

ФИО соискателя: Кучеренко Александр Сергеевич

Название диссертации: Рециклизуемые органокатализаторы на основе хиральных аминов: дизайн и применение для асимметрического синтеза биологически активных веществ

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета: Д 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук 119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

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

26 августа 2024 года

Дата приема к защите:

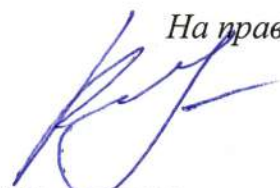
28 августа 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>:

30 августа 2024 года

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

На правах рукописи



КУЧЕРЕНКО АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

**РЕЦИКЛИЗУЕМЫЕ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ
ХИРАЛЬНЫХ АМИНОВ: ДИЗАЙН И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ
АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва, 2024

Работа выполнена в Лаборатории тонкого органического синтеза (№11) им. И.Н. Назарова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН).

НАУЧНЫЙ

Злотин Сергей Григорьевич

КОНСУЛЬТАНТ:

Доктор химических наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий Лабораторией тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

ОФИЦИАЛЬНЫЕ

Гаврилов Константин Николаевич

ОППОНЕНТЫ:

Доктор химических наук, профессор, руководитель научно-исследовательской Лаборатории координационной химии РГУ им. С.А. Есенина.

Малеев Виктор Иванович

Доктор химических наук, профессор, заведующий Лабораторией асимметрического катализа (ИНЭОС РАН).

Краснов Виктор Павлович

Доктор химических наук, профессор, заведующий Лабораторией асимметрического синтеза (ИОС УрО РАН).

ВЕДУЩАЯ

Московский государственный университет,

ОРГАНИЗАЦИЯ: *Химический факультет.*

Защита состоится 4 декабря 2024 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН (<http://zioc.ru/>). Автореферат размещён на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 24.1.092.01, доктор химических наук

Г.А. Газиева

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Многие лекарственные препараты оказывают различное фармакологическое действие на организм человека в зависимости от их энантиомерных форм. Присутствие лишь небольшого количества нежелательного антипода в виде примеси в составе лекарства может приводить к крайне негативным результатам. Современная доктрина лекарственной безопасности заключается в том, что ни одно хиральное вещество не может выйти на рынок, пока не будут изучены свойства всех его возможных стерео- и энантиомеров. Методы химического (или физико-химического) разделения изомеров, особенно содержащих несколько стереоцентров дороги и часто малоэффективны. Для решения проблемы селективного получения энантиомеров биоактивных субстанций и фармпрепаратов наиболее эффективно использование асимметрического катализа. Этот подход позволяет превращать прохиральные или рацемические соединения в энантиомерно обогащенные продукты, используя субстехиометрические количества (часто меньше 1 мол. %) хирального катализатора (индуктора). Катализаторами долгое время служили ферменты и разработанные в последние десятилетия XX века комплексы металлов с хиральными лигандами. Однако, в XXI веке сформировался и получил активное развитие третий тип асимметрического катализа – катализ под действием малых, не содержащих металла, органических молекул, в том числе природного происхождения, получивший название «органокатализ». Многие органокатализаторы устойчивы к действию воздуха или воды. При этом они сопоставимы по энантиоселективности с металлокомплексными катализаторами и, в отличие от них, не могут загрязнять продукты фармакологического назначения следами тяжелых металлов. Огромный потенциал органокатализа отмечен присуждением ученым, внесшим наибольший вклад в развитие этого направления, Бенжамину Листу и Дэвиду МакМиллану, Нобелевской премии по химии за 2021 год.

Несмотря на огромный прогресс в этой области, асимметрический органокатализ пока мало применяется в промышленности. Доступные хиральные амины, в частности пролин, обычно менее активны, чем комплексы металлов (их требуется вводить в реакцию в количестве до 30-50 мол. %). Органокатализаторы, содержащие первичную или вторичную аминогруппу, довольно быстро теряют активность в ходе каталитической реакции из-за побочных превращений органических интермедиатов (енаминов и иминиевых ионов). Органокатализаторы на основе третичных аминов, активирующих реагенты с помощью водородных связей, как правило, имеют более сложное строение. Таким образом, создание простых и устойчивых регенерируемых форм органокатализаторов для применения в асимметрических каталитических процессах, сопровождающихся образованием новых стереогенных центров, является актуальной задачей.

Цели работы. Основной целью диссертационного исследования стало создание устойчивых регенерируемых форм аминокатализаторов для практически важных асимметрических реакций, которые легко отделяются от продуктов и способны длительное время участвовать в каталитическом процессе без уменьшения его скорости и селективности.

Достижение поставленной цели включало решение следующих задач:

1) Разработка гибридных форм хиральных аминокатализаторов, модифицированных вспомогательными группами (ионными, Н-донорными, амфифильными, карбо- и гетероциклическими), повышающими устойчивость катализатора и облегчающими его регенерацию.

2) Изучение каталитических свойств полученных гибридов в асимметрических альдольных реакциях, реакциях сопряженного присоединения к активированным кратным связям, тандемных и домино реакциях, проводимых в экологичных средах, в том числе в воде и спирте. Выявление причин дезактивации катализаторов в ходе каталитического процесса, поиск способов продления срока их службы.

3) Применение разработанных каталитических систем для асимметрического синтеза биологически активных веществ, в том числе наиболее активных энантиомеров используемых в клинике лекарственных препаратов и их предшественников.

Научная новизна и практическая значимость работы. В диссертационной работе впервые предложено решение фундаментальной и одновременно прикладной проблемы увеличения срока службы наиболее эффективных органокатализаторов асимметрических реакций путем введения в их состав ионных групп: катионов имидазолия, пиридиния, хинолиния и гидрофильных (Cl^- , Br^- , OTf^- , BF_4^-) или гидрофобных (PF_6^- , NTf_2^-) анионов. Варьирование природы катиона и аниона позволило управлять физико-химическими свойствами катализатора и дало возможность проводить многие органокаталитические реакции в водной среде. Предложенная методология универсальна. Полученные с ее помощью иммобилизованные аминокатализаторы различных типов обеспечивают протекание асимметрических реакций (альдольной, Михаэля, домино-реакций) с высокой энантиоселективностью и полным контролем диастереоселективности в случае образования нескольких хиральных центров. Методология позволяет, в частности, синтезировать катализаторы на основе природных аминокислот ((*S*)-пролина, (*2S,3R*)-треонина и (*S*)-серина), хиральных 1,2-диаминоэтанов ароматического и гетероароматического ряда, гибридных хиральных 1,2-диаминов, содержащих третичные аминогруппы и гибридов, содержащих устойчивый и способный к водородному связыванию с реагентами фрагмент амида квадратной кислоты. Оригинальной является предложенная в работе стратегия пост-модификации хиральных продуктов органокаталитических реакций с участием производных койевой кислоты путем окислительного превращения γ -пиронового цикла в карбоксильную группу, что значительно расширило синтетические возможности органокаталитического метода.

Практическая значимость работы состоит в том, что с помощью полученных катализаторов осуществлены энантиоселективные синтезы

наиболее активных энантиомеров биологически активных веществ и применяемых в клинике лекарственных препаратов. В их числе: (*S*)-энантиомер антикоагулянта варфарин, предшественники лекарств для лечения нервных расстройств, таких как (*S*)-прегабалин, (*R*)-баклофен и (*R*)-фенибут, антидепрессант (*S*)-венлафаксин, производные противоракового препарата sAJM589, дерматологического препарата (*R*)-декспантенола, биоактивные хиральные лактоны, гидрокси- и аминокислоты и ряд других полезных для фармакологии соединений. Многие из использованных в этих процессах катализаторов легко отделимы от продуктов и могут вводиться в органокаталитические реакции многократно (более 30 циклов), что открывает перспективу их использования в промышленных органокаталитических процессах.

Достоверность результатов диссертационной работы основывается на высоком методическом уровне проведения исследований, комплексном анализе строения и чистоты полученных соединений современными методами ЯМР, масс-спектрометрией высокого разрешения, ВЭЖХ на колонках с хиральными фазами, РСА и другими. Результаты представленного в диссертационной работе исследования доложены на Российских и международных конференциях и опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в планировании исследований, проведении экспериментов, обработке, интерпретации и обобщении результатов. Все выводы работы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Под руководством автора по теме данной работы защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук (Тухватшин Р. Ш., 2019 г.), подготовлены и защищены пять магистерских работ.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 3 обзора и 28 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК. Также результаты работы были представлены автором в виде устных докладов на 6 международных и российских конференциях: XX Менделеевский

съезд по общей и прикладной химии, (Екатеринбург, 2016); Фундаментальные химические исследования XXI-века, (Москва, 2016); Четвёртый Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике, (МОБИ-ХимФарма 2018, Судак, 2018); V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, (Владикавказ, 2018); Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем, (CHEMSCI-2019, Москва, 2019); Юбилейная V междисциплинарная конференция Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии, (МОБИ-ХимФарма2019, Судак, 2019).

Основные положения и результаты, выносимые на защиту:

-Универсальная методология иммобилизации хиральных аминокатализаторов и их производных путем введения в их состав модифицированных ионных, Н-донорных, карбо- и гетероциклических фрагментов.

-Методы и условия проведения асимметрических реакций, приводящих к энантиоселективному образованию новых С–С связей, под действием регенерируемых органокатализаторов. Способы пост-модификации хиральных продуктов с получением биологически активных соединений.

-Асимметрический синтез непосредственных предшественников наиболее активных энантимеров лекарственных препаратов, в том числе антикоагулянта варфарин, производных природного нейромедиатора ГАМК (прегабалин, баклофен, фенибут), антидепрессанта венлафаксина, дерматологического препарата декспантенола, хиральных лактонов, гидрокси- и аминокислот, с использованием разработанных методов и каталитических систем.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 287 страницах и включает 114 схем, 2 таблицы и 20 рисунков. Работа состоит из введения, литературного обзора, в котором проанализированы основные известные методы иммобилизации органокатализаторов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (225 наименований).

Автор выражает глубокую благодарность своему учителю – член-корр. РАН, профессору С. Г. Злотину и своим соавторам: к.х.н. Г. М. Жданкиной, к.х.н. Д. Е. Сияуткину, к.х.н. С. В. Кочеткову, к.х.н. Н. А. Ларионовой, к.х.н. Р. Ш. Тухватшину, к.х.н. В. В. Герасимчуку, к.х.н. О. Ю. Кузнецовой, к.х.н. А. Г. Нигматову, к.х.н. А. О. Чижову, д.х.н. профессору А. А. Васильеву, д.х.н. профессору А. А. Корлюкову, д.х.н. профессору И. Д. Гридневу, д.х.н. Ю. В. Нелюбиной, а также аспирантам и студентам В. Г. Лисняку, В. В. Перепелкину, А. А. Костенко, К. А. Быковой, Р. А. Ковалевскому, М. В. Смирнову.

Основное содержание работы

Исследования в рамках диссертационной работы проводились по двум основным направлениям. Первое направление связано с разработкой эффективных методов получения органокатализаторов на основе природных и синтетических первичных, вторичных и третичных аминов и их производных, модифицированных вспомогательными группами (ионными, Н-донорными, амфифильными, карбо- и гетероциклическими). Оно включало также оптимизацию условий проведения реакций в органических и водных средах, отработку способов регенерации катализаторов, выявление возможных причин их дезактивации и поиск способов продления срока их службы.

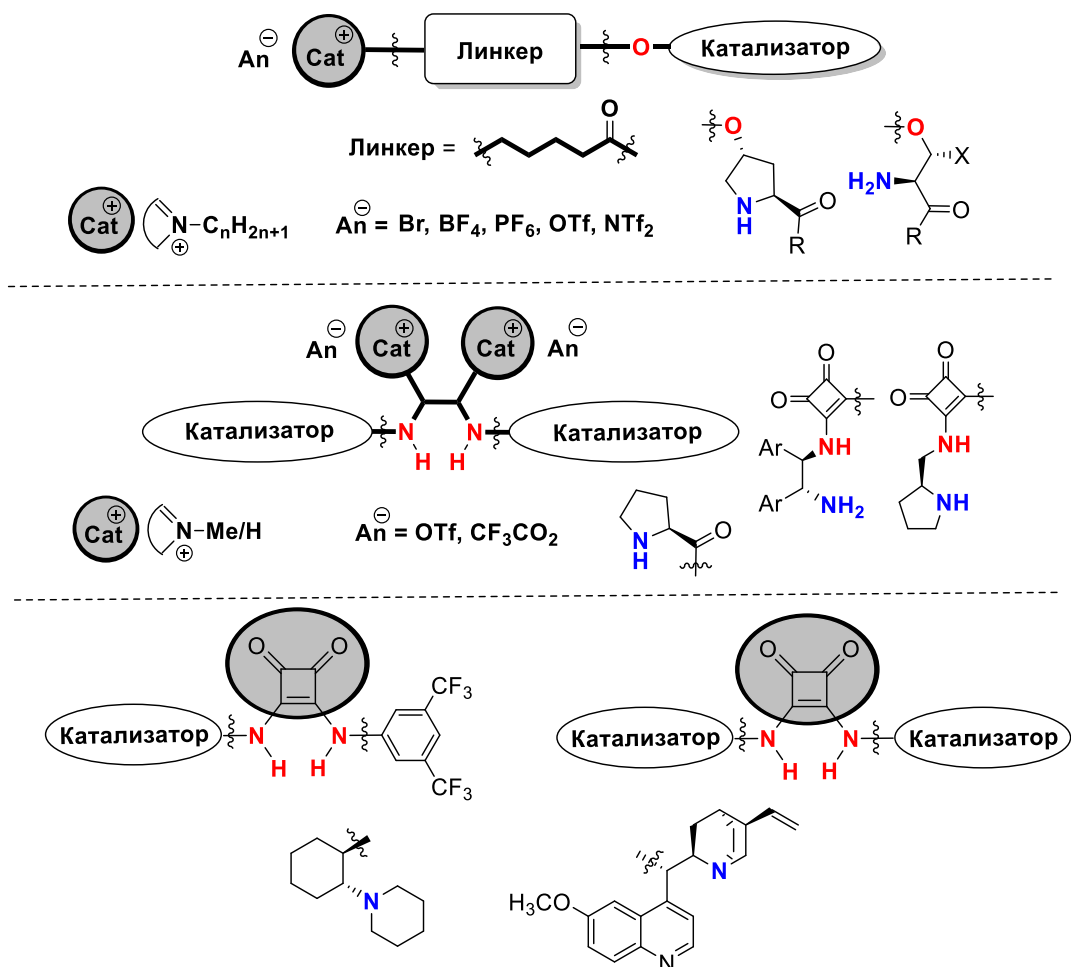
Вторым не менее важным направлением стало применение разработанных каталитических систем для осуществления энантиоселективных реакций, приводящих к практически ценным хиральным лекарствам и их аналогам в энантиомерно чистом виде. В рамках этого направления проводилась также пост-модификация продуктов каталитических реакций известными лекарственными соединениями (концепция «*twin drugs*»).

1. Разработка новой методологии иммобилизации аминокатализаторов

Для иммобилизации органокатализаторов мы предложили три альтернативных подхода: ковалентное связывание органокатализатора и ионного фрагмента при помощи линкера на основе 5-бромвалериановой кислоты, инкорпорирование ионного фрагмента напрямую в структуру катализатора и нековалентная иммобилизация аминокварамидов. Первый тип иммобилизации позволяет получать из производных природных аминокислот различные соли имидазолия, пиридиния и хинолиния с длинноцепочечными алкильными группами и гидрофобными фторсодержащими анионами. Второй способ: формирование ионогенного фрагмента гетероцикла непосредственно в составе катализатора, причем в этом методе может быть реализовано не только алкилированием потенциальных ионных центров, но и за счет их солеобразования с сильными кислотами. Третий подход к регенерации основан

на применении производных амидов квадратной кислоты (скварамидов) обладающих крайне низкой растворимостью в органических растворителях (Рис. 1).

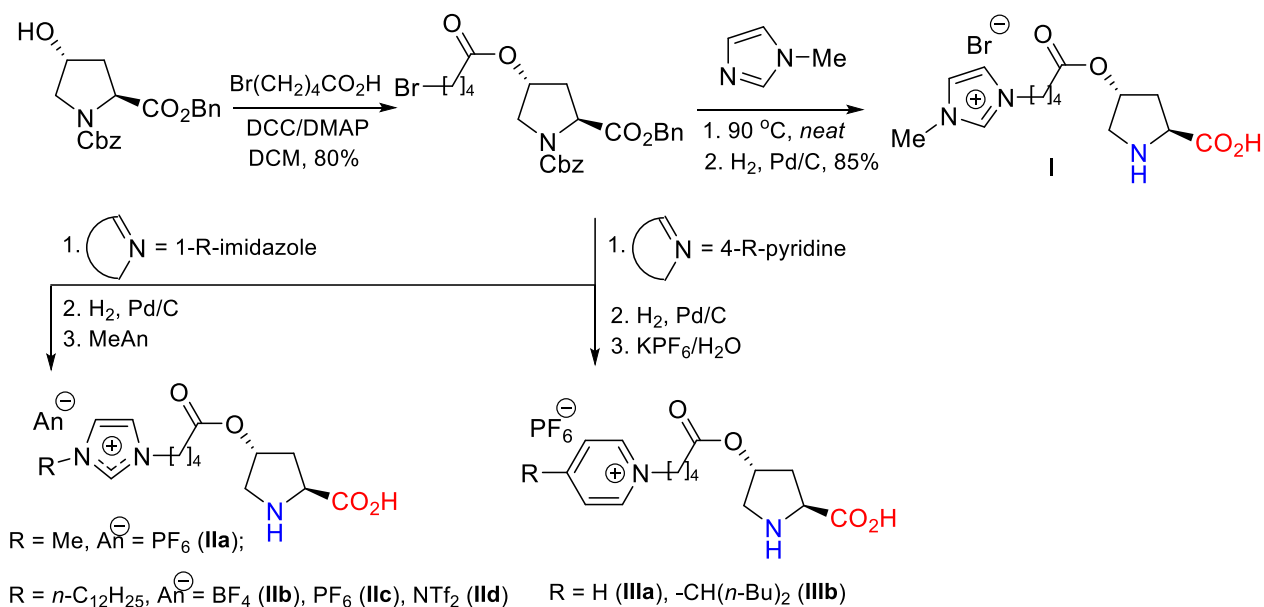
Рисунок 1. Стратегия иммобилизации аминокатализаторов на основе природных аминокислот и их производных



Мы впервые синтезировали пролинсодержащие амфифильные соли имидазолия **I**, **II** и пиридиния **III** с гидрофильным (Br^- , BF_4^-) и гидрофобными (PF_6^- , NTf_2^-) анионами. Схема синтеза включала этерификацию *N*-Cbz, *O*-Bn-защищенного *транс*-(4*R*)-гидрокси-(2*S*)-пролина 5-бромпентановой кислотой под действием системы DCC/DMAP(кат) и взаимодействие образующегося бромэфира с соответствующим гетероциклом (Схема 1). Полученные соединения трансформировали в целевые продукты **I–III** с помощью реакций

гидрогенолиза (H_2 , Pd/C) и замены аниона. Синтезированные аминокислоты **I-III** имели различную растворимость в воде: они хорошо растворялись, если хотя бы один из компонентов ионной группы (катион или анион) был гидрофилен (соединения **I**, **IIa,b** и **IIIa**), но образовывали с водой суспензии, если содержали длинноцепочечные алкильные группы и гидрофобные анионы (соединения **IIc,d** и **IIIb**).

