

**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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора химических наук

Научный консультант:

Чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Злотин С.Г.

Москва – 2024

Оглавление

Список основных использованных сокращений

1. Введение	5
2. Методы иммобилизации аминокатализаторов (Литературный обзор)	10
2.1. Иммобилизация органо катализаторов на органических полимерах	10
2.1.1. Производные α -аминокислот со свободной карбоксильной группой .	10
2.1.2. Амиды α -аминокислот, ди- и трипептиды	20
2.1.3. Диарилпролинолы	25
2.1.4. Имидазоллиндионы	28
2.1.5. Неприродные хиральные амины и 1,2-диамины	31
2.1.6. Тиомочевины	33
2.1.7. Амиды квадратной кислоты	37
2.1.8. Производные алкалоидов	39
2.2. Иммобилизация органо катализаторов на модифицированных силикагелях	42
2.2.1. Производные α -аминокислот	43
2.2.2. Производные других хиральных аминов и алкалоидов	48
2.2.3. Пептиды	53
2.3. Иммобилизация органо катализаторов на наночастицах металлов и их оксидов	53
2.3.1. Производные α -аминокислот	54
2.3.2. Производные хиральных аминов и алкалоидов	60
2.3.3. Олигопептиды	64
2.4. Иммобилизация органо катализаторов путем ведения в них ионных фрагментов	65
2.5. Заключение к литературному обзору	75
3. Разработка новых методологий синтеза иммобилизованных аминокатализаторов и их применение в асимметрическом катализе	

(Обсуждение результатов)	78
3.1. Имобилизованные органокализаторы	
на основе α-аминокислот	78
3.1.1. Синтез новых хиральных органокализаторов	79
3.1.2. Асимметрические альдольные реакции в воде	89
3.1.3. Каталитические свойства иммобилизованных амидов пролина	91
3.1.4. Каталитические свойства иммобилизованных C_2 -симметричных бис-пролинамидов	96
3.1.5. Каталитические свойства иммобилизованных амидов первичных аминокислот	97
3.2. Имобилизованные органокализаторы	
на основе C_1-симметричных 1,2-диаминов	101
3.2.1. C_1 -симметричные производные первичных 1,2-диаминов	101
3.2.2. Каталитические свойства C_1 -симметричных третичных аминов	104
3.3. Имобилизованные органокализаторы	
с проксимальным расположением	
ионных групп	109
3.4. Регенерируемые аминокатализаторы,	
не содержащие ионных групп	110
4. Экспериментальная часть	122
4.1. Общая информация	122
4.2. Синтетические методики и свойства полученных соединений	123
4.2.1. К разделу 3.1.1. Синтез органокализаторов I-XXIV и методики регенерации органокализаторов	123
4.2.2. К разделу 3.1.2. Синтез альдолов 30a-h, 32a-d в воде	179
4.2.3. К разделу 3.1.3. Синтез соединений 30-46	183
4.2.4. К разделу 3.1.4. Синтез соединений 47	200
4.2.5. К разделу 3.1.5. Синтез соединений 48-50	202
4.2.6. К разделу 3.2.1. Синтез соединений 52,55	208

4.2.7. К разделу 3.2.2. Синтез соединений 58, 61-62, 65-67	214
4.2.8. К разделам 3.3.-3.4. Синтез соединений 55a (в воде), 70-73,75-78, 80, 82, 84, 85-90	229
5. Выводы	258
6. Список литературы	260
7. Благодарности	287

Список основных использованных сокращений

AIBN – азобисизобутиронитрил.

Alk – алкил, Ar – арил.

Brine – насыщенный раствор хлорида натрия в воде.

Boc – *tert*-бутоксикарбонил, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{COC}(\text{O})-$.

Cbz – бензилоксикарбонил, $\text{BnOC}(\text{O})-$;

DMAP – 4-диметиламинопиридин.

Dr (dr) – соотношение диастереомеров; *ee* – энантиомерный избыток.

Hal – галоген.

Het-Ar – гетероарил.

Py – пиридин.

Ns (Nos) – 2-нитробензолсульфонил, $2-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{S}(\text{O})_2$.

Tf – трифторметилсульфонил; TFA – трифторуксусная кислота.

PDMA – поли(диметилакриламид).

Ts – *para*-толуолсульфонил, $4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}(\text{O})_2-$.

TMS – триметилсилил, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$.

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.

DMCO (DMSO) – диметилсульфоксид.

ДХЭ (DCE) – 1,2-дихлорэтан.

ДХМ (DCM) – дихлорметан.

кат. – катализатор, кип. – кипячение; к.т. (rt) – комнатная температура.

МНЧ – магнитные наночастицы.

НАК – неприродные аминокислоты.

ТГФ (THF) – тетрагидрофуран.

Экв. (*экив.*) – эквивалент.

1. Введение

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 значительный 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.

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 полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (225 наименований).

2. Методы иммобилизации аминокатализаторов (Литературный обзор)

В литературном обзоре рассмотрены известные подходы к иммобилизации хиральных органокатализаторов на различных материалах, в том числе не органических полимерах, модифицированных силикагелях, гибридных и наноматериалах, а также путем введения в катализаторы ионных фрагментов. Проведен сравнительный анализ влияния типа подложки и условий реакции на выходы и энантиомерную чистоту целевых продуктов каталитических реакций. Особое внимание уделено способам удаления иммобилизованных органокатализаторов из реакционной смеси путем фильтрования, декантации, седиментацией, а также при помощи сильного магнитного поля. Эти способы значительно упрощают очистку получаемых соединений и позволяют использовать катализаторы многократно, тем самым уменьшая расход этих ценных энантиомерно чистых соединений [1-3].

2.1. Иммобилизация органокатализаторов на органических полимерах

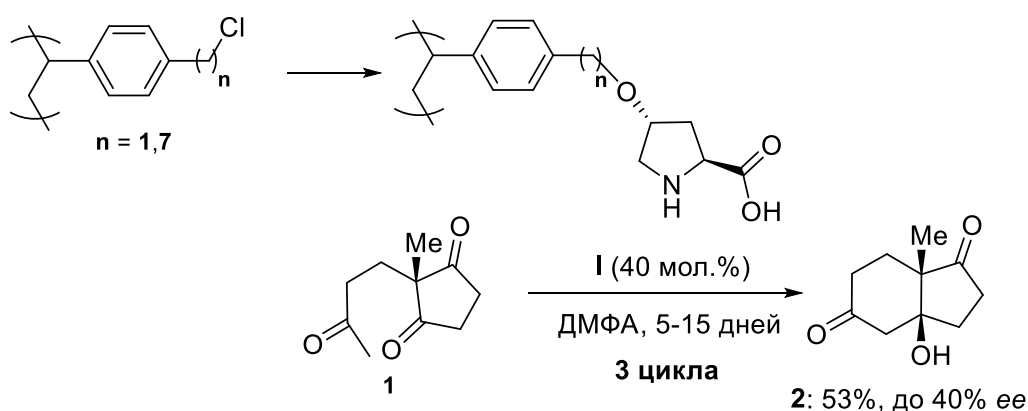
Методы иммобилизации органокатализаторов на различные органические материалы и подложки активно разрабатываются с 1985 года в химических лабораториях многих стран. Наиболее популярными полимерными подложками являются полистирол и его аналоги.

2.1.1. Производные α -аминокислот со свободной карбоксильной группой

Исторически, самым первым и наиболее хорошо изученным классом органических катализаторов для асимметрического синтеза являются аминокислоты (*S*)-пролин и его структурный аналог (*2S,4R*)-гидроксипролин, а также некоторые их производные. Эти соединения устойчивы, доступны, легко функционализируются и способны катализировать некоторые асимметрические реакции [4-7]. Первая попытка иммобилизации гидроксипролина на полистирол, содержащий необходимые для связывания хлорметиленовые

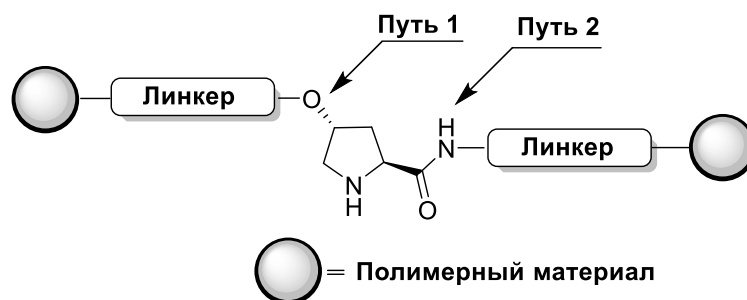
фрагменты (резина Меррифилда), была предпринята К. Takemoto с соавторами [8] (Схема 1). Полимерные катализаторы **I** были использованы для осуществления асимметрической циклизации трикетона **1** в аналог кетона Виланда-Мишера **2**. Оказалось, однако, что даже при использовании полимеров **I**, содержащих пролиновый фрагмент в 40% мономерных звеньев, реакция протекала очень медленно (15 дней), приводя к образованию бициклического кетона **2** с невысоким выходом (до 53%) и *ee* (40%). Катализатор **I**, отфильтрованный из реакционной смеси и промытый растворителем, мог быть введен в реакцию еще 2 раза.

Схема 1



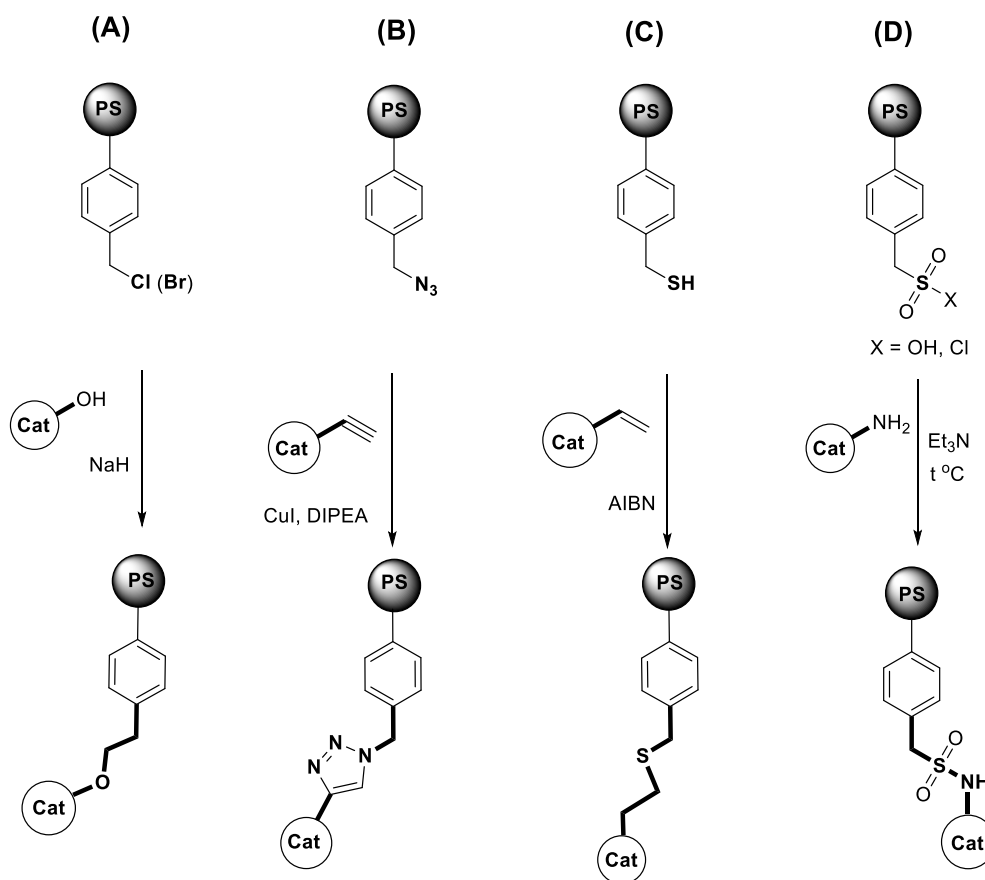
Современная стратегия иммобилизации аминокислот включает два альтернативных подхода (Рис. 1). Первый подход требует наличия в молекуле аминокислоты дополнительной функциональной группы (ОН, NH₂, SH и т.п.), используемой для прикрепления к полимеру (Рис. 1, путь 1). Вторым подходом заключается в прикреплении катализатора к полимеру с помощью амидной группы (Рис. 1, путь 2). Этот подход более детально будет рассмотрен в главе 2.1.2, посвящённой амидам и их производным. В частности, для иммобилизации хорошо подходит природный гидроксипролин (HyPro), уже содержащий гидроксигруппу в 4-положении молекулы. При использовании HyPro возможно использование обеих стратегий одновременно.

Рисунок 1



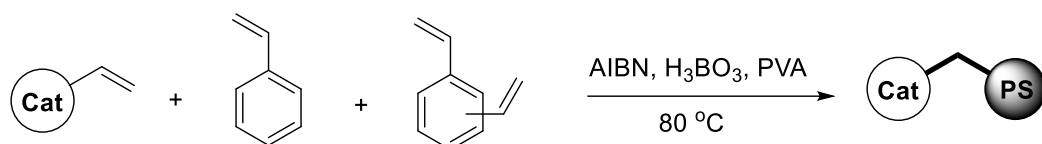
Полимеры также можно «пришивать» к катализаторам двумя способами. Первый из них основан на использовании содержащихся в полимере функциональных групп (O, S-алкилирование 1,3-диполярное присоединение и др.). Методы построены на количественных реакциях, однако, доступных функциональных групп на поверхности полимеров, как правило, мало (для резин Меррифилда примерно 10% от массы смолы) (Схема 2, A-D).

Схема 2



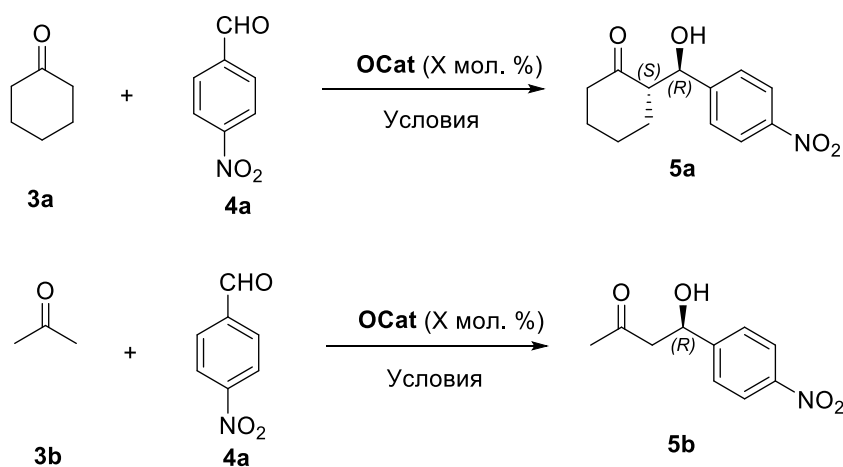
Второй, более редкий, подход заключается во встраивание аминокислоты в полимерную матрицу, с помощью реакции радикальной со-полимеризации винилированной аминокислоты со стиролом и дивинилбензолом, инициируемой, например, AIBN (Схема 3). Следует отметить, что такого рода реакции часто приводят к получению полимеров, содержащих большее количество каталитически активных звеньев.

Схема 3



Эффективность иммобилизованных аминокислотных катализаторов изучена в основном в модельной альдольной реакции, между циклогексаном **3a** и ароматическими альдегидами **4** (в основном, 4-нитробензальдегидом **4a**), либо в реакции ацетона (**3b**) с ароматическими альдегидами (как правило, с **4a**) (Схема 4).

Схема 4



Впервые аминокислота НуPro была иммобилизована на поверхность полистирола через 1,2,3-триазольный линкер взаимодействием резины

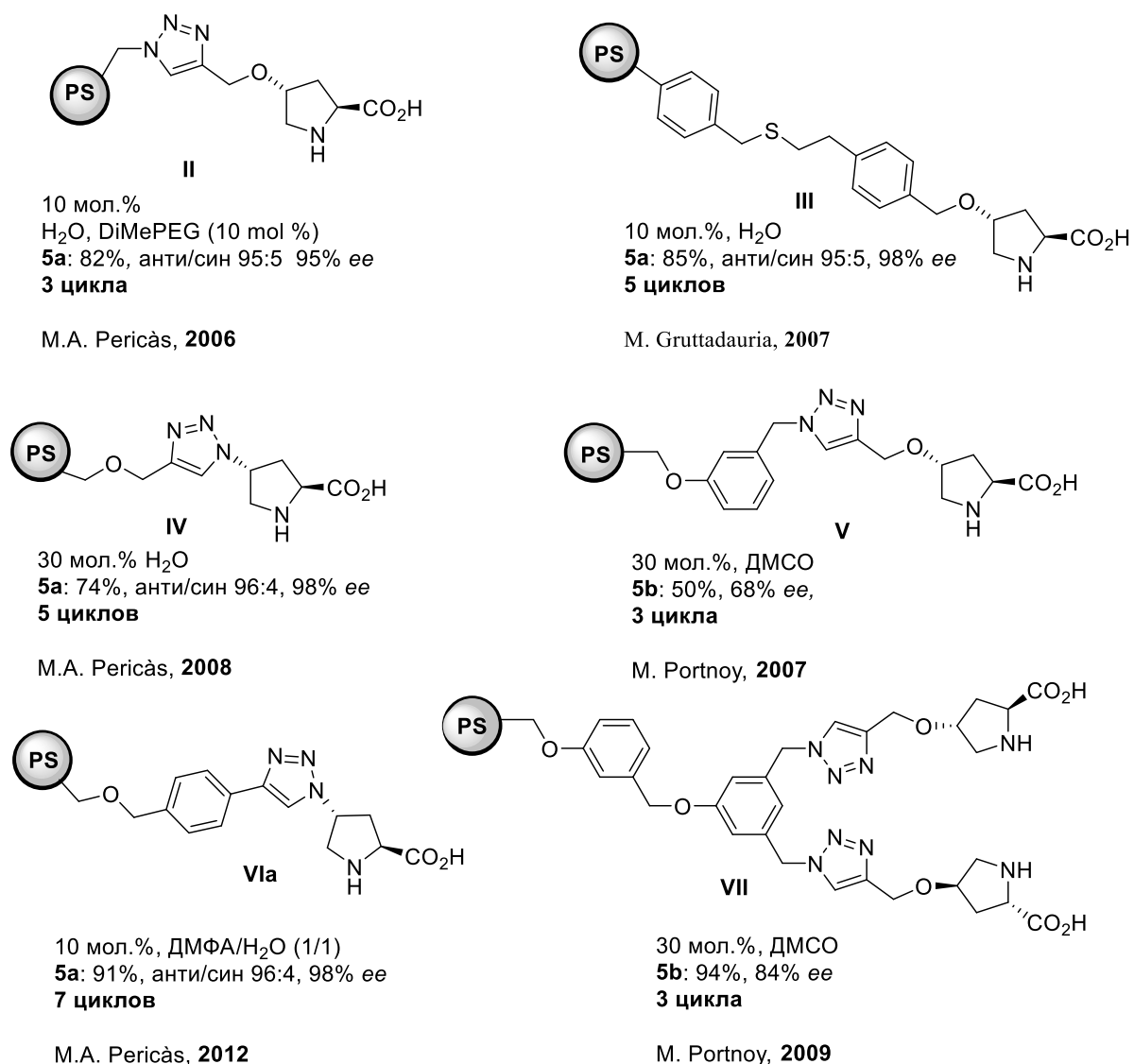
Меррифильда, содержащей азидную группу с NuPro, содержащим в 4-положении пропинильный заместитель [9]. Полученный катализатор **II** был протестирован в реакции **3a** с **4a** (Рис. 2). Процесс осуществляли в воде в присутствии небольшого количества DiMePEG (10 мол. %, Mw ~ 2000) для улучшения растворимости каталитической системы и ускорения реакции. При этом выходы продукта **5a** были высокими (до 87%), значения диастереоселективности *анти/син* также достигала высоких значений (*dr* до 95/5) и 95% *ee*. Катализатор **II** мог быть регенерирован фильтрованием и использован лишь в 3 реакционных циклах. В 4 цикле выход **5a** уменьшался с 87 до 65%.

R. Noto с соавторами [10] синтезировали катализатор **III** (Рис. 2), содержащий фрагмент NuPro иммобилизованный на поверхности полистирола через сульфидный мостик. Катализатор **III** исследовали в асимметрической альдольной реакции циклогексанона **3a** с 4-нитробензальдегидом **4a**. Наибольший выход для альдоля **5a** (82-85%) наблюдался в воде. Диастерео- и энантиоселективность были на высоком уровне (*dr анти/син* до 95/5 и 98% *ee*). Катализатор **III**, отфильтрованный из реакционной смеси и промытый этилацетатом и метанолом мог быть использован в 5 циклах без снижения активности и селективности.

M. Pericas соавторами предложили иммобилизованный полистирольный органокатализатор **IV** [11], в присутствии которого альдольная реакция между **3a** и **4a** протекала в воде без добавок со-катализаторов, давая продукт **5a** с хорошим выходом (74%) и селективностью (*dr анти/син* 96/4 и 98% *ee*) (Рис. 2). Эти характеристики сохранялись при пятикратном использовании катализатора **IV**.

M. Portnoy с соавторами синтезировали родственные дендримерные органокатализаторы **V** и **VII** (Рис. 2). Альдольные реакции между **3b** и **4a** проводили в растворе ДМСО. К сожалению, активность и селективность катализаторов **V** и **VII** значительно уменьшались уже во втором и третьем реакционных циклах [12-13].

Рисунок 2



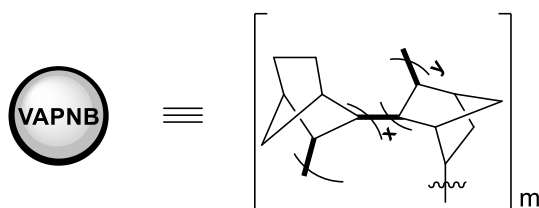
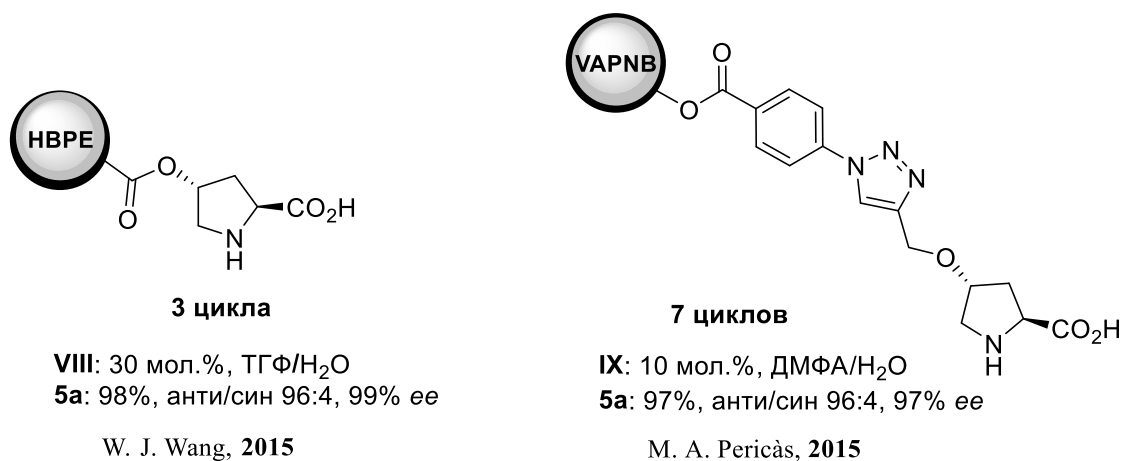
Наиболее устойчивым оказалось полученное «клик-реакцией» соединение **VIa** (Рис. 2). В его присутствии альдоль **5a** образовывался с высоким выходом (91%) и превосходной селективностью (*dr анти/син* до 96/4 и 98% *ee*), причем указанные параметры сохранялись не менее чем в семи реакционных циклах [14]. Полученные результаты позволили использовать катализатор **VIa** в реакторах проточного типа.

Органокатализатор **VIa** мог быть регенерирован не менее чем в семи реакционных циклах без снижения его активности [14]. Полученные

результаты позволили использовать устойчивый катализатор **VIa** в условиях проточного реактора.

Наряду с полистирольными матрицами, в органокатализе используют и другие полимерные подложки. В частности, гидроксипролиновые катализаторы, иммобилизованные на гипер-разветвленном полиэтилене **VIII** [15] и полинорборнене **IX** (Рис. 3), продемонстрировали высокую активность и селективность в альдольной реакции, однако только **IX** удалось рециклизовать многократно (7 циклов) [16].

Рисунок 3

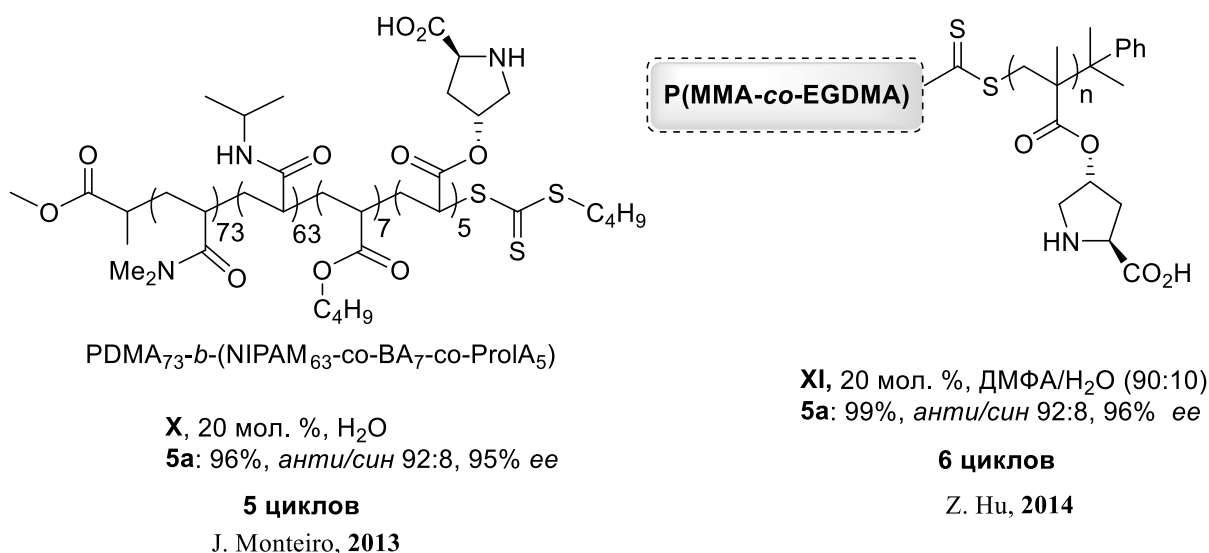


J. Monteiro с соавторами [17] впервые получили термоустойчивый сополимер содержащий в своей структуре гидрофильный (поли(диметилакриламид, PDMA) и гидрофобный (поли-(*N*-трет-бутоксикарбонил-*O*-акрилоил-*транс*-4-гидрокси-(*S*)-пролин, NIPAM-со-ВА-со-Prol) фрагменты. Авторы отмечают техническую простоту регенерации

органокатализатора **X** до 5 циклов, при этом в качестве единственного растворителя используют воду (Рис. 4).

