

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

На правах рукописи



Кочетков Сергей Викторович

**C₂-Симметричные бис-пролинамиды, модифицированные ионными
группами: синтез и применение в асимметрическом органокатализе**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., проф. Злотин С.Г.

Москва 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
С ₂ -Симметричные диамины и их амиды – перспективные органокатализаторы для асимметрического синтеза	7
1.1. Типы органокатализаторов на основе С ₂ -симметричных диаминов.....	8
1.2. Реакции, катализируемые С ₂ -симметричными ди- и полиаминами (енаминный и иминиевый катализ)	9
1.2.2. Реакции, катализируемые С ₂ -симметричными диаминосоединениями, содержащими структурные фрагменты аминокислот и их производных (бифункциональный катализ).....	22
1.3. Заключение.....	31
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	33
2.1. Синтез С ₂ -симметричных бис-пролинамидов, модифицированных ионными группами.....	33
2.2. Каталитические свойства С ₂ -симметричных бис-пролинамидов, модифицированных ионными группами, в асимметрических альдольных реакциях кетонов с (гетеро)ароматическими альдегидами в водной среде.....	35
2.2.1. Асимметричные альдольные реакции, катализируемые бис-пролинамидами не содержащими стереоцентров в линкерных группах.....	36
2.2.2. Асимметричные альдольные реакции, катализируемые бис-пролинамидами содержащими стереоцентры в линкерных группах	39
2.3. Каталитические свойства С ₂ -симметричных бис-пролинамидов, модифицированных ионными группами в асимметрической альдольной реакции ацетона с активированными кетонами	45
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	51
3.1. Синтез катализаторов.....	52
3.2. Асимметрическая альдольная реакция кетонов с ароматическими (гетероароматическими) альдегидами в водной среде	72
3.3. Асимметрическая альдольная реакция ацетона с активированными кетонами .	72
ВЫВОДЫ.....	75
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	77

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Асимметрический органокатализ является одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений современной органической химии. [1,2] В присутствии относительно небольших, не содержащих металла органических молекул (органокатализаторов) доступные прохиральные реагенты превращаются в хиральные продукты высокой молекулярной сложности с отличными выходами и прекрасной энантиоселективностью. [3-5] При этом органокатализаторы, в отличие от металлокомплексных катализаторов, не загрязняют продукты токсичными тяжелыми металлами, что очень важно для синтеза энантиомерно чистых лекарственных и биологически активных препаратов. [6-8] Высокая селективность органокаталитических реакций и возможность включения всех атомов взаимодействующих соединений в состав продуктов позволяют отнести органокатализ к методам «зеленой химии».

Одной из важнейших органокаталитических реакций является асимметрическая альдольная реакция, которая широко используется для энантиоселективного формирования связей углерод – углерод. [9-11] К настоящему времени получено большое число органокатализаторов данного назначения, среди которых амиды α -аминокислот, прежде всего пролина, оказываются высоко активными и селективными. [12-16] Они способны направлять атаку акцепторной компоненты на карбонил-донор в енаминном переходном состоянии, образуя с ней дополнительную стереодифференцирующую водородную связь с участием атома водорода амидной группы, и тем самым повышать энантиоселективность реакций. Наиболее перспективными с точки зрения практического применения представляются «гетерогенизованные» формы пролинамидов, модифицированные полимерными [17-19] или ионными [20] группами (фрагментами ионных жидкостей), которые легко отделяются от продуктов и могут быть использованы вновь. Важно, что некоторые из них позволяют проводить асимметрические альдольные реакции в гетерогенных условиях в водной среде, в которой реализуются природные процессы ферментативного синтеза углеводов из фосфатов глицеринового альдегида и дигидроксиацетона под действием альдолаз [21] (являющихся прототипами органокатализаторов). Однако, из-за того, что гидрофобные полимерные цепи обычно приобретают в воде форму глобул, в

которых доступ реагентов к активным центрам катализатора затруднен, необходимо добавлять в систему органический со-растворитель, способствующий «разрыхлению» этих глобул (набуханию полимера в реакционной массе). Кроме того, для продления срока службы таких катализаторов, их необходимо периодически реактивировать (обработка муравьиной кислотой). [17,18]

Весьма перспективным представляется другой подход к созданию рециклизуемых органокатализаторов, включающий их ковалентную модификацию катионными группами (катионами имидазолия, пиридиния и др.) и связанными с ними силами электростатического взаимодействия с противоионами (анионами PF_6^- , NTf_2^- и др.). Такая модификация, как и прикрепление к полимеру, значительно (но не до нуля) уменьшает растворимость катализатора в органических растворителях и/или воде, и, не подавляя каталитическую реакцию, облегчает его регенерацию. Если в полимерных катализаторах молекулярно-массовое распределение и пространственное строение полимерной цепи носит статистический характер, что неминуемо ведет к уменьшению энантиоселективности катализируемых реакций, то катализаторы, содержащие ионные группы, реализуют процесс стереоиндукции «с молекулярной точностью» а их свойствами можно управлять, варьируя строение катиона и аниона. К началу нашей работы был описан единственный модифицированный ионными группами пролинамидный органокатализатор, который обеспечивал высокую активность и уровень стереоконтроля в асимметрической алдольной реакции в водной среде, но довольно быстро дезактивировался и мог быть рециклизован не более 3-5 раз. [20]

Мы предположили, что значительно лучшей регенеративной способностью, при сохранении, а возможно, и повышении активности и эффективности стереоконтроля, будут обладать C_2 -симметричные бис-пролинамиды, модифицированные ионными группами. В промотируемых такими катализаторами асимметрических реакциях могут реализовываться переходные состояния, в которых реагенты связаны водородными связями с обоими амидными фрагментами катализатора, на геометрию которых (и, следовательно, на уровень стереоиндукции) можно влиять, вводя в состав катализатора различные спейсерные группы, в том числе, хиральные. Наличие двух ионных групп должно затруднить «физическое» вымывание катализатора из реакционной массы при выделении продуктов. C_2 -Симметричные иммобилизованные органокатализаторы ранее не были известны.

Цель работы

1. Разработка методов синтеза C_2 -симметричных бис-пролинамидов, модифицированных фрагментами ионных жидкостей.
2. Изучение каталитических свойств и рециклируемости полученных соединений в асимметрических кросс-альдольных реакциях между карбонильными соединениями различных типов в водной среде и в среде реагентов.

Научная новизна

Синтезированы первые представители модифицированных ионными группами C_2 -симметричных бис-пролинамидов с ахиральными и хиральными спейсерными группами.

Установлено, что в присутствии полученных катализаторов линейные и циклические кетоны образуют с ароматическими (гетероароматическими) альдегидами в водной среде соответствующие альдоли с высокой диастерео- и энантиоселективностью (*dr* (*анти/син*) до 99:1, *ee* до 99%). При этом катализаторы можно вводить в изученные реакции до 15 раз без снижения их активности и уровня стереоиндукции.

Иммобилизованные органокатализаторы впервые применены в асимметрических альдольных реакциях между двумя кетонами. Найдены условия, в которых ценные хиральные альдоли, содержащие четвертичные атомы углерода, образуются с высокими выходами и энантиомерной чистотой до 84% *ee*.

С помощью разработанных катализаторов осуществлен асимметрический синтез предшественников практически важных природных соединений, таких как производные гингерола, гексагидрокуркумина, α -гидрокси- γ -бутиролактонов, входящих в состав многих биологически активных веществ, и фторсодержащих β -гидроксикетонов, используемых в качестве ингредиентов фармацевтических составов для улучшения метаболизма и биодоступности лекарств.

Практическая ценность работы

Разработанные органокатализаторы могут найти применение в новых технологиях получения энантиомерно чистых аналогов природных соединений и хиральных

биологически активных веществ. Отсутствие органических растворителей и многократное использование катализаторов делает процессы менее ресурсозатратными и более привлекательными с точки зрения экологии, технологии и экономики.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H и ^{13}C ЯМР, элементного анализа, масс-спектропии высокого разрешения (HR-MS), ИК-спектропии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а так же полные тексты статей и книг.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах индексируемых в признанных международных системах цитирования. Результаты работы докладывались на Российских и международных конференциях. В их числе: International Congress on Organic Chemistry dedicated to 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds (Казань, 2011), XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), Российский конгресс по катализу «Роскатализ» (Москва, 2011), XV Молодежная школа-конференция по органической химии (Уфа, 2012), V Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2012), конкурс на лучшую научную работу ИОХ РАН (Москва, 2014).

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

C₂-Симметричные диамины и их амиды – перспективные органокатализаторы для асимметрического синтеза

В последние годы значительное внимание исследователей, работающих в области асимметрического органокатализа, было привлечено к би- и полифункциональным каталитическим системам, свойства которых можно регулировать путем простой модификации входящих в их состав структурных фрагментов [22]. Среди таких систем аксиально-симметричные структуры (прежде всего, C₂-симметричные, то есть имеющие ось симметрии второго порядка), построенные на основе доступных, в том числе хиральных, диолов и диаминов, выделяются своей простотой и элегантностью. Обычно такие соединения используют как хелатирующие лиганды в энантиоселективном металлокомплексном катализе [23-25]. Однако в последние годы их стали применять и как самостоятельные катализаторы (органокатализаторы) в отсутствие металла. В данном случае содержащиеся в C₂-симметричных лигандах гетероатомы и функциональные группы, не координированы с металлом и могут активировать органические реагенты, обратимо образуя с ними ковалентные, координационные или водородные связи. При этом, благодаря наличию в молекулах катализаторов двух и более таких центров, достигается жесткая взаимная фиксация реагентов в активированном комплексе, что обеспечивает высокую стерео- и энантиоселективность реакций. Химически идентичные активные центры C₂-симметричных органокатализаторов могут, в зависимости от типа каталитической реакции и условий ее проведения, выполнять как одинаковые, так и различные функции, а их электронные и пространственные свойства можно адаптировать к конкретным процессам, путем подбора комплементарных со-катализаторов (как правило, ахиральных органических кислот или оснований).

Органокаталитические реакции, катализируемые производными аксиально симметричных диолов, рассмотрены в ряде обзоров [26-28], однако данные о каталитических свойствах аксиально-симметричных хиральных 1,2-диаминов и амидов на их основе, насколько нам известно, до настоящего времени не обобщались. Данный

обзор посвящен применению таких соединений в каталитических асимметрических реакциях, сопровождающихся формированием связей углерод–углерод и углерод – гетероатом, в том числе в альдольных реакциях, реакциях Михаэля, Дильса-Альдера и некоторых других практически важных реакциях.

1.1. Типы органокализаторов на основе C_2 -симметричных диаминов

C_2 -Симметричные амины **1-6** (Рис. 1)* и бифункциональные катализаторы **7-14** на их основе (Рис. 2) построены из двух одинаковых структурных фрагментов, обеспечивающих активацию и требуемую пространственную ориентацию реагентов в переходном состоянии каталитических реакций, и спейсерной группы, связывающей указанные фрагменты между собой. Исходными соединениями для их получения служат относительно доступные C_2 -симметричные диамины **1-4**. Число стереоцентров в рассматриваемых молекулах, определяемое симметрией активных центров и спейсерных групп, может составлять от двух до шести, что позволяет, варьируя диастереомерный состав каталитических систем, добиваться максимальной активности катализаторов и энантиоселективности катализируемых ими реакций.

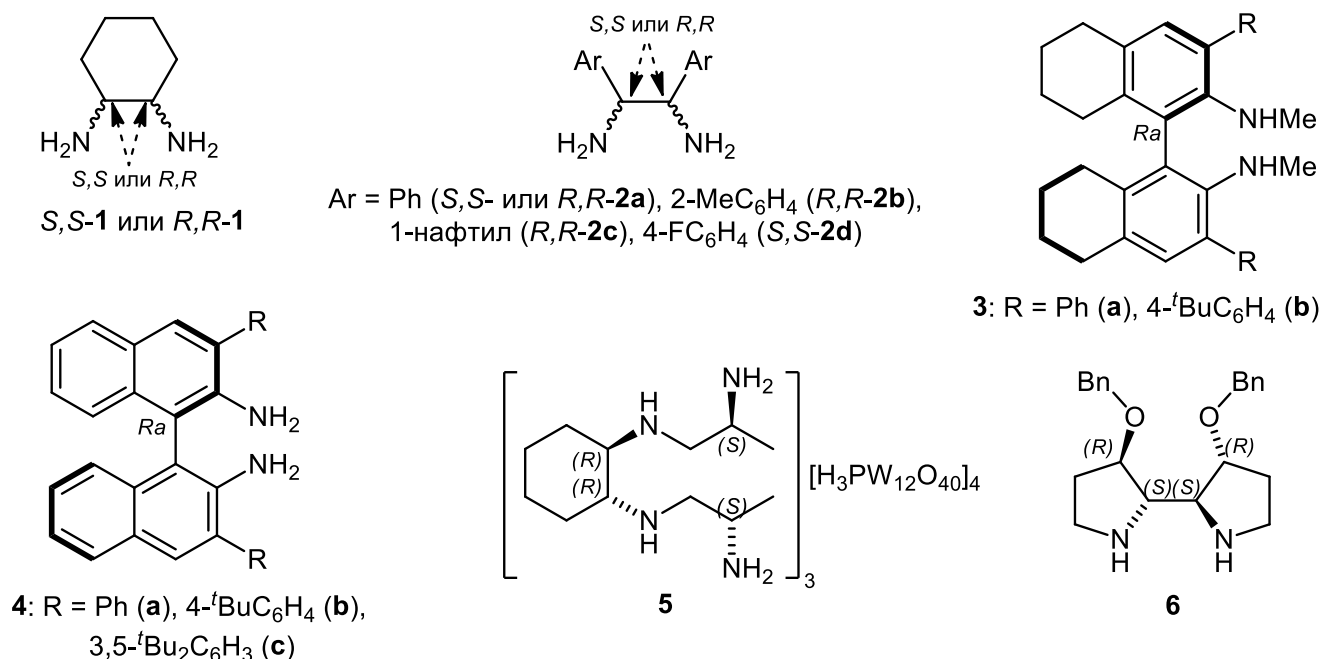


Рис. 1. C_2 -Симметричные ди- и полиамины.

* Соль полиамина **5** с полифосфовольфрамовой кислотой рассматривается как органокализатор, так как металл, входящий в состав неорганического полимера, играет в ней роль твердого носителя, «гетерогенизирующего» катализатор, и не участвует непосредственно в каталитическом процессе (см. схему 13).

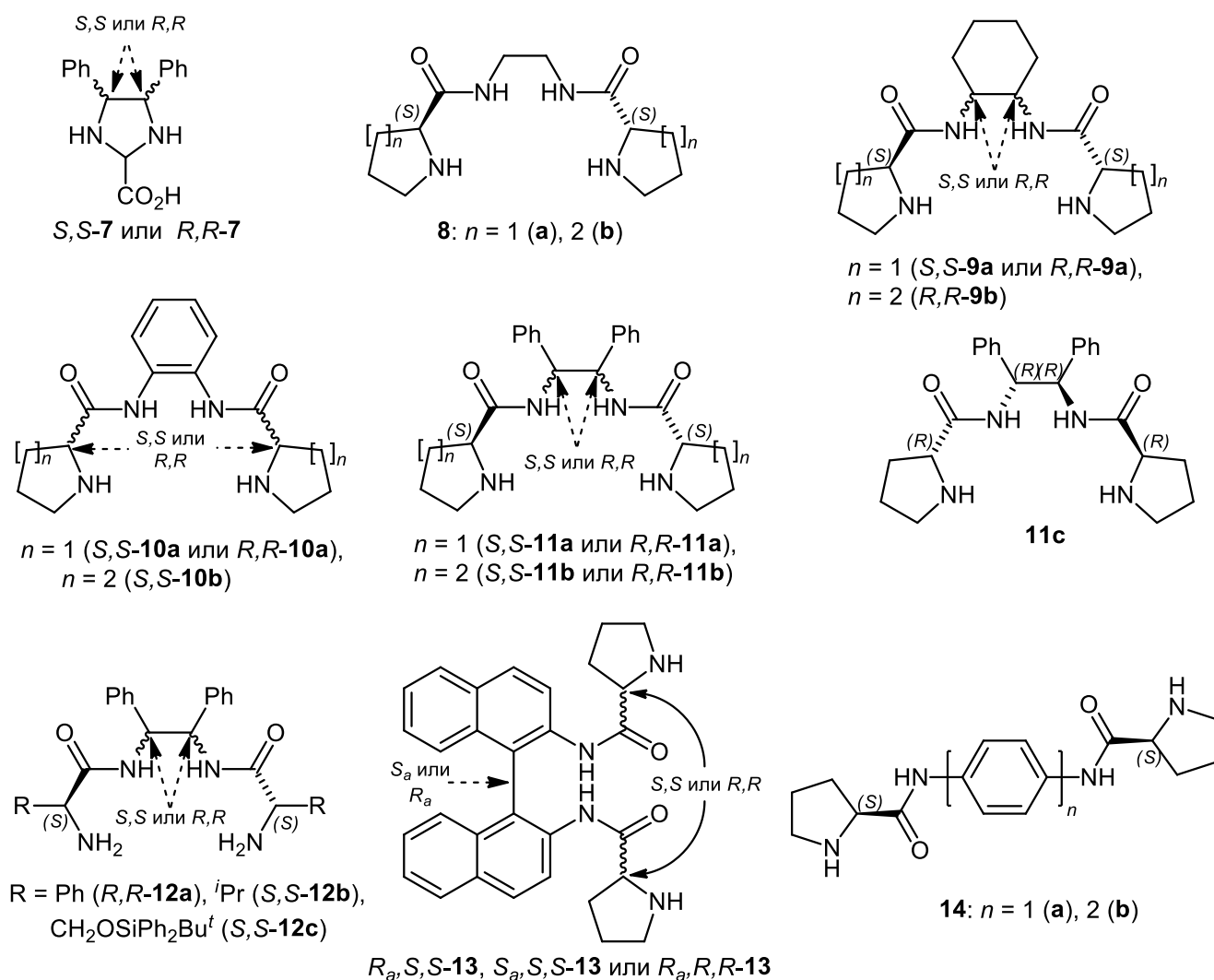


Рис. 2. C₂-Симметричные диаминосоединения, содержащие структурные фрагменты аминокислот и их производных

1.2. Реакции, катализируемые C₂-симметричными ди- и полиаминами (енаминный и иминиевый катализ)

Характерным свойством органокатализаторов, содержащих аминогруппы, является способность образовывать с карбонильными соединениями енамины **En** или иминиевые катионы **Im**, которые энантиоселективно взаимодействуют с присутствующими в системе электрофилами или нуклеофилами, давая соответствующие продукты присоединения (Рис. 3). После завершения каталитического акта катализатор возвращается в реакцию систему путем гидролитического расщепления связей C-N и C=N. Рассмотрим особенности енаминного и иминиевого катализа с участием C₂-симметричных аминокатализаторов на примере наиболее важных асимметрических реакций этого типа.

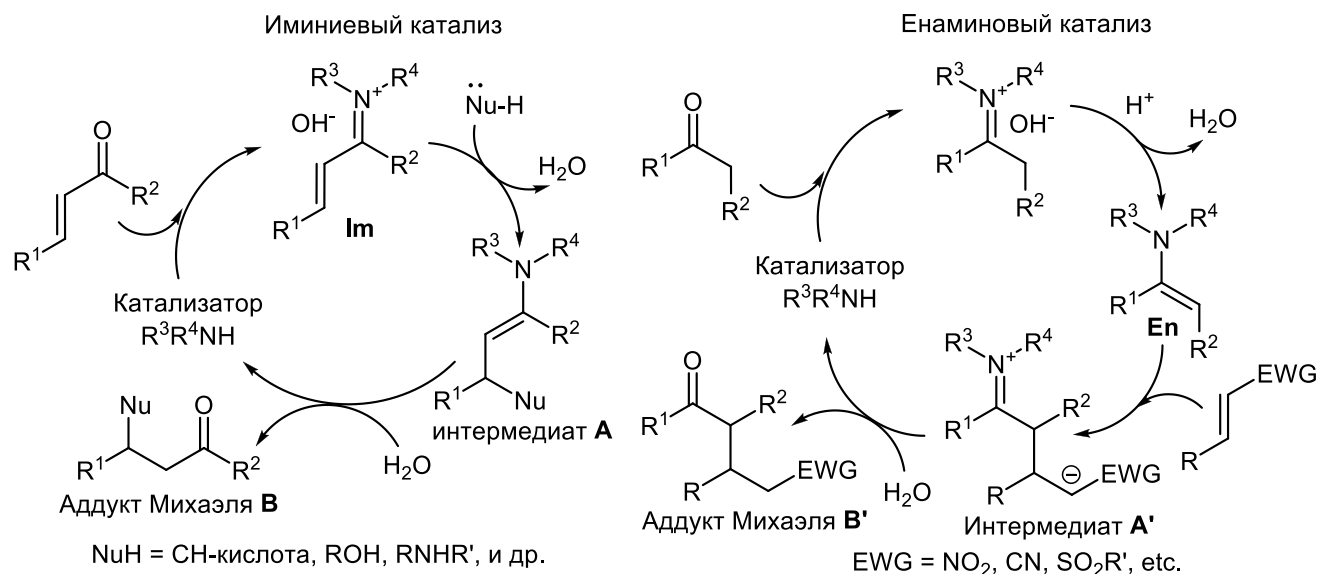


Рис. 3. Енамины и иминиевые ионы, образующиеся в катализируемых хиральными аминами (диаминами) асимметрических реакциях.

а. Реакции Михаэля

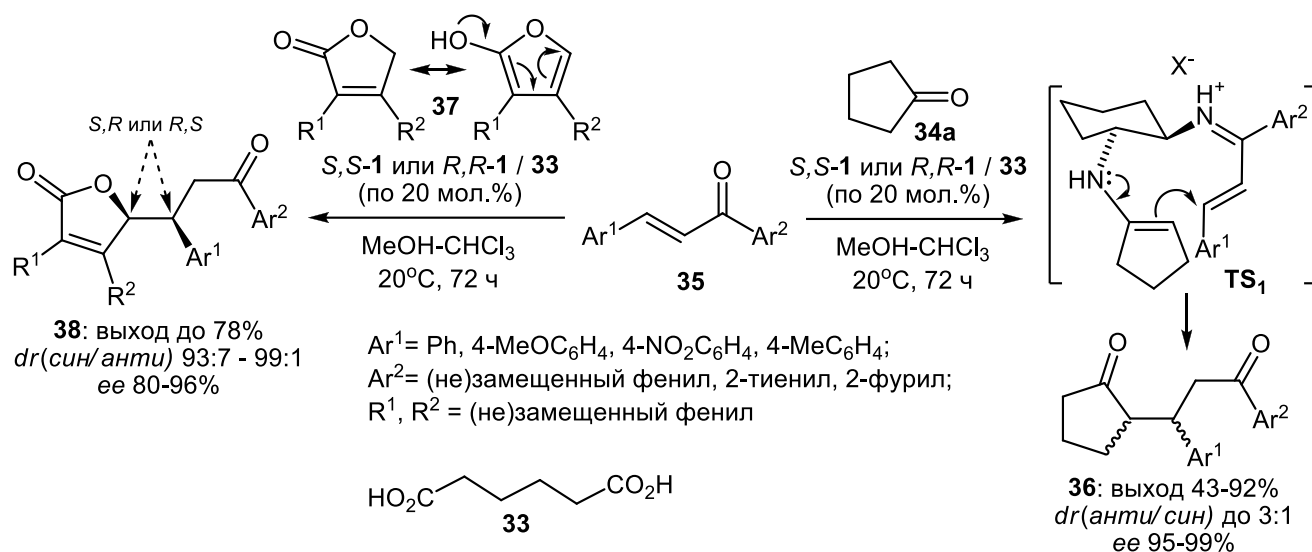
Одной из важнейших органокаталитических реакций является реакция сопряженного присоединения нуклеофилов к α,β -ненасыщенным альдегидам (реакция Михаэля), которая используется на ключевых стереодифференцирующих стадиях синтеза природных соединений и наиболее активных энантиомеров применяемых в клинике лекарственных препаратов и их аналогов [5,7,29,30]. Реакции этого типа можно разделить на две группы. К первой группе относятся процессы, каталитический цикл которых включает взаимодействие иминиевых ионов (**Im**), образующихся из катализатора и α,β -ненасыщенного карбонильного соединения, с нуклеофилом и превращение интермедиата **A** в аддукт **B** с высвобождением катализатора (иминиевый катализ). В реакциях второго типа катализатор активирует нуклеофил (обычно карбонильное соединение) путем образования с ним енамина (**En**), который далее присоединяет электрофил (обычно электронодефицитный алкен), а образующийся при этом интермедиат **A'** трансформируется в соответствующий аддукт Михаэля **B'**, отщепляя катализатор (енаминный катализ) (Схема 1). В некоторых случаях в катализируемых C_2 -симметричными диаминами асимметрических реакциях эти два типа катализа могут осуществляться одновременно.

Схема 1.



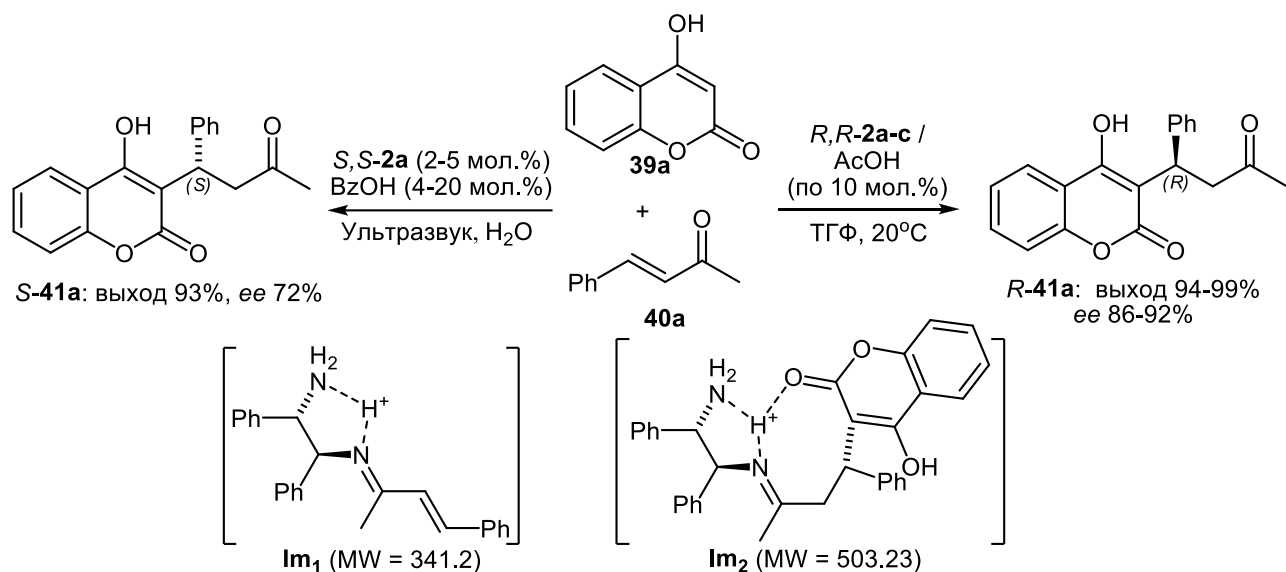
Ли и Вонг с соавт. [31] обнаружили, что в присутствии каталитической системы (*R,R*)- или (*S,S*)-1,2-диаминоциклогексан **1** – адипиновая кислота **33** цикlopentanон **34a** присоединяется к халконам **35**, образуя аддукты Михаэля **36** с превосходной энантиоселективностью (до 99% *ee*) (Схема 2). Диастереоселективность (*dr* (*анти/син*) $\leq 3:1$) и скорость реакций были, однако, невысокими. Добавка кислоты **33** играет в данном случае ключевую роль, в ее отсутствие активность катализатора и селективность реакции уменьшались. Авторы полагают, что в переходном состоянии **TS₁** одна из аминогрупп катализатора **1** образует енаминовый интермедиат с цикlopentanоном **34a**, а другая – активирует халкон **35**, образуя с ним иминиевый ион. Предложенная каталитическая система оказалась весьма эффективной и в винилогичной реакции халконов **35** с γ -бутенолидами **37**, в которых, благодаря кето-енольной таутомерии, положение 5 бутенолидного кольца обладает нуклеофильными свойствами. [32] Аддукты Михаэля **38** образовывались при этом в виде преобладающих *син*-диастереомеров (*син/анти* до 99:1) с энантиомерным избытком до 96%.

Схема 2.



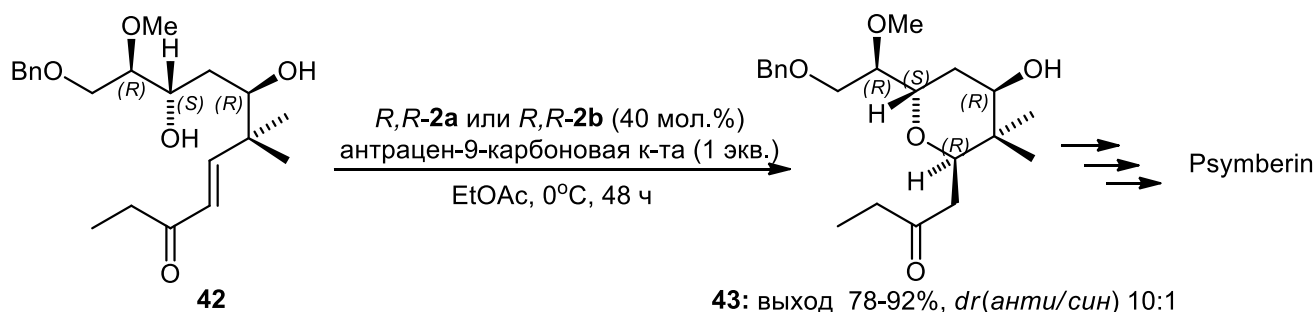
Чинь с соавт. [33] установили, что гидроксикумарин **39a** взаимодействует с бензилиденацетоном **40a** при катализе хиральными диаминами *R,R*-**2a-c**, давая (*R*)-энантиомер аддукта Михаэля **41a**, представляющего собой активную субстанцию широко применяемого в клинике для лечения тромбоза антикоагулянта Варфарин (Схема 3). [34] Наилучшие значения выхода продукта **41a** (99%) и энантиоселективности реакции (ee 92%) были достигнуты при ее проведении в присутствии каталитической системы *R,R*-**2b** / AcOH в среде ТГФ. Роль кислотной добавки, видимо, состоит в содействии образованию ключевых иминиевых катионов **Im₁** и **Im₂**, которые были затем экспериментально зафиксированы китайскими исследователями методом масс спектрометрии ESI-MS. [35] Катализируемую диамином *S,S*-**2a** реакцию между соединениями **39a** и **40a**, как оказалось, можно проводить с неплохой энантиоселективностью (до 72% ee) и в водной среде, используя в качестве кислотного со-катализатора бензойную кислоту. [36] При этом продуктом реакции является (*S*)-энантиомер варфарина, который значительно (в 2-5 раз) превосходит по антикоагулянтной активности (*R*)-энантиомер препарата. [37] Энантиомерный избыток продукта-сырца повышается до 99.9% после его единственной перекристаллизации из смеси ацетон – вода, что свидетельствует о практичности разработанного метода. Для более эффективного диспергирования плохо растворимой в воде реакционной массы реакцию целесообразно проводить в ультразвуковой бане, что позволяет повысить выход (*S*)-варфарина до 93%.

Схема 3.



