

**Тухватшин Ринат Шакирьянович**

«Синтез и каталитические свойства рециклизуемых органокализаторов на основе хиральных третичных аминов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

Е-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

5 августа 2019 года

Дата приема к защите

6 августа 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru)

7 августа 2019 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

---

*На правах рукописи*



**Тухватшин Ринат Шакирьянович**

**СИНТЕЗ И КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЕЦИКЛИЗУЕМЫХ  
ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ХИРАЛЬНЫХ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в лаборатории тонкого органического синтеза им. И. Н. Назарова  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

**Кучеренко Александр Сергеевич**  
кандидат химических наук, старший  
научный сотрудник лаборатории № 11  
ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

**Кудрявцев Константин Викторович**  
доктор химических наук, доцент  
кафедры медицинской химии и  
тонкого органического синтеза  
Химического факультета МГУ  
им. М.В.Ломоносова

**Гаврилов Константин Николаевич**  
доктор химических наук, профессор,  
заведующий кафедрой химии  
естественно-географического  
факультета РГУ им. С. А. Есенина

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ФГБОУ ВО Ярославский государственный  
технический университет.

Защита диссертации состоится «09» октября 2019 г. в 12<sup>30</sup> часов на заседании  
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном  
учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу:  
119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им.  
Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан « 15 » августа 2019 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по  
адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю  
Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
Д 002.222.01 ИОХ РАН  
доктор химических наук

А. Д. Дильман

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Энантиомеры многих хиральных органических соединений имеют различную биологическую активность. Известны трагические последствия применения лекарственных препаратов (*S*)-талидомида, (*S,S*)-этамбутола и некоторых других, содержащих примесь соответствующих (*R*)-изомеров. В более простых случаях соединение с определенной конфигурацией стереоцентра обладает значительно большей активностью (например, (*S*)-варфарин, (*S*)-ибупрофен) и, следовательно, требуется его меньшая концентрация для фармацевтического применения, что значительно снижает возможные риски передозировок. Таким образом, получение энантиомерно чистых веществ – актуальная задача для современного органического синтеза.

Асимметрический органокатализ является удобной стратегией получения хиральных соединений различных классов. Эффективными органокатализаторами являются бифункциональные хиральные третичные амины, содержащие в своем составе скварамидные (амиды квадратной кислоты) или тиомочевинные фрагменты. Такое сочетание функциональных групп является определяющим фактором, обеспечивающим их высокую активность, диастерео- и энантиоселективность. Особенный интерес вызывает органокаталитическая асимметрическая реакция Михаэля в качестве ключевого процесса для образования новых С-С связей. Многие биологически активные вещества и лекарственные препараты (в частности, (*R*)-баклофен, (*R*)-фенибут и (*S*)-прегабалин) и их предшественники получают именно таким способом.

Однако серьезной проблемой, затрудняющей промышленное применение органокатализаторов, остается необходимость большой загрузки (до 30 моль % и более) этих дорогостоящих соединений. Остаются нерешенными также вопросы регенерации и многократного использования катализаторов, а также создания технологичных процессов, включающих применение «зеленых» реакционных сред (например, воды).

Существует несколько подходов к созданию стабильных регенерируемых форм органокатализаторов, способных осуществлять стереоиндукцию в воде. Одним из них является прикрепление катализаторов к органическим или неорганическим полимерным подложкам. Основными недостатками данного подхода являются: небольшая концентрация активных групп на поверхности полимера, сложность аналитического контроля состава и строения иммобилизованного катализатора, крайне низкая растворимость в органических растворителях и воде, а также способность полимерной

матрицы сорбировать основные и побочные продукты реакций, что приводит к необратимой дезактивации поверхности каталитической системы.

В нашей лаборатории успешно развивается альтернативный подход к иммобилизации простых органокатализаторов (аминокислот, аминов, амидов и т.д.) при помощи ионных фрагментов (прежде всего, на основе катионов 1,3-диалкилимидазолия с различными анионами). К несомненным преимуществам данного подхода относится возможность придания катализатору требуемых физико-химических свойств (в частности, растворимости) путем варьирования природы катиона и аниона. Однако модифицированные ионными группами бифункциональные третичные амины, содержащие скварамидные фрагменты, до начала нашей работы не были получены. В связи с этим, актуальным представляется их синтез и тестирование в асимметрических реакциях Михаэля и родственных процессах, используемых для получения биологически активных веществ, в том числе в условиях, отвечающих критериям «зеленой химии».

### **Цели работы**

1. Разработка способов синтеза иммобилизованных органокатализаторов, на основе хиральных третичных аминов, содержащих скварамидный фрагмент и ионную группу.

2. Изучение каталитических свойств полученных соединений в практически важных асимметрических реакциях, основной стадией которых является присоединение по Михаэлю. Отработка процедуры регенерации и многократного использования органокатализаторов.

3. Синтез энантимерно обогащенных биологически активных веществ и предшественников лекарственных препаратов с использованием полученных органокатализаторов.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Предложен новый способ введения ионного фрагмента в бифункциональные третичные амины, содержащие скварамидную группу, обеспечивающий высокий уровень стереоиндукции полученных катализаторов. Асимметрические реакции Михаэля, катализируемые иммобилизованными бифункциональными третичными аминами, впервые осуществлены с высокой энантиоселективностью в водной среде. Разработаны простые и удобные методы регенерации иммобилизованных органокатализаторов на основе третичных аминов, позволяющие 30-кратно использовать их в изученных реакциях. Разработан простой способ получения хиральных производных тетрагидрохинолина, аннелированных с пирролидиновым циклом – перспективных синтонов для получения хиральных биологически активных веществ. С помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  впервые

получены количественные данные о кольчато-цепной таутомерии аддуктов асимметрических реакций Михаэля циклических  $\beta$ -дикарбонильных соединений с  $\beta,\gamma$ -ненасыщенными  $\alpha$ -кетозфирами. Разработанные методы применены для энантиоселективного синтеза широкого круга полифункциональных органических соединений, в том числе ключевых предшественников лекарственных препаратов (*R*)-баклофен, (*R*)-фенибут и (*S*)-прегабалин.

**Публикации.** Результаты проведенных исследований отражены в 2 статьях в ведущих зарубежных журналах, одна статья направлена в печать и 4 тезиса докладов на международных и российских научных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на научной конференции «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), VII Молодёжной конференции ИОХ РАН (Москва, – 2017), XX молодёжной школе конференции по органической химии (Казань, 2017), V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018).

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 143 страницах и состоит из введения, обзора литературы на тему «Синтез и каталитические свойства рециклизуемых органокатализаторов на основе хиральных третичных аминов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 115 наименования.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

### **1.1. Синтез $C_1$ -симметричных органокатализаторов на основе *транс*-1,2-диаминоциклогексана, содержащих скварамидные и ионные фрагменты.**

Как следует из литературного обзора, небольшие молекулы, содержащие в своём составе третичный атом азота, являются эффективными катализаторами реакции Михаэля и некоторых родственных процессов. В роли стереоиндуктора в таких соединениях выступают, как правило, производные 1,2-диаминов (в основном, 1,2-диаминоциклогексан или 1,2-дифенилдиаминоэтан) или некоторые более сложные природные хиральные амины, в основном, алкалоиды (хинин и цинхонидин). Присутствие скварамидного фрагмента в составе органокатализатора необходимо для осуществления эффективного водородного связывания с молекулой/молекулами исходных соединений, что определяет показатели активности, диастерео- и энантиоселективности. Присутствие ионных фрагментов влияет на растворимость

органокатализатора в органических и водных средах, способствуя его регенерации и многократному использованию.