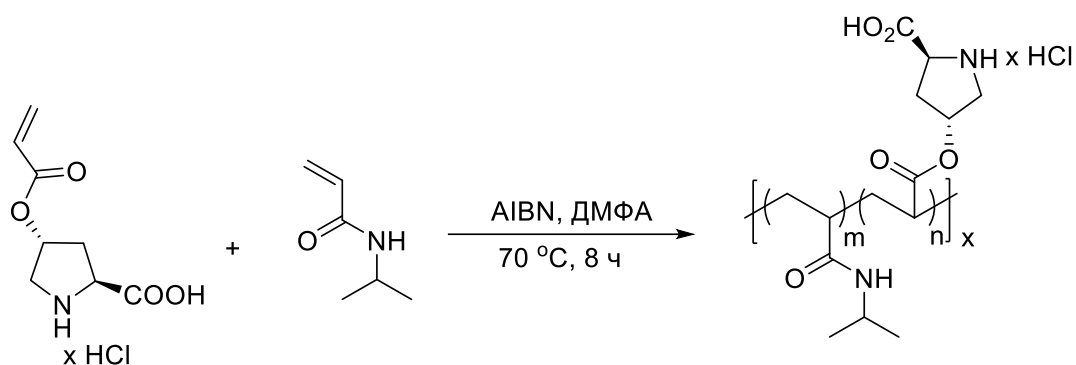
Еще один сополимер пролина **XI** полученный в одну стадию по реакции радикальной полимеризации функционализированного гидроксипролина и *N*-изопропилакриламида в присутствии AIBN был описан в работе Z. Hu [18] (Рис. 4). Органокатализатор **XI** мог быть регенерирован в 6 реакционных циклах без снижения выхода и селективности.

Рисунок 4



В работе [19] Y. Fan с соавторами детально изучили роль растворителя на вторичную структуру сополимера **XII** и его способность к асимметрическому катализу альдольной реакции. Наилучшие значения выхода для **5a** (до 98%) и значения *dr анти/син* до 99/1 и 97% *ee* были достигнуты при использовании метанола или смеси ДМФА/ H_2O (3/1 по объёму). Катализатор **XII** мог быть регенерирован и использован не менее чем в 10 реакционных циклах без потери эффективности (Схема 5).

Схема 5



XII: 8.6 мол.%, ДМФА/Н₂О

5a: 98%, *dr анти/син* 99:1, 97% *ee*

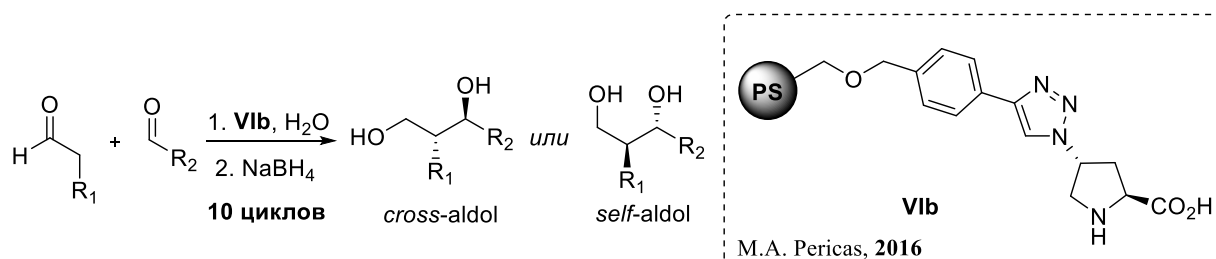
10 циклов

Y. Fan, 2014

Таким образом, все аминокислотные органокатализаторы, содержащие различные подложки и линкеры, проявляют схожую каталитическую активность и селективность с сопоставимыми значениями выходов продуктов и значениями *ee*. Незначительные различия наблюдаются только в количестве циклов их регенерации.

Некоторые более сложные альдольные реакции также могут быть осуществлены в присутствии органокатализаторов аминокислотного типа, иммобилизованных на полимеры. Так, Pericas с сотр. [20] иммобилизовал (*S*)-пролиновый фрагмент на поверхность полистирола. Полученный полимер **Vib** (степень функционализации ~0,9 ммоль/г) эффективно катализировал *cross*- и *self*-альдольные реакции в воде с высокой селективностью (до 99% *ee*). При этом, его активность и селективность сохранялась в 10 реакционных циклах (Схема 6).

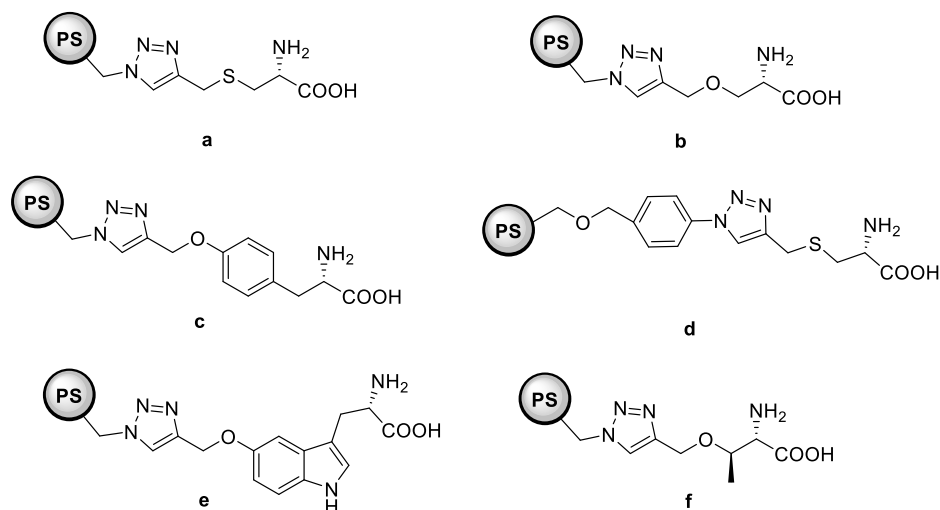
Схема 6



M.A. Pericas, 2016

Известно несколько гетерогенных катализаторов на основе аминокислот, содержащих первичную аминогруппу. В работе [21] впервые получены гетерогенные катализаторы **XIIIa-f** на основе таких аминокислот, «пришитые» к смолам Меррифилда, с различным содержанием 1,4-дивинилбензола (1% или 8% DVB). Сшивку проводили с помощью азид-ацетиленовой конденсации. Полученные катализаторы, были исследованы в асимметрической альдольной реакции **3a** с **4a** в водном ДМФА (1 : 1). Наибольшую активность и селективность показало производное треонина **XIII f**. После завершения реакции катализатор **XIII f** отделялся от реакционной смеси фильтрованием и вводился в реакцию вновь (до 5 раз) (Таб. 1).

Таблица 1

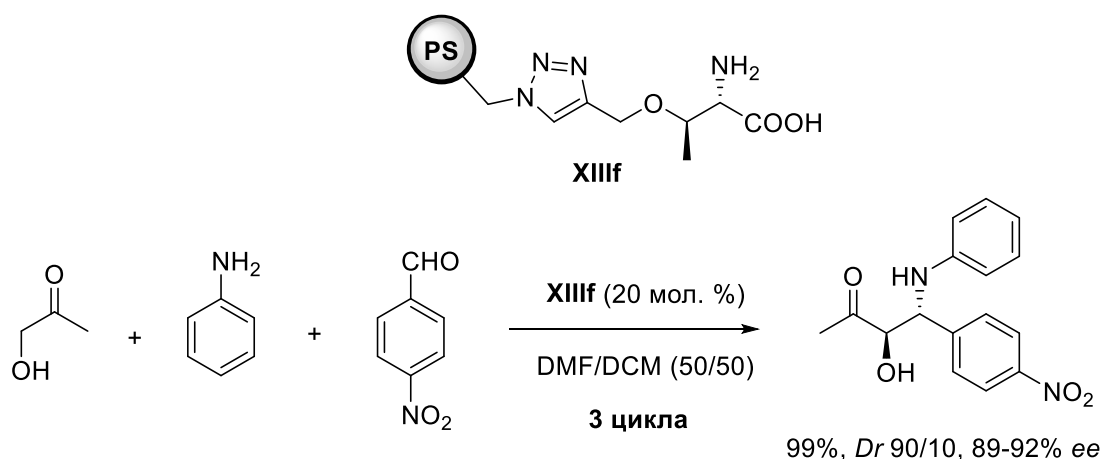


№	XIII (10 мол.%)	Конв., 4a , %	<i>Dr</i> , 5a , %	<i>ee</i> , 5a , %
1	a	38	82/18	64
2	b	31	88/12	79
3	c	52	83/17	57
4	d	-	-	-
5	e	50	83/17	51
6 ^a	f	70	93/7	96
7 ^b	f	73	83/17	93

^a1% DVB. ^b8% DVB.

Та же серия органокатализаторов была исследована в асимметрической трехкомпонентной реакции Манниха между гидроксиацетоном, анилином и 4-нитробензальдегидом [22] (Схема 7). И здесь лучшим оказался катализатор **XIII f** (20 мол.%). Наиболее эффективно реакция протекает в смеси ДМФА/CH₂Cl₂ (1 : 1). Выделенный катализатор сохранял каталитические свойства в 3 реакционных циклах. В четвертом и пятом циклах наблюдалось значительное снижение конверсии (до 25%) и селективности (до 72/28 *dr* и 55% *ee*).

Схема 7



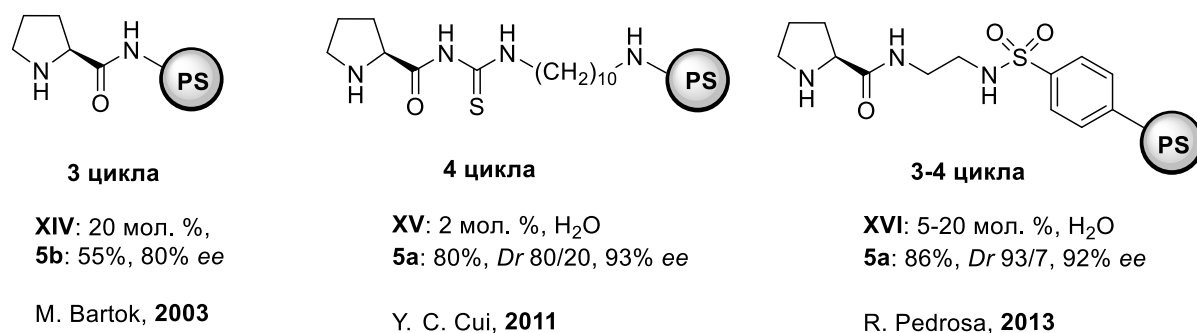
2.1.2. Амиды α -аминокислот, ди- и трипептиды

Особое место среди катализаторов на основе производных α -аминокислот занимают пролинамиды и некоторые пролин-содержащие пептиды. Эти соединения, как правило, более активны и обеспечивают более эффективный стереоконтроль в асимметрических реакциях, чем соответствующие аминокислоты.

Впервые иммобилизованные на полистирол пролинамиды были получены в 2003 г. в группе проф. Bartok [23] (Рис. 5). Соединение **VIV** (20 мол.%) катализировало реакцию 4-нитробензальдегида **4a** с избытком ацетона **3b**, приводящую к альдолю **5b** с высоким выходом (85%) и энантиоселективностью

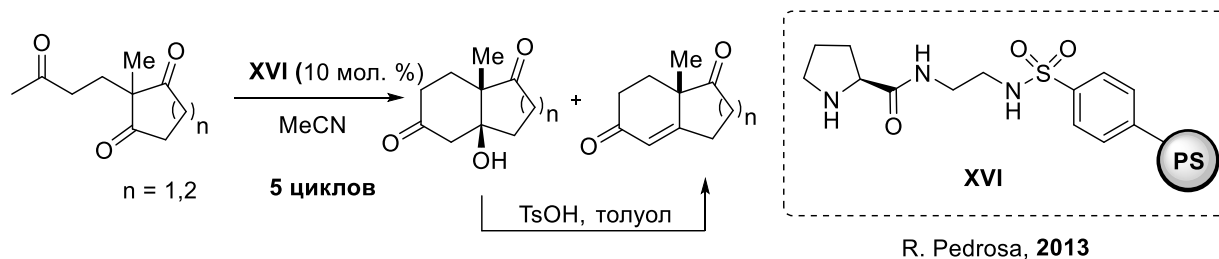
80%, и могло быть извлечено из реакционной массы и использовано в этой реакции трижды. Более селективными органокатализаторами этой реакции оказались полистирольные амиды пролина **XV** [24] и **XVI** [25], содержащие в качестве линкеров фрагмент тиомочевины или сульфонамида, соответственно. Эти катализаторы были эффективны в водной среде, но их недостатком являлось небольшое число циклов регенерации (до 4 циклов) (Рис. 5).

Рисунок 5



Авторы [26], предложили использовать сульфаниламидный катализатор **XVI** в реакции аннелирования по Робинсону (Схема 8). Реакция протекает как в воде, так и в органических растворителях. При этом циклические кетоны образуются с выходами до 85% и энантиомерным избытком 68–94% в зависимости от растворителя.

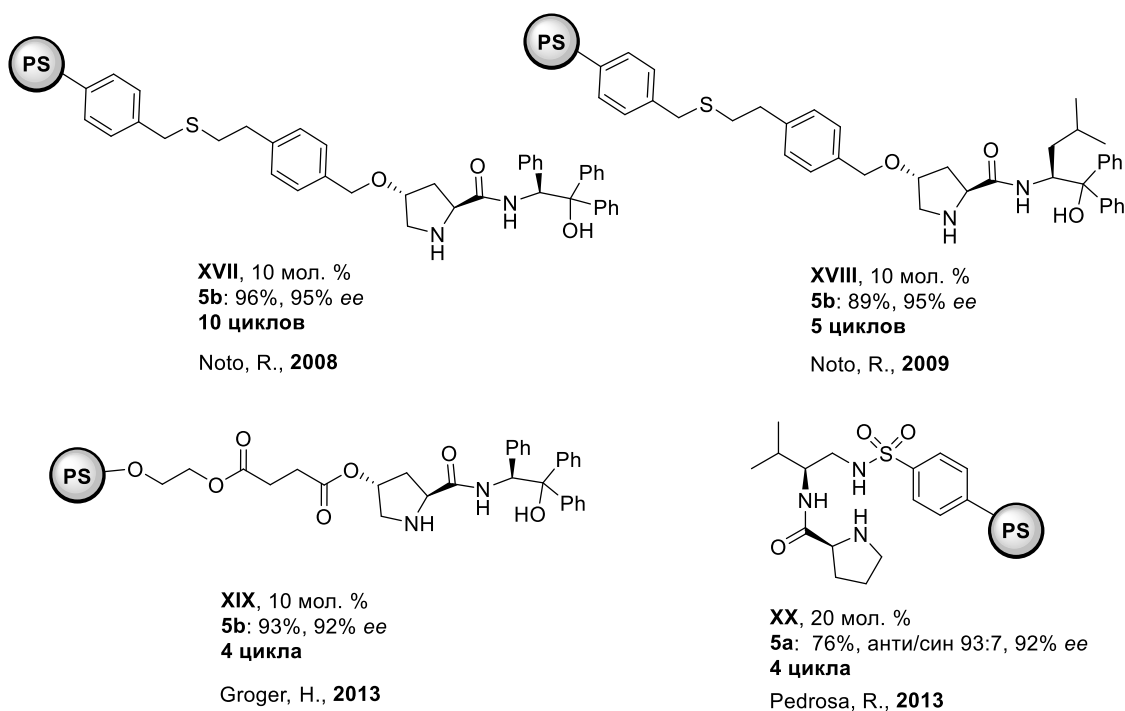
Схема 8



Более активны и селективны амиды пролина **XVII–XX**, содержащие два и более хиральных центра (Рис. 6). Соединения **XVII**, **XVIII**, «пришитые» к полистирольной подложке, проявили хорошие каталитические свойства в

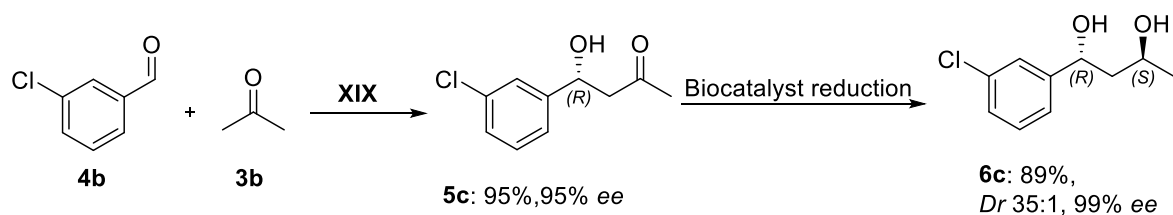
альдольной реакции между циклогексаноном **3a** (или ацетоном **3b**) и 4-нитробензальдегидом **4a** [27,28] Реакцию проводили в двухфазной системе вода/хлороформ (1 : 2). Продукты при этом переходили в органическую фазу, что облегчало их выделение и регенерацию катализатора. Так, катализатор **XVII** (Рис. 6) выдерживал до 10 циклов без потери эффективности, при этом значения энантиоселективности достигали 95% *ee*.

Рисунок 6



Для катализатора **XIX** была показана возможность комбинирования альдольной реакции с биокаталитическим восстановлением образующихся альдолей в 1,3-диоли [29,30]. «*One-pot*» синтез проводили без выделения альдолей **5c** (конверсия 95% и 95% *ee*), сразу превращавшихся (1*R*,3*S*)-диоли **6c** с общим выходом 89% и высокой диастерео- (*анти/син* = 35 : 1) и энантиоселективностью (до 99%) (Схема 9).

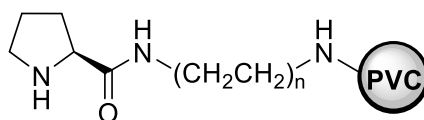
Схема 9



Соединение **XX** (20 мол.%), содержащее сульфаниламидный линкер, катализировало альдольную реакцию между **3a** и **4a** в воде в присутствии кислотного со-катализатора (AcOH, 40 мол.%) [25]. Альдоль **5a** был получен с выходом 76% и хорошей диастерео- (*анти/син* 93 : 7) и энантиомерной (92% *ee*) чистотой. Активность катализатора при этом значительно снижалась к 4 циклу (Рис.6).

Хорошие результаты дало применение пролинамида **XXI** иммобилизованного на поливинилхлориде (PVC) [31]. Катализатор отделяли вакуумным фильтрованием и использовали в 4 реакционных циклах (Рис. 7).

Рисунок 7



XXI 4 цикла

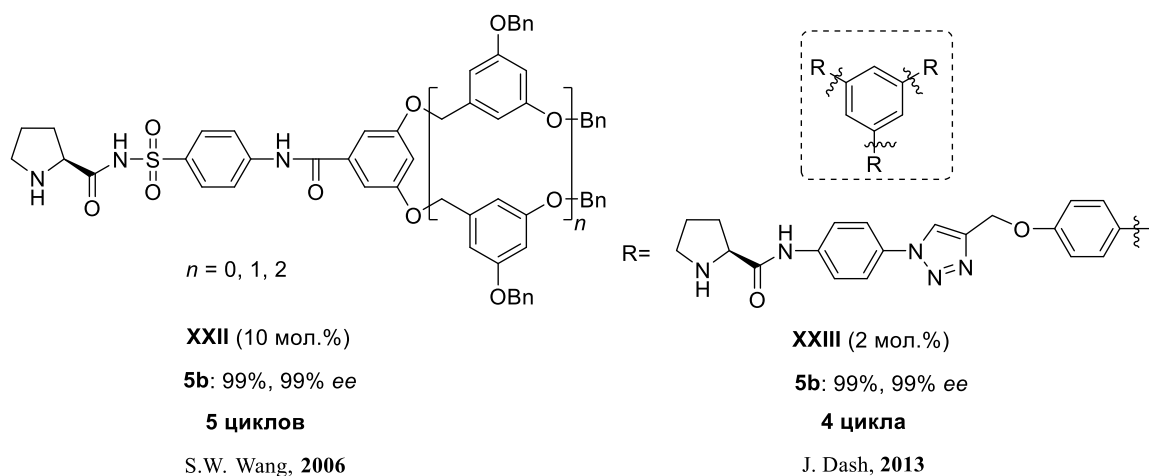
5 мол. %, H₂O

5a: 96-99%, *Dr* анти/син 83/17, 92-93% *ee*

Y.C. Cui, 2013

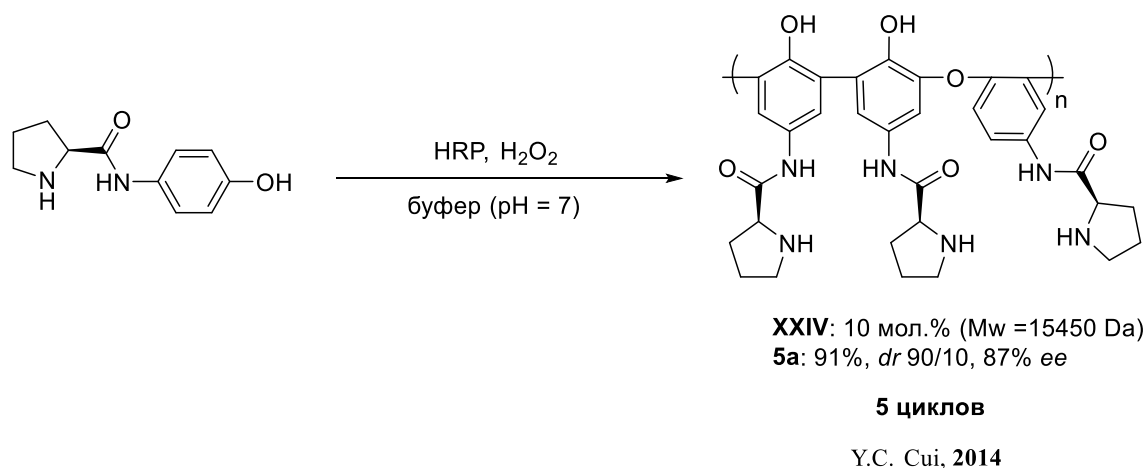
Перспективными носителями для иммобилизации органокатализаторов являются дендримеры, использование которых позволяет значительно увеличить количество критичных для катализа функциональных групп в составе каталитической системы. Так, в альдольных реакциях с участием дендритных пролинамидов **XXII** [32] и **XXIII** [33] удалось достигнуть количественных выходов альдоля **5b** при практически 100%-ной энантиоселективности (Рис. 8). Указанные параметры сохранялись при 5-кратном использовании катализаторов.

Рисунок 8



Полимеризацией пара-гидроксианилида пролина в присутствии фермента HRP (пероксидаза хрена - horseradish peroxidase) получен полимерный пролинамид **XXIV** (Схема 10). Эффективность катализатора изучали в модельной реакции между **3a** и **4a** в водном буфере. При этом выход альдоля **5a** (91%) и его диастерео- (*dr* 90/10) и энантиомерная чистота (87% *ee*) а также рециклизуемость катализатора (5 циклов) были сопоставимы с соответствующими параметрами рассмотренных выше катализаторов, пришитых к полимеру с помощью спейсера.

Схема 10

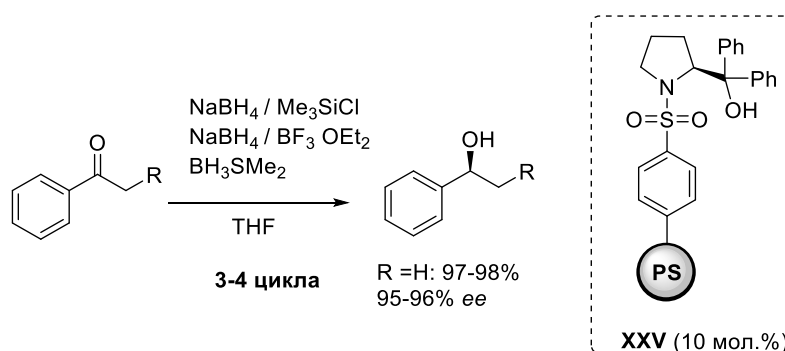


2.1.3. Диарилпролинолы

Среди производных диарилпролинола особое место занимают соединения, содержащие силилированную эфирную группу. Эти универсальные катализаторы способны образовывать с карбонильными соединениями как енамины, так и иминиевые ионы, что позволяет использовать их для катализа широкого круга асимметрических реакций.

Необычный пример иммобилизации органокатализатора на полистирольную подложку описан в работе J. Ding с соавторами [34,35]. Энантиоселективное восстановление замещенных ацетофенонов при помощи систем $\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ и $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3\text{OEt}_2$ или BH_3SMe_2 (реакция Кори-Бакши-Шибаты) катализируемое диарилпролинолом **XXV** (10 мол.%) эффективно протекает при разных значениях модификации полимерной подложки (Схема 11). Так, для концентраций 2,23 ммоль/г, 2,26 ммоль/г, 2,29 ммоль/г значения энантиоселективности значительно увеличивались и составляли 63, 75 и 85% *ee*, соответственно. Катализатор **XXV** мог быть регенерирован в четырех реакционных циклах.