В катализируемые хиральными диаминами асимметрические реакции Михаэля могут вступать и гетеронуклеофилы. Так, в присутствии диаминов *R,R*-2a и *R,R*-2b эффективно протекает циклизация соединения **42**, включающая нуклеофильное присоединение одной из содержащихся в нем гидроксильных групп к фрагменту α,β -непредельного кетона. [38] Авторам удалось подобрать условия (EtOAc, антрацен-9-карбоновая кислота в качестве со-катализатора), позволившие стереоселективно получить требуемый продукт циклизации **43** с (*R*)-конфигурацией вновь формируемого стереоцентра (Схема 4). Тетрагидропиран **43** был использован далее для получения Псимберина – лекарственного препарата, ингибирующего пролиферацию раковых клеток. [39,40]

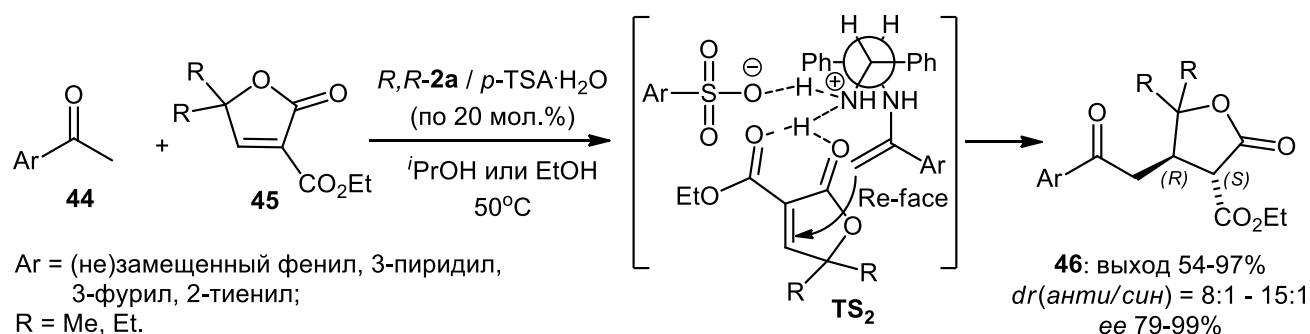
Схема 4.



Недавно, Вонг и Ли с соавт. [41] успешно применили (*R,R*)-энантиомер 1,2-дифенилэтилендиамина **2a** для асимметрического катализа реакций обычно малоактивных арилметилкетонов **44** с 5,5-дизамещенными фуран-2-онами **45**,

приводящих к хиральным γ -лактонам **46**, структурный фрагмент которых присутствует во многих природных соединениях, в том числе обладающих антибактериальной и противораковой активностью (Схема 5). [42] В данном случае реализуется енаминный вариант асимметрического катализа (см. схему 1). Наиболее высокие показатели диастерео- и энантиоселективности реакций были достигнуты в присутствии моногидрата *n*-толуолсульфокислоты. Авторы предложили бифункциональный механизм катализа, согласно которому одна из аминогрупп катализатора *R,R*-**2** образует енамин с арилметилкетонем **44**, а вторая – активирует (фиксирует в пространстве) электрофильную компоненту **45** с помощью кислотного со-катализатора (см. переходное состояние **TS₂**).

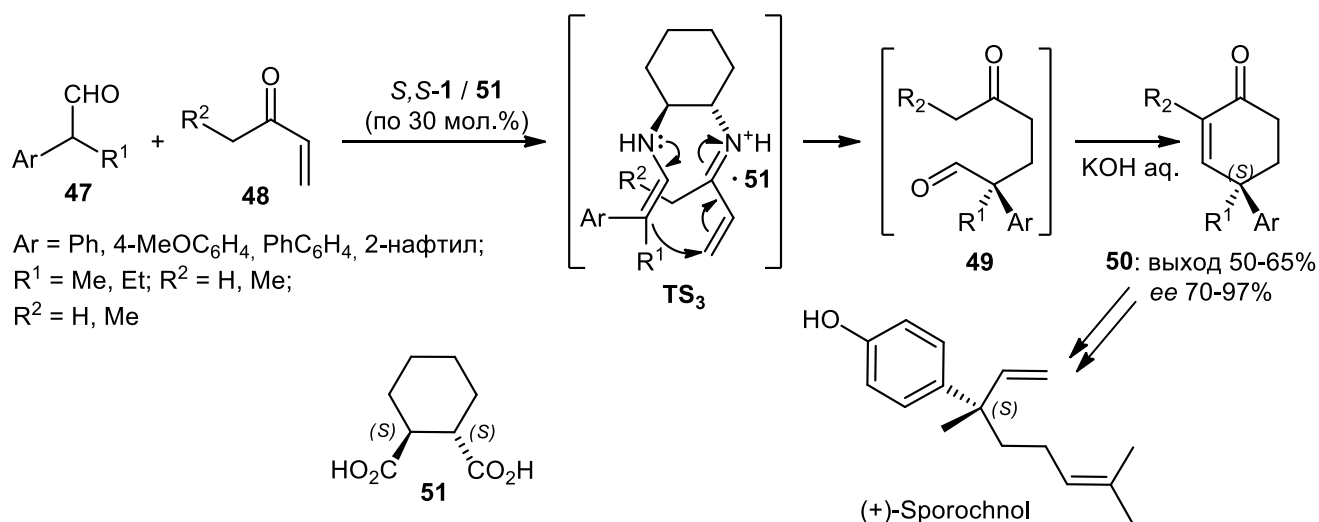
Схема 5.



Как отмечалось выше (см. Схему 2), при катализе асимметрических реакций Михаэля *C*₂-симметричными хиральными диаминами в каталитическом процессе могут одновременно участвовать как енамины, так и иминиевые ионы. Интересным примером такого бифункционального катализа является разработанная Kotsuki с сотр. [43] реакция энантиоселективного каталитического аннелирования альдегидов **47** с α,β -непредельными кетонами **48**, включающая последовательность реакций нуклеофильного присоединения альдегида по электронодефицитной кратной связи и промотируемой КОН внутримолекулярной альдольной конденсации аддукта **49** с образованием производных циклогексенона **50** (Схема 6). Высокую энантиоселективность этой реакции обеспечило ее проведение в присутствии каталитической системы *S,S*-**1** – (*S,S*)-1,2-циклогександикарбоновая кислота **51**. При использовании других хиральных аминов и (или) дикарбоновых кислот уровень асимметрической индукции уменьшался. Авторы полагают, что в присутствии кислоты *S,S*-**51** одна из аминогрупп бифункционального катализатора *S,S*-**1** конденсируется с альдегидом **47**, а другая – с α,β -непредельным кетоном **48** с образованием енамин-иминиевого интермедиата (см. переходное

состояние TS_3), который вступает далее во внутримолекулярную асимметрическую реакцию Михаэля. Разработанный метод использован авторами для синтеза (+)-спорохнола А – природного соединения, выделяемого из водоросли *Sporochnus bolleanus* и используемого в качестве средства для отпугивания (детеррента) рыб. [44,45]

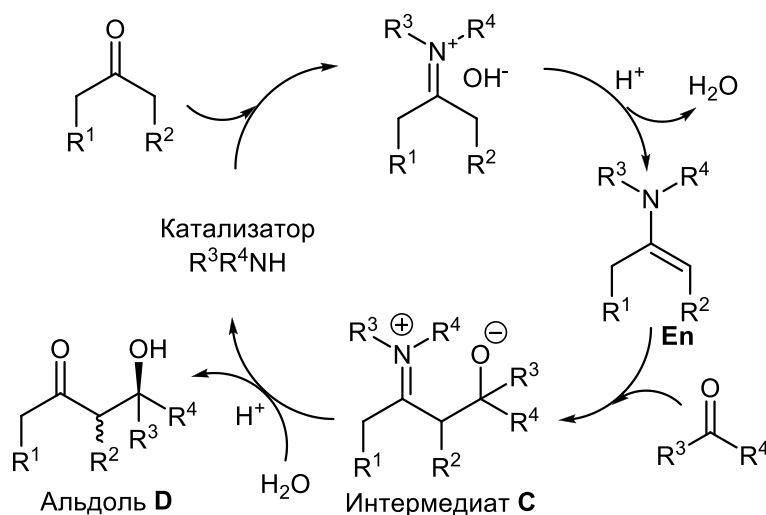
Схема 6.



б. Альдольные реакции

Асимметрические каталитические альдольные реакции распространены в природе (ферментативный синтез углеводов под действием альдолаз) [46] и широко применяются в органическом синтезе для энантиоселективного построения связей углерод-углерод в органических соединениях. [11,47-49] В присутствии хиральных аминов каталитический цикл таких реакций, как правило, включает образование енамина (**En**) с участием катализатора и способного к енолизации соединения-донора, присоединение к нему карбонила-акцептора и гидролитическое отщепление аминокатализатора из аддукта **C** с образованием альдоля **D** (Схема 7). [50]

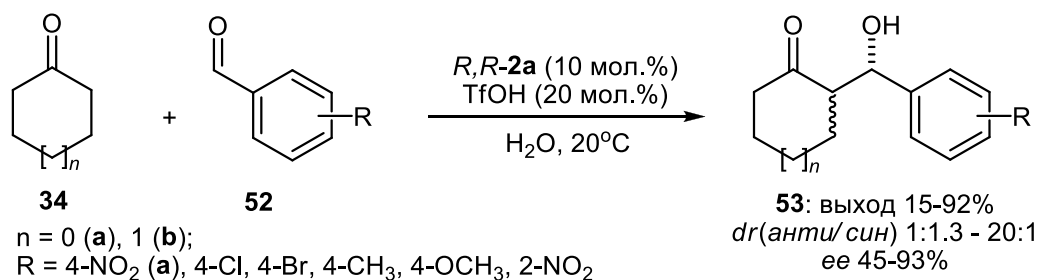
Схема 7.



Учитывая способность природных аналогов – альдоз – катализировать ферментативные реакции в живых системах, [51] были предприняты попытки разработать органокализаторы, пригодные для проведения альдольных реакций в воде. [52-56] Некоторые аксиально-симметричные амины и их производные, как оказалось, хорошо подходят на эту роль.

Ли и Лай с соавт. обнаружили, [57] что диамин *R,R*-**2a** в сочетании с трифторметансульфокислотой катализирует реакции циклоалканонов **34a,b** с ароматическими альдегидами **52** в присутствии воды, давая соответствующие альдоли **53** с неплохой энантиоселективностью (*ee* 45-93%) (Схема 8). Однако диастереоселективность реакций и выходы продуктов были, как правило, весьма умеренными. Ацетон не взаимодействует с 4-нитробензальдегидом в изученных условиях.

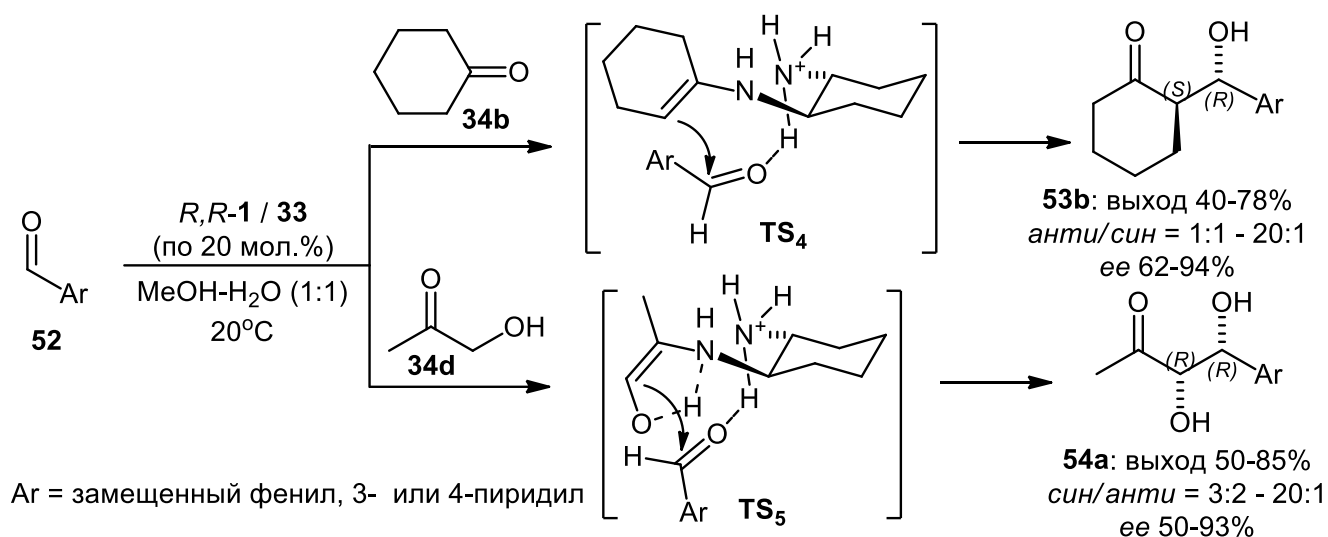
Схема 8.



Вскоре каталитическая система *R,R*-**1** / адипиновая кислота **33** была применена для проведения асимметрических альдольных реакций циклогексанона **34b** и гидроксиаcetона **34d** с ароматическими альдегидами **52** в водном метаноле (Схема 9).

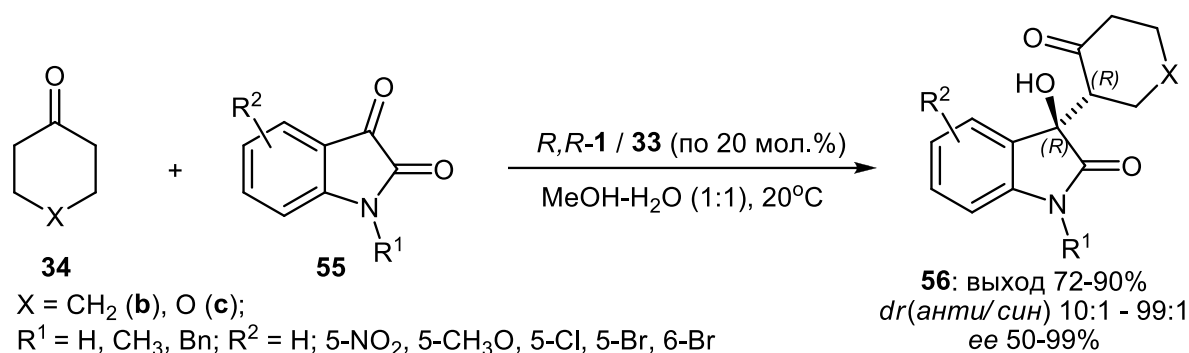
[58] Направление этих реакций зависит от типа кетона: циклогексанон **34b** преимущественно образует альдоли *анти*-строения **53b**, а гидроксиацетон **34d** – *син*-альдоли **54a** с достаточно высокой диастерео- и энантиоселективностью. Как и в некоторых, рассмотренных выше, реакциях Михаэля (см., например, Схемы 3 и 5), аминокаталитической группы катализатора *R,R*-**1** играют в реакции различную роль: одна из них образует енамин с кетоном **34**, а другая, протонированная кислотой **33**, аминокаталитическая группа детерминирует направление атаки на енамин альдегида **52**, образуя с ним водородную связь. Наблюдаемое различие в стереонаправленности реакций авторы объясняют различным расположением альдегидной компоненты в енамин-аммонийных переходных состояниях **TS₄** и **TS₅**. При этом предполагается, что в комплексе **TS₅** арильная группа альдегида **52** дистанцирована от гидроксильной группы кетона **34d** в результате стерического отталкивания.

Схема 9.



Катализатор *R,R*-**1** в сочетании с адипиновой кислотой **33** эффективно промотирует асимметрические альдольные реакции между двумя кетонами, в частности, реакции циклогексанона **34b** или тетрагидропиран-4-она **34c** с производными изатина **55**. [59] Продукты этих реакций **56** образуются в водно-спиртовой среде с высоким выходом и хорошей диастерео- и энантиоселективностью (Схема 10). Полученные соединения содержат структурный фрагмент 3-гидроксииндолин-2-она, входящий в состав многих биологически активных веществ, и представляют интерес для медицинской химии и фармакологии. [60-62]

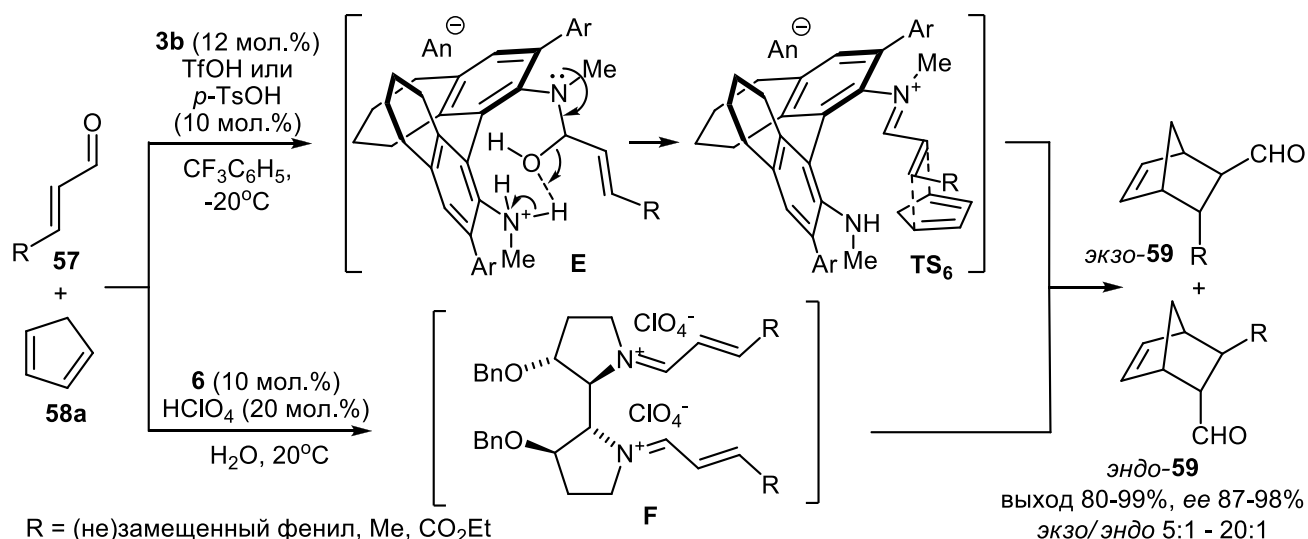
Схема 10.



в. Реакции Дильса–Альдера

Каталитическая асимметрическая реакция Дильса–Альдера является одним из наиболее мощных инструментов современного органического синтеза и широко используется на ключевых стадиях синтеза природных соединений и биологически активных веществ. [63] Маруока с сотр. [64] одними из первых успешно применили в качестве катализаторов этой реакции C_2 -симметричные диамины. Они обнаружили, что β -замещенные α,β -непредельные альдегиды **57** взаимодействуют с цикlopentadiеном **58a** в присутствии (*Ra*)-[1,1'-октагидробинафтил]-2,2'-диамина **3b** и кислотной добавки (TfOH или *p*-TsOH), давая циклоаддукты **59** с высокой стерео- (*экзо/эндо* до 20/1) и энантиоселективностью (*ee* до 98%) (Схема 11). Объемные 4-(*трет*-бутил)фенильные заместители в положениях 3 и 3' октагидробинафтильного фрагмента молекулы **3b** способствуют достижению высокого уровня стереоиндукции: при катализе диамином **3a**, содержащим в этих положениях фенильные группы, энантиомерный избыток продуктов **59** был заметно ниже (27-53%). По мнению авторов, в ходе реакции одна из аминогрупп катализатора **3b** присоединяется к альдегидной группе соединения **57**, при этом вторая аминогруппа содействует дегидратации полуаминала **E** в ключевой иминиевый катион, стереоселективно взаимодействующий с диеном **58a** в перезодном состоянии **TS₆**. [65]

Схема 11.

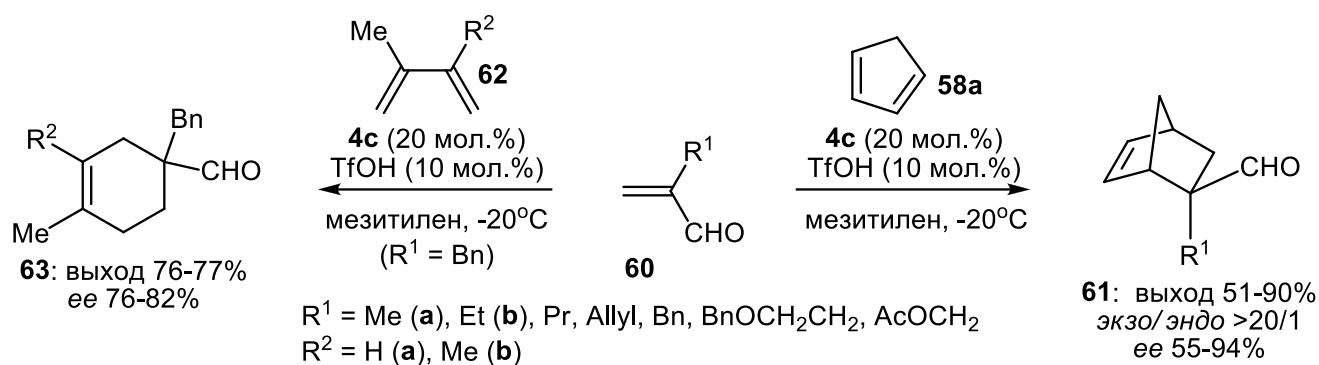


Позднее, Чжан с соавт. [66] применили в качестве катализаторов реакции Дильса–Альдера между непредельными соединениями **57** и **58a** C₂-симметричные 3,3'-диалкокси-2,2'-бипирролидины. Дибензильное производное **6** в сочетании с кислотным со-катализатором HClO₄ проявило наилучшие каталитические свойства (Схема 11). Достоинством этой каталитической системы является ее толерантность к воде, которая не только не мешает протеканию реакции, но и значительно ускоряет процесс. В водной среде циклоаддукты **59** образовывались с выходами 62-95% и *ee* до 91%, однако, стереоселективность реакции была ниже, чем в присутствии катализатора **3b** (*экзо/эндо* 0.8:1 – 2.7:1). Катализатор **6**·2HClO₄ легко регенерировался и был трижды введен в реакцию с той же эффективностью, однако в четвертом и, особенно, в пятом цикле скорость реакции и выход продукта **59** заметно уменьшались. Методами ¹H ЯМР и РСА доказано образование в ходе реакции дииминиевых интермедиатов **F** с участием катализатора **6**·2HClO₄ и α,β-еналей **57**.

В органокалитические асимметрические реакции Дильса–Альдера с циклопентадиеном **58a** вступают и α-замещенные α,β-непредельные альдегиды **60** (Схема 12). [67] В данном случае наиболее эффективными катализаторами оказались первичные диамины бинафтильного ряда **4a-c** в сочетании с кислотным со-катализатором – трифторметансульфокислотой. Наиболее высокие значения энантиомерной чистоты циклоаддуктов **61** (*ee* до 90%) были достигнуты при проведении реакции в мезитиле при -20°C в присутствии диамина **4c**, содержащего объемные 3,5-бис-*трет*-бутилфенильные группы в положениях 3 и 3' бинафтильного

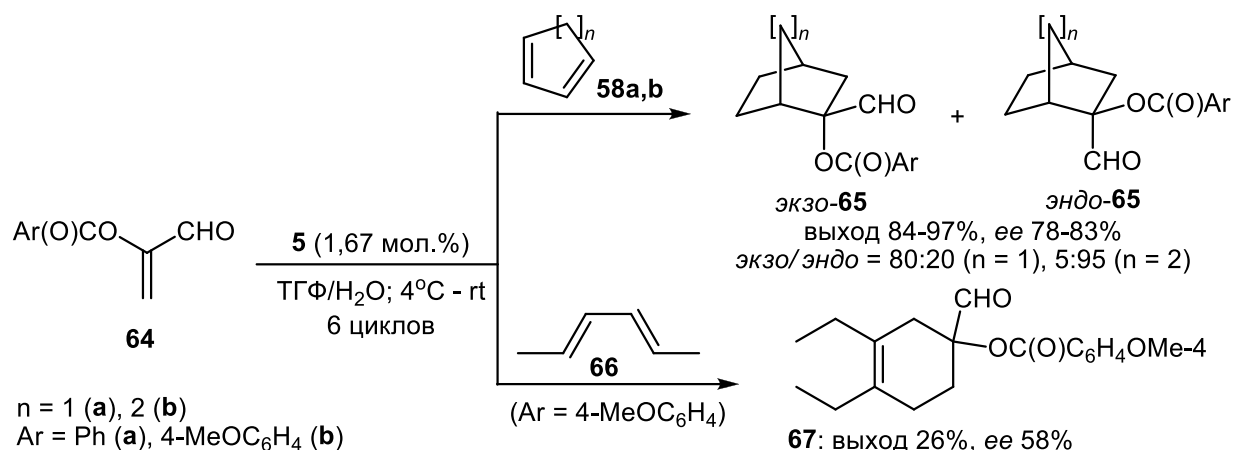
фрагмента. Уровень стереоиндукции зависит от объема α -заместителя в реагенте **60**: энантиомерный избыток продукта **61a** ($R^1 = \text{Me}$) составляет 55%, а продукта **61b** ($R^1 = \text{Et}$) – 92%. В предложенных условиях в реакцию вступают также ациклические диены, в частности, 2-метилбутадиен **62a** и 2,3-диметилбутадиен **62b**, давая соответствующие аддукты Дильса-Альдера **63** с хорошей энантиоселективностью.

Схема 12.



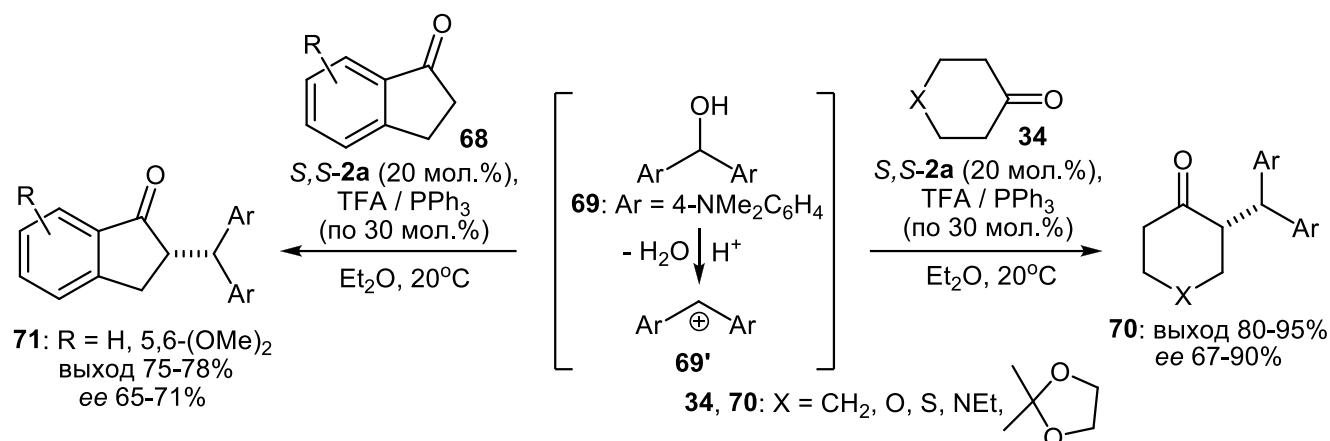
Луо и Чен с соавт. [68] предложили использовать в качестве рециклизуемых хиральных катализаторов асимметрических реакций Дильса–Альдера C_2 -симметричные хиральные тетрамины, протонированные полифосфовольфрамовой кислотой ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$), которая, не участвуя непосредственно в каталитическом процессе, играет в данном случае роль твердого носителя и модификатора активности и стереодискриминирующей способности гетерогенного катализатора. В присутствии гибридного катализатора **5** производные α -(ацилокси)акролеина **64** образовывали с цикlopentadiеном **58a** и 1,3-циклогексадиеном **58b** соответствующие циклоаддукты **65**, выход которых в оптимальных условиях достигал 97%, а ee – 83% (Схема 13). Стереонаправленность реакций зависит от размера цикла в диеновой компоненте: в случае цикlopentadiена **58a** преобладает экзо-изомер продукта **65** (*dr* 80:20), а в случае циклогексадиена **58b** – эндо-изомер (*dr* 95:5). В реакцию с α -(ацилокси)акролеином **64b** в предложенных условиях вступал и линейный 2,4-гексадиен **66**, однако выход и ee аддукта **67** были заметно ниже. После завершения реакции катализатор **5** высаживался из реакционной массы диэтиловым эфиром и мог быть рециклизован 5 раз, хотя выход и, в меньшей степени, энантиомерный избыток продуктов **65** при этом уменьшались.

Схема 13.



2. Другие реакции

Из других асимметрических реакций, катализируемых ди- и полиаминами, не содержащими других функциональных групп, следует отметить реакцию α -алкилирования карбонильных соединений. Эта реакция является весьма распространенным способом построения связей C-C в синтетической органической химии, [69] однако в литературе описаны лишь единичные примеры энантиоселективного α -алкилирования кетонов в условиях енаминного катализа. [70,71] Ким с соавт. [72] осуществили α -алкилирование циклических кетонов **34** и производных инданона **68** бис(4-диметиламинофенил)метанолом **69** в присутствии C_2 -симметричных хиральных диаминов *S,S*-**2a**, *S,S*-**2c** и *S,S*-**2d** (Схема 14). Наилучшие результаты дало использование каталитической системы *S,S*-**2a** / TFA / PPh_3 , в которой соответствующие α -(диарилметил)кетоны образовывались с выходом 75-95% и *ee* 65-90%. По-видимому, реакция протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$, включающему индуцируемую кислотой Бренстеда (TFA) стадию образования стабилизированного катиона **69'** из диарилкарбинола **69**, содержащего донорные арильные группы, и взаимодействие последнего с ключевыми енаминными интермедиатами, формируемыми из кетонов **34** или **68** и катализатора *S,S*-**2a** в ходе каталитического процесса.

Схема 14.

1.2.2. Реакции, катализируемые C_2 -симметричными диаминосоединениями, содержащими структурные фрагменты аминокислот и их производных (бифункциональный катализ)

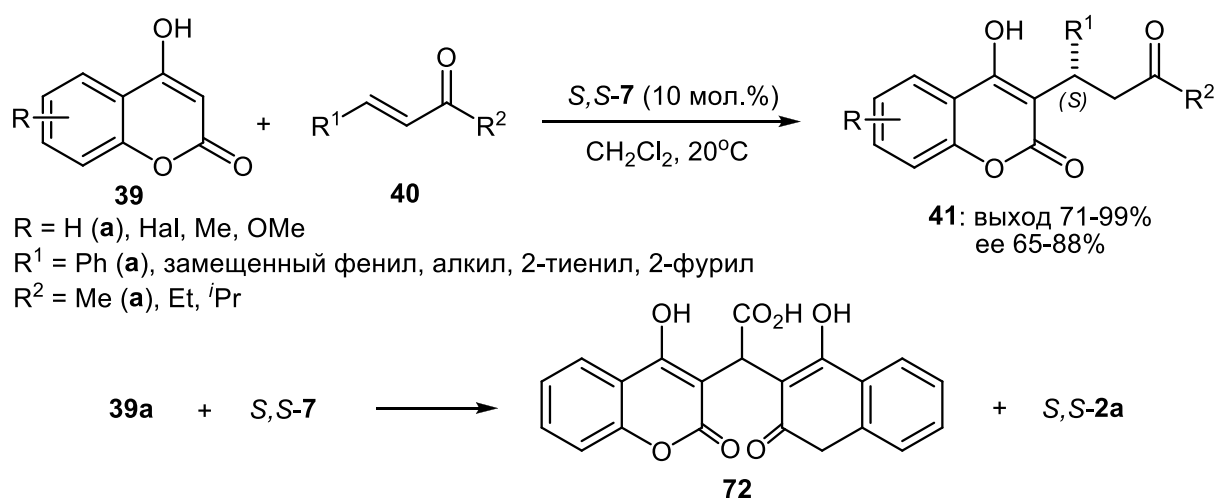
Из органокатализаторов этого типа в асимметрических реакциях наиболее широко применяют амиды α -аминокислот (главным образом, пролина) с аксиально симметричными диаминами. C_2 -Симметричные производные α -аминокислот, содержащие свободную карбоксильную группу, используют как катализаторы гораздо реже.

