схема 49



мещенных аминспиртов из простых первичных аминов.

Предложен вероятный механизм реакции превращения соединений **93** в аминспирты **94** через [1,2]-перегруппировку Виттига (NLAWR) при действии лития (схема 53).

#### 4.5. Другие реакции производных оснований Бетти

Продемонстрировано [93], что оптически чистые аминспирты **94** могут быть превращены в замещенные производные пирролидина **95**, содержащие несколько стереогенных центров, при внутримолекулярной циклизации под действием  $PCl_3$  и  $Et_3N$  (схема 54).

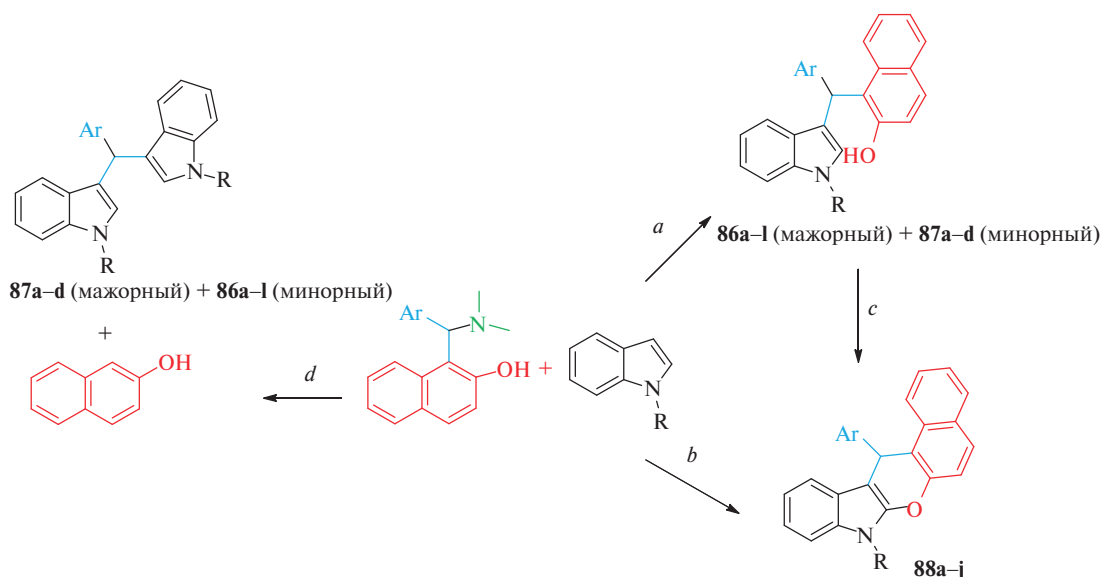
Получен и охарактеризован ряд оснований Бетти **97–100**, полученных из красителя 4-(3-пиридил)азо-1-нафтола **96** (схема 55), с гибкими метиленовыми или арилметиновыми NH-содержащими боковыми цепями [94]. Методом ЯМР-спектроскопии подтверждено, что лиганды существуют в кето-форме.

Также исследована [94] комплексообразующая способность лиганда **100b** с серебром(I), что привело к обнаружению неожиданной реакции замещения. Вместо желаемого комплекса серебра образовалось соединение **101**, в котором пиридиновый фрагмент боковой цепи оказался замещенным на этильную группу (схема 55).

Наблюдаемое превращение авторы объяснили реакцией, протекающей, вероятно, через иминное соединение, образующееся между лигандом **100b** и ацетальдегидом, полученным окислением части этанола. Для подтверждения этого предположения тот же лиганд был подвергнут реакции с ацетальдегидом в ДМФА, который использовали в качестве растворителя для достижения достаточной концентрации  $3 \cdot 10^2$  М. Выделенный продукт был идентифицирован с помощью ЯМР и РСА как соединение **102** (схема 56).

Разработан диастереоселективный метод синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов **104a–c**, основанный на реакции триалкилфосфитов с хиральными имидами **103a–c**, полученными из (*R*)- или (*S*)-1-( $\alpha$ -амино-

Схема 50

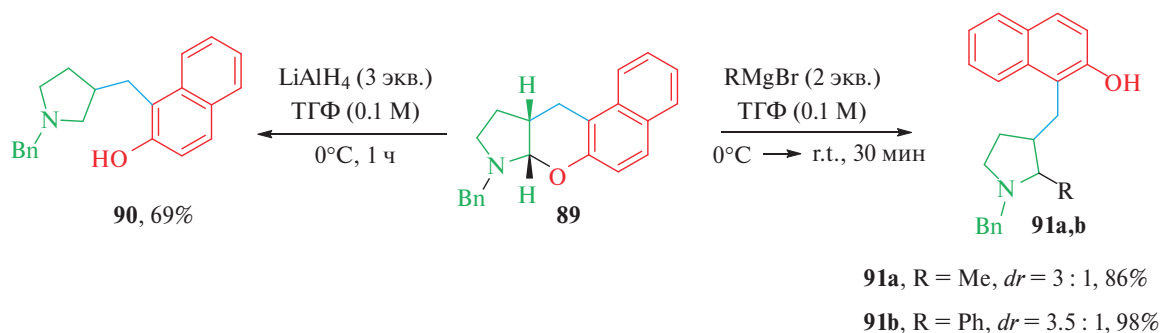


**86a-l**: R = H, Ar = Ph (**a**, 75%); R = H, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 80%); R = H, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 72%); R = H, Ar = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 68%); R = H, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 86%); R = Me, Ar = Ph (**f**, 65%); R = Me, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**, 62%); R = Me, Ar = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**, 60%); R = Me, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**i**, 66%); R = Me, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**, 73%); R = Me, Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**k**, 40%); R = Me, Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**, 65%);

**87a-c**: R = H, Ar = Ph (**a**, 68%); R = Me, Ar = Ph (**b**, 55%); R = Bn, Ar = Ph (**c**, 58%); R = CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, Ar = Ph (**d**, 52%);

**88a-j**: R = Me, Ar = Ph (**a**, 98%); R = Me, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 98%); R = Me, Ar = 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**, 96%); R = Me, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 98%); R = Me, Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**, 95%); R = Me, Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**, 74%); R = Me, Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**, 90%); R = Bn, Ar = Ph (**h**, 98%); R = Bn, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**i**, 98%); R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, Ar = Ph (**j**, 66%).  
 Условия реакции: *a*) *p*-TsOH × H<sub>2</sub>O (0.1 экв.), PhMe, 100°C, 3–5 ч; *b*) *p*-TsOH × H<sub>2</sub>O (0.1 экв.), PhMe, 100°C, 3–5 ч, I<sub>2</sub> (0.1 экв.), ТВНР (2 экв.), r.t., 2–3 ч; *c*) I<sub>2</sub> (0.1 экв.), ТВНР (2 экв.), PhMe, r.t. 1.5–2 ч; *d*) *p*-TsOH × H<sub>2</sub>O (0.25 экв.), PhMe, 120°C, 3–4 ч.

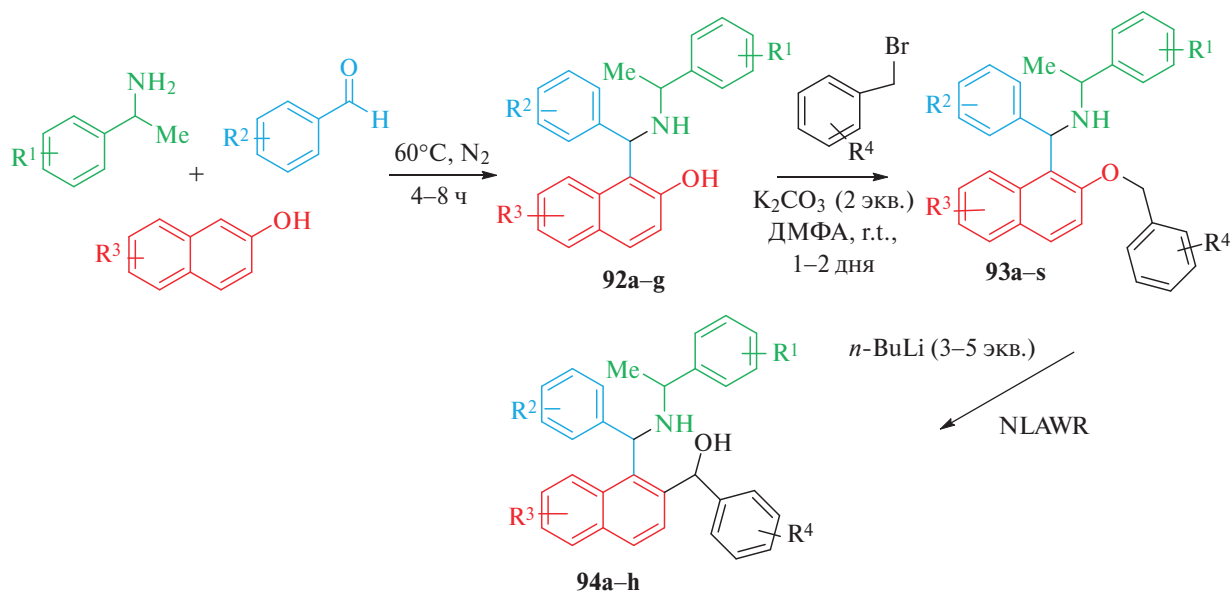
Схема 51



бензил)-2-нафтола в присутствии трифторуксусной кислоты. Реакция протекает при комнатной температуре в толуоле с высокой диастереоселективностью. Основной диастереомер выделен кристаллизацией из соответствующего растворителя. Относительная конфигурация обоих хи-

ральных центров основного диастереомера определена методом РСА монокристаллов. Желаемые α-аминофосфоновые кислоты **105a–c** могут быть получены в энантиочистой форме при обработке соответствующих диастереомеров соляной кислотой (схема 57) [95].

Схема 52



**92a–g:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (**a**, 92%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 6-OMe (**b**, 56%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 7-OMe (**c**, 60%); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2-Me (**d**, 72%); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3-OMe (**e**, 70%); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-OMe (**f**, 79%); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = 1-этанаминнафталин-7-ил (**g**, 62%).

**93a–s:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H (**a**, 85%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 2-Me (**b**, 65%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 4-Me (**c**, 85%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = *t*-Bu (**d**, 99%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 4-OMe (**e**, 80%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 2-Ph (**f**, 90%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 2,3,4,5,6-F<sub>5</sub> (**g**, 62%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 4-F (**h**, 82%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 2-F (**i**, 80%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 3-Br (**j**, 60%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 4-Br (**k**, 68%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 2-Br, 5-F (**l**, 77%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 2,4-F<sub>2</sub> (**m**, 73%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 4-NO<sub>2</sub> (**n**, 36%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 3-NO<sub>2</sub> (**o**, 30%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 3-Me (**p**, 86%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = 7-OMe (**q**, 60%); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-OMe (**r**, 68%); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2-Me (**s**, 40%).

**94a–h:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H (**a**, 76%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 2-Me (**b**, 56%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 2-Ph (**c**, 79%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = -CH=CH-CH=CH- (**d**, 62%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 4-Me (**e**, 42%); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 4-OMe (**f**, 20%); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2-Me (**g**, 28%); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-OMe (**h**, 20%).

Новая тандемная реакция окисления Бетти–Ульмана была использована для синтеза новых производных оксазепина, содержащих койевую кислоту [96]. Этот подход включает трехкомпонентную реакцию Бетти 2-нафтола, 2-галогенанилинов и койевого альдегида с образованием соответствующего основания Бетти **105**, за которой следует медь-опосредованная внутримолекулярная реакция C–O сочетания Ульмана, дающая интермедиат **A**, который подвергается аэробному окислению с образованием продукта **106** (схемы 58, 59). Этот метод обеспечивает новую и полезную стратегию для конструирования гетероциклов. Также были синтезированы новые основания Бетти на основе производных койевой кислоты. В этой связи разработаны, синтезированы и использованы наночастицы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> в качестве высокоэффективного, экологически безопасного и пригодного для

вторичной переработки гетерогенного магнитного нанокатализатора для прямого синтеза желаемых оснований Бетти в условиях без растворителя.

Фосфорилирование гидроксигруппы нафталинового фрагмента тиофосфорилированной тиомочевинной, полученной реакцией диэтилтиофосфорилизотиоцианата с 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтолом, привело к получению ряда хиральных бисфосфорилированных тиомочевин **107–112** (схемы 60–63) [97]. Молекулярная структура полученных соединений изучена методом РСА монокристаллов. Выявлена способность исследуемых соединений к димеризации за счет межмолекулярной водородной связи N–H $\cdots$ S.

В табл. 4 приведены основные типы химических реакций оснований Бетти.

Схема 53

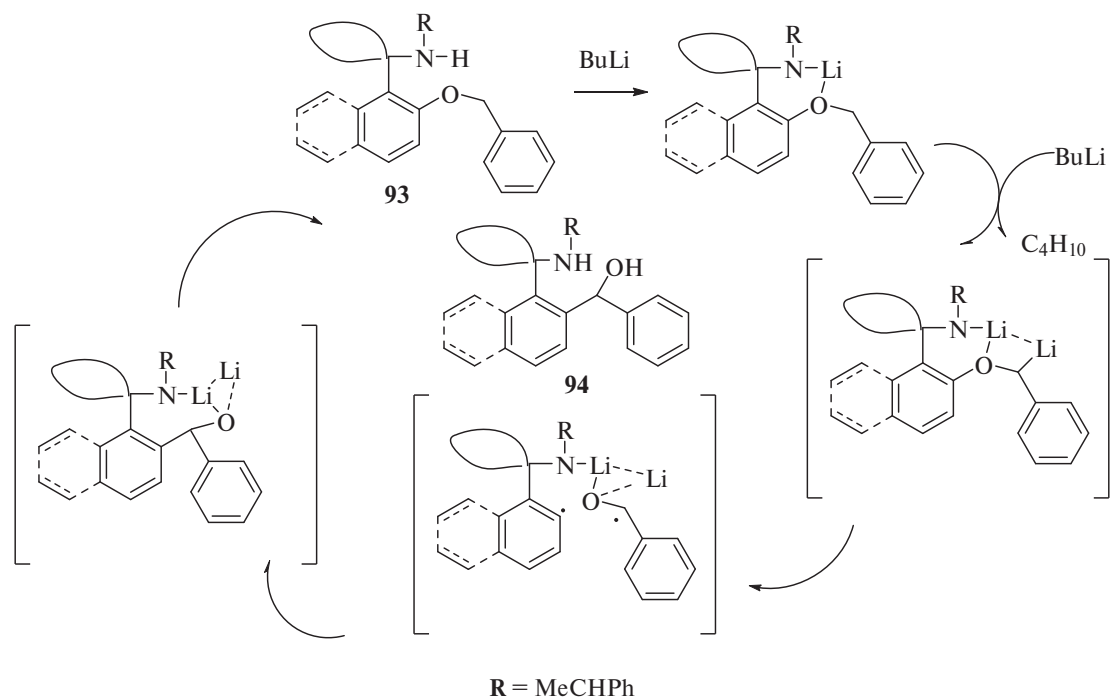
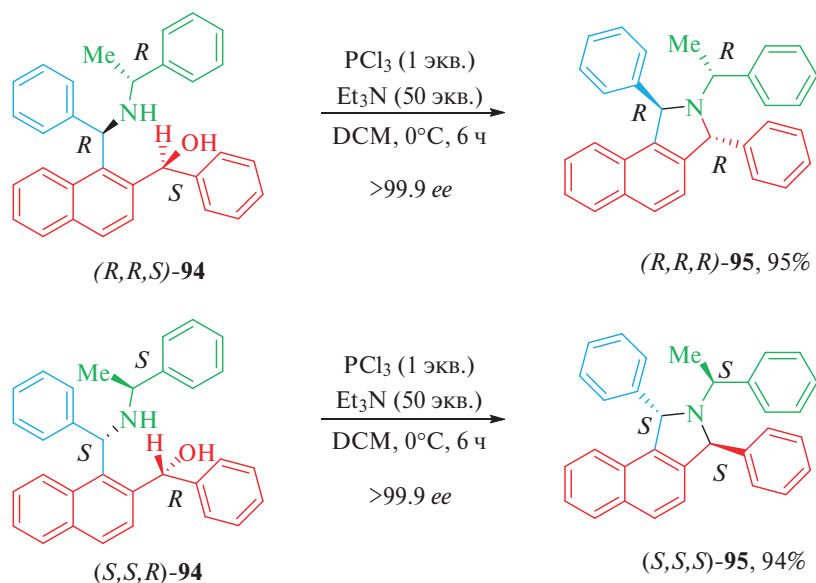