Схема 1

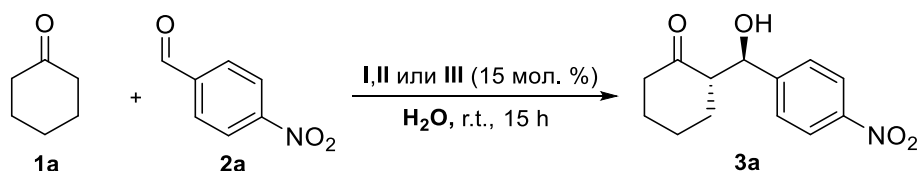


1.1. Асимметрические альдольные реакции в воде

Оказалось, что растворимость полученных соединений **I-III** в воде напрямую определяет их каталитические свойства. Гидрофильные соли **I**, **IIa,b** и **IIIa** не катализируют альдольную реакцию между циклогексаноном **1a** и 4-нитробензальдегидом **2a**, в водной среде, в то время как в присутствии гидрофобных соединений **IIc,d** и **IIIb**, она идет с высоким выходом и прекрасной *анти*-диастерео- (*dr* до 98:2) и энантиоселективностью (99% *ee*) (Таб. 1). Критерием выбора наилучших катализаторов явилась их способность к регенерации. После реакции продукт **3a** экстрагировали диэтиловым эфиром, к оставшейся суспензии катализатора в воде добавляли исходные реагенты и проводили реакцию вновь. Гексафторфосфаты **IIc** и **IIIb** сохраняли

каталитические свойства в восьми таких циклах, а более липофильный бис(трифлилимид) **II**d терял активность уже в 3-ем цикле, вероятно, из-за его «вымывания» в органический раствор при экстракции продукта. В присутствии органокатализатора **III**b различные циклические кетоны (циклогексанон, циклопентанон, тетрагидротиопиран-4-он и др.) взаимодействуют с ароматическими **2** и гетероароматическим альдегидами **4**, давая соответствующие *анти*-альдоли **3,5** с высокой диастереоселективностью (*анти/син* до 98:2) и энантиомерной чистотой *анти*-изомера до 99% *ee* (Схема 2, Рис. 2).

Таблица 1. Модельная реакция циклогексанона **1a** с 4-нитробензальдегидом **2a** в суспензии реагенты – вода под действием **I-III**.



Опыт	Катализатор	Выход, 3a , % (цикл)	<i>dr 3a</i> , <i>анти:син</i>	<i>ee, анти, 3a</i> , %
1	I	<i>nr</i>	-	-
2	II a,b	<i>nr</i>	-	-
3	III a	<i>nr</i>	-	-
4	II c	98-99 (1-8)	97:3	99
5	II d	99-58 (1-3)	98:2	99
6	III b	98-94 (1-8)	97:3	99

nr-нет реакции.

Синтез хиральных альдолей **5** гетероциклического ряда имеет фундаментальное значение, поскольку фрагменты пиридина, фурана и тиофена входят в состав многих биологически активных веществ. Предложенный подход открывает простой и эффективный путь получения энантиомерно обогащенных соединений в ряду указанных гетероциклов. Абсолютная (1*R*,2*S*)-конфигурация известных альдолей **3,5** устанавливалась на основании сравнения

их углов оптического вращения с литературными данными. Новым продуктам конфигурация приписывалась по аналогии. Как и в модельной реакции, катализатор **IIIb** мог быть регенерирован пять-восемь раз без уменьшения его активности и селективности.

Схема 2

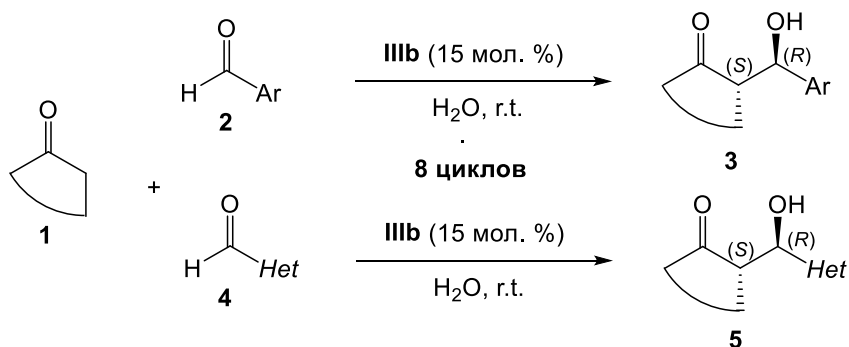
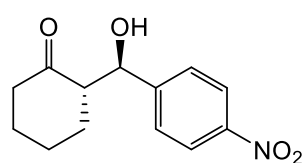
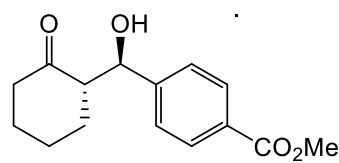


Рисунок 2

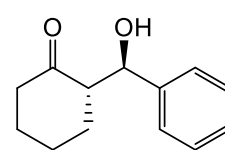
Примеры соединений **3a-h**, **5a-d**



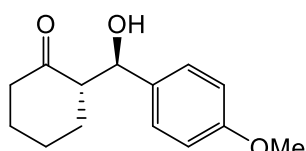
3a: 97%, *dr* 97:3, 99% *ee*



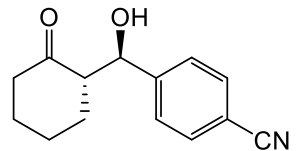
3b: 95%, *dr* 97:3, 98% *ee*



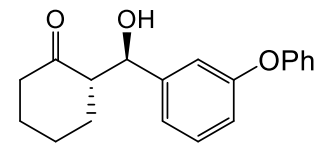
3c: 75%, *dr* 95:5, 97% *ee*



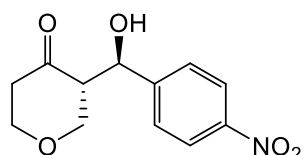
3d: 38%, *dr* 90:10, 93% *ee*



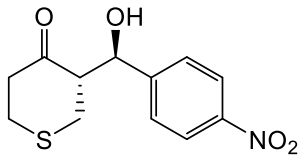
3e: 86%, *dr* 97:3, 99% *ee*



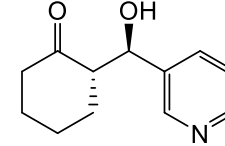
3f: 87%, *dr* 96:4, 99% *ee*



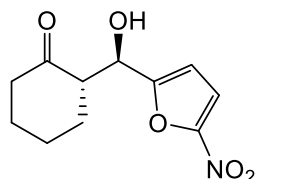
3g: 66%, *dr* 97:3, 97% *ee*



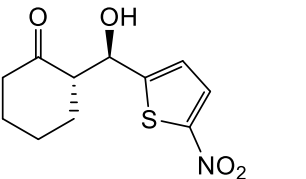
3h: 78%, *dr* 98:2, 99% *ee*



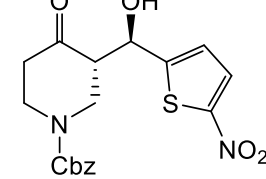
5a: 62%, *dr* 88:12, 88% *ee*



5b: 94%, *dr* 86:14, 92% *ee*



5c: 85%, *dr* 97:3, 99% *ee*

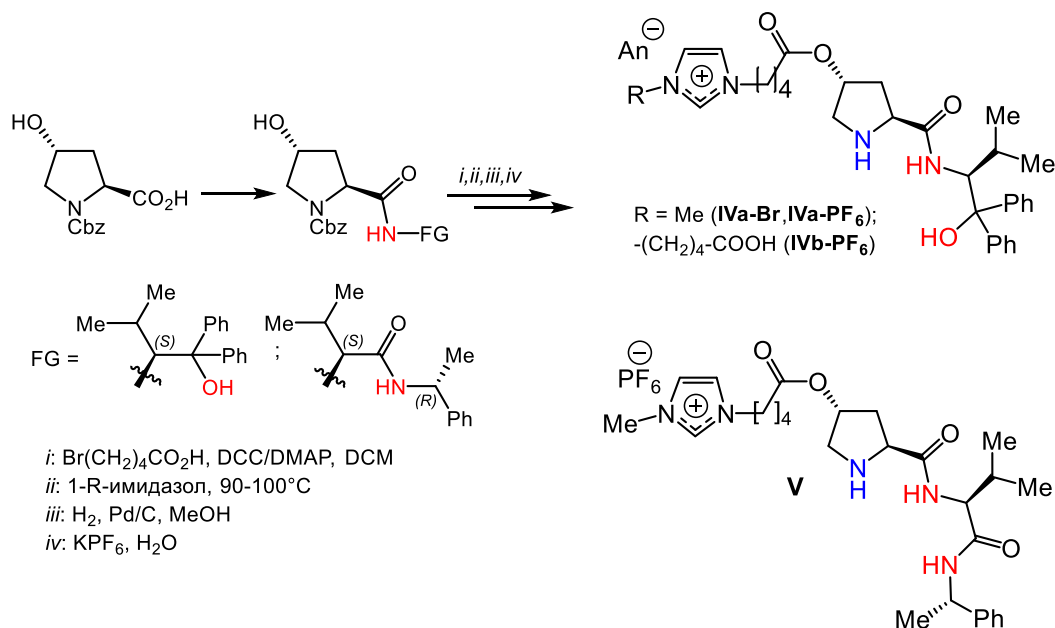


5d: 87%, *dr* 97:3, 93% *ee*

1.2. Синтез и каталитические свойства иммобилизованных амидов пролина

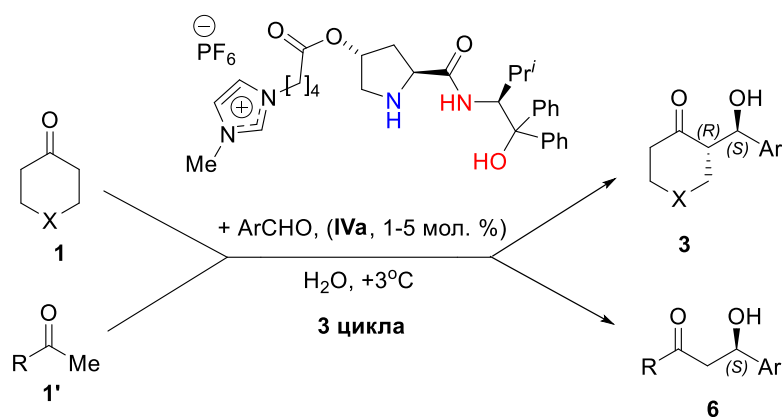
Еще более эффективными органокатализаторами оказались амиды (*S*)-пролина **IV-V**, особенно соединения, содержащие дополнительные Н-донорные группы (гидроксильную или вторую амидную), необходимую для образования сети стереодифференцирующих водородных связей в переходном состоянии асимметрической реакции. Мы синтезировали гибридные катализаторы **IVa,b**, содержащие фрагмент такого аминок спирта, как (*S*)-дифенилвалинол, и дипептид **V**, модифицированные ионными группами (Схема 3) по аналогии с описанной выше схемой. Функциональные фрагменты (FG) играли одновременно роль защитной группы и стереоиндуктора. Оказалось, что и здесь гидрофобный гексафторфосфат **IVa-PF₆** был значительно активнее и селективнее бромида **IVa-Br**, что позволило вести реакции в воде при 3 °С, в присутствии минимального количества катализатора (1.0 мол. %).

Схема 3

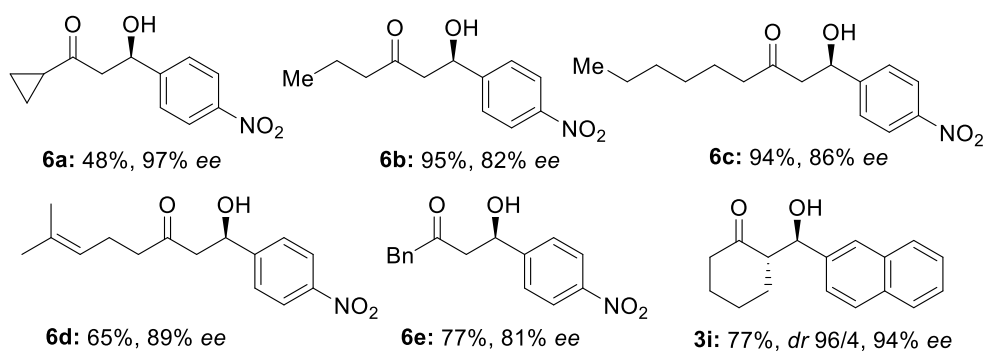


В этих условиях как циклические, так и линейные кетоны давали с альдегидами хиральные альдоли **3**, **6** с отличной диастерео- и энантиоселективностью (Схема 4), хотя конверсия уменьшалась уже после третьей регенерации катализатора из-за его постепенного вымывания в органическую фазу при экстракции продукта.

Схема 4



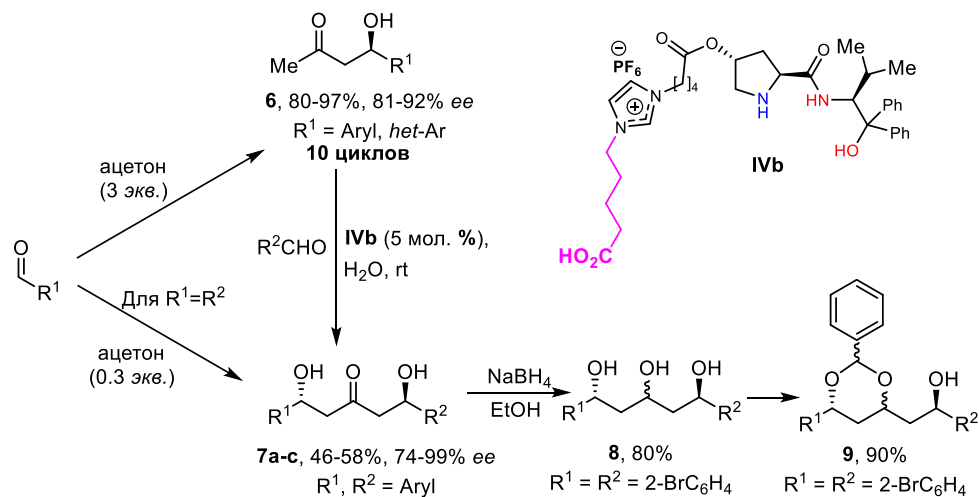
Примеры альдеблей 3,6



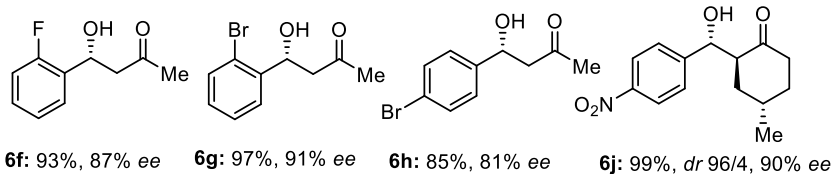
Пептид **V** (10 мол. %) был менее активен, чем амид **IVa-PF₆** однако, диастерео- (*dr* до 99:1) и энантиоселективность (до 98% *ee*) оставались на высоком уровне. Этот факт свидетельствует о важной роли периферийного окружения каталитического центра в процессе стереоиндукции. Чтобы повысить гидрофильность катализатора **IVa-PF₆**, мы ввели в него периферийную карбоксильную группу (Схема 3) в качестве «якоря», удерживающего гетерогенный катализатор на поверхности водной фазы при экстракции продукта. Действительно, модифицированный таким образом амид **IVb-PF₆** был гораздо эффективнее даже в реакциях с таким малоактивным водорастворимым субстратом, как ацетон, и мог быть использован повторно не менее 10 раз (Схема 5). Более того, мы впервые обнаружили, что в реакциях ацетона с избытком альдегида селективно образуются бис-альдоли **7**, которые ранее получали лишь в безводной среде. Продукт **7a** (R¹, R² = 2-BrC₆H₄) был восстановлен в ценный для фармакологии триол **8** и получено его

бензилиденовое производное **9**. Абсолютная (1*R*,5*R*)-конфигурация бис-альдоля **7a** была определена методом PCA.

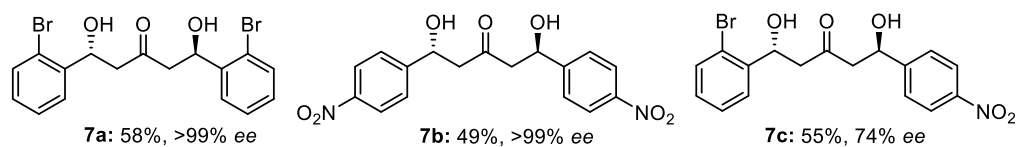
Схема 5



Примеры альдолей **6**

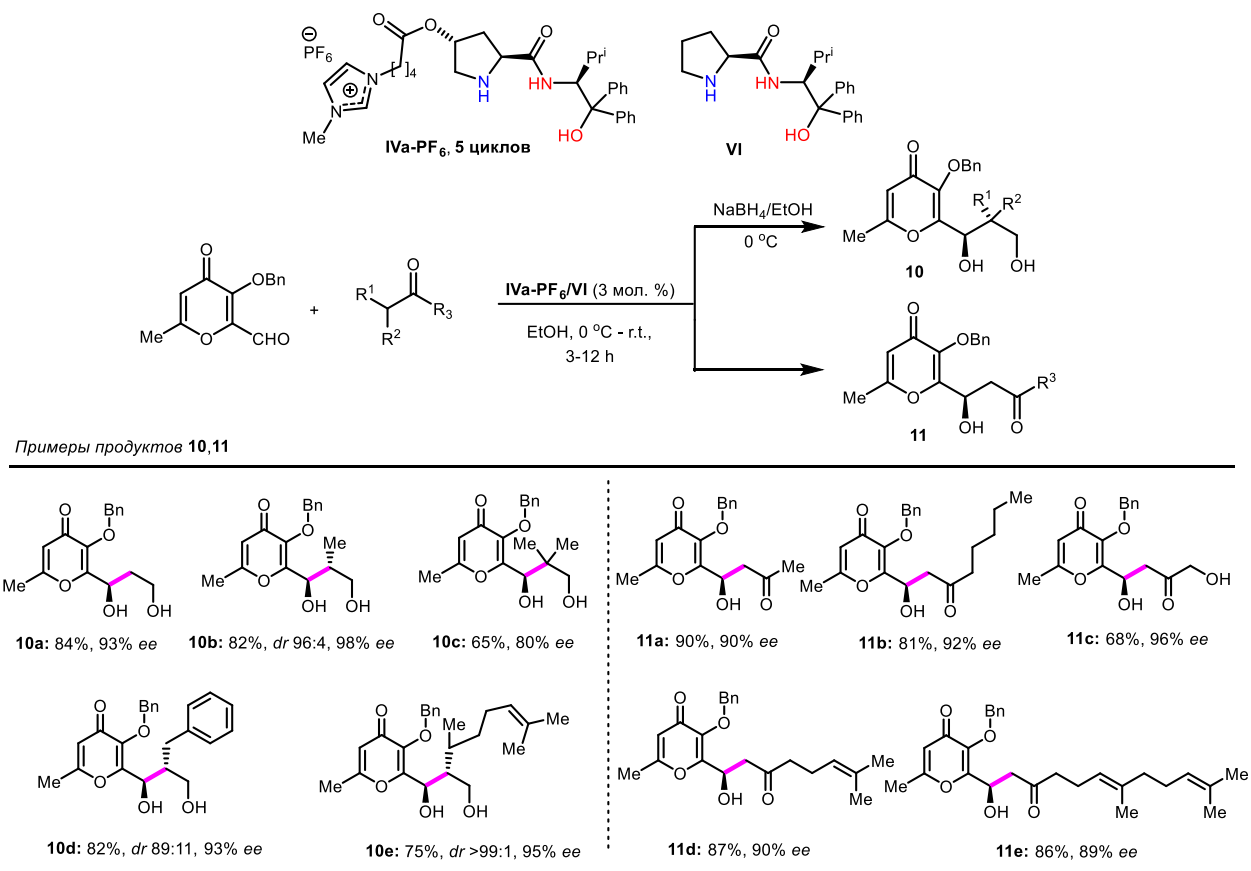


Примеры бис-альдолей **7a-c**



Под действием амида **VI** (3 мол.%) весьма эффективно протекают альдольные реакции между производными алломальтола и алифатическими альдегидами и/или кетонами (Схема 6). Продукты альдольных реакций с альдегидами выделяли после восстановления до соответствующих 1,3-диолов **10** под действием NaBH_4 в этаноле при комнатной температуре. β -Гидроксикетоны **11** выделяли в неизменном виде. Абсолютная конфигурация продуктов **10** и **11** определена методом PCA. Катализатор **IVa-PF₆** (иммобилизованный аналог катализатора **VI**) легко отделялся от продуктов и мог быть введен в реакцию многократно (5-6 раз) без снижения ее селективности (Схема 7).