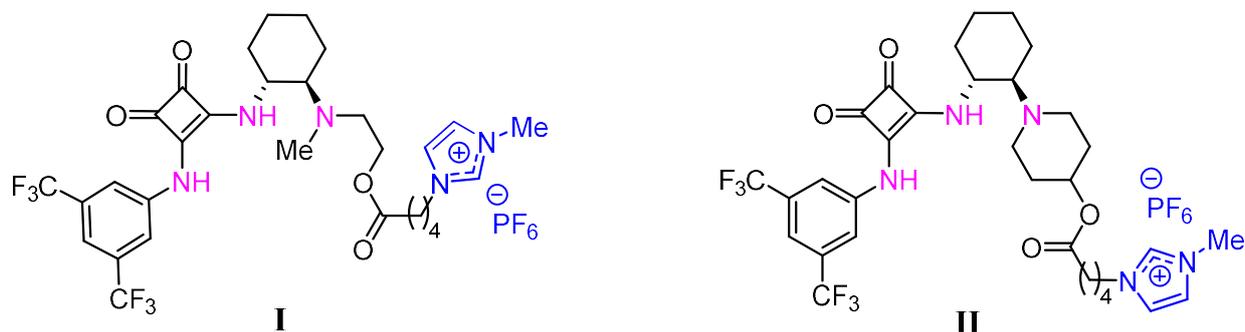
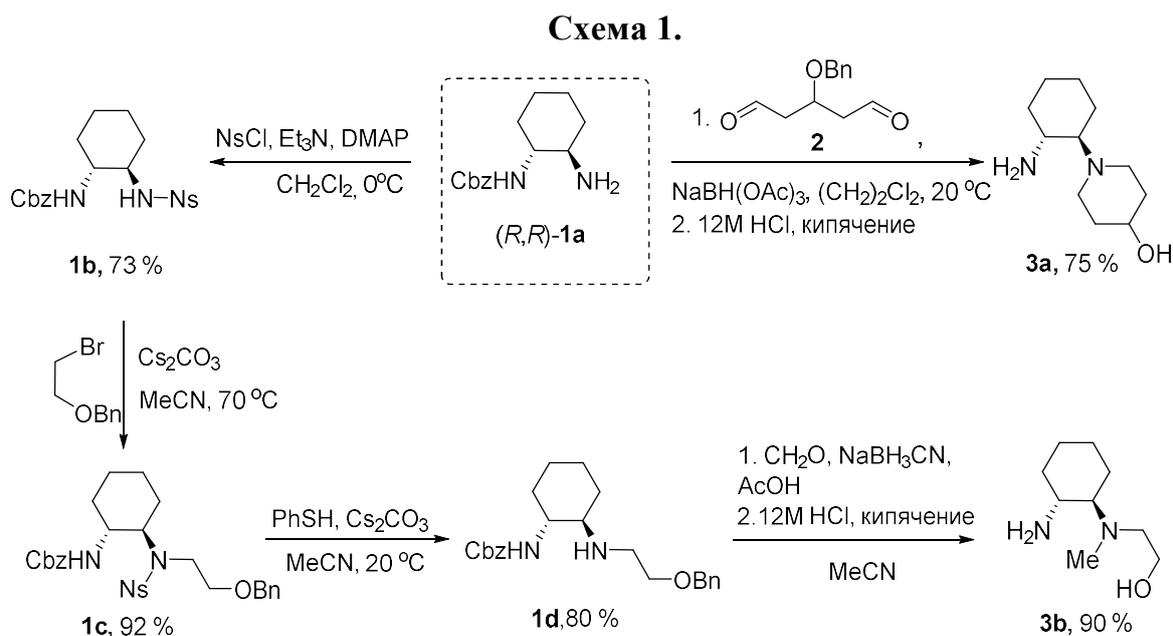


Рис. 1. Структуры органокатализаторов

В качестве исходного соединения для синтеза органокатализаторов **I** и **II** (Рис. 1) был выбран энантиомерно чистый (1*R*,2*R*)-*N*-бензилоксикарбонил-1,2-диаминоциклогексан **1a** [*Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3078–3086] (Схема 1)<sup>1</sup>.

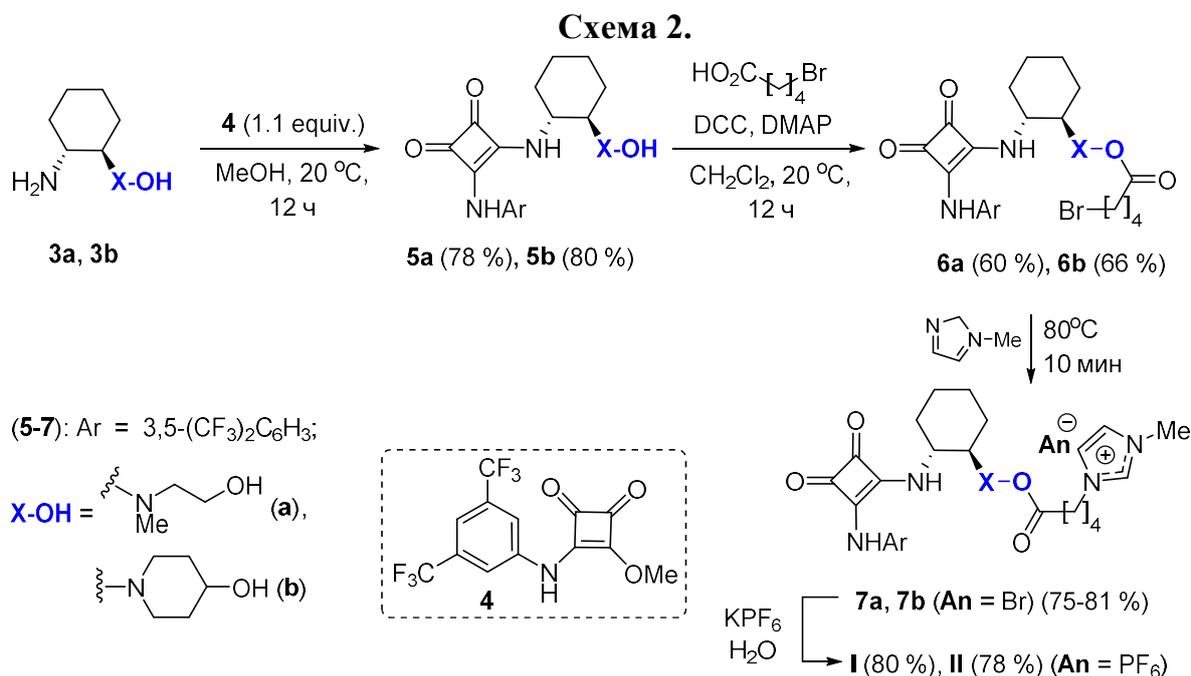


Синтез первично-третичного диамина **3a** проводили из (1*R*,2*R*)-1,2-диаминоциклогексана и диальдегида **2** путем последовательного восстановительного аминирования и удаления Cbz-защитной группы. Для формирования диамина **3b** потребовалось дополнительное введение активирующей защитной нозильной Ns 2-нитросульфонильной-группы с образованием соответствующего Cbz-сульфонамида **1b**, алкилирование которого 2-бром-1-бензилоксиэтаном в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> протекало хемиоспецифично по более кислотному N-Н-фрагменту с образованием соединения **1c**.

<sup>1</sup> Органокатализатор (*S,S*)-**II** был получен из (*S,S*)-**1a** по аналогии.

Продукт алкилирования по менее кислотному N-H фрагменту при Cbz-группе не образовывался. Удаление Ns-группы в **1c** осуществляли под действием раствора тиофенола в ацетонитриле в присутствии основания, что давало соответствующий вторичный амин **1d**. Последующее его восстановительное аминирование (в системе 50% водный раствор  $\text{CH}_2\text{O}/\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) и удаление Cbz-группы кипячением в концентрированном растворе HCl после подщелачивания (10 M NaOH) приводило к искомому амину **3b**.

Полученные ключевые исходные диамины **3** были трансформированы далее в искомые органокатализаторы **I** и **II** (Схема 2). Так реакцией диаминов **3** и моноэфиром **4** в метаноле получены скварамиды **5**, которые вводили в этерификацию с 5-бромвалериановой кислотой под действием DCC в присутствии DMAP. Полученные таким образом соответствующие бромэфиры **6** были алкилированы избытком *N*-метилимидазола. Таким образом, были получены соли **7a** и **7b**, содержащие в своем составе анионы брома. Метатезис бромид иона осуществляли под действием водного раствора гексафторфосфата калия, что дало желаемые катализаторы **I** и **II**.

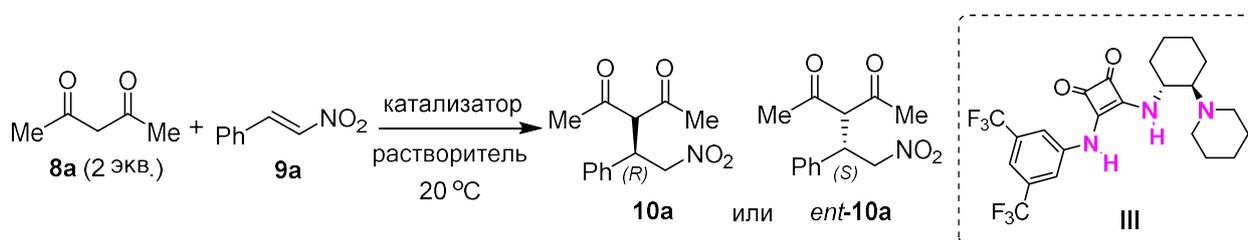


Таким образом, были получены новые иммобилизованные органокатализаторы **I** и **II** в виде белых порошков с температурами плавления 100-120 °C, что позволяет отнести их к классу ионных жидкостей. Полученные соединения полностью охарактеризованы современными физико-химическими методами (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения).