Схема 54

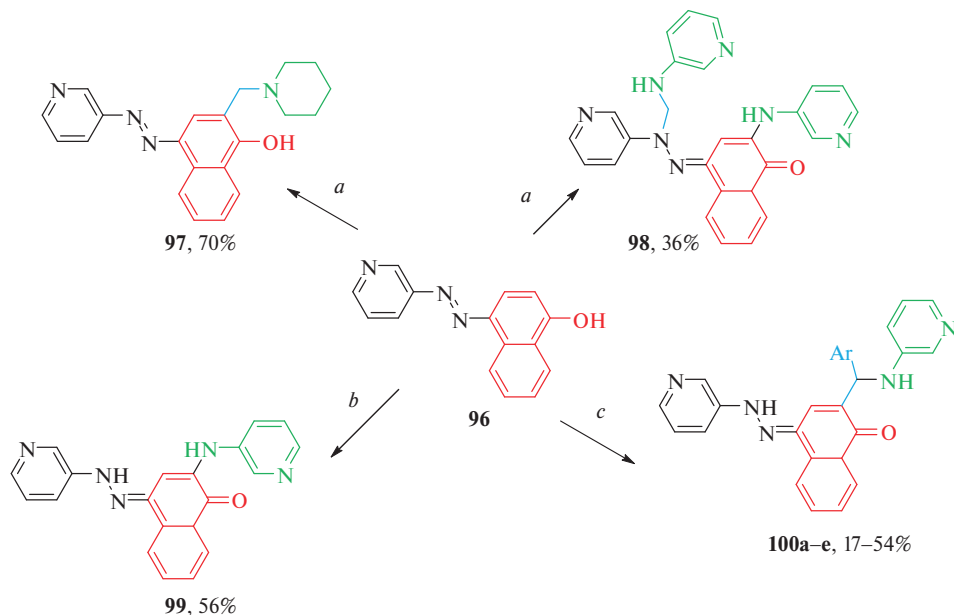


#### 4.6. Реакции оснований Бетти, протекающие через образование *o*-хинонметидного интермедиата

Среди разнообразных реакций оснований Бетти особое место занимают реакции, протекающие через образование *o*-хинонметида в качестве интермедиата, способного выступать в качестве

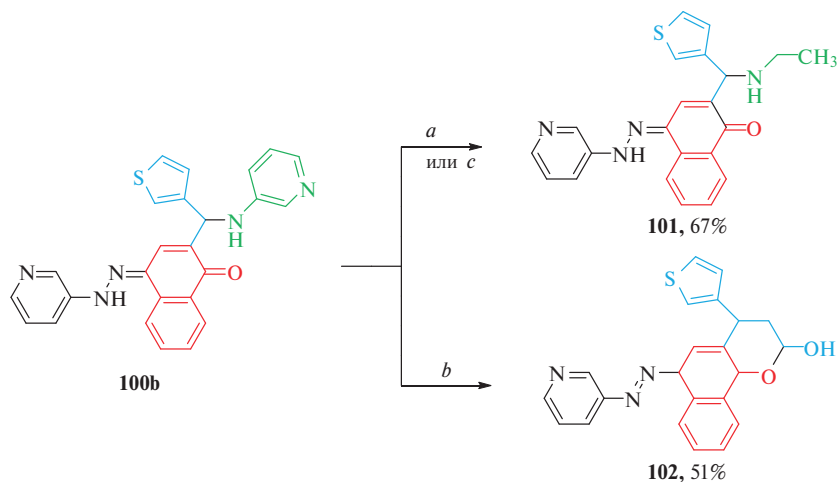
сопряженного циклического диена с некоторыми гетеродиенофилами [98]. Так, описан синтез *O,N*- или *N,N*-гетероциклов с помощью реакций высокофункционализированных аминаофтолов **113**, **114** с 6,7-дигидротиено[3,2-*c*]пиридином (**115**), 4,5-дигидро-3*H*-бенз[*c*]азепином (**116**) и 3,4-дигидро-β-карболином (**117**) в результате [4+2]-цикло-

Схема 55



**100a–e:** Ar = Ph (**a**, 54%), тиофен-3-ил (**b**, 53%), пиридин-3-ил (**c**, 56%), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**, 35%), 3,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**e**, 17%).  
Условия реакции: *a*) пиперидин, (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, *p*-TsOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, D, 3 ч; *b*) 3-аминопиридин, (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, ДМСО, 85°C, 1.5 ч, **93**, r.t., 3 ч; *c*) 3-аминопиридин, ArCHO, ДМСО, r.t., 4–6 дней.

Схема 56



Условия реакции: *a*) AgNO<sub>3</sub>, EtOH, r.t.; *b*) CH<sub>3</sub>CHO, ДМФА, r.t.; *c*) CH<sub>3</sub>CHO, EtOH, r.t.

присоединения соответственно к *o*-хинонметилметакрилату **A** или **B**, образующихся *in situ* при термическом разложении оснований Бетти в 1,4-диоксане при микроволновом облучении при 80°C в течение 20 мин [99].

Установлено, что реакции [4+2]-циклоприсоединения являются диастерео- и региоселективны-

ми и приводят к полигетероциклическим соединениям **118–123** (схемы 64, 65).

Нерацемические нафт[1,3]оксаино[3,2-*a*]хиноксалиноны были получены с выходом 51–66% по реакции [4+2]-циклоприсоединения с использованием (4*aS*,8*aS*)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-2-хиноксалинона в качестве гетеродиенофила и

Схема 57

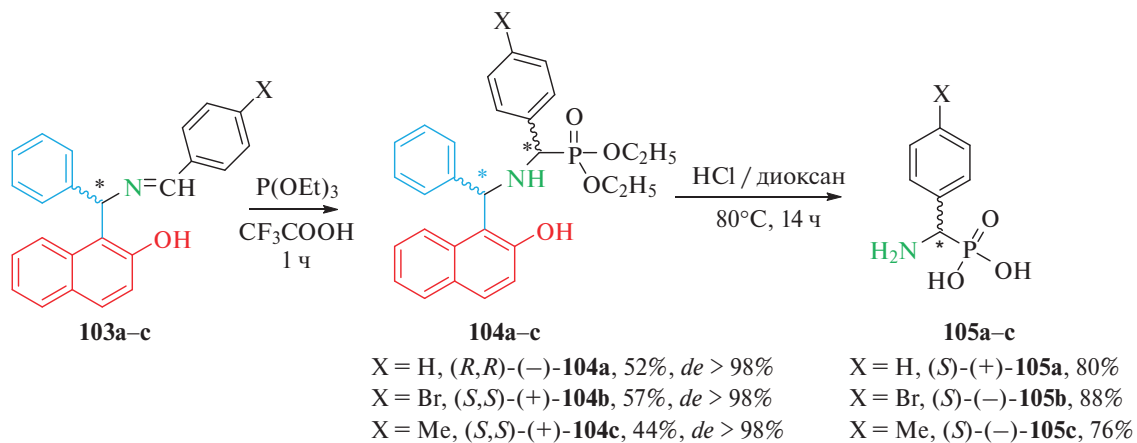
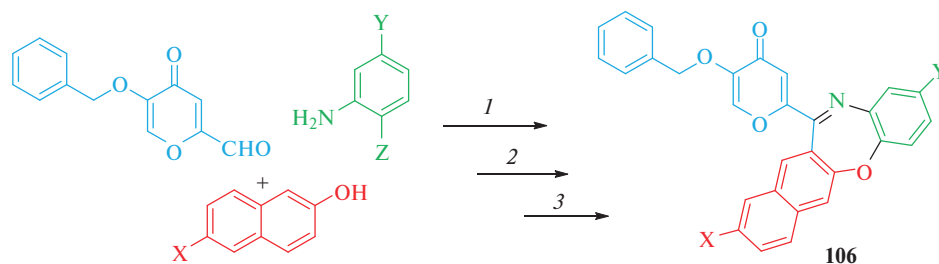
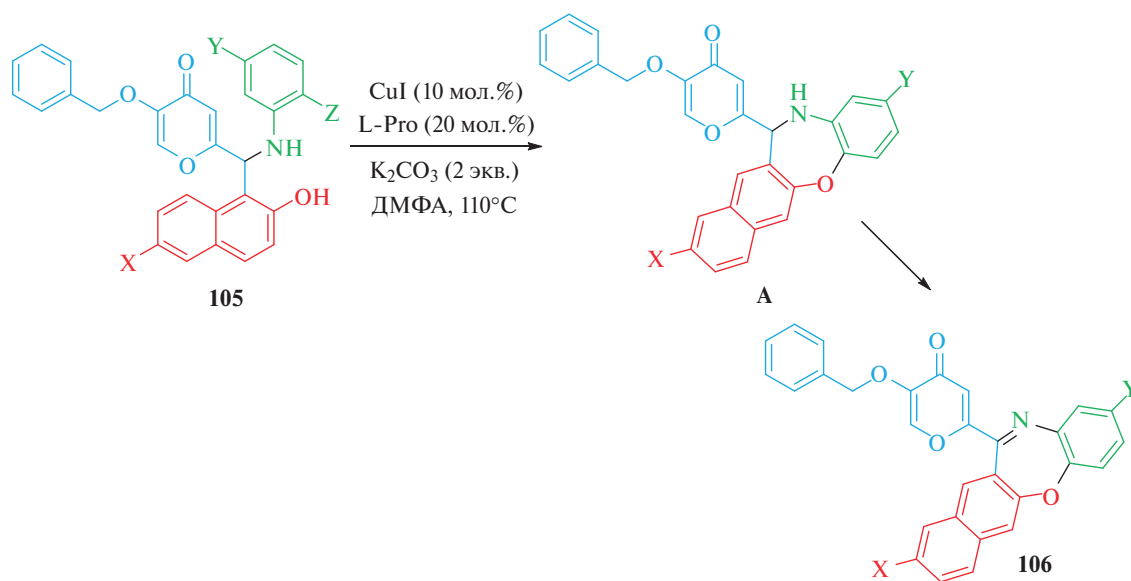


Схема 58



Реакция Бетти (1); Ульмана (2); окисления (3).

Схема 59



**106**: X = Y = Z = H (**a**, 78%); X = Z = H, Y = Br (**b**, 75%); X = Br, Y = Br, Z = H (**c**, 76%); X = Br, Y = Cl, Z = H (**d**, 83%).

Схема 60

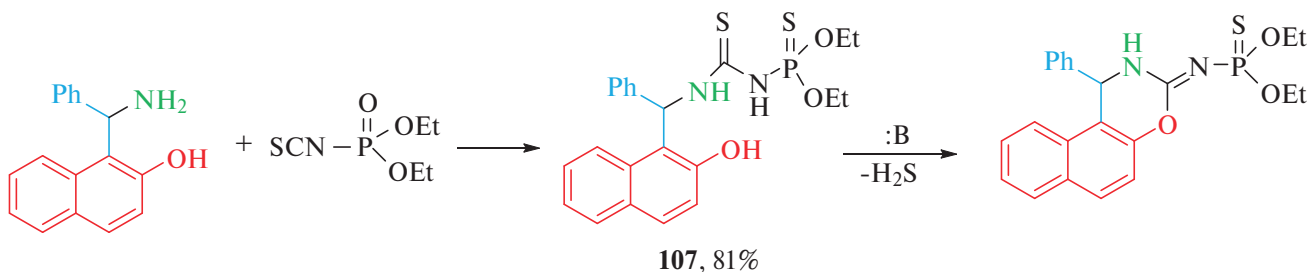


Схема 61

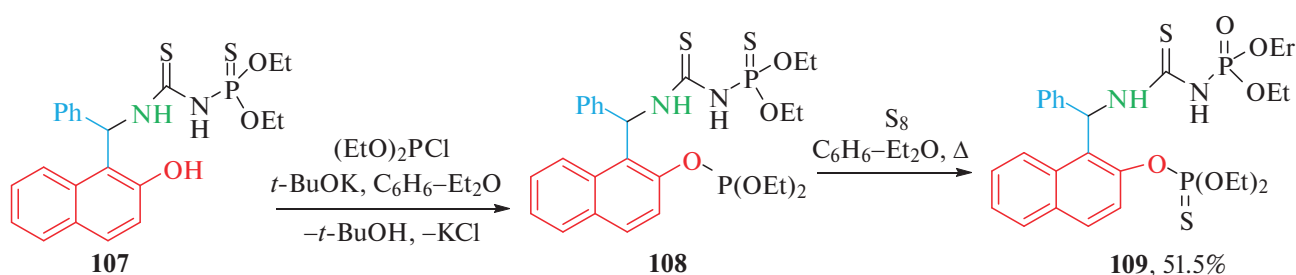
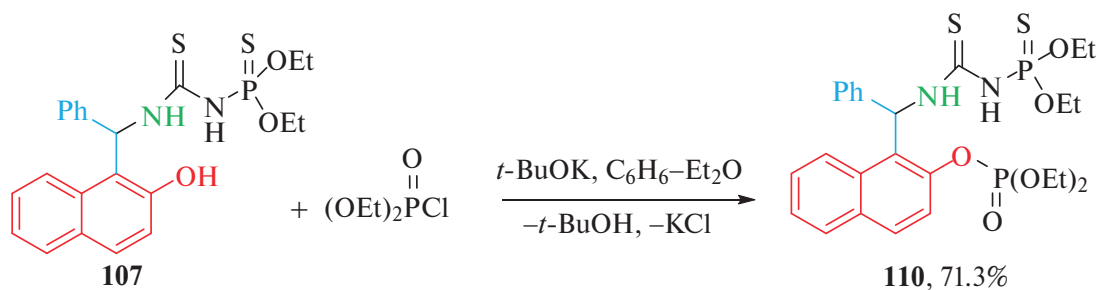


Схема 62



1-аминоалкил-2-нафтолов или 2-аминоалкил-1-нафтолов в 1,4-диоксане при микроволновом облучении при 80°C в течение 60–180 мин. Во всех случаях для анализа структур и диастереоселективности продуктов проведены исследования методом ЯМР-спектроскопии [100].

Еще одним примером превращения, протекающего через образование *o*-хинонметида, является реакция дезаминирования оснований Бетти **124a–o** с помощью диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (**125**), приводящая к соответствующим арилметилнафтолам **126a–j** (схема 66) [101].

Предложенный механизм включает реакцию элиминирования–присоединения с образованием хинонметида (схема 67).

## 5. ПРИМЕНЕНИЕ ОСНОВАНИЙ БЕТТИ

Основания Бетти широко используются в современном органическом синтезе в качестве лигандов, хиральных вспомогательных веществ, структурных блоков. Они также проявляют широкий спектр биологической активности.