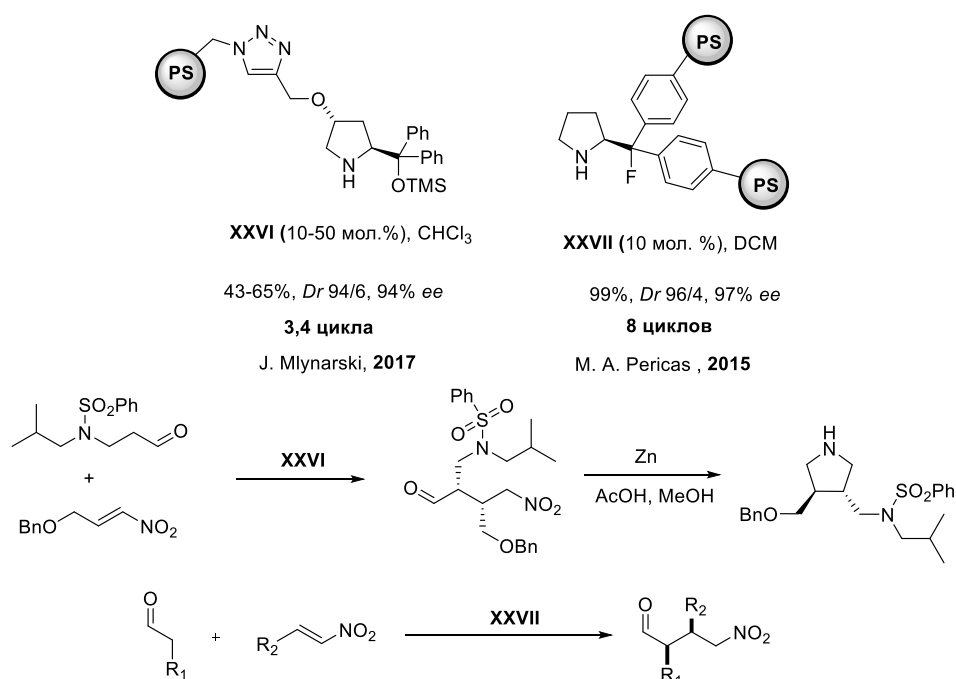
Схема 11



Дифенилпролинольные катализаторы **XXVI** и **XXVII** [36,37], различающиеся способом «пришивки» к полистиролу, были изучены в реакции асимметрического присоединения енолизуемых альдегидов к нитростиролам (Схема 12). Несмотря на интересные результаты, полученные в синтезе

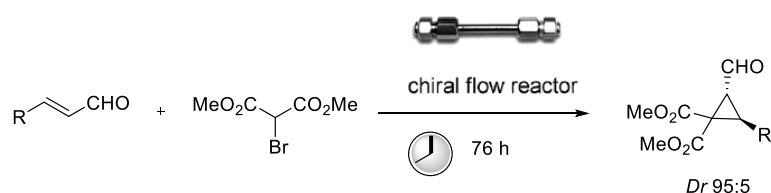
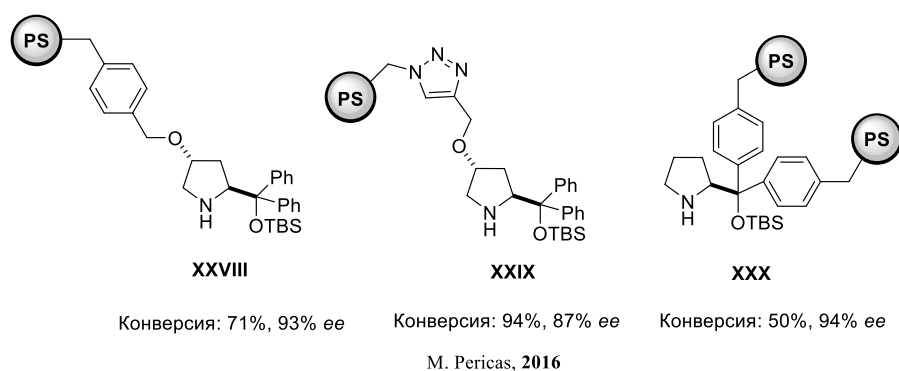
хиральных транс-3,4-дизамещенных пирролидинов, катализатор **XXVI** мог быть регенерирован лишь трижды. Фтор – содержащий катализатор **XXVII** (10 мол.%) с добавкой со-катализатора 4-нитрофенола (10 мол.%) был способен осуществлять реакцию Михаэля не менее чем в восьми реакционных циклах. Однако, время реакции при этом значительно возросло от 1,5 до 24 часов. Конверсия и энантиоселективность снижались со 100 до 70% и с 99 до 68% *ee*, соответственно.

Схема 12



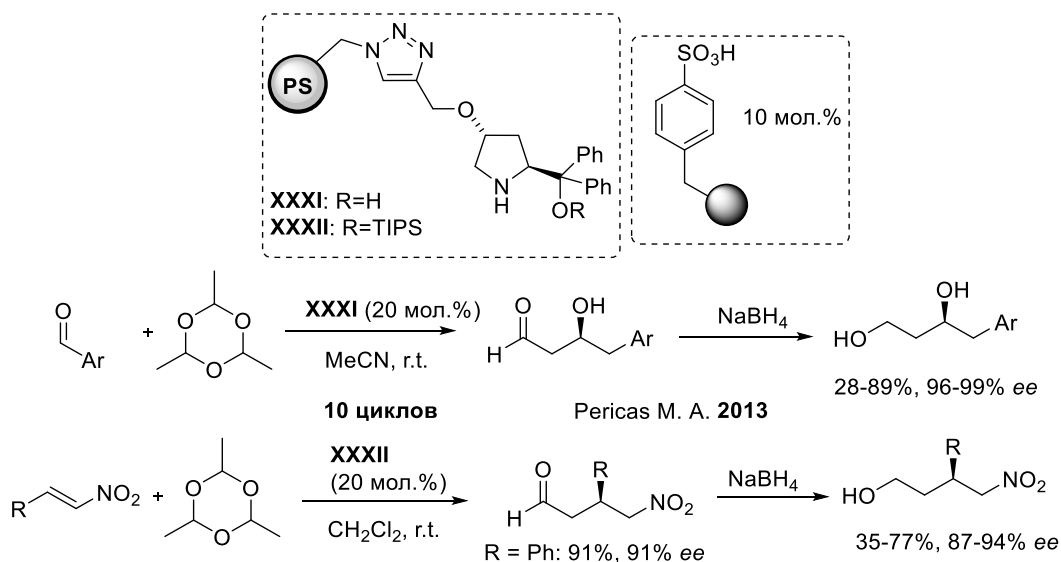
В работе [38] для иммобилизации диарилпролинолов были использованы три различные стратегии, и исследованы свойства полученных катализаторов в реакции циклопропанирования α,β -незамещенных альдегидов. Так, иммобилизованные диарилпролинолы **XXVIII–XXX** были синтезированы путем прикрепления к полистиролу с помощью бензильного линкера, 1,2,3-триазольного линкера или с помощью сополимеризации функционализированного диарилпролинола с 4-винилбензолом, соответственно (Схема 13). В присутствии всех катализаторов продукты циклопропанирования образовывались в проточном реакторе (100 мл/мин) с высокой энантиоселективностью (87-94% *ee*). Наилучшая конверсия (94%) достигнута при использовании катализатора **XXIX**, содержащего триазольный линкер.

Схема 13



В работе Pericas и др. [39] было показано, что в присутствии иммобилизованных катализаторов на основе диарилпролинола **XXXI** и его силильного эфира **XXXII** происходит деолигомеризация тримера ацетальдегида, а образующийся *in situ* ацетальдегид вступает в асимметрические реакции кросс-альдолизации и Михаэля. Применение в качестве со-катализатора иммобилизованной на полистироле сульфокислоты (10 мол.%) позволило уменьшить потери хиральных катализаторов при выделении продуктов и увеличить срок их службы до 10 циклов с сохранением энантиоселективности при небольшом снижении активности (Схема 14).

Схема 14



2.1.4. Имидазолиндионы

МакМиллан с сотр. предложили использовать в качестве хиральных органокатализаторов асимметрических реакций производные имидазолиндиона, которые могут быть легко получены из α -аминокислот [40]. К настоящему времени эти катализаторы успешно иммобилизованы на различные полимерные подложки, что повысило их устойчивость и расширило область применения.

Так, хиральный катализатор **XXXIII** (Рис. 9) полученный из природной аминокислоты 4-(гидроксифенил)аланина и иммобилизованный на сополимере DVB и PS, проявил высокую активность в асимметрических реакциях Дильса-Альдера, 1,3-диполярного присоединения и алкилирования по Фриделю-Крафтсу, проводимых в проточном реакторе (Схема 16) [41].

Рисунок 9

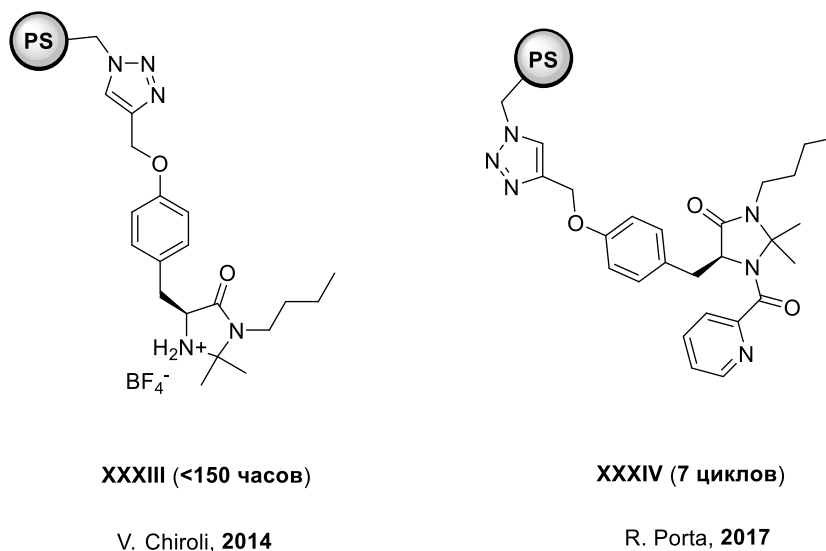
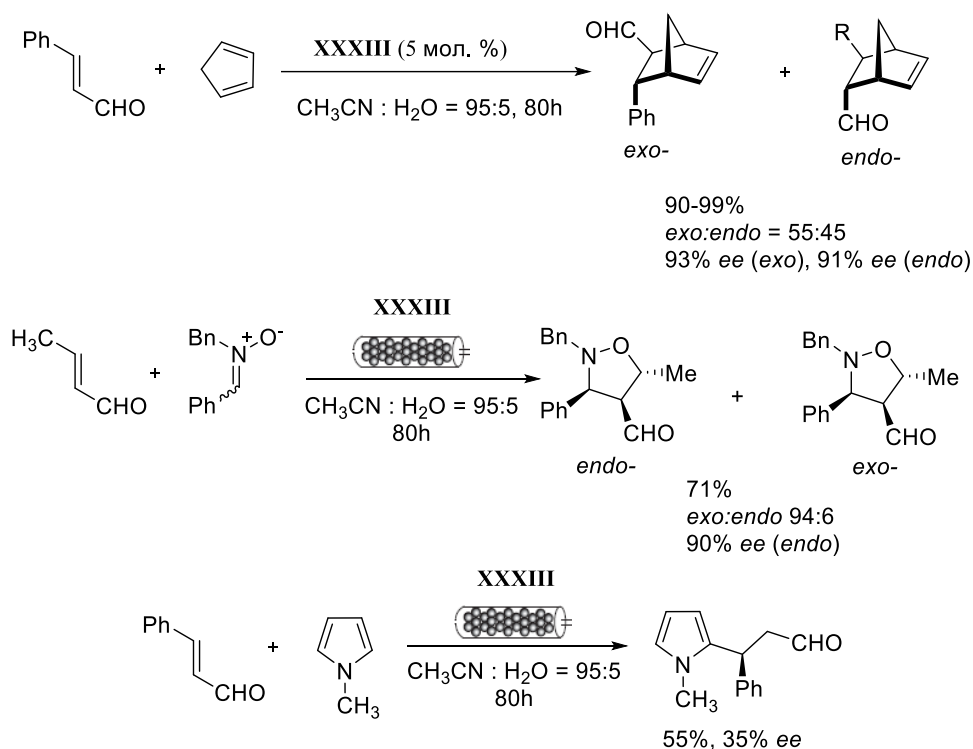
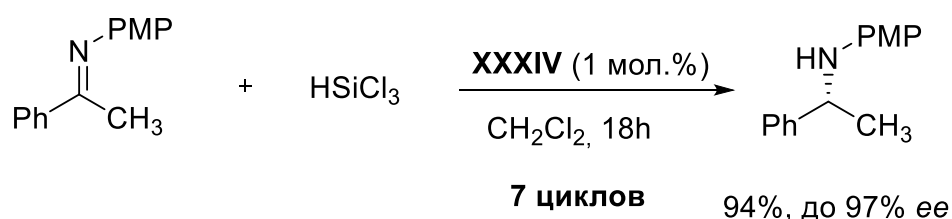


Схема 16



Другим примером иммобилизованного на полимере имидазолиндинона является N-пиколилимидазолидинон **XXXIV** впервые синтезированного R. Porta с соавторами [42] (Рис. 9). Этот катализатор оказался эффективен в реакции энантиоселективного восстановления иминов под действием трихлорсилана даже при концентрации хирального компонента 1 мол. % (Схема 17). Выходы хиральных аминов при этом достигали 94%, а энантиомерная чистота до 97% *ee*. Незначительное снижение конверсии и энантиоселективности процесса наблюдалось лишь в седьмом и последующих циклах работы катализатора.

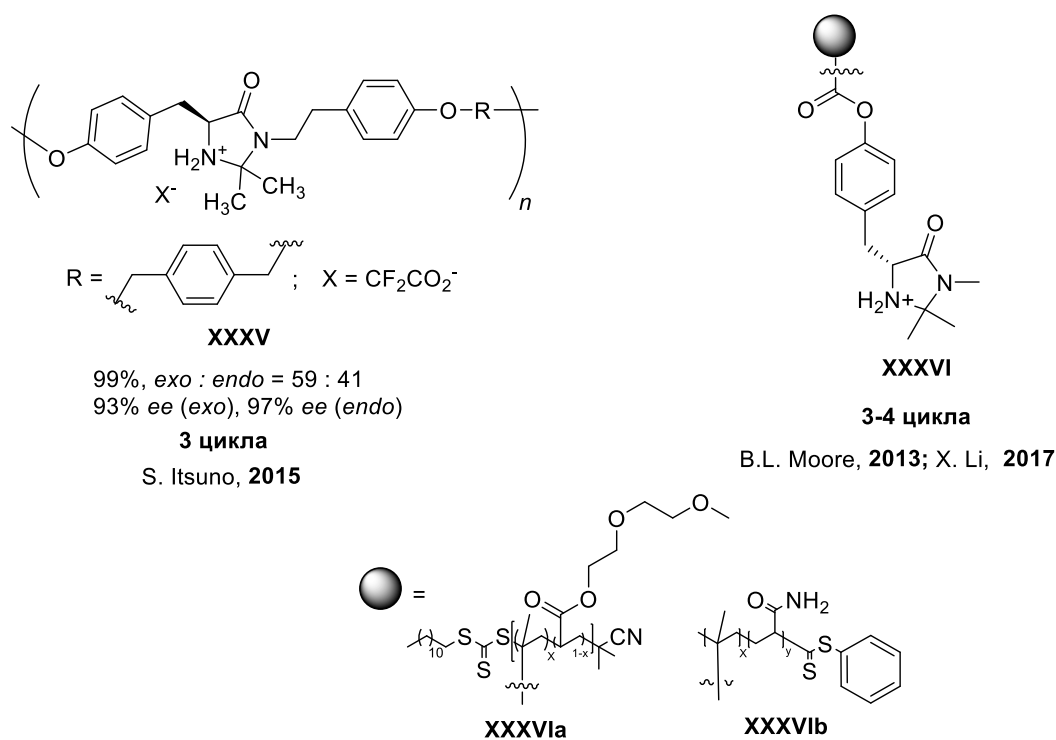
Схема 17



Катализатор, на основе полиэфира **XXXV** (Рис. 10) проявил высокую эффективность в асимметрической реакции Дильса-Альдера между цикlopентадиеном и (*E*)-гексен-1-алем, при этом целевые продукты были выделены с высоким выходом (до 99%) и энантиоселективностью (93–97% *ee*). Однако стереоселективность реакции была крайне низкой (экзо/эндо = 59 : 41). Плохая растворимость олимерного катализатора **XXXV** в большинстве органических растворителей упрощала процесс его выделения из реакционной массы и рециклизации (3 цикла) [43].

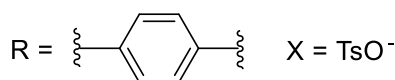
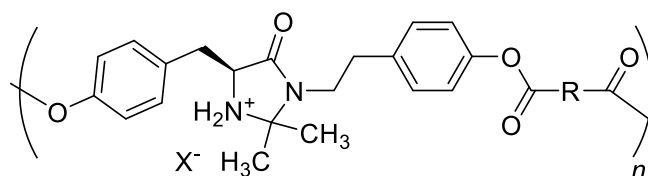
Сополимеры **XXXVIa,b**, содержащие прикрепленные к полимерной цепи структурные фрагменты хирального имидазолидинона (Рис. 10), также катализирует указанную реакцию [44,45]. При этом экзо- и эндо-продукты присоединения также образуются в соотношении близком к 1:1 с выходом 96% и энантиоселективностью 80% *ee* для экзо-изомера и 88% *ee* для эндо-изомера. Катализаторы **XXXVIa,b** можно использовать 3-4 раза при сохранении их активности и уровня стереоиндукции.

Рисунок 10



Линейные полиэфиры **XXXVII**, содержащие структурные фрагменты имидазолидинона в основной цепи, были синтезированы поликонденсацией бис-гидроксифенильного производного имидазолидинона с хлорангидридом дикарбоновой кислоты [46]. Полиэфирный катализатор **XXXVII** оказался устойчивым в условиях асимметрической реакции Дильса-Альдера между циклопентадиеном и коричным альдегидом, и мог быть рециклизован пятикратно при сохранении количественного выхода и энантиомерной чистоты (91–94% *ee*) продукта (Рис. 11).

Рисунок 11



XXXVII

99%

exo : *endo* = 56 : 44

91% *ee* (*exo*), 94% *ee* (*endo*)

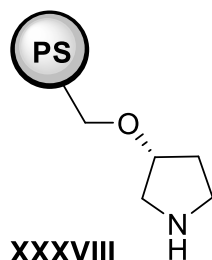
5 циклов

N. Haraguchi, 2017

2.1.5. Неприродные хиральные амины и 1,2-диамины

Первый пример использования неприродного хирального амина, иммобилизованного на полистирол, в асимметрическом органокатализе описан Takernoto с соавт. в 1985 году [8]. К сожалению, полученное ими производное пирролидина **XXXVIII** (Рис. 12) оказалось малоактивно в синтезе аналогов кетона Виланда-Мишера из соединений **1** и **2** (см. Схему 1), при этом уровень стереоиндукции также был неудовлетворителен.

Рисунок 12

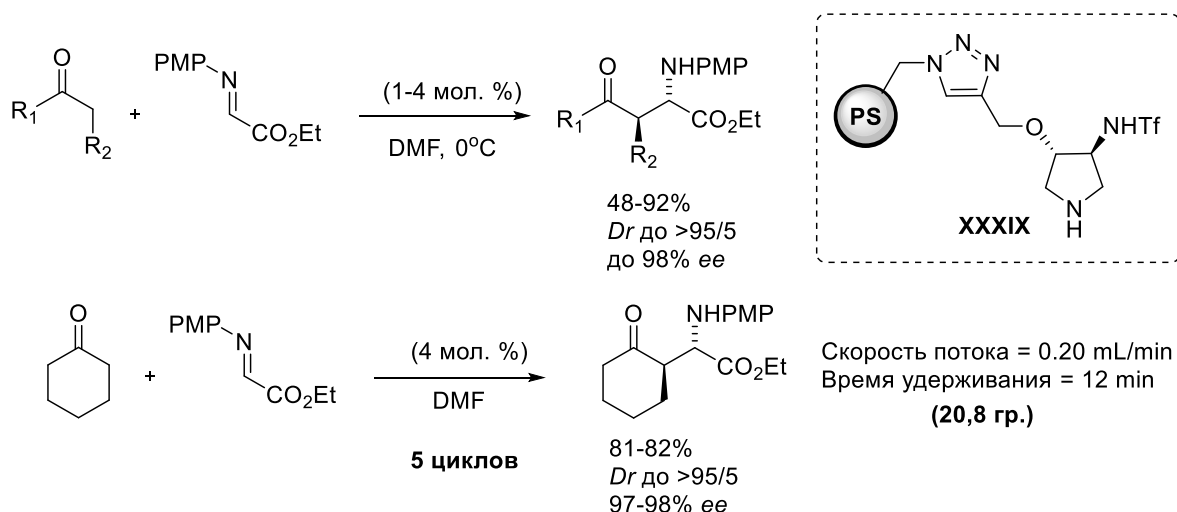


3: 10%, 5.4% ee

K. Takernoto, 1985

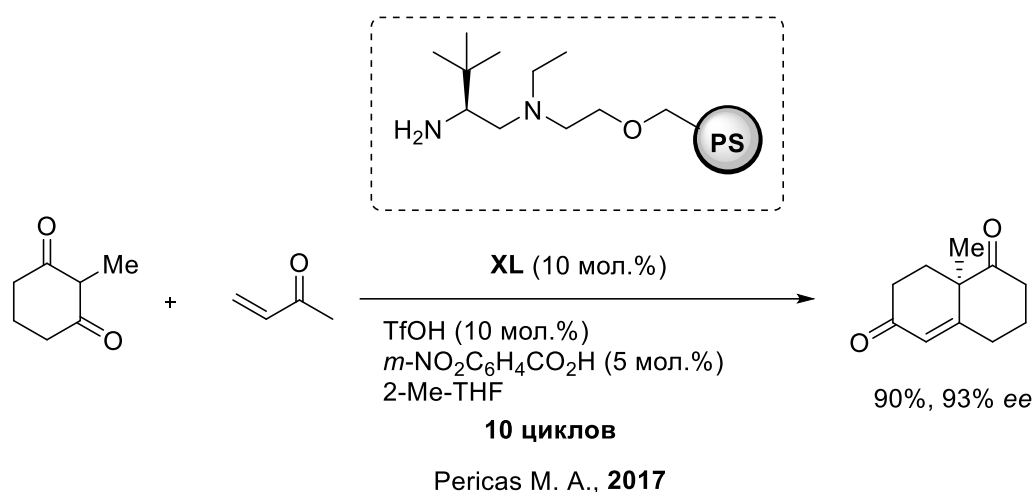
В 2013 году Pericas с сотр. иммобилизовали родственный пирролидин **XXXIX**, содержащий два стереогенных центра, на полистирольную подложку и изучили свойства катализатора в *анти*-селективной реакции Манниха, проводимой в проточном режиме [47]. Реагенты дважды прокачивали через реактор со скоростью 0.2 мл/мин. Общее время реакции составило 48 часов. В результате авторам удалось добиться полной конверсии исходных соединений в целевые продукты высокой диастереомерной (*анти/син* до 95 : 5) и энантиомерной (до 98% ee) чистоты (Схема 18). При этом реакция хорошо масштабировалась и позволяла получать до 20 г продукта в ходе одного эксперимента.

Схема 18



Та же группа [48] синтезировала гетерогенный катализатор на основе вицинального хирального диамина **XL**, иммобилизованного на полистирольную подложку (степень модификации 0,99 ммоль/грамм). Полученный гетерогенный катализатор был более активен, чем его неиммобилизованный аналог, в реакции аннелирования по Робинсону (Схема 19). Высокая энантиселективность каталитической реакции сохранялась при температуре реакционной смеси до 60 °С, что позволило сократить время реакции до 1-2 часов. Кроме того, устойчивость катализатора **XL** дала возможность рециклизовать его 10 раз без снижения энантиоселективности, а также провести каталитический процесс в потоке растворителя.

Схема 19

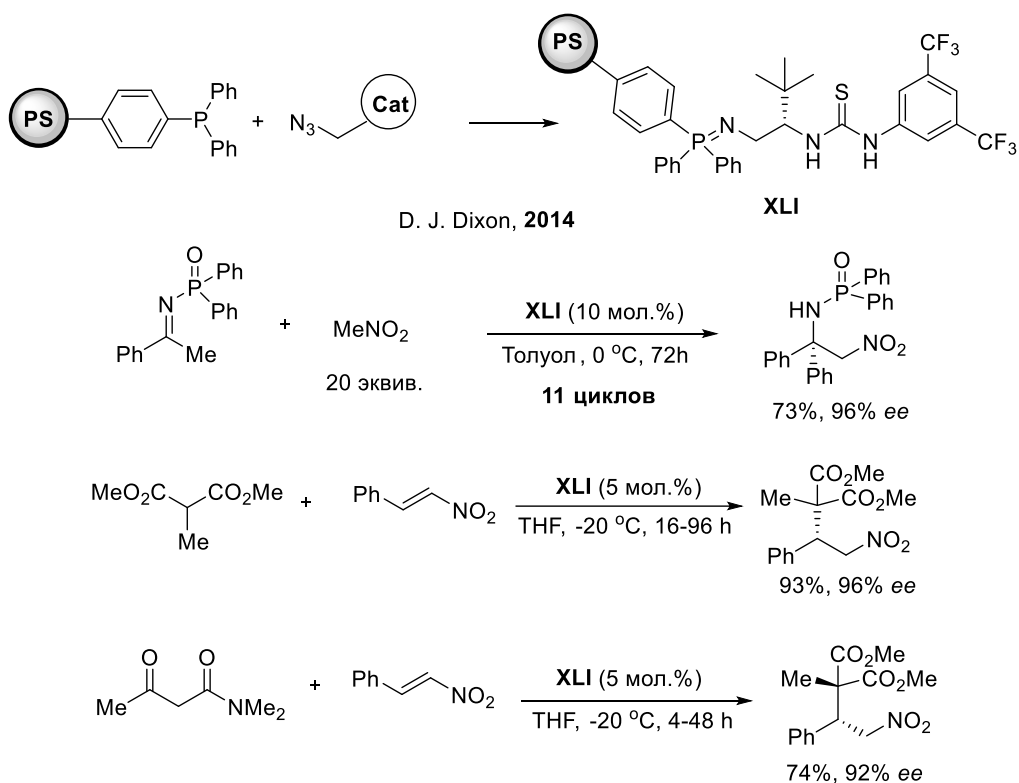


2.1.6. Тиомочевины

Бифункциональные тиомочевины **XLI**, иммобилизованные на полистирольную подложку с помощью иминофосфоранового линкера были получены в работе Dixon D. J. с соавт. [49] взаимодействием полистирола, содержащего трифенилфосфиновые группы, с азидоалкильным производным хиральной тиомочевины. Особенностью производных тиомочевины является их способность образовывать водородные связи с гетероатомами реагентов,

способствуя повышению скорости и селективности каталитической реакции. Гетерогенизованные соединения **XLI** катализировали в мягких условиях асимметрические реакции аза-Анри и Михаэля, приводящие к соответствующим аддуктам с выходами 73-93% и энантиоселективностью 92-96% *ee* (Схема 20). Каталитические свойства иммобилизованного катализатора **XLI** сохранялись в 11 циклах.