## 1.2. Изучение влияния строения катализаторов I, II и оптимизация условий проведения реакции Михаэля между нитроалкенами и СН-кислотами.

Для тестирования органокатализаторов I и II была выбрана реакция между ацетилацетоном (2 экв.) и  $\beta$ -нитростиролом. В стандартных условиях (толуол, 20 °С Таблица 1) выяснилось, что катализатор II, содержащий пиперидиновый фрагмент гораздо более эффективен, чем катализаторы I и III. В водной среде реакция протекает гораздо быстрее, при этом показатель энантиомерного избытка возростал до 98% *ee* (оп. 13).

**Таблица 1.** Оптимизация условий проведения модельной реакции между ацетилацетоном и  $\beta$ -нитростиролом.<sup>a</sup>



Опыт	Катализатор	Растворитель	t, ч	Выход 10a (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> 10a (%) <sup>c</sup>
1	I	Толуол	3	99	71
2	II	Толуол	3	99	90
3	III	Толуол	3	98	94
4	II	ТГФ	3	99	88
5	II	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	97	96
6	II	CHCl <sub>3</sub>	3	98	90
7	II	<sup>t</sup> PrOH	3	99	85
8	II	EtOAc	3	90	90
9	II	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	3	97	83
10	II	Без растворителя	3	98	94
11	II	NaCl/H <sub>2</sub> O	0.5	98	90
12	I	H <sub>2</sub> O	0.5	65	60
13	II	H <sub>2</sub> O	0.5 (5) <sup>d</sup>	99 (96) <sup>d</sup>	98 (94) <sup>d</sup>
14	III	H <sub>2</sub> O	3	98	95
15	7b	H <sub>2</sub> O	0.3	98	4
16	II (5°C)	H <sub>2</sub> O	0.5	90	87
17	II	H <sub>2</sub> O (110 мкл)	0.5	99	92
18	II (5 моль %)	H <sub>2</sub> O	1	98	96
19	II (1 моль %)	H <sub>2</sub> O	5	96	94
20	II (0.1 моль %)	H <sub>2</sub> O	5	93	95
21	ent-II	H <sub>2</sub> O	0.5	99	97 (ent-10a)

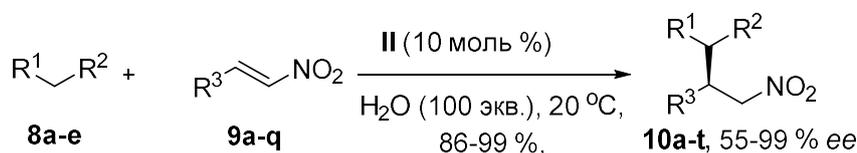
<sup>a</sup>Условия реакции: 8a (24.0 мг, 0.25 ммоль), 9a (18.0 мг, 0.12 ммоль), катализатор (10 моль %) и растворитель (200 мкл), rt. <sup>b</sup> Выделенный выход. <sup>c</sup> Данные ВЭЖХ на хиральной фазе. <sup>d</sup> Масштабирование реакции: 8a (1.30 г, 13.4 ммоль), 9a (1.00 г, 6.70 ммоль), II (55.0 мг, 0.06 ммоль), и H<sub>2</sub>O (12 мл).

Оптимальное количество катализатора **II** составляет 10 моль %. При снижении его количества до 5 моль %, 1 моль % и даже 0.1 моль %, соответственно, выход и энантиоселективность оставались на высоком уровне (оп. 18-20). При использовании энантиомера (*S,S*)-**II** был получен *ent*-**10a** (оп. 21) с противоположной (*S*)-конфигурацией с высоким выходом (99 %) и *ee* (97%).

Абсолютная (*R*)-конфигурация продукта **10a** была определена по данным рентгеноструктурного анализа.

Далее, в реакцию с ацетилацетоном **8a** под действием **II** были введены различные замещенные нитроалкены **9** в присутствии воды. Все изученные производные  $\beta$ -нитростирола, содержащие как донорные, так и акцепторные заместители реагировали с ацетилацетоном с образованием соответствующих аддуктов **10a-h** с высокими выходами (более 90%) и энантиоселективностью (83-98% *ee*). Алифатические нитроалкены **9i-9m** оказались менее активны в этой реакции, однако, показатели энантиоселективности также оставались на высоком уровне (79-99% *ee*) (схема 3, **10i-m**). Отдельно следует отметить, что впервые в реакцию Михаэля удалось ввести нитроалкены с ферроценильным (**10s**) и цимантренильным заместителями (**10t**) (Схема 3).

Схема 3.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{MeOC}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Ph}$  (**10a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10b**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10c**), 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10d**), 3,4-[O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**10e**), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10f**), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**10g**), PhCH=CH (**10h**), CH<sub>3</sub>CH=CH (**10i**), *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (**10j**), *n*-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub> (**10k**), *i*-Bu (**10l**), 2-Тиенил (**10r**), CpFeC<sub>5</sub>H<sub>4</sub> (**10s**), (OC)<sub>3</sub>MnC<sub>5</sub>H<sub>4</sub> (**10t**).  $\text{R}^1 = \text{MeOC}$ ,  $\text{R}^2 = \text{MeO}_2\text{C}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Ph}$  (**10n**).  $\text{R}^1 = \text{EtO}_2\text{C}$ ,  $\text{R}^2 = 2\text{-Оксоциклогексил}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Ph}$  (**10o**).  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{MeO}_2\text{C}$ ;  $\text{R}^3 = i\text{-Bu}$  (**10m**), Ph (**10q**).  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CN}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Ph}$  (**10p**)

К достоинствам предложенной нами методики относится возможность масштабирования каталитической реакции в граммовых количествах, при этом количественные выходы и *ee* достигаются за несколько большее время (оп. 13). Менее кислые СН-кислоты такие как диметилмалонат **8m**, малонодинитрил **8p** и некоторые другие **8n-o** также реагировали с нитроалкенами с различными показателями энантиоселективности, которая достигала максимального значения (98% и 97% *ee*) для продуктов **10m** и **10o**, соответственно (Схема 3).

### 1.3. Регенерация органокатализатора II в реакции Михаэля 1,3-дикетонов с нитроалкенами.

Органоатализатор II, в отличие от продуктов реакции, имеет крайне низкую растворимость в органических растворителях. Таким образом, нам удалось провести 11 циклов различных реакций Михаэля, используя одну и ту же порцию катализатора. Для этого, реакцию экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт центрифугировали, надосадочную жидкость декантировали и к предварительно высушенному (60 °С, 50 Торр) твердому остатку добавляли растворитель и новые порции реагентов 8 и 9. Особо следует отметить, что в регенерацию от цикла к циклу можно вводились различные субстраты. Незначительное снижение активности катализатора наблюдали после 10-11 циклов, при этом его масса уменьшилась примерно на 20%, вместе с тем, по данным масс-спектрометрии высокого разрешения его структура не изменялась. По-видимому, происходила механическая потеря катализатора, за счёт его постепенного вымывания.

Для предотвращения возможных потерь катализатора мы повторили эксперимент регенерации для реакции между ацетилацетоном 8a и  $\beta$ -нитростиролом 9a. В этом случае для экстракции использовали смесь диэтиловый эфир/гексан (80/20 по объёму). Таким образом, нам удалось провести более 30 циклов реакции без значительного снижения конверсии и энантиоселективности.

### 1.4. Влияние природы аниона на энантиоселективность.

Амфифильный катализатор II, содержащий гидрофильный (имидазолиевый) катион и гидрофобный (гексафторфосфат) анион, способен располагаться на границе между органической и водной фазами (Рис. 2).

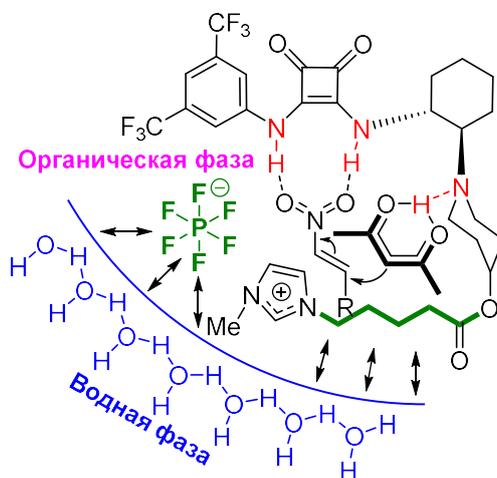


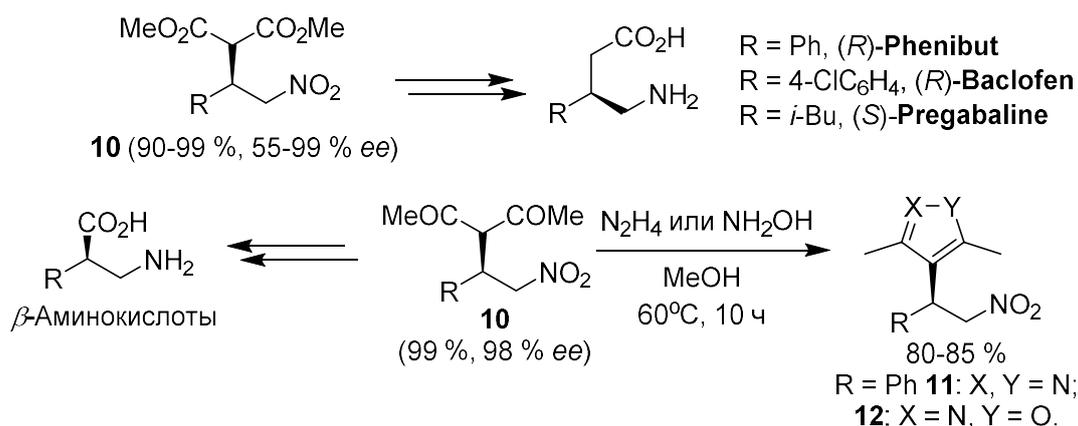
Рис. 2. Предполагаемое активное состояние для катализатора II.