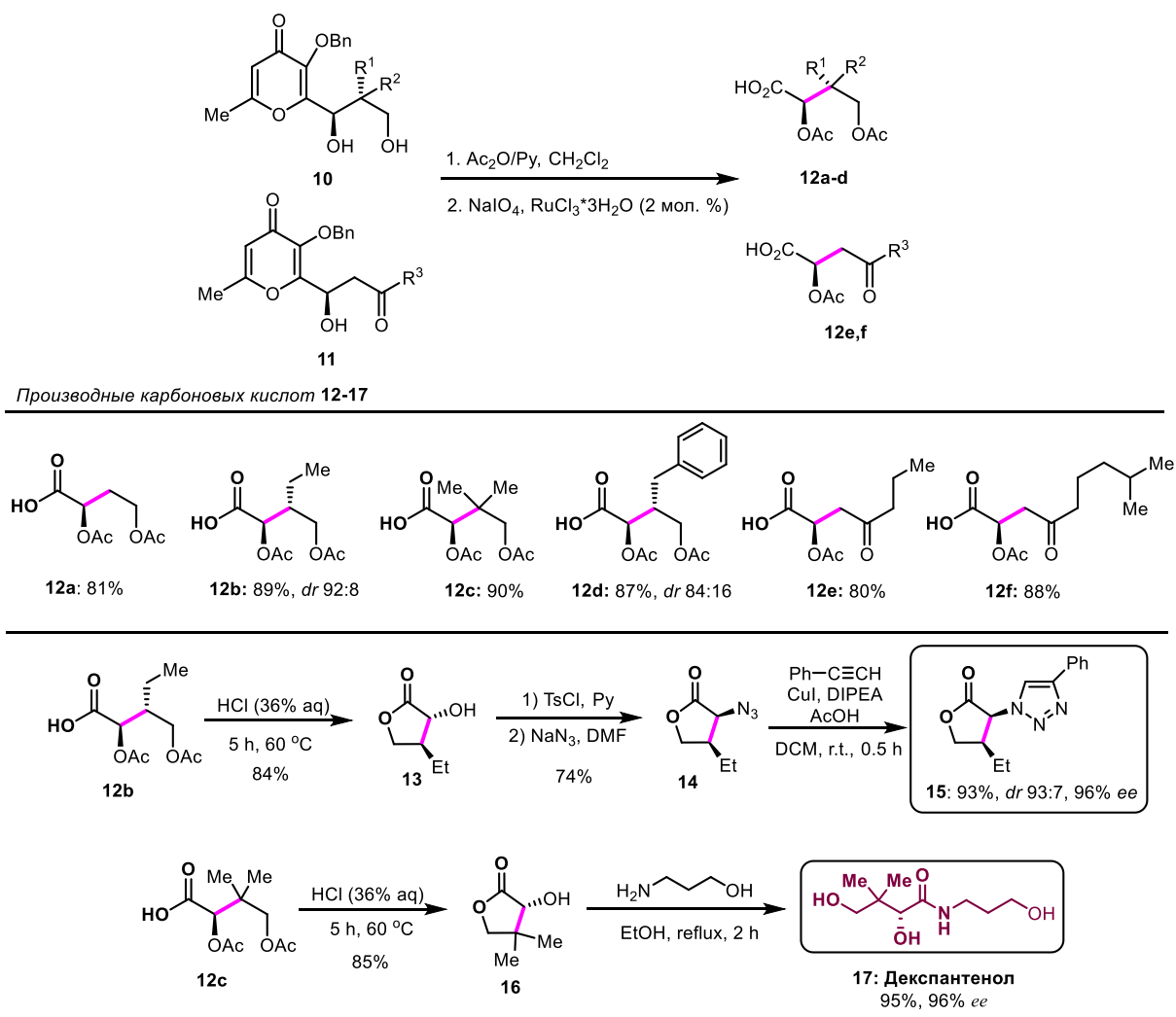
Схема 6



Полученные таким образом соединения **10** и **11** высокой энантиомерной (до 98% ee) и диастереомерной чистоты (*dr* до 99:1) были без рацемизации превращены в функционально замещенные карбоновые кислоты **12** путем ацилирования и окислительного расщепления пиранонового фрагмента под действием NaIO_4 в присутствии катализатора $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2 мол. %).

На примере хиральных кислот **12b,c** продемонстрирована возможность трансформации соединений такого типа в полезные биологически активные вещества, в том числе в функционально замещенные лактоны **13-16** и лекарственный препарат декспантенол **17**, используемый для лечения заболеваний кожи (Схема 7).

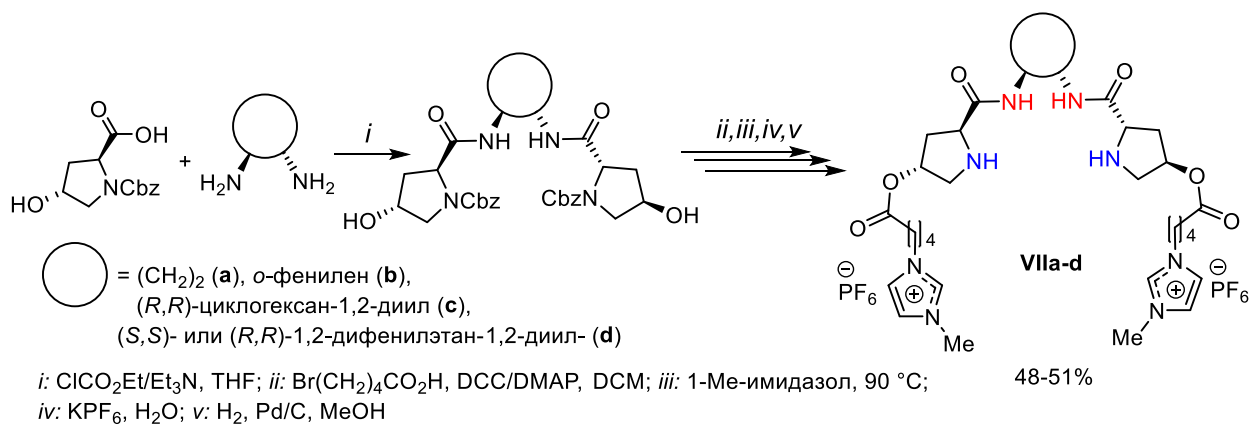
Схема 7



1.3. Синтез и каталитические свойства иммобилизованных C_2 -симметричных бис-амидов пролина

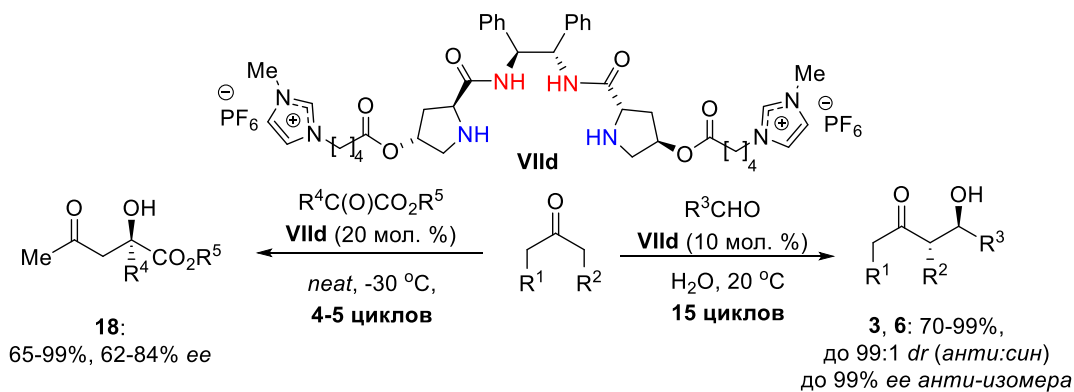
Еще более устойчивыми оказались C_2 -симметричные катализаторы **VII**, содержащие два пролинамидных фрагмента, модифицированных ионными группами. Методология их синтеза не имела существенных отличий от схемы предложенной нами ранее для получения амидов аминокислот (Схема 8). Полученные органокатализаторы **VII**, содержащие фрагменты как ахиральных 1,2-диаминов **VIIa,b** так и хиральных **VIIc,d**, весьма эффективно катализировали кросс-альдольные реакции между различными кетонами и альдегидами в водной среде.

Схема 8

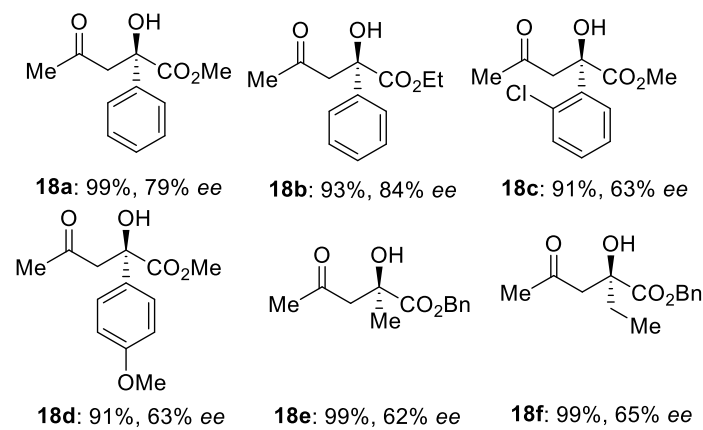


При этом альдоли циклического и линейного строения **3,6** образовывались с высокими выходами (70-99%), диастерео- (до 99:1 для *анти*-изомера) и энантиоселективностью (до 99% *ee*). Важно, что эти показатели сохранялась при использовании 15-кратно регенерированных образцов катализатора **VIIId** (Схема 9).

Схема 9



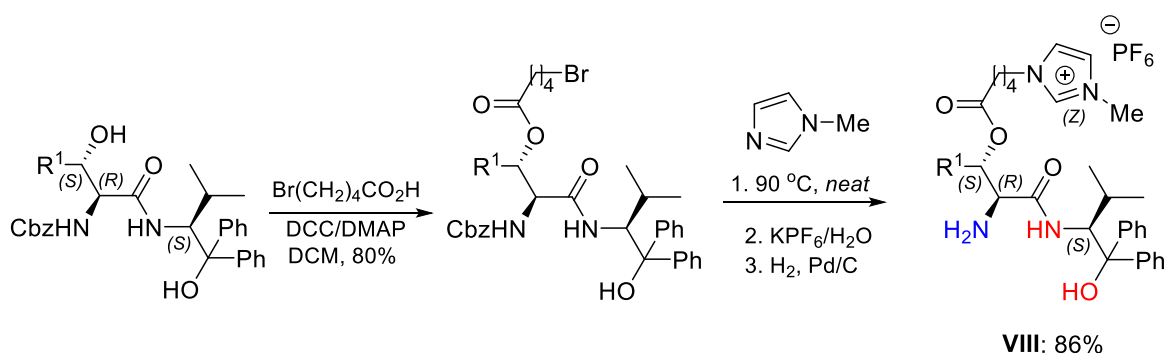
Примеры альдолей 18



1.4. Синтез и каталитические свойства иммобилизованных амидов первичных аминокислот

В соответствии с предложенной выше методологией был синтезирован иммобилизованный амид треонина (2*S*,3*R*)-**VIII**, содержащий фрагмент (*S*)-дифенилвалинола и ионную группу (Схема 10). В отличие от описанных выше гибридных моно- и диамидов пролина, этот катализатор содержит в своем составе первичную аминогруппу. Его эффективность оказалась более низкой для асимметрических альдольных реакций в водной среде: при использовании в качестве донора циклогексанона, альдоль **3a** образовывался со значительно худшим выходом и энантиоселективностью, а диастереоселективность отсутствовала вовсе (*анти/син* ~50:50) (Схема 11).

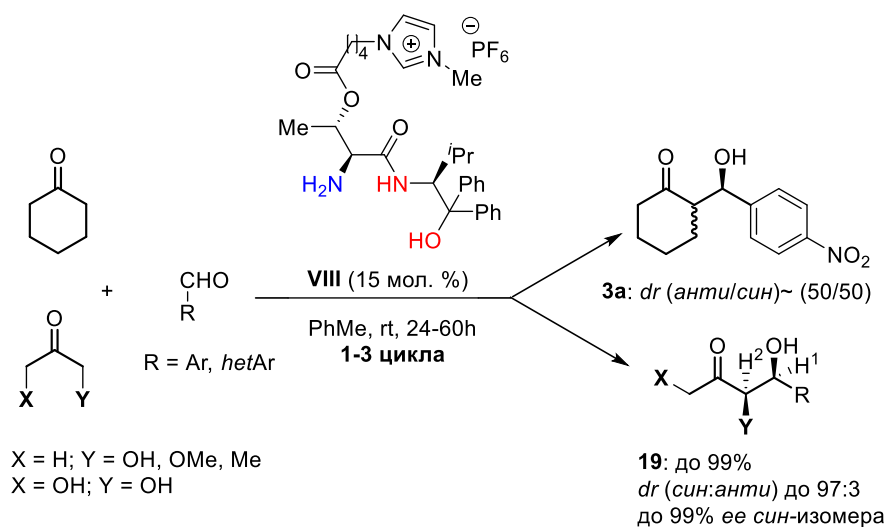
Схема 10



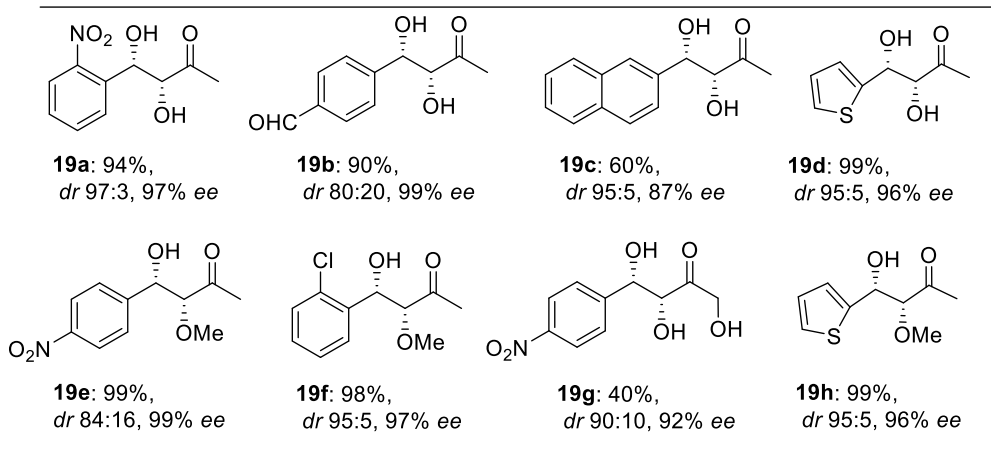
В то же время, в присутствии соединения **VIII**, α -замещенные кетоны (производные гидрокси- и дигидроксиацетона) легко вступали в альдольные реакции с ароматическими альдегидами в органических растворителях, в частности, в толуоле, образуя преимущественно *син*-альдоли **19** с выходами до 98% и высокими показателями диастерео- (*син/анти* до 97:3) и энантиоселективности (до 99% *ee*) (Схема 11). *Син*-конфигурация приписана альдолям **19** на основании данных спектроскопии ЯМР ($^3J_{\text{H}^1, \text{H}^2}(\text{syn}) = 0\text{--}4$ Hz, $^3J_{\text{H}^1, \text{H}^2}(\text{anti}) = 5\text{--}8$ Hz). Основная проблема применения органокатализатора **VIII** заключалась в том, что попытки его регенерации оказались неудачными. Время реакции уже во втором цикле значительно возрастало, в то время как масса извлеченного из реакционной среды катализатора практически не

изменялась, что исключало его вымывание в процессе выделения продуктов. Более того, спектр HR-MS образца **VIII**, выделенного после третьего реакционного цикла, содержал лишь его молекулярный пик (найдено m/z : 521.3102/вычислено m/z : 521.3122).

Схема 11



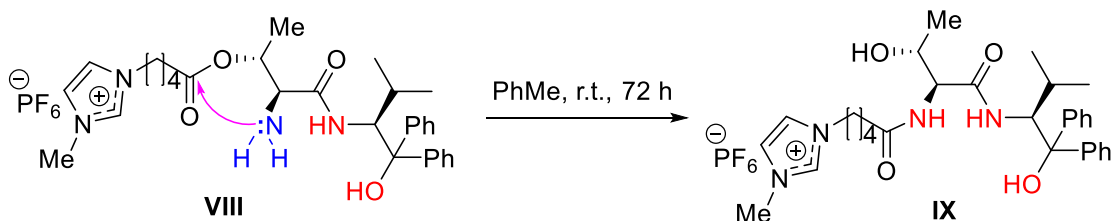
Примеры син-альделей **19**



С помощью методов 2D-ЯМР спектроскопии и квантово-химических расчетов (SMD, QTAIM, EML) мы установили возможную причину дезактивации иммобилизованных катализаторов, содержащих первичную аминогруппу. Оказалось, что в этих системах довольно легко протекает процесс миграции ацильной спейсерной группы от атома кислорода треонинового фрагмента к первичной аминогруппе катализатора, формирующей ключевой енаминный интермедиат. Эта перегруппировка реализуется, по-видимому,

через циклическое пятичленное переходное состояние и приводит к образованию стабильного бис-амида **IX**, не способного катализировать альдольные реакции (Схема 12).