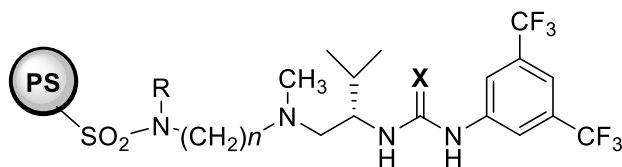
Схема 20



Иммобилизованные на полистироле бифункциональные тиомочевины **XLIIa** и **XLIIb** оказались эффективными катализаторами асимметрических реакций нитроалканов с *N*-защищенными имидами [50]. В данном случае реакции проводили в отсутствии растворителя. Активность и уровень стереоиндукции катализаторов зависили от типа алкильного мостика, связывающего активные фрагменты с полимером. В присутствии иммобилизованного катализатора **XLIIa** значения выхода и *ee* продукта реакции бензальдимида с нитрометаном (93% и 96%, соответственно) были выше, чем при использовании неиммобилизованного аналога (84% и 92%) (Схема 21). В реакции с участием нитропропана преимущественно

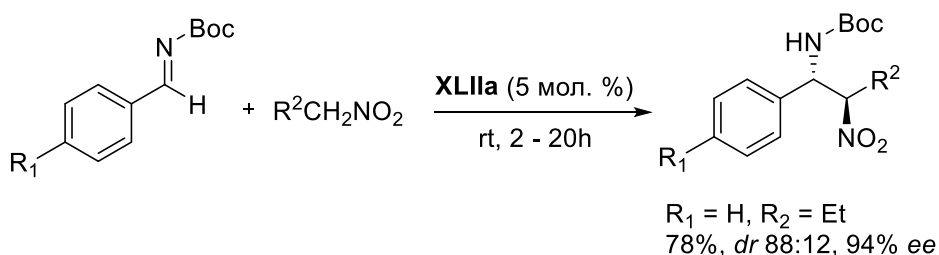
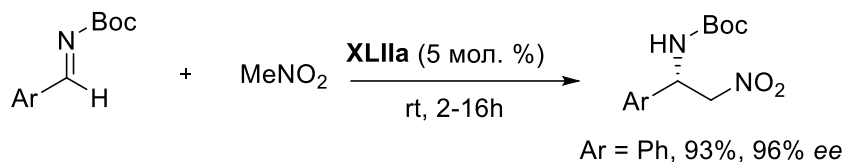
образовывался *анти*-изомер аддукта. Катализатор **XLIIa** мог быть регенерирован и использован в 5 циклах.

Схема 21



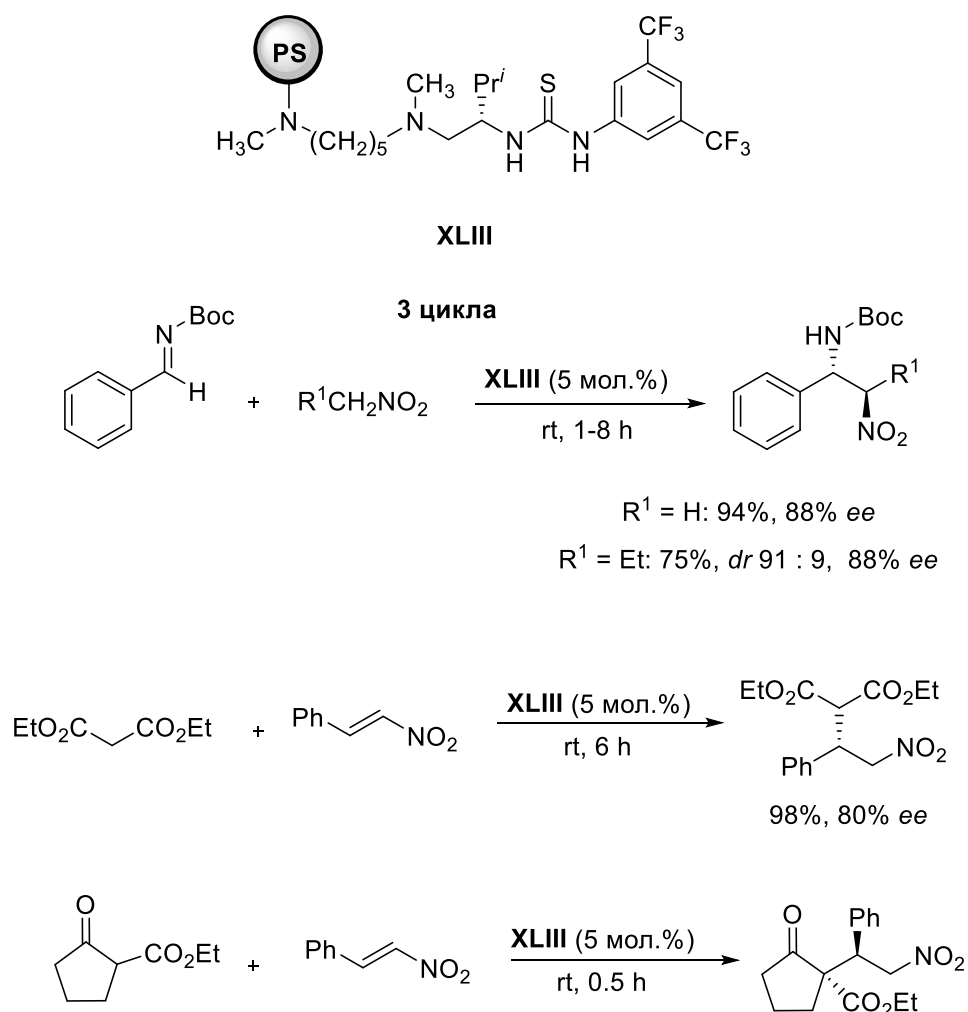
XLIIa ($n = 4$, $R = H$, $X = S$): 5 циклов

XLIIb ($n = 4$, $R = Me$, $X = S$): 3 цикла



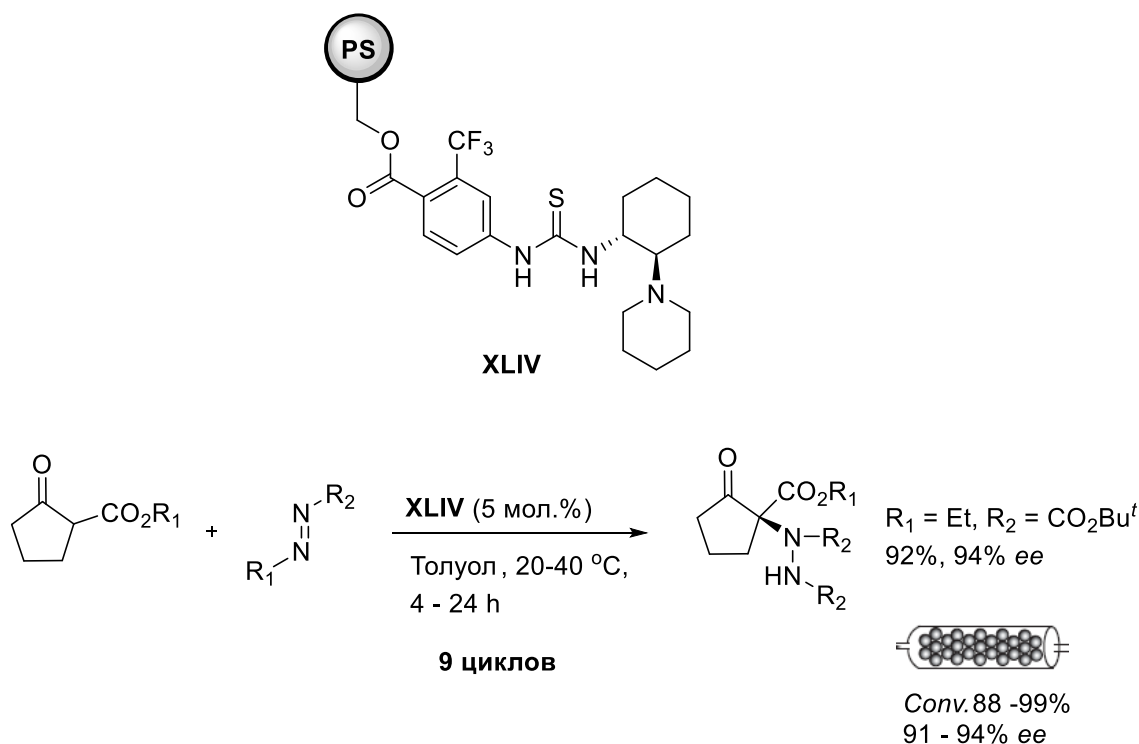
Аналогичный, пришитый к полистиролу, тиомочевинный катализатор **XLIII**, не содержащий сульфаниламидной группы, также катализировал реакции присоединения метленактивных соединений к активированным кратным связям (Схема 22) [51]. Однако, энантиоселективность этих реакций была несколько ниже, чем при использовании катализаторов **XLI** и **XLII**. Кроме того, катализатор **XLIII** уступал катализаторам **XLI** и **XLIIb** по продолжительности каталитического действия (3 цикла).

Схема 22



Хиральная тиомочевина **XLIV**, пришитая к полистиролу с помощью сложноэфирной линкерной группы, послужила гетерогенным катализатором реакций энантиоселективного α -аминирования 1,3-дикарбонильных соединений азодикарбоксилатами [52]. Катализатор **XLIV** оказался весьма устойчивым: он сохранял каталитические свойства в 9 последовательных реакционных циклах. Кроме того, он позволил проводить реакции в непрерывном потоке растворителя. При этом близкая к количественной конверсия реагентов (88-99%) была достигнута за 7.5 часов, а энантиомерная чистота продукта составила 91-94% *ee* (Схема 23).

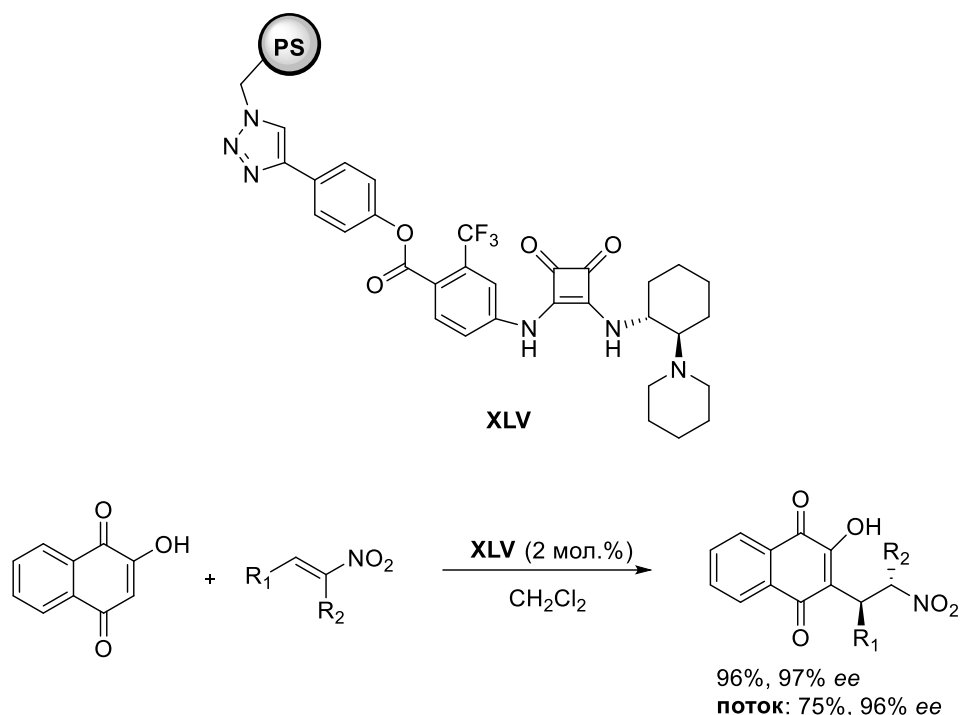
Схема 23



2.1.7. Амиды квадратной кислоты

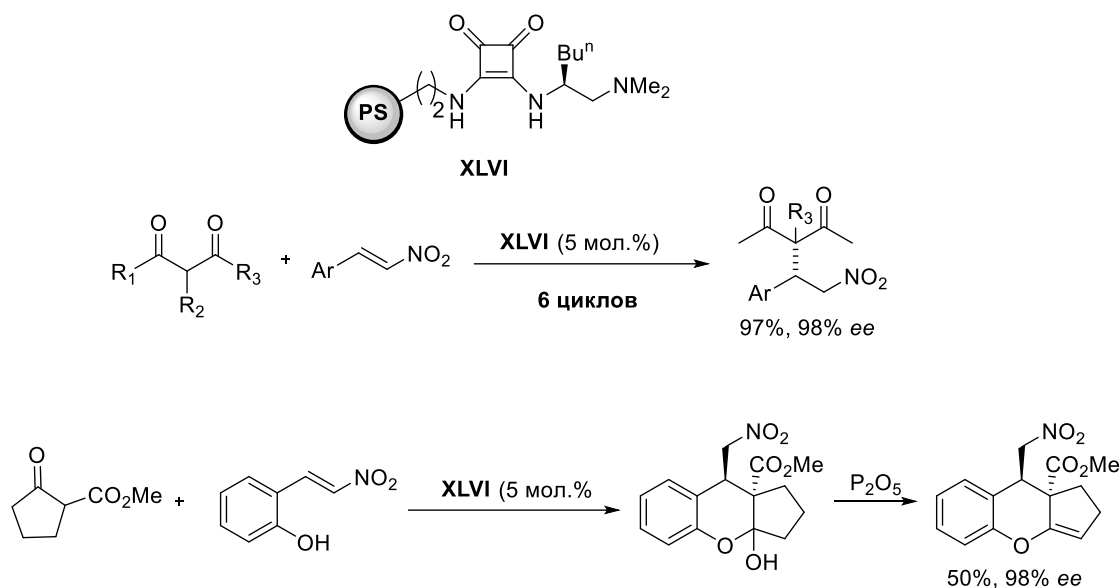
Пришитые к полистиролу гетерогенные катализаторы, содержащие структурный фрагмент амида квадратной кислоты, как и производные тиомпчевины, способны к водородному связыванию с π -донорными атомами реагентов, которое структурирует переходное состояние каталитической реакции. Бифункциональный катализатор **XLV** такого типа, полученный с помощью «клик»-реакции, был успешно применен в асимметрической реакции сопряженного присоединения 2-гидрокси-1,4-нафтахинона к нитроолефинам (Схема 24) [53]. При содержании в реакционной массе всего 2 мол. % активных фрагментов (скварамидных и третичных аминогрупп), продукты присоединения образовывались с выходом до 96% и энантиоселективностью до 97% *ee*. Однако результаты опыта в проточном реакторе оказались существенно хуже: собранный за 22 ч его непрерывной работы продукт (выход 75%) был практически рацемическим (6% *ee*).

Схема 24



Описан способ получения иммобилизованных на полистироле скварамидных катализаторов, основанный на объединении этих двух структурных фрагментов с помощью алкильной группы. Построенный таким образом гибрид **XLVI**, содержащий третичную аминогруппу, показал высокую активность и прекрасную стереоиндукцию в реакции асимметрического присоединения метиленактивных соединений к нитроолефинам (Схема 25) [54]. Реакции проводили при комнатной температуре в присутствии такого количества гибрида, которое соответствовало наличию в системе 5 мол.% активных центров (скварамидных и третичных аминогрупп). В результате, соответствующие аддукты образовывались с высоким выходом (до 97%) и энантиомерной чистотой (98% ee). Гетерогенность катализатора **XLVI** позволяла легко извлекать его из реакционной массы и использовать вновь до 6 раз без уменьшения продуктивности и селективности катализа. Более того, в присутствии этого катализатора осуществлен элегантный высокоселективный синтез циклопента-[b]-хромена (98% ee) из доступного 2-гидроксинитростирола.

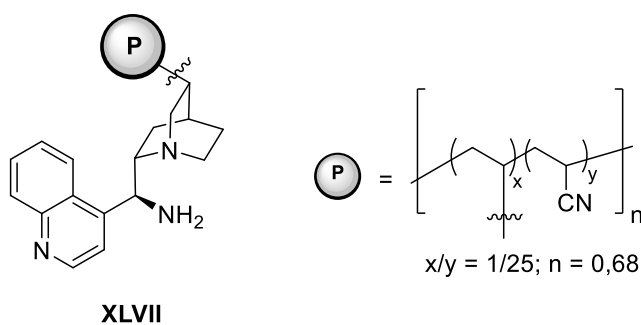
Схема 25



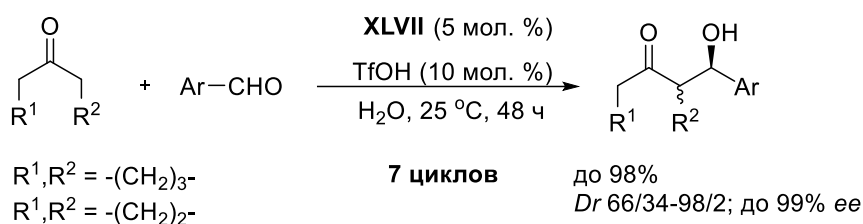
2.1.8. Производные алкалоидов

Среди иммобилизованных аминокатализаторов широкое распространение в последние годы получили структуры алкалоидного ряда. В частности, на основе 9-амино-9-деокси-эпи-цинхонина был получен гетерогенный гибридный катализатор **XLVII**, «прикрепленный» к полиакриламиду реакцией сополимеризации (Схема 26) [55]. В присутствии **XLVII** (5 мол. % в расчете на алкалоидный фрагмент) и кислотной добавки (TfOH, 10 мол.%) асимметрические альдольные реакции между ароматическими альдегидами и циклическими кетонами протекали в водной среде с высоким выходом (до 98%), удовлетворительной диастереоселективностью (*анти/син* до 98/2) и отличной энантиоселективностью (до 99% *ee*). После завершения реакции гетерогенный катализатор **XLVII** отфильтровывали, промывали этилацетатом и водным аммиаком, для удаления кислотного со-катализатора, сушили в вакууме и запускали в новый цикл. Сообщается о проведении 7 рециклизаций.

Схема 26



X. Ma et al, 2012

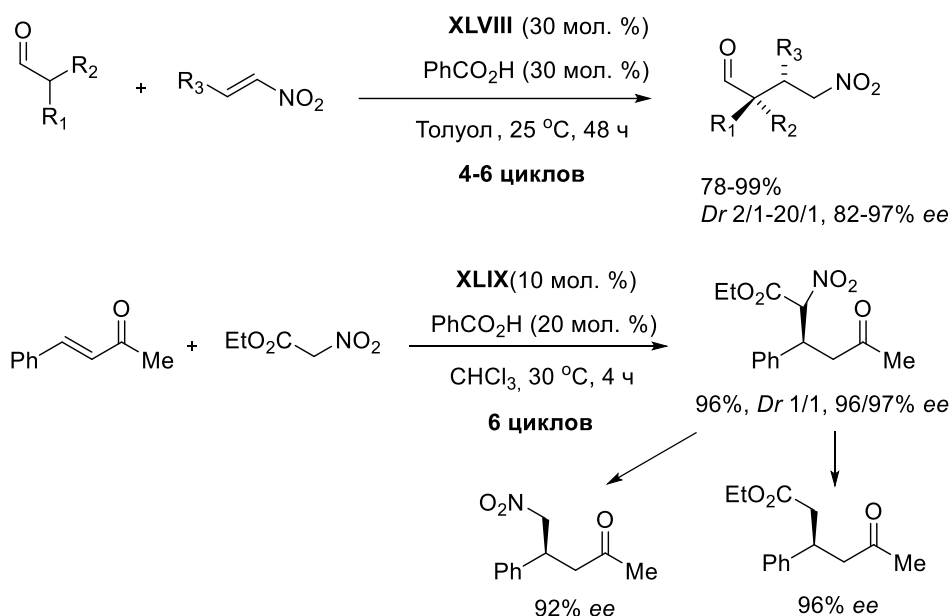
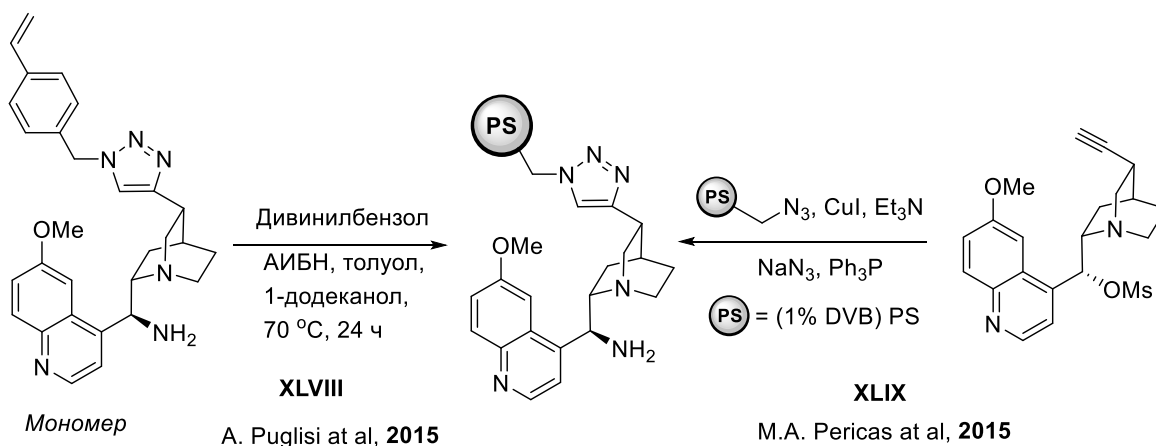


Практически одновременно, научные группы под руководством Puglisi [56] и Pericas [57] сообщили о получении полимерных органокатализаторов **XLVIII** и **XLIX**, имеющих одинаковое строение, но различный состав. Катализатор **XLVIII** был получен радикальной сополимеризацией алкалоид-содержащего мономера с дивинилбензолом в присутствии инициатора (АИБН) (Схема 27). Его эффективность продемонстрирована в реакции присоединения енолизуемых альдегидов к нитростиролам, приводящей к образованию соответствующих аддуктов с высокими выходами (78-99%) и селективностью (*dr* 2/1-20/1 и 82-97% *ee*). Катализатор **XLVIII** был несколько раз рециклизован, но его активность при этом постепенно уменьшалась.

Катализатор **XLIX** был получен с помощью циклоприсоединения алкалоида, содержащего тройную связь, к сополимеру полистирола с DVB (1%), функционализованного азидными группами. Полученный материал в сочетании с кислотной добавкой весьма эффективно катализировал реакцию асимметрического присоединения α -нитроэфиров к α,β -непредельным кетонам. Однако рециклизация этого катализатора также сопровождалась уменьшением его активности. Синтетический потенциал продуктов реакции

продемонстрирован реакциями декарбоксилирования и денитрования (Схема 27).

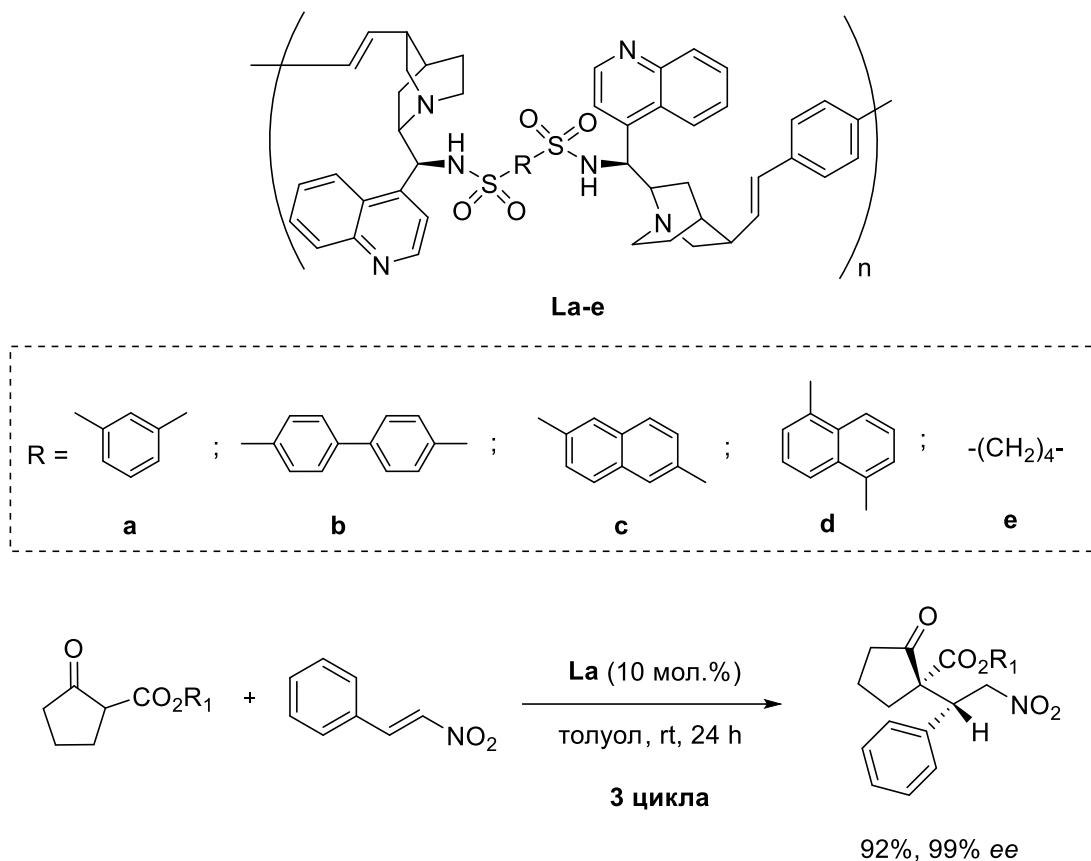
Схема 27



В работе S. Itsuno [58] впервые синтезированы полимерные сульфаниламиды **La-e**, содержащие хиральные фрагменты 9-аминохирина, соединенные через различные ароматические линкеры. Несмотря на то, что хиральные полимеры **La-e** не растворяются в большинстве органических растворителей, они катализируют реакции асимметрического присоединения циклических β -кетоефиров к нитростиролам. Наиболее эффективным из них (Схема 28) оказался катализатор **La**, содержащий 1,3-бензольный линкер. Этот катализатор позволил достичь высоких значений диастереоселективности (*dr* >

10/1) и энантиоселективности (до 99% *ee*), при этом катализатор сохранял свою эффективность в течение 3 циклов.