Проанализированы [62] основные направления применения оснований Бетти в качестве катализаторов, лигандов, хиральных вспомогательных веществ, пестицидов, ценных синтонов в синтезе

Схема 63

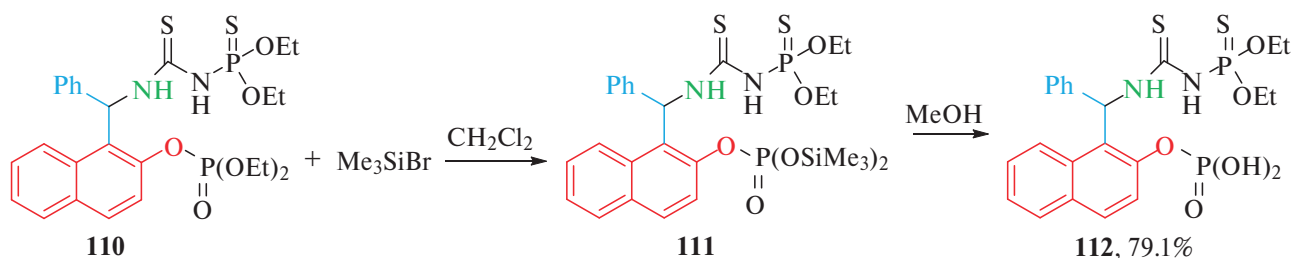


Таблица 4. Химические свойства оснований Бетти

Тип химического превращения оснований Бетти	Реагенты и условия проведения реакции	Селективность процесса, %	Лит. ссылка
Реакции с электрофильными реагентами (формальдегидом, бензальдегидом)	1-[( <i>S</i> )-фенил{[(1 <i>R</i> )-1-фенилэтил]амино}метил]-нафталин, CH <sub>2</sub> O, ТГФ–H <sub>2</sub> O, r.t., 15 ч	65	[10]
	пирролидин, бензальдегид, 2-нафтол (1 : 2.1 : 1) / 4 Å MS, PhMe, r.t. 5 ч, затем MW, 200°C, 15 мин	72	[69]
Реакции с нуклеофильными реагентами (индолом)	1-[фенил(пирролидин-1-ил)метил]нафталин-2-ол, индол, MeCN, <i>p</i> -TsOH (20 мол. %), 100°C, MW	86	[90]
Окислительная циклизация в оксазины	4-метил-2-[фенил(пирролидин-1-ил)метил]-фенол, ДМСО, r.t., LED 23 Вт	57	[76, 77]
Перегруппировка с миграцией группы	1-(2-бензилоксинафталин-1-ил)- <i>N</i> -[1-фенил-этил]этанамин, <i>n</i> -BuLi (3–5 экв.)	85	[93]
Реакции, протекающие через образование <i>o</i> -хинонметидного интермедиата	1-[(2-гидроксифенил)морфолин-4-илметил]-2-нафтол, 3,4-дигидро-β-карболин, 1,4-диоксан, MW, 80°C, 20 мин;	89	[98]
	1-[фенил(пирролидин-1-ил)метил]нафталин-2-ол, <i>p</i> -TsOH, MW (500 Вт), MeCN, 5 мин	87	[99]

других сложно построенных соединений, флуоресцентных сенсоров для обнаружения газообразного фосгена, Hg<sup>2+</sup> и Cr<sup>3+</sup>. Отмечено, что основания Бетти и их производные проявляют широкий спектр биологической активности (противораковой, антиоксидантной, противовоспалительной, противотуберкулезной, противомикробной и др.), они являются ингибиторами топоизомеразы I, транскрипционного комплекса YAP–TEAD, а также связывания и расщепления ДНК.

### 5.1. Основания Бетти в асимметрическом катализе

Основания Бетти широко используются в качестве хиральных лигандов в комплексе с ионами различных металлов для широкого круга реакций

с целью получения энантиомерно избыточных соединений при участии индуктора оптической активности.

Успешный вклад оснований Бетти в органический синтез привлекает внимание из-за простоты их получения и широкого применения в синтезе металлоорганических соединений [71].

Относительно легкая доступность хиральных аминоспиртов делает их интересными в качестве прекатализаторов для энантиоселективного присоединения диалкилцинковых реагентов к альдегидам. Универсальная применимость аминобензилнафтолов недавно была продемонстрирована при их применении в качестве хиральных вспомо-

Схема 64

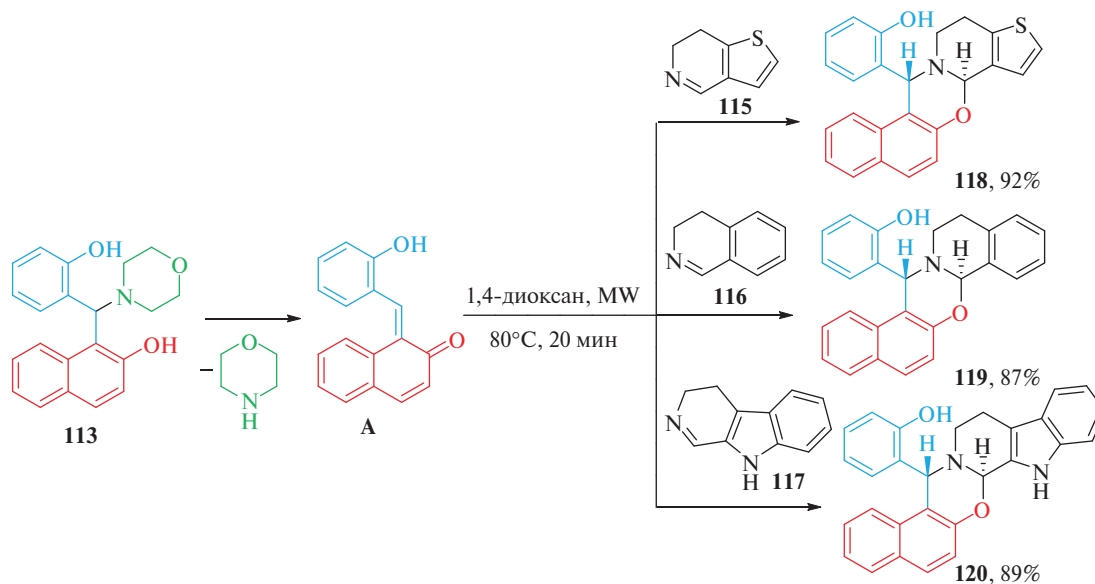
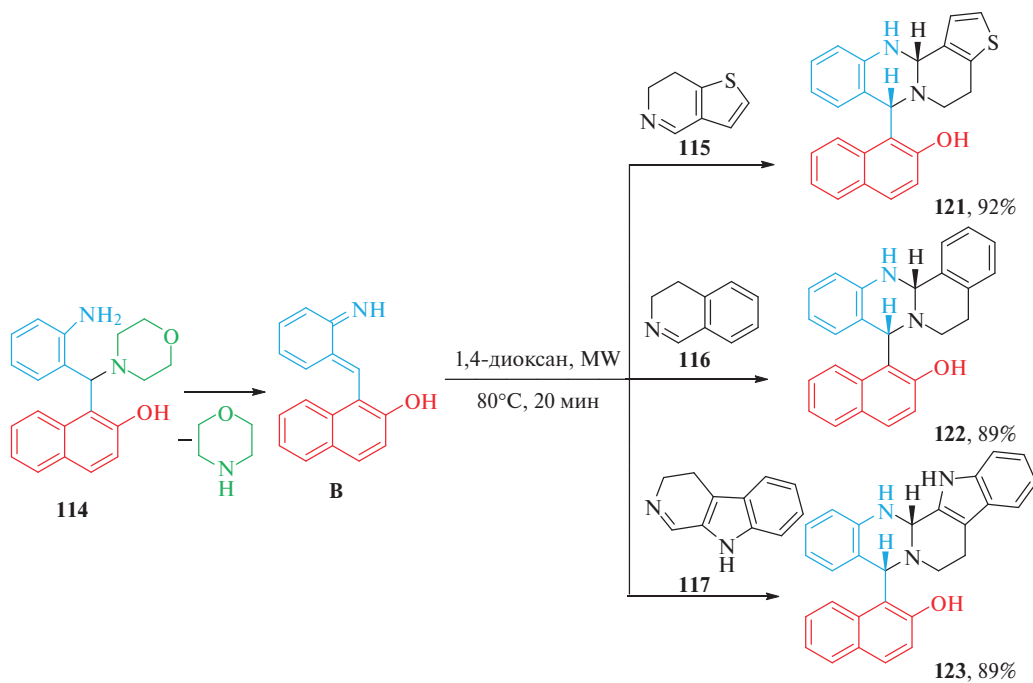


Схема 65

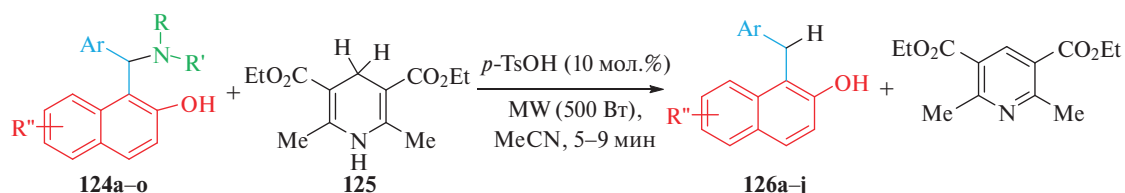


гательных веществ для определения энантиомерного избытка, в качестве реагентов для разделения энантиомеров или в качестве исходных соединений для синтеза аминофосфиновых лигандов для асимметрических превращений [1].

Изучена реакция различных аралгалогенидов **127** и олефинов **128** с использованием комплекса

$\text{PdCl}_2$  с основанием Бетти **129** для катализа реакции Мизороки–Хека с получением фенолэтенов **130** [102]. Для плавного проведения реакции температуру поддерживали на уровне 120°C с использованием раствора  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в воде. Реакция оказалась весьма эффективной (схема 68).

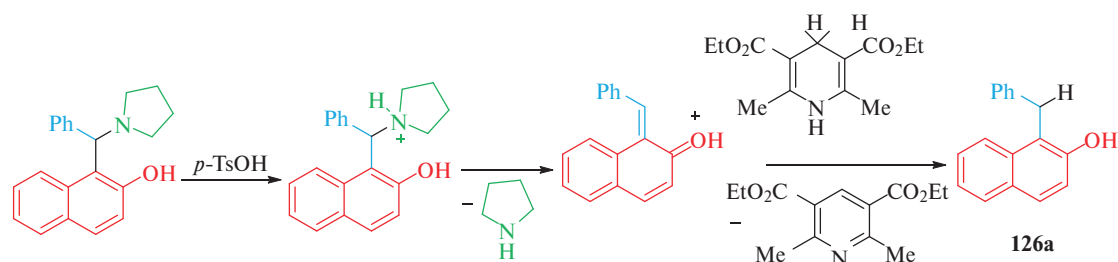
## Схема 66



**124a–o:** Ar = Ph, R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R'' = H (**a**); Ar = Ph, R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, R'' = H (**b**); Ar = Ph, R-R' = -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-, R'' = H (**c**); Ar = Ph, 1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил, R'' = H (**d**); Ar = Ph, R = R' = Me, R'' = H (**e**, 45%); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R'' = H (**f**); Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R'' = H (**g**); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R'' = H (**k**); Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R'' = H (**l**); Ar = тиофен-2-ил, R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R'' = H (**m**); Ar = Ph, R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R'' = 6-Br (**n**); Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R-R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, R'' = 6-Br (**o**).

**126a–o:** Ar = Ph, R'' = H (**a**, 87%); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R'' = H (**b**, 85%), Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R'' = H (**c**, 89%); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R'' = H (**d**, 80%); Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R'' = H (**e**, 82%); Ar = тиофен-2-ил, R'' = H (**f**, 74%); Ar = Ph, R'' = 6-Br (**g**, 85%); Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R'' = 6-Br (**h**, 88%); Ar = Ph, R'' = 7-MeO (**i**, 71%), Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R'' = 6-Br (**j**, 81%).

## Схема 67



Энантиоочистый 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтол (**131**) был использован для синтеза ряда новых соединений **132a–d**, демонстрирующих C2-симметрию (схема 69) [103].

Некоторые из этих соединений были использованы в качестве лигандов в комплексообразовании с солями переходных металлов для получения комплексов **134**, при восстановлении (DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → r.t.) и окислении [PhI(OAc)<sub>2</sub>, MeOH, r.t.] соединений **133** получали соответственно лиганды **135** и **136**, их комплексы с различными металлами протестированы в качестве катализаторов энантиоселективных реакций (схема 70).

На основе 2,6-бис((*R*)-1-фенил-1*H*-нафто[1,2-*e*][1,3]оксазин-3-ил)пиридина (**136**) синтезированы комплексы с ионами металлов **137**, **138** (схема 71).

К сожалению, авторы [103] не указали выходы образующихся комплексов.

Хиральные стероидные аминобензилнафтолы **8**, **9a** были оценены в качестве прекатализаторов присоединения диэтилцинка к альдегидам с об-

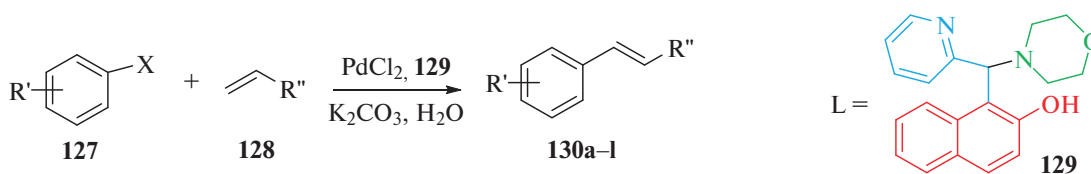
разованием спиртов **139a–g** с высокой энантиоселективностью (схема 72) [104]. Выходы продуктов во всех случаях определяли после разделения методом колоночной хроматографии.

Наибольшая величина энантиомерного избытка в случае хирального лиганда **8** получена для 2-нафталинкарбальдегида (*ee* 98%). В случае лиганда **9a** наибольшая энантиоселективность также достигнута для 2-нафталинкарбальдегида (*ee* 92%).

Синтез пираноновых соединений исследован в недостаточной степени в условиях бифункционального сульфонамидного катализа. Получение 6-замещенных 2,3-дигидропиран-4-онов с помощью гетерореакции Дильса–Альдера, катализируемой сульфонамидом, с участием этилглиоксидатов и диеновых соединений было впервые описано в 2011 г. [105].

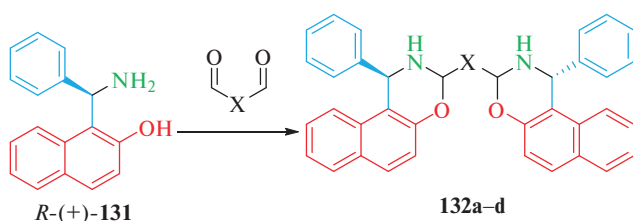
С участием нового сульфонида **140** в роли катализатора эта гетеро-реакция Дильса–Альдера была проведена при –40°C с умеренным выходом (72%) и энантиоселективностью 70% (*ee*). Несколько более высокий энантиомерный избыток (74% *ee*) удалось получить при –60°C, однако при этом

Схема 68



**130a-l:** X = I, R' = H, R'' = CO<sub>2</sub>Bu-*n* (**a**, 95%); X = I, R' = 4-Me, R'' = CO<sub>2</sub>Bu-*n* (**b**, 92%); X = I, R' = 4-NO<sub>2</sub>, R'' = CO<sub>2</sub>Bu-*n* (**c**, 94%); X = I, R' = 4-Cl, CO<sub>2</sub>Bu-*n* (**d**, 83%); X = I, R' = H, R'' = CO<sub>2</sub>Et (**e**, 88%); X = Br, R' = H, R'' = CO<sub>2</sub>Bu-*n* (**f**, 84%); X = Br, R' = 4-COMe, R'' = CO<sub>2</sub>Bu-*n* (**g**, 83%); X = Br, R' = 4-COMe, R'' = Ph (**h**, 81%); X = Br, R' = 4-NO<sub>2</sub>, R'' = CO<sub>2</sub>Bu-*n* (**i**, 87%); X = Br, R' = 2-Me, R'' = CO<sub>2</sub>Bu-*n* (**j**, 73%); X = Br, R' = 2-Me, R'' = Ph (**k**, 72%); X = Cl, R' = 4-NO<sub>2</sub>, R' = R' = CO<sub>2</sub>Bu-*n* (**l**, 56%).

Схема 69



**132a-d:** X = CH<sub>2</sub> (**a**, 69%), фенил-1,3-диил (**b**, 98%), пиридин-2,6-диил (**c**, 96%), CMe<sub>2</sub> (**d**, 50%).