а. Реакции Михаэля

В реакциях присоединения нуклеофилов к соединениям, содержащим электронодефицитные кратные связи, органокатализаторы на основе производных α -аминокислот, как и не функционализированные полиамины, могут играть роль активаторов как акцепторной (α,β -ненасыщенное карбонильное соединение), так и (или) донорной компоненты (альдегида или кетона). Эти реакции также включают образование енаминов или иминиевых ионов, однако их характерной особенностью является важная роль стереодискриминирующих водородных связей, образуемых амидной и аминной группами катализатора с реагентами (бифункциональный катализ [15,73-75]). Редким примером применения в органокатализе C_2 -симметричных диаминов, содержащих карбоксильную группу, является открытая Йоргенсенем с сотр. [76] реакция производных 4-гидроксикумарина **39** с α,β -енонами **40**, катализируемая 4,5-дифенилимидазолидин-2-карбоновой кислотой **7**. Таким путем авторы синтезировали

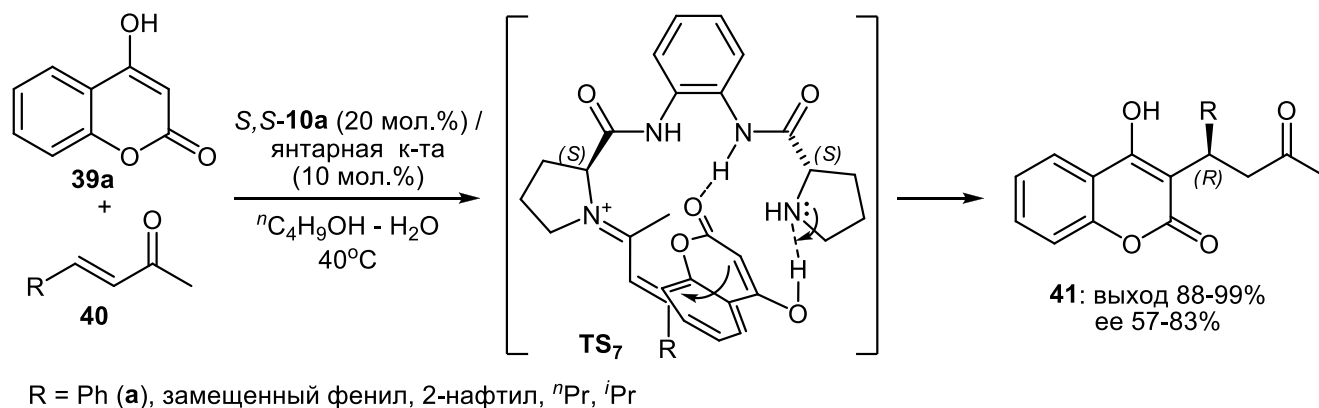
серию аддуктов Михаэля **41**, в том числе упоминавшийся выше (см. раздел 1.2.1a) антикоагулянт Варфарин **41a**, с весьма высокой энантиомерной чистотой (Схема 15). Важно, что метод позволяет получать продукты **41** в килограммовых количествах с той же энантиоселективностью. Впоследствии были получены данные, показывающие, что истинным катализатором этой реакции является, по-видимому, не аминокислота **7**, а 1,2-дифенилэтилендиамин *S,S*-**2a**, образующийся из нее под действием **39a** в условиях каталитического процесса [33] (см. раздел 1.2.1a). Соединение **39a** превращается при этом в производное 4-гидроксикумарина **72**.

Схема 15.



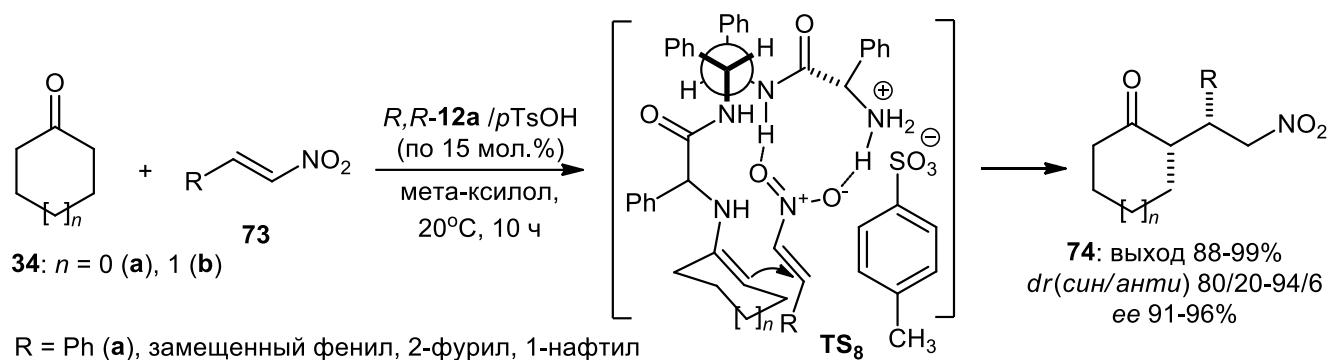
Фэн с соавт. [77] обнаружили, что C_2 -симметричные бис-амиды пролина, содержащие как хиральные, так и ахиральные спейсерные группы, также катализируют реакции присоединения 4-гидроксикумарина **39a** к α,β -енону **40**. Из изученных катализаторов наилучшие каталитические свойства проявили бис-амиды **8a**, *S,S*-**9a** и *S,S*-**10a**, при этом в случае производного *o*-фенилендиамина *S,S*-**10a** уровень стереоиндукции был максимальным. В присутствии каталитической системы *S,S*-**10a** / янтарная кислота гидроксикумарин **41a** образовывал с производными арилиден- и алкилиденацетона **40** в среде водного бутанола (*R*)-энантиомеры аддуктов **41** с высоким выходом и энантиомерным избытком до 83% (Схема 16). Авторы предполагают, что в переходном состоянии реакции **TS**₇ один из пролинамидных фрагментов катализатора *S,S*-**10a** образует электрофильный иминиевый ион с α,β -еноном **40**, а другой – благоприятным образом ориентирует в пространстве молекулу 4-гидроксикумарина **39a** с помощью водородных связей с участием аминной и амидной групп.

Схема 16.



Енаминный тип катализа реакций Михаэля реализуется в разработанных Фэном с соавт. [78] асимметрических реакциях циклоалканонов **34** с α -нитроалкенами **73**, катализируемых бис-амидами *S,S*-**11a**, *R,R*-**11a** и *R,R*-**12a**, содержащими структурные фрагменты 1,2-дифенилэтилендиамина и α -аминокислот, в частности, (*S*)-пролина или (*S*)-фенилглицина (Схема 17). В данном случае кетон **34** образует енамин с одной из аминогрупп катализатора, а другой аминоксидный фрагмент активирует нитроалкен **73**, образуя водородные связи с атомами кислорода нитрогруппы (схема 17, **TS₈**). Наибольшие значения выхода син-аддуктов **74**, а также диастерео- и энантио-селективности реакций наблюдаются при катализе солью бис-амида (*S*)-фенилглицина *R,R*-**12a** с *p*-TsOH (1:1), протонирующей одну из аминогрупп катализатора и придающей ей способность образовывать водородные связи с акцепторной компонентой. Добавление в систему двух эквивалентов *p*-TsOH приводит к протонированию второй аминогруппы и полностью дезактивирует катализатор, лишая его возможности формировать необходимые для реализации каталитического процесса енаминные интермедиаты с кетоном **34**. Не имеющий амидных групп (*R,R*)-дифенилэтилендиамин **2a** не катализирует реакцию Михаэля между соединениями **34** и **73** в изученных условиях, что указывает на важную роль этих групп в активации нитроалкена. Наряду с циклоалканами, к β -нитростиролу в предложенных условиях присоединяется и ацетон, однако энантиоселективность реакции в этом случае заметно ниже (ee 73%).

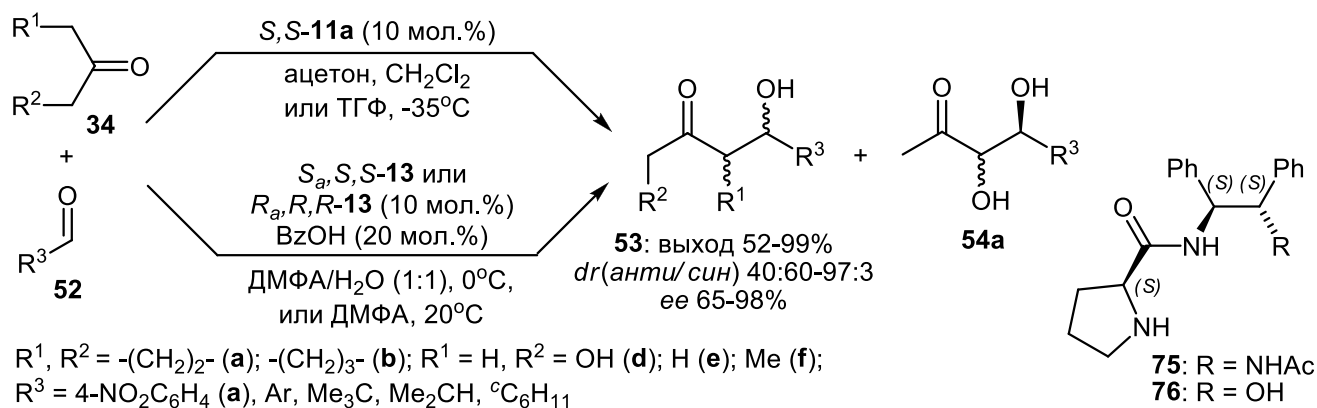
Схема 17.



б. Альдольные реакции

Наиболее широко C_2 -симметричные амиды α -аминокислот применяются как органокатализаторы асимметрических альдольных реакций. Чжао с соавт. [13] обнаружили, что C_2 -симметричные бис-пролинамиды **8**, *S,S*-**11a** и *R,R*-**11a** эффективно катализируют асимметрические кросс-альдольные реакции альдегидов **52** с ацетоном **34e** в среде избытка последнего (Схема 18). Наилучшим катализатором оказалось соединение *S,S*-**11a**, в присутствии которого соответствующие альдоли **53e** ($R^1 = R^2 = \text{H}$) образуются при -35°C с *ee* 82–98%. По активности катализатор *S,S*-**11a** существенно превосходит не имеющие аксиальной симметрии аналоги **75** и **76**, что указывает на участие в каталитическом процессе обоих пролинамидных фрагментов. Наряду с ацетоном, в катализируемые бис-амидом *S,S*-**11a** реакции с 4-нитробензальдегидом **52a** вступают циклоалканоны **34a** и **34b** и гидроксиацетон **34d**, эти реакции проводят в инертных органических растворителях (CH_2Cl_2 или ТГФ). Диастереомерный состав циклических альдолей **53a** и **53b** ($R^1 - R^2 = -(\text{CH}_2)_n-$) зависит от кетона: в случае циклопентанона **34a** преобладает *син*-изомер (*dr* 60:40), а циклогексанон **34b** дает *анти*-альдоль **53b** с очень высокой диастереоселективностью (*dr* 97:3). Гидроксиацетон **34d** образует смесь альдолей линейного **53d** и разветвленного строения **54a** (*rr* 50:38) с *ee* 97% и 66%, соответственно.

Схема 18.



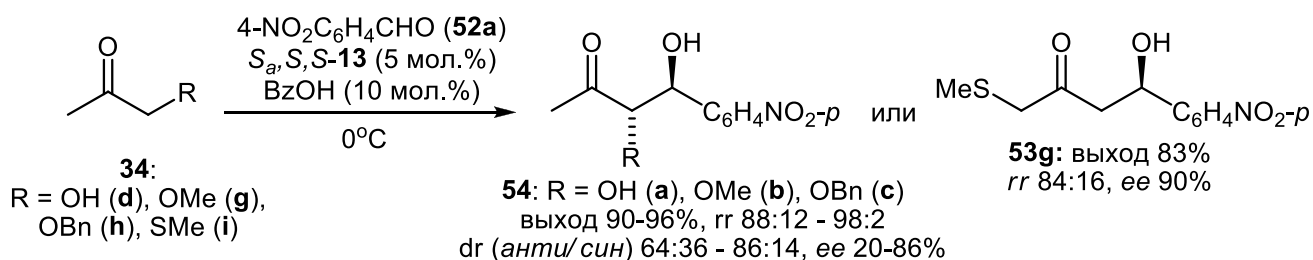
Нахера с сотр. [79] синтезировали и протестировали в асимметрических альдольных реакциях между соединениями **34e** и **52a** C₂-симметричные амиды пролина *R_a,S,S*-**13**, *S_a,S,S*-**13** и *R_a,R,R*-**13**, содержащие бинафтильные структурные фрагменты. Оказалось, что наибольшей активностью обладают энантиомеры *S_a,S,S*-**13** и *R_a,R,R*-**13** (Схема 18). При катализе диастереомерными (*S*)-пролинамидами (*R_a,S,S*-**13**, *S_a,S,S*-**13**) с различной абсолютной конфигурацией бинафтильного фрагмента образовывался один и тот же (*S*)-энантиомер альдоля **53e**, а в присутствии производного (*R*)-пролинамида *R_a,R,R*-**12** – его антипод *ent*-**53e**, имеющий (*R*)-конфигурацию стереоцентра. Эти, подтвержденные затем другими группами исследователей, [80,81] данные свидетельствуют о том, что стереохимический результат реакции определяется конфигурацией пролинового фрагмента, а бинафтильная группа играет вспомогательную, хотя и важную, роль в переходном состоянии реакции. Так, катализируемые C₂-симметричными соединениями **13** и **11** [13] альдольные реакции, как правило, идут с большей скоростью, а в ряде случаев (хотя и не всегда) [80] и энантиоселективностью, чем соответствующие реакции, катализируемые пролином или бис-пролинамидами с ахиральными спейсерными группами. [81] Хорошие результаты дало проведение каталитических альдольных реакций в водном ДМФА (1:1), при этом вода, как оказалось, увеличивает скорость альдолизации. В найденных условиях в реакции с кетонами **34b**, **34e** и **34f** вступали различные альдегиды, давая соответствующие альдоли **53** с хорошими выходами и энантиомерным избытком до 95%. Катализатор *S_a,S,S*-**13** можно регенерировать и повторно вводить в реакцию без значительно уменьшения выхода и энантиомерной чистоты продукта. К сожалению, процедура регенерации (подкисление реакционной массы, экстракция продукта, нейтрализация водного раствора, экстракция и последующая кристаллизация

катализатора) довольно сложна и, по-видимому, сопровождается существенной потерей массы катализатора.

Катализируемая S_a,S,S -**13** асимметрическая альдольная реакция между соединениями **34e** и **52a** существенно ускоряется при добавлении кислоты Бренстеда (BzOH). Энантиоселективность процесса при этом остается на прежнем уровне. [82] Наблюдаемый эффект, по-видимому, объясняется благоприятным влиянием кислоты на ключевые стадии каталитического цикла, в том числе стадии образования енамина **En** и гидролиза цвиттер-иона **C**, приводящего к высвобождению катализатора (см. схему 7).

На регионаправленность катализируемых C_2 -симметричными бис-пролинамидами асимметрических альдольных реакций влияют строение реагентов и условия проведения реакций. Так, гидроксиацетон **34d** и его эфиры **34g,h** образуют с альдегидом **52a** при катализе системой S_a,S,S -**13** (5 мол.%) / BzOH (10 мол.%) в отсутствие растворителя производные 1,2-диолов **54a-c** (схема 19). [83] Однако, аналогичная реакция метилтиоацетона **34i** с **52a** протекает в этих условиях по другому пути, давая альдоль **53g** с 1,4-расположением гидроксильной и метилтиогрупп. Продукты **54b** и **54c** имели высокую энантиомерную чистоту, но в случае диола **54a** она не превышала 20%. Повысить значение *ee* альдоля **54a** до 85% удалось, проведя реакцию в полярном растворителе (ДМСО). [84] И здесь авторам удалось регенерировать катализатор S_a,S,S -**13** из реакционной массы и использовать его в альдольной реакции повторно.

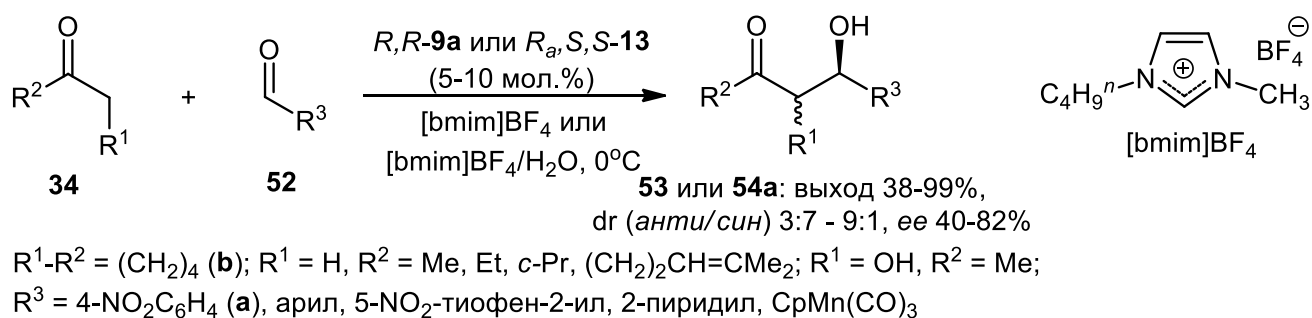
Схема 19.



Злотин с сотр. [85] обнаружили, что в среде полярных ионных жидкостей (ИЖ) (в частности, тетрафторбората 1-бутил-3-метилимидазолия [bmim]BF₄) катализируемые бис-пролинамидом R,R -**9a** асимметрические альдольные реакции кетонов **34** с альдегидами **52** идут с большей скоростью, чем соответствующие реакции в присутствии (*S*)-пролина, при сохранении энантиоселективности (Схема 20). Кроме того, значительно упрощается рециклизация катализатора, который остается в растворе

ИЖ после экстракции продукта диэтиловым эфиром и может быть использован вновь. Весьма перспективным оказалось проведение катализируемых бис-(S)-пролинамидами *R,R*-**9a** или *R_a,S,S*-**13** альдольных реакций в бинарных системах ИЖ – вода, [86] в которых еще более возрастала скорость реакций (аналогичный эффект наблюдался при использовании водных органических растворителей) [79] и сокращался расход ИЖ. Как оказалось, соотношение ИЖ – вода влияет на энантиоселективность реакции циклогексанона **34b** с альдегидом **52a**, которая минимальна (*ee* 25-35%) при содержании воды 20-25 об.% и имеет локальный максимум (*ee* 80-82%) при 50 об.%. При этом в точке максимума значения *ee* продукта не уступают показателям соответствующих реакций в безводной ИЖ. Кроме того, в системах ИЖ – вода увеличивается срок службы катализатора (в безводной ИЖ – 3 цикла, в водной – 5 циклов).

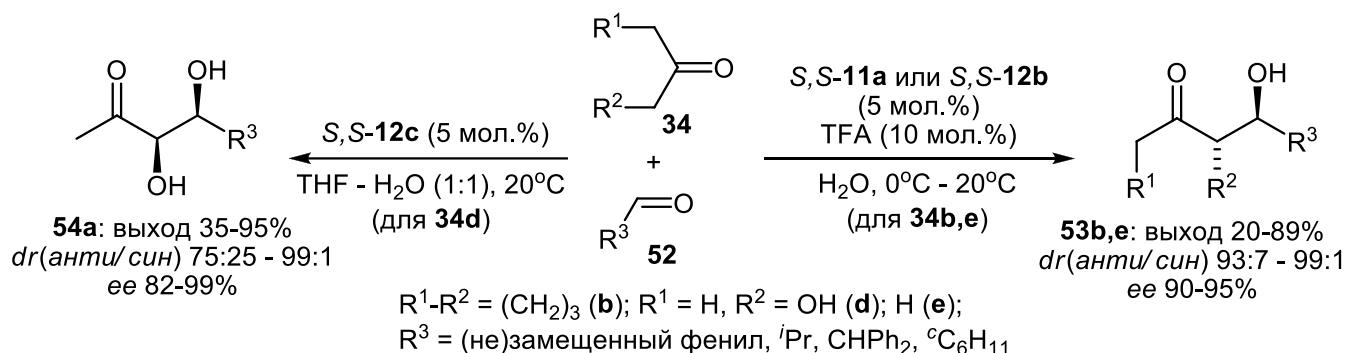
Схема 20.



Бис-пролинамид *S,S*-**11a** и бис-валинамид *S,S*-**12b** катализируют асимметрические альдольные реакции в воде даже в отсутствие со-растворителя. В этих условиях циклогексанон **34b** и ацетон **34e** образуют с альдегидами **52** *анти*-изомеры альдолей **53** с весьма высокой диастерео- (*dr* до 99:1) и энантиоселективностью (*ee* до 95%). Добавки кислоты Льюиса ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$) или Бренстеда (TFA) повышают активность катализаторов, особенно соединения *S,S*-**11a** (Схема 21). [87] В присутствии модифицированного силилоксигруппами бисамида серина *S,S*-**12c** гидроксиацетон **34d** взаимодействует с альдегидами **52**, давая *син*-диолы **54a**. Оптимальным растворителем для этой реакции является водный ТГФ, в котором диастерео- и энантиомерная чистота продуктов **54a** достигает, соответственно, 99:1 *dr* и 99% *ee*. К сожалению, для достижения приемлемых выходов продуктов **54a** (35-95%) требуется значительный избыток кетона-донора, что уменьшает синтетическую ценность метода. В водной среде, как и в органических растворителях, асимметрические альдольные реакции протекают через стадию

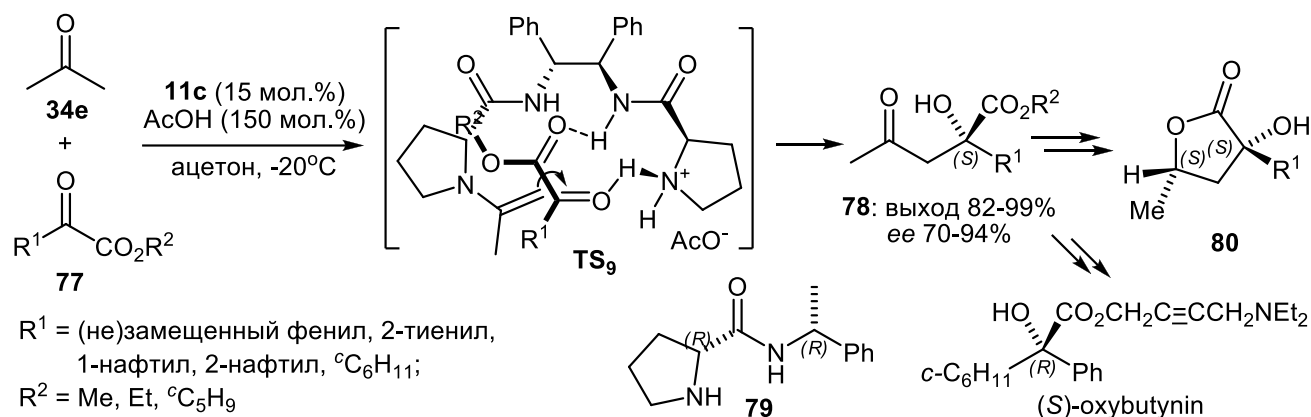
образования енаминных интермедиаты **En** (см. схему 7), которые были зафиксированы методом масс-спектрометрии ESI-MS.

Схема 21.



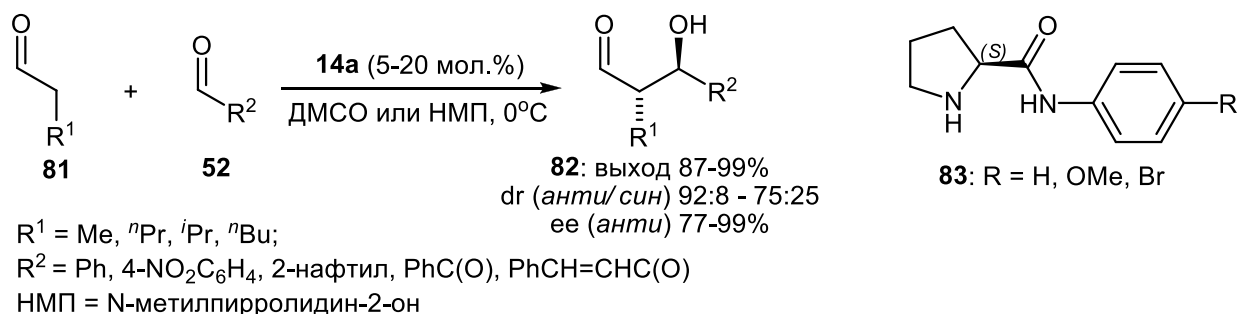
C_2 -Симметричные амиды α -аминокислот способны катализировать асимметрические кросс-альдольные реакции между двумя кетонами. Фэн с соавт. [88] обнаружили, что в присутствии бис-пролинамида **11c** ацетон **34e** образует с α -кетозэфирами **77** α -гидрокси- γ -кетозэфиры **78**, содержащие в качестве стереоцентра четвертичный атом углерода, имеющий (*S*)-конфигурацию. В оптимальных условиях (-20°C , со-катализатор AcOH) альдоли **78** образуются с выходами 82-99% и энантиомерным избытком до 94% (Схема 22). Аналогично построенные бис-амиды **9a**, **11a,b** и **12a** оказались менее активными и (или) селективными катализаторами изученной реакции. Интересно отметить, что при катализе *N*-(1-фенилэтил)пролинамидом **79**, содержащим лишь один из двух C_2 -симметричных структурных фрагментов катализатора **11c**, выход и *ee* альдоля **78** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$) уменьшаются до 32% и 11%, соответственно, что указывает на согласованное действие пролинамидных фрагментов. В предполагаемом переходном состоянии реакции **TS₉** один из пирролидиновых циклов катализатора **11c** образует с молекулой ацетона **34e** енамин, а второй, протонированный кислотой, пролинамидный фрагмент координируется с α -кетозэфиром **77** с помощью водородных связей. Разработанный метод можно использовать для синтеза полифункциональных хиральных биологически активных веществ, содержащих четвертичные стереоцентры, в том числе присутствующих в ряде природных соединений производных α -гидрокси- γ -бутиролактона **80**, [89-93] и наиболее активного (*S*)-энантиомера антагониста мускариновых рецепторов оксибутина. [94,95]

Схема 22.



С₂-Симметричные бис-пролинамиды **10a**, **14a** и **14b** катализируют асимметрические кросс-альдольные реакции между двумя альдегидами (Схема 23). [96] Наилучшие результаты в реакциях кросс-альдолизации альдегидов **52** и **81** дало применение производного пара-фенилендиамина **14a**, в присутствии которого *анти*-альдоли **82** образовывались с высоким выходом и энантиоселективностью (ee до 99%). Реакции протекают и при катализе не имеющими аксиальной симметрии анилидами пролина **83**, однако их диастереоселективность в этом случае была несколько ниже.

Схема 23.

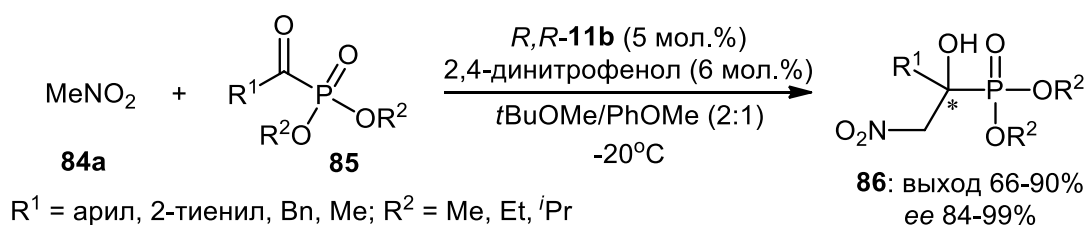


в. Другие реакции

Фэн и Ху с соавт. [97] обнаружили, что С₂-симметричные производные (S)-пипеколиновой кислоты **8b**, *R,R*-**9b**, *S,S*-**11b** и *R,R*-**11b**, содержащие различные спейсерные группы, в отличие от пролинового аналога *R,R*-**11a**, весьма эффективно катализируют нитроальдольную реакцию (реакцию Анри) нитрометана **84a** с α-кетофосфонатами **85**, приводящую к α-гидрокси-β-нитрофосфонатам **86** (Схема 24). Максимальные значения выхода (66-90%) и энантиомерного избытка (84-99%) продуктов **86**, имеющих по данным PCA (*R*)-конфигурацию формируемых стереоцентров, были достигнуты в присутствии каталитической системы *R,R*-**11b** – 2,4-

динитрофенол и проведении реакции в бинарной системе растворителей *t*BuOMe/PhOMe при температуре -20°C. Образование в этой реакции иминиевого иона с участием аминокатализатора *R,R*-**11b** и кетона **85**, содержащего в α-положении к кетогруппе мощный электроноакцепторный заместитель, представляется маловероятным. Квантово-химические расчеты позволяют предположить, что в данном случае в переходном состоянии реализуется другой сценарий: протонированный кислотной добавкой пиперидиновый фрагмент C₂-симметричной молекулы *R,R*-**11b** активирует α-кетофосфонат **86**, образуя с ним водородную связь, в то время как второй пиперидиновый фрагмент депротонирует нитрометан и стабилизирует образующийся нитронат-анион.

Схема 24.



1.3. Заключение

Таким образом, C₂-симметричные хиральные диамины и их производные, обладающие свойствами кислот и оснований, способны катализировать асимметрические реакции различных типов, приводящие к энантиоселективному образованию ценных хиральных соединений. Достоинствами этих катализаторов являются относительная простота их синтеза (по сравнению с несимметричными бифункциональными катализаторами), химическая устойчивость, и связанная с этим возможность масштабирования каталитических реакций. В их присутствии некоторые асимметрические реакции (альдольные, Михаэля и др.) можно успешно проводить в водной среде, в которой ферменты – прототипы органокализаторов катализируют ферментативные реакции в природе, что создает предпосылки для разработки новых экологически чистых технологий энантиоселективного получения практически важных соединений и материалов. Область применения C₂-симметричных органокализаторов в асимметрическом синтезе может быть значительно расширена за счет вариации активных центров и спейсерных групп. При этом, функции химически идентичных

функциональных групп в C_2 -симметричных органокализаторах можно направленно дифференцировать, «настраивая» их под конкретные каталитические процессы, с помощью различных со-катализаторов, в том числе кислот и оснований.

Поскольку синтез C_2 -симметричных органокализаторов, содержащих в своем составе до шести стереоцентров, требует использования нескольких энантиомерно чистых исходных соединений, цена которых (особенно, в случае не содержащихся в природе энантиомеров) пока велика, крайне желательной является регенерация ценных катализаторов, которую часто не удается осуществить без использования весьма трудоемких хроматографических методов. Мы предположили, что проблемы очистки энантиомерно обогащенных продуктов асимметрических реакций и регенерации ценных хиральных катализаторов могут быть решены путем модификации обоих C_2 -симметричных фрагментов катализаторов ионными группами, в частности, катионами имидазолия и фторсодержащими неорганическими анионами, входящими в состав большинства широко применяемых в последние годы в органическом синтезе ионных жидкостей. Такие группы должны существенно уменьшить растворимость катализаторов в органических растворителях и облегчить их отделение от продуктов. Кроме того, мы полагали, что варьируя строение катиона и аниона, можно будет в более широких пределах оптимизировать каталитические свойства и фазовый состав полученных гибридных систем, добиваясь максимальной скорости и селективности каталитических реакций. Таким путем мы, в частности, надеялись создать устойчивые и экологически привлекательные каталитические системы «многоразового использования», способные эффективно катализировать асимметрические асимметричные альдольные реакции в отсутствие органических растворителей и, прежде всего, в водной среде, то есть в условиях, в которых аналогичные реакции протекают в природе под действием ферментов «альдолаз».