Схема 28

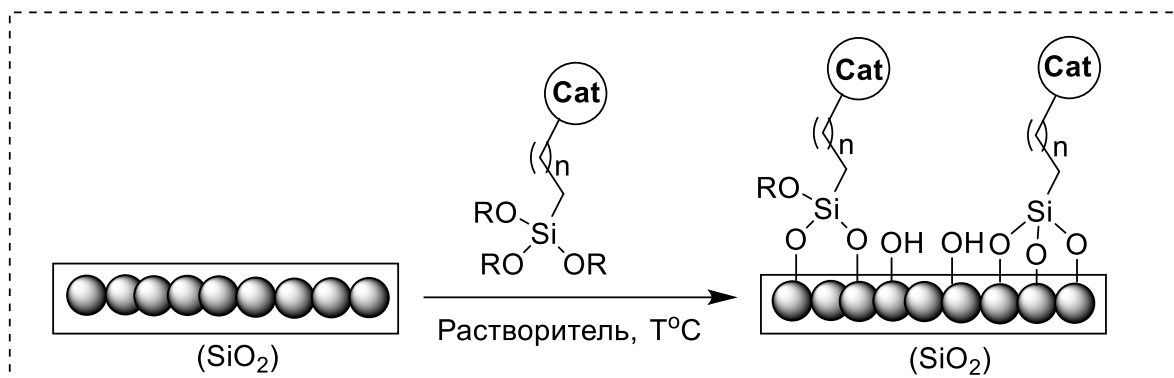


2.2. Имобилизация органокатализаторов на модифицированных силикагелях

Другим подходом к иммобилизации органокатализаторов является их прикрепление к поверхности силикагеля. В отличие от органических полимерных систем такие катализаторы еще хуже растворяются в реакционных средах, что может облегчить их регенерацию и многократное использование. Основной подход к иммобилизации (Схема 29) заключается во взаимодействии силикагелей различных марок с силоксиэфирами, содержащими необходимые для катализа структурные фрагменты. Процесс, как правило, протекает в высококипящих растворителях в течение длительного времени. Состав

полученных полимерных систем подтверждается, как правило, элементарным анализом и/или дериватографическими методами.

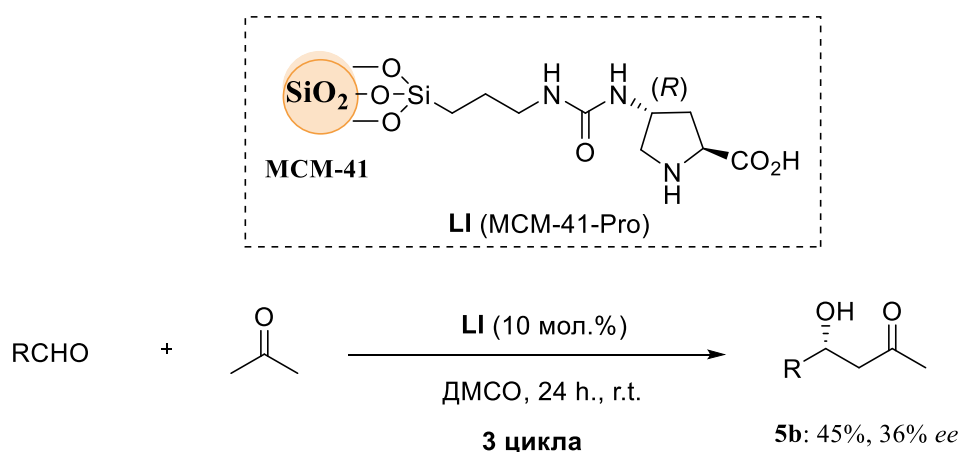
Схема 29



2.2.1. Производные α -аминокислот

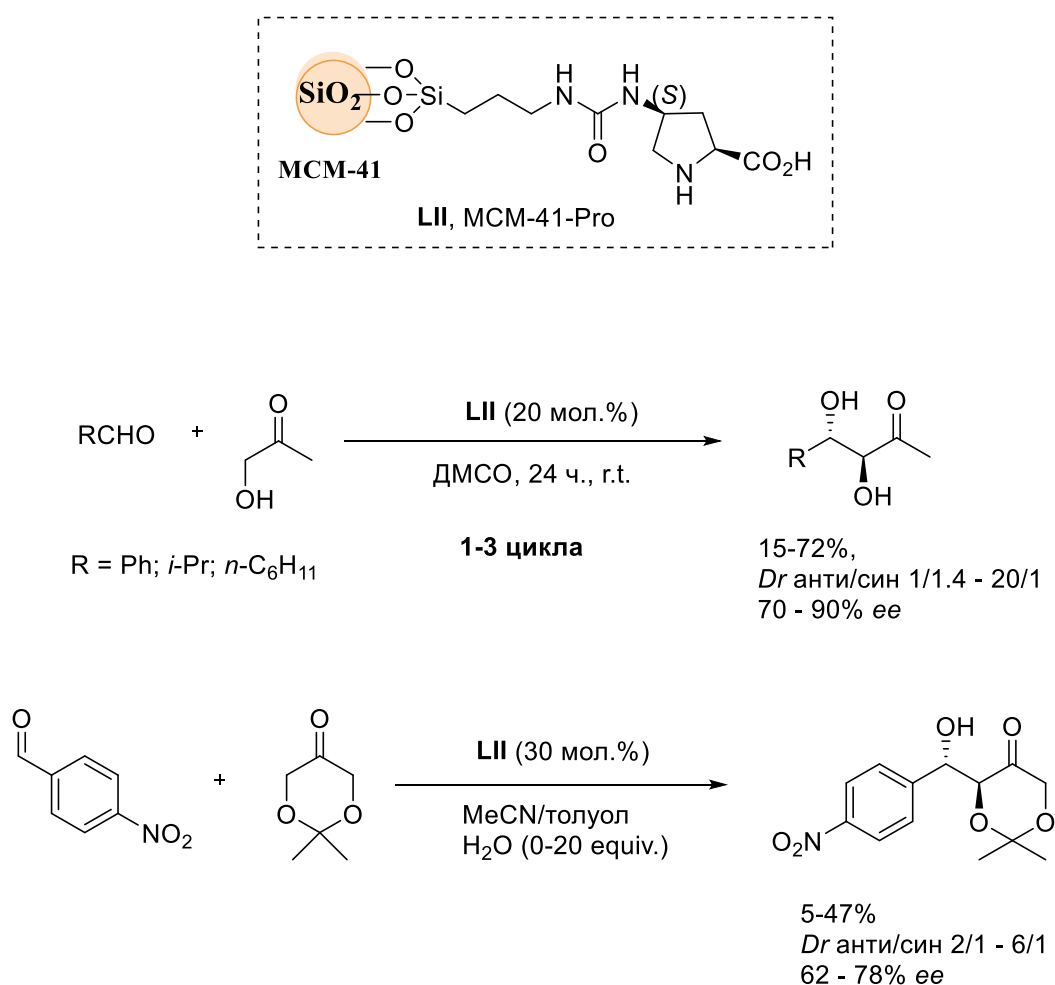
Первый органокатализатор на основе пролина, ковалентно связанного с поверхностью мезопористого силикагеля (MCM-41), был получен в 2003 году (Схема 30) S. Chandrasekaran [59]. Однако, выходы и значения *ee* продуктов асимметрической альдольной реакции, проведенной в ДМСО в присутствии иммобилизованного таким образом катализатора **LI** были низкими и уменьшались при использовании рециклизованного катализатора.

Схема 30



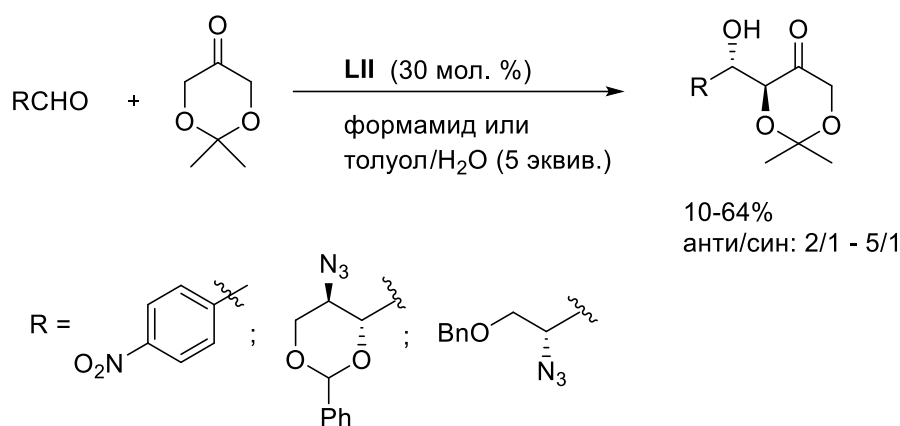
В 2005 г. группой Fernandez-Mayoralas A. [60] каталитические свойства близкого по строению катализатора **LII** в асимметрической альдольной реакции были исследованы на более широком круге субстратов, в том числе в реакциях алифатических и ароматических альдегидов с гидроксиацетоном и 4-нитробензальдегида с изопропилиден-замещенным дигидроксиацетоном (2,2-диметил-1,3-диоксан-5-оном) (Схема 31). Соответствующие альдоли были получены с выходами и энантиоселективностью, сопоставимыми с достигнутыми при использовании в качестве катализатора неиммобилизованного пролина. При повторном использовании гетерогенного катализатора **LII** энантиоселективность реакций сохранялась на прежнем уровне, однако выходы продуктов уменьшались.

Схема 31



Скрининг реакционных сред в реакции альдегидов с 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-оном в присутствии иммобилизованного катализатора **LII** показал, что наилучшими растворителями для этого процесса являются формамид или толуол, содержащий 5 экв. воды (Схема 32) [61].

Схема 32

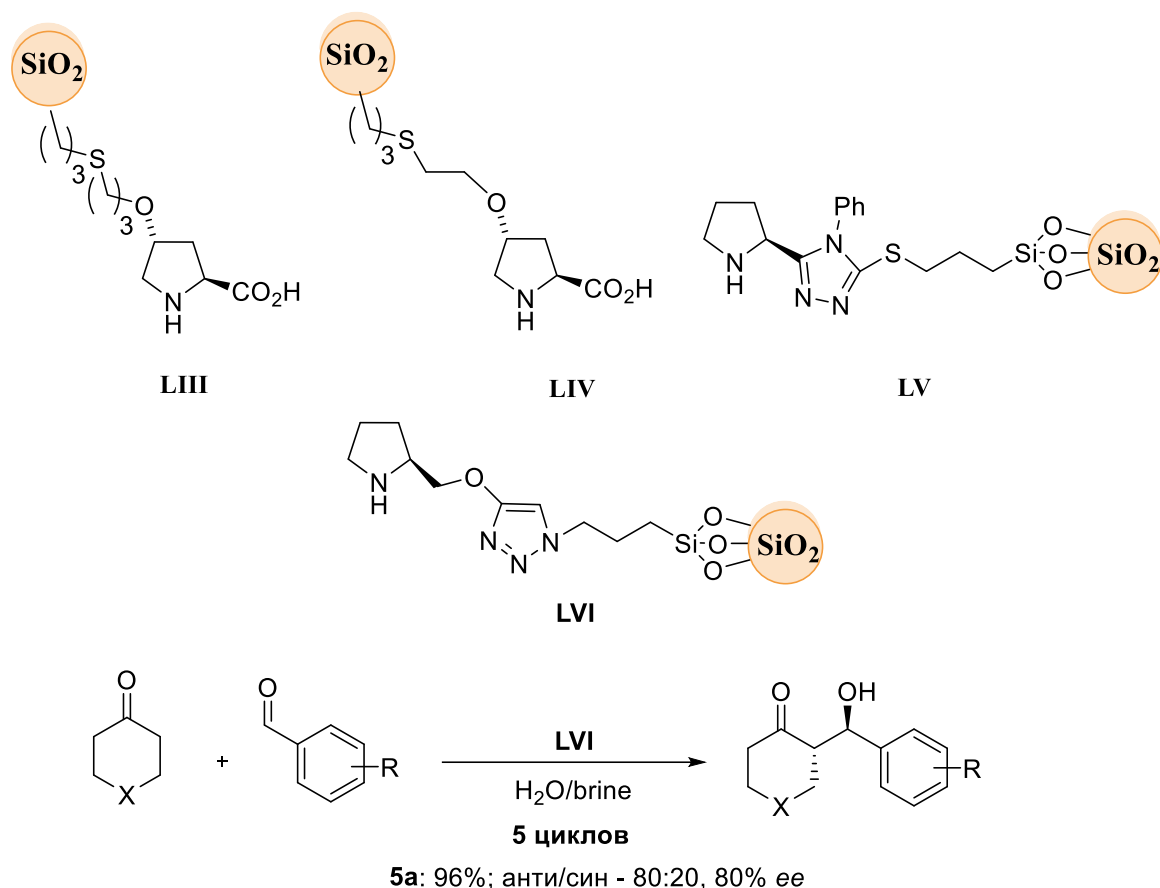


Доступным и дешевым исходным соединением для получения иммобилизованных органокатализаторов является природный 4-гидроксипролин (Схема 33). Полученный на его основе катализатор **LIII** использовали как стационарную фазу в проточном реакторе [62]. Авторам удалось измерить кинетические и термодинамические параметры системы, что в свою очередь позволило определить скорость-лимитирующую стадию и оптимизировать условия проведения реакции. J. Не с сотрудниками использовали 4-гидроксипролин для синтеза гетерогенного катализатора **LIV** аналогичного строения, прикрепленного к силикагелю [63]. Мезопористый катализатор **LIV** проявил высокую активность в альдольной реакции: при содержании пролиновых групп 6,7 мол. %, выходы альдолей составили 80-95%, а их энантиомерная чистота – 96% *ee*. В течение 5 рециклов катализатора эти показатели изменялись несущественно.

Альдольную реакцию катализируют и производные пирролидина **LV** и **LVI**, в которых линкерная группа прикреплена к положению 2

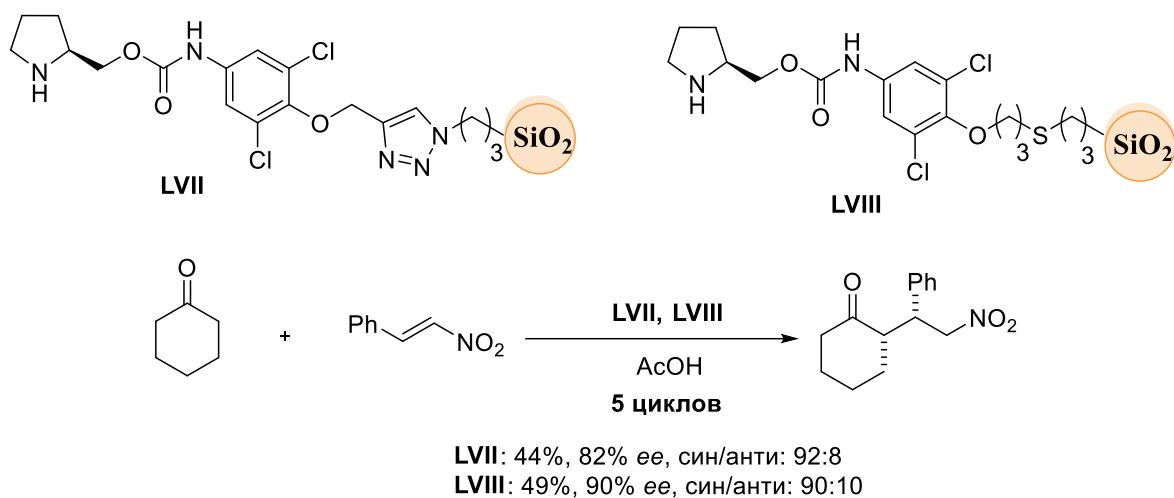
пирролидинового кольца [64]. Из двух соединений, катализатор **LVI** обеспечил более высокие выходы альдоля наряду с хорошей диастерео- и энантиоселективностью реакции.

Схема 33



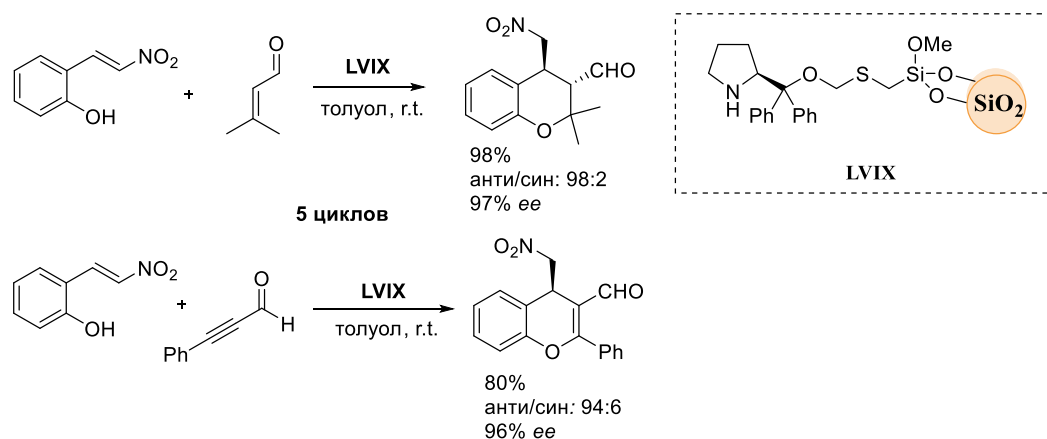
Интересными примерами производных пирролидина, иммобилизованных на силикагеле, являются соединения **LVII** и **LVIII**, содержащие уретановую группу в линкере, прикрепленном к положению 2 пирролидинового кольца, [65]. Эти бифункциональные соединения катализируют асимметрические реакции Михаэля, проводимые как в периодическом, так и в проточном режиме. При этом, эффективность катализа в проточном реакторе выше, чем в периодическом процессе (Схема 34).

Схема 34



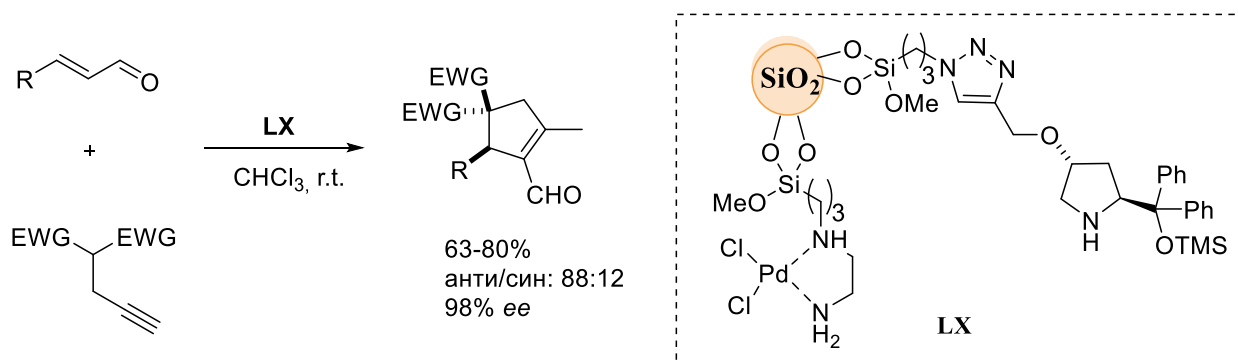
Перспективным структурным блоком для получения иммобилизованных катализаторов является α,α -дифенилпропинол, гидроксильная группа которого может быть использована для прикрепления линкера. Таким путем был получен, в частности, гетерогенный кислотнo-основнoй катализатор **LVIX** [66], который эффективно катализировал асимметрические домино реакции *орто*-гидрокси-нитростирола с 3-метил-2-бутеналем и 3-фенилпропиналем даже в отсутствие кислотной добавки, роль которой играли закисленные сайты мезопористого силикагеля. В результате этих реакций образовывались производные хромана высокой энантиомерной чистоты (Схема 6). Гетерогенный катализатор **LVIX** мог быть регенерирован и использован, по меньшей мере, в 5 реакционных циклах.

Схема 35



Создание гетерогенных катализаторов, позволяет добиться синергетического эффекта при создании мультикомпонентных каталитических систем, превосходящих по эффективности моно-компонентные системы. Так, Cordova A. с соавт. [67] получили катализатор **LX**, в котором к поверхности силикагеля одновременно прикреплены фрагменты дифенилпролинола и комплекса палладия, способные активировать электрофил и нуклеофил, соответственно (Схема 36). В присутствии этого катализатора осуществлен одностадийный энантиоселективный синтез полифункциональных производных цикlopентена из α,β -еналей и пропаргилзамещенных метиленактивных соединений (Схема 36). Выходы продуктов составляют 63-80%, а энантиомерная чистота преобладающих *анти*-изомеров (*анти/син* до 88/12) достигает 98% *ee*. К сожалению, при повторном использовании, активность катализатора **LX** значительно снижается, что ограничивает синтетические возможности разработанной каталитической системы.

Схема 36

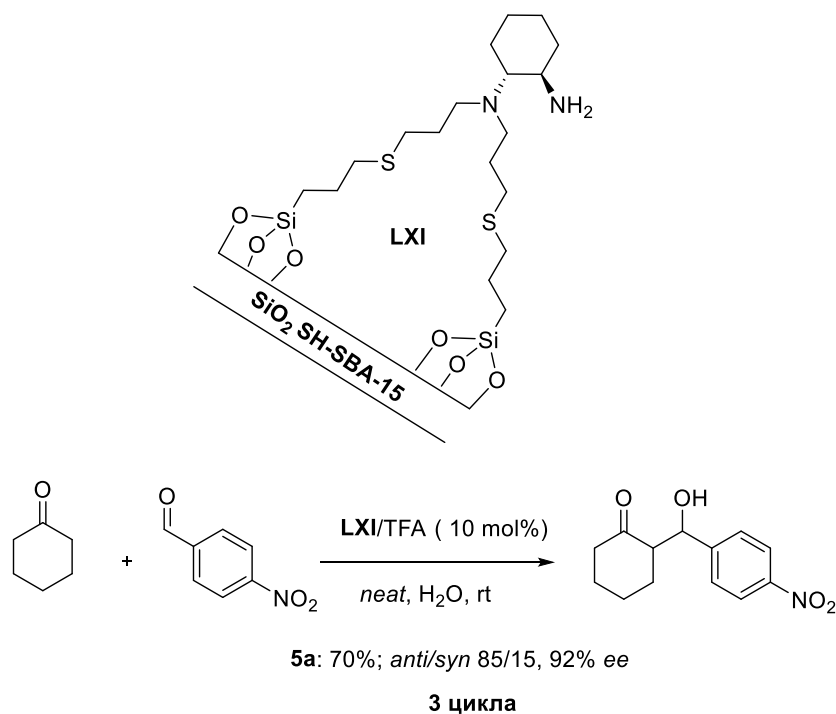


2.2.2. Производные других хиральных аминов и алкалоидов

Хиральные первичные амины, являющиеся структурными и функциональными имитаторами альдоз, рассматривают как универсальные органокатализаторы енаминного типа. В частности, производные 1,2-диаминоциклогексана, эффективно катализируют асимметрические альдольные

реакции. Однако, необходимость использования значительного (~20 мол.%) количества катализатора затрудняет масштабирование синтезов. Предполагается, что использование гетерогенных рециклизуемых систем позволит значительно удешевить синтез и сделает его максимально приближенным к принципам зеленой химии. В 2015 г. С. Yeh с коллегами [68] синтезировали гетерогенный катализатор **LXI**, в котором хиральный аминный фрагмент присоединен к поверхности мезопористого силикагеля, функционализированного пропилтиолом (SH-SBA-15), с помощью сульфидного линкера. Полученный материал селективно катализировал асимметрическую альдольную реакцию в среде реагентов, увлажненных водой (0,1 экв.), однако дезактивировался после второй регенерации (Схема 37).

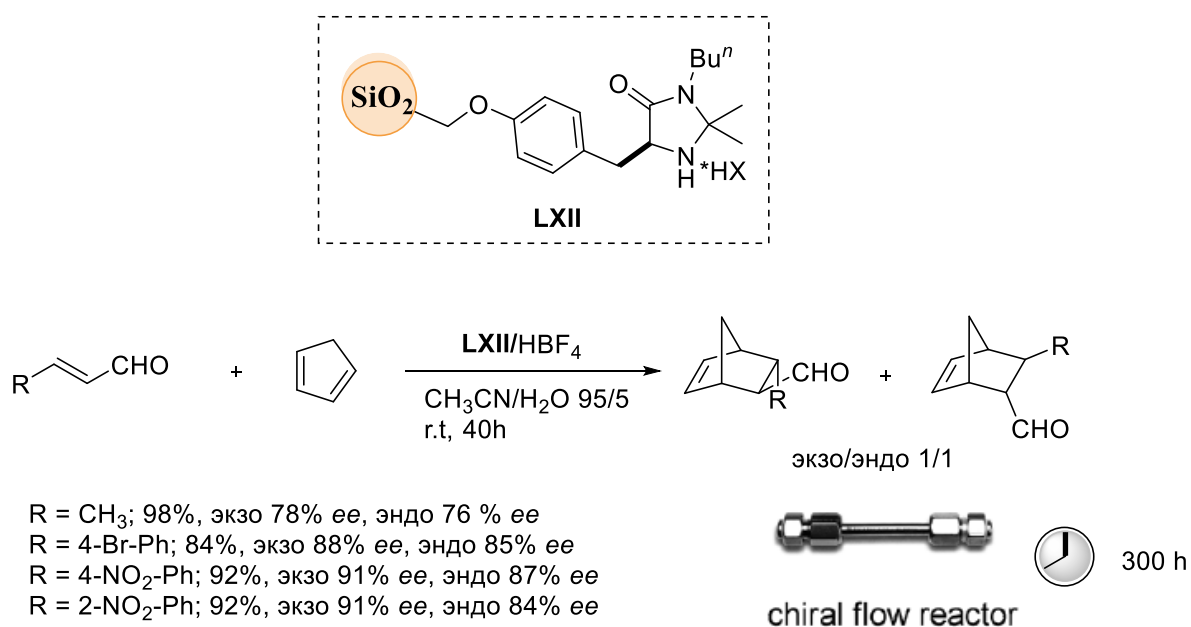
Схема 37



Benaglia и Puglisi [69-71] предложили использовать в качестве катализаторов производные имидазолидинона **LXII**, иммобилизованные на поверхность силикагеля. Гетерогенизованный катализатор **LXII**, помещенный в проточный реактор, проявил высокую активность в реакции циклоприсоединения α,β -еналей к циклопентадиену (Схема 38). Бициклические

продукты образовывались при этом с высокими выходами 84-98% и энантиоселективностью 76-91% *ee*. Эффективность катализа сохранялась в течение 150 ч непрерывной работы катализатора. Время его эксплуатации могло быть продлено до 300 часов с помощью кислотной обработки отработанного катализатора. К сожалению, низкая скорость потока (~5 мл/мин), значительно снижала производительность каталитической системы.