Мы предполагаем, что в этом случае реализуется так называемый «гидрофобный карман», когда реакция протекает в полости катализатора из-за двойного электростатического и гидрофобного эффекта. В случае водорастворимого соединения **7b** такой эффект не наблюдается, и продукт **10a** образуется в рацемическом виде (оп. 15), что дополнительно подтверждает нашу гипотезу.

### 1.5. Применение энантиомерно-обогащенных продуктов реакции Михаэля.

Реакция Михаэля имеет большое значение для получения предшественников целого ряда лекарственных препаратов, например, производных ГАМК. Так, соединения **10q** и **10m** являются прямыми полупродуктами таких медицинских препаратов как (*R*)-**баклофен**, (*R*)-**фенибут** и (*S*)-**прегабалин** (схема 4). Также, соединения **10** в несколько стадий могут быть трансформированы в хиральные  $\beta$ -аминокислоты и гетероциклические производные ряда пиразола и изоксазола.

Схема 4.

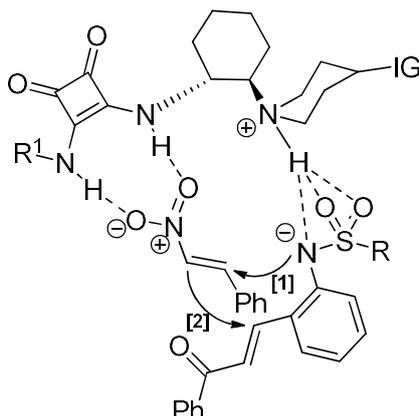


### 2.1. Стереоселективный синтез тетрагидрохиолинов.

Отдельное место в органическом синтезе занимают домино реакции и тандемные процессы, особенно в асимметрическом варианте. Мы протестировали катализаторы **I** и **II** в аза-Михаэль/Михаэль домино-реакции между халконом **13a** и  $\beta$ -нитростиролом **9a**. Образующиеся при это тетрагидрохиолины входят в состав многих природных соединений, обладающих биологической активностью. Получение этих соединений в энантиомерно чистой форме—довольно непростая задача. Создание регенерируемых форм органокатализаторов для проведения тандемных процессов является актуальной проблемой на сегодняшний день.

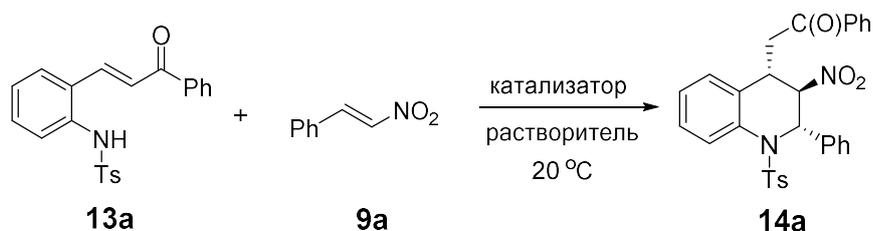
На первой стадии происходит межмолекулярное присоединение [стрелка 1, схема 5] **13a** к **9a** под действием катализатора **II**, который депротонирует атом азота халкона, с образованием активной частицы (аналогично СН-кислоте) и последующей её атакой [стрелка 2] нитроалкена **9a** по наиболее активному  $\alpha$ -положению при двойной связи. Следом за этим происходит очень быстрое внутримолекулярное присоединение по типу реакции Михаэля с образованием целевого продукта **14a**.

Схема 5.



При проведении реакции в хлористом метиле катализатор **II** показал лучшие результаты: выход продукта **14a** составил 99% при 98% *ee*.

**Таблица 2.** Оптимизация условий модельной реакции между халконом **13a** и  $\beta$ -нитростиролом **9a**.<sup>a</sup>

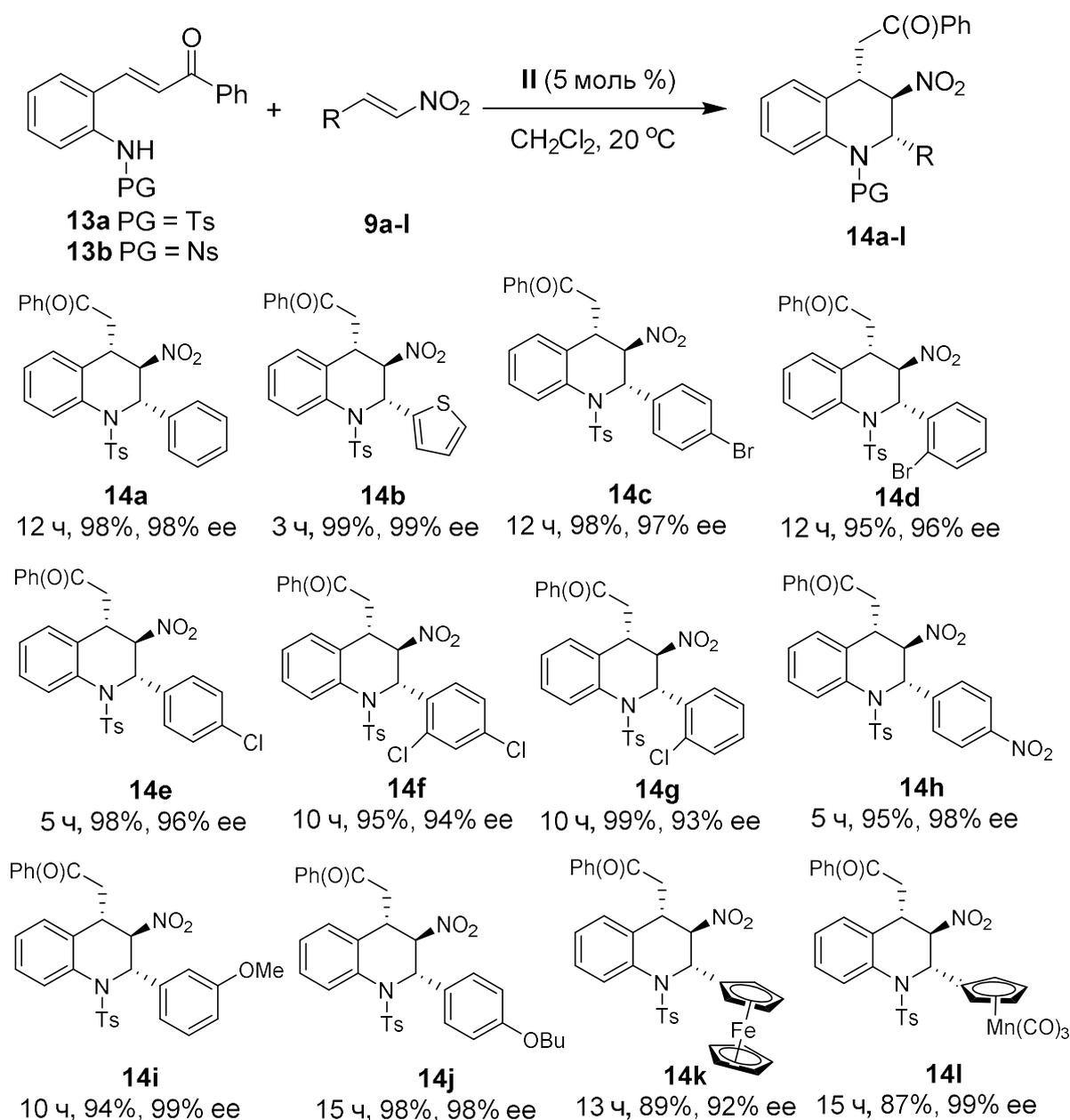


Опыт	Катализатор (моль %)	Растворитель	t, ч	Выход <b>13a</b> (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> <b>13a</b> (%) <sup>c</sup>
1	<b>I</b> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	72	74
2	<b>II</b> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	99	98
3	<b>III</b> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	94	96
4	<b>II</b> (10)	Толуол	18	99	95
5	<b>II</b> (10)	EtOAc	12	75	85
6	<b>II</b> (10)	<i>i</i> -PrOH	12	46	90
7	<b>II</b> (10)	H <sub>2</sub> O	120	50	97
<b>8</b>	<b>II</b> (5)	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>12</b>	<b>98</b>	<b>98</b>
9	<b>II</b> (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	93	94
10	<b>II</b> (0.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	90	93
11	<i>ent</i> - <b>II</b> (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	98	97

<sup>a</sup> Условия реакции: **13a** (9.0 мг, 0.024 ммоль), **9a** (5.2 мг, 0.036 ммоль), растворитель (100 мкл) при rt. <sup>b</sup> Выделенный выход. <sup>c</sup> Данные ВЭЖХ на хиральной фазе.