наблюдалось значительное снижение каталитической активности и 6-карбэтокси-2,3-дигидропиран-4-он (**141**) получали с выходом 38% (схема 73) [105].

Артемизинин – важный препарат для борьбы с малярией, который получают либо экстракцией, либо полусинтетическим способом с использованием методов ферментативной инженерии. Ключевым промежуточным продуктом для получения артемизинина ферментативным методом является дигидроартемизининовый альдегид (DHAAI). Предложен [106] способ диастереомерного обогащения смеси (11*R*)/(11*S*)-DHAAI (72 : 28) до желаемого (11*R*)-DHAAI с использованием диастереомерного превращения с участием основания Бетти (*de* = 90%). В качестве основания Бетти использовали (*S*)-1-(α-аминобензил)-2-нафтол, который можно количественно выделить и использовать повторно после реакции.

### 5.2. Основания Бетти как хиральные вспомогательные вещества

Основания Бетти широко исследуются в качестве хиральных вспомогательных веществ в синтезе энантиомерно чистых соединений, роль которых заключается в содействии созданию нового

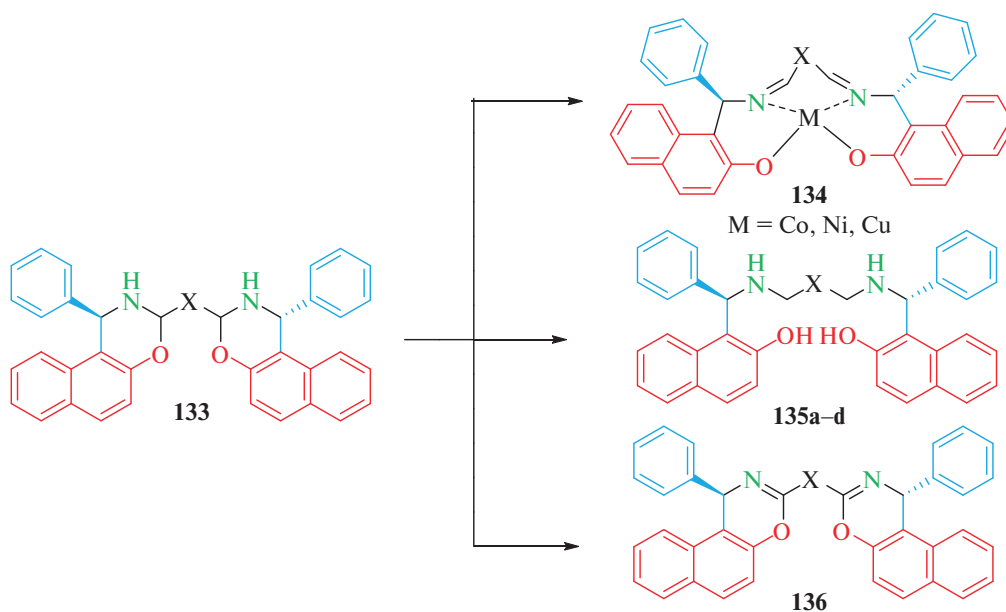
асимметрического центра в молекуле субстрата, после чего фрагмент молекулы, содержащий остаток вспомогательного вещества или то, что от него осталось, удаляется.

Ранее основание Бетти было разделено на нерацемические изомеры методом кинетического разделения [107]. (*S*)-Основание Бетти **142** оказалось отличным хиральным вспомогательным реагентом в полном синтезе природных алкалоидов (2*S*,6*R*)-дигидропинидина и (2*S*,6*R*)-изосоленопсинов [108]. Как показано на схеме 74, одним из ключевых этапов является удаление вспомогательного остатка в результате *N*-дебензилирования в условиях гидрогенолиза.

Предположено, что основание Бетти также можно рассматривать в качестве предшественника для получения *o*-хинонметидов. Исследования показали, что образование *o*-хинонметидов может происходить при термической обработке, фотооблучении или при действии основания. Под действием одного из указанных факторов из оснований Бетти может образоваться при *N*-дебензилировании соответствующий *o*-хинонметид (схема 75).

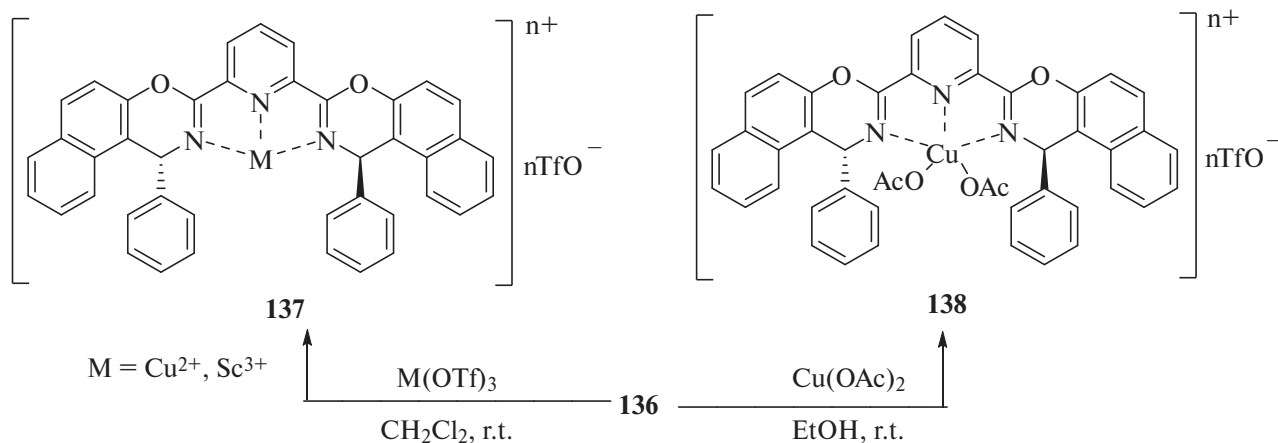
С учетом вышесказанного разработан общий метод получения энантиоически чистых пиперидинов, содержащих 2-алкеновые или 2-алкиновые группы, с использованием нерацемического основания Бетти в качестве хирального вспомогательного реагента [109]. Ключевым этапом является удаление остатка вспомогательного реагента в результате катализируемого основанием *N*-дебензилирования за счет образования *o*-хинонметида вместо традиционного гидрогенолиза, при котором алкеновые или алкиновые группы сохраняются. С помощью этого метода были получены пиперидины, содержащие олефиновые или ацетиленовые группы. Для демонстрации эффективности метода осуществлен полный синтез природных алкалоидов: (+)-пеллетьерина, (–)-ласубина II и (+)-цермизина С с использованием (*S*)-2-аллил-*N*-Вос-пипе-

Схема 70



X-пиридин-2,6-диил (**134**); СН (**135a**, 85%), фенил-1,3-диил (**135b**, 100%), пиридин-2,6-диил (**135c**, 95%),  $\text{CMe}_2$  (**135d**, 100%); пиридин-2,6-диил (**136**, 68%).

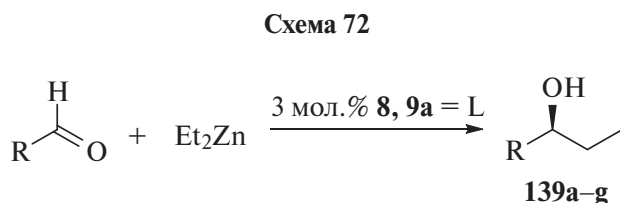
Схема 71



ридина в качестве универсального структурного фрагмента.

(*R*)-Основание Бетти было сконденсировано с 1,5-пентандиалем в присутствии 1,2,3-бензотриазола (BtH) с образованием диастереомерно чистого пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазина (**143**) с выходом 93% по методике из литературы [110]. При обработке соединения **143** реактивами Гриньяра в ТГФ происходило высокое диастерео- и региоселективное алкилирование по атому  $\text{C}^{\text{II}}$  с образованием соответствующих соединений **144a-i** с превосходными выходами (схема 76).

В то же время при использовании  $\text{Et}_2\text{O}$  в качестве растворителя алкилирование происходило как по атому  $\text{C}^{7\text{a}}$ , так и по атому  $\text{C}^{\text{II}}$ . Алкилирование, вероятно, протекает по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$ , поскольку Vt-группа замещалась с полной инверсией конфигурации. Многочисленные эксперименты показали, что  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$  не является подходящим реагентом для алкилирования. Найдено, что в данном случае предпочтительнее использовать  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{TMS}$  в присутствии  $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ . При комнатной температуре была получена смесь с 11*R*-изомером в качестве основного продукта

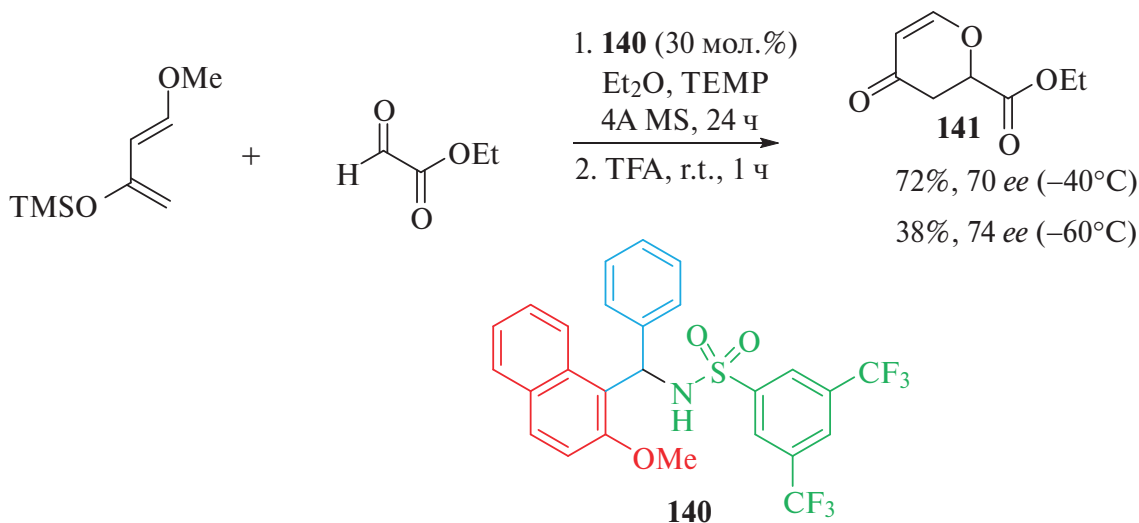


**139a–g:** R = Ph (**a**, 81%, <sup>a</sup>R, <sup>b</sup>ee 91%), 2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**, 73%, <sup>a</sup>R, <sup>b</sup>ee 96%), 2,4,6-(Me)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**c**, 74%, <sup>c,d</sup>ee 62%), PhCH=CH (**d**, 59%, <sup>a</sup>R, <sup>c</sup>ee 84%), нафталин-2-ил (**e**, 83%, <sup>a</sup>R, <sup>b</sup>ee 98%), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**, 81%, <sup>a</sup>R, <sup>b</sup>ee 94%), 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**g**, 76%, <sup>c,d</sup>ee 90%). Примечания: <sup>a</sup> конфигурацию определяли сравнением удельного угла вращения, экспериментально установленного и приведенного в литературе; <sup>b</sup> энантиомерный избыток определяли методом газовой хроматографии (хиральная колонка Hydrodex-β-TBDAC или FS-Cyclodex beta-I/P); <sup>c</sup> энантиомерный избыток определен методом ВЭЖХ (хиральная колонка Chiralpak IC); <sup>d</sup> конфигурация неизвестна.

(соотношение изомеров 11*R* : 11*S* = 9 : 1). Однако доля 11*S*-изомера быстро увеличивалась при снижении температуры реакции. При –20°C желаемый продукт **144h** был получен с выходом 90% в виде единственного продукта. При гидрировании соединений **144f** и **144g** над катализатором Линдлара соединение **144f** давало неразделенную смесь, в то время как соединение **144g** селективно превращалось в *цис*-алкен **144i** с почти количественным выходом.

При обработке соединения **144h** LiAlH<sub>4</sub> в ТГФ его связь С–О разрывалась при 0°C в течение 30 мин (схема 77). После обработки водным раствором NaOH обнаружено, что, помимо ожидаемого продукта **145h**, был также выделен 2-аллилпиперидин (**146**) с выходом 23%. Однако при обработке насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl выход соединения **146** составил только 8%. Эти результаты свидетельствуют о том, что в процессе обработки происходило *N*-дебензилирование соединения **145h**, катализируемое основанием.

## Схема 73



## Схема 74

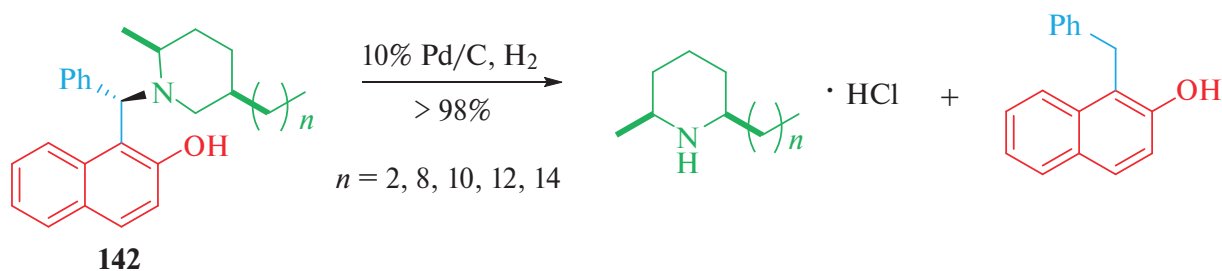
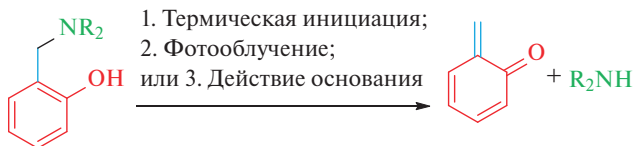


Схема 75



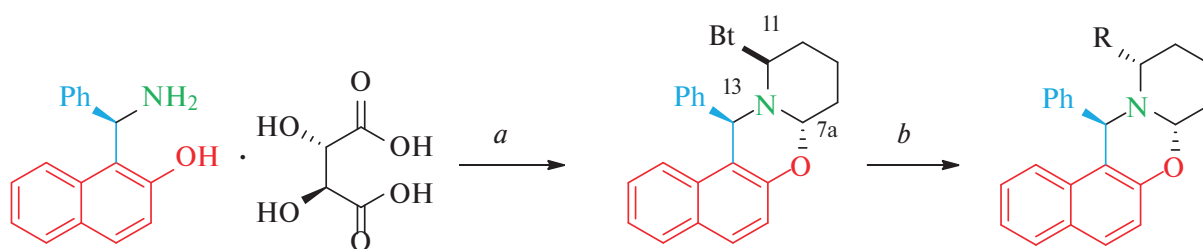
Дальнейшие эксперименты показали незначительное увеличение выхода соединения **146** при нагревании соединения **145h** в водном растворе NaOH при 60°C.

Так как катализируемое основанием *N*-дебензилирование соединения **145h** может происходить по механизму, включающему образование *o*-хинонметида, был добавлен метанол в качестве нуклеофильного реагента. Как и ожидалось, выход

соединения **146** увеличился до 59% при использовании метанола в качестве соразтворителя. Наконец, когда раствор соединения **145h** в водном растворе NaOH (6.0 М)–метанол–ТГФ (1 : 2 : 2 по объему) нагревали при 60°C в течение 1 ч с последующей обработкой  $\text{Vos}_2\text{O}$ , был получен 2-аллил-*N*-вос-пиперидин (**147h**) с выходом 85%. Контрольные эксперименты подтвердили, что каждый компонент в этом комбинированном реагенте необходим.