Таким образом, целью диссертационной работы явился синтез нового типа регенерируемых C_2 -симметричных органокализаторов на основе бис-пролинамидов, модифицированных ионными группами (фрагментами ионных жидкостей) и изучение их каталитических свойств и способности к регенерации в асимметрических кросс-альдольных реакциях между карбонильными соединениями различных типов в водной среде и в среде реагентов.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Синтез C_2 -симметричных бис-пролинамидов, модифицированных ионными группами

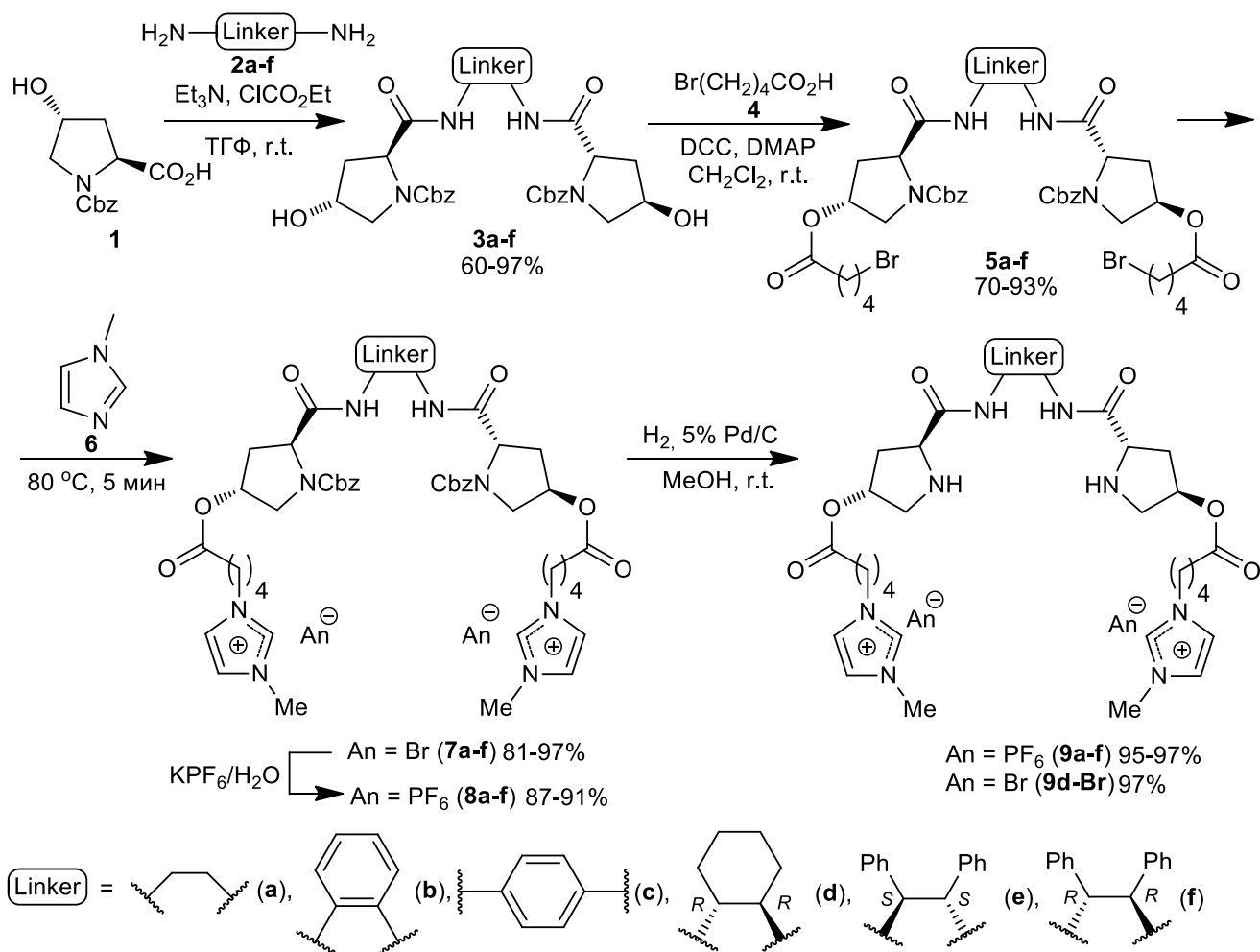
Базовыми структурными блоками для построения активных центров целевых C_2 -симметричных бис-пролинамидов послужили природная аминокислота (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролин и C_2 -симметричные диамины, в том числе ахиральные 1,2-диаминоэтан, 1,2-фенилендиамин, 1,4-фенилендиамин, и хиральные (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексан, (1*S*,2*S*)-1,2-дифенилэтилендиамин и (1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтилендиамин. Вводя в структуру катализатора спейсерные группы, различающиеся электронными (соединения алифатического, ароматического и жирноароматического рядов) и пространственными характеристиками, мы хотели понять, как последние влияют на каталитические свойства, уровень стереоиндукции и возможность многократного повторного использования полученных катализаторов. Стратегия синтеза катализаторов включала взаимодействие защищенной по аминогруппе аминокислоты **1** с диаминами **2** и «пришивку» катионов 1-метил-имидазолия к гидроксильным группам образующихся диамидов. При этом роль химических «нитей», играли производные бифункциональной 4-бромпентановой кислоты, которые прикреплялись одним концом к пирролидиновым циклам катализатора с помощью сложноэфирных групп, а другим – к катионам 1-метилимидазолия с помощью связей C-N, образующихся в результате реакций N-алкилирования. В качестве противоионов были использованы анионы PF_6^- , которые благодаря своим гидрофобным свойствам препятствовали растворению гибридных катализаторов в воде, обеспечивая гетерогенные условия процессов и способствуя повышению энантиоселективности каталитических реакций [52].

Разработанная нами схема синтеза гибридных C_2 -симметричных органокатализаторов **9** (схема 1) включает взаимодействие (2*S*,4*R*)-N-бензилоксикарбонилгидроксипролина **1** (полученного взаимодействием бензилхлорформиата с (2*S*,4*R*)-гидроксипролином) с соответствующим диаминном **2**. Амидирование легко протекало в ТГФ в присутствии системы $Et_3N - ClCO_2Et$, давая бис-амиды **3**, не требующие дополнительной очистки, с выходами 60-97%. Далее их

превращали под действием 5-бромпентановой кислоты **4** в присутствии DCC и DMAP в соответствующие бис-бромэфиры **5**. Этерификация проходила с высокими выходами (70-93%). Образующиеся бис-бромэфиры **5** отделяли от следов дициклогексилмочевины с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и вовлекали в реакции с избытком 1-метил-1*H*-имидазола **6**, приводящие к соответствующим бромидам **7** с выходами 83-97%. Анионы брома в продуктах алкилирования **7** заменяли на анионы PF_6^- действием водного KPF_6 . Образующиеся при этом гексафторфосфаты **8** выпадали в осадок и легко отделялись от реакционной массы фильтрованием (выходы 87-93%). Синтетическую последовательность завершали депротекцией соединений **8** каталитическим (H_2 , Pd/C) гидрогенолизом. Суммарные выходы продуктов **9** в расчете на N-защищенный 4-гидроксипролин **1** составляют 38-63%.

Все промежуточные соединения и продукты **9** охарактеризованы данными ЯМР (^1H , ^{13}C) и ИК-спектроскопии, масс-спектроскопии высокого разрешения (HR-MS), элементным анализом, величинами углов оптического вращения. Температуры плавления продуктов **9** не превышают 110 °C, что позволяет рассматривать их как ионные жидкости. Растворимость полученных соединений в воде зависит от типа противоиона: бромид **9d-Br** растворим в воде при комнатной температуре, в то время как гексафторфосфаты **9a-f** образуют с водой суспензии.

Схема 1. Синтез C₂-симметричных пролинамидов 9a-f



2.2. Каталитические свойства C₂-симметричных бис-пролинамидов, модифицированных ионными группами, в асимметрических альдольных реакциях кетонов с (гетеро)ароматическими альдегидами в водной среде

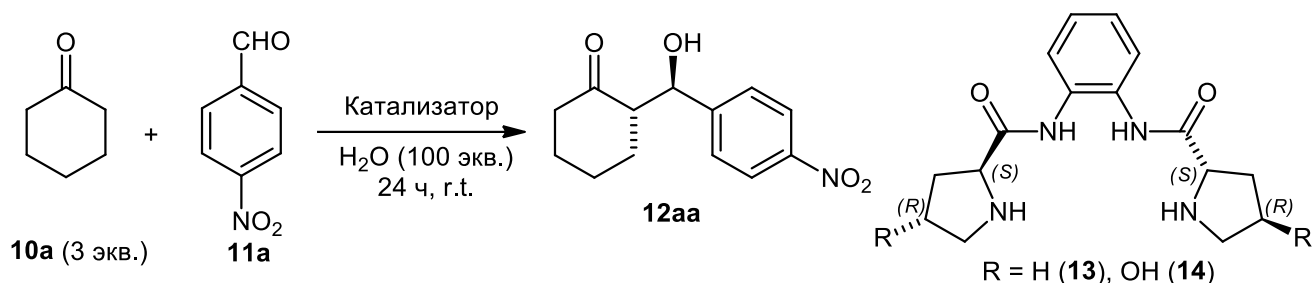
Прежде всего, мы решили экспериментальным путем получить ответы на следующие принципиальные вопросы:

1. Способны ли синтезированные гибридные органо-неорганические системы катализировать асимметрические альдольные реакции в водной среде?
2. Как влияет строение полученных C₂-симметричных катализаторов на скорость и селективность таких реакций и на устойчивость катализаторов в предложенных условиях?

2.2.1. Асимметричные альдольные реакции, катализируемые бис-пролинамидами **9a-c**, не содержащими стереоцентров в линкерных группах

Активность и селективность каталитического действия соединений **9a-c**, не содержащих стереоцентров в линкерных группах, была изучена в модельной реакции между циклогексаноном **10a** (3 экв.) и 4-нитробензальдегидом **11a**. Реакцию проводили в воде (100 экв. по отношению к **11a**) в течение 24 ч при комнатной температуре, загрузка катализаторов составляла 10 мол. % (Табл. 1). Во всех случаях основным продуктом реакций по данным ^1H ЯМР был *анти*-альдоль **12aa**. Конверсия исходных соединений в изученных условиях приближалась к количественной (>99%), а показатели диастереомерной (*анти/син* 92:8 – 95:5) и энантиомерной (*ee* 95-96 %) чистоты продукта **12aa** значительно превосходили значения, достигнутые ранее в присутствии аналогов **13** и **14**, не содержащих ионных групп (оп. 6, 7). Количество воды практически не влияет на энантиоселективность органокатализатора **9c**, однако, диастереоселективность при уменьшении содержания воды в каталитической системе до 50 экв. и при проведении реакции без ее добавления несколько снижается (оп. 4, 5).

Таблица 1. Катализируемые **9a-c** асимметрические альдольные реакции между циклогексаноном **10a** и 4-нитробензальдегидом **11a** в присутствии воды.



№	Катализатор, мол. %	Конв., %	<i>dr</i> (<i>анти/син</i>)	<i>ee</i> (<i>анти</i>), %
1	9a (10)	99	92:8	95
2	9b (10)	99	93:7	96
3	9c (10)	99	95:5	96
4 ^a	9c (10)	99	91:9	97
5 ^b	9c (10)	98	89:11	96
6 ^c	13 (5)	92	78:22	71
7 ^c	14 (5)	90	72:28	77

^a 50 экв. воды в каталитической системе. ^b без добавления воды. ^c По данным [98].

Критерием выбора наиболее перспективного катализатора послужила его способность к повторному использованию в модельной реакции между **10a** и **11a** в

водной среде (Табл. 2). После завершения реакции продукт **12aa** экстрагировали Et₂O, к оставшейся суспензии катализатора в воде добавляли новые порции реагентов и процесс повторяли. Наиболее устойчивым к регенерации оказался катализатор **9c** с 1,4-фенилендиаминовым фрагментом, который был повторно использован не менее 15 раз без уменьшения его активности и селективности реакции. Активность регенерированных катализаторов **9a** и **9b** начинала уменьшаться уже после третьего и шестого цикла соответственно, и в каждом последующем цикле конверсия заметно снижалась.

Таблица 2. Повторное использование катализаторов **9a-c** (10 мол. %) в модельной реакции между соединениями **10a** и **11a** в присутствии воды.

Цикл	9a			9b			9c		
	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %
1	99	92:8	95	99	93:7	96	99	95:5	96
2	95	92:8	95	97	93:7	95	99	96:4	96
3	95	92:8	94	98	93:7	95	99	96:4	96
4	91	92:8	95	98	93:7	93	99	95:5	96
5	87	93:7	94	99	93:7	94	99	94:6	95
6	84	93:7	94	94	94:6	94	99	94:6	96
7	80	92:8	91	90	94:6	94	98	94:6	96
8	76	92:8	92	82	93:7	94	98	94:6	96
9	74	92:8	92	74	95:5	94	96	93:7	95
10	72	91:9	92	66	93:7	94	93	94:6	96
11	-	-	-	63	93:7	94	91	94:6	95
12	-	-	-	60	94:6	94	91	94:6	96
13	-	-	-	54	94:6	93	91	94:6	96
14	-	-	-	50	92:8	94	91	93:7	96
15	-	-	-	47	92:8	94	90	93:7	96

Далее мы оценили область применения катализатора **9c** в асимметрических кросс-альдольных реакциях между различными кетонами **10** и альдегидами **11** в присутствии воды (Табл. 3). Оказалось, что в присутствии катализатора **9c** (10 мол. %) циклогексанон **10a** образует с (гетеро)ароматическими альдегидами **11a-h** соответствующие альдоли **12aa-ah** с высокой диастерео- (*анти/син* 84:5 – 95:5) и энантиоселективностью (86-98 % *ee*) (Табл. 3, оп. 1-8). Скорость реакции зависит от структуры альдегида. Так, для достижения высоких значений конверсии и выхода альдоля **12ag**, реакцию циклогексанона **10a** с тиофен-2-карбальдегидом **11g** необходимо проводить при повышенной температуре (50 °C) (оп. 7). В то же время в реакции кетона **10a** с 5-нитротиофен-2-карбальдегидом **11h** количественная конверсия достигается уже при

комнатной температуре в присутствии лишь 1 мол. % катализатора **9c** (оп. 8). По данным ^1H ЯМР, реакция 4-метилциклогексанона **10b** с 4-нитробензальдегидом **11a** протекает стереоселективно по отношению к стереоцентру С-4, приводя к (2*S*,4*S*)-2-[(*R*)-гидрокси(4-нитрофенил)метил]-4-метилциклогексанона **12ba** (оп. 9). Особенностью реакции цикlopentanона **10c** с альдегидом **11a** является то, что ее основным продуктом, в отличие от соответствующей реакции с участием циклогексанона **10a**, оказывается *син*-альдоль **12ca** (оп. 10). В случае ацетона **10d** и других линейных метилкетонов **10i-g** из альдегида **11a** региоселективно образуются *изо*-альдоли **12da–12ga** – продукты присоединения по метильной группе кетона (оп. 11-14), однако энантиоселективность этих реакций (*ee* 30-51%) была существенно ниже, чем в случае циклических кетонов.

Таблица 3. Область применения катализатора **9c** в кросс-альдольных реакциях между кетонами **10** и альдегидами **11** в присутствии воды.

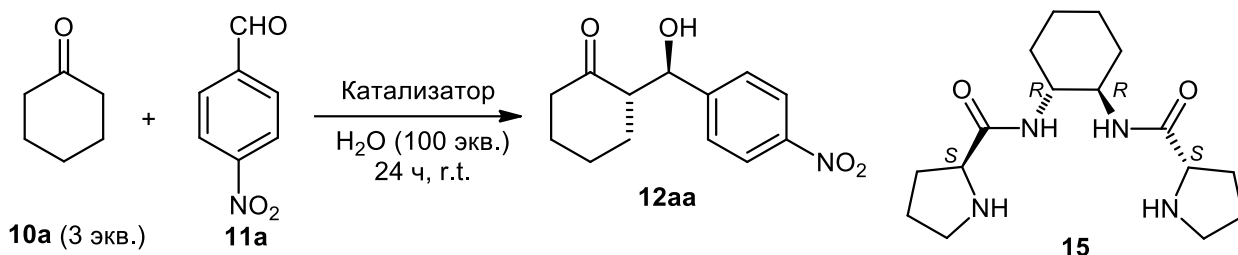
№	R ¹ , R ² (10)	R ³ (11)	12	Конв., %	<i>dr</i> , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , %
1	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	aa	99	95:5	96
2	–(CH ₂) ₃ – (a)	C ₆ H ₅ (b)	ab	96	92:8	94
3	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-NCC ₆ H ₄ (c)	ac	99	95:5	97
4	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ (d)	ad	99	94:6	95
5	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-HOCC ₆ H ₄ (e)	ae	57	93:7	92
6	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-пиридил (f)	af	99	92:8	98
7 ^a	–(CH ₂) ₃ – (a)	2- тиенил (g)	ag	92	86:14	88
8 ^b	–(CH ₂) ₃ – (a)	5-O ₂ N-2-тиенил (h)	ah	99	84:16	86
9	–CH ₂ CH(Me)CH ₂ –(b)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ba	99	88:12	98
10 ^b	–(CH ₂) ₂ – (c)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ca	84	38:62	90 (76) ^c
11	H, H (d)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	da	99	–	51
12	Et, H (e)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ea	99	–	46
13 ^d	Bn, H (f)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	fa	72	–	46
14 ^d	3-MeO-4-HO-C ₆ H ₃ CH ₂ , H (g)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ga	67	–	30

^a Реакцию проводили при 50 °С. ^b Загрузка катализатора **9c** 1 мол. %. ^c Данные для *син*-альдоля. ^d Время проведения реакции 48 ч.

2.2.2. Асимметричные альдольные реакции, катализируемые бис-пролинамидами **9d-f**, содержащими стереоцентры в линкерных группах

Известно, что асимметрические альдольные реакции, катализируемые C₂-симметричными пролинамидами, содержащими структурные фрагменты хиральных диаминов [13] в некоторых случаях идут с большей скоростью и энантиоселективностью, чем соответствующие реакции, катализируемые бис-пролинамидами с ахиральными спейсерными группами [81]. Поэтому мы изучили синтезированные нами C₂-симметричные органокатализаторы **9d-f**, содержащие структурные фрагменты (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана, (*S,S*)-1,2-дифенилэтилендиамина и (*R,R*)-1,2-дифенилэтилендиамина, в модельной асимметрической альдольной реакции циклогексанона **10a** (3 экв.) с 4-нитробензальдегидом **11a** в присутствии воды (Табл. 4). В присутствии катализаторов **9d-f**, как и при катализе соединениями **9a-c** с ахиральными линкерными группами, преимущественно получался *анти*-альдоль **12aa**, при этом конверсия (>99%) и диастереоселективность реакции (*анти/син* 87:13 – 90:10) были весьма высокими. Важно, что энантиоселективность асимметрических реакций, катализируемых амидами **9d-f** (*ee* 92-98%) оказалась значительно выше, чем при использовании аналогично построенного катализатора **15**, не содержащего ионных групп (оп. 7), что доказывает важную роль ионных взаимодействий в процессе асимметрической индукции. Наибольшая энантиоселективность (*ee* 98%) модельной реакции, несколько превышающая уровень стереоиндукции катализатора **9c** (*ee* 96%), была достигнута в присутствии диамида циклогексанового ряда **9d**. Водорастворимый бромид **9d-Br** был менее активен (конверсия 48%), чем гидрофобный гексафторфосфат **9d** (конверсия >99%) и, следовательно, гетерогенные условия являются оптимальными для каталитических асимметрических альдольных реакций в присутствии воды. Уменьшение загрузки катализатора **9d** до 5 мол. % и проведение модельной реакции при 0°C приводят к уменьшению выхода продукта **12aa** (оп. 3 и 4).

Таблица 4. Катализируемые **9d-f** асимметрические альдольные реакции между циклогексаноном **10a** и 4-нитробензальдегидом **11a** в присутствии воды.



№	Катализатор, мол. %	Конверсия, %	12aa , <i>dr</i> (анти/син)	12aa , <i>ee</i> (анти), %
1	9d (10)	99	90:10	98
2	9d-Br (10)	48	84:16	97
3	9d (5)	78	91:9	98
4 ^a	9d (10)	72	92:8	98
5	9e (10)	99	88:12	92
6	9f (10)	99	87:13	92
7 ^b	16 (10)	98	83:17	56

^a Реакцию проводили при 0 °С. ^b Данные из статьи [86].

Как и бис-амиды **9a-c**, катализаторы **9d** и **9e** легко отделяются от продукта **12aa** в процессе обработки реакционной массы и могут быть использованы многократно (не менее 10 раз) (Табл. 5). При этом активность катализаторов остается на прежнем уровне, а диастереоселективность реакции и энантиомерный избыток альдоля **12aa** даже возрастают (с 92% *ee* в первом цикле до 99% в 7-10 циклах). В настоящее время мы не можем однозначно объяснить причину этого явления. Возможно, повышение стереоселективности и уровня асимметрической индукции вызвано в данном случае уменьшением массы катализатора в результате постепенного перехода катализатора **9e**, содержащего два липофильных ароматических кольца, в органический раствор при экстракции продукта и связанным с этим повышением однородности структуры ассоциатов катализатора с реагентами в переходном состоянии реакции. Химическая устойчивость катализаторов при их длительной работе доказана идентичностью спектра ^1H ЯМР катализатора **9d**, отработавшего в альдольной реакции 10 циклов, спектру свежеприготовленного образца.

Таблица 5. Повторное использование катализаторов **9d** и **9e** (10 мол. %) в модельной реакции между соединениями **10a** и **11a** в присутствии воды.

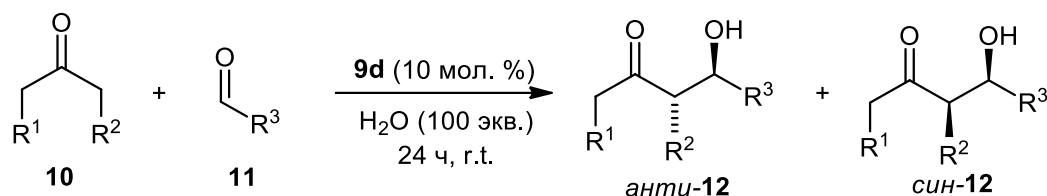
Цикл	9d			9e		
	Конв., %	<i>dr</i> (<i>анти/син</i>)	<i>ee</i> , %	Конв., %	<i>dr</i> (<i>анти/син</i>)	<i>ee</i> , %
1	99	90:10	99	99	88:12	92
2	99	91:9	98	99	89:11	94
3	99	90:10	99	98	90:10	96
4	98	90:10	99	98	90:10	96
5	98	90:10	99	97	90:10	97
6	99	90:10	98	97	91:9	98
7	98	90:10	99	97	91:9	99
8	98	92:8	98	97	92:8	99
9	98	93:7	99	96	92:8	99
10	98	92:8	99	96	93:7	99

Затем, мы изучили область применения катализатора **9d**, показавшего наилучшие результаты в модельной реакции (см. Табл. 4). Оказалось, что в его присутствии (10 мол. %) в асимметрические альдольные реакции в водной среде вступают циклические **10a,c,h-j** и линейные кетоны **10d,e,k,l**, а также ароматические и гетероароматические альдегиды **11** различного строения (Табл. 6). Продукты **12** катализируемых амидом **9d** реакций циклогексанона **10a** с ароматическими **11a,c,d,i-l** и гетероароматическими альдегидами **11f-h** характеризуются высокой диастерео- (*анти/син* до 99:1) и энантиомерной (до 99% *ee*) чистотой (оп. 1-10). В реакциях гетероциклических кетонов **10h,j** с 4-нитробензальдегидом **11a** также образуются преимущественно *анти*-альдоли **12ha** и **12ja**, однако диастерео- (*анти/син* $\leq$ 83:17) и энантиоселективность (*ee* 83-90%) этих реакций уступают соответствующим показателям реакции с участием **10a** (оп. 13, 15). Циклопентанон **10c** и тетрагидротиоперан-4-он **10i** взаимодействуют с 4-нитробензальдегидом **11a** в присутствии бис-амида **9d**, давая преимущественно *син*-альдоли **12ca** (*анти/син* 33:67) и **12ia** (*анти/син* 40:60) (оп. 12 и 14). В ряде случаев, например, в реакциях циклогексанона **10a** с 5-нитротиофен-2-карбальдегидом **11h** (оп. 6) и циклопентанона **10c** с 4-нитробензальдегидом **11a** (оп. 12), благодаря высокой активности катализатора **9d** его загрузка может быть уменьшена до 1 мол. %.

Под действием бис-амида **9d** на основе (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана в реакции с 4-нитробензальдегидом **11a** вступают ацетон **10d** и метилкетоны **10e,k,l** (Табл. 6, оп. 16-19). При этом, в зависимости от строения кетона, диастереонаправленность реакций может быть различной. В случае кетонов **10e,k** региоселективно образуются линейные

продукты альдолизации **12ea** и **12ka** с энантиоселективностью 40-63%, а метоксиацетон **10l** дает исключительно разветвленный альдоль **12la** (*dr анти/син* 78:22) с энантиомерным избытком 68%. Уровень асимметрической индукции в изученных реакциях зависит от строения спейсерной группы катализатора **9** и кетона-донора **10**: в реакции ацетона **10d** с 4-нитробензальдегидом **11a** он выше при катализе C₂-симметричным анилидом **9c** (для **9c** – *ee* 51%, для **9d** – *ee* 40%), а в аналогичной реакции с участием 2-пентанона **10e** – предпочтительным оказалось использование производного 1,2-диаминоциклогексана **9d** (для **9c** – *ee* 46%, для **9d** – *ee* 63%).

Таблица 6. Область применения катализатора **9d** в кросс-альдольных реакциях между кетонами **10** и альдегидами **11** в присутствии воды.



№	R ¹ , R ² (10)	R ³ (11)	12	Конв., %	<i>dr, анти/син</i>	<i>ee</i> , %
1	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	aa	>99	90:10	98
2	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-NCC ₆ H ₄ (c)	ac	99	90:10	99
3	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ (d)	ad	96	90:10	99
4	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-пиридил (f)	af	99	74:26	88
5 ^a	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-тиенил (g)	ag	89	86:14	86
6 ^b	–(CH ₂) ₃ – (a)	5-O ₂ N-2-тиенил (h)	ah	99	88:12	84
7	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-FC ₆ H ₄ (i)	ai	94	86:14	91
8	–(CH ₂) ₃ – (a)	C ₆ F ₅ (j)	aj	72	99:1	97
9	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-ClC ₆ H ₄ (k)	ak	79	93:7	93
10	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-нафтил (l)	al	63	89:11	92
11 ^c	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-фурил (m)	am	71	64:36	86
12 ^b	–(CH ₂) ₂ – (c)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ca	99	33:67	40 (80) ^d
13 ^a	–CH ₂ OCH ₂ – (h)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ha	65	83:17	90
14 ^c	–CH ₂ SCH ₂ – (i)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ia	96	40:60	81 (49) ^d
15 ^e	–CH ₂ N(CO ₂ Et)CH ₂ – (j)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ja	40	76:24	83
16	H, H (d)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	da	99	-	40
17 ^c	Et, H (e)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ea	73	-	63
18 ^e	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ , H (k)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ka	68	-	39
19	H, MeO (l)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	la	95	78:22	68

^a Время проведения реакции 72 ч. ^b Реакцию проводили в присутствии 1 мол. % катализатора **9d**. ^c Время проведения реакции 48 ч. ^d Данные для *син*-альдоля. ^e Реакцию проводили при 50°C.

Учитывая необычное поведение катализатора **9e** в модельной реакции, выразившееся в увеличении ее диастерео- и энантиоселективности с увеличением продолжительности работы катализатора, мы решили сравнить его с изомером **9f**,

содержащем (1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтилендиаминовую спейсерную группу (Табл. 7, данные для катализатора **9f** приведены в скобках). В реакциях с участием циклических кетонов **10a,b,j** (оп. 1-8) уровень стереоиндукции в присутствии катализаторов **9e** и **9f** был, как правило, весьма высок и близок показателям стереоселективности реакций, катализируемых соединениями **9c** и **9d** (ср. Таблицы 3 и 6). Интересно отметить, что, несмотря на различную конфигурацию стереоцентров в C₂-симметричных линкерных группах катализаторов **9e** и **9f**, образующиеся в ходе каталитических асимметрических реакций альдоли **12** имеют одинаковую абсолютную конфигурацию (по данным ВЭЖХ), что доказывает определяющую роль (*S*)-пролинамидных фрагментов катализаторов в енаминном асимметрическом катализе. (Абсолютная конфигурация альдоля **12aa** определена на основании соответствия измеренной величины оптического вращения ($[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 11.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃)) литературным данным для (2*S*,1'*R*)-2-[1'-гидрокси-1'-(4-нитрофенил)метил]циклогексан-1-она ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 12.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃)) [99], остальным продуктам **12** она приписана по аналогии). Из двух изомерных катализаторов, бис-амид **9e** отличался несколько более высокой активностью: в его присутствии в реакцию с циклогексаноном **10a** диастерео- и энантиселективно вступал (хотя и с невысоким выходом) даже такой малоактивный акцептор, как ванилин **11q**, содержащий две электронодонорные группы в ароматическом ядре (оп. 6).

Значительно лучшие, по сравнению с аналогами **9c** и **9d**, результаты дало применение бис-амида **9e** (10 мол. %) для сочетания метилкетонов **10e-g**, **10k** и **10m-o** с 4-нитробензальдегидом **12a** в присутствии воды (Табл. 7, оп. 10-16). При катализе соединением **9e** (10 мол. %) линейные альдоли **12** (продукты присоединения альдегида по метильной группе кетона) имели, как правило, более высокие значения *ee*, чем соответствующие продукты реакций, катализируемых бис-амидами **9c** и **9d**. Образование значительного количества изомерного разветвленного альдоля **12ma'** (*dr anti/син* 96/4) было зафиксировано лишь в случае бутан-2-она **10m**, содержащего у карбонильного атома углерода наряду с метильной группой сопоставимую с ней по объему этильную группу (оп. 10). Показатели конверсии уменьшались с увеличением алкильной цепи в метилкетонах **10d,e,k**, **m-o**, вероятно, из-за возрастания неблагоприятных стерических взаимодействий в переходном состоянии реакции **TS** (Рис. 1).

Рисунок 1. Предполагаемое переходное состояние **TS** асимметрических альдольных реакций метилкетонов **10d,e,k, m-o** с альдегидом **11a** (двойные стрелки обозначают стерическое отталкивание).

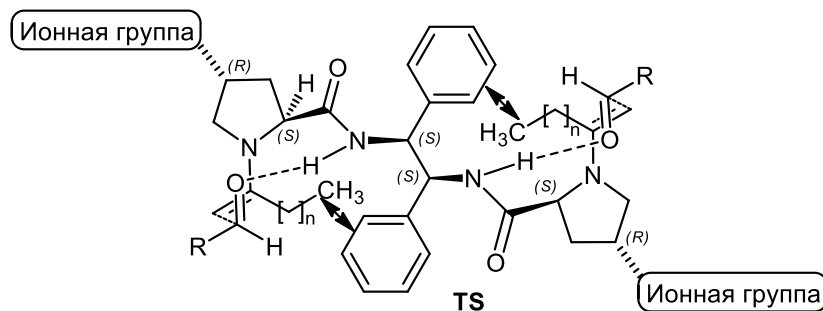
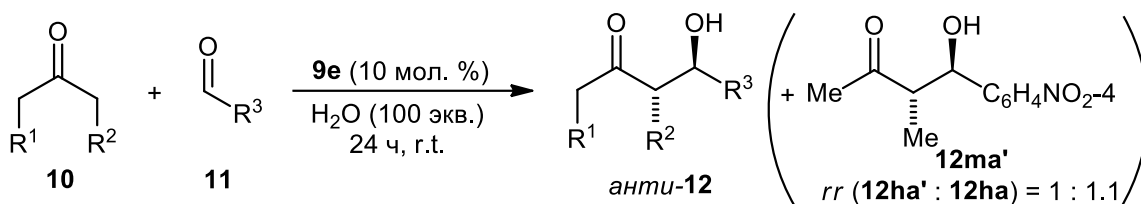


Таблица 7. Область применения катализаторов **9e** и **9f** в кросс-альдольных реакциях между кетонами **10** и альдегидами **11** в присутствии воды.