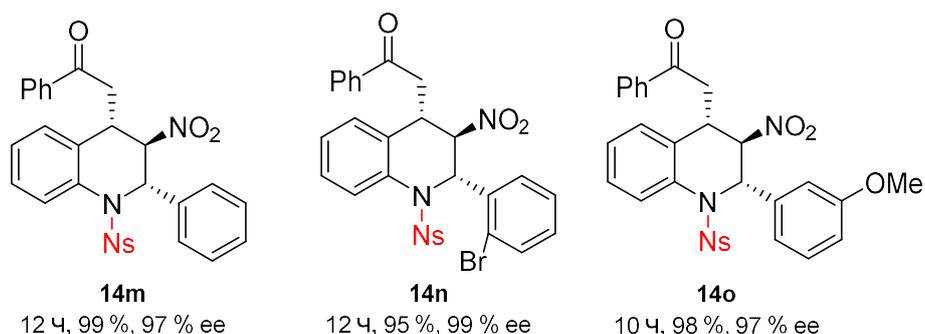
При использовании катализатора **I** выход (72 %) и энантиоселективность (74 % *ee*) оставались на низком уровне (таблица 2, оп. 1). Замена хлористого метилена на другие апротонные (толуол, этилацетат) или протонные (2-пропанол, вода) растворители негативно повлияла на выход и энантиоселективность реакции (оп. 4-7). Нам удалось снизить загрузку катализатора **II** до 5 моль % при сохранении выходов и *ee* продукта **14a** на высоком уровне, что говорит о высокой активности катализатора. Следует отметить, что реакция протекала и при 1 и 0.5 моль % **II** с несколько меньшей скоростью (оп. № 9,10). Катализатор (*S,S*)-**II** приводил к антиподу *ent*- **14a** с аналогичной селективностью (оп. 11).

Схема 6.



## 2.2. Синтетическое применение продуктов замещенных тетрагидрохинолинов 14.

Тозильные производные **14a-l** (схема 6) довольно сложно трансформировать, поскольку требуется применение специфических и довольно жестких условий для удаления этой группы. Мы обнаружили, что более подходит для дальнейшей трансформации нозильная группа (Ns), которая обладает сильными электроноакцепторными свойствами и легко удаляется в мягких условиях.

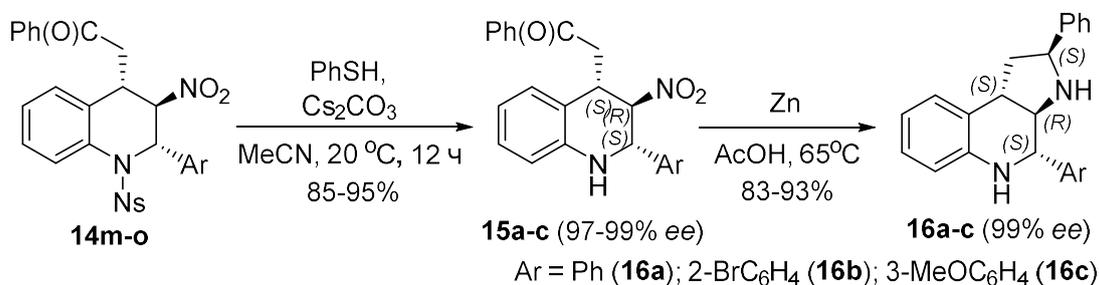


**Рис. 3.** Nos-замещенные тетрагидрохинолины **14m-o**.

Так, соединения **14m-o** (Рис. 3) под действием тиофенола в присутствии карбоната цезия в мягких условиях и при комнатной температуре превращались в NH-тетрагидрохинолины **15a-c** с высокими выходами до 95% (Схема 7). Абсолютная (2*S*,3*R*,4*S*)-конфигурация диастереомерно индивидуального соединения **15a** была установлена РСА-анализом.

После восстановления нитрогруппы цинком в уксусной кислоте происходила внутримолекулярная атака аминогруппы по карбонильному атому углерода с образованием энантиомерно чистых трициклических соединений (схема 7) **16a-c** с высокими выходами (83-93%).

**Схема 7.**



## 2.3. Регенерация катализатора II в асимметрической аза-Михаэль/Михаэль домино реакции.

Основываясь на низкой растворимости II, нам удалось провести 20 циклов реакции между халконом **13a** и  $\beta$ -нитростиролом **9a**, используя одну и ту же порцию

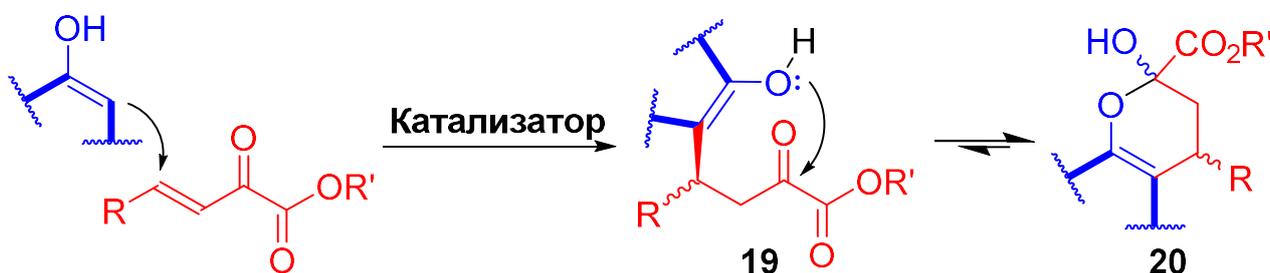
органокатализатора. Продукты реакции экстрагировали ранее зарекомендовавшей себя смесью диэтиловый эфир/гексан (80/20 по объёму), и экстракт центрифугировали для седиментации органокатализатора **II**. Надосадочную жидкость декантировали и к предварительно высушенному (60 °С, 50 Торр) твердому остатку добавляли новые порции реагентов. К 21-му циклу наблюдалось незначительное снижение выходов продукта и энантиоселективности, что связано, по-видимому, с частичным вымыванием катализатора. Таким образом, удалось провести 20 циклов реакции, что составляет приблизительно 230 часов его работы. Масс-спектры высокого разрешения образцов **II** до реакции и после 20 циклов – практически идентичны.

### 3.1. Реакция Михаэля между 4-гидроксикумарином и $\beta,\gamma$ -ненасыщенными кетоэфирами.

Энантиоселективная реакция между 4-гидроксикумарином и различными  $\alpha,\beta$ -енонами представляет большой интерес для исследований, поскольку среди продуктов этого процесса присутствует множество предшественников и аналогов лекарственных препаратов, таких как **варфарин** (антикоагулянт), **бромацилон** (антикоагулянт), **фенпрокумон** (антикоагулянт), **кумахлор** (антикоагулянт и родентицид), **калоналид А** (противоопухолевый препарат) и некоторых других.

Особенностью этих реакций является то, что первоначально образующиеся аддукты Михаэля **19** подвергаются в дальнейшем обратимой внутримолекулярной циклизации с образованием полукеталей **20** (схема 8).