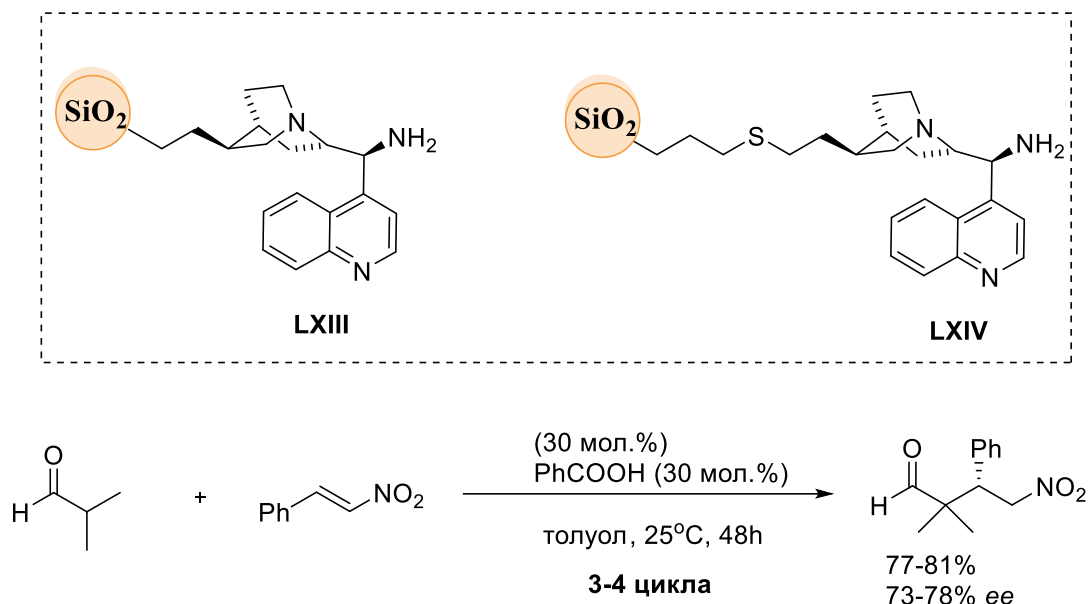
Схема 38



Хотя 9-аминохинин давно зарекомендовал себя «надежным индуктором» в асимметрическом синтезе, первые попытки его ковалентной иммобилизации на поверхность силикагеля были предприняты лишь в 2015 году. Porta и Puglisi получили катализаторы **LXIII** и **LXIV** с различной длиной спейсера (Схема 39), которые катализировали асимметрические реакции сопряженного присоединения изомасляного альдегида к транс- β -нитростиролам [72]. Выходы продуктов составили 77-81% при энантиоселективности 73-78% *ee*. Несмотря на то, что катализаторы удалось рециклизовать не более 4 раз из-за их

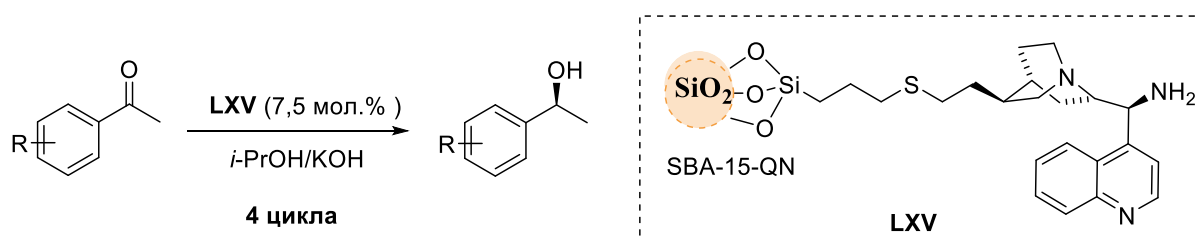
постепенной деградации, авторы рассматривают силикагель, как наиболее перспективную подложку для синтеза фармацевтических препаратов.

Схема 39



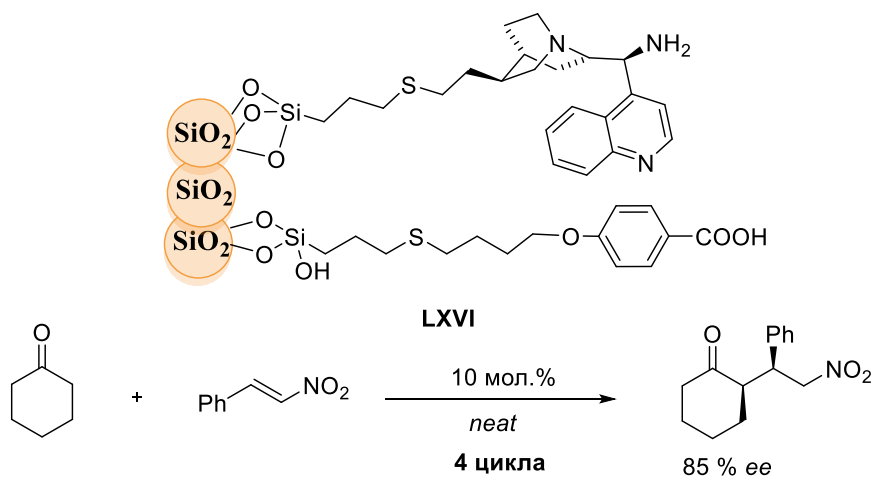
Мезопористый материал на основе кремнезема SBA-15 привлекает в последнее время внимание исследователей благодаря наличию крупных пор с короткими каналами субмикронного уровня, необходимых для облегчения процессов диффузии, и высокой гидротермической стабильности. В работе Liu S. с соавт. [73] прикрепили 9-аминохинин к SBA-15 с помощью тиольных групп, заранее привитых к поверхности мезопористого материала, и исследовали свойства полученного гибрида **LXV** (7,5 мол.%) в реакции восстановления ацетофенона до вторичного спирта. Реакцию проводили в *изо*-пропанол, в присутствии KOH в течение 3 ч. Выходы продуктов реакции составили 94-98%, их энантиомерная чистота – 72-90% *ee*. Катализатор **LXV** удалось рециклизовать 4 раза (Схема 40).

Схема 40



Наряду с фрагментом алкалоида к поверхности SiO_2 могут быть пришиты и другие, важные для катализа, функциональные заместители. Так, Villani С. с соавторами совместно иммобилизовали на SiO_2 хиральный каталитический компонент - 9-деокси-9-эпи-аминохинин и со-катализатор – бензойную кислоту [74]. В присутствии полученного гибридного катализатора **LXVI** циклические кетоны присоединялись к *транс*- β -нитростиролам, давая соответствующие γ -нитрокетоны с энантиоселективностью на уровне 85% *ee*. Первоначальную и повторные реакции проводили в избытке циклогексанона, при этом катализатор не терял своей эффективности в 4 реакционных циклах. Хотя соответствующие реакции в реакторе непрерывного действия отличались меньшей селективностью (~78% *ee*), предложенный подход, основанный одновременной иммобилизации катализатора и со-катализатора на гетерогенном носителе, по нашему мнению, может иметь существенные преимущества перед реакциями с использованием монокатализаторов.

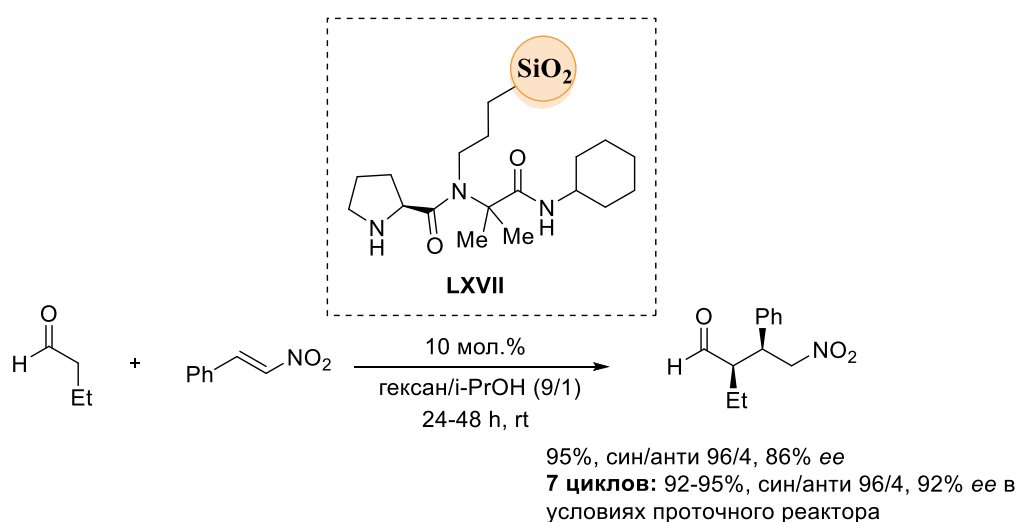
Схема 41



2.2.3. Пептиды

К настоящему времени известен один пример гетерогенизованного дипептида, прикрепленного к SiO_2 . Соединение **LXVII**, содержащее структурные блоки пролина и α,α -диметилглицина, [75] катализировало реакцию асимметрического присоединения алифатических альдегидов к нитростиролам, приводящую преимущественно к *син*-аддуктам (*син/анти* 95 : 5) с высоким выходом (95%) и удовлетворительной энантиомерной чистотой (до 86% *ee*) (Схема 42). Использование проточного реактора позволило повысить селективность процесса до 92% *ee*.

Схема 42



2.3. Иммобилизация органокализаторов на наночастицах металлов и их оксидах

Наночастицы металлов и их оксидов имеют относительно небольшие размеры по отношению к площади используемой поверхности, что особенно актуально для осуществления гетерогенного асимметрического катализа. Этот факт приводит к значительному увеличению степени взаимодействия между катализатором и исходными реагентами, что позволяет значительно ускорить осуществляемые ими реакции. Кроме того, для выделения таких катализаторов из реакционных смесей часто не требуется применение методов фильтрования и экстракции.

2.3.1. Производные α -аминокислот

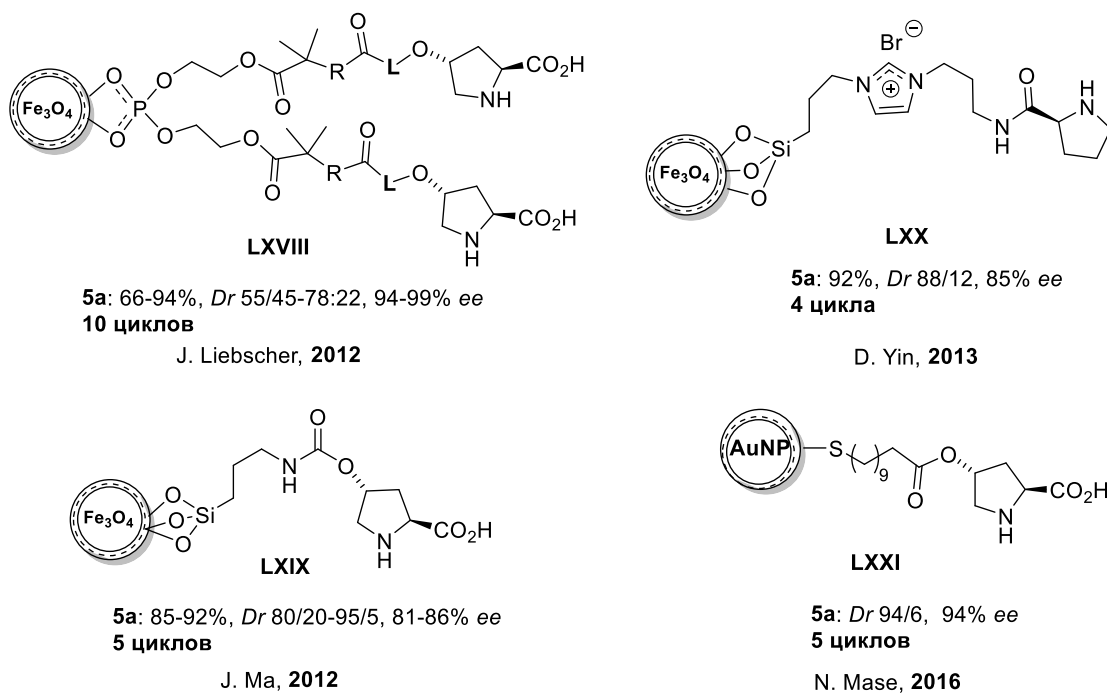
Новые магнитные нано-частицы на основе 4-гидроксипролина (Рис. 13) были получены в работе [76]. К поверхности наночастиц оксида железа 4-гидроксипролин иммобилизовали с помощью фосфатного линкера. Полученные наночастицы **LXVIII** катализируют асимметрическую альдольную реакцию между ароматическими альдегидами и кетонами без растворителя в присутствии бензойной кислоты. Наночастицы выделяли методом магнитной сепарации и использовали в 10 реакционных циклах без существенного снижения их активности и селективности.

В работе [77] 4-гидроксипролин был иммобилизован на структурированные магнитные наночастицы оксида железа покрытые силикагелем **LXIX** (Рис. 13). Хиральный гетерогенный катализатор проявляет каталитическую активность в альдольной реакции и выдерживал до 5 циклов, однако, значения энантиоселективности оказались умеренными (81-86% *ee*).

(*S*)-Пролин с фрагментом ионной жидкости на основе бромида имидазолия **LXX** был впервые иммобилизован на магнитные наночастицы оксида железа в работе [78] (Рис. 13). Несмотря на высокие значения выходов (92%) и диастереоселективности (*dr* 88:12) значения энантиоселективности оставались умеренными (до 85% *ee*) в альдольной реакции между 4-нитробензальдегидом и циклогексаноном в воде.

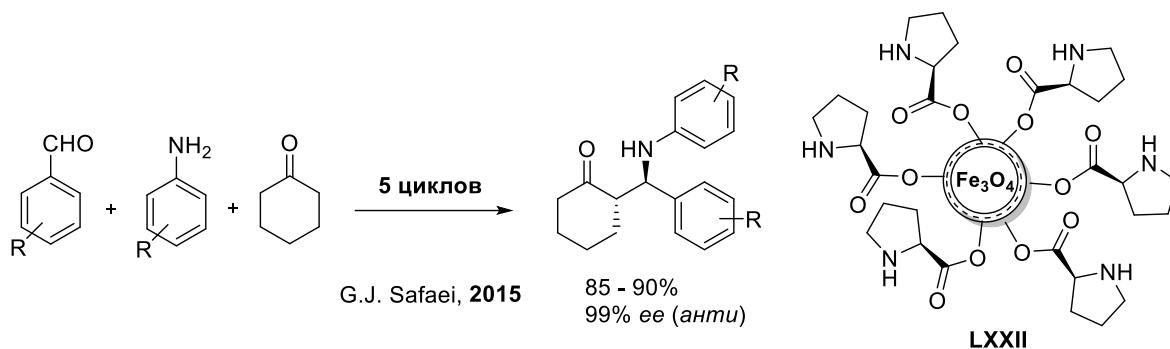
Наночастицы Au-(*S*)-proline **LXXI** были получены в работе Mase N. с соавт. [79] из 4-гидрокси-L-пролина и тетрахлораурата (III). Новый иммобилизованный таким образом, нанокатализатор **LXXI** проявил эффективность в асимметрической альдольной реакции между ароматическими альдегидами и кетонами, продукт **5a** при этом образовывался с отличной диастереоселективностью (*dr* 94/6) и до 94% *ee*. Можно отметить, что иммобилизация на наночастицы золота была более эффективной, чем на оксид железа. Наночастицы **LXXI** легко регенерируются и используются до 5 циклов без снижения активности, диастерео- и энантиоселективности (Рис. 13).

Рисунок 13



В работе G. J. Safaei с соавторами [80], (*S*)-пролин был успешно иммобилизован на магнитные наночастицы **LXXII**, которые проявили активность в асимметрической трех-компонентной реакции Манниха. Продукты при этом образовывались с высокими выходами и высокой *анти*-диастереоселективностью (*анти/син* до 99/1). Катализатор **LXXII** мог быть регенерирован при помощи магнитного поля и использован пятикратно с небольшим снижением выхода.

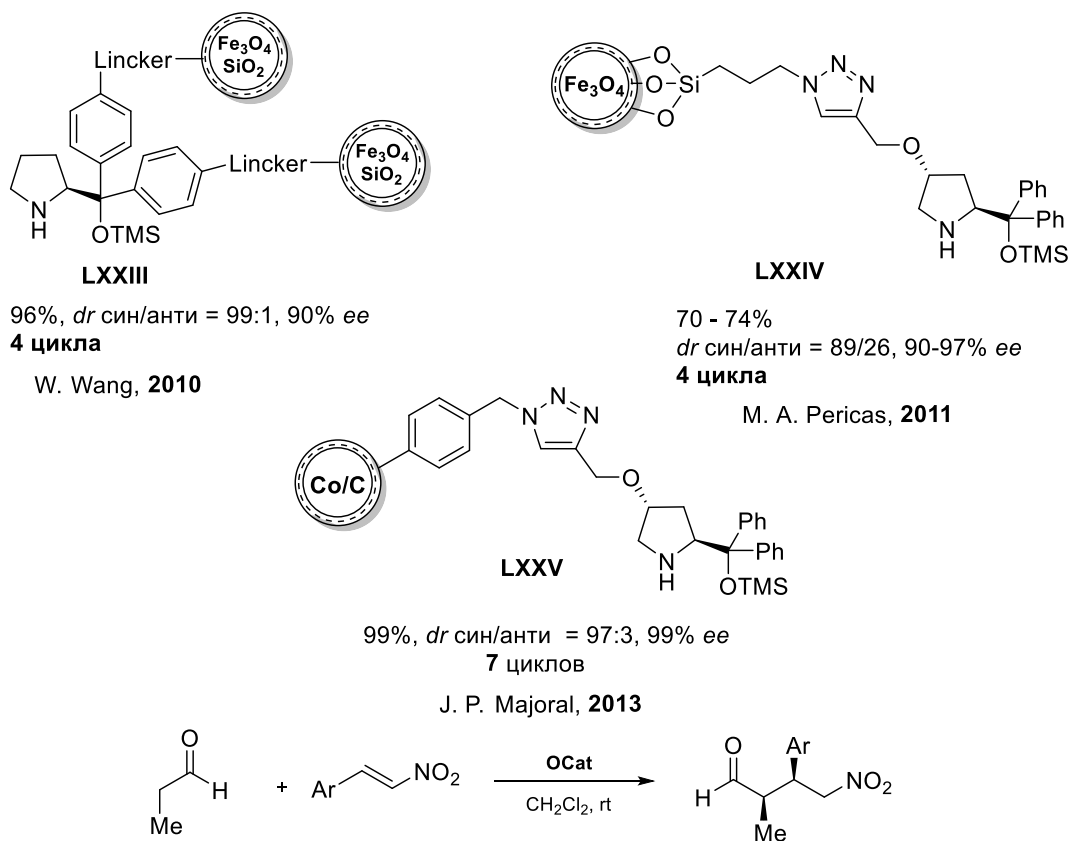
Схема 43



Парамагнитные нано-частицы оксида железа с иммобилизованным триметилсилиловым эфиром (*S*)-дифенилпролина **LXXIII** (Схема 44) получены и исследованы в асимметрической реакции Михаэля [81]. Реакцию проводили в воде, продукты при этом образуются с высокими выходами (до 96%) и значениями диастереоселективности (*dr* до 99:1) и 90% *ee*. Катализатор **LXXIII** не теряет эффективности в течение 4 циклов после его выделения при помощи магнитного поля.

В работе [82] впервые триметилсилиловый эфир (*S*)-дифенилпролина был иммобилизован на парамагнитные наночастицы Fe_3O_4 размером 5.7 ± 1.1 нм через 1,2,3-триазольный линкер **LXXIV** (Схема 44). Эффективность нанокатализатора **LXXIV** изучили в асимметрической реакции присоединения по Михаэлю между нитролефинами и пропаналем. Процесс протекает в хлористом метиле, в котором отмечается высокая энантиоселективность (97% *ee*) и способность катализатора к регенерации до 4 циклов.

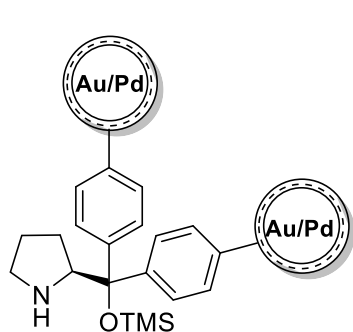
Схема 44



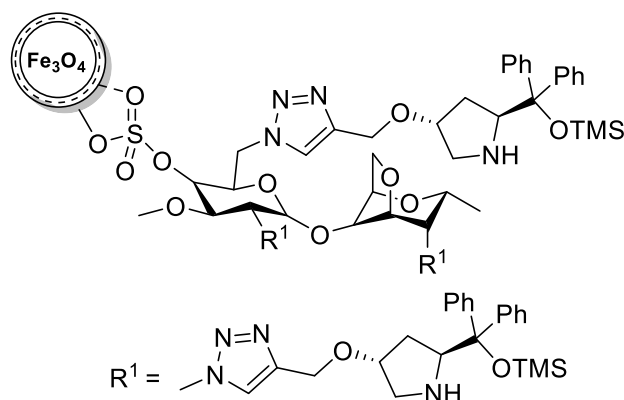
Позднее в работе [83] этот пролинол (Схема 44) был иммобилизован на наночастицы Co/C. Полученный гетерогенный катализатор **LXXV** оказался эффективнее ферромагнитного аналога. Выходы продуктов реакции Михаэля между нитростиролами и алифатическими альдегидами составляли 99%, значения *dr* до 97:3 и до 99% *ee*. Катализатор **LXXV** отделяли фильтрованием и после дополнительной промывки метиленхлоридом запускали в следующий цикл.

В работе [84] были получены бифункциональные органокатализаторы **LXXVI** на основе диарилпролинола на наночастицах Au/Pd. Эффективность катализаторов изучили в тандемной реакции окисления-Михаэля коричневых спиртов, при этом выходы и энантиомерная чистота соответствующих альдегидов были на высоком уровне (Схема 45). К сожалению, авторы не приводят данные о регенерации катализатора **LXXVI**.

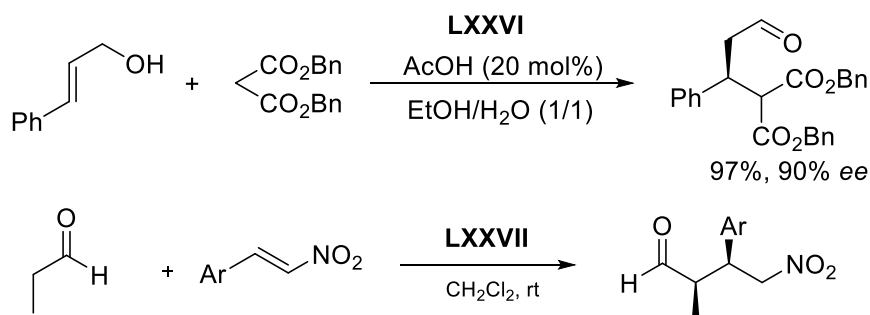
Схема 45

**LXXVI**34-97%, 83-90% *ee*

S. Kobayashi, 2013

**LXXVII**57-83%, *dr* син/анти 2:3 - 9:1, 86 - 99% *ee*

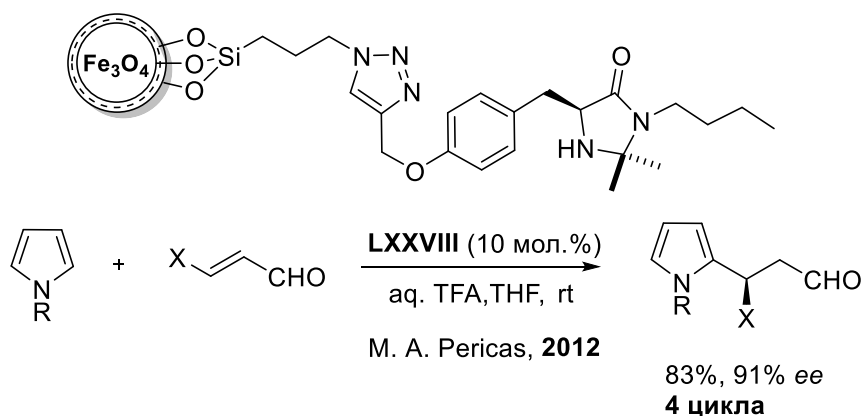
M. A. Pericas, 2014



Впервые на поверхность МНЧ на основе оксида железа через α -карагенановый линкер диарилпролинол был иммобилизован в работе Pericas M. с соавторами [85]. Гибридный катализатор **LXXVII** проявил высокую эффективность в асимметрической реакции Михаэля (до 99% *ee*), однако никаких данных о его регенерации авторы, к сожалению, не приводят (Схема 45).

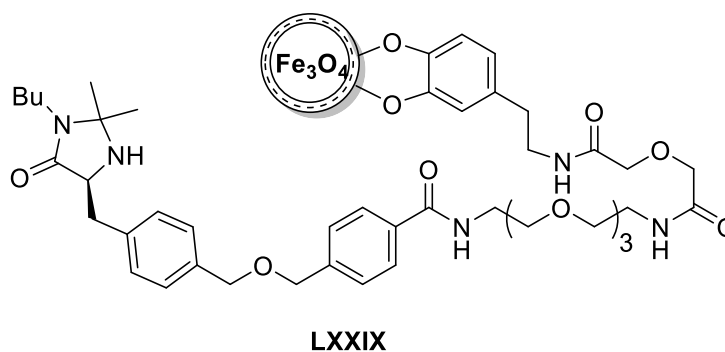
Катализаторы на основе имидазолин-4-онов, иммобилизованные на оксид железа проявили отличные каталитические свойства в реакции асимметрического алкилирования по Фриделю-Крафтцу *N*-замещенных пирролов α,β -ненасыщенными альдегидами [86]. Наиболее эффективно реакция протекает при использовании **LXXVIII** (10 мол. %) в ТГФ в присутствии водной трифторуксусной кислоты. Катализатор **LXXVIII** выделяли магнитной декантацией и применяли как минимум в 4 реакционных циклах без снижения активности и стереоселективности (Схема 46).

Схема 46



В работе [87] было установлено, что катализатор **LXXIX** в воде катализировал асимметрическое присоединение по Дильсу-Альдеру. Несмотря на высокие выходы продуктов присоединения, значения *ee* оказались ниже в сравнение с катализаторами МакМиллана, иммобилизованными на полистирольные подложки.