№	R ¹ , R ² (10)	R ³ (11)	12	Конв., %	dr, анту/син	ee, %
1	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	aa	99 (99 ^a)	88:12 (87:13 ^a)	92 (92 ^a)
2	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-ClC ₆ H ₄ (k)	ak	98	93:7	98
3	–(CH ₂) ₃ – (a)	2-FC ₆ H ₄ (n)	an	98	95:5	97
4	–(CH ₂) ₃ – (a)	4-BrC ₆ H ₄ (o)	ao	75	88:12	93
5	–(CH ₂) ₃ – (a)	3-HOC ₆ H ₄ (p)	ap	72	86:14	91
6	–(CH ₂) ₃ – (a)	3-MeO-4-HO-C ₆ H ₃ (q)	aq	21	80:20	93
7	–CH ₂ CH(Me)CH ₂ – (b)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ba	99 (97 ^a)	73:27 (70:30 ^a)	86 (96 ^a)
8	–CH ₂ N(CO ₂ Et)CH ₂ – (j)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ja	99 (99 ^a)	62:38 (49:51 ^a)	96 (94 ^a)
9	H, H (d)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	da	99 (99 ^a)	-	42 (40 ^a)
10	CH ₃ , H (m)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ma	51 ^b	-	58
			ma'	46 ^b	96:4	64
11	Et, H (e)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ea	80	-	70
12	<i>n</i> -C ₃ H ₇ , H (n)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	na	79	-	88
13	<i>n</i> -C ₄ H ₉ , H (o)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	oa	64 (91 ^a)	-	70 (62 ^a)
14	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ , H (k)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ka	23	-	61
15	Bn, H (f)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	fa	70	-	86
16	3-MeO-4-HO-C ₆ H ₃ CH ₂ , H (g)	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (a)	ga	66	-	73

^a Результаты катализа соединением **9f**. ^b Выходы соединений **12ma** и **12ma'**, конверсия **11a** 99%.

В присутствии органокатализатора **9e** в реакцию с 4-нитробензальдегидом **11a** в изученных условиях вступает 4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)бутан-2-он **10g** (Табл. 7, оп. 16), структурный фрагмент которого входит в состав ряда биологически активных веществ, в том числе [4]-, [6]-, [8]-гингеролов и гексагидрокуркумина – компонентов имбиря, применяемых в медицине как антиоксиданты, противовоспалительные и

противораковые средства [100-103]. Продукт реакции при этом образуется с выходом 66% и имеет энантиомерный избыток 73% *ee*.

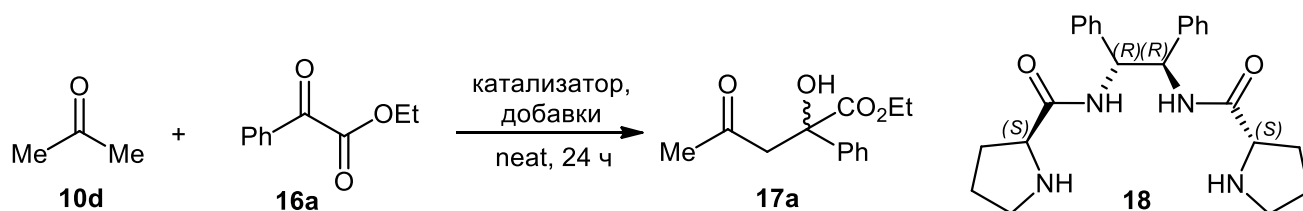
2.3. Каталитические свойства C₂-симметричных бис-пролинамидов, модифицированных ионными группами в асимметрической альдольной реакции ацетона с активированными кетонами

Более редким, но очень важным типом каталитических асимметрических кросс-альдольных реакций являются реакции между двумя различными кетонами, один из которых играет роль донора, а другой, содержащий электроноакцепторный заместитель (например, сложноэфирную или полифторалкильную группу) у карбонильного атома углерода, служит акцепторной компонентой. Образующиеся в результате хиральные α -гидрокси- γ -кетоефиры и полифункциональные трифторметильные карбонильные соединения используются в медицинской химии, соответственно, как предшественники α -гидрокси- γ -бутиролактонов, [104] входящих в состав многих природных соединений, и как ингредиенты лекарственных композиций, улучшающие характер метаболизма и повышающие биодоступность лекарств [105]. Насколько нам известно, иммобилизованные органокатализаторы в каталитических асимметрических кросс-альдольных реакциях между двумя кетонами ранее не применялись.

Сначала мы изучили каталитические свойства бис-амидов **9c**, **9d**, **9e** и **9f** в модельной реакции ацетона **10d** с этиловым эфиром фенилглиоксалевого кислоты **16a** в сопоставимых условиях (среда реагентов, загрузка катализатора 20 мол. %, комнатная температура) (Табл. 8, оп. 1-4). Во всех случаях альдоль **17a**, содержащий четвертичный атом углерода в α -положении к сложноэфирной группе, получался с количественным выходом, однако энантиоселективность реакции была умеренной. Тем не менее, в присутствии амида **9e** уровень стереоиндукции (33% *ee*) был на 16-24% выше, чем при катализе соединениями **9c**, **9d** и **9f** (9-17% *ee*), и практически совпадал с энантиоселективностью реакции, катализируемой аналогом **18**, не содержащим ионных групп (оп. 5). Уменьшение загрузки катализатора **9e** до 10 или 5 мол. % привело к снижению энантиоселективности процесса (оп. 6 и 7). К счастью, нам удалось повысить оптическую чистоту альдоля **17a** до 51-63% *ee*, проводя реакцию при пониженной температуре (-5 – -30 °C) (оп. 8 и 9). Еще более высокие показатели энантиоселективности (67-69% *ee*) обеспечило добавление в каталитическую систему

протонных добавок (H_2O или AcOH), способствующих, по-видимому, образованию дополнительных стереодифференцирующих водородных связей в активированном комплексе реакции (оп. 10 и 11). Наконец, максимальное значения энантиомерной чистоты продукта **17a** (84% *ee*) было достигнуто в присутствии кооперативной каталитической системы амид **9e**/ H_2O (2 экв.)/ AcOH (0.5 экв.) при мольном соотношении реагентов **10d**/**16a** 5:1 (оп. 14).

Таблица 8. Каталитические свойства бис-амидов **9c-f** в асимметрической альдольной реакции ацетона **10d** с α -кетозфиром **16a** и оптимизация условий проведения реакции.



№	Катализатор (мол. %)	T., °C	Добавка, экв.	10d , экв.	Конв., %	17a , <i>ee</i> , %
1	9c (20)	20		25	99	17
2	9d (20)	20		25	99	12
3	9e (20)	20	—	25	99	33
4	9f (20)	20	—	25	99	9
5 ^a	18 (20)	0	—	25	91	32
6	9e (10)	20	—	25	99	30
7	9e (5)	20	—	25	99	25
8	9e (20)	-5	—	25	99	51
9	9e (20)	-30	—	25	99	63
10	9e (20)	-30	H_2O (10)	25	99	67
11	9e (20)	-30	AcOH (0.5)	25	99	69
12	9e (20)	-30	H_2O (10), AcOH (0.5)	25	99	78
13	9e (20)	-30	H_2O (4), AcOH (0.5)	10	99	78
14	9e (20)	-30	H_2O (2), AcOH (0.5)	5	99	84

^a Данные из работы [88], продолжительность реакции 12 часов.

В оптимальных условиях осуществлены реакции ацетона **10d** с кетозфиром **16a-f**, и получены соответствующие альдоли **17a-f** с энантиоселективностью 62-84% *ee* (Табл. 9). Электронодонорный заместитель (OMe) в ароматическом ядре кетона **16d** практически не влияет на энантиомерный избыток продукта **17d**, но сильно замедляет реакцию (конверсия 12% за 24 ч) (Табл. 9, оп. 4). Вводя в реакцию в качестве исходных соединений эфиры 2-оксипропионовой (**16e**) или 2-оксобутановой (**16f**) кислот, мы получили соответствующие альдоли алифатического ряда **17e** и **17f** с высокими выходами и энантиоселективностью 62 и 65% *ee* соответственно (оп. 5 и 6).

Трифторацетофенон **16g** в реакции с ацетоном **10d** образует фторсодержащий альдол **17g** с количественным выходом и энантиомерным избытком 55% (оп. 7). Абсолютная (S)-конфигурация альдоля **17a** доказана сравнением угла оптического вращения этого соединения ($[\alpha]_D^{22} = -91.3$ (с = 1.0, CHCl₃)) с литературными данными ($[\alpha]_D^{25} = -99.9$ (с = 1.15, CHCl₃)) [106]. Продуктам **11b-g** по аналогии также приписана (S)-конфигурация.

Таблица 9. Катализируемые бис-амидом **9e** асимметрические кросс-альдольные реакции ацетона **10d** с активированными кетонами **16a-g**.

$\text{Me-C(=O)-Me} + \text{R-C(=O)-EWG} \xrightarrow[\text{neat, -30 } ^\circ\text{C, 24 ч}]{\text{9e (20 мол. \%), H}_2\text{O (2 экв.), AcOH (0.5 экв.)}} \text{Me-C(=O)-CH(OH)-R}$

10d (5 экв.) **16a-g** **17a-g**

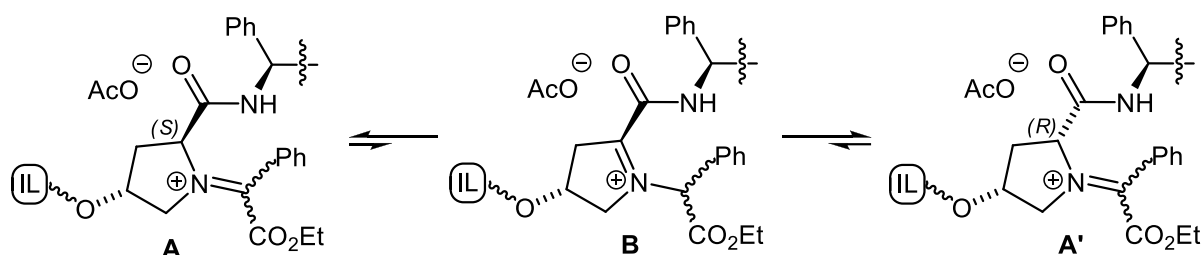
№	R	EWG	16, 17	Конверсия, %	17, ee, %
1	Ph	CO ₂ Et	a	99 (98,89,77,65) ^a	84 (81,77,74,70) ^a
2	Ph	CO ₂ Me	b	99	79
3	2-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Me	c	99	63
4	4-MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	d	12	72
5	Me	CO ₂ Bn	e	99	62
6	Et	CO ₂ Bn	f	99	65
7 ^b	Ph	CF ₃	g	99	55

^a В скобках приведены данные, полученные в присутствии рециклизованных образцов катализатора **9e** (2-5 циклы). ^b Реакцию проводили при комнатной температуре.

Возможность повторного использования катализатора **9e** в асимметрических альдольных реакциях указанного типа была проверена в модельной реакции между соединениями **10d** и **16a**. Альдол **17a** и избыток ацетона **10d** экстрагировали диэтиловым эфиром, оставшийся катализатор **9e** сушили *in vacuo*, после чего добавляли к нему новые порции исходных соединений **10d** и **16a**, воду и AcOH и проводили реакцию вновь. Нам удалось повторить процедуру регенерации – реакция 4 раза, хотя в каждом следующем цикле наблюдалось постепенное уменьшение конверсии и энантиомерного избытка продукта **17a** (Табл. 9, оп. 1). Несмотря на очевидное уменьшение показателей конверсии и стереоиндукции, спектр ¹H ЯМР катализатора **9e**, «отработавшего» в реакции в изученных условиях пять циклов, был аналогичен спектру свежеприготовленного образца **9e**, что свидетельствует об отсутствии существенных изменений в углеводородном скелете катализатора в ходе каталитического процесса. Вероятнее всего, наблюдаемое снижение активности катализатора **9e** обусловлено его вымыванием в процессе выделения продуктов реакции. Однако, снижение энантиоселективности этим объяснить нельзя. Возможно, катализатор **9e** обратимо

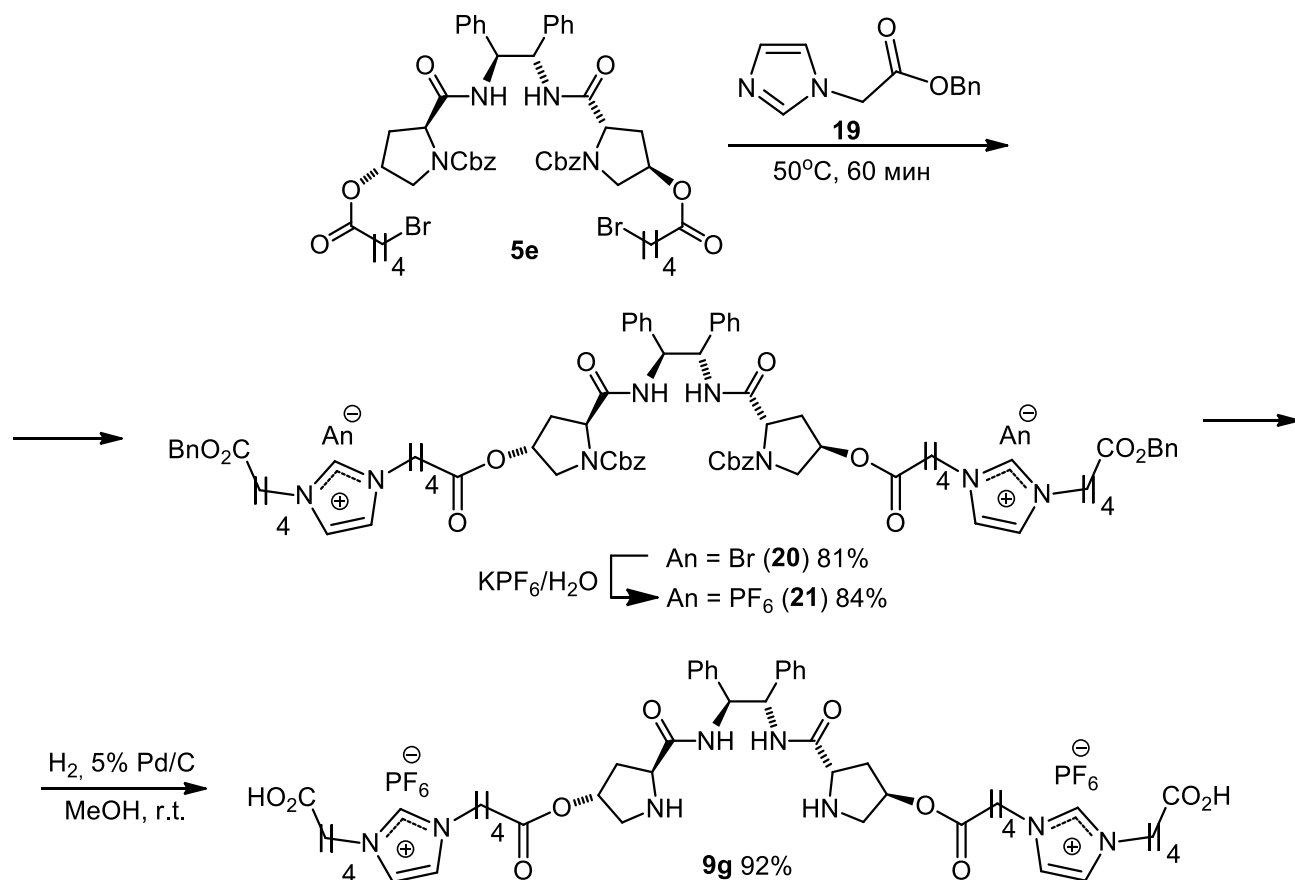
реагирует с α -кетозфиром **16a** с образованием побочного иминиевого катиона **A**, который превращается в изомерный катион **B** и далее эпимерный катион **A'** с (*R*)-конфигурацией стереоцентра при С-2-атоме пирролидинового кольца (схема 2). Это превращение не играет заметной роли в первом цикле, однако, при многократном использовании оно неизбежно приводит к снижению энантиоселективности. [107] Эти соображения подтверждаются снижением величины оптического вращения **9e** ($[\alpha]_D^{20}$ снижается с -5.85 до -1.95 (с 2.0, MeCN) после 120 часов использования).

Схема 2. Возможная схема эпимеризации катализатора **9e** в ходе каталитической реакции.



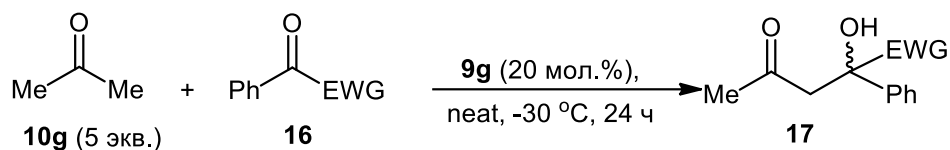
Для того, чтобы повысить устойчивость и регенеративную способность катализатора **9e** в асимметрических кросс-альдольных реакциях между двумя кетонами, мы синтезировали его аналог **9g**, содержащий карбоксильные группы непосредственно в молекуле катализатора. Мы полагали, что такая модификация позволит избежать использования в каталитической системе уксусной кислоты, затрудняющей регенерацию катализатора, и продлит срок его службы. Соединение **9g** было синтезировано аналогично соединению **9e** (ср. схему 1) с той лишь разницей, что в данном случае объектом N-алкилирования, вместо 1-метил-1*H*-имидазола **6**, послужил бензил-2-(1*H*-имидазол-1-ил)пентаноат **19** (схема 3).

Схема 3. Синтез C₂-симметричного пролинамида **9g**



Действительно, в присутствии катализатора **9g** альдольные реакции ацетона **10d** с α -кетозэфирами **16a,b** или трифторацетофеноном **16g** протекали достаточно эффективно в среде реагентов без кислотной добавки, давая соответствующие альдоли **18a,b,g** с сопоставимыми значениями конверсии и показателями энантиоселективности (Табл. 10). Более того, присутствие уксусной кислоты и воды уменьшало энантиоселективность процесса (оп. 3 и 4). Опыты по рециклизации катализатора **9g** показали, что его активность, как и активность катализатора **9e**, заметно уменьшается после второй и, особенно, после третьей регенерации. Динамика изменения энантиомерной чистоты продукта **18b** при этом была необычной: она заметно уменьшалась после первой регенерации катализатора и оставалась неизменной в последующих четырех циклах (оп. 2). Очевидно, что процессы, происходящие при катализе асимметрических альдольных реакций в системах кетон – кетон разработанными C₂-симметричными катализаторами отличаются от каталитических превращений в системах кетон – альдегид и требуют дальнейшего углубленного изучения.

Таблица 10. Катализируемая соединением **9g** реакция между ацетоном **10g** и активированными кетонами **16**.



№	EWG	18	Конв., %	ee, %
1	CO ₂ Et	a	99	64
2	CO ₂ Me	b	99 (99,95,76,50) ^a	82 (71,71,72,71) ^a
3 ^b	CO ₂ Me	b	76	78
4 ^c	CO ₂ Me	b	86	73
5	CF ₃	g	99	47

^a В скобках приведены данные рециклизации катализатора **9g** (2-5 циклы). ^b Реакция с добавкой воды (2 экв.) и уксусной кислоты (0,5 экв.). ^c Реакция с добавкой воды (2 экв.).

Таким образом, в ходе работы нами были синтезированы первые представители регенерируемых C₂-симметричных бис-пролинамидных органокализаторов, модифицированных ионными группами. Установлено, что в присутствии полученных катализаторов линейные и циклические кетоны образуют с ароматическими (гетероароматическими) альдегидами в водной среде соответствующие альдоли с высокой диастерео- и энантиоселективностью (*dr* (*анти/син*) до 99:1, *ee* до 99%). При этом катализаторы можно вводить в изученные реакции до 15 раз без снижения их активности и уровня стереоиндукции. Имобилизованные органокализаторы впервые применены в асимметрических альдольных реакциях между двумя кетонами. Найдены условия (среда реагентов, протонные добавки), к которых ценные хиральные альдоли, содержащие четвертичные атомы углерода, образуются с высокими выходами и оптической чистотой до 84% *ee*. С помощью разработанных катализаторов осуществлен асимметрический синтез прекурсоров ряда практически важных природных соединений (производных гингерола, гексагидрокуркумина), α-гидрокси-γ-бутиролактонов, входящих в состав многих биологически активных веществ, и фторсодержащих β-гидроксикетонов, используемых в качестве ингредиентов фармацевтических составов для улучшения метаболизма и биодоступности лекарств.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах «Bruker AM-300» в CDCl_3 , ацетоне- d_6 и ДМСО- d_6 . Химические сдвиги ^1H , ^{13}C , ^{19}F определяли относительно внутренних стандартов SiMe_4 , CDCl_3 , и CFCl_3 соответственно. Элементный анализ проводили на микроанализаторе «Perkin-Elmer» 2400. Масс спектры высокого разрешения (HR-MS) регистрировали на масс-спектрометре Bruker microTOF II с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI) [108]. ИК - спектроскопия выполнена в таблетках KBr на приборе «Specord M82». Хроматографический анализ выполняли методом ВЭЖХ на изократическом хроматографе «Стайер» с использованием хиральных колонок *Chiralcel OJ-H*, *Chiralcel OD-H*, *Chiralpak AD-H* ($d = 4.6$ мм, $l = 250$ мм) с ультрафиолетовым детектором, при длинах волн 220-254 нм и температуре 32.7°C . Относительные времена удерживания (t_R) энантиомерно обогащенных альдолей определяли на основании сопоставления с соответствующими рацемическими формами.

Конверсию реагентов и чистоту продуктов контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol 60 F₂₅₄, элюент – гексан/EtOAc, проявитель – УФ, J_2 или водный раствор KMnO_4 . Выделение и очистку соединений осуществляли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (Acros, 0.035 – 0.070 мм и 0.060 – 0.200 мм).

Диэтиловый эфир и ТГФ перегоняли над КОН. Гексан перед использованием кипятили над алюмогидридом лития и затем отгоняли. Этилацетат перегоняли над молекулярными ситами (MS 4A, Acros). Дихлорметан и ацетон перегоняли с небольшим количеством P_2O_5 . Метанол абсолютировали перегонкой с метилатом магния. 5-Бромпентановая кислота, этилхлорформиат, Et_3N , DCC, DMAP, Pd/C (5%), KPF_6^- и 1-метилимидазол – коммерчески доступные соединения, использовались без дополнительной очистки. (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамин получен раскристаллизацией рацемической формы с (*R,R*)-винной кислотой. (*S,S*)-1,2-дифенил-1,2-диаминоэтан и (*R,R*)-1,2-Дифенил-1,2-диаминоэтан также получены раскристаллизацией рацемического 1,2-дифенил-1,2-диаминоэтана, который был синтезирован нами по описанной в литературе методике из бензальдегида. [109,110] N-Cbz-Гидроксипролин синтезирован по известной методике. [111]

3.1. Синтез катализаторов

Дибензил-(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-((этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-гидроксипирролидин 1-карбоксилат) (3а)

К интенсивно перемешиваемому охлажденному до 0 °С раствору *N*-бензилоксикарбонил-4-гидроксипролина **1** (2.12 г, 8 ммоль) и Et₃N (1.12 мл, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям в течении 15 минут добавляли раствор этилхлорформиата (0.76 мл, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Через 30 минут добавляли 1,2-диаминоэтан **2а** (0.24 г, 4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре еще 5 часов. Et₃N·HCl отфильтровывали, осадок промывали ТГФ (3×15 мл), фильтрат упаривали в вакууме досуха. Получившийся продукт промывали Et₂O (3×10 мл) и сушили в вакууме (0.5 торр) при 50 °С 2 часа. Выход продукта **3а** 1.62 г (73%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 90-92 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -102.17 (с 1.0, MeCN). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 1.70-2.18 (m, 4H, CH₂), 2.90-3.20 (m, 4H, CH₂N), 3.25-3.45 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.15-4.25 (m, 2H, CHO), 4.27-4.28 (s, 2H, OH), 4.90-5.15 (m, 4H, CH₂Ar), 7.17-7.40 (m, 10H, Ar), 7.88-8.10 (m, 2H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ = 38.53, 39.75, 54.78, 59.67, 66.70, 69.76, 127.54, 128.26, 136.37, 155.30, 172.91 м.д. ИК спектр (KBr): 3440, 2944, 1700, 1692, 1420, 1356, 1172, 1124 см⁻¹. C₂₈H₃₄N₄O₈: вычислено (%): C 60.64, H 6.18, N 10.10; найдено (%): C 60.72, H 6.15, N 10.06.

Дибензил-(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-((этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-((5-бромпентаноил)окси)пирролидин 1-карбоксилат) (5а)

Раствор амида **3а** (0.83 г, 1.5 ммоль), 5-бромпентановой кислоты **4** (0.54 г, 3 ммоль), DCC (0.62 г, 3 ммоль) и DMAP (кат.) в дихлорметане (30 мл) перемешивали при комнатной температуре 12 часов. Осадок отфильтровывали и промывали CH₂Cl₂ (3×10 мл). Фильтрат упаривали под вакуумом, получившийся продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: *n*-гексан/этилацетат – 1:1). Выход продукта **5а** 1.56 г (92%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 105-107 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -97.35 (с 1.66, MeCN). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 1.55-1.70 (m, 4H, CH₂), 1.70-1.85 (m, 4H, CH₂), 2.05-2.40 (m, 8H, CH₂COO, CH₂), 2.95-3.18 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.45-3.70 (m, 8H, NCH₂, CH₂Br), 4.20-4.30 (m, 2H, CHCO), 4.95-5.12 (m, 4H, CH₂Ar), 5.20 (br s, 2H, CHO), 7.20-7.40 (m, 10H, Ar), 7.95-8.10 (m, 2H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ = 24.41, 32.45, 33.30,

35.41, 36.54, 38.13, 55.10, 58.25, 66.07, 71.89, 127.57, 128.18, 136.65, 153.28, 171.12, 172.22 м.д. ИК спектр (KBr): 3324, 2928, 1728, 1704, 1676, 1548, 1532, 1432, 1552, 1180, 1124 cm^{-1} . $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$: вычислено (%): С 51.83, Н 5.49, N 6.36; найдено (%): С 51.75, Н 5.45, N 6.39

Бромид (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-((этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1H-имидазол-3-ия) (7a)

Смесь эфира **5a** (1.4 г, 1.5 ммоль) и 1-метилимидазола (1.23 г, 15 ммоль) при перемешивании нагревали до 80°C и выдерживали в течении 5 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и тщательно промывали Et_2O (5×10 мл). Остаток растворяли в метаноле (1 мл) из которого осаждали Et_2O (10 мл). Полученный продукт сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **7a** 1.34 г (86%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 70-71 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -89.12 (с 1.0, MeCN). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.40-1.55 (m, 4H, CH_2), 1.70-1.83 (m, 4H, CH_2), 2.10-2.40 (m, 8H, CH_2COO , CH_2), 2.95-3.15 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.45-3.70 (m, 4H, NCH_2), 3.85 (s, 6H, CH_3), 4.08-4.32 (m, 6H, CHCO , CH_2N), 4.92-5.12 (m, 4H, CH_2Ar), 5.70 (br s, 2H, CHCO), 7.20-7.40 (m, 10H, Ar), 7.73 (d, $J=14.30$ Hz, 4H, NCHCHN), 8.00-8.15 (m, 2H, NH), 9.12 (s, 2H, NCHN) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 21.15, 29.10, 33.00, 35.85, 37.07, 39.19, 48.81, 53.06, 59.24, 66.59, 72.41, 122.68, 124.11, 127.93, 128.35, 136.90, 137.20, 154.25, 171.62, 172.65 м.д. ИК спектр (KBr): 3426, 3160, 2956, 1736, 1704, 1540, 1420, 1356, 1172 cm^{-1} . $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$: вычислено (%): С 52.88, Н 5.79, N 10.72; найдено (%): С 52.89, Н 5.80, N 10.74.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-((этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1H-имидазол-3-ия) (8a)

К перемешиваемому раствору бромида **7a** (0.84 г, 0.77 ммоль) в воде (3 мл) добавляли водный (5 мл) раствор KPF_6 (310 мг, 1.7 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×5 мл) и сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **8a** 0.84 г (89%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 75-77 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -80.79 (с 0.6, MeCN). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.40-1.55 (m, 4H, CH_2), 1.70-1.85 (m, 4H, CH_2), 2.05-2.40 (m, 8H, CH_2COO , CH_2), 2.95-3.20 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.50-3.75 (m, 4H, NCH_2),

3.85 (s, 6H, CH₃), 4.10-4.25 (m, 6H, CHCO, CH₂N), 4.95-5.12 (m, 4H, CH₂Ar), 7.20-7.40 (m, 10H, Ar), 5.20 (br s, 2H, CHCO), 7.70 (d, J=11.50 Hz, 4H, NCHCHN), 8.00-8.15 (m, 2H, NH), 9.08 (s, 2H, NCHN) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 21.26, 29.11, 33.03, 35.88, 37.00, 39.16, 48.81, 53.06, 59.24, 66.59, 72.41, 122.68, 124.11, 127.93, 128.35, 136.98, 137.14, 154.20, 171.64, 172.66 м.д. ИК спектр (KBr): 3424, 3344, 3168, 3120, 2952, 1736, 1716, 1704, 1676, 1544, 1442, 1352, 1172, 1124, 852, 556 см⁻¹. C₄₆H₆₀F₁₂N₈O₁₀P₂: вычислено (%): C 47.02, H 5.15, N 9.54; найдено (%): C 46.99, H 5.17, N 9.57.

Гексафторфосфат (((3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-((этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия)) (9a)

Гексафторфосфат **8a** (0.67 г, 0.57 ммоль) и Pd/C (70 мг) суспендировали в метаноле (25 мл). Получившуюся суспензию перемешивали в атмосфере H₂ 3 часа, фильтровали, остаток на фильтре промывали метанолом (3×10 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении (40 торр), подученный продукт сушили под вакуумом (0.5 торр) 2 часа. Выход **9a** 0.49 г (95%) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 57-59 °C. [α]_D²⁰ -72.20 (с 0.6, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.40-1.55 (m, 4H, CH₂), 1.70-1.85 (m, 4H, CH₂), 1.90-2.15 (m, 4H, CH₂), 2.35 (t, J=7.33 Hz, 4H, CH₂COO), 2.95-3.20 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.25-3.60 (m, 6H, CHCO, NCH₂H), 3.85 (s, 6H, CH₃), 4.17 (t, J=7.00 Hz, 4H, CH₂N), 5.10 (br s, 2H, CHCO), 7.70 (d, J=13.00 Hz, 4H, NCHCHN), 8.10 (br s, 2H, NH), 9.08 (s, 2H, NCHN) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 20.86, 28.69, 32.74, 35.71, 36.97, 38.24, 48.40, 52.08, 59.21, 75.46, 122.21, 123.62, 136.50, 172.20, 172.63 м.д. ИК спектр (KBr): 3390, 2954, 1732, 1656, 1532, 1436, 1264, 1172, 836, 556 см⁻¹. C₃₀H₄₈F₁₂N₈O₆P₂: вычислено (%): C 39.74, H 5.34, N 12.36; найдено (%): C 39.65, H 5.38, N 12.31. HRMS (ESI): *m/z* [M]⁺ вычислено для C₃₀H₄₈N₈O₆PF₆: 761.3333; найдено 761.3328; *m/z* [M]²⁺ вычислено для C₃₀H₄₈N₈O₆: 308.1843; найдено 308.1828.