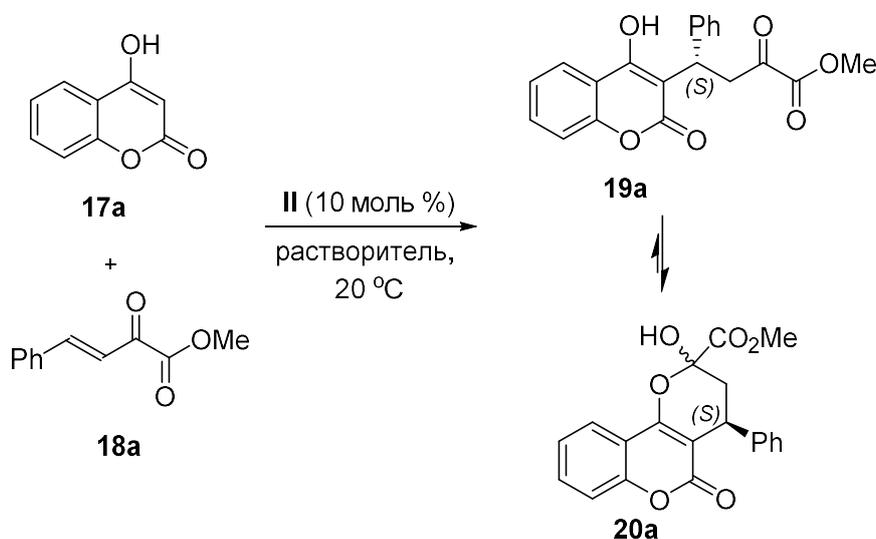
Схема 8.



Неиммобилизованный аминокатализатор **III** в данной реакции показал неплохие результаты (оп. 2). Реакцию между 4-гидроксикумарином **17** и кетоэфиром **18** проводили под действием 10 моль % катализатора **II**, что давало смесь линейного (**19a**) и циклического (**20a**) продуктов. Использование полярных растворителей ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF, MeCN) способствовало получению аддукта **20a/19a** с высокими выходами (93-99 %) и *ee*

(83-91 %). Вода значительно ускорила протекание реакции, однако в этом случае продукт представлял собой рацемическую смесь. Уменьшение загрузки **II** (до 5 моль %) приводило к снижению энантиоселективности (оп. 9). Понижение температуры (до 0 °С) увеличивало время реакции (оп. 10). Реакция легко масштабировалась в граммовых количествах (оп. 11) с сохранением показателей выхода продукта и энантиоселективности, при этом время реакции незначительно возрастало. Энантиомер (*S,S*)-**II** показал схожие результаты с образованием (*R*)-продукта (оп. 12).

**Таблица 3.** Оптимизация условий модельной реакции между **17a** and **18a**.<sup>a</sup>



Опыт	Катализатор	Растворитель	Время, ч	Выход <b>19a+20a</b> , % <sup>b</sup>	<i>ee</i> <b>19a+20a</b> , % <sup>c</sup>
1	<b>II</b>	ТГФ	2	99	91
2	<b>III</b>	ТГФ	3	98	87
3	<b>II</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	96	83
4	<b>II</b>	Et <sub>2</sub> O	3	97	87
5	<b>II</b>	MeCN	2	99	86
6	<b>II</b>	Толуол	3	93	64
7	<b>II</b>	<i>n</i> -Гексан	3	20	41
8	<b>II</b>	H <sub>2</sub> O	1	95	21
9	<b>II</b> (5 моль %)	ТГФ	2	95	80
10	<b>II</b> (0 °С)	ТГФ	12	95	91
11 <sup>d</sup>	<b>II</b>	ТГФ	5	97	90
12	<i>ent</i> - <b>II</b>	ТГФ	2	98	91

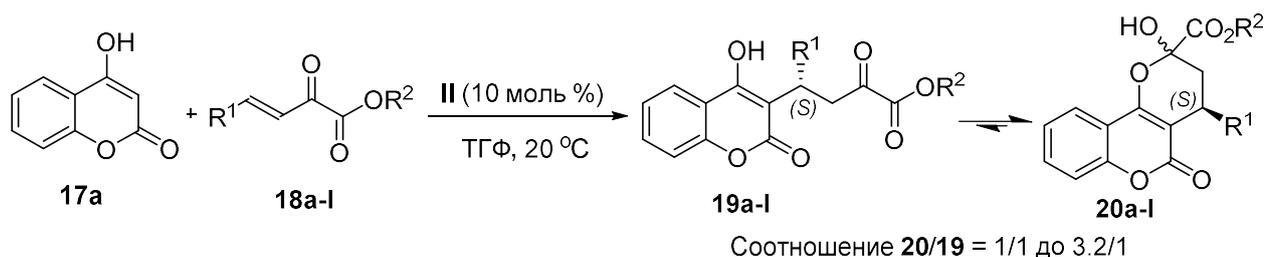
<sup>a</sup> Условия реакции: **17a** (32.4 мг, 0.20 ммоль), **18a** (38.0 мг, 0.20 ммоль), катализатор (10 моль %), растворитель (0.3 мл) при rt. <sup>b</sup> Выделенный выход смеси **20/19**. <sup>c</sup> Данные ВЭЖХ на хиральной.

<sup>d</sup> Масштабирование: **17a** (0.93 г, 5.78 ммоль), **18a** (1.00 г, 5.26 ммоль), **II** (0.42 мг, 0.52 ммоль), и THF (4.0 мл).

В выбранных условиях в реакцию с 4-гидроксикумарином **17a** вступали кетозэфиры **18a-l**, содержащие различные (гет)ароматические заместители. В результате образовывались смеси соответствующих линейных **19** и циклических **20** продуктов с количественными выходами (91-99%). При этом стереоцентр, содержащий заместитель  $R^1$ , формируется с высокой энантиоселективностью (89-97% *ee*). Варьирование спиртовой компоненты в сложноэфирной группе кетозэфира (Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu) мало влияло на энантиомерную чистоту продуктов (схема 9).

Следует отметить, что при постепенной кристаллизации маслообразной смеси **20/19** образующийся кристаллический продукт обогащается циклическим таутомером **20**, что подтверждается данными ЯМР и РСА продукта **20b** (Рис. 4). (*S*)-Конфигурация стереоцентра в продукте **20b** установлена на основании РСА, остальным продуктам приписана по аналогии.

Схема 9.

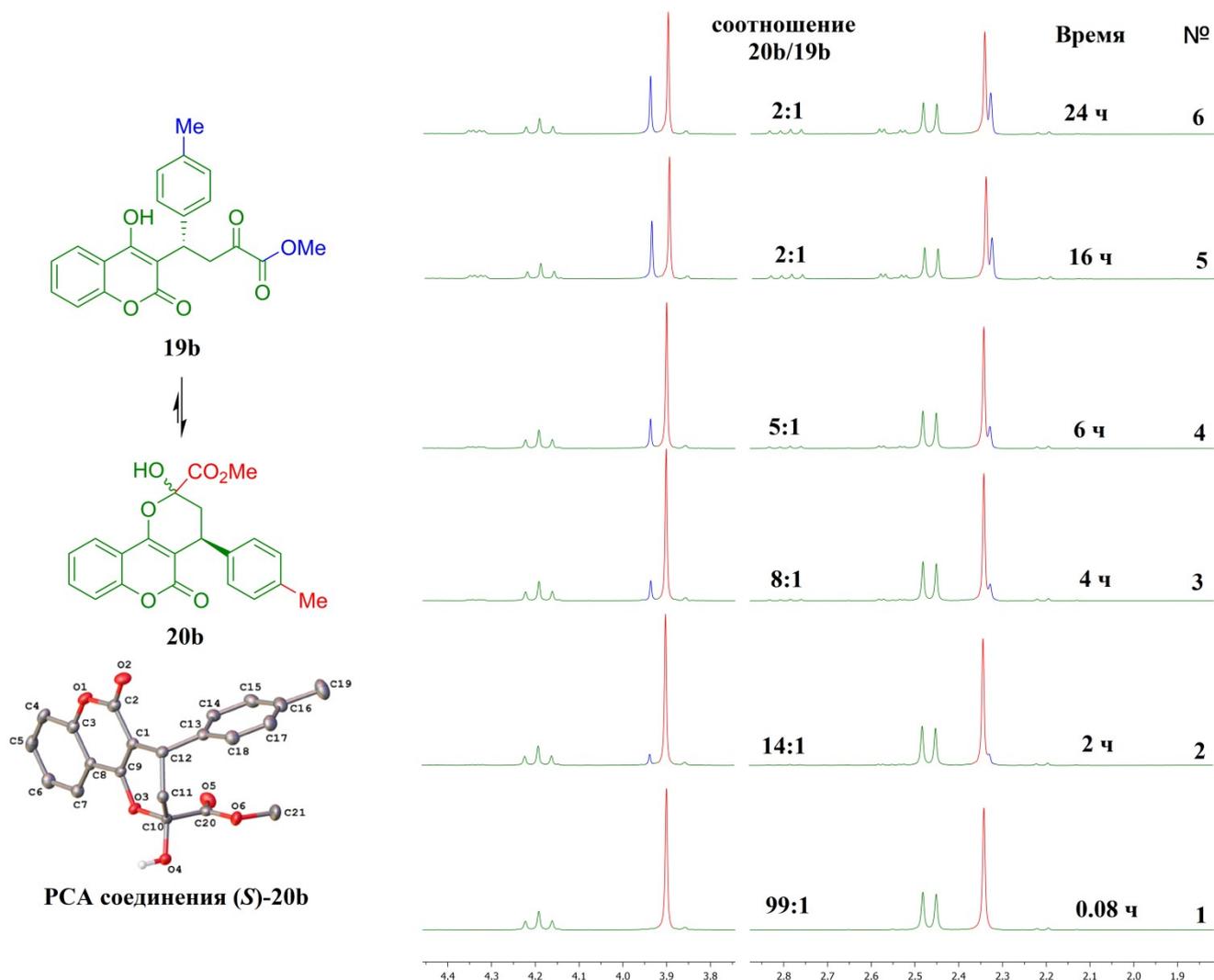


$R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**20/19a**);  $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**20/19b**);  $R^1 = 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**20/19c**);  $R^1 = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**20/19d**);  $R^1 = 2\text{-Фурил}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**20/19e**);  $R^1 = 2\text{-Тиенил}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**20/19f**);  $R^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (**20/19g**);  $R^1 = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (**20/19h**);  $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = i\text{-Pr}$  (**20/19i**);  $R^1 = 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = i\text{-Pr}$  (**20/19j**);  $R^1 = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = i\text{-Pr}$  (**20/19k**);  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = t\text{-Bu}$  (**20/19l**)