Выдвинуто предположение [109] о том, что: а) водный раствор NaOH является реальным катализатором образования соединения **147**; б) метанол используется в качестве нуклеофильного реагента для захвата соединения **147**; в) использование ТГФ может повысить растворимость реакционной системы. Эта гипотеза получила убедительное подтверждение благодаря тому факту, что

Схема 76



(*R*)-основание Бетти • (–)-винная кислота

**144a–i**: R = проп-1-ен-2-ил (**a**); винил (**b**), 2-метилпроп-1-ен-1-ил (**c**), бут-3-ен-1-ил (**d**), дек-9-ен-1-ил (**e**), фенилэтинил (**f**), проп-1-ин-1-ил (**g**), аллил (**h**), проп-1-ен-1-ил (**i**).

Условия реакции: а)  $\text{ОНС}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$ ,  $\text{VtH}$ , водн.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C, 20 мин, 93%; б)  $\text{RMgBr}$ , ТГФ, 0°C, 2 ч, 87–94% (**144a–g**) or  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{TMS}$ ,  $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , –20°C → 0°C, 24 ч, 90% (**144h**).

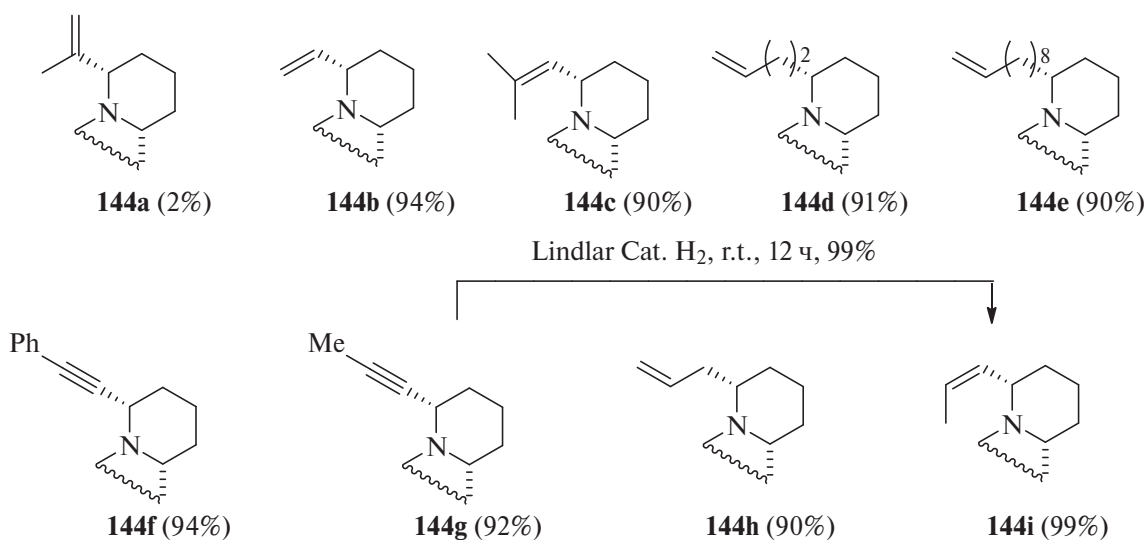
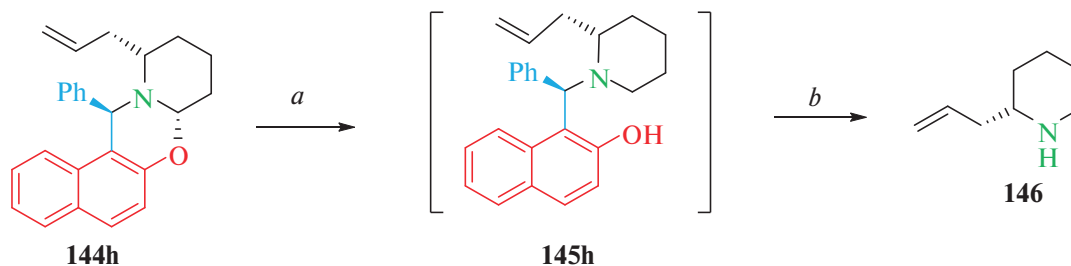


Схема 77



Условия реакции: а)  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 мин; б) водн.  $\text{NaOH}$ , 23%.

рацемический продукт **149** был получен в качестве побочного продукта с выходом 89% (схема 78).

Как показано на схеме 79, восстановительное расщепление связи С–О в соединениях **145a–j** успешно осуществлено аналогичным способом. Однако когда соединение **144f** обрабатывали  $\text{LiAlH}_4$  в кипящем ТГФ в течение 1 ч, одновременно происходило расщепление связи С–О и селективное восстановление алкина с образованием *транс*-алкена **145j** в качестве единственного продукта. Поскольку вращение 2-замещенного пиперидинового фрагмента ограничено сильной водородной связью, определение структуры соединений **145a–j** затруднено неоднозначными спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (явление коалесценции). Поэтому эти соединения использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. В стандартных условиях (водн.  $\text{NaOH}$   $\text{MeOH}$ –ТГФ при  $60^\circ\text{C}$ ) алкеновые субстраты (**145a–e, h–j**) *N*-дебензилировали в течение 1 ч, а для алкиновых субстратов **145f–g** требовалось больше времени. Доказано, что процедура удаления вспомогательного реагента не приводит к рацемизации продукта, энантио-

чистые соединения **148a–j** были получены с общим выходом 75–86% из соединений **144a–j**.

Разработанная методика удаления хирального вспомогательного реагента с успехом была использована [109] в полном синтезе алкалоидов (+)-пеллетьерина и (–)-ласубина II.

### 5.3. Биологическая активность оснований Бетти

Основания Бетти могут быть трансформированы в производные, обладающие противораковой [111, 112], цитотоксической [113], антибактериальной [9, 53], противогрибковой в отношении *Candida albicans* [13], гипотензивной и брадикардальной активностью.

Кроме того, 1-амидоалкил-2-нафтолы входят в состав биологически активных природных соединений и являются важными предшественниками для синтеза 1,3-оксазинов, встречающихся в сильнодействующих лекарственных средствах, включая ряд нуклеозидных антибиотиков, ингибиторов протеазы ВИЧ, антигипертензивных и анальгетических препаратов [43, 51].

Схема 78

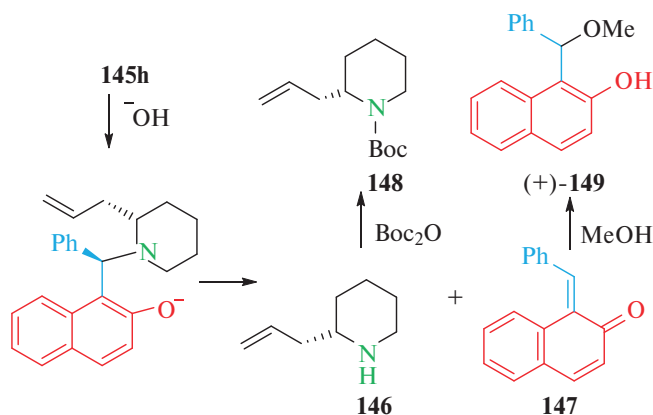
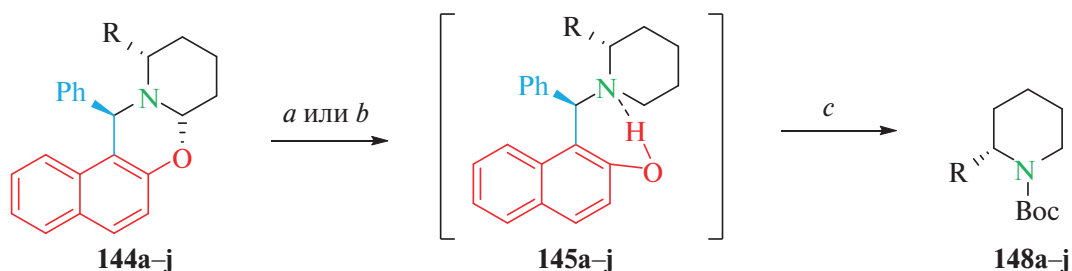
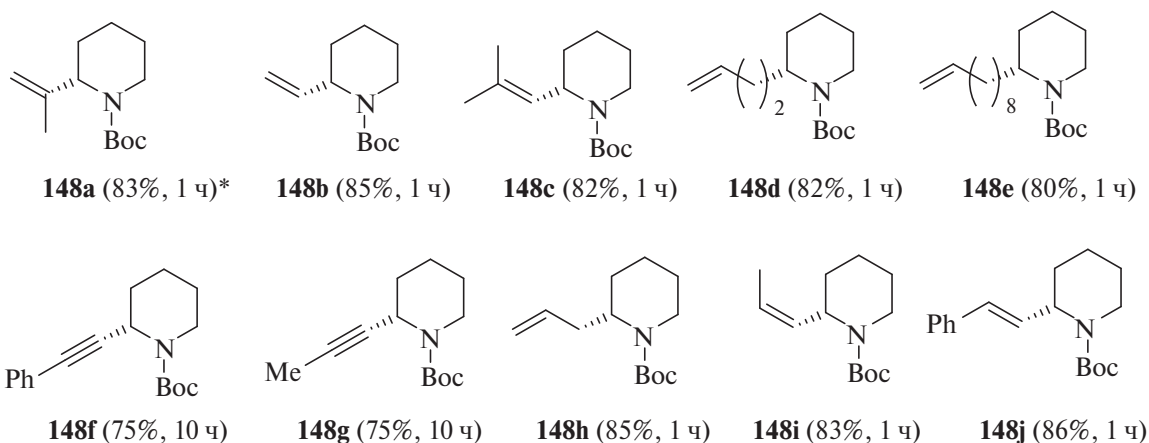


Схема 79



**148a–j:** R = про-1-ен-2-ил (**a**); винил (**b**), 2-метилпроп-1-ен-1-ил (**c**), бут-3-ен-1-ил (**d**), дек-9-ен-1-ил (**e**), фенилэтинил (**f**), проп-1-ин-1-ил (**g**), аллил (**h**), проп-1-ен-1-ил (**i**), стирил (**j**).  
Условия реакции: *a*)  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 мин (**145a–j**); *b*)  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ, D, 1 ч (**145j**); *c*) 6.0 М водн. NaOH, MeOH, ТГФ,  $60^\circ\text{C}$ , 1–10 ч, затем  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t., 1 ч, 75–86%.



\* Время, необходимое для осуществления катализируемого основанием *N*-дебензилирования.

Аминобензилнафтолы **150**, **151**, синтезированные с помощью реакции Бетти, исследованы [114] в качестве антипролиферативных средств в отношении клеточных линий аденокарциномы колоректального рака человека (Caco-2) и нейробластомы человека (SH-SY5Y) с использованием цисплатина в качестве контроля. Лучшая антипролиферативная активность зарегистрирована после 24 ч инкубации для первой протестированной молекулы, тогда как другая молекула была более эффективна после 72 ч инкубации. Полумаксимальная эффективная концентрация ( $\text{EC}_{50}$ ) соединения **150** в отношении линии SH-SY5Y составила 80 мМ, а соединения **151** в отношении линии Caco-2 – 83 мМ (схема 80).

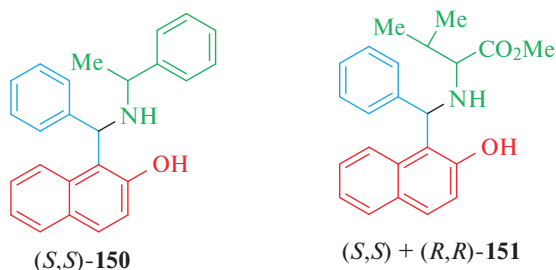
1-{(Арил)[(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-метил}нафталин-2-олы **11a–j** оценивали на антибактериальную активность *in vitro* в отношении *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* и *P. aeruginosa* с использованием ципрофлоксацина в качестве препарата сравнения. Молекулярный докинг показал, что

противомикробный потенциал этих производных определяется ингибированием ДНК-гиразы. Также проведен анализ ADMET *in silico* указанных соединений [9].

Получена серия новых производных 1-арил-2,3-дигидро-1*H*-нафто[1,2-*e*][1,3]оксазина, содержащих фрагмент арилсульфонамида, в реакции *N*-сульфонилдителиоимидокарбонатов и оснований Бетти в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в качестве катализатора [115, 116]. Обнаружено, что эти соединения перспективны в качестве противораковых и противогрибковых средств при скрининге на линиях раковых клеток HCT116, ATCC: CCL-247, MCF-7; ATCC: HTB-22 и Waco3-CD5; NCBI: C547 (человеческий B-CLL) и 5 штаммах грибов.

Анализ ингибирования  $\alpha$ -амилазы *in vitro* показал, что соединения **36a–h** сопоставимы по активности с противодиабетическим препаратом акарбозой, в то время как одно из производных (R = 4-CF<sub>3</sub>) проявило превосходящую акарбозу активность. С помощью молекулярного докинга

Схема 80



выявлена корреляция между ингибирующей активностью и высокой аффинностью связывания, особенно для соединений, содержащих электроноакцепторные заместители (F, NO<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>). Эти результаты позволяют предположить, что производные оснований Бетти **36a–h** являются перспективными кандидатами для дальнейшей разработки в качестве ингибиторов α-амилазы с потенциальным применением в противодиабетической терапии [45].

Основания Бетти **53a–h**, полученные на основе 4-аминоантипирина, были исследованы *in vivo* и *in vitro* на противовоспалительную и антигельминтную активность. Препаратами сравнения служили диклофенак и альбендазол соответственно. Результаты скрининга показывают, что соединения **53c,d,f,h** обладают потенциальной противовоспалительной активностью, а соединения **53a,b,e,g** являются мощными антигельминтными средствами по сравнению с контролем [59].

Осуществлен [117] синтез нескольких оснований Бетти **154a–h**, которые были протестированы на противомикробную и антиоксидантную активность. Основания Бетти **154a–h** получены трехкомпонентной конденсацией 2-амино-6-метилпиридина (**152**), 8-гидроксихинолина (**153**) и галогензамещенных ароматических альдегидов (схема 81). Противомикробная активность сое-

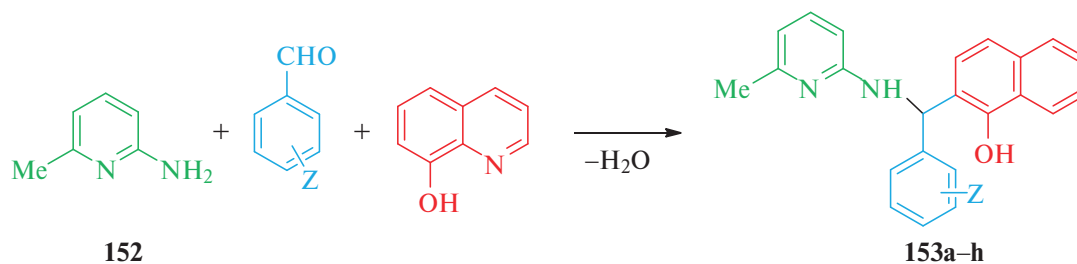
динений исследована в отношении 23 тестовых штаммов патогенных (грамположительных и грамотрицательных) микроорганизмов. Скрининг показал селективную противомикробную активность соединений **154a–h**. Учитывая наличие фенольной группы в структуре соединений **154a–h**, предположено, что эта группа участвует в образовании радикальных частиц, которые могут захватывать активные формы кислорода, т.е. проявлять антиоксидантную активность. Регистрация спектра ЭПР соединения **154d** подтвердила это предположение. Известно, что активные формы кислорода, такие как супероксидные радикалы (O<sub>2</sub><sup>-·</sup>), гидроксильные радикалы (·OH) и перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), играют ключевую роль в развитии рака у человека, что в последнее время получило широкое подтверждение. С учетом сказанного основания Бетти могут рассматриваться в качестве потенциальных средств для лечения заболеваний, связанных с окислительным стрессом.