Дибензил-(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-((1,2-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-гидроксипирролидин 1-карбоксилат) (3b)

К интенсивно перемешиваемому охлажденному до 0 °C раствору N-бензилоксикарбонил-4-гидроксипролина **1** (2.12 г, 8 ммоль) и Et₃N (1.12 мл, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям в течении 15 минут добавляли раствор этилхлорформиата

(0.76 мл, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Через 30 минут добавляли 1,2-фенилендиамин **2d** (0.43 г, 4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре еще 5 часов. Et₃N·HCl отфильтровывали, осадок промывали ТГФ (3×15 мл), фильтрат упаривали в вакууме досуха. Получившийся продукт промывали Et₂O (3×10 мл) и сушили в вакууме (0.5 торр) при 50 °С 2 часа. Выход продукта **3d** 1.44 г (60%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 181-183 °С. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 1.85-2.05 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.27 (m, 2H, CH₂), 3.40-3.61 (m, 4H, CH₂N), 4.30 (br s, 2H, OH), 4.37-4.60 (m, 2H, CHCO), 4.95-5.22 (m, 6H, CH₂Ar, CHO), 7.10-7.70 (m, 14H, Ar), 9.50 (br s, 2H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 39.22, 55.57, 59.59, 66.20, 68.64, 124.67, 125.44, 127.57, 128.37, 131.57, 136.70, 154.51, 170.99 м.д. ИК спектр (KBr): 3384, 3256, 2924, 1740, 695, 1672, 1536, 1416, 1356 см⁻¹. C₃₂H₃₄N₄O₈: вычислено (%): C 63.78, H 5.69, N 9.30; найдено (%): C 63.70, H 5.70, N 9.35.

Дибензил-(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-((1,2-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-((5-бромпентаноил)окси)пирролидин 1-карбоксилат) (5b)

Раствор амида **3d** (0.91 г, 1.5 ммоль), 5-бромпентановой кислоты **4** (0.54 г, 3 ммоль), DCC (0.62 г, 3 ммоль) и DMAP (кат.) в дихлорметане (30 мл) перемешивали при комнатной температуре 4 час. Осадок отфильтровывали и промывали CH₂Cl₂ (3×10 мл). Фильтрат упаривали под вакуумом, получившийся продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: н-гексан/этилацетат – 1:1). Выход продукта **5d** 1.50 г (92%) в виде бесцветного масла. [α]_D²⁰ -64.80 (с 1.0, MeCN). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 1.50-1.68 (m, 4H, CH₂), 1.98-1.86 (m, 4H, CH₂), 2.15-2.28 (m, 4H, CH₂), 2.28-2.42 (m, 4H, CH₂COO), 3.40-3.80 (m, 8H, NCH₂, CH₂Br), 4.39-4.62 (m, 2H, CHCO), 4.95-5.20 (m, 4H, CH₂Ar), 5.25 (br s, 2H, CHO), 7.10-7.65 (m, 14H, Ar), 9.52 (br s, 2H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 23.08, 31.34, 32.48, 34.50, 36.58, 52.77, 59.00, 66.38, 72.64, 124.75, 125.84, 128.41, 129.85, 131.41, 136.49, 154.20, 170.42, 172.22 м.д. ИК спектр (KBr): 3288, 2936, 1736, 1700, 1670, 1540, 1420, 1308, 1168 см⁻¹. C₄₂H₄₈Br₂N₄O₁₀: вычислено (%): C 54.32, H 5.21, N 6.03; найдено (%): C 54.25, H 5.19, N 6.06.

Бромид (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-((1,2-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия) (7b)

Смесь эфира **5d** (1.39 г, 1.5 ммоль) и 1-метилимидазола (1.23 г, 15 ммоль) при перемешивании нагревали до 80 °С и выдерживали в течении 5 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и тщательно промывали Et₂O (5×10 мл). Остаток растворяли в метаноле (1 мл) из которого осаждали Et₂O (10 мл). Полученный продукт сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **7d** 1.21 г (83%) в виде бесцветного масла. $[\alpha]_D^{20}$ -62.02 (с 1.0, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.45-1.60 (m, 4H, CH₂), 1.65-1.85 (m, 4H, CH₂), 2.16-2.40 (m, 8H, CH₂COO, CH₂), 3.50-3.75 (m, 4H, NCH₂), 3.85 (s, 6H, CH₃), 4.10-4.21 (m, 4H, CH₂N), 4.45- 4.65 (m, 2H, CHCO), 5.00-5.15 (m, 4H, CH₂Ar), 5.23 (br s, 2H, CHO), 7.15-7.63 (m, 14H, Ar), 7.72 (d, J=14.0 Hz, 4H, NCHCHN), 9.11 (s, 2H, NCHN), 9.52 (br s, 2H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 20.75, 28.64, 33.03, 35.74, 36.58, 48.29, 52.76, 59.09, 66.33, 72.61, 122.19, 123.59, 125.62, 127.05, 127.53, 127.94, 128.17, 128.62, 136.50, 154.16, 170.39, 172.15 м.д. ИК спектр (KBr): 3390, 3163, 2949, 1730, 1695, 1663, 1532, 1450, 1419, 1360, 1165 см⁻¹. C₅₀H₆₀Br₂N₈O₁₀: вычислено (%): C 54.95, H 5.53, N 10.25; найдено (%): C 55.01, H 5.50, N 10.27.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-((1,2-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси) карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия) (8b)

К перемешиваемому раствору бромид **7d** (0.84 г, 0.77 ммоль) в воде (3 мл) добавляли водный (5 мл) раствор KPF₆ (310 мг, 1.7 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×5 мл) и сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **8d** 0.82 г (87%) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 93-95 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -53.45 (с 1.0, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.45-1.60 (m, 4H, CH₂), 1.65-1.85 (m, 4H, CH₂), 2.18-2.45 (m, 8H, CH₂COO, CH₂), 3.50-3.75 (m, 4H, NCH₂), 3.87 (s, 6H, CH₃), 4.10-4.21 (m, 4H, CH₂N), 4.46-4.68 (m, 2H, CHCO), 5.19-5.45 (m, 4H, CH₂Ar), 5.23 (br s, 2H, CHO), 7.12-7.65 (m, 14H, Ar), 7.70 (d, J=14.0 Hz, 4H, NCHCHN), 9.10 (s, 2H, NCHN), 9.51 (br s, 2H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 20.74, 28.62, 32.53, 35.73, 36.56, 48.34, 52.75, 59.20, 66.41, 72.57, 122.20, 123.64, 124.86, 125.39, 127.57, 128.21, 130.22, 131.42, 136.49, 154.26,

170.47, 172.18 м.д. ИК спектр (KBr): 3388, 3164, 2952, 1732, 1696, 1665, 1536, 1456, 1420, 1356, 1168, 844, 557 cm^{-1} . $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{P}_2$: вычислено (%): С 49.10, Н 4.94, N 9.16; найдено (%): С 49.15, Н 4.93, N 9.17.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-((1,2-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1H-имидазол-3-ия)) (9b)

Гексафторфосфат **8d** (0.7 г, 0.57 ммоль) и Pd/C (70 мг) суспендировали в метаноле (25 мл). Получившуюся суспензию перемешивали в атмосфере H_2 3 часа, фильтровали, остаток на фильтре промывали метанолом (3x10 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении (40 торр), подученный продукт сушили под вакуумом (0.5 торр) 2 часа. Выход **9d** 0.52 г (95%) в виде светло-желтых кристаллов, т. пл. 50-52 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -44.12 (с 0.5, MeCN). ^1H ЯМР ($\text{DMCO-}d_6$): δ = 1.42-1.60 (m, 4H, CH_2), 1.69-1.91 (m, 4H, CH_2), 2.22-2.98 (m, 4H, CH_2), 2.35 (t, $J=8.8$ Hz, 4H, CH_2CO_2), 2.95-3.05 (m, 2H, NH), 3.32-3.55 (m, 4H, NCH_2), 3.83 (s, 6H, CH_3), 3.92 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, CHCO), 4.18 (t, 4H, $J=6.4$ Hz, CH_2Im), 5.23 (br s, 2H, CHO), 7.10-7.18 (m, 2H, Ar), 7.58-7.65 (m, 2H, Ar), 7.71 (d, $J=14.0$ Hz, 4H, NCHCHN), 9.09 (s, 2H, NCHN), 9.81 (s, 2H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO-}d_6$) δ = 20.85, 28.72, 32.79, 35.73, 36.56, 48.42, 51.99, 52.11, 59.74, 75.75, 122.22, 123.63, 124.04, 125.18, 130.19, 136.51, 172.24 м.д. ИК спектр (KBr): 3389, 3275, 3171, 2945, 1730, 1678, 1528, 1458, 1171, 841, 557 cm^{-1} . $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_6\text{P}_2$: вычислено (%): С 42.77, Н 5.07, N 11.74; найдено (%): С 42.69, Н 5.08, N 11.77. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_6\text{PF}_6$: 809.3333; найдено 809.3321; m/z $[\text{M}]^{2+}$ вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_6$: 332.1843; найдено 332.1835.

Дибензил-(3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-((1,4-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат) (3c)

К интенсивно перемешиваемому охлажденному до 0 °С раствору N-бензилоксикарбонил-4-гидроксипролина **1** (2.12 г, 8 ммоль) и Et_3N (1.12 мл, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям в течении 15 минут добавляли раствор этилхлорформиата (0.76 мл, 8 ммоль) в ТГФ (10 мл). Через 30 минут добавляли 1,4-диаминобензол **2e** (0.43 г, 4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре еще 18 часов. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3x20 мл), ТГФ (3x20 мл) и сушили в вакууме

(0.5 торр) при 50 °С 2 часа. Выход продукта **3e** 1.85 г (77%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 247-249 °С. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 1.85-2.05 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.28 (m, 2H, CH₂), 3.35-3.64 (m, 6H, CH₂N, CHCO), 4.30 (br s, 2H, OH), 4.35-4.50 (m, 2H, CHOH), 4.88-5.21 (m, 4H, CH₂Ar), 7.05-7.58 (m, 14H, Ar), 10.05 (s, 2H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ = 38.71, 55.07, 59.07, 65.96, 67.93, 119.48, 127.47, 128.02, 134.42, 136.66, 153.96, 170.63 м.д. ИК спектр (KBr): 3458, 3269, 1710, 1664, 1551, 1428, 1411, 1359 см⁻¹. C₃₂H₃₄N₄O₈: вычислено (%): C 63.78, H 5.69, N 9.30; найдено (%): C 63.79, H 5.67, N 9.29.

Дибензил- (3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)- 5,5'-((1,4-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-((5-бромпентаноил)окси)пирролидин 1-карбоксилат) (5c)

Раствор амида **3e** (0.9 г, 1.5 ммоль), 5-бромпентановой кислоты **4** (0.54 г, 3 ммоль), DCC (0.62 г, 3 ммоль) и DMAP (кат.) в дихлорметане (30 мл) перемешивали при комнатной температуре 12 часов. Осадок отфильтровывали и промывали CH₂Cl₂ (3×10 мл). Фильтрат упаривали под вакуумом, получившийся продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: *n*-гексан/этилацетат – 1:1). Выход продукта **5e** 1.56 г (93%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 65-67 °С. [α]_D²⁰ -89.58 (с 0.56, CH₃CN). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 1.55-1.75 (m, 4H, CH₂), 1.75-1.91 (m, 4H, CH₂), 2.12-2.45 (m, 8H, CH₂COO, CH₂), 3.41-3.81 (m, 8H, NCH₂, CH₂Br), 4.39-4.55 (m, 2H, CHCO), 4.90-5.18 (m, 4H, CH₂Ar), 5.28 (br s, 2H, CHO), 7.03-7.60 (m, 14H, Ar), 10.10 (s, 2H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ = 119.52, 127.45, 128.03, 134.35, 136.41, 153.69, 169.47, 172.23 ppm. ИК спектр (KBr): 3328, 2936, 1736, 1708, 1696, 1680, 1516, 1420, 1356, 1168, 1124 см⁻¹. C₄₂H₄₈Br₂N₄O₁₀: вычислено (%): C 54.32, H 5.21, N 6.03; найдено (%): C 54.30, H 5.22, N 6.03.

Бромид (((((3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-((1,4-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси) карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия) (7c)

Смесь эфира **5e** (1.39 г, 1.5 ммоль) и 1-метилимидазола (1.23 г, 15 ммоль) при перемешивании нагревали до 80 °С и выдерживали в течении 5 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и тщательно промывали Et₂O (5×10 мл). Остаток растворяли в метаноле (1 мл) из которого осаждали Et₂O (10 мл). Полученный продукт сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **7e** 1.37 г (84%) в

виде бесцветного масла. ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): $\delta = 1.38\text{--}1.57$ (m, 4H, CH_2), $1.71\text{--}1.88$ (m, 4H, CH_2), $2.11\text{--}2.43$ (m, 8H, CH_2COO , CH_2), $3.48\text{--}3.80$ (m, 4H, NCH_2), 3.84 (s, 6H, CH_3), 4.17 (t, $J=6.6$ Hz, 4H, CH_2N), $4.39\text{--}4.56$ (m, 2H, CHCO), $4.90\text{--}5.16$ (m, 6H, CH_2Ar), 5.26 (br s, 2H, CHO), $7.05\text{--}7.60$ (m, 14H, Ar), 7.73 (d, $J=18.0$ Hz, 4H, NCHCHN), 9.15 (s, 2H, NCHN), 10.15 (s, 2H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) $\delta = 20.79, 28.68, 32.61, 35.59, 36.59, 48.29, 52.22, 58.63, 66.16, 71.96, 119.45, 122.19, 123.57, 127.44, 128.02, 134.40, 136.50, 136.67, 153.70, 169.48, 172.16$ м.д. ИК спектр (KBr): $3444, 3036, 1732, 1700, 1696, 1516, 1420, 1356, 1168, 1120$ cm^{-1} $\text{C}_{50}\text{H}_{60}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$: вычислено (%): C 54.95, H 5.53, N 10.25; найдено (%): C 54.95, H 5.54, N 10.26.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-((1,4-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1H-имидазол-3-ия) (8с)

К перемешиваемому раствору бромида **7e** (0.84 г, 0.77 ммоль) в воде (3 мл) добавляли водный (5 мл) раствор KPF_6 (310 мг, 1.7 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3x5 мл) и сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **8e** 0.83 г (88%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. $97\text{--}99$ $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -92.48$ (c 1.12, MeCN). ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): $\delta = 1.60\text{--}1.43$ (m, 4H, CH_2), $1.89\text{--}1.72$ (m, 4H, CH_2), $2.45\text{--}2.15$ (m, 8H, CH_2COO , CH_2), $3.80\text{--}3.50$ (m, 4H, NCH_2CH), 3.85 (s, 6H, CH_3), 4.17 (t, $J=7.3$ Hz, 4H, CH_2N), $4.54\text{--}4.36$ (m, 2H, CHCO), $5.16\text{--}4.91$ (m, 6H, CH_2Ar), 5.29 (br s, 2H, CHO), $7.59\text{--}7.08$ (m, 14H, Ar), 7.72 (d, $J=14.19$ Hz, 4H, NCHCHN), 9.08 (s, 2H, NCHN), 10.03 (s, 2H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) $\delta = 20.87, 28.68, 32.67, 35.71, 36.68, 48.31, 52.26, 58.59, 66.15, 72.05, 119.42, 122.23, 123.59, 127.47, 128.05, 134.53, 136.61, 136.73, 153.76, 169.54, 172.22$ м.д. ИК спектр (KBr): $3440, 3035, 1730, 1702, 1698, 1516, 1419, 1357, 1168, 1122, 840, 557$ cm^{-1} . $\text{C}_{50}\text{H}_{60}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{P}_2$: вычислено (%): C 49.10, H 4.94, N 9.16; найдено (%): C 49.09, H 4.95, N 9.16.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-((1,4-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1H-имидазол-3-ия)) (9c)

Гексафторфосфат **8e** (0.7 г, 0.57 ммоль) и Pd/C (70 мг) суспендировали в метаноле (25 мл). Получившуюся суспензию перемешивали в атмосфере H₂ 3 часа, фильтровали, остаток на фильтре промывали метанолом (3x10 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении (40 торр), подученный продукт сушили под вакуумом (0.5 торр) 2 часа. Выход **9e** 0.52 г (96%) в виде бесцветных кристаллов. Т.пл. 55-57 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -52.46 (с 1.0, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.43-1.60 (m, 4H, CH₂), 1.74-1.88 (m, 4H, CH₂), 1.96-2.23 (m, 4H, CH₂), 2.36 (t, J=6.9 Hz, 4H, CH₂CO₂), 2.90-3.20 (m, 4H, NCH₂), 3.25-3.33 (m, 2H, NH), 3.85 (s, 6H, CH₃), 3.89 (t, J=6.8 Hz, 2H, CHCO), 4.18 (t, 4H, J=6.8 Hz, CH₂Im), 5.16 (br s, 2H, CHO), 7.58 (s, 4H, Ar), 7.73 (d, J=18.0 Hz, 4H, NCHCHN), 9.10 (s, 2H, NCHN), 9.93 (s, 2H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 20.87, 28.71, 32.77, 35.73, 36.60, 48.42, 52.24, 59.89, 75.65, 119.64, 122.22, 123.63, 134.08, 136.51, 171.40, 172.23 м.д. ИК спектр (KBr): 3399, 3170, 2964, 1730, 1678, 1522, 1384, 1171, 840, 557 см⁻¹. C₃₄H₄₈F₁₂N₈O₆P₂: вычислено (%): C 42.77, H 5.07, N 11.74; найдено (%): C 42.78, H 5.07, N 11.75. HRMS (ESI): *m/z* [M]⁺ вычислено для C₃₄H₄₈N₈O₆PF₆: 809.3333; найдено 809.3318; *m/z* [M]²⁺ вычислено для C₃₄H₄₈N₈O₆: 332.1843; найдено 332.1831.

Дибензил-(3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1R,2R)-циклогексан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))-бис(3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат) (3d)

К интенсивно перемешиваемому охлажденному до 0 °С раствору N-бензилоксикарбонил-4-гидроксипролина **1** (2.12 г, 8 ммоль) и Et₃N (1.12 мл, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям в течении 15 минут добавляли раствор этилхлорформиата (0.76 мл, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Через 30 минут добавляли (R,R)-1,2-диаминоциклогексан **2d** (0.45 г, 4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре еще 5 часов. Et₃N·HCl отфильтровывали, осадок промывали ТГФ (3x15 мл), фильтрат упаривали в вакууме досуха. Получившийся продукт промывали Et₂O (3x10 мл) и сушили в вакууме (0.5 торр) при 50 °С 2 часа. Выход продукта **3b** 2.25 г (92 %) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 90-92 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -49.25 (с 0.66, CHCl₃) ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 7.46-7.21 (m, 12H, Ar, NH), 5.10-4.95 (m, 2H, CHNH), 5.01 (s, 4H, CH₂Ar), 4.23 (br,

2H, CHOH), 4.25-4.07 (m, 2H, CHCONH), 3.53-3.35 (m, 4H, CHCH₂CH), 3.30 (t, $J=9.5$ Hz, 2H, CHOH), 2.17-2.00 (m, 2H, NCH₂CH), 2.00-1.87 (m, 2H, NCH₂CH), 1.87-1.67 (m, 2H, CHCH₂CH₂) 1.67-1.51 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.28-1.03 (m, 4H, CHCH₂CH₂) м.д. ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ = 171.96, 154.40, 136.85, 128.92, 127.66, 68.43, 66.16, 59.51, 55.20, 52.29, 40.33, 30.84, 24.06 м.д. ИК спектр (KBr): 3328, 1703, 1544, 1420 см⁻¹. C₃₂H₄₀N₄O₈: вычислено (%): C 63.14, H 6.62, N 9.20; найдено (%): C 63.26, H 6.48, N 9.16.

Дибензил- (3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)- 5,5'-((1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диилбис(азандиил))бис-(карбонил))-бис(3-((5-бромпентаноил)окси)пирролидин 1-карбоксилат) (5d)

Раствор амида **3b** (0.91 г, 1.5 ммоль), 5-бромпентановой кислоты **4** (0.54 г, 3 ммоль), DCC (0.62 г, 3 ммоль) и DMAP (кат.) в дихлорметане (30 мл) перемешивали при комнатной температуре 4 часа. Осадок отфильтровывали и промывали CH₂Cl₂ (3×10 мл). Фильтрат упаривали под вакуумом, получившийся продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат/MeOH – 19:1). Выход продукта **5b** 1.32 г (80%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 126-128 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -44.23 (с 0.66, CHCl₃). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 7.42-7.21 (m, 12H, Ar, NH), 5.20-4.95 (m, 2H, CHNH), 5.05 (s, 4H, CH₂Ar), 4.30-4.10 (m, 2H, CHCONH), 3.73-3.56 (m, 4H, CH₂Br), 3.56-3.39 (m, 6H, CHCH₂CH, CHCO₂), 2.47-2.15 (m, 4H, CH₂CO₂), 1.94-1.70 (m, 8H, NCH₂CH, CO₂CH₂CH₂), 1.70-1.51 (m, 8H, CHCH₂CH₂, CH₂CH₂Br), 1.30-1.03 (m, 4H, CHCH₂CH₂) м.д. ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ = 172.18, 171.09, 154.10, 136.63, 128.91, 127.73, 72.47, 66.05, 59.14, 52.55, 51.30, 36.93, 34.70, 33.44, 33.35, 33.18, 24.39, 22.90 м.д. ИК спектр (KBr): 3321, 1724, 1707, 1647, 1529, 1420 см⁻¹. C₄₂H₅₄Br₂N₄O₁₀: вычислено (%): C 53.97, H 5.28, N 5.99; найдено (%): C 53.81, H 5.37, N 6.12.

Бромид (((((3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-(((1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диилбис(азандиил))бис-(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия) (7d)

Смесь эфира **5b** (1.43 г, 1.5 ммоль) и 1-метилимидазола (1.23 г, 15 ммоль) при перемешивании нагревали до 80°C и выдерживали в течении 5 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и тщательно промывали Et₂O (5×10 мл). Остаток растворяли в метаноле (1 мл) из которого осаждали Et₂O (10 мл). Полученный продукт сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **7b** 1.61 г (97%) в

виде бесцветных кристаллов, т.пл. 57-60 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -34.18 (с 0.66, CHCl_3). ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ = 9.11 (s, 2H, NCHN), 7.87 (br s, 1H, NH), 7.72 (d, $J=13.0$ Hz, 4H, NCHCHN), 7.66 (br, 1H, NH), 7.42-7.26 (m, 10H, Ar), 5.23-4.95 (m, 2H, CHNH), 5.05 (s, 4H, CH_2Ar), 4.30-4.18 (m, 2H, CHCONH), 4.18-4.06 (m, 4H, CH-CH (Im)), 3.84 (s, 6H, CH_3), 3.74-3.55 (m, 6H, CHCH_2CH , CHCO_2), 2.41-2.20 (m, 4H, CH_2CO_2), 1.86-1.68 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 1.68-1.52 (m, 4H, NCH_2CH), 1.52-1.38 (m, 4H, CHCH_2CH_2), 1.31-1.03 (m, 4H, CHCH_2CH_2) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ = 172.16, 171.12, 153.70, 136.80, 136.50, 128.37, 127.69, 123.59, 122.19, 72.51, 66.06, 59.00, 52.12, 48.26, 36.93, 35.90, 35.75, 32.59, 31.27, 28.64, 24.01, 20.97 м.д. ИК спектр (KBr): 3430, 1732, 1704, 1666, 1543, 1417 cm^{-1} . $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$: вычислено (%): C 54.65, H 6.05, N 10.20; найдено (%): C 54.79, H 6.21, N 10.14.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1R,2R)-циклогексан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1H-имидазол-3-ия) (8d)

К перемешиваемому раствору бромида **7b** (0.85 г, 0.77 ммоль) в воде (3 мл) добавляли водный (5 мл) раствор KPF_6 (310 мг, 1,7 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3x5 мл) и сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **8b** 0.93 г (91%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 80-82 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -22.71 (с 0.66, CH_3OH). ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ = 9.06 (s, 2H, NCHN), 7.87 (br s, 1H, NH), 7.70 (d, $J=13.0$ Hz, 4H, NCHCHN), 7.66 (br, 1H, NH), 7.42-7.26 (m, 10H, Ar), 5.23-4.95 (m, 2H, CHNH), 5.05 (s, 4H, CH_2Ar), 4.30-4.18 (m, 2H, CHCONH), 4.18-4.06 (m, 4H, CH-CH (Im)), 3.84 (s, 6H, CH_3), 3.74-3.55 (m, 6H, CHCH_2CH , CHCO_2), 2.41-2.20 (m, 4H, CH_2CO_2), 1.86-1.68 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.68-1.52 (m, 4H, NCH_2CH), 1.52-1.38 (m, 4H, CHCH_2CH_2), 1.31-1.03 (m, 4H, CHCH_2CH_2) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ = 172.16, 171.12, 153.70, 136.80, 136.50, 128.37, 127.69, 123.59, 122.19, 72.51, 66.06, 59.00, 52.12, 48.26, 36.93, 35.90, 35.75, 32.59, 31.27, 28.64, 24.01, 20.97 м.д. ИК спектр (KBr): 3404, 1734, 1706, 1674, 1536, 1417, 841, 558 cm^{-1} . $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{P}_2$: вычислено (%): C 48.86, H 5.41, N 9.12; найдено (%): C 48.73, H 5.54, N 9.08.

Бромид (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1R,2R)-циклогексан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия)) (9d-Br)

Бромид **7b** (1 г, 0.9 ммоль) и Pd/C (70 мг) суспендировали в метаноле (25 мл). Получившуюся суспензию перемешивали в атмосфере H₂ 3 часа, фильтровали, остаток на фильтре промывали метанолом (3x10 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении (40 торр), подученный продукт сушили под вакуумом (0.5 торр) 2 часа. Выход **9b(Br)** 0.73 г (97%) в виде бесцветных кристаллов, Тпл. 38-40 °С. $[\alpha]_D^{20} +0.53$ (с 0.66, MeOH). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 9.09 (s, 2H, NCHN), 7.90 (br s, 1H, NH), 7.72 (d, *J*=14.0 Hz, 4H, NCHCHN), 7.50 (br, 1H, NH), 5.22-5.00 (m, 2H, CHNH), 4.17 (t, 4H, *J*=6.2 Hz, CH₂Im), 3.85 (s, 6H, CH₃), 3.62 (t, *J*=5.50 Hz, 2H, CHCONH), 3.58-3.35 (m, 6H, CHCH₂CH, CHCO₂), 2.32 (t, *J*=8.7 Hz, 4H, CH₂CO₂), 2.11 (m, 2H, CHNHCH₂), 1.93-1.75 (m, 8H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.75-1.60 (m, 4H, NCH₂CH), 1.57-1.41 (m, 4H, CHCH₂CH₂), 1.39-1.18 (m, 4H, CHCH₂CH₂) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 172.18, 171.09, 154.10, 136.63, 127.73, 72.47, 66.05, 59.14, 52.55, 51.30, 36.93, 34.70, 33.44, 33.35, 33.18, 24.39, 22.90 м.д. ИК спектр (KBr): 3413, 1732, 1650, 1533 см⁻¹. C₃₄H₅₄Br₂N₈O₆: вычислено (%): C 49.16, H 6.55, N 13.49; найдено (%): C 49.24, H 6.68, N 13.31. HRMS (ESI): *m/z* [M]⁺ вычислено для C₃₄H₅₄N₈O₆Br: 749.3303, найдено 749.3278; *m/z* [M]²⁺ вычислено для C₃₄H₅₄N₈O₆: 335.2078, найдено 335.2070.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1R,2R)-циклогексан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия)) (9d)

Гексафторфосфат **8b** (0.71 г, 0.57 ммоль) и Pd/C (70 мг) суспендировали в метаноле (25 мл). Получившуюся суспензию перемешивали в атмосфере H₂ 3 часа, фильтровали, остаток на фильтре промывали метанолом (3x10 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении (40 торр), подученный продукт сушили под вакуумом (0.5 торр) 2 часа. Выход **9b** 0.53 г (97%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 42-44°С. $[\alpha]_D^{20} +1.72$ (с 0.66, MeOH). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 9.09 (s, 2H, NCHN), 7.90 (br s, 1H, NH), 7.72 (d, *J*=14.0 Hz, 4H, NCHCHN), 7.50 (br s, 1H, NH), 5.22-5.00 (m, 2H, CHNH), 4.17 (t, 4H, *J*=6.2 Hz, CH₂Im), 3.85 (s, 6H, CH₃), 3.62 (t, *J*=5.50 Hz, 2H, CHCONH), 3.58-3.35 (m, 6H, CHCH₂CH, CHCO₂), 2.32 (t, *J*=8.7 Hz, 4H, CH₂CO₂), 2.11 (m, 2H, CHNHCH₂),

1.93-1.75 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.75-1.60 (m, 4H, NCH_2CH), 1.57-1.41 (m, 4H, CHCH_2CH_2), 1.39-1.18 (m, 4H, CHCH_2CH_2) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ = 172.18, 171.09, 154.10, 136.63, 127.73, 72.47, 66.05, 59.14, 52.55, 51.30, 36.93, 34.70, 33.44, 33.35, 33.18, 24.39, 22.90 м.д. ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ : -70.89 (d, $J=699.3$ Hz) м.д. ИК спектр (KBr): 3413, 1732, 1650, 1533, 841, 557 cm^{-1} . $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_6\text{P}_2$: вычислено (%): C 42.50, H 5.67, N 11.66; найдено (%): C 42.64, H 5.79, N 11.60. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_6\text{PF}_6$: 815.3803, найдено 815.3783; m/z $[\text{M}]^{2+}$ вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_6$: 335.2078, найдено 335.2070.

Дибензил-(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-(((1*S*,2*S*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-гидроксипирролидин 1-карбоксилат) (3e)

К интенсивно перемешиваемому охлажденному до 0°C раствору N-бензилоксикарбонил-4-гидроксипролина **1** (5.56 г, 21 ммоль) и Et_3N (2.93 мл, 21 ммоль) в ТГФ (60 мл) по каплям в течении 15 минут добавляли раствор этилхлорформиата (2.00 мл, 21 ммоль) в ТГФ (10 мл). Через 30 минут добавляли (*S,S*)-1,2-дифенил-1,2-диаминоэтан **2c** (2.12 г, 10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре еще 18 часов. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3x30 мл), ТГФ (3x30 мл), и сушили в вакууме (0.5 торр) при 50 °C 2 часа. Выход продукта **3c** 6.31 г (90%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 181-182 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -31.47 (с 0.17, MeCN). ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ = 1.23-1.48 (m, 2H, CH_2CH), 1.65-1.89 (m, 2H, CH_2CH), 3.25-3.40 (m, 4H, CH_2N), 4.08-4.31 (m, 4H, OH, CHON), 4.57-4.70 (m, 1H, CHN), 4.95-5.10 (m, 5H, CH_2Ar , CHN), 5.34-5.52 (m, 2H, CHNH), 7.02-7.45 (m, 20H, Ar), 8.21-8.42 (m, 2H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ = 38.29, 55.69, 56.05, 59.00, 65.88, 68.46, 126.91, 127.44, 127.74, 128.10, 128.68, 128.33, 136.89, 140.08, 154.14, 171.35 м.д. ИК спектр (KBr): 3443, 3409, 3308, 3064, 3035, 2946, 1694, 1653, 1539, 1421, 1359 cm^{-1} . $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено (%): C 67.97, H 5.99, N 7.93; найдено (%): C 68.01, H 6.02, N 7.86.

Дибензил-(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-(((1*S*,2*S*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-((5-бромпентаноил)окси)пирролидин 1-карбоксилат) (5e)

Раствор амида **3c** (5.09 г, 7.2 ммоль), 5-бромпентановой кислоты **4** (2.61 г, 14.4 ммоль), DCC (2.97 г, 14.4 ммоль) и DMAP (кат.) в дихлорметане (60 мл) перемешивали при комнатной температуре 12 часов. Осадок отфильтровывали и

промывали CH_2Cl_2 (3×25 мл). Фильтрат упаривали под вакуумом, получившийся продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CHCl_3). Выход продукта **5c** 5.55 г (75%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 118-120 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -26.40 (с 0.5, MeCN). ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ = 1.50-1.88 (m, 10H, CH_2CH , CH_2), 1.90-2.17 (m, 2H, CH_2CH), 2.22-2.41 (m, 4H, CH_2CO), 3.40-3.65 (m, 8H, CH_2N , CH_2Br), 4.20-4.38 (m, 2H, CHO), 4.60-4.71 (m, 1H, CHN), 4.95-5.15 (m, 5H, CH_2Ar , CHN), 5.35-5.49 (m, 2H, CHNH), 7.07-7.40 (m, 20H, Ar), 8.31-8.52 (m, 2H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ = 24.41, 31.37, 32.45, 34.47, 36.31, 52.49, 56.12, 58.58, 66.10, 72.36, 126.94, 127.43, 127.74, 127.80, 128.08, 128.33, 136.61, 139.88, 153.81, 170.71, 172.15 м.д. ИК спектр (KBr): 3319, 3063, 3033, 2937, 1735, 1708, 1645, 1518, 1416, 1358 cm^{-1} $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено (%): С 58.15, Н 5.47, N 5.42; найдено (%): С 58.21, Н 5.44, N 5.53.