Обнаруженное таутомерное равновесие представляет собой динамический процесс. Так, в  $^1\text{H}$  NMR спектре раствора циклического соединения **20b** в  $\text{CDCl}_3$ , зарегистрированном через 2 часа, появились сигналы протонов метильных групп соединения **19b** (рис. 4, синие пики), интенсивность которых со временем постепенно увеличивалась. Равновесное соотношение **20b/19b**  $\sim 2 : 1$  было достигнуто через 16 часов и не изменялось в дальнейшем. Общность процесса подтверждается тем, что кристаллический продукт **20e**, полученный из системы **20e/19e** также постепенно (16 ч) превращался в растворе в смесь таутомеров с соотношением (2/1).

Подобно 4-гидроксикумарину **17a**, в катализируемые **II** асимметрические реакции с кетозэфирами **18a** вступают циклические 1,3-дикарбонильные соединения **17b-d**, что приводит к образованию смесей соответствующих таутомеров **20m-o/19m-o** с

практически количественными выходами (97-99%) и 90-97% *ee* (схема 9). Мы обратили внимание на то, что доля циклической формы **20** в полученных соединениях возрастала с увеличением химического сдвига протона  $H^{\alpha}$  в спектрах ЯМР  $^1H$  соответствующих субстратов **17**.



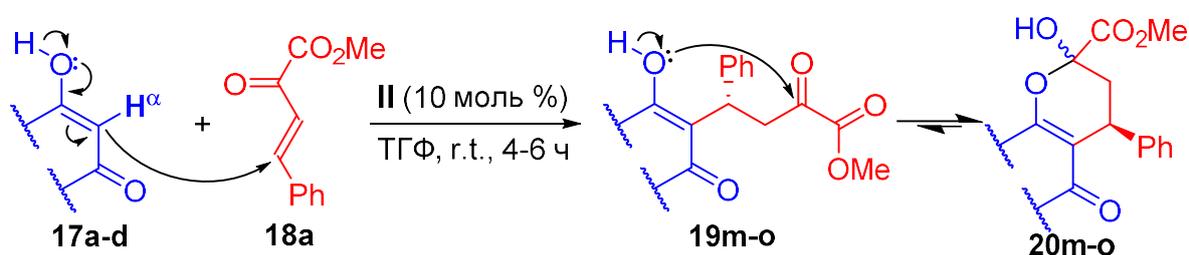
**Рис. 4.** РСА кристаллического продукта **20b** и выделенная область  $^1H$  NMR спектров для соединения **20b** в растворе  $CDCl_3$  снятых через разные промежутки времени. (характеристические сигналы протонов  $CH_3$  группы соединений **20b** и **19b** окрашены в красный и синий цвет соответственно).

Так, по данным ЯМР  $^1H$ , для продукта **20m/19m** ( $\delta H^{\alpha}$  (**17b**) 5.2 ppm) она составляла 1.7 : 1, для продукта **20a/19a** ( $\delta H^{\alpha}$  (**17a**) 5.6 ppm) – 2.1 : 1, для продукта **20n/19n** ( $\delta H^{\alpha}$  (**17c**) 5.9 ppm) – 3.4:1, а для продукта **20o/19o** ( $\delta H^{\alpha}$  (**17d**) 6.1 ppm) – 3.9:1. По-видимому, этот ряд

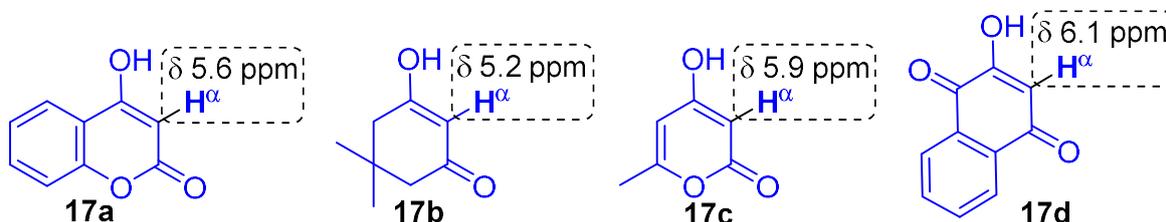
соответствует порядку повышения полярности (схема 10) как субстратов **17**, так и аддуктов Михаэля **19**.

Вероятно, сдвиг электронной плотности в сторону циклического остова молекул **17** и **19**, фиксируемый ЯМР-спектрами, дополнительно поляризует гидроксильную группу этих соединений, что повышает ее склонность вступать во внутримолекулярную реакцию кетализации с образованием аннелированных производных тетрагидропирана **20** (схема 10). Для кристаллического аддукта **20o**, также удалось зафиксировать индивидуальную циклическую **20o** форму и равновесную **20o/19o** смесь.

Схема 10.



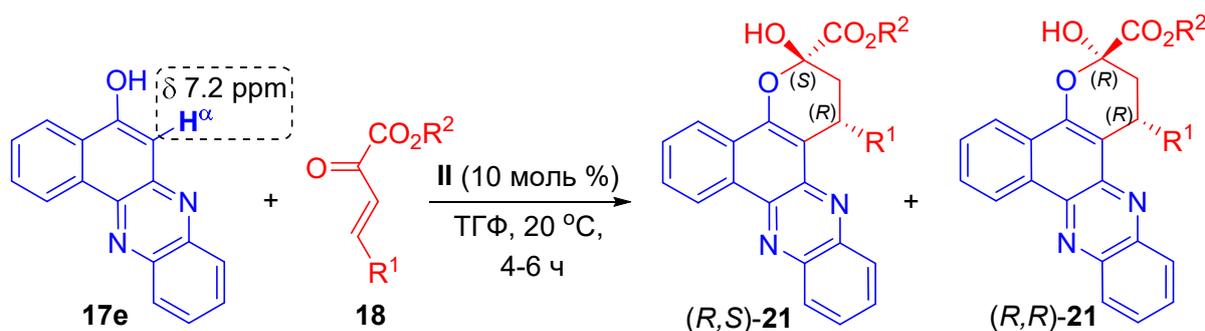
**20a/19a** (2.1 : 1): 98%, 90% ee  
**20m/19m** (1.7 : 1): 99%, 93% ee  
**20n/19n** (3.4 : 1): 98%, 90% ee  
**20o/19o** (4.4 : 1): 97%, 93% ee



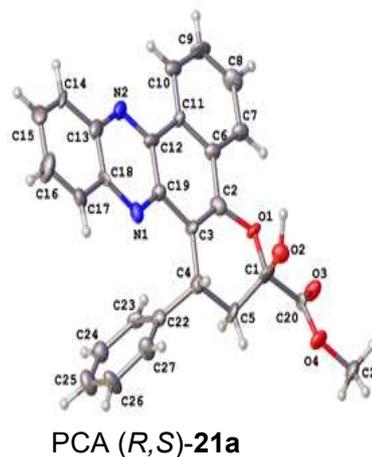
Мы предположили, что использование более сильных СН-кислот позволит еще более повысить хемоселективность их реакций с  $\beta,\gamma$ -ненасыщенными  $\alpha$ -кетоефирами **18**. Для проверки этого предположения, мы вовлекли в катализируемую **II** реакцию с кетоефирами **18** в качестве нуклеофила бензо[*a*]феназин-5-ол **17e**, химический сдвиг  $\alpha$ -атома водорода енольной группы в котором составляет 7.2 ppm. Действительно, в данном случае, независимо от заместителей  $R^1$  и  $R^2$  в кетоефире **18**, реакция приводила исключительно к образованию циклических полукеталей **21** с выходом 85-95% (Схема 11). По данным ЯМР  $^1\text{H}$  и хирального ВЭЖХ анализа, гетероциклы **21** представляли собой смесь диастереоизомеров в соотношении от 1 : 1 к 1.5 : 1. Нам удалось выделить преобладающий диастереомер продукта **21a** путем кристаллизации неочищенного продукта из системы гексан-этиацетат (5 : 1) и установить его абсолютную (*R,S*)-

конфигурацию методом PCA. По аналогии, преобладающим диастереомерам продуктов **21b-e** также приписана (*R,S*) - конфигурация. В отличие от соединений **20**, циклические полукетали **21** не превращались в соответствующие линейные аддукты Михаэля (не происходило раскрытие тетрагидропиранового цикла). ЯМР спектры соединения **21a** в свежеприготовленном растворе CDCl<sub>3</sub> и в растворе, выдержанном в течение недели при комнатной температуре, были идентичны. Насколько нам известно, это первый пример стабильных хиральных циклических полукеталей. Следует отметить, что структурный феназиновый фрагмент встречается во многих природных соединениях и лекарственных препаратах. При этом, используемый в качестве субстрата бензо[*a*]феназин-5-ол **17e** является мощным противораковым препаратом, широко известным под кодовым названием sAJM589.