Исследованы основания Бетти **155–158**, полученные на основе 8-гидроксихинолинов, в качестве клеточно активных ингибиторов гистондеметилаз KDM4, 2-оксоглутарата 2OG и других оксигеназ [118]. Основания Бетти получали классической реакцией конденсации с участием 3-метилтиофен-2-карбальдегида **154** (схема 82), двойной реакцией Бетти с использованием бифункциональной мочевины (схема 83), двухкомпонентной реакцией Бетти при участии альдегидной и амидной функции в одном субстрате (схема 84), а также с помощью дериватизации карбоксилата в сочетании с амидом (схема 85).

Основание Бетти **159**, полученное с выходом 71%, показало селективное ингибирование пролиферации раковых клеток по сравнению с нормальными клетками (схема 86).

7-Гидроксикумарин является привилегированной структурой для разработки противовоспалительных препаратов. Синтезированы [119]

Схема 81



**153a–h**: Z = 2-Cl (**a**, 80%), 3-Cl (**b**, 93%), 4-Cl (**c**, 95%), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**d**, 98%), 2-Br (**e**, 88%), 3-Br (**f**, 90%), 4-Br (**g**, 93%), 2-F (**h**, 98%).

и испытаны несколько новых производных 3-ацетил-7-гидроксикумарина **160–181** в качестве потенциальных противовоспалительных средств (схема 87). Интересно, что основания Манниха и основания Бетти были получены отдельно в кислых или нейтральных условиях. Обнаружение высвобождения оксида азота(II) и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) показало, что основания Манниха проявляют более выраженную противовоспалительную активность, чем соответствующие основания Бетти.

Условия реакции: *a*) пиперидин,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , этанол, комнатная температура, 5 ч; *b*)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ , этанол, кипячение с обратным холодильником, 1.5 ч; *c*) PFA, вторичные амины или гетероциклические амины, этанол, концентрированная соляная кислота, кипячение с обратным холодильником, 12 ч; *d*) PFA, вторичные амины или гетероциклические амины, этанол, кипячение с обратным холодильником, 8 ч.

Рацемический продукт реакции Бетти 5-хлор-8-гидроксихинолина, бенальдегида и 2-аминопиридина **73** (схема 88) был разделен методом хиральной ВЭЖХ с целью определения энантиомера, ингибирующего ботулинический нейротоксин серотипа А. Энантиомеры неожиданно оказались сопоставимы по активности, абсолютные структуры (+)-(*R*)-**182** и (-)-(*S*)-**182** были определены в результате сравнения рассчитанных и наблюдаемых спектров кругового дихроизма. Исследования

с использованием молекулярного моделирования проведены для понимания наблюдаемой биологической активности и выявили различные сочетания способов связывания с примерно одинаковой энергией связи для 2 энантиомеров [120].

Фармакофорный каркас 8-гидроксихинолина обладает рядом свойств, таких как хелатирование металлов, ингибирование ферментов, цитотоксичность и цитопротекция. При оптимизации [121] этого фармакофорного каркаса с точки зрения цитопротекторной активности для его потенциального применения при заболеваниях центральной нервной системы разработана библиотека оснований Бетти, полученных взаимодействием первичных аминов, таких как анилины, оксазолы, пиридины и пиримидины, с (гетеро)ароматическими альдегидами и производными 8-гидроксихинолина. На схеме 89 представлены некоторые из синтезированных соединений **183–201** и их выходы.

После колоночной хроматографии и перекристаллизации соединения **183–201** были получены с выходами 13–90%. Основания Бетти **183–201** были оптимизированы с использованием анализа цитопротекции, вызванного окислительным стрессом, а наиболее активные соединения дополнительно протестированы в ортогональном анализе. Оценена жизнеспособность клеток в реальном времени, проведена флуоресцентно-активированная сортировка клеток (FACS) с целью измерения изменений мембранного потенциала митохондрий

Схема 82

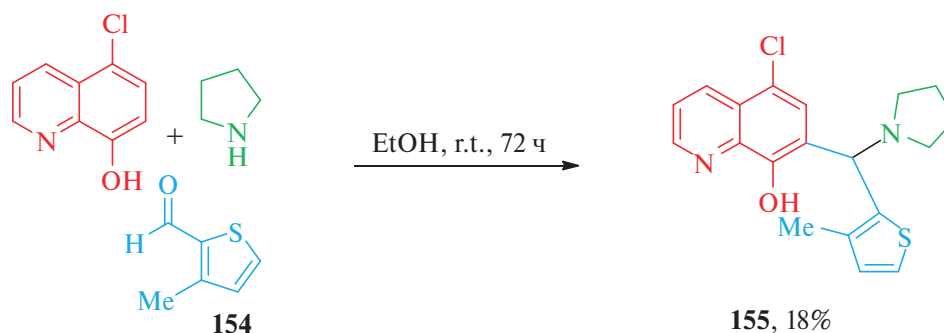


Схема 83



Схема 84

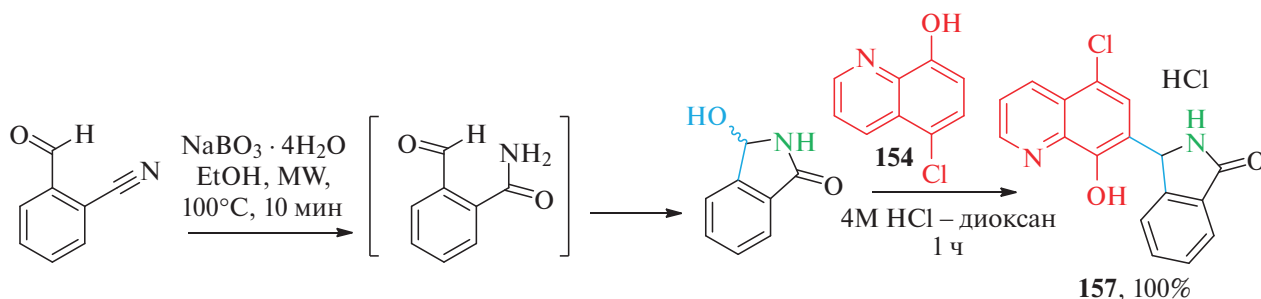
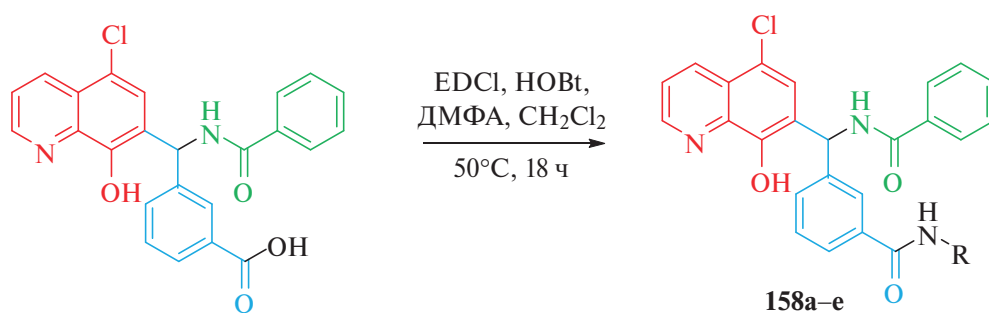
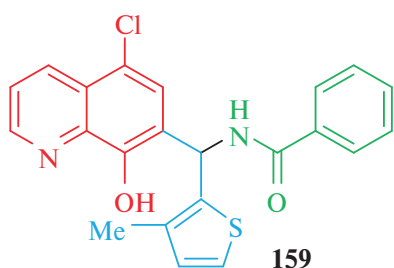


Схема 85



**158a–e**: R = 2-морфолиноэтил (**a**, 59%), 1-метил-2-морфолиноэтил (**b**, 69%), 2-морфолинопропил (**c**, 75%), 2-морфолино-1-фенилэтил (**d**, 86%), 2-морфолино-2-фенилэтил (**e**, 100%).

Схема 86



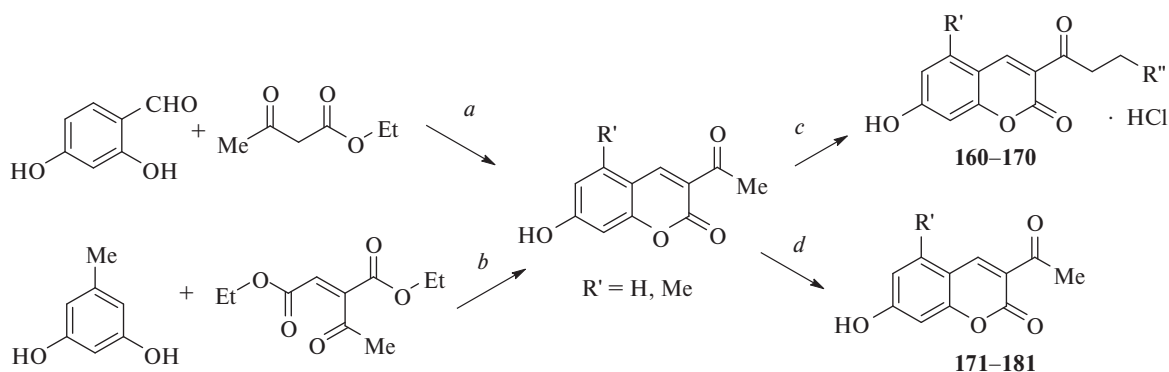
и проанализирована экспрессия генов. Лучшие соединения-кандидаты продемонстрировали значительную наномолярную активность во всех тестовых системах, что подтверждает необходимость дальнейших исследований на моделях заболеваний ЦНС у животных.

Проведены исследования *in vitro* и *in silico* противоракового потенциала новых аминокбензилнафтолов **202–211** (схема 90), полученных по реакции Бетти [122].

Анализ МТТ использован для изучения цитотоксической активности соединений **202–211** на клеточных линиях рака поджелудочной железы

(клетки ВхРС-3) и колоректального рака (НТ-29), а также на нормальных фибробластах легких человека (клетки WI-38). Исследованные соединения проявили высокую цитотоксическую активность со значениями концентрации полумаксимального ингибирования ( $\text{IC}_{50}$ ) от  $30.15 \pm 9.39$  до  $66.19 \pm 7.36$  мкМ после 24-часовой обработки клеток ВхРС-3 и цитотоксичностью от  $31.78 \pm 3.93$  до  $111.5 \pm 2.12$  мкМ для клеток НТ-29. В то же время соединения не проявляли выраженную цитотоксическую активность в отношении нормальных клеток (WI-38), за исключением соединений **204**, **207** и **208** при использовании таких же концентраций, как и для раковых клеток. Кроме того, сообщается [123] о проапоптотическом потенциале 2 производных **204** и **206**, оцененном по экспозиции фосфатидилсерина на поверхности раковых клеток и морфологическим изменениям, наблюдаемым при окрашивании флуоресцентными красителями акридиновым оранжевым (АО) / бромистым этидием (ЕВ). Исследования осуществляли *in silico*, включая профилирование ADMET, прогнозирование молекулярных мишеней, стыковку и динамику. Как показали исследования *in silico*, противораковая активность соединений **202–211** может быть обусловлена ингибированием белков ADORA1, TRIM24 и фермента CDK2. Кроме того, соедине-

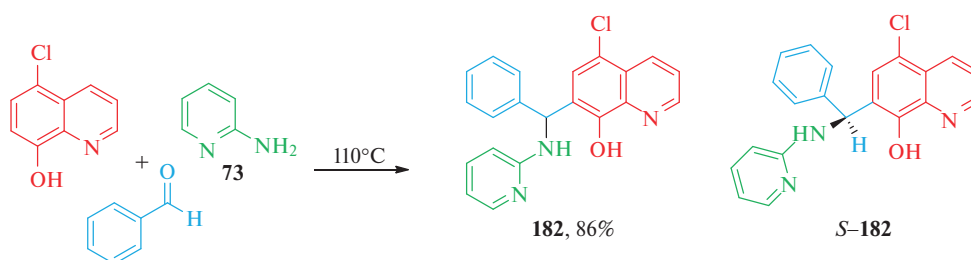
Схема 87



**160–170:** R' = H, R'' = NMe<sub>2</sub> (**160**, 80%); R' = H, R'' = N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (**161**, 77.9%); R' = Me, R'' = N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (**162**, 61%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**163**, 84%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O (**164**, 86%, 71%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CHOH (**165**, 82%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CHCH<sub>2</sub>OH (**166**, 81.6%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe (**167**, 31%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NPh (**168**); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**169**, 39%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NCOCH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O (**170**, 45.5%).

**171–181:** R' = H, R'' = NMe<sub>2</sub> (**171**, 48%); R' = H, R'' = N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (**172**, 18%); R' = Me, R'' = N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (**173**, 20%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**174**, 75.5%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O (**175**, 71%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CHOH (**176**, 51%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CHCH<sub>2</sub>OH (**177**, 55%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NMe (**178**, 42%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NPh (**179**, 56%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**180**, 51%); R' = Me, R'' = N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NCOCH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O (**181**, 41%).

Схема 88



ния продемонстрировали благоприятные свойства в рамках ADMET. Соединения **202–211** представляют собой интересную основу для разработки новых противораковых препаратов.

Разработана [123] специализированная библиотека оснований Бетти **212a–w**, полученных многокомпонентной реакцией 2-нафтола с первичными или вторичными циклическими аминами и типичными ароматическими альдегидами (схема 91).

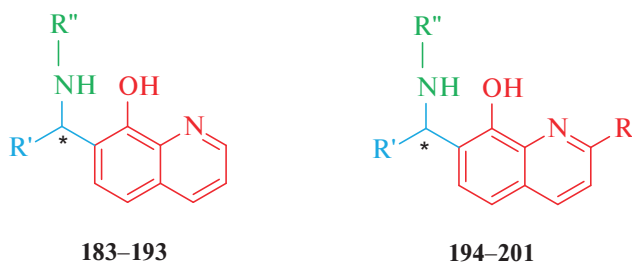
Соединения **212a–w** получены с использованием экологически безопасного катализатора с выходами 50–92%, однако выходы конкретных соединений, к сожалению, не указаны, что не позволяет выявить зависимость электронной природы заме-

стителя и структуры амина на выходы оснований Бетти.

Изучение антипролиферативной активности соединений **213a–w** в отношении клеточных линий опухолей человека показало, что эти основания Бетти представляют собой привилегированную матрицу и могут быть использованы для разработки лекарственных средств для противораковой терапии. Значения 50% ингибирования роста (GI<sub>50</sub>) наиболее активных соединений находились в низком микромолярном диапазоне (табл. 5).

Некоторые из полученных оснований Бетти были менее активны в клетках линии рака молочной железы HBL-100, чем T-47D. Подгруппа этих оснований Бетти была дополнительно про-

Схема 89



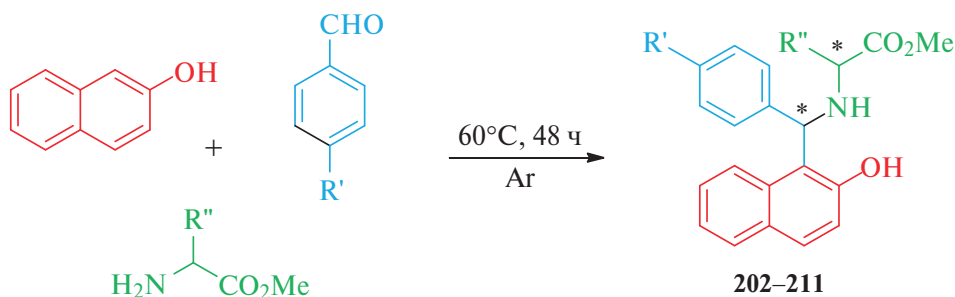
**183–201:** R' = R'' = Ph (**183**, 26%); R' = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = Ph (**184**, 29%); R' = пиридин-2-ил, R'' = Ph (**185**, 13%); R' = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = 4-EtO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**186**, 17%); R' = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = 4-НООСС<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**187**, 13%); R' = Ph, R'' = пиридин-2-ил (**188**, 25%); R' = пиридин-2-ил, R'' = изоксазол-3-ил (**189**, 27%); R' = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = 5-*t*-Bu-изоксазол-3-ил (**190**, 18%); R' = пиридин-2-ил, R'' = 5-Ме-изоксазол-3-ил (**191**, 13%); R' = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = 5-Ме-изоксазол-3-ил (**192**, 26%); R' = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = пиримидин-2-ил (**193**, 40%); R = H, R' = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = 4-EtO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**194**, 30%); R = H, R' = пиридин-2-ил, R'' = 4-EtO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**195**, 60%); R = H, R' = пиридин-2-ил, R'' = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**196**, 33%); R = H, R' = пиридин-2-ил, R'' = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**197**, 14%); R = H, R' = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = 2-Ме-пиридин-6-ил (**198**, 33%); R = H, R' = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = 2-Ме-пиридин-6-ил (**199**, 51%); R = H, R' = 3-F,4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R'' = 2-Ме-пиридин-6-ил (**200**, 90%); R = Me, R' = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'' = 4-Ме-пиримидин-2-ил (**201**, 25%).