Бромид (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1S,2S)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1H-имидазол-3-ия) (7e)

Смесь эфира **5c** (2.20 г, 2.1 ммоль) и 1-метилимидазола (1.23 г, 15 ммоль) при перемешивании нагревали до 80°C и выдерживали в течении 5 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и тщательно промывали Et_2O (5×10 мл). Остаток растворяли в метаноле (1 мл) из которого осаждали Et_2O (10 мл). Полученный продукт сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **7c** 2.1 г (84%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 95-98 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -16.10 (с 0.5, MeCN). ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ = 1.39-1.70 (m, 6H, CH_2CH , CH_2), 1.70-1.88 (m, 4H, CH_2), 1.95-2.20 (m, 2H, CH_2CH), 2.30-2.42 (m, 4H, CH_2CO), 3.32-3.60 (m, 4H, CH_2N), 3.82 (s, 6H, CH_3), 4.10-4.26 (m, 4H, CH_2N), 4.34-4.60 (m, 2H, CHO), 4.69-4.80 (m, 1H, CHN), 4.92-5.07 (m, 5H, CH_2Ar , CHN), 5.38-5.55 (m, 2H, CHNH), 7.04-7.52 (m, 20H, Ar), 7.70 (s, 2H, NCHCHN), 7.78 (s, 2H, NCHCHN), 8.65-8.96 (m, 2H, NH), 9.16 (s, 2H, NCHN) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ = 20.80, 22.92, 28.63, 32.61, 35.70, 36.46, 48.28, 52.57, 56.32, 58.27, 65.82, 72.44, 122.15, 123.54, 126.82, 127.29, 127.53, 127.74, 128.00, 128.30, 136.47, 136.66, 139.98, 153.59, 170.84, 172.09 м.д. ИК спектр (KBr): 3436, 3213, 3056, 2947, 1732, 1703, 1655, 1537, 1419, 1355 cm^{-1} . $\text{C}_{58}\text{H}_{68}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$. Вычислено (%): С 58.20, Н 5.73, N 9.36; найдено (%): С 58.18, Н 5.77, N 9.29.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1S,2S)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис-(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия) (**8e**)

К перемешиваемому раствору бромида **7c** (2.00 г, 1.7 ммоль) в воде (15 мл) добавляли водный (15 мл) раствор KPF₆ (1.25 мг, 6.8 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3x15 мл) и сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **8c** 2.06 г (93%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 103-105 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -18.30 (с 0.5, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.40-1.90 (m, 10H, CH₂CH, CH₂), 1.90-2.20 (m, 2H, CH₂CH), 2.30-2.43 (m, 4H, CH₂CO), 3.35-3.70 (m, 4H, CH₂N), 3.88 (s, 6H, CH₃), 4.12-4.35 (m, 6H, CH₂N, CHO), 4.65-4.75 (m, 1H, CHN), 4.96-5.13 (m, 5H, CH₂Ar, CHN), 5.35-5.51 (m, 2H, CHNH), 7.10-7.40 (m, 20H, Ar), 7.73 (d, J=11.0 Hz, 4H, NCHCHN), 8.30-8.50 (m, 2H, NH), 9.10 (s, 2H, NCHN) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 20.75, 28.59, 32.46, 34.96, 35.68, 36.15, 48.32, 52.43, 56.00, 58.60, 66.14, 72.26, 122.15, 123.59, 126.78, 126.92, 127.44, 127.74, 128.09, 128.34, 136.57, 139.70, 153.82, 170.70, 172.10 м.д. ИК спектр (KBr): 3418, 3325, 3166, 2952, 1734, 1706, 1645, 1521, 1419, 1357, 841, 558 см⁻¹. C₅₈H₆₈F₁₂N₈O₁₀P₂. Вычислено (%): C 52.49, H 5.16, N 8.44; найдено (%): C 52.41, H 5.14, N 8.46.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1S,2S)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис-(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия) (**9e**)

Гексафторфосфат **8c** (1.33 г, 1 ммоль) и Pd/C (100 мг) суспендировали в метаноле (20 мл). Получившуюся суспензию перемешивали в атмосфере H₂ 9 часов, фильтровали, остаток на фильтре промывали метанолом (3x10 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении (40 торр), подученный продукт сушили под вакуумом (0.5 торр) 2 часа. Выход **9c** 1.03 г (97%) в виде светло-желтых кристаллов, т.пл. 101-104 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -5.97 (с 0.5, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.40-1.59 (m, 4H, CH₂), 1.59-2.05 (m, 8H, CH₂, CHCH₂CH), 2.33 (t, J=7.33Hz, 4H, CH₂CO₂), 2.86 (d, J=12.5Hz, 2H, NCH₂), 3.01 (d, J=12.5Hz, 2H, NCH₂), 3.32 (br s, 2H, NH), 3.65 (t, J=7.7Hz, 2H, CHCO), 3.85 (s, 6H, CH₃), 4.17 (t, 4H, J=7.6 Hz, CH₂Im), 5.02 (br s, 2H, CHO), 5.29 (d, J=6.6Hz, 2H, CHPh) 7.10-7.28 (m, 10H, Ar), 7.72 (d, J=15.5 Hz, 4H, NCHCHN), 8.64 (d, J=7.33 Hz, 2H, NH), 9.09 (s, 2H, NCHN) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 20.81, 28.68, 32.68, 35.70, 36.54, 48.41, 52.20, 56.51, 59.16, 75.11, 122.20, 123.60, 127.13, 127.44, 127.90, 128.23, 128.40, 128.61,

136.50, 139.75, 171.68, 172.18 м.д. ИК спектр (KBr): 3399, 3307, 3171, 2949, 1730, 1658, 1513, 840, 558 cm^{-1} . $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено (%): С 47.64, Н 5.33, N 10.58; найдено (%): С 47.59 Н 5.30, N 11.02. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_6\text{PF}_6$: 913.3959; найдено 913.3955; m/z $[\text{M}]^{2+}$ вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_6$: 384.2156; найдено 384.2155.

Дибензил-(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-(((1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-гидроксипирролидин 1-карбоксилат) (3f)

К интенсивно перемешиваемому охлажденному до 0°C раствору *N*-бензилоксикарбонил-4-гидроксипролина **1** (5.56 г, 21 ммоль) и Et_3N (2.93 мл, 21 ммоль) в ТГФ (60 мл) по каплям в течении 15 минут добавляли раствор этилхлорформиата (2.00 мл, 21 ммоль) в ТГФ (10 мл). Через 30 минут добавляли (*R,R*)-1,2-дифенил-1,2-диаминоэтан **2d** (2.12 г, 10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре еще 18 часов. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3x30 мл), ТГФ (3x30 мл), и сушили в вакууме (0.5 торр) при 50 °C 2 часа. Выход продукта **3d** 6.80 г (97%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 115-116°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -46.12 (с 0.5, CH_3CN). ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$): δ = 1.35-1.66 (m, 2H, CH_2CH), 1.86-2.08 (m, 2H, CH_2CH), 3.35-3.49 (m, 4H, CH_2N), 4.11 (s, 2H, OH), 4.15-4.28 (m, 2H, CHON), 4.73-4.85 (m, 1H, CHN), 4.95-5.11 (m, 5H, CH_2Ar , CHN), 5.11-5.50 (m, 2H, CHNH), 7.07-7.45 (m, 20H, Ar), 8.35-8.60 (m, 2H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ = 38.48, 55.43, 59.10, 66.10, 67.83, 68.48, 126.50, 127.60, 127.77, 127.86, 128.33, 128.33, 137.03, 140.23, 154.53, 171.69 м.д. ИК спектр (KBr): 3410, 3330, 3063, 3033, 2947, 1671, 1649, 1528, 1421, 1358 cm^{-1} . $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено: С 67.97, Н 5.99, N 7.93; найдено: С 68.03, Н 6.04, N 7.88.

Дибензил-(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-(((1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азанедиил))-бис(карбонил))бис(3-((5-бромпентаноил)окси)пирролидин 1-карбоксилат) (5f)

Раствор амида **3d** (5.09 г, 7.2 ммоль), 5-бромпентановой кислоты **4** (2.61 г, 14.4 ммоль), ДЦК (2.97 г, 14.4 ммоль) и ДМАП (кат.) в дихлорметане (60 мл) перемешивали при комнатной температуре 12 часов. Осадок отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3x25 мл). Фильтрат упаривали под вакуумом, получившийся продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CHCl_3). Выход продукта **5d** 5.18 г (70%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 147-149 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -32.31

(*c* 0.5, MeCN). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ = 1.40-2.00 (m, 10H, CH_2CH , CH_2), 2.21-2.36 (m, 6H, CH_2CH , CH_2CO), 3.45-3.70 (m, 8H, CH_2N , CH_2Br), 4.20-4.37 (m, 2H, CHO), 4.75-4.85 (m, 1H, CHN), 5.00-5.20 (m, 5H, CH_2Ar , CHN), 5.20-5.50 (m, 2H, CHNH), 7.05-7.42 (m, 20H, *Ar*), 8.40-8.70 (m, 2H, *NH*) м.д. ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 23.01, 31.43, 33.40, 35.38, 36.69, 47.58, 52.63, 58.88, 66.29, 71.80, 127.06, 127.40, 127.59, 127.82, 127.94, 128.29, 136.86, 139.99, 154.24, 170.91, 172.28 м.д. ИК спектр (KBr): 3326, 3064, 3032, 2933, 1726, 1708, 1647, 1528, 1419, 1355, 1358 cm^{-1} $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено: С 58.15, Н 5.47, N 5.42; найдено: С 58.19, Н 5.42, N 5.49.

Бромид (((3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-(((1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия) (7f)

Смесь эфира **5d** (2.20 г, 2.1 ммоль) и 1-метилимидазола (1.23 г, 15 ммоль) при перемешивании нагревали до 80°C и выдерживали в течении 5 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и тщательно промывали Et_2O (5×10 мл). Остаток растворяли в метаноле (1 мл) из которого осаждали Et_2O (10 мл). Полученный продукт сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **7d** 2.02 г (81%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 97-100 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -29.96 (*c* 0.5, MeCN). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ = 1.39-1.90 (m, 10H, CH_2CH , CH_2), 2.00-2.35 (m, 6H, CH_2CH , CH_2CO), 3.45-3.70 (m, 4H, CH_2N), 3.82 (s, 6H, CH_3), 4.10-4.20 (m, 4H, CH_2N), 4.22-4.38 (m, 2H, CHO), 4.71-4.85 (m, 1H, CHN), 5.00-5.50 (m, 7H, CH_2Ar , CHN , CHNH), 7.04-7.40 (m, 20H, *Ar*), 7.68 (s, 2H, NCHCHN), 7.73 (s, 2H, NCHCHN), 8.52-8.79 (m, 2H, *NH*), 9.11 (s, 2H, NCHN) м.д. ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 20.75, 28.61, 32.56, 35.71, 36.62, 48.26, 52.55, 56.83, 58.52, 66.12, 72.42, 122.17, 123.56, 126.65, 126.99, 127.43, 127.66, 128.10, 128.34, 136.47, 136.71, 140.07, 154.10, 170.84, 172.08 м.д. ИК спектр (KBr): 3433, 3229, 3034, 2946, 1733, 1703, 1529, 1416, 1355 cm^{-1} . $\text{C}_{58}\text{H}_{68}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$. Вычислено: С 58.20, Н 5.73, N 9.36; найдено: С 58.16, Н 5.78, N 9.27.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1R,2R)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис-(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия) (8f)

К перемешиваемому раствору бромида **7d** (2.00 г, 1.7 ммоль) в воде (15 мл) добавляли водный (15 мл) раствор KPF₆ (1.25 мг, 6.8 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3x15 мл) и сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 1 час. Выход продукта **8d** 2.02 г (91%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 90-92 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -18.37 (с 0.3, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.38-2.00 (m, 10H, CH₂CH, CH₂), 2.10-2.36 (m, 6H, CH₂CH, CH₂CO), 3.45-3.70 (m, 4H, CH₂N), 3.82 (s, 6H, CH₃), 4.10-4.20 (m, 4H, CH₂N), 4.22-4.35 (m, 2H, CHO), 4.73-4.85 (m, 1H, CHN), 4.96-5.50 (m, 7H, CH₂Ar, CHN, CHNH), 7.00-7.45 (m, 20H, Ar), 7.70 (d, J=11.0 Hz, 4H, NCHCHN), 8.45-8.72 (m, 2H, NH), 9.09 (s, 2H, NCHN) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 20.74, 28.59, 32.50, 35.69, 48.29, 52.57, 57.05, 58.76, 66.21, 72.42, 122.17, 123.59, 126.69, 127.02, 127.68, 128.17, 128.38, 136.46, 139.77, 154.20, 172.10 м.д. ИК спектр (KBr): 3412, 3325, 3166, 2949, 1735, 1705, 1525, 1419, 1356, 841, 558 см⁻¹. C₅₈H₆₈F₁₂N₈O₁₀P₂. вычислено С 52.49, Н 5.16, N 8.44; найдено: С 52.43, Н 5.13, N 8.48.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1R,2R)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис-(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия) (9f)

Гексафторфосфат **8d** (1.33 г, 1 ммоль) и Pd/C (100 мг) суспендировали в метаноле (20 мл). Получившуюся суспензию перемешивали в атмосфере H₂ 9 часов, фильтровали, остаток на фильтре промывали метанолом (3x10 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении (40 торр), подученный продукт сушили под вакуумом (0.5 торр) 2 часа. Выход **9d** 1.02 г (96%) в виде светло-желтых кристаллов, т.пл. 107-110 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -0.4 (с 0.5, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.40-1.85 (m, 12H, CH₂, CHCH₂CH), 2.30 (t, J=7.40Hz, 4H, CH₂CO₂), 2.80-3.05 (m, 4H, NCH₂), 3.65-3.75 (m, 2H, CHCO), 3.84 (s, 6H, CH₃), 4.18 (t, 4H, J=6.6 Hz, CH₂Im), 5.01 (br s, 2H, CHO), 5.32 (d, J=5.8Hz, 2H, CHPh) 7.10-7.32 (m, 10H, Ar), 7.71 (d, J=15.5 Hz, 4H, NCHCHN), 8.72 (s, 2H, NH), 9.10 (s, 2H, NCHN) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 20.89, 28.77, 32.71, 35.79, 36.61, 48.47, 52.02, 56.50, 59.03, 75.13, 122.29, 123.68, 126.94, 127.04, 127.19, 127.93, 127.99, 136.58, 139.84, 171.59, 172.29 м.д. ИК спектр (KBr): 3400, 3306, 3171, 2940, 1732, 1671, 1522, 841, 558

см⁻¹. C₄₂H₅₆F₁₂N₈O₆P₂. вычислено: С 47.64, Н 5.33, N 10.58; найдено: С 47.60 Н 5.29, N 10.98. HRMS (ESI): *m/z* [M]⁺ вычислено для C₄₂H₅₆N₈O₆PF₆: 913.3959; найдено 913.3956; *m/z* [M]²⁺ вычислено для C₄₂H₅₆N₈O₆: 384.2156; найдено 384.2153.

Бромид (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1S,2S)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил)) бис(3-(5-бензилокси)-5-оксопентил)-1H-имидазол-3-ия) (20)

Смесь эфира **5с** (0.5 г, 0.5 ммоль) и бензил 5-(1H-имидазол-1-ил)пентаноат **19** (0.4 г, 1.5 ммоль) при перемешивании нагревали до 60°C и выдерживали в течении 60 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и тщательно промывали Et₂O (10×10 мл). Полученный продукт сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 3 часа. Выход продукта **11** 0.61 г (81%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 70-72 °C. [α]_D²⁰ -17.18 (с 0.5, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.40-1.57 (m, 8H, CH₂), 1.58-1.74 (m, 2H, CH₂CH), 1.75-1.87 (m, 8H, CH₂), 1.90-2.18 (m, 2H, CH₂CH), 2.25-2.37 (m, 4H, CH₂CO), 2.41 (t, J=6.7Hz, 4H, CH₂CO₂), 3.35-3.65 (m, 4H, CH₂N), 4.10-4.25 (m, 8H, CH₂N), 4.26-4.57 (m, 2H, CHO), 4.90-5.05 (m, 6H, CO₂CH₂, CHN), 5.08 (s, 4H, CH₂Ar), 5.35-5.55 (m, 2H, CHNH), 7.05-7.50 (m, 30H, Ar), 7.76 (s, 2H, NCHCHN), 7.78 (s, 2H, NCHCHN), 8.4-8.9 (m, 2H, NH), 9.20 (s, 2H, NCHN) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 20.80, 20.91, 28.62, 31.37, 32.57, 35.33, 36.42, 48.42, 52.01, 52.57, 56.30, 57.81, 58.32, 65.41, 65.84, 71.75, 72.39, 122.42, 126.64-128.39, 135.98, 136.49, 136.66, 139.98, 153.60, 172.11, 170.50, 170.87 м.д. ИК спектр (KBr): 3424, 3356, 3161, 2950, 1732, 1707, 1656, 1534, 1420, 1355, 1167 см⁻¹. C₅₈H₆₈Br₂N₈O₁₀. вычислено: С 62.01, Н 5.98, N 7.23; найдено: С 61.91, Н 5.99, N 7.27.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1S,2S)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис-(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(3-(5-бензилокси)-5-оксопентил)-1*H*-имидазол-3-ия) (21)

К перемешиваемому раствору бромида **11** (0.5 г, 0.32 ммоль) в воде (5 мл) добавляли водный (5 мл) раствор KPF₆ (420 мг, 2.3 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3x10 мл) и сушили при пониженном давлении (0.5 торр) 3 час. Выход продукта **12** 0.45 г (84%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 73-75 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -19.23 (с 0.52, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.35-2.15 (m, 18H, CH₂, CHCH₂CH), 1.90-2.15 (m, 2H, CHCH₂CH), 2.25-2.36 (m, 4H, CH₂CO), 2.40 (t, J=6.5Hz, 4H, CH₂CO₂), 3.50-3.70 (m, 4H, CH₂N), 4.05-4.24 (m, 8H, CH₂N), 4.25-4.40 (m, 1H, CHO), 4.60-4.70 (m, 1H, CHO), 4.90-5.15 (m, 10H, CO₂CH₂, CHN), 5.30-5.55 (m, 2H, CHNH), 7.05-7.45 (m, 30H, Ar), 7.78 (s, 4H, NCHCHN), 8.3-8.55 (m, 2H, NH), 9.18 (s, 2H, NCHN) м.д. ¹³C ЯМР (DMCO-*d*₆) δ = 20.72, 20.89, 28.60, 31.36, 32.54, 35.35, 36.43, 48.41, 52.06, 52.55, 56.32, 57.80, 58.34, 65.38, 65.86, 71.74, 72.37, 122.48, 126.63-128.37, 136.02, 136.51, 136.67, 139.95, 153.62, 172.15, 170.47, 170.86 м.д. ИК спектр (KBr): 3416, 3319, 3159, 2944, 1735, 1706, 1648, 1524, 1419, 1357, 1168, 841, 557 см⁻¹. C₅₈H₆₈F₁₂N₈O₁₀P₂. вычислено С 57.21, Н 5.52, N 6.67; найдено: С 57.31, Н 5.50, N 6.66.

Гексафторфосфат (((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1S,2S)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис-(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(3-(4-карбоксибутил)-1*H*-имидазол-3-ия) (9g)

Гексафторфосфат **12** (0.4 г, 0.24 ммоль) и Pd/C (50 мг) суспендировали в метаноле (10 мл). Получившуюся суспензию перемешивали в атмосфере H₂ 12 часа, фильтровали, остаток на фильтре промывали метанолом (3x10 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении (40 торр), полученный продукт сушили под вакуумом (0.5 торр) 6 часа. Выход **13** 0.27 г (92%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 102-104 °С. $[\alpha]_D^{20}$ +0.54 (с 0.36, MeCN). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ = 1.35-2.05 (m, 20H, CH₂, CHCH₂CH), 2.15-2.40 (m, 8H, CH₂CO₂), 2.87 (d, J=12.4Hz, 2H, NCH₂), 3.07 (d, J=12.4Hz, 2H, NCH₂), 3.71 (t, J=7.7Hz, 2H, CHCO), 4.18 (t, 8H, J=6.6 Hz, CH₂Im), 5.02 (br s, 2H, CHO), 5.31 (d, J=7.0Hz, 2H, CHPh) 7.10-7.35 (m, 10H, Ar), 7.8 (s, 4H, NCHCHN), 8.73 (d, J=7.0 Hz, 2H, NH), 9.20

(s, 2H, NCHN) м.д. ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 21.03; 21.60; 28.55; 28.76; 32.72; 32.91; 36.70; 48.57; 52.27; 56.57; 59.18; 72.70; 75.36; 122.45; 126.93; 127.03; 127.13; 127.89; 135.99; 139.87; 172.08; 172.19; 174.18 м.д. ИК спектр (KBr): 3401, 3256, 3165, 2942, 1736, 1686, 1561, 1258, 1167, 841, 558 cm^{-1} . $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_6\text{P}_2$. вычислено: С 48.78, Н 5.57, N 9.10; найдено: С 48.75 Н 5.55, N 9.13. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^{2+}$ вычислено для $\text{C}_{50}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{10}$: 470.2524; найдено 470.2515.

3.2. Асимметрическая альдольная реакция кетонов с ароматическими (гетероароматическими) альдегидами в водной среде

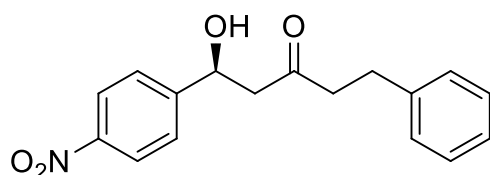
Смесь кетона **10** (159 $\mu\text{моль}$), альдегида **11** (53 $\mu\text{моль}$), органокатализатора **9** (5.3 $\mu\text{моль}$) и дистиллированной воды (0.1 мл) перемешивали указанное время при указанной температуре. Протекание реакции контролировали при помощи ТСХ. По завершении реакции альдоль и оставшиеся исходные соединения экстрагировали эфиром (3x3 мл). Экстракт фильтровали через слой силикагеля (1 г в тонкой колонке) и упаривали при пониженном давлении (40 торр). Конверсию альдегидов и dr альдолей определяли по данным ^1H ЯМР спектроскопии, ee альдолей определяли методом ВЭЖХ на колонках с хиральными фазами (см. выше). В случае повторного использования катализатора после экстракции продукта в каталитическую систему добавляли новые порции исходных соединений и повторяли процесс. ^1H ЯМР спектры и данные ВЭЖХ для ряда альдолей доступны в литературе. [112-120] Для впервые синтезированных соединений ^1H ЯМР спектры, данные ВЭЖХ и элементного анализа приведены ниже.

3.3. Асимметрическая альдольная реакция ацетона с активированными кетонами

Смесь органокатализатора **9** (19 $\mu\text{моль}$), α -кетоефира **16** (95 $\mu\text{моль}$), уксусной кислоты (2.8 $\mu\text{л}$, 48 $\mu\text{моль}$, 0.5 эквивалента по α -кетоефиру) и дистиллированной воды (3.5 $\mu\text{л}$, 200 $\mu\text{моль}$, 2.1 эквивалента по α -кетоефиру) охлаждали до -30°C и добавляли ацетон **10d** (475 $\mu\text{моль}$). Реакционную массу перемешивали при -30°C 24 часа. По завершении реакции альдоль и оставшиеся исходные соединения экстрагировали эфиром (3x3 мл). Экстракт фильтровали через слой силикагеля (1 г в тонкой колонке) и упаривали при пониженном давлении (40 торр). Конверсию альдегидов и dr альдолей определяли по данным ^1H ЯМР спектроскопии, ee альдолей определяли методом ВЭЖХ на колонках с хиральными фазами (см. выше). При проведении рецикла после

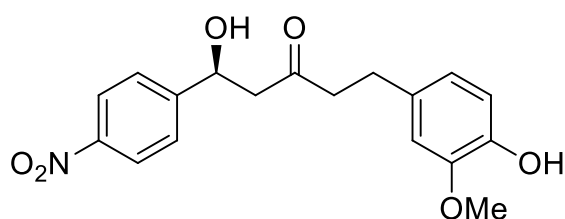
экстракции продукта, остаток в реакционной колбе сушили при пониженном давлении (40 торр, 50°C, 30 мин), затем в каталитическую систему добавляли новые порции исходных соединений, воду и уксусную кислоту и повторяли процесс. ^1H ЯМР спектры и данные ВЭЖХ для альдолей **16a,b,d-g** доступны в литературе. [121-124] Для соединения **16c** ^1H ЯМР спектры, данные ВЭЖХ и элементного анализа приведены ниже.

1-Гидрокси-1-(4-нитрофенил)-5-фенилпентан-3-он **12fa**



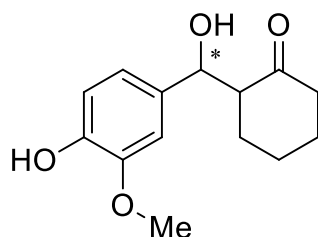
Выход 72%. Бесцветное масло. $R_f = 0.43$ (*n*-гексан-EtOAc, 2:1). Данные ВЭЖХ (AD-H, *n*-гексан:*i*-PrOH = 7:3; 254 нм; 0.8 мл/мин): $t_1=18.8$ мин (major), $t_2=20.0$ мин (minor). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 2.70\text{--}2.97$ (m, 6H, CH_2CH_2 , CH_2CO), 3.60 (br s, 1H, OH), 5.24 (t, $J=6.60\text{Hz}$, 1H, CH), 7.24-7.33 (m, 5H, Ph), 7.50 (d, $J=8.07\text{Hz}$, 2H, Ar), 8.20 (d, $J=8.07\text{Hz}$, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 28.96, 44.57, 53.21, 70.30, 124.51, 126.22, 127.69, 128.25, 128.46, 140.15, 147.55, 149.83, 209.45$ м.д. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: вычислено (%): C 68.21, H 5.72, N 4.68; найдено (%): C 67.85, H 5.77, N 4.59.

1-Гидрокси-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-(4-нитрофенил)пентан-3-он **12ga**



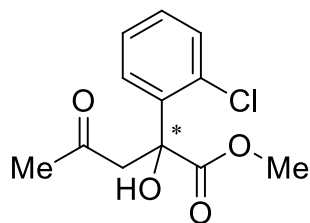
Выход 67%. Бесцветное масло. $R_f = 0.40$ (*n*-гексан-EtOAc, 2:1). Данные ВЭЖХ (OJ-H, *n*-гексан: *i*-PrOH = 7:3; 254 нм; 0.8 мл/мин): $t_1=23.7$ мин (major), $t_2=31.4$ мин (minor). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 2.53\text{--}2.92$ (m, 6H, CH_2CH_2 , CH_2CO), 3.88 (s, 3H, CH_3), 5.24 (t, $J=6.97\text{Hz}$, 1H, CH), 5.54 (br s, 2H, OH), 6.61-6.87 (m, 3H, Ar), 7.50 (d, $J=8.07\text{Hz}$, 2H, Ar), 8.20 (d, $J=8.07\text{Hz}$, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 29.34, 45.40, 51.05, 55.93, 69.06, 111.05, 114.31, 120.80, 123.78, 126.42, 132.26, 134.01, 143.76, 146.48, 150.03, 210.03$ м.д. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: вычислено (%): C 62.60, H 5.55, N 4.06; найдено (%): C 62.71, H 5.60, N 4.09.

2-(Гидрокси(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил)циклогексанон 12aq



Выход 20%. Бесцветные кристаллы. $R_f = 0.58$ (*n*-гексан-EtOAc, 1:1). Данные ВЭЖХ (AD-H, *n*-гексан:*i*-PrOH = 7:3; 254 нм; 0.8 мл/мин): $t_1=5.7$ мин (major), $t_2=7.8$ мин (minor). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 1.43\text{--}1.91$ (m, 4H, CH_2), 2.04–2.16 (m, 1H, CHCO), 2.29–2.67 (m, 4H, CH_2), 3.91 (s, 3H, CH_3), 4.73 (d, $J=8.70\text{Hz}$, 1H, CH anti), 5.32 (s, 1H, CH syn), 5.68 (br s, 2H, OH), 6.70 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H, Ar), 6.84–6.93 (m, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 24.78, 27.87, 30.92, 42.72, 56.02, 57.64, 74.74, 109.15, 114.03, 120.36, 133.04, 145.44, 146.77, 215.72$ м.д. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ вычислено (%): C 67.18, H 7.25; найдено (%): C 66.98, H 7.18.

Метил 2-(2-хлорфенил)-2-гидрокси-4-оксопентаноат 16с



Выход 98%. Бесцветное масло. $R_f = 0.48$ (*n*-гексан-EtOAc, 2:1). Данные ВЭЖХ (OD-H, *n*-гексан:*i*-PrOH = 9:1; 220 нм; 0.9 мл/мин): $t_1=9.48$ мин (major), $t_2=10.43$ мин (minor). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -29.36$ (c 0.2, CHCl_3). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s, 3H, CH_3), 2.71 (d, $J=20.50\text{Hz}$, 1H, CH_2), 3.29 (d, $J=20.50\text{Hz}$, 1H, CH_2), 3.77 (s, 3H, CH_3), 4.69 (s, 1H, OH), 7.20–7.45 (m, 3H, Ar), 7.85–7.97 (m, 1H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 32.09, 46.36, 53.15, 78.50, 127.40, 127.59, 129.46, 130.36, 130.64, 138.75, 172.58, 211.71$ м.д. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$ вычислено: C 56.15, H 5.10; найдено: C 56.47, H 4.98.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы модифицированные катионами имидазолия и анионами PF_6^- бис-(S)-пролинамиды, содержащие 1,2-диаминоэтановую, 1,2- и 1,4-фенилендиаминовую, (R,R)-1,2-диаминоциклогексановую и (S,S)- или (R,R)-1,2-дифенилэтилен-диаминовую спейсерные группы – первые представители иммобилизованных органокатализаторов с симметрией C_2 .
2. Полученные соединения катализируют асимметрические альдольные реакции между циклическими (линейными) кетонами и ароматическими (гетероароматическими) альдегидами в водной среде. Соответствующие альдоли получают с выходами от умеренных до высоких и высокими показателями диастерео- (*dr анти/син* до 99:1) и энантиоселективности (*ee* до 99%). Катализаторы легко отделяются от продуктов и могут быть введены в реакцию 10-15 раз с сохранением их активности и уровня стереоиндукции.
3. Осуществлены катализируемые бис-пролинамидом **9e** асимметрические альдольные реакции ацетона с α -кетозэфирами и трифторацетофеноном – первые примеры асимметрических реакций между двумя кетонами в присутствии иммобилизованных органокатализаторов. Продукты – хиральные α -гидрокси- γ -кетозэфиры и трифторметил- β -гидроксикетоны, содержащие четвертичные стереоцентры, – образуются с высокими выходами и *ee* до 84%.
4. Разработанные катализаторы применены для энантиоселективного получения предшественников практически важных природных и биологически активных соединений (производных гингерола, гексагидрокуркумина, α -гидрокси- γ -бутиролактонов и фторсодержащих α -гидроксикетонов).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac	ацетил
Alk	алкил
Ar	арил
[bmim]BF ₄	1-бутил-3-метилимидазолия тетрафторборат
Bn	бензил
Bz	бензоил
DCC	1,3-Дициклогексилкарбодиимид
DMAP	4-диметиламинопиридин
<i>dr</i>	отношение диастереомеров
<i>ee</i>	избыток энантиомера
ESI-MS	масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией распылением в электрическом поле
EWG	электроноакцепторная группа
TFA	трифторуксусная кислота
Tf	трифторметансульфонил
Ts	<i>n</i> -толуолсульфонил
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ИЖ	ионная жидкость
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis. // Editors. B. List and K. Maruoka. – Stuttgart: Thieme, 2012. – V. 1, 2. – 1928 p.
2. Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications. // Editor: P.I. Dalco. – Weinheim: Wiley-VCH, 2013. – 1638 p.
3. List, B. The ying and yang of asymmetric aminocatalysis/ B. List // *Chem. Commun.* – 2006. – Issue 8. – P. 819-824.
4. Gaunt M.J. Enantioselective organocatalysis / M.J. Gaunt, C.C.C. Johansson, A. McNally, N.T. Vo. // *Drug Discov. Today*. – 2007 – V. 12. – Issues 1-2. – P. 8-27.
5. Мальцев О.В. Органокаталитические реакции Михаэля и Фриделя–Крафтса в энантиоселективном синтезе биологически активных веществ / О.В. Мальцев, И.П. Белецкая, С.Г. Злотин // *Успехи химии*. – 2011. – Т. 80. – № 11. – С. 1119-1165.
6. Grondal C. Organocatalytic cascade reactions as a new tool in total synthesis / C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders // *Nature Chemistry*. – 2010. – V. 2. – Issue 3. – P. 167-178.
7. Alemán J. Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry / J. Alemán, S. Cabrera // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V. 42. – Issue 2. – P. 774-793.
8. Marqués-López E. Asymmetric organocatalysis in total synthesis – a trial by fire / E. Marqués-López, R.P. Herrera, M. Christmann // *Nat. Prod. Rep.* – 2010. – V. 27. – Issue 8. – P. 1138-1167.
9. Geary L.M. The state of the art in asymmetric induction: the aldol reaction as a case study / L.M. Geary, P.G. Hultin // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2009. – V. 20. – Issue 2. – P. 131-173.
10. Mlynarski J. Catalytic asymmetric aldol reactions in aqueous media / J. Mlynarski, J. Paradowska // *J. Chem. Soc. Rev.* – 2008. – V. 37. – Issue 8. – P. 1502-1511.
11. Злотин С.Г. Органический катализ асимметрической альдольной реакции. Катализаторы и реагенты. / С.Г. Злотин, А.С. Кучеренко, И.П. Белецкая // *Успехи химии*. – 2009. – Т. 78. – № 8. – С. 796-845.