Схема 12



Восстановить регенеративную способность органокализаторов такого типа позволило прикрепление ацильной спейсерной группы к гидроксильной группе, расположенной в более удаленном положении по отношению к аминогруппе катализатора, что затрудняет подобную миграцию (Схема 13). Действительно, новый иммобилизованный амидный органокализатор **X**, построенный на основе (*S*)-валина, оказался значительно более устойчив, чем катализатор **IX**. В присутствии **X** *син*-альдольные реакции гидроксиацетона с ароматическими альдегидами, в том числе содержащими биогенные структурные фрагменты, приводили к образованию *син*-альдолей **19** с высоким выходом и стереоселективностью даже при использовании семикратно регенерированного катализатора (Рис. 3).

Схема 13

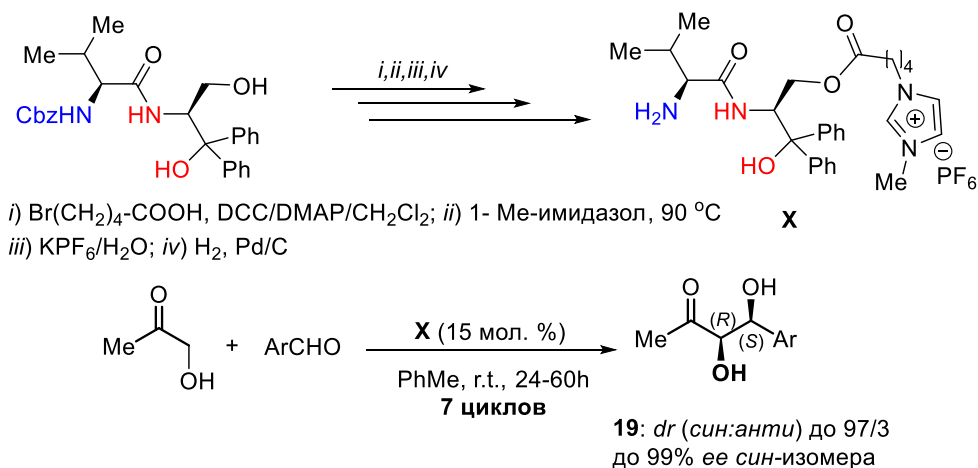
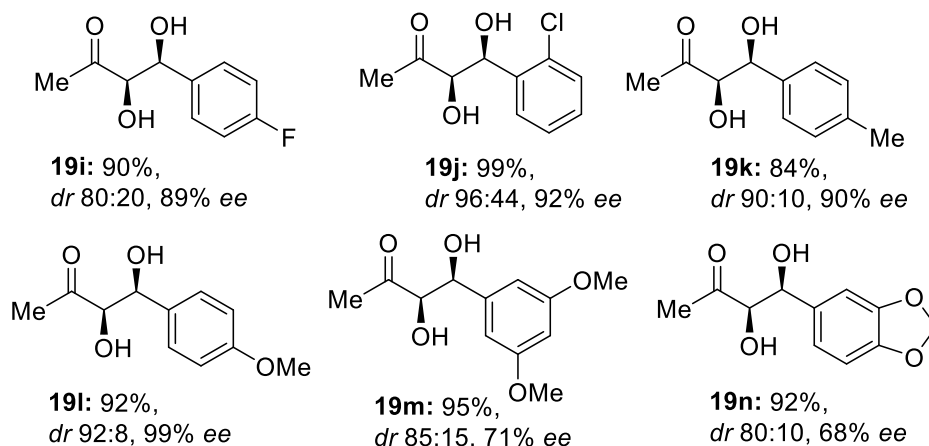


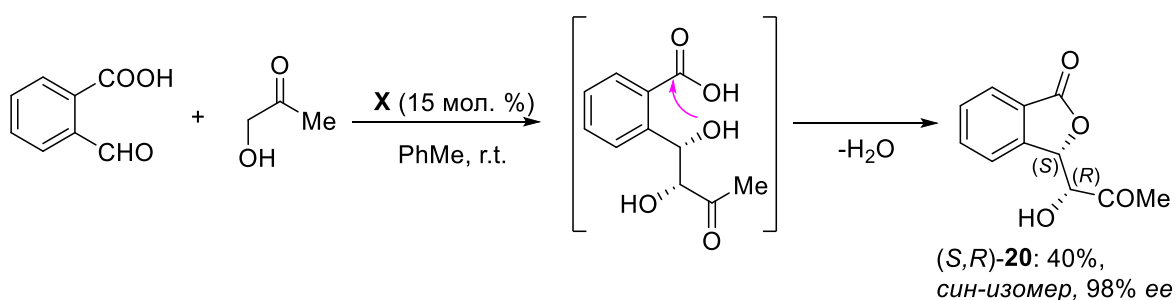
Рисунок 3

Примеры син-альделей 19



Основным продуктом реакции между гидроксиацетоном и 2-карбоксивензальдегидом в присутствии катализатора **X** оказался *син*-лактон **20** (выход 40%, 98% *ee* после однократной перекристаллизации из толуола). Абсолютная конфигурация соединения **20** была подтверждена методом PCA. Следует отметить, что ранее такого рода лактоны были доступны лишь в виде *анти*-изомеров, в то время как в природных и лекарственных соединениях (вермистатин, (-)-гидрастин, антибиотик CJ-12954 и др.) они присутствуют в *син*-форме.

Схема 14



2. Имобилизованные органокатализаторы на основе синтетических 1,2-диаминов

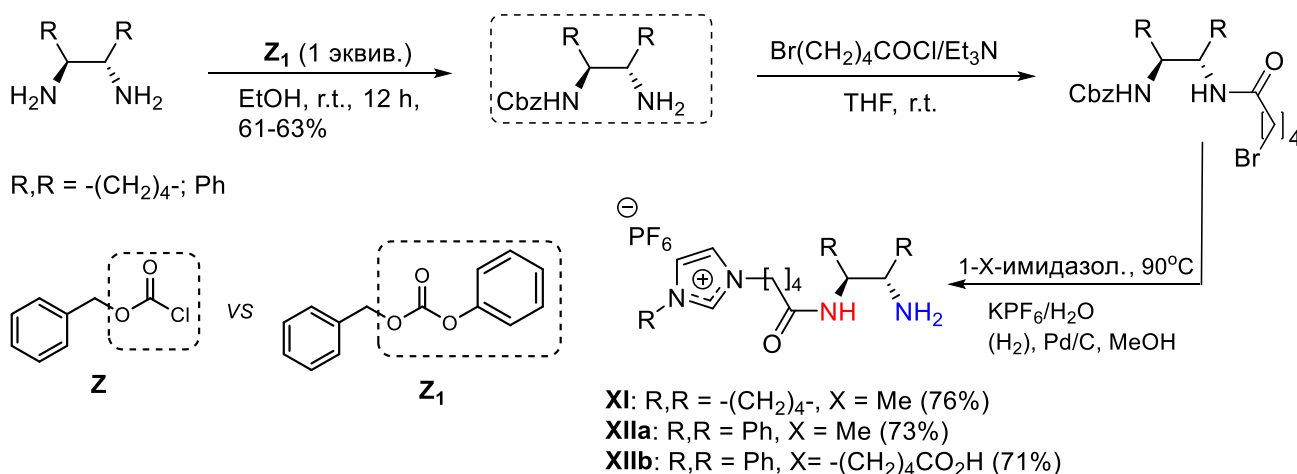
Синтетические хиральные 1,2-диамины и их производные очень широко используются в различных областях асимметрической химии. Особенности их строения позволяют проводить различные модификации с выходом на C₁- или

C_2 – симметричные производные, расширяя тем самым область новых эффективных органокатализаторов и/или лигандов.

2.1. C_1 -симметричные производные первичных диаминов

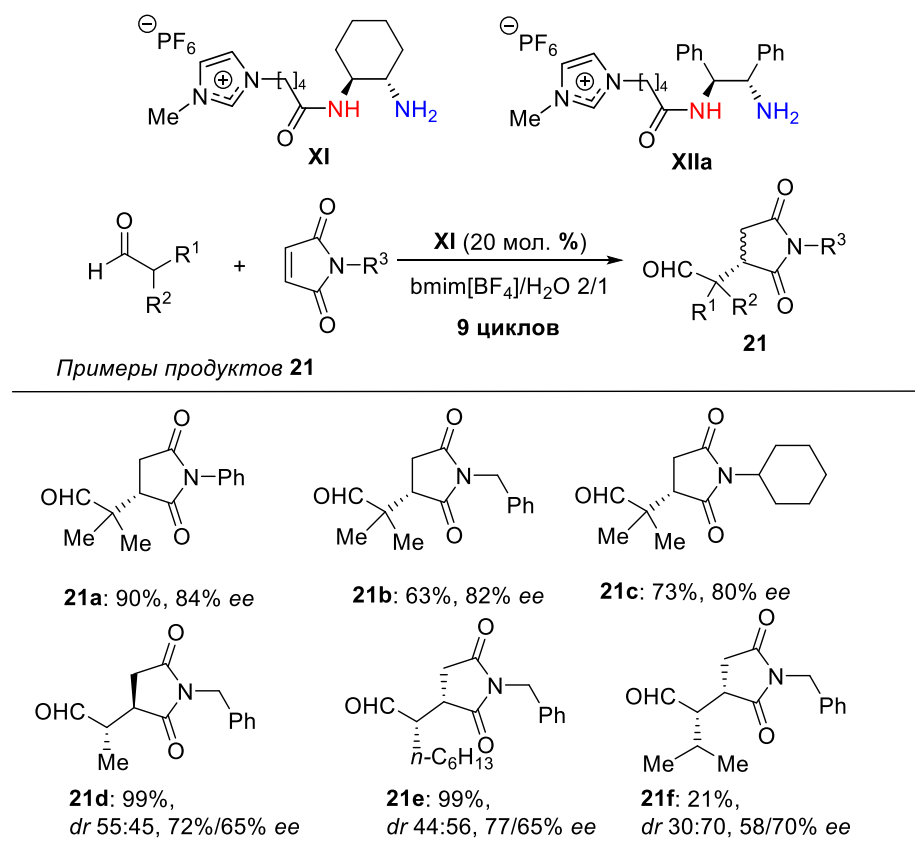
Мы впервые синтезировали иммобилизованные формы таких катализаторов, в частности соединения **XI** и **XIIa,b**, из энантиомерно чистых 1,2-диаминов (*транс*-1,2-диаминоциклогексана и 1,2-дифенилдиаминоэтана). Ключевая стадия синтеза включала селективную защиту одной из двух аминогрупп с помощью *O*-бензил-*O'*-фенил карбоната (**Z**₁) – реагента, полученного из коммерчески доступного бензилхлорформиата (**Z**). Бис-*Cbz*-аддукты при этом практически не образуются из-за меньшей электрофильности реагента **Z**₁ по сравнению с обычно используемым реагентом **Z**. Дальнейшие стадии синтетической последовательности, включающие прикрепление спейсера, катиона имидазолия, замену аниона и депротекцию защитных групп, осуществляли по аналогии с ранее разработанной схемой (Схема 15).

Схема 15



Соединения **XI** и **XIIa** эффективно катализируют реакции асимметрического присоединения енолизуемых алканалей к *N*-замещенным малеимидам, приводящие к аддуктам **21** с высоким выходом (до 99%) и умеренной диастерео- (до 70:30) и энантиоселективностью (55-84% *ee*) (Схема 16).

Схема 16



Оптимальные условия включают применение органокатализатора **XI** (20 мол. %) на основе (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана и проведение реакции в смеси ионной жидкости $\text{bmim}[\text{BF}_4]$ и воды (2 : 1 по объёму). В предложенных условиях **XI** может быть регенерирован и использован, по меньшей мере, в 9 реакционных циклах без снижения его активности и селективности. Аддукты **21** являются ценными полупродуктами для получения природных и биологически активных веществ.

В присутствии катализаторов **XIIa,b** 4-гидроксикумарин и его серосодержащий аналог образуют с различными α,β -непредельными кетонами соответствующие аддукты Михаэля **22** с хорошими выходами (до 93%) и умеренной энантиоселективностью (до 82% ee) (Схема 17). Таким путем был получен, в частности, (*S*)-энантиомер применяемого в клинике антикоагулянта Варфарин, который в 5 раз более активен, чем, (*R*)-энантиомер. Реакция позволила также получить новые аналоги Варфарина, содержащие фрагменты

ферроцена и цимантрена – комплексов, входящих в состав противораковых препаратов (Рис. 4). Несмотря на близкие показатели выходов и энантиоселективности для органокализаторов **XIIa,b**, катализатор **XIIb**, содержащий карбоксильную группу, предпочтителен (может быть использован в шести последовательных реакциях). По-видимому, карбоксильная группа ингибирует необратимые побочные реакции катализатора с реагентами, отравляющие катализатор.

Схема 17

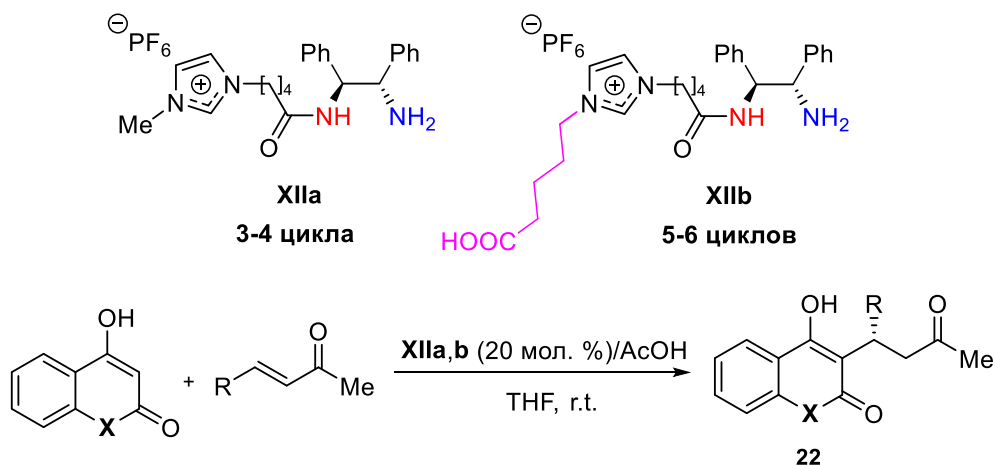
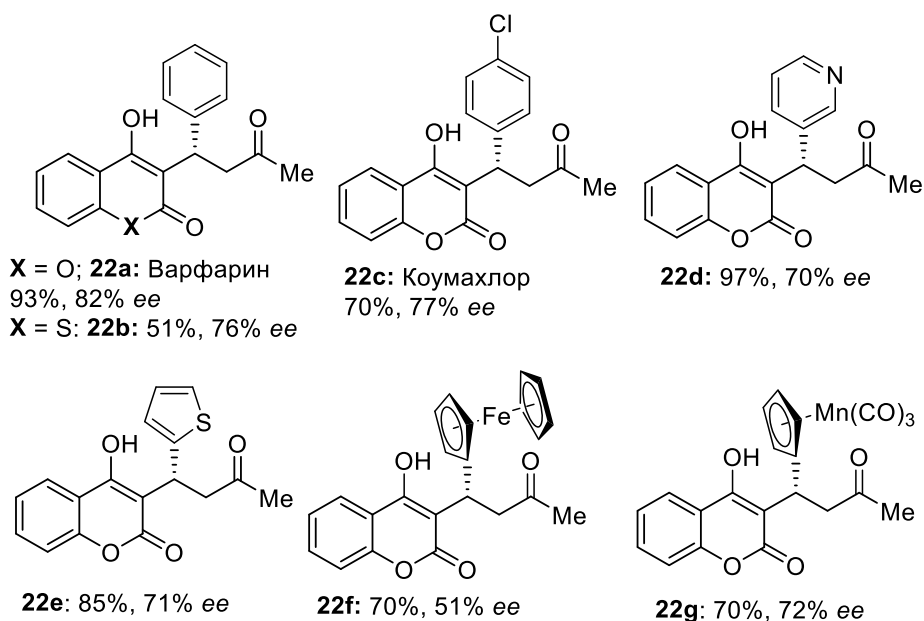


Рисунок 4

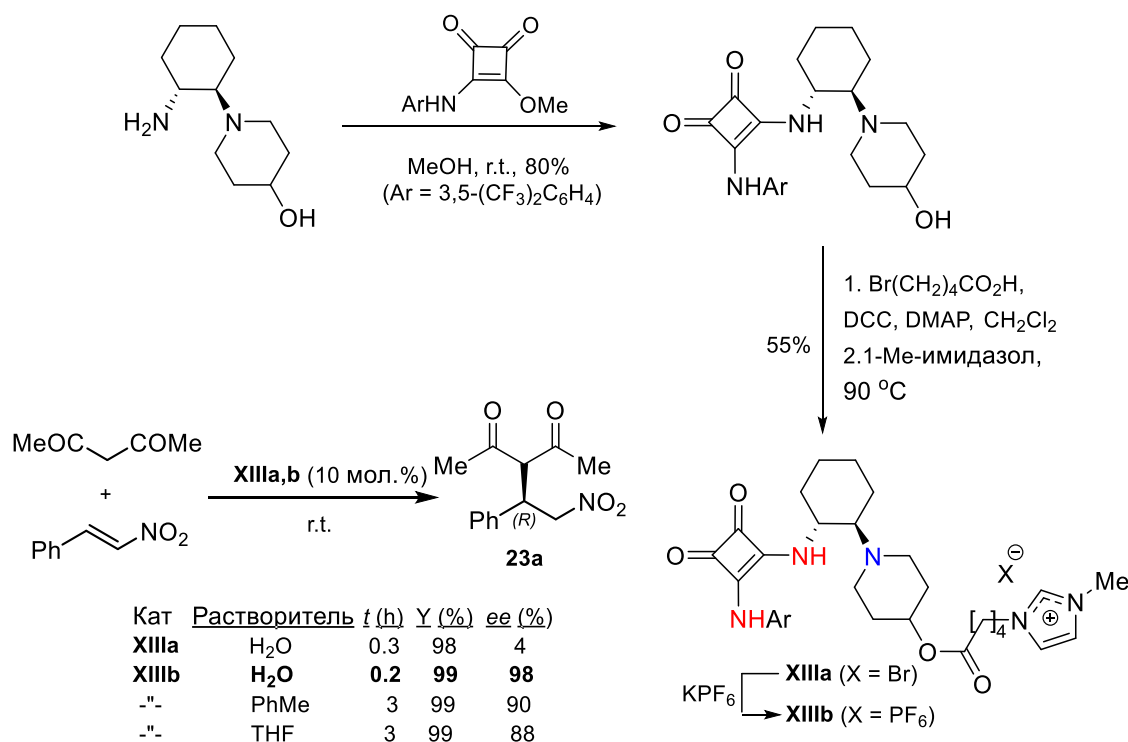
Примеры продуктов **22**



2.2. Каталитические свойства C_1 -симметричных органокализаторов на основе третичных аминов

В отличие от первичных и вторичных аминов, третичные амины не способны генерировать енамины либо иминиевые ионы с карбонильными соединениями, они активируют реагенты исключительно путем образования водородных связей. Наиболее эффективны би- и полифункциональные соединения этого типа, которые содержат, наряду с третичной аминогруппой, Н-донорные структурные фрагменты, в частности, тиомочевинную группу или фрагмент амида квадратной кислоты. Мы синтезировали, новые устойчивые бифункциональные третичные амины **XIIIa,b**, содержащие катион имидазолия и фрагмент амида квадратной кислоты, используя энантиомерно чистый *транс*-1,2-диаминоциклогексан как хиральную матрицу (Схема 18).