тестирована в отношении клеток линий рака молочной железы человека MCF-7 и MDA-MB-453. Результаты показали корреляцию в чувствительности клеток Т-47D к основаниям Бетти. С помощью компьютерных вычислений исследовано взаимодействие оснований Бетти с SLC6A14, Na<sup>+</sup>- и Cl<sup>-</sup>-зависимым транспортером притока как нейтральных, так и катионных аминокислот, который сверхэкспрессируется в клетках Т-47D. Переносчик аминокислот, белок SLC6A14, ингибируется α-метилтриптофаном, который блокирует рост клеток за счет аминокислотной депривации. На основании молекулярного докинга [123] показано, что полученные основания Бетти могут вести себя как миметики триптофана, блокируя этот перенос растворенных веществ и вызывая антипролиферативные эффекты. Важно отметить, что основания Бетти **212a–w** продемонстрировали хорошую цитотоксическую селективность в отношении раковых клеток, не проявляя активности в отношении нормальных фибробластов человека VJhTERT.

Сообщается [124] об эффективном синтезе оснований Бетти **213a–j** по одnoreакторной трехкомпонентной реакции 2-бромфенола, замещенных альдегидов и 3-аминохинолина (**35**) в полярной среде с использованием DBU в качестве катализатора (схема 92).

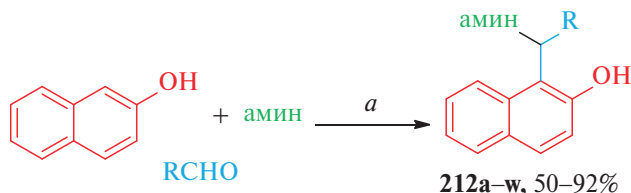
Полученные основания Бетти **213a–j** исследованы *in vitro* на противодиабетическую активность с использованием акарбозы в качестве препарата сравнения. Обнаружено, что хлорсодержащие основания Бетти **213a,d** проявляли значительную активность, в то время как соединения с заместителями NO<sub>2</sub>, Br и F проявляли лишь умеренную активность. Наименее выраженные противодиабе-

Схема 90



**202–211:** R' = H, R'' = CHMe<sub>2</sub> (*S,S*- и *R,R*-) (**202**, 23%); R' = Cl, R'' = CHMe<sub>2</sub> (*S,S*- и *R,R*-) (**203**, 48%); R' = H, R'' = Bn (*S,S*- и *R,R*-) (**204**, 38%); R' = H, R'' = Bn (*S,R* и *R,S*) (**205**, 22%); R' = H, R'' = 3-карбометокси-пирролин-1-ил (*S,S*- и *R,R*-) (**206**, 33%); R' = H, R'' = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (*S,S*- и *R,R*-) (**207**, 57%); R' = H, R'' = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (*S,R*- и *R,S*-) (**208**, 25%); R' = H, R'' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (*S,S*- и *R,R*-) (**209**, 47%); R' = H, R'' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (*S,R*- и *R,S*-) (**210**, 10%); R' = H, R'' = CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub> (*S,S*- и *R,R*-) (**211**, 41%).

Схема 91



**212a-w:** амин = пирролидин, R = Ph (**a**); 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (**b**); 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**c**); 4- $\text{CNC}_6\text{H}_4$  (**d**); 2- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (**e**); 3- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (**f**); 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (**g**); 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (**h**); 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (**i**); 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$  (**j**); 3,4- $\text{ClC}_6\text{H}_3$  (**k**); 4-пиридил (**l**); амин = пиперидин, R = 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (**m**); 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**n**); 4- $\text{CNC}_6\text{H}_4$  (**o**); амин = морфолин, 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (**p**); 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**q**); 4- $\text{CNC}_6\text{H}_4$  (**r**); амин = бензиламин, R = Ph (**s**); 4- $\text{CNC}_6\text{H}_4$  (**t**); амин = *n*-бутиламин, R = Ph (**u**); амин = *изо*-пентиламин, R = Ph (**v**); амин = *втор*-пентил, R = Ph (**w**).

Условия реакции: *a*) монтмориллонит K30, 60°C или комнатная температура.

тические свойства были обнаружены у соединений **213h,i** со слабой электронодонорной (Me) группой.

## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

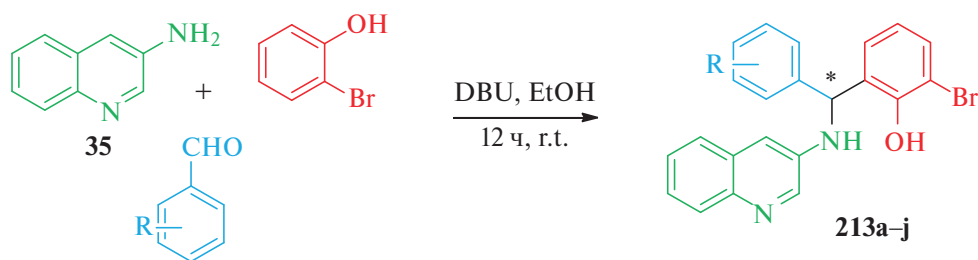
К настоящему времени создана достаточно обширная библиотека рацемических и хиральных оснований Бетти, некоторые из которых стали коммерчески доступными. Конфигурации этих оснований известны, что удобно для синтеза различных соединений. Доступные *N,O*- и *N,P*-лиганды широко используются в синтезе металлоорганических комплексов. Кроме того, основания Бетти, имеющие более одного стереогенного центра, являются ценными структурными фрагментами. Несмотря на значительные достижения в химии оснований Бетти, их потенциал как в органическом синтезе, так и в области применения раскрыт в недостаточной степени. Наиболее экологичными, основанными на принципах “зеленой” химии и эффективными способами получения оснований Бетти являются методы органокатализа, биокатализа, сонохимии и механохимии, микроволнового излучения, осуществляемые в отсутствие раство-

**Таблица 5.** Антипролиферативная активность ( $\text{GI}_{50}$ ) некоторых оснований Бетти в отношении клеток рака молочной железы<sup>a</sup>

Соединение	HBL-100 (TNBC)	Клеточная линия (подтип)		
		MDA-MB-453 (HER2+)	MCF-7 (ER+)	T-47D (ER+)
<b>212a</b>	> 100	94 ± 11	63 ± 11	13 ± 3.1
<b>212d</b>	> 100	42 ± 7.0	53 ± 12	55 ± 9.1
<b>212n</b>	82 ± 25	96 ± 9.9	> 100	13 ± 3.3
<b>212o</b>	76 ± 27	59 ± 9.1	56 ± 10	8.5 ± 0.7
<b>α-MT</b>	> 100	> 100	> 100	> 100

<sup>a</sup> Значения  $\text{GI}_{50}$  приведены в mM. Стандартное отклонение рассчитано на основе 2–5 независимых экспериментов. В качестве эталонного препарата использовали α-метил-D,L-триптофан (α-MT).

Схема 92



**213a-j:** R = 4-Cl (**a**, 91%), 4- $\text{NO}_2$  (**b**, 90%), 4-Br (**c**, 94%), 2-Cl (**d**, 91%), 2,4- $\text{Cl}_2$  (**e**, 93%), 4-F (**f**, 88%), 2- $\text{NO}_2$  (**g**, 89%), 4-Me (**h**, 88%), 2-Me (**i**, 88%), 2-F (**j**, 90%).

рителей. Энантиомерно чистые основания Бетти используются в наиболее селективных реакциях в качестве лигандов в асимметрическом синтезе органических соединений различных классов либо в качестве хиральных вспомогательных реагентов в синтезе алкалоидов и других биологически активных соединений. Наиболее перспективными с точки зрения биологической активности являются структурные модификации оснований Бетти, приводящие к 1,3-оксазинам, нафтоксазинам, несущим различные фармакофорные фрагменты, в частности арилсульфонамидный, а также к разнообразным конденсированным гетероциклическим системам (изоксазол-1,3-оксазиновым, нафтоксазин(изо)хинолиновым, нафтоксазинобензоксазиновым и др.). Главными нерешенными задачами в настоящее время остаются разработка каталитических асимметричных вариантов самой реакции Бетти, превращение оснований Бетти с участием “сложных” нуклеофилов и глубокое изучение *in vivo* биологической активности наиболее перспективных оснований Бетти и их производных.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Степкина Надежда Николаевна,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8603-3951>

Великородов Анатолий Валериевич,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9802-8252>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Marinova M., Kostova K., Tzvetkova P., Tavlinova-Kirilova M., Chimov A., Nikolova R. Shivachev B., Dimitrov V. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2013**, *24*, 1453–1466.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.09.023>
- Dikova K., Kostova K., Simova S., Linden A., Chimov A., Dimitrov V. *Polyhedron*. **2019**, *165*, 177–187.  
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.03.019>
- Wosinska-Hrydczuk M., Skarzewski J. *Molecules*. **2020**, *25*, 4907.  
<https://doi.org/10.3390/molecules25214907>
- Olyaei A., Kouhfar P., Sadeghpou M. *ChemistrySelect*. **2023**, *8*, e202204596.  
<https://doi.org/10.1002/slct.202204596>
- Flores-Reyes J.C., Cotlame-Salinas V.D.C., Ibarra I.A., González-Zamora E., Islas-Jácome A. *RSC Adv*. **2023**, *13*, 16091–16125.  
<https://doi.org/10.1039/d3ra02746e>
- Mamaghania M., Nia R.H., Tavakoli F., Jahanshahi P. *Curr. Org. Chem*. **2018**, *22*, 1–66.  
<https://doi.org/10.2174/1385272822666180530104302>
- Cimarelli C., Fratoni D., Palmieri G. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2011**, *22*, 1542–1547.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.08.007>
- Zagranyarska I., Kostova K., Zagranyarski Y., Nikolova R., Shivachev B., Dimitrov V. *Mol. Divers*. **2020**, *24*, 1343–1353.  
<https://doi.org/10.1007/s11030-019-09998-5>
- Lotlikar O.A., Dandekar S.N., Ramana M.M.V., Rathod S.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*, 2024–2030.  
<https://doi.org/10.1134/S1070428021120198>
- Olyaei A., Sadeghpour M. *RSC Adv*. **2019**, *9*, 18467.  
<https://doi.org/10.1039/c9ra02813g>
- Mahato S., Jana Ch.K. *Chem. Rec*. **2016**, *16*, 1477–1488.  
<https://doi.org/10.1002/tcr.201600001>
- Kumar A., Gupta M.K., Kumar M., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1582–1584.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.01.056>
- Capozzi M.A.M., Cardellicchio C., Magaletti A. *Molecules*. **2014**, *19*, 5219–5230.  
<https://doi.org/10.3390/molecules19045219>
- Capozzi M.A.M., Alvarez-Larena A., Febrer J.F.P., Cardellicchio C. *New J. Chem*. **2021**, *45*, 20735.  
<https://doi.org/10.1039/d1nj03538j>
- Capozzi M.A.M., Cardellicchio C. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2017**, *28*, 1792–1796.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.10.026>
- Cimarelli C., Fratoni D., Mazzanti A., Palmieri G. *Eur. J. Org. Chem*. **2011**, 2094–2100.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201001611>
- Ganesan S.S., Rajendran N., Sundarakumar S.I., Ganesan A., Pemiah B. *Synthesis*. **2013**, *45*, 1564–1568.  
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1338430>
- Roy D., Panda G. *ACS Omega*. **2020**, *5*, 19–30.  
<https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03090>
- Fathalipour S., Ataei B., Janati F. *Mater. Sci. Eng.: C*. **2019**, *97*, 356–366.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.048>
- Azizi N., Edrisi M. *Res. Chem. Intermed*. **2017**, *43*, 379–385.  
<https://doi.org/10.1007/s11164-016-2628-2>
- Teimuri-Mofrad R., Gholamhosseini-Nazari M., Esmati S., Shahrissa A. *Res. Chem. Intermed*. **2017**, *43*, 6845–6861.  
<https://doi.org/10.1007/s11164-017-3024-2>
- Teimuri-Mofrad R., Ahadzadeh I., Gholamhosseini-Nazari M., Esmati S., Shahrissa A. *Res. Chem. Intermed*. **2018**, *44*, 2913–2927.  
<https://doi.org/10.1007/s11164-018-3287-2>

23. Rekunge D.S., Bendale H.S., Chaturbhuj G.U. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 1991–1997. <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2247-2>
24. Patil M.S., Khatri C.K., Chaturbhuj G.U. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 1453–1457. <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2169-z>
25. Baruah B., Deb M.L. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1191–1229. <https://doi.org/10.1039/d0ob02149k>
26. Shaabani A., Rahmati A., Farhangi E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7291–7294. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.08.042>
27. Ghandi M., Olyaei A., Raoufmoghaddam S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4125–4138. <https://doi.org/10.1080/00397910802279860>
28. Yuan Z., Mengting H., Qiong Y., Rengen X. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1533–1537. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201090261>
29. Shafiee M., Khosropour A.R., Mohammadpoor-Baltork I., Moghadam M., Tangestaninejad S., Mirkhani V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3086–3090. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.04.037>
30. Capozzi M.A.M., Cardellicchio C. *Molbank.* **2022**, *2022*, M1528. <https://doi.org/10.3390/M1528>
31. Capozzi M.A.M., Cardellicchio C. *Molbank.* **2022**, *2022*, M1522. <https://doi.org/10.3390/M1522>
32. Alfonsov A.V., Metlushka K.E., McKenna C.E., Kashe-mirov B.A., Kataeva O.N., Zheltukhin V.F., Sadkova D.N., Dobrynin A.B. *Synlett.* **2007**, 0488–0490. <https://doi.org/10.1055/s2007-967941>
33. Beriša A., Glavač D., Zheng C., You S.L., Gredičak M. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 428–435. <https://doi.org/10.1039/D1QO01684A>
34. Glavač D., Gredičak M. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 8760–8764. <https://doi.org/10.1039/D2NJ00493C>
35. Vlahoviček-Kahlina K., Marijan M., Matišić M., Gredičak M. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 2631–2658. <https://doi.org/10.1002/adsc.2024000>
36. Glavač D., Topolovčan N., Gredičak M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14253–14261. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02225>
37. Chen L., Zou Y.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4159–4176. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100522>
38. Brufani G., Erasmo B.D., Li Ch.-J. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 3831–3871. <https://doi.org/10.1039/d4sc00687a>
39. Kong D., Zhu Z., Jiang J., Wu L., Wang X., Shi Z., Lin Q., Wu M. *Heterocycles.* **2017**, *94*, 297–307. <https://doi.org/10.3987/COM-16-13619>
40. Mekheimer R.A., Asiri A.M., Abdel Hameed A.M., Awed R.R., Sadek K.U. *Green Process Synth.* **2016**, *5*, 365–369. <https://doi.org/10.1515/gps-2016-0012>
41. Lv H., Du Y., Zhang H., Zheng Y., Yan Z., Dong N. *ChemistrySelect.* **2023**, *8*, e202300173. <https://doi.org/10.1002/slct.202300173>
42. Niu L.F., Xin Y.C., Wang R.L., Jiang F., Xu P.F., Hui X.P. *Synlett.* **2010**, *5*, 765–768. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1219390>
43. Fomeshi M.K., Halimehjani A.Z., Paghandeh H., Beier P. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152270. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152270>
44. Karádi K., Kukovecz Á., Kónya Z., Sipos P., Pálkó I., Varga G., *J. Mol. Struct.* **2022**, *1261*, 132868. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132868>
45. Vasveliyya H.B., Pandya J.H., Jadav G.L., Jivani A.J., Kuchhadiya J. *Russ. J. Org. Chem.* **2025**, *61*, 1518–1525. <https://doi.org/10.1134/S1070428025600214>
46. Shahrissa A., Teimuri-Mofrad R., Gholamhosseini-Nazari M. *Mol. Divers.* **2015**, *19*, 87–101. <https://doi.org/10.1007/s11030-014-9559-x>
47. Takizawa S., Sako M., Abozeid M.A., Kishi K., Wath-sala H.D.P., Hirata S., Murai K., Fujioka H., Sasai H., *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 5426–5429. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02693>
48. Teimuri-Mofrad R., Abbasi H., Vahedinia T., Ahadza-deh I. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2020**, *30*, 955–964. <https://doi.org/10.1007/s10904-019-01258-1>
49. Mokhtary M., Torabi M. *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, *21*, S299–S304. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2014.03.009>
50. Gholamhosseini-Nazari M., Esmati S., Safa K.D., Kha-taee A., Teimuri-Mofrad R. *Appl. Organometal. Chem.* **2019**, *33*, e4701. <https://doi.org/10.1002/aoc.4701>
51. Patil S.M., Tandon R., Tandon N., Singh I., Bedre A., Gade V. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 17051–17061. <https://doi.org/10.1039/d3ra01522j>
52. Patil S.M., Bedre A. *Iranian J. Catal.* **2023**, *13*, 235–270. <https://doi.org/10.30495/IJC.2023.1991397.2024>
53. Rahimizadeh R., Mobinikhaledi A., Moghanian H., Kashaninejad S.S. *Res. Chem. Intermed.* **2022**, *48*, 607–627. <https://doi.org/10.1007/s11164-021-04610-8>
54. Hamedimehr Sh., Aghbash Kh. O., Pesyan N.N. *ACS Omega.* **2023**, *8*, 8227–8236. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05723>
55. Shaikh S., Ramana M.M.V. *Res. Chem. Intermed.* **2021**, *47*, 2731–2750. <https://doi.org/10.1007/s11164-021-04441-7>