Схема 47

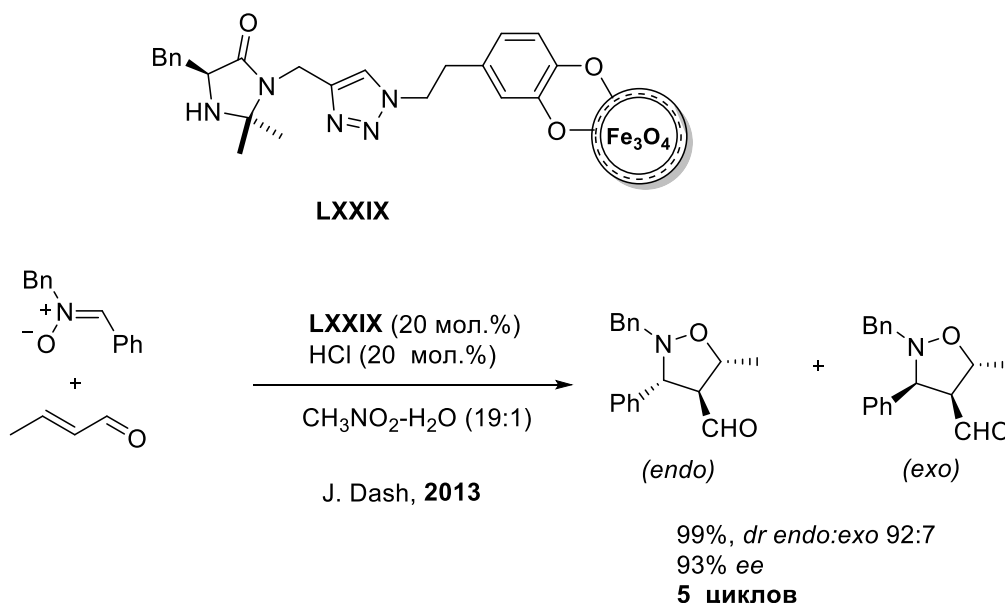


83%, *exo/endo* 51:49,
ee (exo) 81% (*endo*) 75%
4 циклов

A.Ponti, 2013

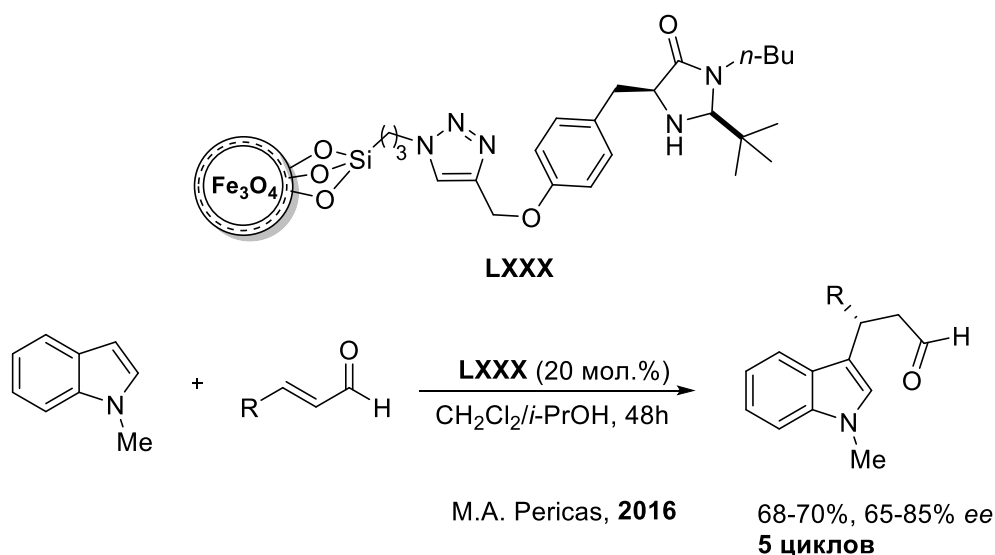
Катализатор **LXXIX** иммобилизованный на поверхность МНЧ исследовали в реакции 1,3-диполярного присоединения нитронов к α,β -ненасыщенным альдегидам [88]. Реакция протекает в смеси ацетонитрил-вода в присутствии 20 (мол.%) и добавки HCl (20 мол.%). Конверсия составляет более 99%, значения *Dr* (*экзо/эндо*) 92:7, а энантиомерная чистота преобладающего экзо изомера – 93% *ee* (Схема 48). Катализатор выдерживает до 5 циклов без снижения эффективности.

Схема 48



Позднее исследователями в работах [89, 90] были получены гетерогенные МНЧ, содержащие катализатор МакМиллана **LXXX**, каталитическая активность которых была изучена в реакциях энантиоселективной функционализации индолов по Фриделю-Крафтсу (Схема 49). Присоединение α,β -ненасыщенных альдегидов к индолам протекает в присутствии 20 мол.% катализатора **LXXX** в качестве растворителя использовали смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$. Катализатор мог быть регенерирован не менее чем в 5 реакционных циклах.

Схема 49

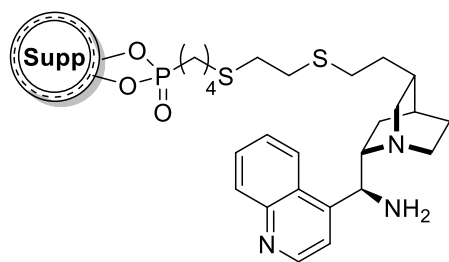


2.3.2. Производные хиральных аминов и алкалоидов

В работе [91] впервые получены и охарактеризованы новые гетерогенные аморфные органокатализаторы на основе 9-amino-9-deoxy-*epi*-cinchonine ковалентно иммобилизованные на фосфонаты циркония **LXXXI-ZrOx**. Катализаторы проявили высокую селективность и стереоспецифичность в реакции асимметрического альдольного присоединения, протекающей в воде. При этом, авторы отмечают лёгкость регенерации катализатора, заключающейся в центрифугировании отработанного катализатора в присутствии 30% водного раствора NEt_3 для удаления кислотного со-катализатора (Схема 50).

Позднее на основе 9-амино-хирина были получены фосфонаты феррита **LXXXI-Fe₃O₄** [92] и оксида алюминия **LXXXIII-Al₂O₃** [93] проявившие отличные каталитические свойства в прямой асимметрической альдольной реакции между циклогексаноном и различными ароматическими альдегидами (Схема 50).

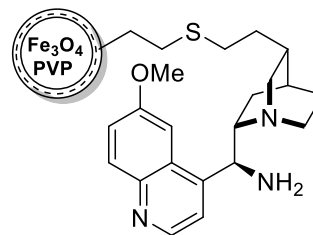
Схема 50



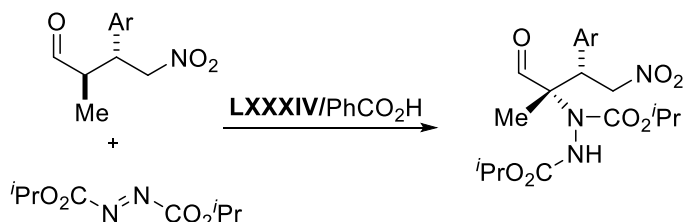
Supp = ZrO_x **LXXXI**
 X. Ма, 2012
 95%, *dr* (анти/син) 80/20
ee (анти) 95%
5 циклов

Supp = Fe₃O₄ **LXXXII**
 X. Ма, 2014
 86-100%
dr (анти/син) 96/4
ee (анти) 75-97%
6 циклов

Supp = Al₂O₃ **LXXXIII**
 X. Ма, 2017
 65-98%,
dr (анти/син) 95/5%
ee (анти) 92-98%
10 циклов

**LXXXIV**

75%, *dr* (син/анти) 95/5
ee (син) 95-98%
5 циклов
 X. Ма, 2016



В 2016 г. X. Ма с сотрудниками опубликовали синтез новых магнитных наночастиц на основе оксида железа, окруженного полимерной оболочкой (PVP) **LXXXIV** для лучшей адгезии и изучили в реакции асимметрического аминирования альдегидов азодикарбоксилатами. Несмотря на хорошие выходы и значения *dr* и *ee*, при регенерации с помощью магнитного поля активность катализатора снижалась, что увеличивало продолжительность реакции до 120 ч (Схема 50). В ряде случаев эффективность прикрепленных к металлам аминокатализаторов удастся повысить, введя в их состав амидные, мочевиные или тиомочевинные группы, структурирующие переходное состояние

каталитической реакции с помощью водородных связей. В работе Connon S. J. с соавторами [94] иммобилизованные на магнитных наночастицах бифункциональные производные 9-амино-9-дезоксипиперидина **LXXXV** и **LXXXVI**, содержащие структурный фрагмент мочевины или сульфида, соответственно, были применены в качестве органокатализаторов асимметрических реакций сопряженного присоединения диметилмалоната к нитроолефинам и десимметризации мезоангидридов.

Схема 51

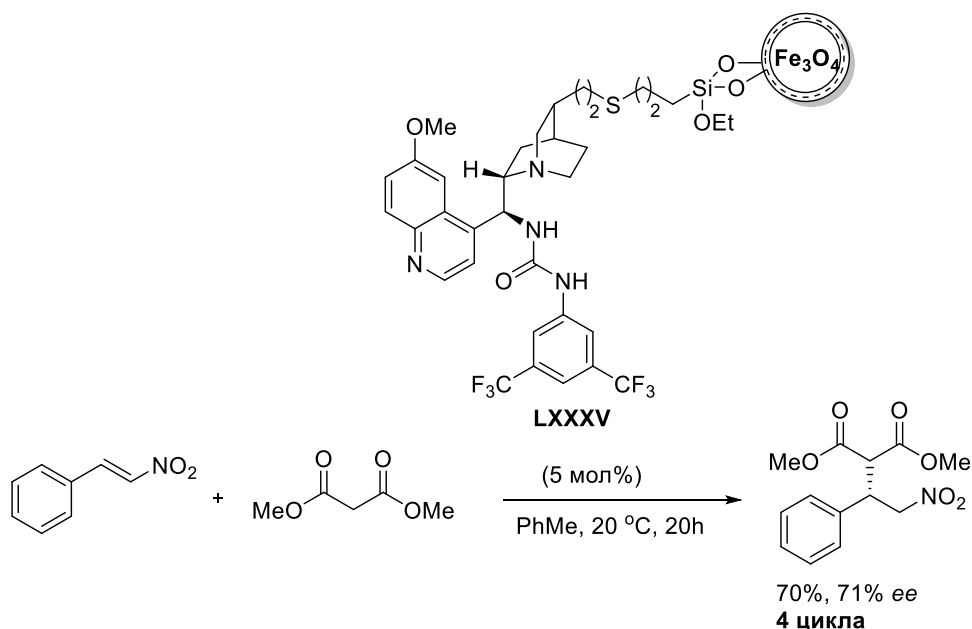
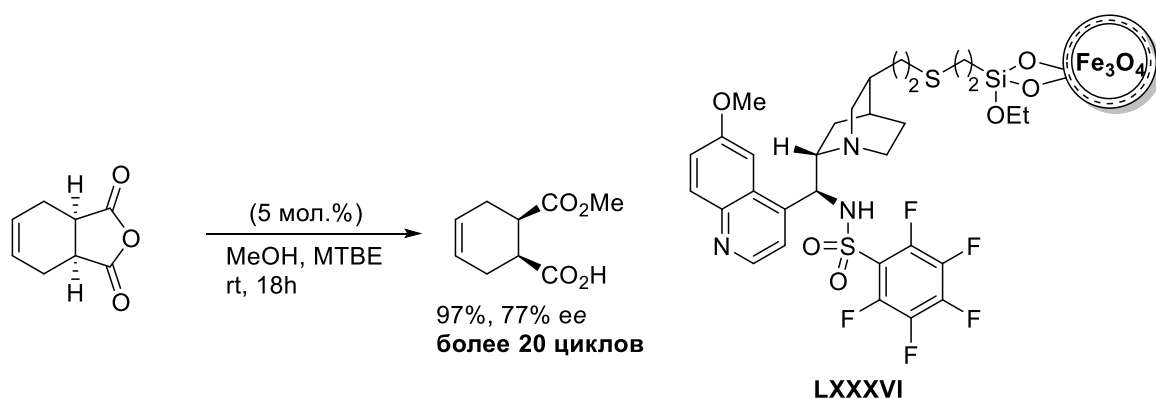
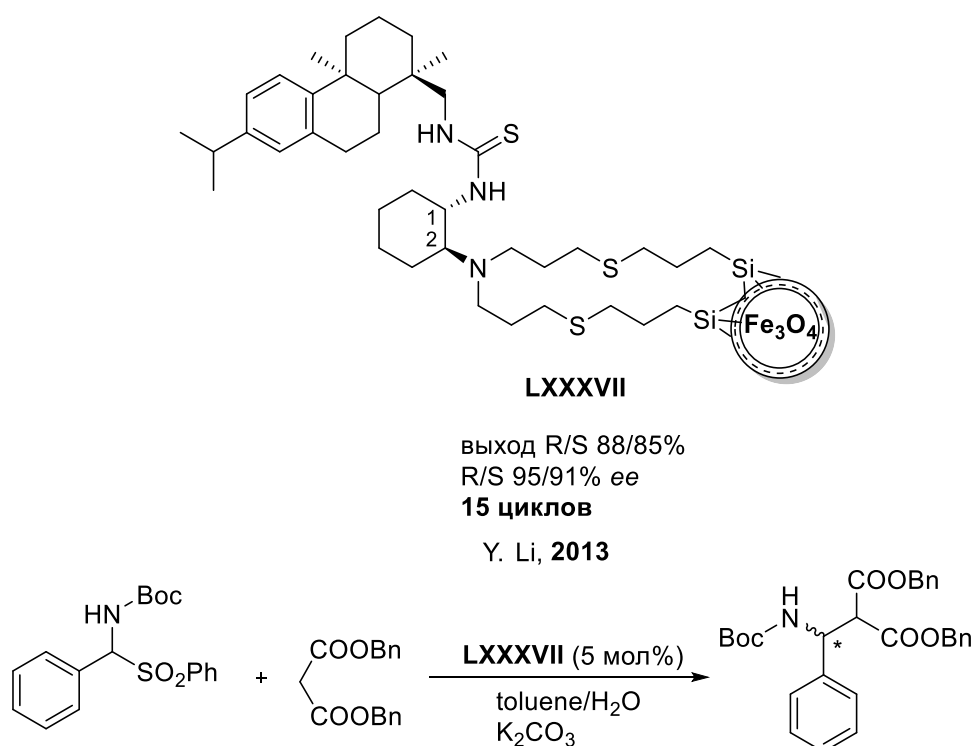


Схема 52



Бифункциональные органокализаторы на основе 1,2-диаминоциклогексана и производного канифоли были иммобилизованы на магнитные наночастицы [95]. Использование катализатора **LXXXVII** открывает путь к получению хиральных *b*-аминокислот с помощью реакции Манниха. Продукты конденсации образуются с высокими выходами 80-92% и 90–96% *ee*. Катализатор **LXXXVII** выдерживает до 15 циклов регенерации при его концентрации в реакционной смеси 5 мол. % (Схема 53).

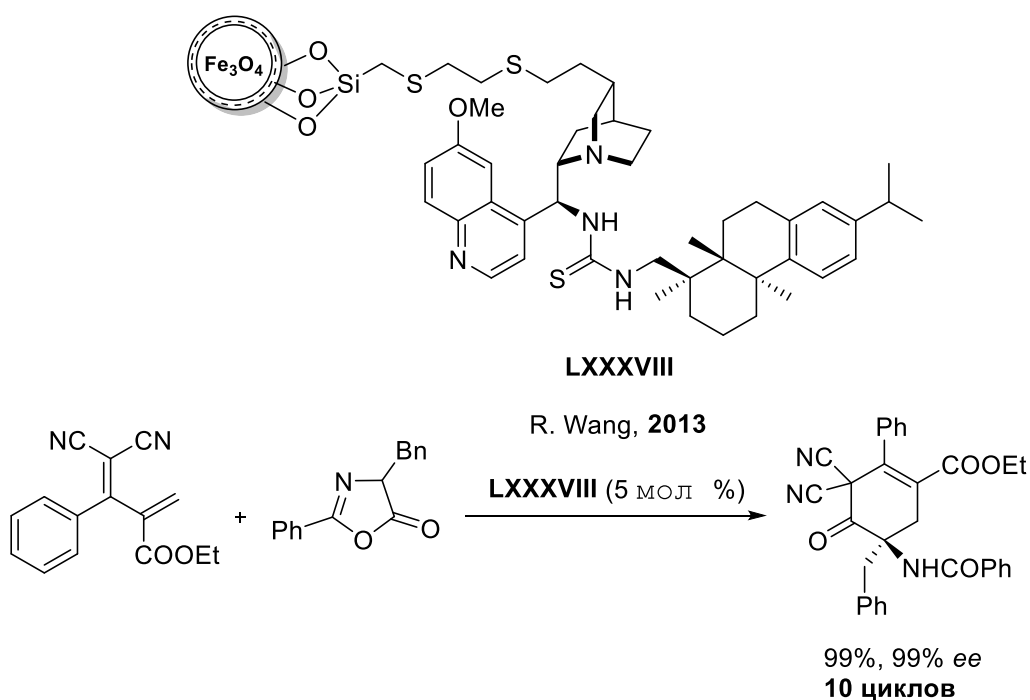
Схема 53



Иммобилизованный на наночастицах Fe_3O_4 катализатор **LXXXVIII** (Схема 54), содержащий хинидиновый фрагмент и тиомочевину в своем составе, эффективно промотировал асимметрическую обратную реакцию Дильса – Альдера между диеном и азолактоном. [96]. Под действием 5 моль % **LXXXVIII**, эта реакция за 30 часов проходила с хорошими выходами (93-99%) и высокой стереоселективностью (91-99% *ee*). Регенерация катализатора производилась уже описанным выше способом при помощи магнита. Так, **LXXXVIII** удалось регенерировать 10 кратно. В 10 цикле наблюдалось

небольшое снижение активности катализатора. Согласно данным ПЭМ, это может быть связано с более агрегированным состоянием отработавшего катализатора.

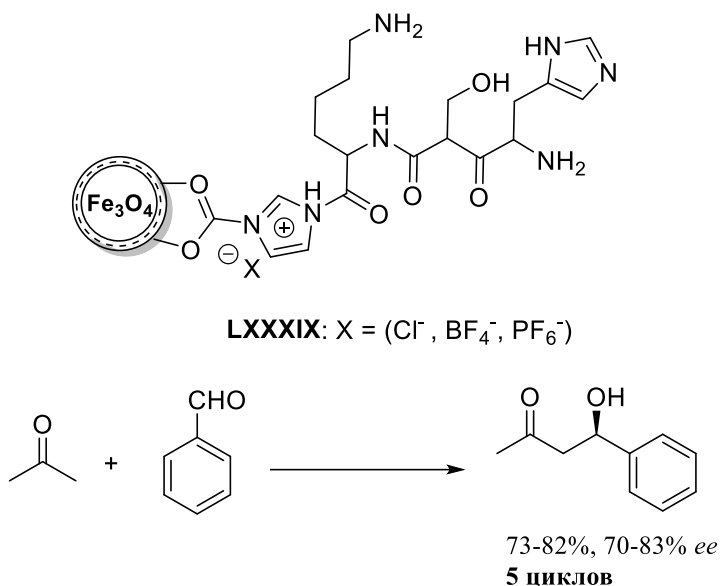
Схема 54



2.3.3. Олигопептиды

Олигопептиды, содержащие от 5 до 10 аминокислотных остатков, обладают более подвижной структурой, в сравнении с остальными катализаторами, что в свою очередь позволяет с легкостью активировать субстрат в полостях, образованных катализатором. Так в работе [97] олигопептид был иммобилизован на поверхность МНЧ с помощью фрагмента ионной жидкости (ИЖ). Катализатор **LXXXIX** был исследован в асимметрической альдольной реакции между ацетоном и бензальдегидом. Значения *ee* альдоля были умеренными (73–83%), но они оставались постоянными в пяти последовательных опытах с использованием одного и того же образца катализатора, регенерированного из предыдущего опыта (Схема 55).

Схема 55



2.4. Имобилизация органокализаторов при помощи ионных фрагментов¹

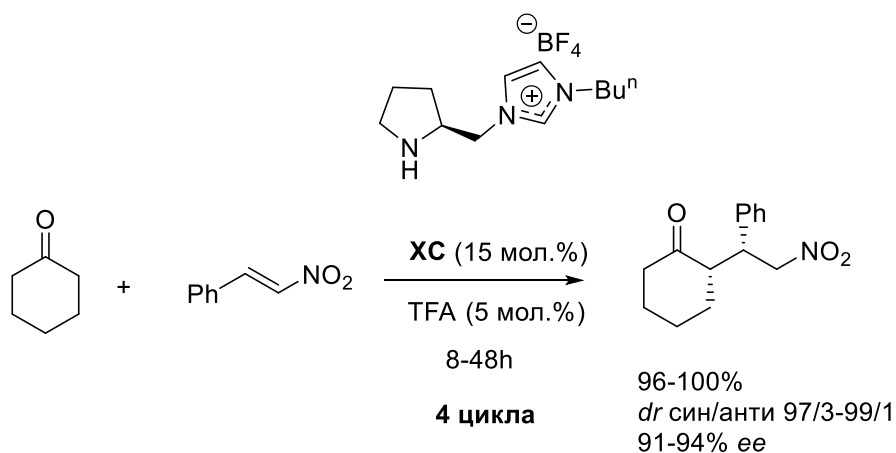
В отличие от рассмотренных выше попыток иммобилизации различных органокализаторов на разнообразные органические полимерные носители, силикагель и наночастицы различной природы, применение инкорпорированных ионных фрагментов в составе каталитических систем более обосновано по нескольким причинам. В частности, простота доказательства их структуры классическими методами анализа (ЯМР, ИК, УФ и т.д.), селективность их синтеза и возможность варьирования природой заместителей, которые позволяют влиять на физико-химические свойства каталитических систем.

Первый хиральный амин (производное пирролидина) **ХС**, модифицированный ионной группой (катионом N-алкилимидазолия и анионом BF₄⁻) был синтезирован Luo и Cheng с соавт. в 2006 г. [98] (Схема 56). Это соединение проявило высокий уровень стереоиндукции в реакции

¹ Публикации автора диссертации в литературном обзоре не обсуждаются

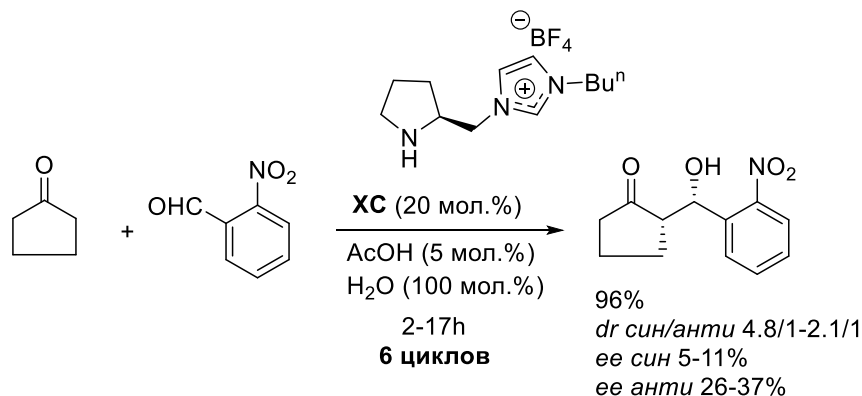
энантиоселективного присоединения циклоалканонов к нитростиролам. *Син*-изомеры γ -нитрокетонов (*син/анти* до 99 : 1) образовывались в этой реакции с энантиомерной чистотой 91–94% *ee* (Схема 56). После завершения реакции катализатор **ХС** высаживали диэтиловым эфиром, сушили и вводили в реакцию вновь. Четырехкратная рециклизация катализатора не привела к уменьшению его активности и селективности реакции.

Схема 56



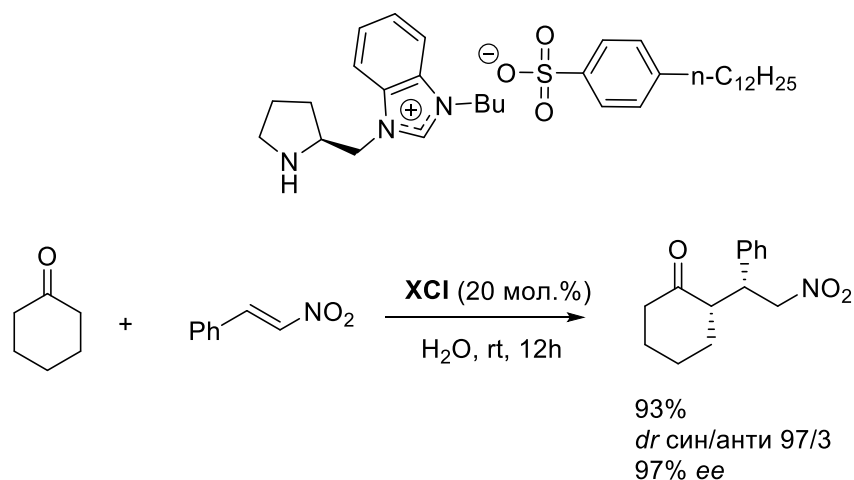
Стереохимические результаты применения катализатора **ХС** (20 мол.%) в альдольной реакции ароматических альдегидов с циклоалканонами в среде реагентов были существенно хуже. В этих условиях преимущественно образовывались *син*-альдоли (*син/анти* ~5 : 1) с высоким выходом (до 96%), но посредственной энантиоселективностью ($\leq 37\%$) (Схема 57) [99]. При рециклизации катализатора уменьшалась его активность и диастереоселективность реакции (до *син/анти* ~2 : 1).

Схема 57



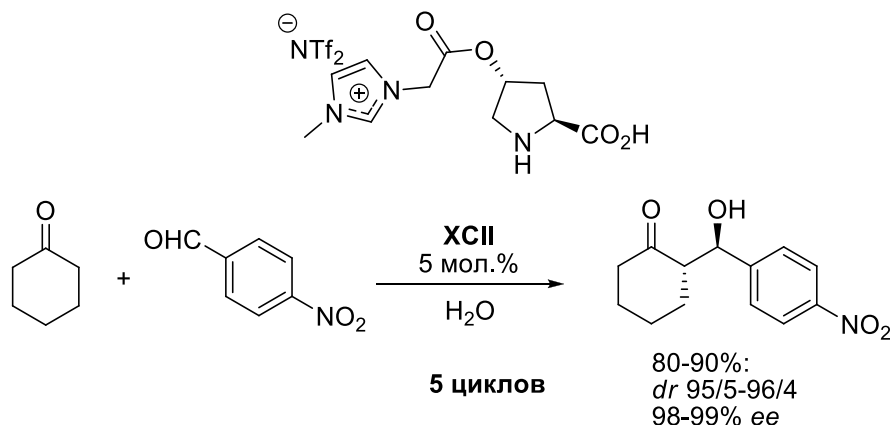
Этой же группой исследователей был получен ионный органокатализатор **XCI**, содержащий в анионной части фрагмент ПАВ, для проведения асимметрических реакций Михаэля в воде [100]. К сожалению, авторы, отмечая высокую активность катализатора (выход альдоля до 93%) и селективность реакции (*dr* 97/3 и 97% *ee*) в водной среде, не приводят данных о регенерации катализатора (Схема 58).