Схема 18



Каталитические свойства полученных соединений были изучены в модельной реакции ацетилацетона с нитростиролом. Оказалось, что природа растворителя и противоиона играет здесь, как и в альдольных реакциях, важную роль. С обоими катализаторами реакции шли быстрее в воде, чем в органических растворителях. Однако гидрофильный бромид **XIIIa** катализировал реакцию не селективно, давая рацемический продукт (*rac*)-**23a**, а в реакции с гидрофобным гексафторфосфатом **XIIIb** энантиоселективно образовывался (*R*)-**23a** (98% *ee*). В присутствии энантиомерных катализаторов **XIIIb** и *ent*-**XIIIb**, СН-кислоты присоединяются к нитроолефинам, давая соответствующие аддукты **23** или *ent*-**23** с практически количественным выходом и энантиоселективностью до 99% (Рис. 5). В предполагаемом переходном состоянии катализатор **XIIIb**, вероятно, располагается на границе раздела органической и водной фаз, где реагенты защищены от рацемизирующего влияния воды структурными фрагментами катализатора с помощью кулоновских и гидрофобных взаимодействий (катализ «на воде»).

Рисунок 5

Примеры продуктов **23**

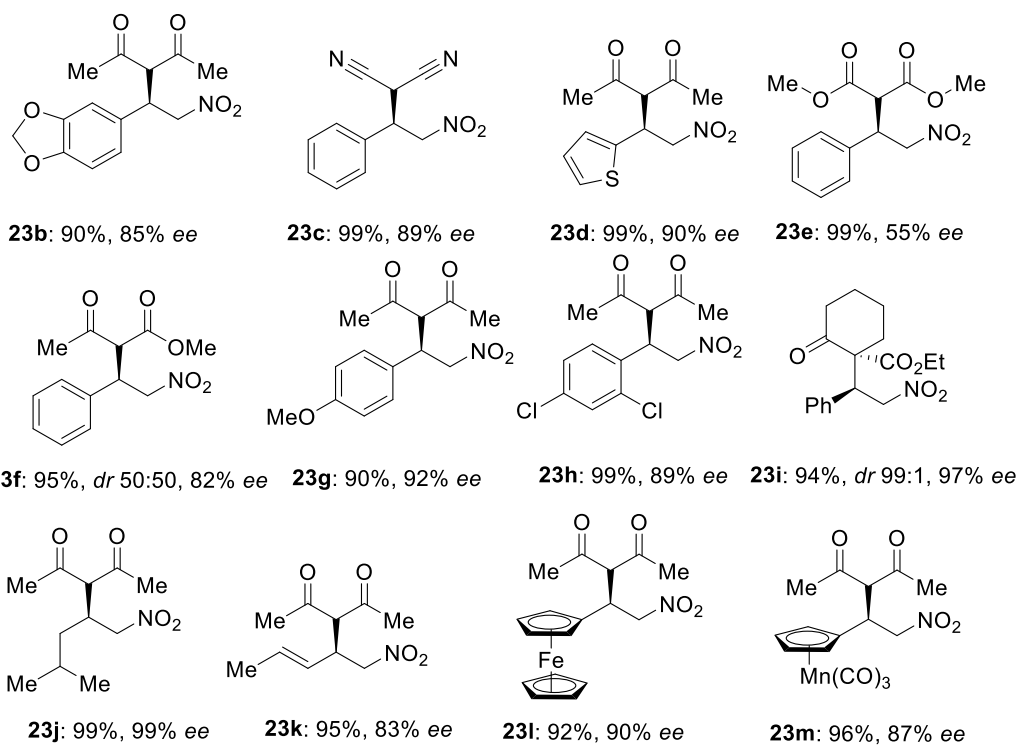
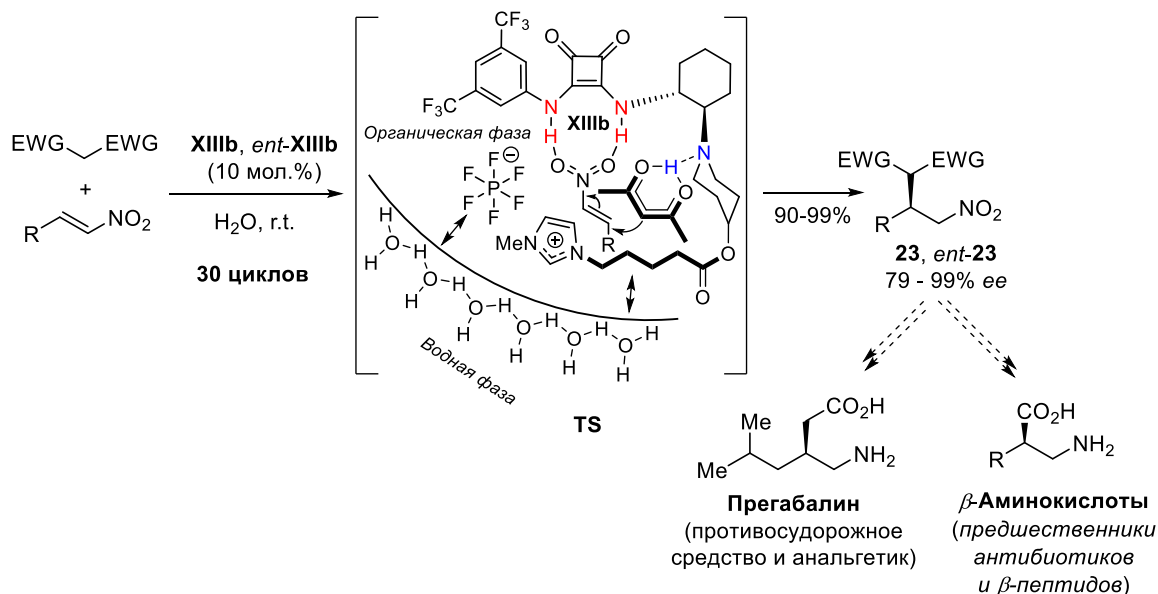


Схема 19



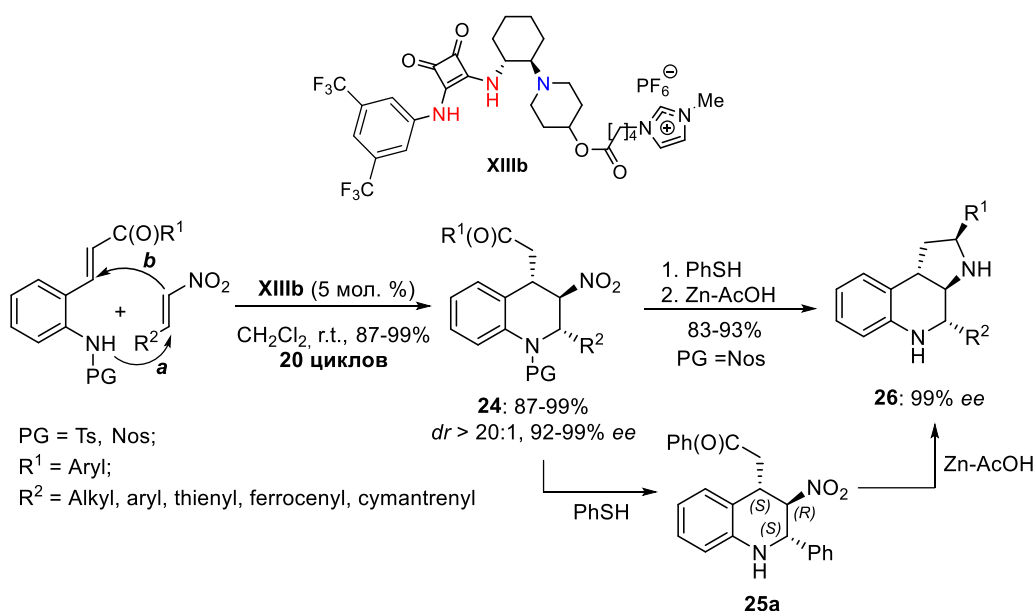
Благодаря плохой растворимости в воде и органических растворителях, катализатор **XIIIb** легко отделяется от продуктов и может быть введен в процесс 30-кратно без дополнительной реактивации. Энантиомерно обогащенные аддукты **23** являются ценными синтонами для получения полезных биологически активных веществ, в частности, хиральных β-аминокислот, используемых для получения антибиотиков и β-пептидов и наиболее активного (*S*)-энантиомера антиконвульсанта и анальгетика прегабалина (Схема 19).

Перспективными, с позиций «зеленой» химии, являются домино реакции, позволяющие формировать несколько химических связей в ходе одной экспериментальной операции в присутствии одного и того же катализатора, что значительно уменьшает энерго- и ресурсозатраты и сокращает количество отходов. До нашей работы не было сведений о применении иммобилизованных органокатализаторов в асимметрических домино реакциях.

Полезным, в частности, оказался модифицированный ионной группой бифункциональный третичный амин **XIIIb**. В его присутствии *N*-защищенные *o*-аминохалконы вступали в реакции [4 + 2] аннелирования с нитроолефинами, включающие две последовательно протекающие реакции Михаэля (Схема 20,

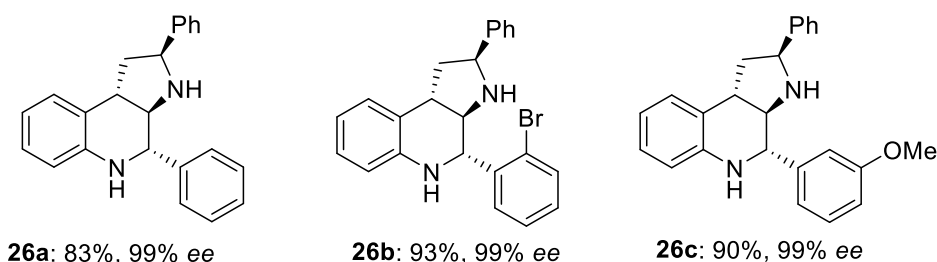
стадии *a* и *b*), приводящие к производным тетрагидрохинолина **24** с исключительно высокой *транс*-диастерео- (>20:1) и энантиоселективностью (92-99% *ee*). После завершения каскадного процесса катализатор отделялся от продуктов с помощью декантации и мог быть 20-кратно введен в реакцию без потери каталитических свойств. При этом катализатор **XIIIb** после 20-го цикла по данным HR-MS выделялся в практически неизменном виде. Абсолютная (2*S*,3*R*,4*S*)- конфигурация соединения **25a** установлена методом PCA.

Схема 20



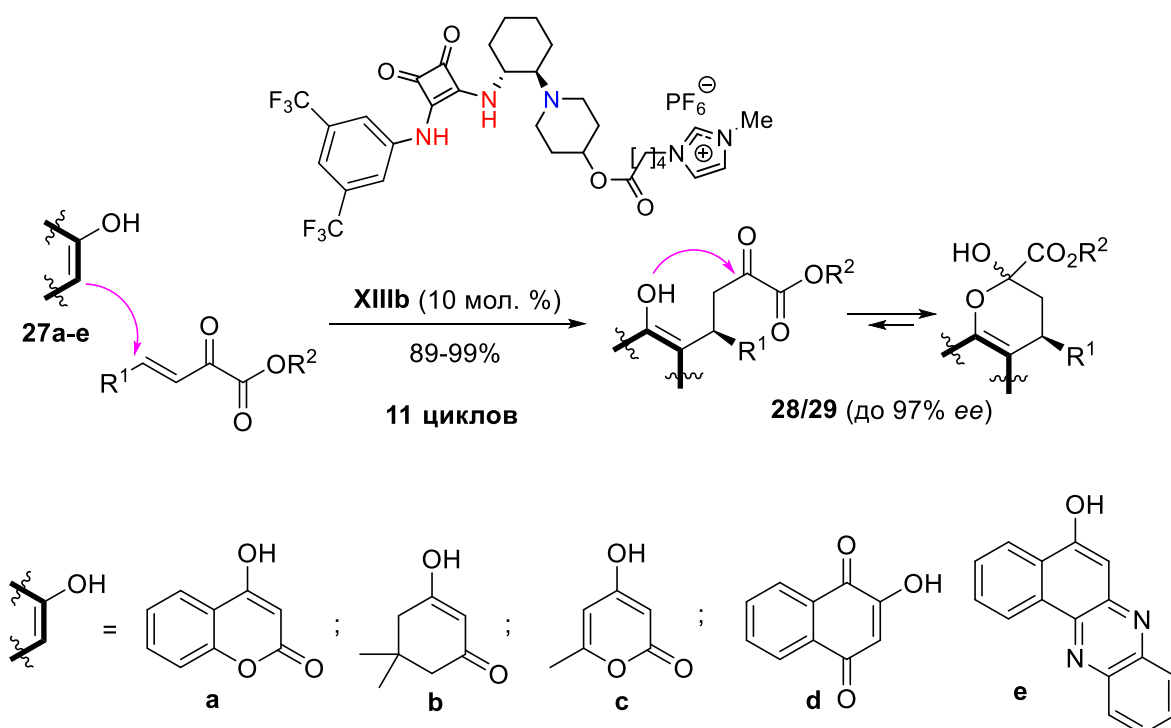
Можно отметить, что тетрагидрохинолиновый фрагмент **26** (Рис. 6) присутствует в составе различных природных и биологически активных соединений, таких как антагонисты натриевых и кальциевых каналов, антагонисты различных рецепторов и др.

Рисунок 6



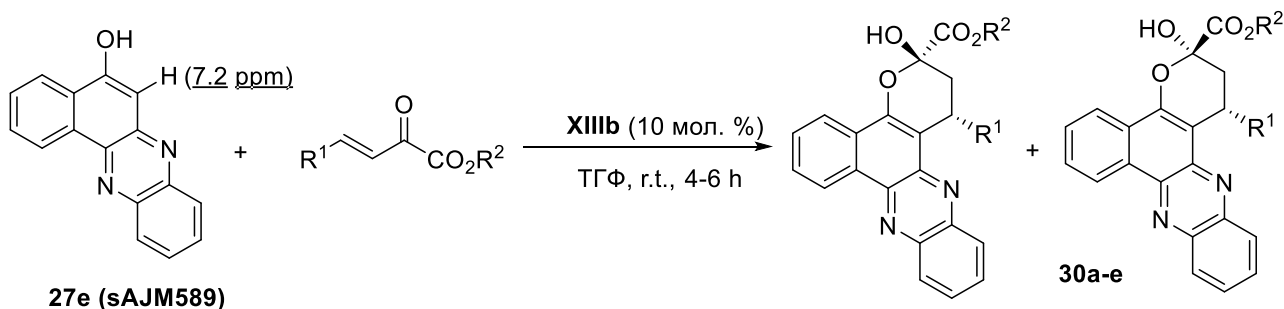
Органокатализатор **XIIIb** также оказался эффективен в реакции сопряженного присоединения различных СН-кислот к β,γ -ненасыщенным α -кетозэфирам (Схема 21). Продукты представляли собой смеси линейных (**28**) и циклических (**29**) таутомеров. Их соотношение в смеси напрямую зависело от кислотности используемой СН-кислоты, которую определяли по химическому сдвигу СН-кислого протона в слабое поле.

Схема 21



Наиболее стабильными в циклической форме оказались производные противоракового агента (sAJM589) бензо[α]феназин-5-ола ($\delta = 7.2$ м.д. (CH)) **27e**. Так, диастереоизомеры циклических полуацеталей **30** удалось разделить и выделить в индивидуальном виде (Схема 22). Абсолютная (R,S)-конфигурация преобладающих диастереомеров определена методом РСА.

Схема 22



Область применения реакции:

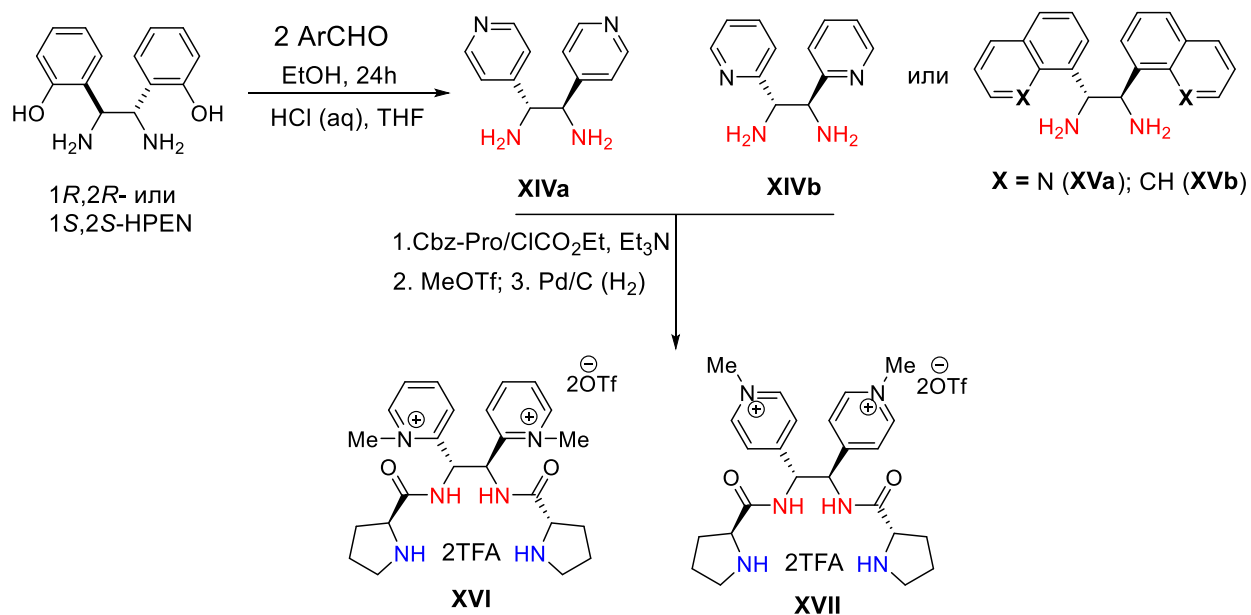
- 30a:** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$; 85%, *dr* 1.3:1, *ee* 97% (*R,S*-), 97% (*R,R*-);
30b: $R^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Et}$; 91%, *dr* 1:1, *ee* 97% (*S,S*-), 96% (*S,R*-);
30c: $R^1 = 2\text{-NCC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Et}$; 90%, *dr* 1.3:1, *ee* 98% (*R,S*-), 96% (*R,R*-);
30d: $R^1 = 2\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \textit{i}\text{Pr}$; 93%, *dr* 1.5:1, *ee* 95% (*R,S*-), 99% (*R,R*-);
30e: $R^1 = 2\text{-Thienyl}$, $R^2 = \textit{i}\text{Pr}$; 95%, *dr* 1.4:1, *ee* 92% (*S,S*-), 94% (*S,R*-);

3. Регенерируемые органокализаторы с проксимальным расположением ионных групп

Ионные фрагменты могут быть введены в состав катализатора и без помощи спейсерных групп. Так, энантиомерно чистые диамины **XIV** и **XV**, содержащие фрагменты пиридина, хинолина и нафталина, были синтезированы из (1*S*,2*S*)- или (1*R*,2*R*)-бис(2-гидроксифенил)этандиамина (HPEN) и соответствующих гетарилкарбальдегидов с помощью диаза-перегруппировки Коупа (Схема 23). Полученные производные 4-пиридина **XIVa** и 2-пиридина **XIVb** были превращены в соответствующие дигетарил-замещенные биспролинамиды **XVI** и **XVII** с помощью реакций амидирования, *N*-метилирования и депротекции.