Схема 11.



- 21a** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ): 85%, *R,S/R,R* 1.3 : 1,  
 ee 97% (*R,S*), 97% (*R,R*);  
**21b** ( $R^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Et}$ ): 91%, *R,S/R,R* 1 : 1,  
 ee 97% (*R,S*), 96% (*R,R*);  
**21c** ( $R^1 = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Et}$ ): 90%, *R,S/R,R* 1.3 : 1,  
 ee 98% (*R,S*), 96% (*R,R*);  
**21d** ( $R^1 = 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \textit{i}\text{Pr}$ ): 93%, *R,S/R,R* 1.5 : 1,  
 ee 95% (*R,S*), 99% (*R,R*);  
**21e** ( $R^1 = 2\text{-Тиенил}$ ,  $R^2 = \textit{i}\text{Pr}$ ): 95%, *R,S/R,R* 1.4 : 1,  
 ee 92% (*R,S*), 94% (*R,R*);



Полезным свойством модифицированного ионной группой катализатора **II** является легкость его отделения от продуктов каталитических реакций, обусловленная его крайне низкой растворимостью в органических растворителях. Так, после завершения реакции между **17a** и **18a** растворитель (ТГФ) упаривали (50 °С, 50 Торр), к остатку добавляли Et<sub>2</sub>O и полученную суспензию центрифугировали. Раствор продукта **19a** в Et<sub>2</sub>O отделяли

от осажденного катализатора методом декантации. Катализатор **II** сушили в вакууме (60 °С, 50 Торр), добавляли к нему новую порцию исходных реагентов **17a** и **18a** и процесс проводили повторно. В результате 11-кратного использования катализатора наблюдалось лишь незначительное снижение конверсии и *ee* продукта **19a** в 9 – 11 циклах. По-видимому, это связано с постепенным механическим «вымыванием» катализатора (~ 30-35% от исходной массы к 11 циклу) вместе с раствором продукта в результате неполного осаждения мелких частиц при центрифугировании. По данным масс-спектрометрии высокого разрешения, 11-кратно рециклизованный катализатор **II** был идентичен свежеприготовленному образцу. Это предположение подтверждается практически полным восстановлением активности и уровня стереоиндукции отработанного катализатора **II** при уменьшении (на 30 %) загрузки исходных реагентов **17a**, **18a** и растворителя. Следует отметить, что в случае более липофильного иммобилизованного катализатора, не содержащего ионной группы, конверсия значительно уменьшалась (до 32 %) уже во втором цикле из-за перехода катализатора в органический раствор вместе с продуктами реакции.

Таким образом, мы показали, что асимметрические реакции Михаэля 1,3-дикарбонильных соединений **17a-d** с  $\beta,\gamma$ -ненасыщенными  $\alpha$ -кето-эфирами можно эффективно проводить в присутствии бифункционального ионного органокатализатора **II**. В предложенных условиях соответствующие аддукты **20/19** образуются с практически количественным выходом и энантиомерной чистотой до 97% *ee*, в виде равновесной смеси енольной и полукетальной форм с преобладанием циклической формы. Предложен простой способ оценки влияния строения метиленактивного субстрата на положение таутомерного равновесия продуктов каталитической реакции, основанный на измерении химических сдвигов характеристичных сигналов  $\alpha$ -протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ . Обнаружено, что единственными продуктами катализируемых **II** реакций  $\beta,\gamma$ -ненасыщенных  $\alpha$ -кето-эфиров с бензо[а]феназин-5-олом **17e**, противораковым препаратом фенотиазинового ряда, являются циклические полукетали, образующиеся в виде смеси диастереомеров с высоким выходом и энантиоселективностью (до 98% *ee*). По-видимому, это первый пример устойчивых энантиомерно обогащенных циклических полукеталей. Катализатор **II** может быть 11-кратно рециклизован в изученной реакции без существенного уменьшения *ee* продуктивности и энантиоселективности, что делает его

перспективным кандидатом для использования в фармацевтических процессах получения энантимерно чистых лекарственных субстанций.

## Выводы

1. Разработаны новые методы синтеза иммобилизованных органокатализаторов на основе бифункциональных третичных аминов, содержащих скварамидные и ионные фрагменты.
2. Полученные органокатализаторы применены в асимметрических реакциях между различными СН-кислотами и нитроолефинами, в воде. Синтезированы с высокими выходами  $\gamma$ -нитрокарбонильные соединения различных типов, в том числе энантиомерно обогащенные (до 99 % *ee*) предшественники лекарственных препаратов баклофен, прегабалин и фенибут.
3. Разработан стереоселективный (*D<sub>r</sub>* >20:1, до 99% *ee*) метод получения хиральных тетрагидрохинолинов на основе асимметрической домино реакции между халконами и нитроолефинами в присутствии иммобилизованного катализатора. Продукты реакции трансформированы в ценные хиральные гексагидро-1H-пиролло[2,3-*c*]хинолины.
4. Изучено равновесие между циклической и енольной формами 2-гидроксидигидопирано[3,2-*c*]хроменов—продуктов реакции 1,3-дикарбонильных соединений с  $\beta,\gamma$ -ненасыщенными  $\alpha$ -кетозэфирами. Обнаружена прямая зависимость между кислотностью енола и стабильностью циклических полукеталей. Впервые синтезированы стабильные циклические полукетали, содержащие структурный фрагмент противоракового препарата бензо[*a*]феназин-5-ол (sAJM589).
5. Разработан универсальный способ регенерации иммобилизованного органокатализатора, и продемонстрирована возможность его многократного использования (более 30 циклов) в изученных реакциях.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Tukhvatshin R.S. Tertiary amine-derived ionic liquid-supported squaramide as a recyclable organocatalyst for noncovalent “On Water” catalysis / Tukhvatshin R.S., Kucherenko A.S., Nelyubina Y.V., Zlotin S.G. // ACS Catalysis – 2017. – V. 7 – I. 4 – P. 2981–2989.
2. Tukhvatshin R. S. Stereoselective synthesis of tetrahydroquinolines via asymmetric domino reaction catalyzed by recyclable ionic-liquid-supported bifunctional tertiary amine / Tukhvatshin R. S., Kucherenko A. S., Nelyubina Y. V., Zlotin S. G. // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V. 2018 – I. 48 – P. 7000–7008.
3. Тухватшин Р. Ш. Хиральная ионная жидкость на основе амида квадратной кислоты и (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана—эффективный регенерируемый органокатализатор асимметрических реакций в воде / Р.Ш. Тухватшин, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // Сборник тезисов докладов кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016», Санкт-Петербург – 2016. – С. 225.
4. Тухватшин Р.Ш. Производные аминов квадратной кислоты и хиральных диаминов — перспективные регенерируемые органокатализаторы асимметрических реакций в воде / Р.Ш. Тухватшин, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // Сборник тезисов докладов VII Молодёжной конференции ИОХ РАН, Москва, – 2017. – С. 37.
5. Тухватшин Р.Ш. Хиральные амины – регенерируемые органокатализаторы для асимметрических реакций в воде / Р.Ш. Тухватшин, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // Сборник тезисов докладов XX Молодёжной школы конференции по органической химии, Казань, – 2017. С. – 68.
6. Тухватшин Р.Ш. Хиральный  $C_1$ -симметричный третичный амин, содержащий фрагмент квадратной кислоты – эффективный органиккатализатор реакции михаэля / Р. Ш. Тухватшин, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // Сборник тезисов докладов V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии, Владикавказ, – 2018. С. –486.