56. Kauser S., Ullah Q., Rehman A., Khan S.A., Mohammed A. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2023**, *44*, 5412–5423. <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2265022>
57. Wang C., Wan Y., Wang H.Y., Zhao L.L., Shi J.J., Zhang X.X., Wu H. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *50*, 496–500. <https://doi.org/10.1002/jhet.1124>
58. Bakhtiarian M., Khodaei M.M. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1285*, 135543. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135543>
59. Mohanram I., Meshram J. *ISRN Org. Chem.* **2014**, *2014*, Article ID 639392. <https://doi.org/10.1155/2014/639392>
60. Keri R.S., Patil M., Budagumpi S., Sasidhar B.S. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, *35*, 1–10. <https://doi.org/10.1002/aoc.6316>
61. Dandekar S.N., Lotlikar O.A., Ramana M.M.V., Rathod S.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2021**, *47*, 874–881. <https://doi.org/10.1134/S1068162021040075>
62. Iftikhar R., Kamran M., Iftikhar A., Parveen S., Naeem N., Jamil N. *Mol. Divers.* **2023**, *27*, 543–569. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10427-3>
63. Zolfigol M.A., Bagheri S., Moosavi-Zare A.R., Vahdat S.M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2015**, *409* 216–226. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2015.09.001>
64. Nasr-Esfahani M., Montazerohori M., Taei M. *Comptes Rendus Chim.* **2016**, *19*, 986–994. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.02.003>
65. Rakhtshah J., Shaabani B., Salehzadeh S., Moghadam N.H. *Bioorg. Chem.* **2019**, *85*, 420–430. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.022>
66. Imtiaz S., Ahmad war J., Banoo S., Khan S. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 11083–11165. <https://doi.org/10.1039/d1ra00392e>
67. Petkov H., Simeonov S.P. *Appl. Sci.* **2023**, *13*, 6616. <https://doi.org/10.3390/app13116616>
68. Weng B., Li J.-H. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 375–378. <https://doi.org/10.1002/aoc.1529>
69. Chen W., Kang Y., Wilde R.G., Seidel D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5179–5182.
70. Deb M.L., Baruah P.K. *Top. Curr. Chem.* **2023**, *381*, 14. <https://doi.org/10.1007/s41061-023-00424-x>
71. Метлушка К.Е., Садкова Д.Н., Никитина К.А., Ямалеева З.Р., Ившин К.А., Катаева О.Н., Альфонсов В.А. *Изв. акад. наук. Сер. Хим.* **2018**, *67*, 2271–2274. [Metlushka K.E., Sadkova D.N., Nikitina K.A., Yamaleeva Z.R., Ivshin K.A., Kataeva O.N., Alfonsov V.A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2018**, *67*, 2271–2274.] <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2369-z>
72. Szatmári I., Hetényi A., Lázár L., Fülöp F. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 367–373. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570410310>
73. Olyaei A., Sadeghpour M. *RSC Adv.* **2024**, *14*, 11811. <https://doi.org/10.1039/d4ra01256a>
74. Farhid H., Nazeri M.T., Rostami M.M., Shaabani A., Notash B. *Chem. Papers.* **2022**, *76*, 987–993. <https://doi.org/10.1007/s11696-021-01924-0>
75. Gutnov A.V., Abaev V.T., Demidov O.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 280–282. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02454-0>
76. Deb M.L., Saikia B.S., Borpatra P.J., Baruah P.K. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e20210070. <https://doi.org/10.1002/ajoc.20210070>
77. Saikia B.S., Deb M.L. Baruah P.K. *Environ. Chem. Lett.* **2022**, *20*, 109–118. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01308-6>
78. Borpatra P.J., Deka B., Deb M.L., Baruah P.K. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3445–3489. <https://doi.org/10.1039/C9CQ000863B>
79. Nath P., Boruah A., Deb M.L., Baruah P.K. *Adv. Synth. Catal.* **2025**, *367*, e202401245. <https://doi.org/10.1002/adsc.202401245>
80. Batra A., Singh P., Singh K.N. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1024–1049. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202100070>
81. Deb M.L., Dey S.S., Bento I., Barros M.T., Maycock C.D. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9973–99977. <https://doi.org/10.1002/ange.201304654>
82. Deb M.L., Pegu C.D., Borpatra P.J., Baruah P.K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 40552–40559. <https://doi.org/10.1039/C6RA04567G>
83. Mahato S., Haldar S., Jana C.K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 332–334. <https://doi.org/10.1039/C3CC46191B>
84. Shahrisa A., Teimuri-Mofrad R., Gholamhosseini-Nazari M. *Synlett.* **2015**, *26*, 1031–1038. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1380323>
85. Waghmode N.A., Kalbandhe A.H., Thorat P.B., Karade N.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 680–683. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.117>
86. Deb M.L., Pegu C.D., Borpatra P.J., Baruah P.K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5479–5483. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.086>
87. Deb M.L., Borpatra P.J., Saikia P.J., Baruah P.K. *Synlett.* **2017**, *28*, 461–466. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589717>
88. Borpatra P.J., Deb M.L., Baruah P.K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4006–4010. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.09.018>

89. Tóth D., Sztármári I., Fülöp F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 20, 4664–4669.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200600447>
90. Deb M.L., Saikia B.-S., Borah K., Baruah P.K. *Synth. Commun.* **2016**, 46, 1940–1946.  
<https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1239740>
91. Bhunia S., Das D. *Tetrahedron.* **2022**, 112, 132738.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132738>
92. Deb M.L., Pegu C.D., Deka B., Dutta P., Kotmale A.S., Baruah P.K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3441–3448.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201600546>
93. Wang C.-Y., Dong Ch., Zheng Zh.-J., Xu Z., Yang K.-F., Xu L.-W. *RSC Adv.* **2015**, 69, 55819–55824.  
<https://doi.org/10.1039/C5RA09145D>
94. Kurteva V.B., Lubenov L.A., Shivachev B.L., Nikolova R.P., Fromm K.M. *ChemistrySelect.* **2018**, 3, 12017–12021.  
<https://doi.org/10.1002/slct.201802745>
95. Metlushka K.E., Sadkova D.N., Hess C., Kataeva O.N., McKenna C.E., Alfonsov V.A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6718–6722.  
<https://doi.org/10.1002/chem.200802540>
96. Teimuri-Mofrad R., Gholamhosseini-Nazari M., Estmati S., Shahriza A. *J. Chem. Sci.* **2017**, 129, 1449–1459.  
<https://doi.org/10.1007/s12039-017-1343-x>
97. Метлушка К.Е., Садкова Д.Н., Никитина К.А., Лодочникова О.А., Катаева О.Н., Альфонсов В.А. *ЖОрХ.* **2017**, 87, 1409–1418. [Metlushka K.E., Sadkova D.N., Nikitina K.A., Lodochnikova O.A., Kataeva O.N., Alfonsov V.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, 87, 1893–1902.]  
<https://doi.org/10.1134/S1070363217090018>
98. Deb M.L., Pegu C.D., Borpatra P.J., Saikia P.J., Baruah P.K. *Green Chem.* **2017**, 19, 4036–4042.  
<https://doi.org/10.1039/c7gc01494e>
99. Sztármári I., Belasri K., Heydenreich M., Koch A., Kleinpeter E., Fülöp F. *ChemistryOpen.* **2019**, 8, 961–971.  
<https://doi.org/10.1002/open.201900150>
100. Sztármári I., Barta P., Tóth G., Balázs A., Halász J., Fülöp F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5537–5545.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201700699>
101. Dutta P., Dev Pegu C., Deb M.L., Baruah P.K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4115–4118.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.05.031>
102. Wang Y., Yang Q., Yang L., Shi J., Zhang M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5314–5317.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.07.097>
103. Rigotti T., Righi P., Marotta E., Paolucci C. *Chemistry-Select.* **2016**, 1, 2624–2629.  
<https://doi.org/10.1002/slct.201600547>
104. Zagranyarska I., Kostova K., Zagranyarski Yu., Nikolova R., Shivachev B., Dimitrov V. *Mol. Divers.* **2020**, 24, 1343–1353.  
<https://doi.org/10.1007/s11030-019-09998-5>
105. Kanemitsu T., Asajima Y., Shibata T., Miyazaki M., Nagata K., Itoh T. *Heterocycles.* **2011**, 83, 2525–2534.  
<https://doi.org/10.3987/COM-11-12322>
106. Zanetti A., Chaumont-Olive P., Schwertz G., Nascimento de Oliveira M., Gomez Fernandez M.A., Amara Z., Cossy J. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 850–855.  
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00481>
107. Dong Y., Li R., Lu J., Xu X., Wang X., Hu Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8617–8620.  
<https://doi.org/10.1021/jo051328j>
108. Wang X., Dong Y., Sun J., Li R., Xu X., Hu Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1897–1900.  
<https://doi.org/10.1021/jo0480444>
109. Cheng G., Wang X., Su D., Liu H., Liu F., Hu Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1911–1916.  
<https://doi.org/10.1021/jo902615u>
110. Liu H., Su D., Cheng G., Xu J., Wang X., Hu Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1899–1904.  
<https://doi.org/10.1039/b927007h>
111. Baby S., Valapil D.G., Shankaraiah N. *Drug Discov. Today.* **2021**, 26, 1841–1856.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.05.015>
112. Iftikhar R., Zahoor A.F., Irfan M., Rasul A., Rao F. *Chem. Biol. Drug Des.* **2021**, 98, 1025–1037.  
<https://doi.org/10.1111/cbdd.13960>
113. Adrián P., Alexis R.G., Roderick A., Kaylie D., Miguel X.F., Giovanna B., José M.P. *J. Mol. Clin. Med.* **2019**, 2, 35–40.  
<https://doi.org/10.31083/j.jmcm.2019.02.7181>
114. Mallamaci R., Capozzi M.A.M., Cardellicchio C. *Appl. Sci.* **2022**, 12, 7779.  
<https://doi.org/10.3390/app12157779>
115. Mansouri S.G., Zali-Boeini H., Zomorodian K., Khalvati B., Pargali R.H., Dehshahri A., Rudbari H.A., Sahihi M., Chavoshpour Z. *Arab. J. Chem.* **2020**, 13, 1271–1282.  
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.10.009>
116. Zhimomi B.K., Imchen P., Phucho T. *Tetrahedron.* **2022**, 109, 132672.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132672>
117. Georgieva N.V., Yaneva Z.L., Simova S.D., Nikolova G.D. *Bulg. Chem. Commun.* **2017**, 49, 201–208
118. Thinnes C.C., Tumber A., Yapp C., Scozzafava G., Yeh T., Chan M.C., Tran T.A., Hsu K., Tarhon-

- skaya H., Walport L.J., Wilkins S.E., Martinez E.D., Müller S., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Brennan P.E., Kawamura A., Schofield C.J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15458–15461.  
<https://doi.org/10.1039/c5cc06095h>
119. Gao F., Tao D., Ju C., Yang B.-B., Bao X.-Q., Zhang D., Zhang T.-T., Li L. *New J. Chem.* **2021**, 45, 9864.  
<https://doi.org/10.1039/d1nj01584b>
120. Cardellina J.H., Vieira R.C., Eccard V., Skerry J., Montgomery V., Campbell Y., Roxas-Duncan V., Leister W., LeClair C.A., Maloney D.J., Padula D., Pescitelli G., Khavrutskii I., Hu X., Wallqvist A., Smith L.A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 396–401.  
<https://doi.org/10.1021/ml200028z>
121. Kanizsai I., Madácsi R., Hackler L., Gyuris M., Szebeni G. J., Huzián O., Puskás L. G. *Molecules.* **2018**, 23, 1934.  
<https://doi.org/10.3390/molecules23081934>
122. Kciuk M., Malinowska, M., Gielecińska A., Sundaraj R., Mujwar S., Zawisza A., Kontek R. *Molecules.* **2023**, 28, 7230.  
<https://doi.org/10.3390/molecules28207230>
123. Adrián P., Alexis R.G., Roderick A., Kaylie D., Miguel X.F., Giovanna B., José M.P. *J. Mol. Clin. Med.* **2019**, 2, 35–40.  
<https://doi.org/10.31083/j.jmcm.2019.02.7181>
124. Makwana R.R., Kapadiya K.M., Parmar J.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59, 689–694.  
<https://doi.org/10.1134/S1070428023040188>

## Modern Methods of Synthesis, Chemical Properties and Scope of Application of Betti Bases

N. N. Stepkina and A. V. Velikorodov\*

*Astrakhan State University named after V.N. Tatishchev, Astrakhan, 414000 Russia*

*\*e-mail: avelikorodov@mail.ru*

This review of the literature for the period from 2004 to 2025 systematizes information on the synthesis of Betti bases, the directions of their chemical transformations, and applications. Various aspects of the classical Betti reaction are considered in detail: conditions, catalysts, solvents, selectivity, mechanism, and adherence to the principles of “green” chemistry. A comparative analysis of the influence of various catalysts on the yield of products, process duration, and reaction selectivity is presented. Particular attention is paid to the transformations of Betti bases, among which are oxidative cyclization reactions, rearrangements, interactions with nucleophilic and electrophilic reagents, as well as reactions involving *o*-quinone methides generated from Betti bases. The influence of chiral substrates on the stereochemistry of the products is considered: auxiliary substance, substituents, catalyst, and solvent. Examples of the application of Betti bases are given both in fundamental research – as ligands in asymmetric catalysis, and in applied areas – in particular, in medicinal chemistry and pharmacology.

**Keywords:** Betti base, Betti reaction, Mannich condensation, multicenter reaction, asymmetric synthesis, organocatalysis, heterogeneous catalyst, *o*-quinone methides, 1,3-oxazines, chiral auxiliary reagent, biological activity