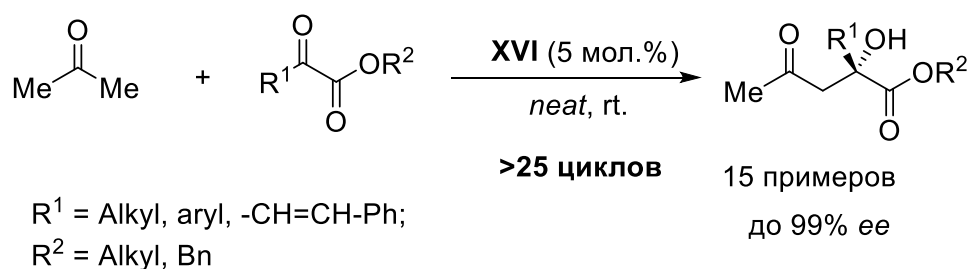
Оказалось, что соединения **XVI** и **XVII** в виде солей с трифторуксусной кислотой (TFA) стереоселективно катализируют широкий круг асимметрических кросс-альдольных реакций (между двумя альдегидами, в системах кетон–альдегид или между двумя кетонами) без добавления какого-либо растворителя.

Схема 23



Благодаря ионной природе пиридиниевого фрагмента, эти катализаторы легко отделяются от продуктов и могут быть введены в реакцию многократно (более 25 раз) без уменьшения ее скорости и селективности. Рекордная длительность работы катализатора **XVI** (более 800 ч) делает его перспективным кандидатом для использования в промышленных процессах получения лекарственных препаратов (Схема 24).

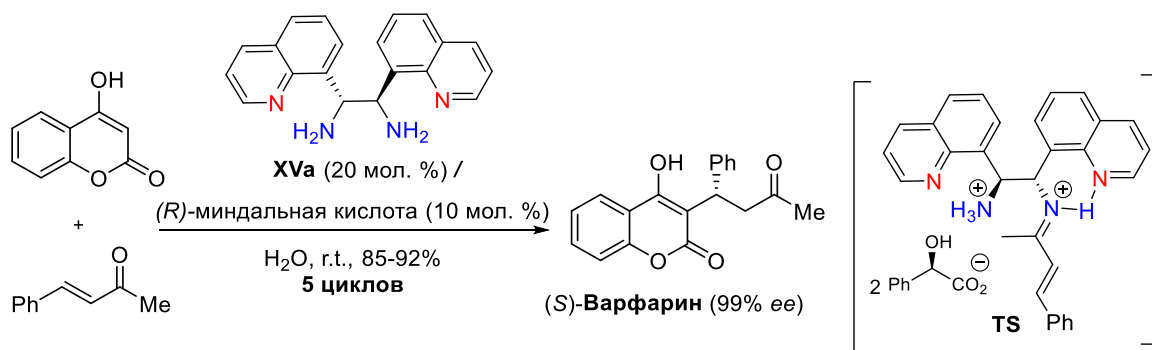
Схема 24



4. Регенерируемые аминокатализаторы не содержащие ионных групп

Рециклизуемыми могут быть и катализаторы, не содержащие ионной группы. Так, эффективным катализатором синтеза варфарина и его аналогов оказался (1*S*,2*S*)-ди(хинолин-8-ил)этан-1,2-диамин **XVa** в сочетании с (*R*)-миндальной кислотой (синтез амина **XV** см. схему 23). В отличие от первичных аминов **XIIa,b** (схема 17), данная каталитическая система прекрасно работала в водной среде. Образующийся (*S*)-Варфарин имел энантиомерную чистоту 92%, которую ранее не удавалось достигнуть в водной среде. В данном случае выделение продукта не требовало хроматографии: химически чистое лекарство выпадало в осадок из водного раствора и после единственной перекристаллизации не содержало примеси минорного энантиомера (>99% *ee*). Исключение хроматографической очистки делает разработанный процесс привлекательным для фармацевтической отрасли. Соль **XVa**/(*R*)-миндальная кислота могла быть многократно регенерирована и сохраняла каталитические свойства в течение 5 реакционных циклов (Схема 25).

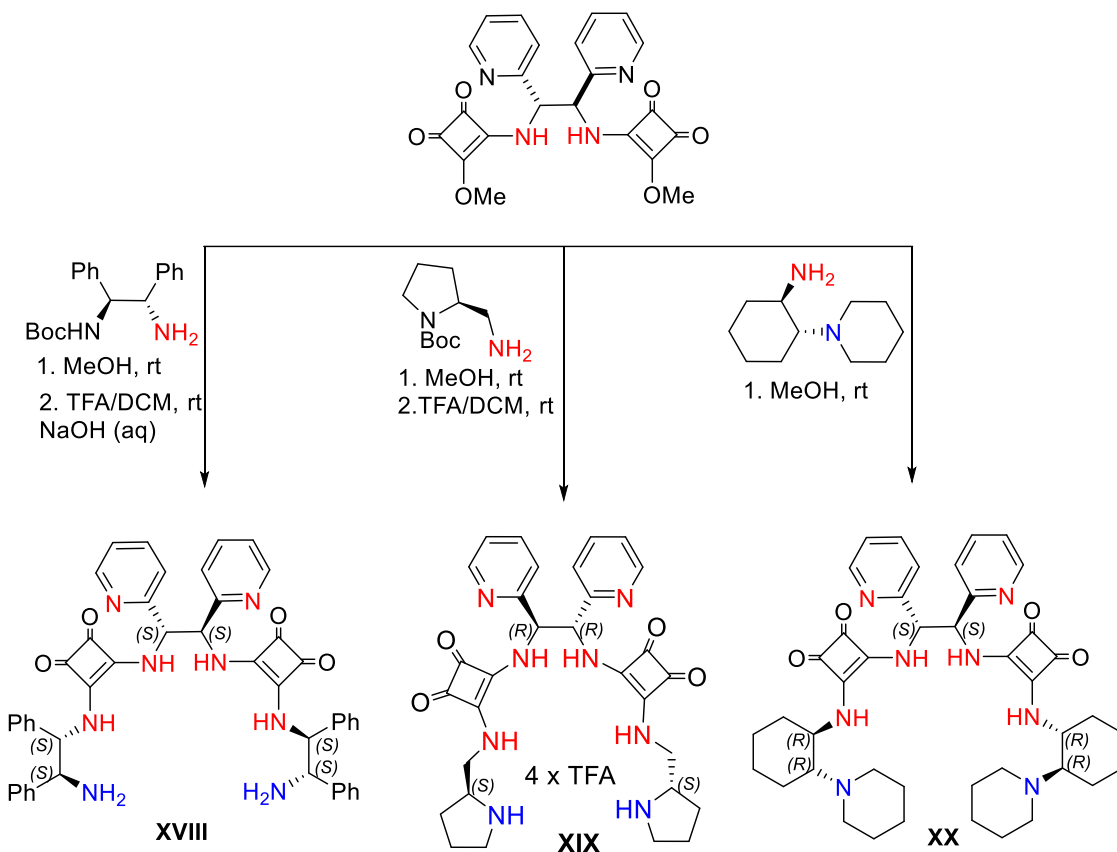
Схема 25



На основе 2-пиридил-1,2-диаминоэтана нами были получены более сложные органокатализаторы **XVIII-XX**, содержащие фрагменты квадратной кислоты с различными хиральными периферийными группами (в том числе: первичные 1,2-диамины **XVIII**; пирролидин-содержащие соединения **XIX** и

третичные амины **XX**). Синтезированы все стереоизомеры указанных каталитических систем.

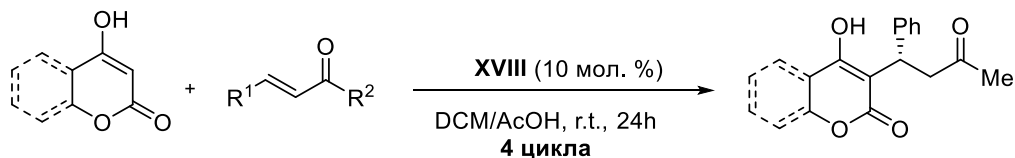
Схема 26



Первичные амины **XVIII** катализировали асимметрическую реакцию Михаэля между 4-гидроксикумаринами и α,β -непредельными кетонами (Схема 27). При этом катализатор $(S,S(S,S)_2)$ -**XVIII** мог быть регенерирован и использован, по меньшей мере, в 4 реакционных циклах. Применение соединений **22** для синтеза потенциальных лекарственных препаратов продемонстрировано на схеме 28. Так этерификацией варфарина **22a** различными биоактивными кислотами, такими как ацетилсалициловая, 5,9-диметилдека-4,8-диеновая и 2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновая (активный компонент лекарственного препарата - цигерол), в присутствии DCC/DMAP (кат) (Схема 28), хиральные эфиры **31a-c** были получены с

высокими выходами 75-86% и энантиоселективностью, соответствующей исходному соединению **22a**.

Схема 27



22: 89-97%,
50-96% ee

Примеры продуктов **22**

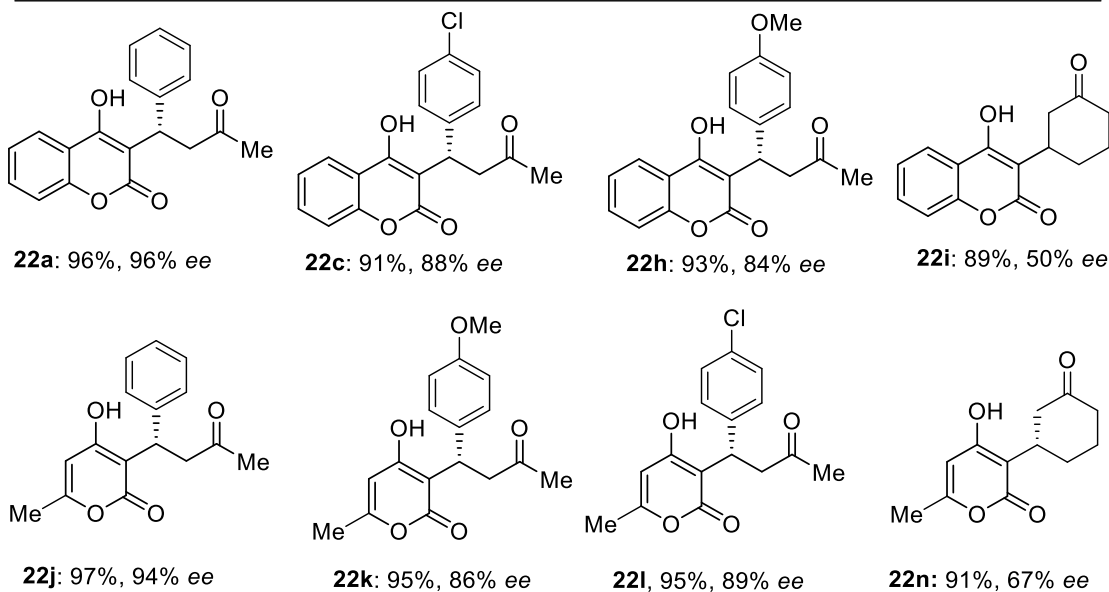
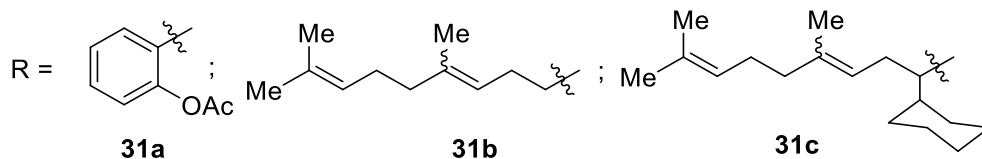
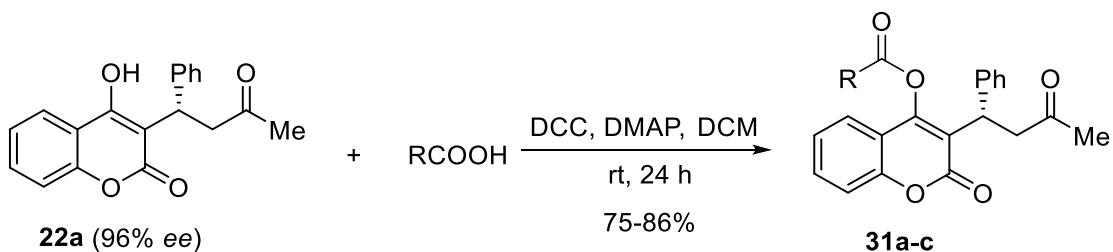
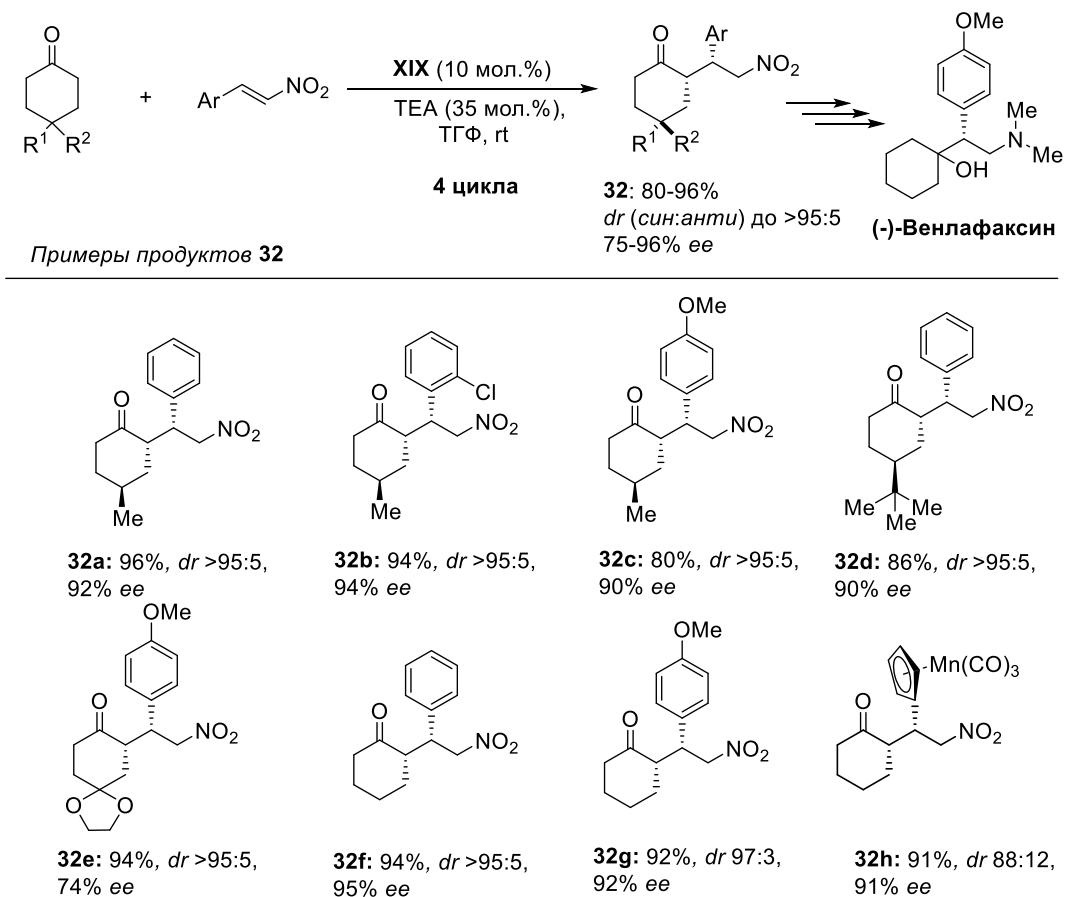


Схема 28



Соединение (*R,R(SS)*)₂-**XIX** в виде соли с трифторуксусной кислотой селективно катализирует асимметрическую реакцию Михаэля между циклическими кетонами и нитростиролами (Схема 29).

Схема 29



Соль **XIX** могла быть регенерирована четырехкратно без уменьшения активности и селективности. Соединение **32g** является предшественником клинически применяемого антидепрессанта (-)-венлафаксина.

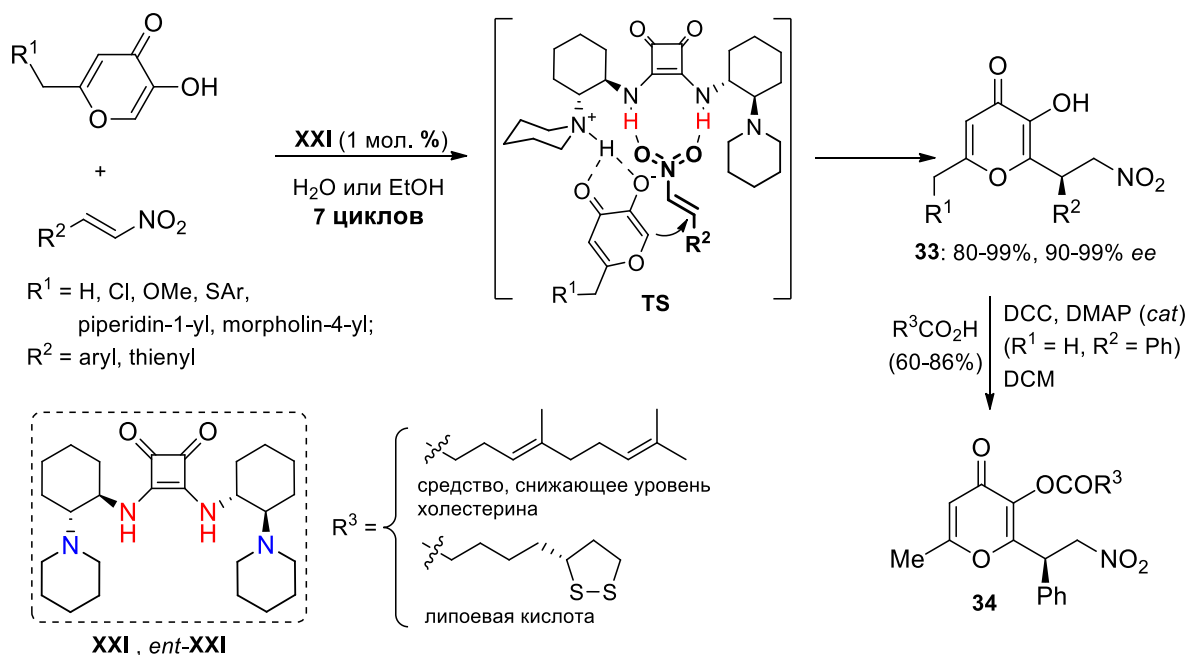
Третичные амины, в том числе наиболее активный и селективный изомер (*S,S(R,R)*)₂-**XX** катализируют реакции Михаэля между ацетилацетоном и ароматическими нитростиролами (Схема 30). Для эффективного протекания реакции использовали суспензию метиленхлорид-вода (20 эквив.) Продукты **23** при этом образуются с умеренной энантиоселективностью для этой реакции (34-94% *ee*). Тем не менее, катализатор (*S,S(R,R)*)₂-**XX** мог быть регенерирован и использован десятикратно без снижения активности и селективности.