12. Tang Z. Novel Small Organic Molecules for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction / Z. Tang, F. Jiang, L. T. Yu, X. Cui, L. Z. Gong, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, Y. D. Wu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – Issue 18. – P. 5262-5263.
13. Samanta S. C₂-Symmetric Bisprolinamide as a Highly Efficient Catalyst for Direct Aldol Reaction/ S. Samanta, J. Liu, R. Dodda, C. Zhao // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – Issue 23. – P. 5321-5323.
14. He L. Highly diastereo- and enantioselective direct aldol reactions of cycloketones with aldehydes catalyzed by a trans-4-tert-butyltrimethylsiloxy-L-proline amide / L. He, J. Jiang, Z. Tang, X. Cui, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2007. – V. 18. – Issue 2. – P. 265-270.
15. Chen X.-H. The role of double bonds in asymmetric direct aldol reactions catalyzed by derivatives / X.-H. Chen, J. Yu, L.-Z. Gong // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – Issue 35. – P. 6437-6448.
16. Tang G.T. L-Prolinamide derivatives as efficient organocatalysts for aldol reactions on water / G.T. Tang, X.M. Hu, H.J. Altenbach // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – Issue 52. –P. 7034-7037.
17. Gruttadauria M. Novel Prolinamide-Supported Polystyrene as Highly Stereoselective and Recyclable Organocatalyst for the Aldol Reaction / M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. M. Marculescu, R. Noto // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. – V. 350. – Issue 9. –P. 1397-1405.
18. Gruttadauria M. Stereoselective aldol reaction catalyzed by a highly recyclable polystyrene supported substituted prolinamide catalyst / M. Gruttadauria, F. Giacalone, A. M. Marculescu, A. M. P. Salvo, R. Noto // *Arkivoc* – 2009. – Part viii. –P. 5–15.
19. Kristensen, T.E. Polymer-Supported Chiral Organocatalysts: Synthetic Strategies for the Road Towards Affordable Polymeric Immobilization / T.E. Kristensen, T. Hansen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – Issue 17. – P. 3179-3204.
20. Siyutkin D. E. A new (S)-prolinamide modified by an ionic liquid moiety—a high performance recoverable catalyst for asymmetric aldol reactions in aqueous media / D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin // *Tetrahedron* – 2010. – V. 66. – Issue 2. – P. 513-518.
21. Hoffmann T. Aldolase Antibodies of Remarkable Scope / T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F., Barbas III // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120. – Issue 12. - P. 2768-2779.

22. Ananikov V. P. Organic and hybrid molecular systems / V. P. Ananikov, E. A. Khokhlova, M. P. Egorov, A. M. Sakharov, S. G. Zlotin, A. V. Kuchero, L. M. Kustov, M. L. Gening, N. E. Nifantiev // *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25. – Issue 2. – P. 75-82.
23. Павлов В. А. Асимметрическая индукция в реакциях, катализируемых комплексами металлов / В.А. Павлов, Т.Н. Павлова // *Успехи химии*, – Т. 81. – № 9. – С. 823-854.
24. Achard T.R.J. Asymmetric Catalysis of Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions Using Metal(salen) Complexes / T.R.J. Achard, L.A. Clutterbuck, M. North // *Synlett*, – 2005. – Issue 12. – P. 1828-1847.
25. Liu J. Half-sandwich iridium complexes – synthesis and applications in catalysis / J. Liu, X. Wu, J. A. Iggo, J. Xiao // *Coordination Chemistry Reviews* – 2008. – V. 252. – Issue 5-7. – P. 782–809.
26. Terada M. Binaphthol-derived phosphoric acid as a versatile catalyst for enantioselective carbon–carbon bond forming reactions / M. Terada // *Chem. Commun.* – 2008. – Issue 35. – P. 4097-4112.
27. Zamfir A. Chiral BINOL-derived phosphoric acids: privileged Brønsted acid organocatalysts for C–C bond formation reactions / A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S.B. Tsogoeva // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – Issue 23. – P. 5262-5276.
28. Terada M. Chiral Phosphoric Acids as Versatile Catalysts for Enantioselective Transformations / M. Terada // *Synthesis*. – 2010. – Issue 12. – P. 1929-1982.
29. Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products. / Editors. V. Andrushko and N. Andrushko. – Hoboken: John Wiley & Sons, 2013. – V. 1, 2. – 1836 p.
30. Almasi D. Organocatalytic asymmetric conjugate addition / D. Almasi, D.A. Alonso, C. Nájera // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2007. – V. 18. – Issue 3. – P. 299-365.
31. Wang J. Highly enantioselective Michael addition of cyclopentanone with chalcones via novel di-iminium mechanism / J. Wang, X. Wang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – Issue 10. – P. 1751-1753.
32. Wang J. F. Efficient direct asymmetric vinylogous Michael addition reactions γ -butenolides to chalcones catalyzed by vicinal primary-diamine salts / J. F. Wang, C. Qi, Z. M. Ge, T. M. Cheng, R. T. Li // *Chem. Commun.* – 2010, – V. 46, – Issue 12. – P. 2124-2126.

33. Kim H. Substrate-Directed Stereoselectivity in Vicinal Diamine-Catalyzed Synthesis of Warfarin / H. Kim, C. Yen, P. Preston, J. Chin // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – Issue 23. – P. 5239-5242.
34. Kucherenko A. S. Chiral Primary Amine Tagged to Ionic Group as Reusable Organocatalyst for Asymmetric Michael Reactions of C-Nucleophiles with α,β -Unsaturated Ketones / A.S. Kucherenko, D.E. Siyutkin, A.G. Nigmatov, A.O. Chizhov, S.G. Zlotin // *Adv. Synth. Catal.* –2012. – V. 354. – Issue 16. – P. 3078-3086.
35. Yang H.-M. Highly enantioselective synthesis of warfarin and its analogs by means of cooperative LiClO_4 /DPEN-catalyzed Michael reaction: enantioselectivity enhancement and mechanism / H.-M. Yang, L. Li, K.-Z. Jiang, J.-X. Jiang, G.-Q. Lai, L.-W. Xu // *Tetrahedron*. –2010. – V. 66. – Issue 51. – P. 9708-9713.
36. Rogozirnska M. Efficient “on water” organocatalytic protocol for the synthesis of optically pure warfarin anticoagulant / M. Rogozirnska, A. Adamkiewicz, J. Mlynarski // *Green Chem.* – 2011. – V. 13. – Issue 5. – P. 1155-1157.
37. Meinertz T. Anticoagulant activity of the enantiomers of acenocoumarol / T. Meinertz, W. Kasper, C. Kahl, E. Jähnchen // *J. Clin. Pharmacol.* – 1978. –V. 5. – Issue 2. – P. 187-188.
38. Byeon S. R. Stereoselective Synthesis of 2,6-trans-Tetrahydropyran via Primary Diamine-Catalyzed Oxa-Conjugate Addition Reaction of α,β -Unsaturated Ketone: Total Synthesis of Psymberin / S. R. Byeon, H. Park, H. Kim, J. Hong // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – Issue 21. – P. 5816-5819.
39. Pettit G. R. Antineoplastic Agents. 520. Isolation and Structure of Irciniastatins A and B from the Indo-Pacific Marine Sponge *Ircinia ramosa*/ G. R. Pettit, J.-P. Xu, J.-C. Chapuis, R. K. Pettit, L. P. Tackett, D. L. Doubek, J. N. A. Hooper, J. M. Schmidt // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47. – Issue 5. 1149-1152.
40. Cichewicz R. H. Psymberin, A Potent Sponge-Derived Cytotoxin from Psammocinia Distantly Related to the Pederin Family / R. H. Cichewicz, F. A. Valeriote, P. Crews // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – Issue 12. – P. 1951-1954.
41. Wang W. An efficient organocatalytic enantioselective Michael addition of aryl methyl ketones with 2-furanones: highly functionalized chiral 3,4-substituted lactones / W. Wang, J. Wang, S. Zhou, Q. Sun, Z. Ge, X. Wang, R. Li // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – Issue 13. – P. 1333-1335.

42. Mao B. Catalytic Enantioselective Synthesis of Naturally Occurring Butenolides via *Hetero-Allylic Alkylation and Ring Closing Metathesis*/ B. Mao, K. Geurts, M. Fananas-Mastral, A. W. van Zijl, S. P. Fletcher, A. J. Minnaard, B. L. Feringa // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – Issue 5. – P. 948-951.
43. Inokoishi Y. A New Powerful Strategy for the Organocatalytic Asymmetric Construction of a Quaternary Carbon Stereogenic Center / Y. Inokoishi, N. Sasakura, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – Issue 7. – P. 1616-1619.
44. Martín R. An Improved Protocol for the Pd-Catalyzed α -Arylation of Aldehydes with Aryl Halides / R. Martín, S. L. Buchwald // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – Issue 20. – P. 4561-4564.
45. Yamamoto D. Enantioselective Route to Aryl(1,3-butadien-2-yl)methanols: Formal Synthesis of (-)-Sporochnol A / D. Yamamoto, K. Kawano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama // *Heterocycles* – 2009. – V. 77. – Issue 1. – P. 249-253.
46. Wong C. H. in *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry* / C. H. Wong, G. M. Whitesides – Oxford: Pergamon, 1994. – 370 p.
47. Guillena G. Enantioselective direct aldol reaction: the blossoming of modern organocatalysis/ G. Guillena, C. Nájera, D. J. Ramón // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2007. – V. 18. – Issue 19. – P. 2249-2293.
48. Trost B. M. The direct catalytic asymmetric aldol reaction / B. M. Trost, C. S. Brindle// *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – Issue 5. – P. 1600-1632.
49. Scheffler U. Recent Advances in Organocatalytic Methods for Asymmetric C–C Bond Formation / U. Scheffler, R. Mahrwald // *Chem. Eur. J.* –2013. – V. 19. – Issue 43. – P. 14346-14396.
50. Mukherjee S. Asymmetric Enamine Catalysis / S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107. – Issue 12. – P. 5471-5569.
51. Machajewski T.D. The catalytic asymmetric aldol reaction / T.D. Machajewski, C.-H. Wong // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – V. 39. – Issue 8. – P. 1352-1374.
52. Gruttadauria M. Water in Stereoselective Organocatalytic Reactions / M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto. // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – V. 351. – Issue 1-2. – P. 33-57.
53. Raj M. Organocatalytic reactions in water / M. Raj, V.K. Singh. // *Chem. Commun.* – 2009. Issue 44. – P. 6687-6703.

54. Mase N. In water, on water, and by water: mimicking nature's aldolases with organocatalysis and water / N. Mase, C.F. Barbas, III. // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – Issue 18. – P. 4043-4050.
55. Rulli G. Asymmetric Organocatalytic Aldol Reaction in Water: Mechanistic Insights and Development of a Semi-Continuously Operating Process / G. Rulli, K.A. Fredriksen, N. Duangdee, T. Bonge-Hansen, A. Berkessel, H. Gröger // *Synthesis* – 2013. – V. 45. – Issue 18. – P. 2512-2519.
56. Bhowmick S. Catalytic asymmetric carbon–carbon bond-forming reactions in aqueous media / S. Bhowmick, K.C. Bhowmick // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2011. – V. 22. – Issue 23. – P. 1945-1979.
57. Li L. Asymmetric Direct Aldol Reactions Catalyzed by a Simple Chiral Primary Diamine–Bronsted Acid Catalyst in/on Water / L. Li, L.-W. Xu, Y.-D. Ju, G.-Q. Lai // *Synthetic Communications* – 2009. – V. 39. – Issue 5. – P. 764-774.
58. Liu Y. Chiral 1,2-diaminocyclohexane as organocatalyst for enantioselective aldol reaction / Y. Liu, J. Wang, Q. Sun, R. Li // *Tetrahedron Letters* – 2011. – V. 52. – Issue 28. – P. 3584-3587.
59. Liu Y. Primary 1,2-Diamine Catalysis (V): Efficient Asymmetric Aldol Reactions of Isatins with Cyclohexanone / Y. Liu, P. Gao, J. Wang, Q. Sun, Z. Ge, R. Li // *Synlett* – 2012. – V. 23. – Issue 7. – P. 1031-1034.
60. Peddibhotla S. 3-Substituted-3-hydroxy-2-oxindole, an emerging new scaffold for drug discovery with potential anti-cancer and biological activities / S. Peddibhotla // *Curr. Bioact. Compd.* – 2009. – V. – Issue 5. – P. 20-38.
61. Galliford C. V. Pyrrolidinyl-spirooxindole natural products as inspirations for the development of potential therapeutic agents / C. V. Galliford, K. A. Scheidt // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – Issue 46. – P. 8748-8758.
62. Marti C. Construction of spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – recent applications to the synthesis of oxindole alkaloids / C. Marti, E. M. Carreira // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – Issue 12. – P. 2209-2219.
63. Corey E. J. Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications / E. J. Corey // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – Issue 10. – P. 1650-1667.

64. Kano T. *exo*-Selective Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalyzed by Diamine Salts as Organocatalysts / T. Kano, Y. Tanaka, K. Maruoka // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – Issue 13. – P. 2687-2689.
65. Kano T. *exo*-Selective Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalyzed by Diamine Salts as Organocatalysts / T. Kano, Y. Tanaka, K. Maruoka // *Chem. Asian J.* – 2007. – V. 2. – Issue 9. – P. 1161-1165.
66. Ma Y. Highly active asymmetric Diels-Alder reactions catalyzed by C₂-symmetric bipyrrrolidines: catalyst recycling in water medium and insight into the catalytic mode / Y. Ma, S. Jin, Y. Kan, Y.J. Zhang, W. Zhang // *Tetrahedron* – 2010. – V. 66. – Issue 21. – P. 3849-3854.
67. Kano T. Catalytic enantioselective construction of all-carbon quaternary stereocenters by an organocatalytic Diels-Alder reaction of α -substituted α,β -unsaturated aldehydes / T. Kano, Y. Tanaka, K. Osawa, T. Yurino, K. Maruoka // *Chem. Commun.* – 2009. – Issue 15. – P. 1956-1958.
68. Li J. Chiral Primary Amine-Polyoxometalate Acid Hybrids as Asymmetric Recoverable Iminium-Based Catalysts / J. Li, X. Li, P. Zhou, L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – Issue 26. – P. 4486-4493.
69. Caine D. in *Comprehensive Organic Synthesis* / D. Caine, editors B. M. Trost, I. Fleming – Oxford: Pergamon, 1991. – V. 3, - Ch. 1.1.– P. 1-63.
70. Zhang L. Functionalized Chiral Ionic Liquid Catalyzed Asymmetric S_N1 α -Alkylation of Ketones and Aldehydes / L. Zhang, L. Cui, X. Li, J. Li, S. Luo, J.-P. Cheng // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – Issue 25. – P. 4876-4885.
71. Zhang L. Asymmetric S_N1 α -Alkylation of Cyclic Ketones Catalyzed by Functionalized Chiral Ionic Liquid (FCIL) Organocatalysts / L. Zhang, L. Cui, X. Li, J. Li, S. Luo, J.-P. Cheng // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V. 16. – Issue 7. – P. 2045-2049.
72. Lee H. J. Organocatalytic Enantioselective α -Alkylation of Cyclic Ketones by S_N1-Type Reaction of Alcohols / H. J. Lee, S. H. Kang, D. Y. Kim // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2011. – V. 32. – Issue 4. – P. 1125-1126.
73. Liu X. Amide-based bifunctional organocatalysts in asymmetric reactions / X. Liu, L. Lin, X. Feng // *Chem. Commun.* – 2009. – Issue 41. – P. 6145-6158.
74. Yang H. Proline Sulfonamide Based Organocatalysis: Better Late than Never / H. Yang, R.G. Carter // *Synlett* – 2010. – Issue. 19. – P. 2827-2838.

75. Lu L.-Q. Dual Activation in Organocatalysis: Design of Tunable and Bifunctional Organocatalysts and Their Applications in Enantioselective Reactions / L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao // *Synlett* – 2012. – Issue 4. – P. 490-508.
76. Halland N. Organocatalytic Asymmetric Michael Reaction of Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds and α,β -Unsaturated Ketones—A Highly Atom-Economic Catalytic One-Step Formation of Optically Active Warfarin Anticoagulant / N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – V. 42. – Issue 40. – P. 4955-4957.
77. Dong Z. Organocatalytic Enantioselective Michael Addition of 4-Hydroxycoumarin to α,β -Unsaturated Ketones: A Simple Synthesis of Warfarin / Z. Dong, L. Wang, X. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – Issue 30. – P. 5192-5197.
78. Xiong Y. A Chiral Functionalized Salt-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Ketones to Nitroolefins / Y. Xiong, Y. Wen, F. Wang, B. Gao, X. Liu, X. Huang, X. Feng // *Adv. Synth. Catal.* – 2007. – V. 349. – Issue 13. – P. 2156–2166.
79. Guillena G. BINAM-prolinamides as recoverable catalysts in the direct aldol condensation / G. Guillena, M. Hita, C. Najera // *Tetrahedron Asymmetry* – 2006. – V. 17. – Issue 5. – P. 729-733.
80. Guizzetti S. A multifunctional proline-based organic catalyst for enantioselective aldol reactions / S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Pignataro, A. Puglisi // *Tetrahedron Asymmetry* – 2006. – V. 17. – Issue 19. – P. 2754-2760.
81. Gryko D. Bisprolinediamides with the Binaphthyl Backbone as Organocatalysts for the Direct Asymmetric Aldol Reaction / D. Gryko, B. Kowalczyk, L. Zawadzki // *Synlett* – 2006. – Issue 7. – P. 1059-1062.
82. Guillena G. High acceleration of the direct aldol reaction co-catalyzed by BINAM-prolinamides and benzoic acid in aqueous media / G. Guillena, M. Hita, C. Najera // *Tetrahedron Asymmetry* – 2006. – V. 17. – Issue 10. – P. 1493-1497.
83. Guillena G. Solvent-free asymmetric direct aldol reactions organocatalysed by recoverable (Sa)-binam-L-prolinamide / G. Guillena, M. Hita, C. Najera, S. F. Viozquez // *Tetrahedron Asymmetry* – 2007. – V. 18. – Issue 19. – P. 2300-2304.
84. Guillena G. Organocatalyzed direct aldol condensation using L-proline and BINAM-prolinamides: regio-, diastereo-, and enantioselective controlled synthesis of 1,2-diols / G. Guillena, M. Hita, C. Najera // *Tetrahedron Asymmetry* – 2006. – V. 17. – Issue 7. – P. 1027-1031.

85. Kucherenko A. S. 1(R),2(R)-Bis[(S)-prolinamido]cyclohexane/[bmim][BF₄] ionic liquid as an efficient catalytic system for direct asymmetric aldol reactions / A. S. Kucherenko, D. E. Siyutkin, V. O. Muraviev, M. I. Struchkova, S. G. Zlotin // *Mend. Commun.* – 2007. – V. 17. – Issue 5. – P. 277-278.
86. Кучеренко А. С. Катализируемая производными (S)-пролинамида асимметрическая альдольная реакция в системе ионная жидкость—вода / А. С. Кучеренко, Д. Е. Сияуткин, С. Г. Злотин // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2008. – № 3. – С. 578-581.
87. Paradowska J. Direct Asymmetric Aldol Reactions Inspired by Two Types of Natural Aldolases: Water-Compatible Organocatalysts and Zn^{II} Complexes / J. Paradowska, M. Pasternak, B. Gut, B. Gryzłó, J. Mlynarski // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – Issue 1. – P. 173-187.
88. Wang F. Asymmetric Direct Aldol Reaction of α -Keto Esters and Acetone Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts / F. Wang, Y. Xiong, X. Liu, X. Feng // *Adv. Synth. Catal.* – 2007. – V. 349. – Issue 17-18. – P. 2665–2668.
89. Wee A.G.H. Dirhodium tetraacetate catalyzed carbon-hydrogen insertion reaction in N-substituted α -carbomethoxy- α -diazoacetanilides and structural analogs. Substituent and conformational effects / A.G.H. Wee, B.S. Liu, L. Zhang // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – Issue 16. – P. 4404-4414.
90. Senanayake C.H. Rigid aminoalcohol backbone as a highly defined chiral template for the preparation of optically active tertiary α -hydroxyl acids / C.H. Senanayake, K. Fang, P. Grover, R.P. Bakale, C.P. Vandenbossche, S.A. Wald // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – Issue 5. – P. 819-822.
91. Grover P.T. Chiral Mandelic Acid Template Provides a Highly Practical Solution for (S)-Oxybutynin Synthesis / P.T. Grover, N.N. Bhongle, S.A. Wald, C.H. Senanayake // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – Issue 19. – P. 6283-6287.
92. Masumoto S. A practical synthesis of (S)-oxybutynin / S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – Issue 48. – P. 8647-8651.
93. Gupta P. An asymmetric dihydroxylation route to (S)-oxybutyninP. Gupta / R.A. Fernandes, P. Kumar // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – Issue 22. – P. 4231-4232.

94. Masumoto S. Catalytic asymmetric synthesis of (S)-oxybutynin and a versatile intermediate for antimuscarinic agents / S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki // *Tetrahedron* – 2004. – V. 60. – Issue 46. – P. 10497-10504.
95. Tokuda O. A Practical Synthesis of (S)-2-Cyclohexyl-2-phenylglycolic Acid via Organocatalytic Asymmetric Construction of a Tetrasubstituted Carbon Center / O. Tokuda, T. Kano, W.G. Gao, I. Ikemolo, K. Maruoka // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – Issue 22. – P. 5103-5105.
96. Xiong Y. Asymmetric Bisprolinamide-Catalyzed Cross-Aldol Reaction of Aldehydes / Y. Xiong, F. Wang, S. Dong, X. Liu, X. Feng // *Synlett.* – 2008. – Issue 1. – P. 73-76.
97. Chen X. A Secondary Amine Amide Organocatalyst for the Asymmetric Nitroaldol Reaction of α -Ketophosphonates / X. Chen, J. Wang, Y. Zhu, D. Shang, B. Gao, X. Liu, X. Feng, Zh. Su, Ch. Hu. // *Chem. Eur. J.* – 2008. – V. 14. – Issue 35. – P. 10896-10899.
98. Lu Z. The Mimic of Type II Aldolases Chemistry: Asymmetric Synthesis of β -Hydroxy Ketones by Direct Aldol Reaction / Z. Lu, Haibo Mei, J Han, Y. Pan // *Chem. Biol. Drug. Des.* – 2010. – V. 76. – Issue 2. – P. 181-186.
99. Ma G. Highly Enantioselective Co-Catalytic Direct Aldol Reactions by Combination of Hydrogen-Bond Donating and Acyclic Amino Acid Catalysts / G. Ma, Agnieszka Bartoszewicz, I. Ibrahim, A. Córdova // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – V. 353. – Issue. 17. – P. 3114-3122.
100. Nievergelt A. Identification of serotonin 5-HT_{1A} receptor partial agonists in ginger / A Nievergelt, P Huonker, R Schoop, K.-H. Altmann, J Gertsch // *Bioorg. and Med. Chem.* 2010, 18, 9 3345-3351.
101. Changtam C. Curcuminoid analogs with potent activity against *Trypanosoma* and *Leishmania* species / C. Changtam, H. P. de Koning, H. Ibrahim, M. S. Sajid, M. K. Gould, A. Suksamrarn // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – Issue. 3. – P. 941-956.
102. Sang S. Increased Growth Inhibitory Effects on Human Cancer Cells and Anti-inflammatory Potency of Shogaols from *Zingiber officinale* Relative to Gingerols / S. Sang, J. Hong, H. Wu, J. Liu, C. S. Yang, M.-H. Pan, V. Badmaev, C.-T. Ho // *J. Agric. and Food Chem.* – 2009. – V. 57. – Issue. 22. – P. 10645-10650.
103. Lu J. Immunosuppressive Activity of 8-Gingerol on Immune Responses in Mice / J. Lu, S. Guan, X. Shen, W. Qian, G. Huang, X. Deng, G. Xie // *Molecules.* – 2011. – V. 16. – Issue. 3. – P. 2636-2645.

104. Xu X.-Y. Asymmetric Organocatalytic Direct Aldol Reactions of Ketones with α -Keto Acids and Their Application to the Synthesis of 2-Hydroxy- γ -butyrolactones / X.-Y. Xu, Zh. Tang, Y.-Zh. Wang, Sh.-W. Luo, L.-F. Cun, L.-Zh. Gong // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – Issue 26. – P. 9905-9913.
105. Muller K. M. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition / K. Müller, C. Faeh, F. Diederich // *Science*. – 2007. – V. 317 –P. 1881-1886.
106. Mikami K. Enantioselective Catalysis of Ketoester-ene Reaction of Silyl Enol Ether to Construct Quaternary Carbons by Chiral Dicationic Palladium(II) Complexes / K. Mikami, Y. Kawakami, K. Akiyama, K. Aikawa // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – Issue 43. – P. 12950-12951.
107. Lombardo M. Protonated arginine and lysine as catalysts for the direct asymmetric aldol reaction in ionic liquids / M. Lombardo, S. Easwar, F. Pasi, C. Trombini, D. D. Dhavale // *Tetrahedron*, – 2008. – V. 64. – Issue 39. – P. 9203-9207.
108. Belyakov P. A. Mechanistic insight into organic and catalytic reactions by joint studies using mass spectrometry and NMR spectroscopy / P. A. Belyakov, V. I. Kadentsev, A. O. Chizhov, N. G. Kolotyrkina, A. S. Shashkov, V. P. Ananikov // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – Issue 3. – P. 125-184.
109. Мистрюков Э. А. Препаративный синтез *рац*-1,2-дифенил-1,2-этилендиамина / Э. А. Мистрюков // *Изв. АН, Сер. Хим.*, – 2002. – № 12. – С. 2142-2143.
110. Лапицкая М. А. Препаративный синтез хирального контролера Кори для энантиоселективного дигидроксилирования олефинов / М. А. Лапицкая, К. К. Пивницкий // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 1997. – № 1. – С. 101-105.
111. Ganorkar R. Synthesis of Conformationally Constrained Lysine Analogues / R. Ganorkar, A. Natarajan, A. Mamai, J. S. Madalengoitia // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – Issue 13. – P. 5004-5007.
112. Xu Z. Primary amine-metal Lewis acid bifunctional catalysts: the application to asymmetric direct aldol reactions / Z. Xu, P. Daka, H. Wang // – *Chem. Commun.*, 2009, – Issue 44. – P. 6825-6827.
113. Karmakar A. L-Proline/CoCl₂-Catalyzed Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Aldol Reactions / A. Karmakar, T. Maji, S. Wittmann, O. Reiser // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17, – Issue 39. – P. 11024-11029

114. Agarwal J. Glucosamine-Based Primary Amines as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction / J. Agarwal, R. K. Peddinti // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – Issue 9. – P. 3502-3505.
115. Jiang Z. Direct asymmetric aldol reactions between aldehydes and ketones catalyzed by L-tryptophan in the presence of water / Z. Jiang, H. Yang, X. Han, J. Luo, M. W. Wong, Y. Lu // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – Issue 6. – P. 1368-1377.
116. Qian Y. A Green and Efficient Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by a Chiral Anion Modified Ionic Liquid / Y. Qian, X. Zheng, Y. Wang // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – Issue 19. – P. 3672-3677.
117. Siyutkin D. E. Enantioselective synthesis of β -hydroxy ketones from heterocyclic aldehydes in water catalyzed by a recyclable organocatalyst bearing an ionic liquid moiety / D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin // *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.* – 2009. – V. 58. – Issue 9. – P. 1899-1902.
118. Banon-Caballero A. Recoverable silica-gel supported binam-prolinamides as organocatalysts for the enantioselective solvent-free intra- and intermolecular aldol reaction / A. Banon-Caballero, G. Guillena, C. Najera, E. Faggi, R. M. Sebastian, A. Vallribera // *Tetrahedron* – 2013. – V. 69. – Issue 4. – P. 1307-1315.
119. Berdugo C. Substrate selective catalytic molecular hydrogels: the role of the hydrophobic effect / C. Berdugo, J. F. Miravet, B. Escuder // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – Issue 90. – P. 10608-10610.
120. Cho E. Direct asymmetric aldol reaction co-catalyzed by L-proline and isothiuronium salts / E. Cho, T. H. Kim // *Tetrahedron Letters* – 2014. – V. 55. – Issue 47. – P. 6470-6473.
121. Jiang Z. Direct asymmetric aldol reaction of acetone with α -ketoesters catalyzed by primary-tertiary diamine organocatalysts / Z. Jiang, Y. Lu // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51. – Issue 14. – P. 1884-1886.
122. Liu J. Asymmetric Direct Aldol Reaction of Functionalized Ketones Catalyzed by Amine Organocatalysts Based on Bispidine / J. Liu, Z. Yang, Z. Wang, F. Wang, X. Chen, X. Liu, X. Feng, Z. Su, C. Hu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – Issue 17. – P. 5654-5655.

123. Langner M. C₁-Symmetric Sulfoximines as Ligands in Copper-Catalyzed Asymmetric Mukaiyama-Type Aldol Reactions / M. Langner, C. Bolm // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – Issue 44. – P. 5984-5987.
124. Sasaki S. Direct Aldol Reaction of Trifluoromethyl Ketones with Ketones Catalyzed by Et₂Zn and Secondary Amines / S. Sasaki, K. Kikuchi, T. Yamauchi, K. Higashiyama // *Synlett.* – 2011. – Issue 10. – P. 1431-1434.