Схема 30



Перспективные каталитические свойства проявил простой C₂-симметричный третичный диамин **XXI**, содержащий диамидный линкер, который был получен нами из доступных реагентов в две синтетических стадии. В присутствии всего 1.0 мол % этого катализатора нитроолефины энантиоселективно присоединяют койевую кислоту – природное соединение, проявляющее полезные виды биологической активности, и ее производные (Схема 31). Оптимальными здесь также являются «зеленые» протонные растворители (вода или спирт), в которых продукты присоединения **33** образуются с энантиомерной чистотой до 99% *ee*. Процесс гетерогенен: плохо растворимый в большинстве органических растворителей катализатор **XVIII** легко отделяется от продуктов и может быть введен в реакцию многократно.

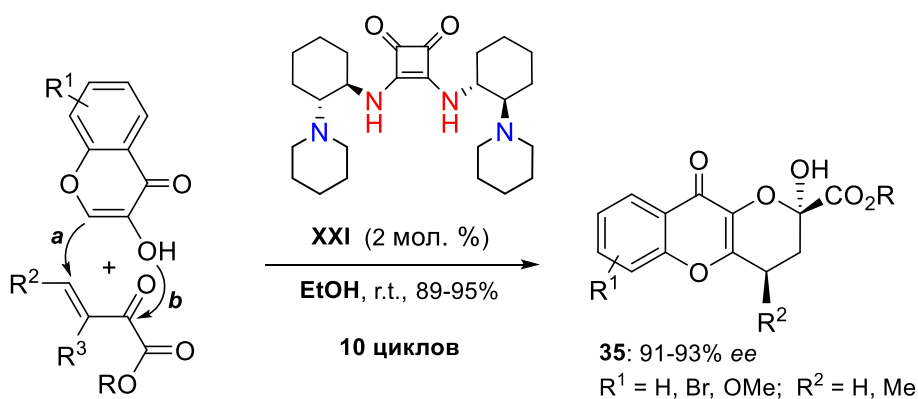
Схема 31



Соединения **33** превращены в эфиры ценных для фармакологии кислот **34**, в том числе диметилдекадиеновой, понижающей уровень холестерина, и липоевой – кофактора ряда ферментов.

Катализатор **XXI** можно рециклизовать и после проведения асимметрических домино реакций. Так, в его присутствии бензаннелированные аналоги койевой кислоты – хромоны энантиоселективно взаимодействуют с β,γ -ненасыщенными α -кетозэфирами в этаноле с образованием соответствующих полукеталей **35**. Сначала хромон присоединяется по двойной связи енона (стадия *a*), а затем происходит внутримолекулярная кетализация (стадия *b*) (Схема 32). Благодаря низкой растворимости катализатора в органических растворителях не возникает проблем с его регенерацией. Исключительная простота, высокая активность и селективность катализатора **XXI** делают его перспективным для практического применения.

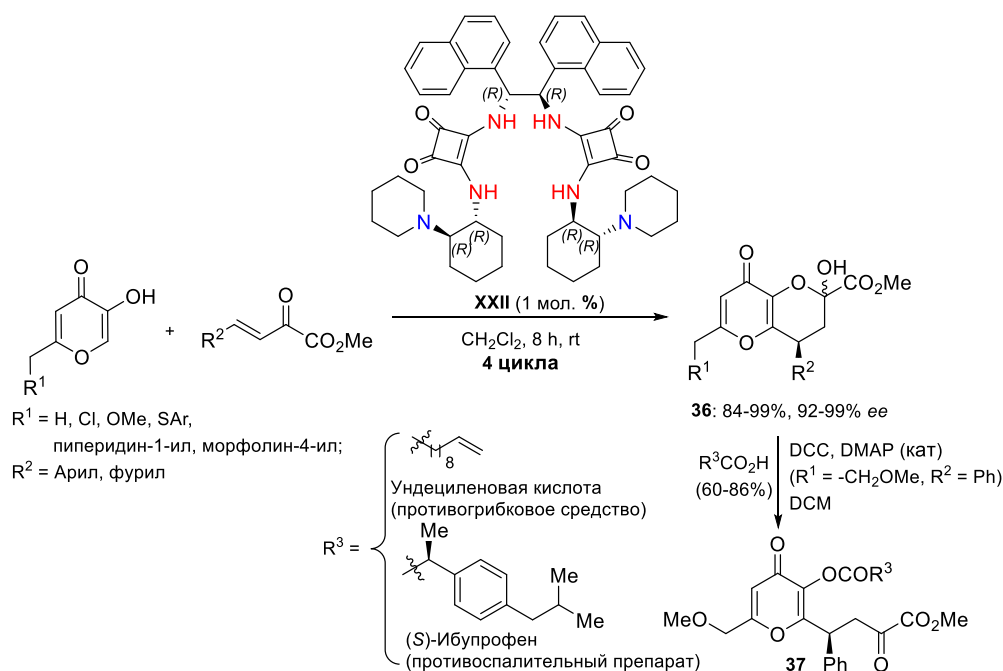
Схема 32



Стерически более затрудненный C_2 – симметричный органокализатор **XXII** (1 мол.%) на основе (1*R*,2*R*)-нафталин-диаминоэтана, содержащий фрагменты амида квадратной кислоты оказался высокоселективным промотором асимметрической реакции Михаэля между производными койевой кислоты и α,β -ненасыщенными кетозэфирами. При этом образовывались циклические полукетали **36** с высокими выходами (84-99%) и

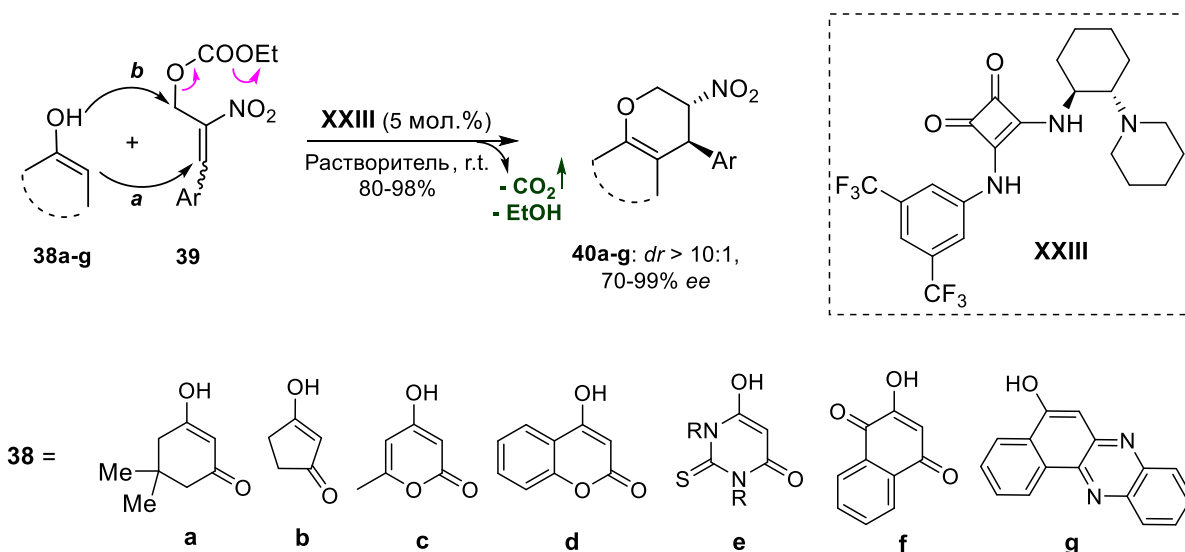
энантиоселективностью (92-99% *ee*) (Схема 33). Катализатор **XXII** выделялся из реакции с небольшой потерей массы и мог быть использован четырехкратно. Продукты **36** легко реагируют с различными биоактивными кислотами с образованием соответствующих эфиров **37** с высокими выходами.

Схема 33



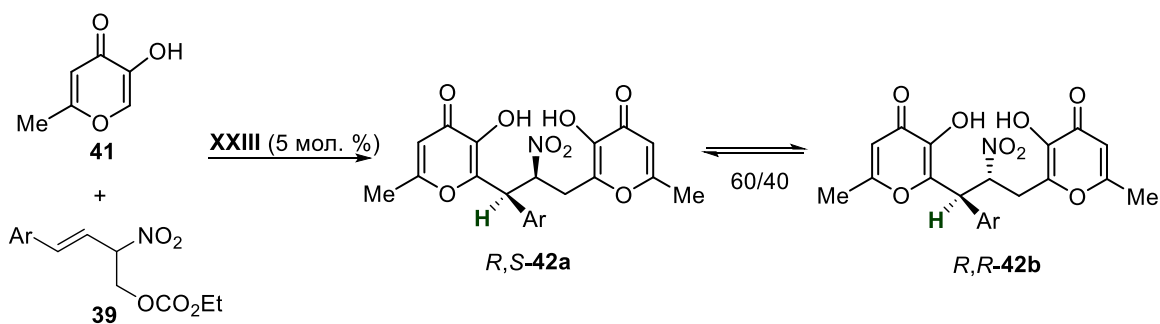
В присутствии близкого по строению третичного амина **XXIII** циклические енолы **38a-g** взаимодействуют с (2-нитроаллил)карбонатами **39** – новым типом биелектрофильных реагентов, впервые предложенным нами в ходе выполнения диссертационной работы. Домино-процесс включает нуклеофильное присоединение енола к нитроолефину и последующую циклизацию с отщеплением карбонатной группы, что приводит к аннелированным тетрагидропиранам **40** с высоким выходом (80-98%) и стереоселективностью ($dr > 10:1$, 70-99% *ee*) (Схема 34). При этом, в отличие от известных (2-нитроаллил)ацетатов, кислотные вторичные продукты, отравляющие катализатор не образуются. Полученные таким путем энантиомерно обогащенные барбитураты **40e**, производные лавсона **40f** и бензо[*a*]феназина (противораковый препарат sAJM589) **40g** представляют интерес для дальнейшего фармакологического исследования.

Схема 34



Неожиданно, в реакции 2-нитроаллильных карбонатов **39** с алломальтолом **41** в присутствии катализатора **XXIII** независимо от соотношения компонентов вместо продуктов аннелирования образуются бис-аддукты **42a,b** (Схема 35).

Схема 35

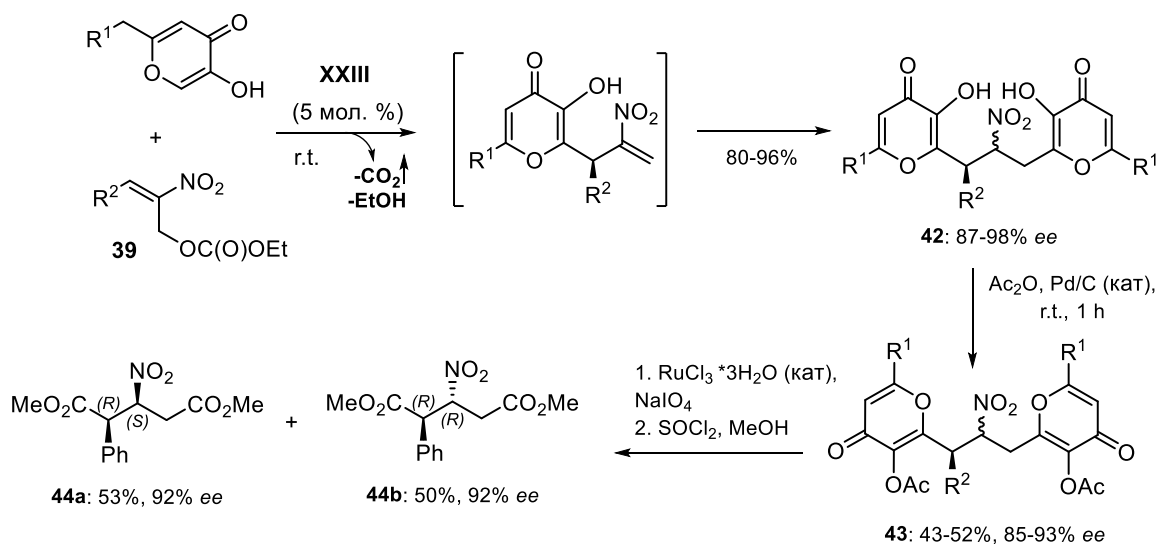


Данные мониторинга (ЯМР ^1H) показывают, что в начале реакции (5-10 мин) в реакционной массе присутствует только диастереомер *R,S*-**42a**, который затем постепенно изомеризуется в диастереомер *R,R*-**42b**. В течение часа устанавливается равновесное соотношение диастереомеров **42a/42b** ~ 60:40. Аномальное направление реакции, по-видимому, объясняется дезактивацией гидроксильной группы енола пираноновым циклом, блокирующей процесс аннелирования. Вместо этого, первичные аддукты Михаэля отщепляют

карбонатную группу, а образующийся нитроолефин, присоединяет вторую молекулу нуклеофила (Схема 35).

Бис-аддукты **42** были превращены в соответствующие ацетаты **43** и эфиры **44** с помощью реакций каталитического ацилирования, окислительной фрагментации и этерификации. Абсолютная конфигурация диэфиров **43a,b** установлена методом РСА. Последнюю реакцию можно использовать для асимметрического синтеза труднодоступных производных аминоклутаровой кислоты (Схема 36).

Схема 36

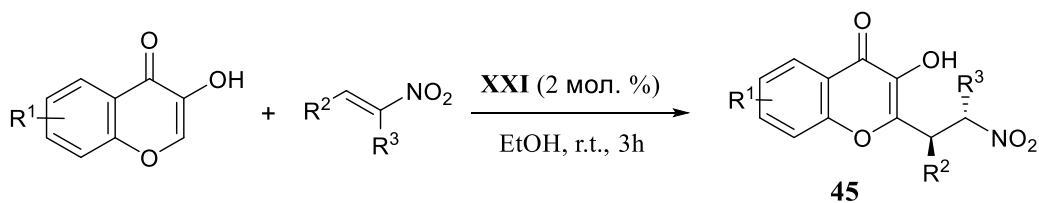


Абсолютная (*R,S*)- и (*R,R*)-конфигурация соединений **44a,b** была подтверждена методом РСА-анализа.

Интересными субстратами в асимметрической реакции Михаэля с нитроолефинами являются 3-гидрокси-4*H*-хромен-4-оны. Мы обнаружили, что наиболее эффективным органокатализатором таких реакций является C₂-симметричный скварамид **XXI**. В качестве растворителя здесь был использован этанол (условия «зеленой химии»). В реакцию вступают нитроолефины, содержащие ароматические, гетероароматические и диеновые фрагменты (Схема 37). Во всех случаях продукты **45** образуются с высоким выходом (до 98%) и энантиоселективностью (до 99 % ee). Таким путем удалось получить, в частности, металлоценовые производные **46a-d** с высокой

энантиоселективностью (89-93% *ee*) и превосходными выходами (84-95%) (Схема 38).

Схема 37



Примеры продуктов **45**

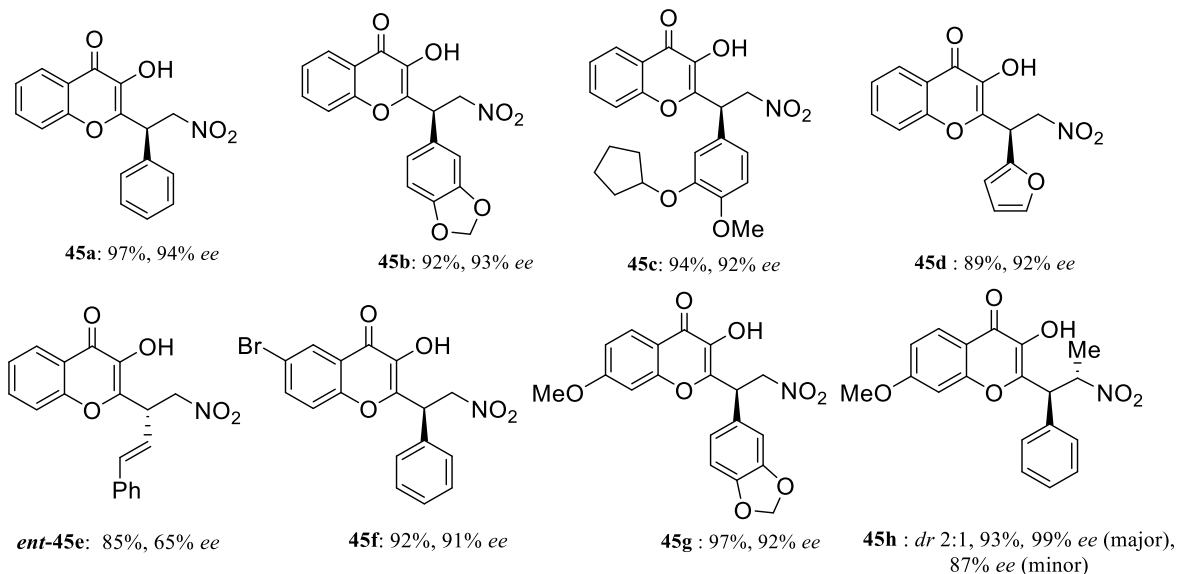
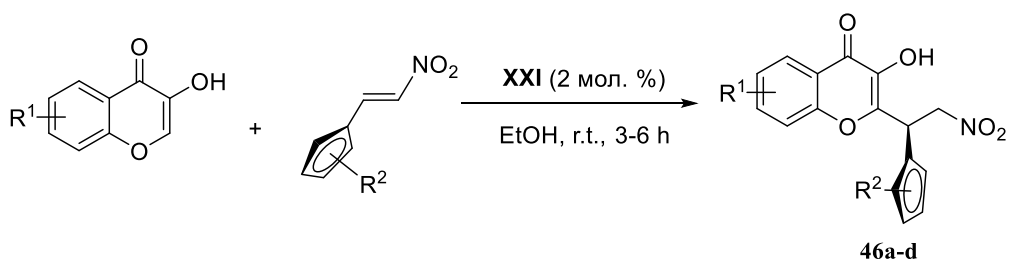
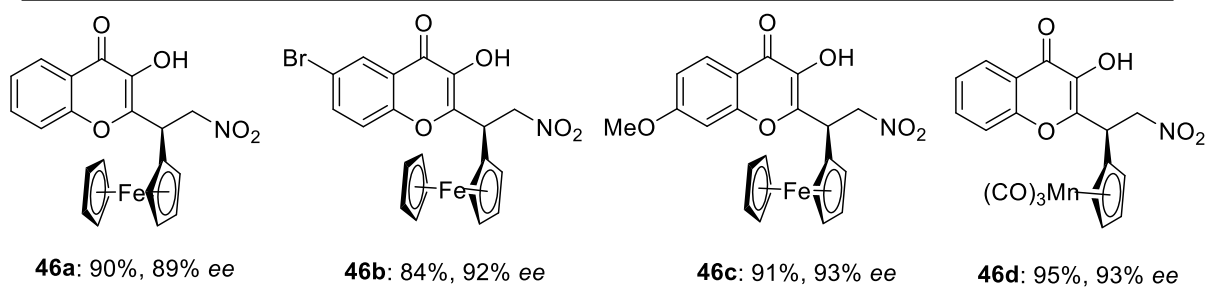


Схема 38

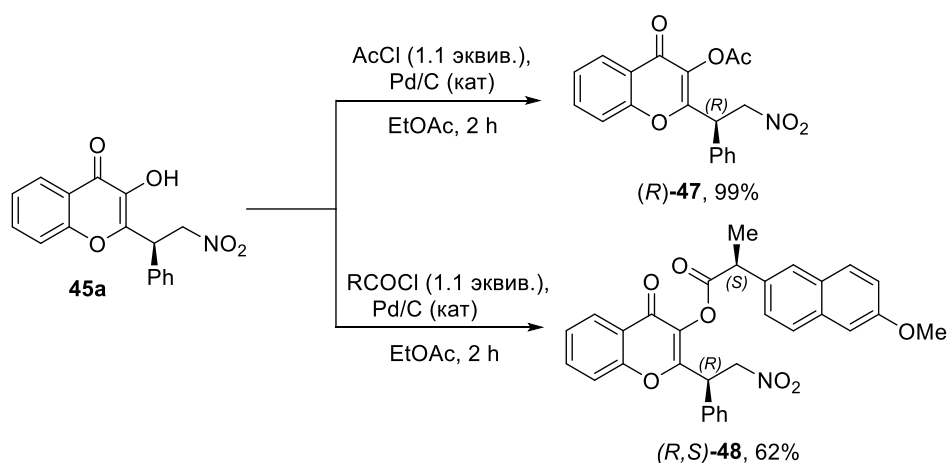


Примеры продуктов **46**



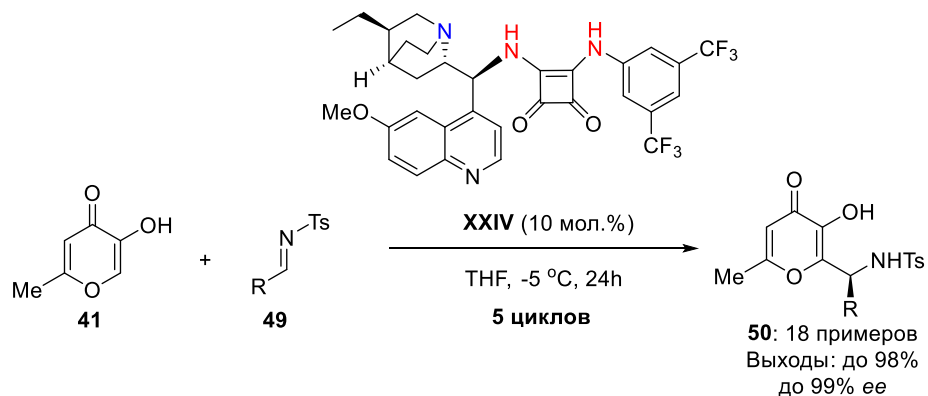
Возможность дальнейшей модификации соединения **45a** была продемонстрирована на примере реакций каталитического ацилирования в присутствии Pd/C (5%), в том числе с получением ацетата (*R*)-**47** и эфира (*R,S*)-**48** из (*S*)-напроксена - нестероидного противовоспалительного препарата, входящего в список ЖНВЛП (Схема 39).

Схема 39



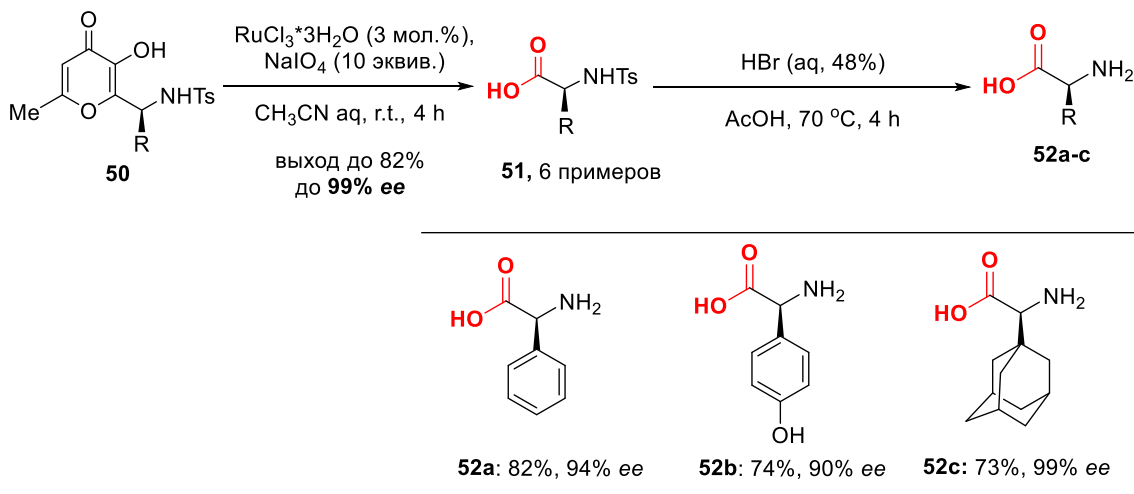
Мы обнаружили, что некоторые алкалоиды, содержащие фрагменты амида квадратной кислоты являются селективными органокатализаторами реакции Манниха между алломальтолом **41** и основаниями Шиффа **49** (Схема 40). В присутствии производного хинина **XXIV** (10 мол.%) асимметрические реакции протекают с высокими выходами (до 99%) и превосходной энантиоселективностью (до 99% *ee*). Органокатализатор **XXIV** мог быть регенерирован пятикратно.

Схема 40



Продукты каталитической реакции **50** могут быть легко трансформированы в хиральные производные аминокислот **51** (Схема 41).

Схема 41



Таким образом, были получены непротеиногенные аминокислоты **52**: биоактивные (*S*)-PheGly (фенилглицин), (*S*)-4-ГПГ (4-гидроксифенилглицин) и синтезированный впервые при помощи асимметрического органокатализа (*S*)-адамантилглицин (99% *ee*) – ценный прекурсор для получения различных биологически активных соединений и хиральных лигандов.

Выводы

- 1) Разработана общая методология иммобилизации хиральных органокатализаторов для асимметрического синтеза путем введения в их состав ионных групп (катионов имидазолия, пиридиния с фторсодержащими анионами).
- 2) Установлено, что амиды природных α -аминокислот (пролина, треонина, валина, серина), модифицированные ионными группами, являются высокоэффективными органокатализаторами асимметрических альдольных реакций.
- 3) Обнаружено, что в присутствии гидрофобных амидов пролина, содержащих ионные группы, асимметрические альдольные реакции в системах кетон – альдегид, между двумя альдегидами или между двумя кетонами протекают в водной среде на границе раздела органической и водной фаз с большей скоростью и энантиоселективностью, чем в органических растворителях. При этом катализаторы могут быть многократно регенерированы (более 15 циклов) и возвращены в каталитический процесс без существенной потери каталитической активности.
- 4) С помощью 2D ЯМР спектроскопии и квантово-химических расчетов (SMD, QTAIM, EML) выявлен механизм дезактивации (2*S*,3*R*)-треонинамидных катализаторов в ходе асимметрических альдольных реакций. Предложены более активные и стабильные модифицированные органокатализаторы.
- 5) Разработаны методы синтеза хиральных 1,2-диаминов, модифицированных ионными группами. В их присутствии с высокой энантиоселективностью осуществлены реакции сопряженного присоединения С-нуклеофилов (4-гидроксикумаринов, различных альдегидов) к α,β -непредельным кетонам и имидам малеиновой кислоты. Органокатализаторы могли быть регенерированы и использованы, по меньшей мере, в 10 реакционных циклах.
- 6) Разработаны методы синтеза хиральных третичных аминов, содержащих ионные группы и фрагмент амида квадратной кислоты, которые способны

активировать реагенты и осуществлять стереоиндукцию с помощью образования стереоселективных водородных связей с реагентами. Эффективность полученных катализаторов продемонстрирована в реакциях асимметрического присоединения нуклеофилов к активированным олефинам и домино процессах. Рекордный срок службы третичных аминокатализаторов (более 30 циклов) открывает перспективу их использования в промышленных органокаталитических синтезах.

7) Синтезированы новые энантиомерно чистые гибридные молекулы, содержащих фрагменты 1,2-диамина, амида квадратной кислоты и третичную аминогруппу. Такие каталитические системы применены в асимметрических реакциях гетероциклических СН-кислот (димедон, лавсон, барбитуровая кислота, хромоны, производные койевой кислоты) с активированными олефинами, приводящих к образованию аналогов известных биологически активных соединений высокой энантиомерной чистоты.

8) Обнаружена органокаталитическая каскадная реакция двойного асимметрического присоединения алломальтола к (2-нитроаллил)карбонатам – представителям нового типа биелектрофильных реагентов, полученных в ходе выполнения диссертационного исследования. Эта реакция открыла простой путь к асимметрическому синтезу ранее труднодоступных производных аминоклутаровой кислоты.

9) Разработанные регенерируемые хиральные органокатализаторы применены для синтеза наиболее активных энантимеров используемых в клинике лекарственных препаратов, в том числе антикоагулянта варфарин, производных ГАМК (прегабалин, баклофен, фенибут), антидепрессанта венлафаксин, дерматологического препарата декспантенол, хиральных лактонов, гидрокси- и аминокислот или их непосредственных предшественников.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Обзоры:

1. Злотин С. Г., Кучеренко А. С., Белецкая И. П. Органический катализ асимметрической альдольной реакции. Катализаторы и реагенты // Успехи Химии. – 2009. – № 78 (8). – С. 796-845.
2. Кучеренко А. С., Сияуткин Д. Е., Мальцев О. В., Кочетков С. В., Злотин С. Г. Асимметрический органический катализ: от пролина к высокоэффективным иммобилизованным органокатализаторам // Изв. АН. сер. Химическая. – 2012, – Т. 61, № 7, – С. 1299–1306.
3. Кучеренко А. С., Злотин С. Г. Асимметрический органокатализ: от перспективной методологии к практичным катализаторам и процессам // Изв. АН. сер. Химическая. – 2023, – Т. 72, № 1, – С. 42–60.

Статьи в рецензируемых журналах:

4. Siyutkin D. E., Kucherenko A. S., Struchkova M. I., Zlotin S. G. A novel (*S*)-proline-modified task-specific chiral ionic liquid-an amphiphilic recoverable catalyst for direct asymmetric aldol reactions in water // Tetrahedron Letters. – 2008, V. 49, № 7, - P. 1212-1216.
5. Siyutkin D. E., Kucherenko A. S., Zlotin S. G. Hydroxy- α -amino acids modified by ionic liquid moieties: recoverable organocatalysts for asymmetric aldol reactions in the presence of water // Tetrahedron. – 2009, V. 65, № 7, - P. 1366-1372.
6. Siyutkin D. E., Kucherenko A. S., Zlotin S. G. A new (*S*)-prolinamide modified by an ionic liquid moiety-a high performance recoverable catalyst for asymmetric aldol reactions in aqueous media // Tetrahedron. – 2010, V. 66, № 2, - P. 513-518.
7. Larionova N. A., Kucherenko A. S., Siyutkin D. E., Zlotin S. G. (*S*)-Threonine/ α,α -(*S*)-diphenylvalinol-derived chiral ionic liquid: An immobilized organocatalyst for asymmetric *syn*-aldol reactions // Tetrahedron. – 2011, V. 67, № 10, - P. 1948-1954.
8. Kucherenko A. S., Siyutkin D. E., Nigmatov A. G., Chizhov A. O., Zlotin S. G. Chiral primary amine tagged to ionic group as reusable organocatalyst for asymmetric Michael reactions of C-nucleophiles with α,β -unsaturated ketones // Advanced Synthesis and Catalysis. – 2012, V. 354, № 16, – P. 3078–3086.
9. Kochetkov S. V., Kucherenko A. S., Kryshtal G. V., Zhdankina G. M., Zlotin S. G. Simple ionic liquid supported C₂-symmetric bisprolinamides as recoverable organocatalysts for the asymmetric aldol reaction in the presence of water // European Journal of Organic Chemistry. – 2012, V. 2012, № 36, - P. 7129-7134.
10. Kucherenko A. S., Lisnyak V. G., Chizhov A. O., Zlotin S. G. Primary amine attached to an N-(carboxyalkyl)imidazolium cation: A recyclable organocatalyst for the asymmetric Michael reaction // European Journal of Organic Chemistry. – 2014, V. 2014, № 18, - P. 3808-3813.

11. Kochetkov S. V., Kucherenko A. S., Zlotin S. G. Asymmetric aldol reactions in ketone/ketone systems catalyzed by ionic liquid-supported C₂-symmetrical organocatalyst // *Mendeleev Communications*. – 2015, V. 25, № 3, - P. 168-170.
12. Kucherenko A. S., Gerasimchuk V. V., Lisnyak V. G., Nelyubina Y. V., Zlotin S. G. Prolinamide-derived ionic-liquid-supported organocatalyst for asymmetric mono- and bis-Aldol reactions in the presence of water // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015, V. 2015, № 25, - P. 5649-5654.
13. Lisnyak V. G., Kucherenko A. S., Valeev E. F., Zlotin S. G. (1,2-Diaminoethane-1,2-diyl)bis(N-methylpyridinium) salts as a prospective platform for designing recyclable prolinamide-based organocatalysts // *Journal of Organic Chemistry*. – 2015, V. 80, № 19, - P. 9570-9577.
14. Kucherenko A. S., Lisnyak V. G., Kostenko A. A., Kochetkov S. V., Zlotin S. G. C₂-Symmetric pyrrolidine-derived squaramides as recyclable organocatalysts for asymmetric Michael reactions // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2016, V. 14, № 41, - P. 9751-9759.
15. Kucherenko A. S., Perepelkin V. V., Zhdankina G. M., Inani H., Zlotin S. G. Ionic liquid supported 4-HO-Pro-Val derived organocatalysts for asymmetric aldol reactions in the presence of water // *Mendeleev Communications*. – 2016, V. 26, № 5, - P. 388-390.
16. Kucherenko A. S., Kostenko A. A., Gerasimchuk V. V., Zlotin S. G. Stereospecific diaza-Cope rearrangement as an efficient tool for the synthesis of DPEDA pyridine analogs and related C₂-symmetric organocatalysts // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2017, V. 15, № 33, - P. 7028-7033.
17. Tukhvatshin R. S., Kucherenko A. S., Nelyubina Y. V., Zlotin S. G. Tertiary amine-derived ionic liquid-supported squaramide as a recyclable organocatalyst for noncovalent on water catalysis // *ACS Catalysis*. – 2017, V. 7, № 4, - P. 2981-2989.
18. Gerasimchuk V. V., Kucherenko A. S., Fakhrutdinov A. N., Medvedev M. G., Nelyubina Y. V., Zlotin S. G. Towards Sustainable Amino Acid Derived Organocatalysts for Asymmetric *syn*-Aldol Reactions // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017, V. 2017, № 17, - P. 2540-2544.
19. Kochetkov S. V., Kucherenko A. S., Zlotin S. G. Asymmetric Michael addition of aldehydes to maleimides in primary amine-based aqueous ionic liquid-supported recyclable catalytic system // *Mendeleev Communications*. – 2017, V. 27, № 5, - P. 473-475.
20. Kucherenko A. S., Kostenko A. A., Zhdankina G. M., Kuznetsova O. Y., Zlotin S. G. Green asymmetric synthesis of Warfarin and Coumachlor in pure water catalyzed by quinoline-derived 1,2-diamines // *Green Chemistry*. – 2018, V. 20, № 3, - P. 754-759.
21. Kochetkov S. V., Kucherenko A. S., Zlotin S. G. Asymmetric synthesis of warfarin and its analogs catalyzed by C₂-symmetric squaramide-based primary diamines // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2018, V. 16, № 35, - P. 6423.
22. Kostenko A. A., Kucherenko A. S., Komogortsev A. N., Lichitsky B. V., Zlotin S. G. Asymmetric Michael addition between kojic acid derivatives and unsaturated ketoesters

- promoted by: C₂-symmetric organocatalysts // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2018, V. 16, № 48, - P. 9314-9318.
23. Kostenko A. A., Kucherenko A. S., Zlotin S. G. Recyclable C₂-symmetric tertiary amine-squaramide organocatalysts: Design and application to asymmetric synthesis of γ -nitrocarbonyl compounds // Tetrahedron. – 2018, V. 74, № 36, - P. 4769-4776.
24. Tukhvatshin R. S., Kucherenko A. S., Nelyubina Y. V., Zlotin S. G. Stereoselective Synthesis of Tetrahydroquinolines via Asymmetric Domino Reaction Catalyzed by a Recyclable Ionic-Liquid-Supported Bifunctional Tertiary Amine // European Journal of Organic Chemistry. – 2018, V. 2018, № 48, - P. 7000-7008.
25. Kucherenko A. S., Kostenko A. A., Komogortsev A. N., Fedotov M. Y., Zlotin S. G. C₂-Symmetric chiral squaramide, recyclable organocatalyst for asymmetric michael reactions // Journal of Organic Chemistry. – 2019, V. 84, № 7, - P. 4304-4311.
26. Tukhvatshin R. S., Kucherenko A. S., Nelyubina Y. V., Zlotin S. G. Conjugate Addition of Carbon Acids to β,γ -Unsaturated α -Keto Esters: Product Tautomerism and Applications for Asymmetric Synthesis of Benzo[α]phenazin-5-ol Derivatives // Journal of Organic Chemistry. – 2019, V. 84, № 21, - P. 13824-13831.
27. Kostenko A. A., Bykova K. A., Kucherenko A. S., Lichitsky B. V., Zlotin S. G. 2-Nitroallyl carbonate-based green bifunctional reagents for catalytic asymmetric annulation reactions // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2021, V. 19, № 8, - P. 1780-1786.
28. Kovalevsky R. A., Kucherenko A. S., Korlyukov A. A., Zlotin S. G. Asymmetric Conjugate Addition of 3-Hydroxychromen-4-ones to Electron-Deficient Olefins Catalyzed by Recyclable C₂-Symmetric Squaramide // Advanced Synthesis and Catalysis. – 2022, V. 364, № 2, - P. 426-439.
29. Kovalevsky R. A., Smirnov M. V., Kucherenko A. S., Shikina E. V., Zlotin S. G. Organocatalytic Asymmetric Double Addition of Kojic Acids to 2-Nitroallylic Carbonates // European Journal of Organic Chemistry. – 2022, V. 2022, № 3, - P. e202101435.
30. Smirnov M. V., Kucherenko A. S., Gridnev I. D., Korlyukov A.A., Zlotin S. G., γ -Pyroncarbaldehyde-Based Practical Asymmetric Catalytic Synthesis of Chiral 2,4-Dihydroxycarboxylic Acids and α -Hydroxy- γ -lactones // Adv. Synth. Catal. – 2022, V. 364, 18, - P. 3245-3262.
31. Kovalevsky R. A., Kucherenko A. S., Zlotin S. G. Concise enantioselective synthesis of non-proteinogenic α -aminoacids *via* an organocatalytic Mannich-type reaction // Chem. Commun. – 2022, V. 58, - P. 12827-12830.