Схема 58



М. Lombardo с соавт. [101] предложили иную стратегию прикрепления ионной группы к пирролидиновому кольцу, основанную на этерификации гидроксильной группы *транс*-4-гидрокси-(*S*)-пролина производным уксусной кислоты, содержащим катион имидазолия и анион NTf_2^- ($Tf = CF_3SO_2$) (Схема 59). Полученная пролинсодержащая гидрофобная ионная жидкость **XCI**, взятая в количестве 5 мол.%, эффективно катализировала асимметрическую альдольную реакцию циклогексанона с ароматическими альдегидами в водной среде. Выходы образующихся при этом *анти*-альдолей (*dr* до 96 : 1) достигали 90%, а их энантиомерная чистота – 99% *ee*. Авторы сообщают о 5-кратной рециклизации катализатора **XCI**, сопровождающейся лишь незначительным уменьшением его активности.

Схема 59



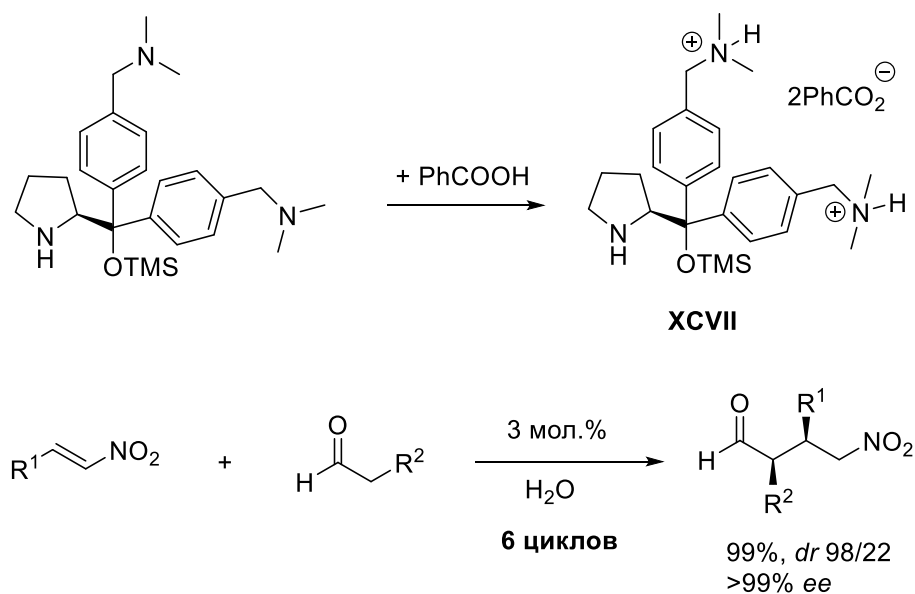
Позже, с использованием той же стратегии, был синтезирован *цис*-4-гидрокси-(*S*)-пролин **XCVI**, модифицированный ионной группой, оказавшийся значительно более активным катализатором асимметрической альдольной реакции, чем его транс-эпимер **XCV** (рис. 14). Более высокая активность катализатора **XCVI** по сравнению с **XCV** позволила уменьшить его загрузку в асимметрической альдольной реакции с участием ароматических альдегидов и циклических кетонов в 50 раз (до 0,1 мол.%) [102]. Уровень стереоиндукции (99% *ee*) и рециклизуемость катализатора (4 цикла) при этом осталась на прежнем уровне.

Те же исследователи [103] синтезировали амфифильный органокатализатор **XCVII**, содержащий удаленную от пролинового фрагмента гидрофильную триметоксисилильную группу наряду с гидрофобным анионом NTf_2^- (рис. 14) и протестировали его в модельных альдольных реакциях в двухфазной системе реагенты/вода. Благодаря амфифильности, катализатор **XCVII** присутствует как в водной фазе, так и в фазе реагентов, что повышает стереохимические показатели реакций (до 99% *ee*).

В 2009 г. М. Lombardo с соавт. [104] применили силиловый эфир дифенилпролинола **XCVIII**, содержащий прикрепленный ионный фрагмент (рис. 14) в реакциях присоединения алифатических альдегидов к нитроалкенам. Было обнаружено, что небольшой избыток альдегида (1,2-2 экв.) позволяет

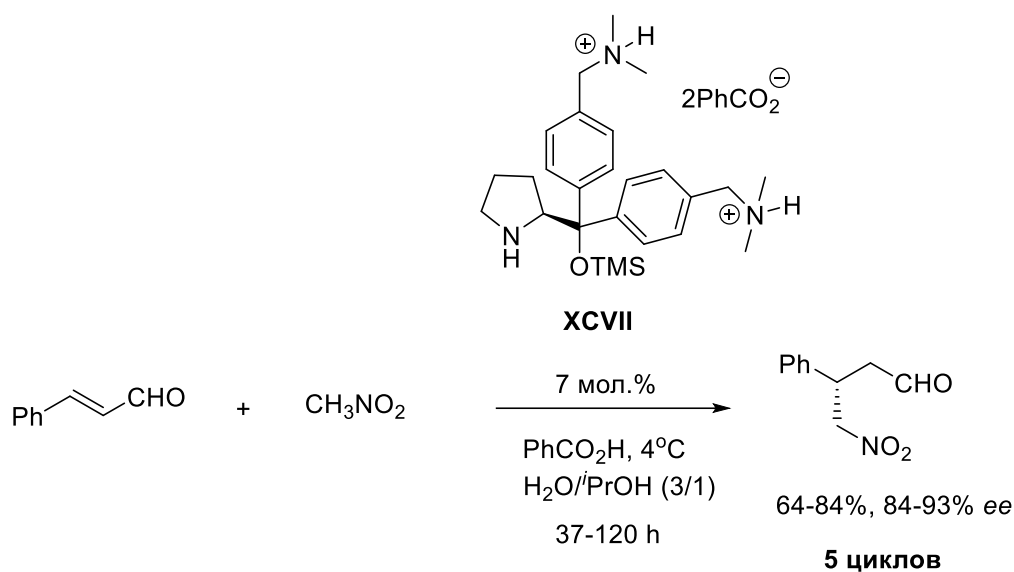
диарилпролинола путем протонирования третичных аминогрупп, расположенных в бензильном положении ароматических колец. Роль протонирующего агента играет бензойная кислота, добавляемая в качестве со-катализатора реакции асимметрического присоединения альдегидов к нитроалкенам в водной среде (схема 61). Образующаяся *in situ* соль аммония **XCVII** обладает высокой каталитической активностью, что позволяет уменьшить загрузку катализатора до 3 мол.%, сохраняя выход продуктов и энантиоселективность реакции. Хорошая растворимость в воде облегчает регенерацию катализатора **XCVII**. После завершения реакции продукты экстрагируют смесью Et₂O-гексан, а содержащую катализатор водную фазу используют в следующих циклах, добавляя к ней новые порции реагентов и бензойной кислоты.

Схема 61



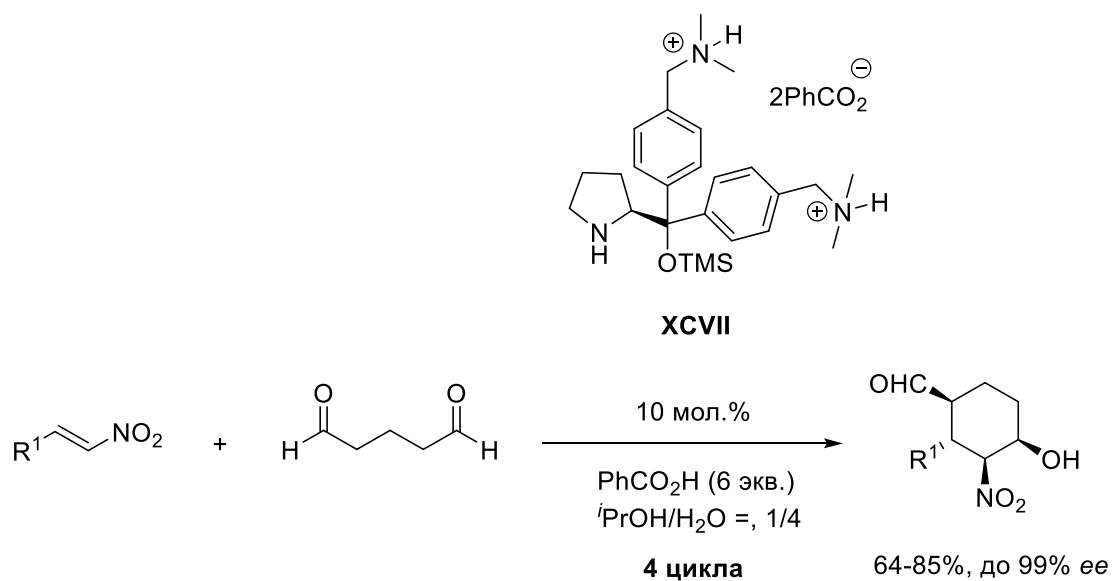
Ионный катализатор **XCVII** в сочетании с бензойной кислотой оказался полезен в реакции асимметрического присоединения нитроалканов к α,β-енальям в водных средах [107]. И здесь он мог быть легко регенерирован и использован пятикратно при небольшой потере активности (схема 62).

Схема 62



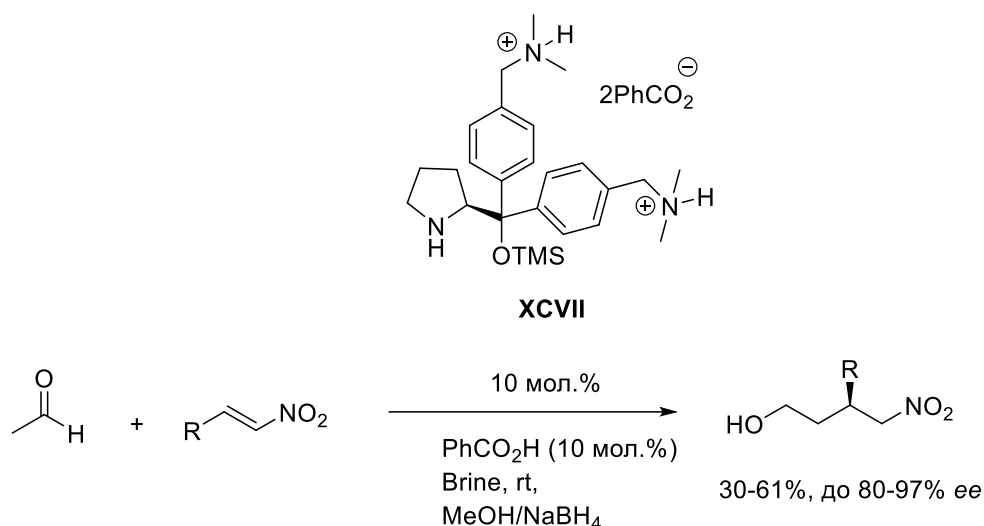
Headley с соавт. [108] успешно применили каталитическую систему **XCVII**/PhCOOH в домино реакции глутарового альдегида с нитроолефинами, включающей последовательность асимметрических реакций Михаэля и Анри. Функционализированные циклогексаны образовывались в водно-спиртовой среде в виде единственного стереоизомера высокой энантиомерной чистоты (до 99% *ee*) (Схема 63), а регенерированный катализатор можно было использовать 4 раза с той же эффективностью.

Схема 63



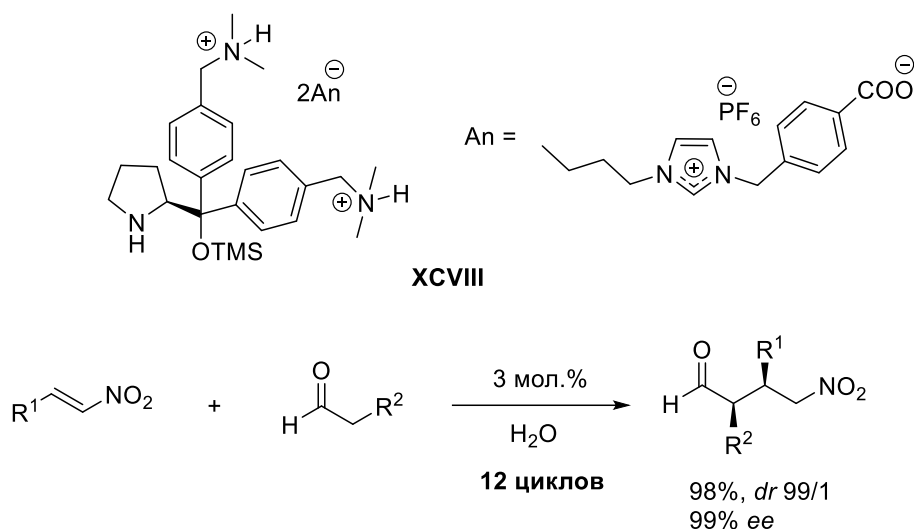
Этой же группой была осуществлена реакция асимметрического присоединения ацетальдегида к нитростиролам, катализируемая системой **XCVII**/PhCOOH в водной среде (Схема 64) [109]. Выходы аддуктов и значения энантиоселективности были относительно высоки (30-61% и 80-97% *ee*, соответственно) для широкого спектра субстратов, включая ароматические, гетероароматические и алифатические нитроалкены. К сожалению, авторы не приводят данные о регенерации каталитической системы.

Схема 64



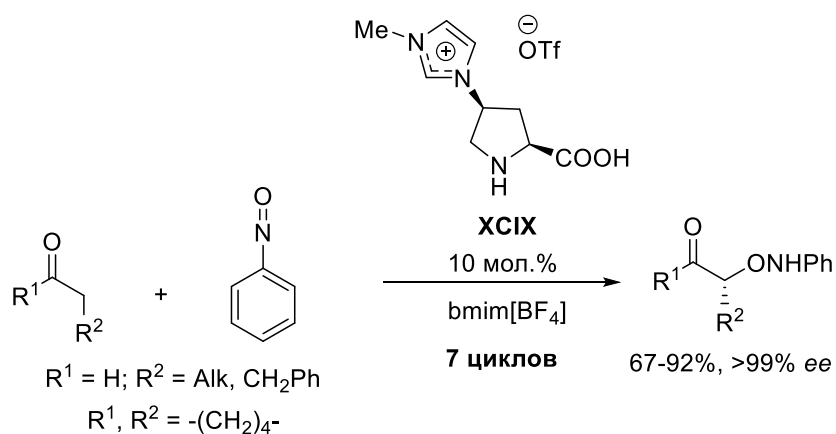
Область применения этой реакции удалось расширить, используя близкий по строению катализатор **XCVIII**, содержащий в качестве аниона аналог бензойной кислоты, модифицированный ионной группой (Схема 65) [110]. Такая модификация позволила получить широкий круг γ -нитрокарбонильных соединений из различных альдегидов и нитроолефинов с превосходной *син*-диастерео- и энантиоселективностью в водной среде. Отличительной особенностью катализатора **XCVIII** является то, что его можно использовать многократно (более 12 раз) без добавления новой порции кислоты.

Схема 65



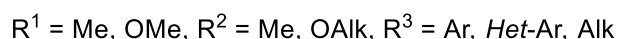
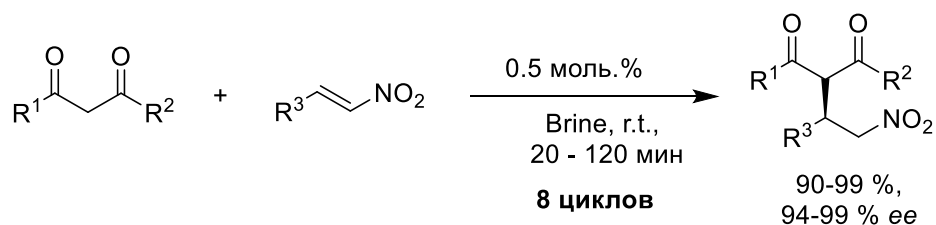
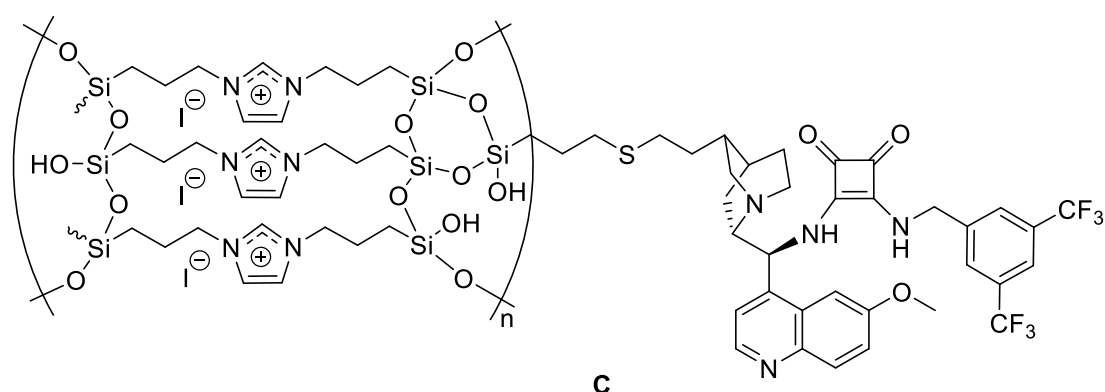
Zhu и Cheng с соавт. разработали простой и эффективный органокатализатор **XCIX**, водержащий катион метилимидазолия, напрямую связанный с пролиновым фрагментом [111]. Этот катализатор (10 мол.%) позволил провести асимметрические реакции α -аминоокисления альдегидов и кетонов под действием нитрозобензола в среде ионной жидкости *bmim*[BF₄]. Продукты α -аминоокисления образовывались в предложенных условиях с высоким выходом и энантиоселективностью до 99%. (Схема 66). Каталитическая система **XCIX**/*bmim*[BF₄] могла быть регенерирована и использована по меньшей мере в семи реакционных циклах без снижения активности и селективности.

Схема 66



Liu с соавторами [112] синтезировали гибридный органокатализатор **C**, в котором связанные между собой структурные фрагменты 9-амино-8-дезоксихинина и амида квадратной кислоты иммобилизованы на кремниевой подложке, модифицированной ионными группами (Схема 67). Гетерогенный катализатор **C**, взятый в количестве, эквивалентном содержанию в системе 0,5 мол.% каталитически активных алкалоидных и скварамидных групп, продемонстрировал высокую активность, прекрасную стереоиндукцию (94-99% *ee*) и хорошую рециклируемость (8 рециклов) в реакции асимметрического присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к α -нитроалкенам в водной среде (brine). Однако, диастереоселективность этой реакции была невысокой ($dr < 1.8 : 1$).

Схема 67



2.5. Заключение к литературному обзору

Как видно из представленного литературного обзора асимметрический органокатализ из мало известных и плохо систематизированных редких примеров за короткое время превратился в одну из наиболее перспективных областей современной органической химии. Благодаря доступности и удобству в работе, органокатализаторы стали широко применять в асимметрическом синтезе ценных хиральных соединений. Они устойчивы, что позволяет проводить многие реакции с их участием на воздухе и даже в воде. Кроме того, в отличие от металлокомплексных катализаторов, органокатализаторы не могут загрязнять продукты фармакологического назначения следами тяжелых металлов, которых в них нет.

Однако, несмотря на очевидные преимущества, органокатализ пока мало применяется в фармацевтической промышленности. Доступные хиральные амины, в частности пролин, обычно менее активны, чем комплексы металлов. Органокатализаторы, содержащие первичную и вторичную аминогруппу, склонны дезактивироваться в ходе каталитической реакции из-за необратимых побочных превращений енаминных и иминиевых интермедиатов. Третичные амины, активирующие реагенты с помощью водородных связей, как правило, более эффективны в токсичных хлорсодержащих растворителях, чем в экологичных спиртовых и водных средах. Кроме того, для отделения органокатализаторов, хорошо растворяющихся в органических растворителях, от продуктов обычно требуется хроматография, что не технологично.

Многие из этих проблем могут быть решены путем иммобилизации базовых органокаталитических структур (производных α -аминокислот, алкалоидов, неприродных хиральных аминов и диаминов и др.) на гетерогенные подложки или ионные материалы. Такая модификация существенно уменьшает растворимость катализатора в реакционной массе и

облегчает его регенерацию. При этом, появляется возможность регулировать их физико-химические свойства, адаптируя их к конкретным каталитическим процессам.

В литературном обзоре рассмотрены наиболее эффективные методы иммобилизации хиральных аминокатализаторов на органических полимерах, прежде всего полистироле и его сополимерах, а также на неорганических матрицах, таких как силикагель, наночастицы нетоксичных металлов и их оксидов. В целом необходимо отметить, что, несмотря на определенные успехи в этих областях, использование указанных методов по-прежнему сопряжено с рядом проблем. Так, катализаторы, прикрепленные к органическим полимерам спейсерными группами, содержат мало активных центров. Иммобилизация с помощью реакций сополимеризации требует дополнительных стадий модификации исходных мономеров, что значительно усложняет их синтеза. Кроме того, возникают проблемы аналитического контроля состава и строения сополимеров и воспроизводимости получаемых результатов. Порой один и тот же катализатор, нанесенный на одинаковый полимер различными способами, обладает разными свойствами в промотируемых им реакциях.

Иммобилизация органокатализаторов на силикагелях различной пористости осложняется недостаточной гидролитической устойчивостью связи $-Si-O-$, склонной к расщеплению под действие влаги. Кроме того, поверхность силикагеля активно сорбирует промежуточные и побочные продукты органокаталитических реакций, что может приводить к быстрой деградации каталитической системы.

Недостатком органокатализаторов, прикрепленных к наночастицам металлов, и их оксидов, в том числе обладающих магнитными свойствами, является то, что даже при незначительном изменении условий (давления, температуры, кислотности и влажности среды и др.) эти частицы могут необратимо коагулировать с образованием агломератов, каталитические

свойства которых отличаются от свойств исходного образца. Результатом может быть низкая воспроизводимость результатов каталитических опытов.

Перспективным способом повышения устойчивости и рециклируемости органокализаторов в асимметрических реакциях является введение в их состав ионных групп в виде кватернизованных или протонированных азотсодержащих гетероциклов, в частности имидазола, пиридина, хинолина и пиперидина. Такие соединения, как правило, стабильны и доступны в несколько простых синтетических стадий. Их легко анализировать, используя стандартное спектроскопическое и спектрометрическое оборудование (ЯМР, HRMS, ИК и др.). К тому же варьируя структуру катиона/аниона и природу вспомогательных фрагментов, можно управлять каталитическими свойствами модифицированных соединений, делая их оптимальными для конкретных каталитических процессов в различных средах, в том числе и в воде [113]. Кроме того, такой подход позволяет направленно создавать катализаторы, которые легко регенерировать и можно использовать многократно, минимизируя таким образом их требуемое количество.

Первые данные о ковалентной иммобилизации органокализаторов при помощи ионных фрагментов были опубликованы за рубежом в процессе проведения настоящего диссертационного исследования (см. раздел 2.4 литературного обзора). Систематические исследования в области асимметрического органокатализа в России ранее не проводились.

3. Разработка новых методологий синтеза иммобилизованных аминокатализаторов и их применение в асимметрическом катализе (Обсуждение результатов)

Исследования в рамках диссертационной работы проводились по двум основным направлениям. Первое направление связано с разработкой эффективных методов получения органо катализаторов 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.

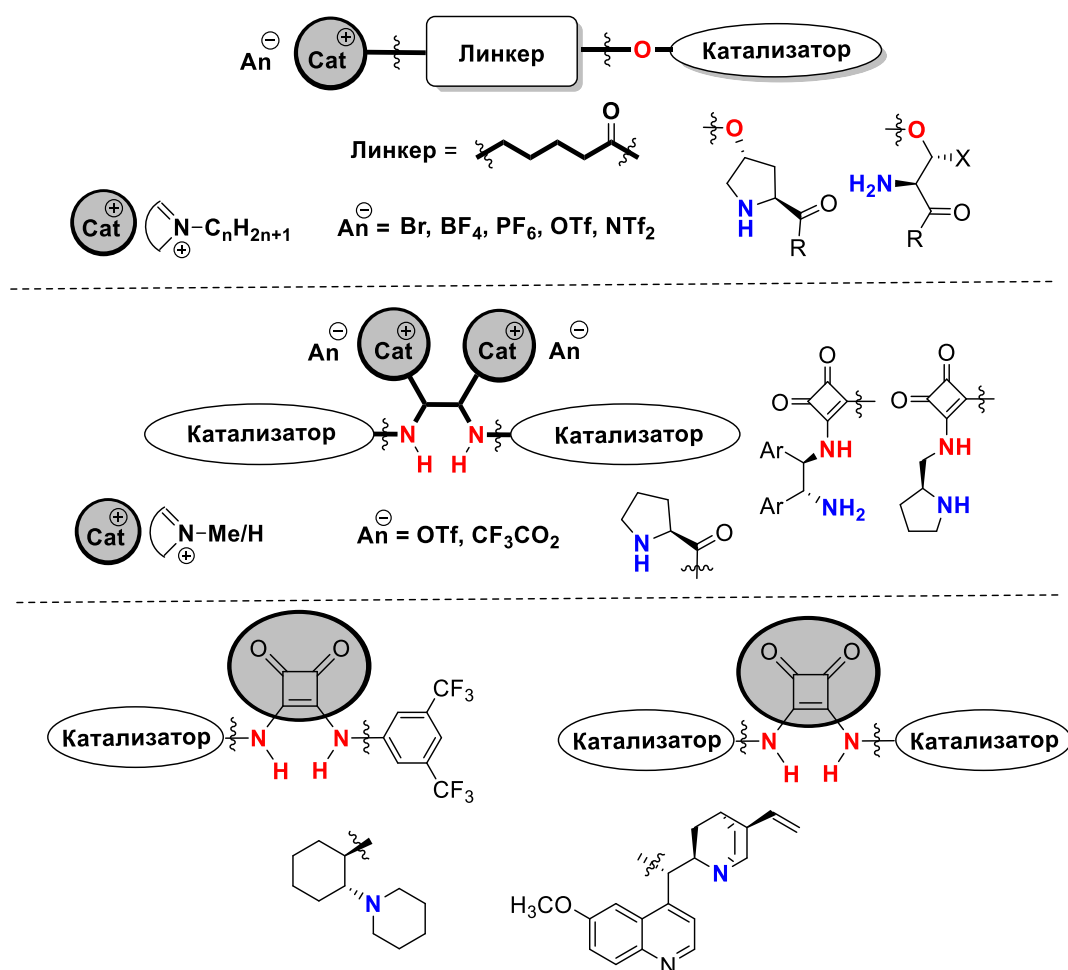
Вторым не менее важным направлением стало применение разработанных каталитических систем для осуществления энантиоселективных реакций, приводящих к практически ценным хиральным лекарствам и их аналогам в энантимерно чистом виде. В рамках этого направления проводилась также пост-модификация продуктов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

3.1. Иммобилизованные органо катализаторы на основе α -аминокислот

Для иммобилизации органо катализаторов мы предложили три альтернативных подхода: ковалентное связывание органо катализатора и ионного фрагмента при помощи линкера на основе 5-бромвалериановой кислоты, инкорпорирование ионного фрагмента напрямую в структуру катализатора и нековалентная иммобилизация аминоквараминов. 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

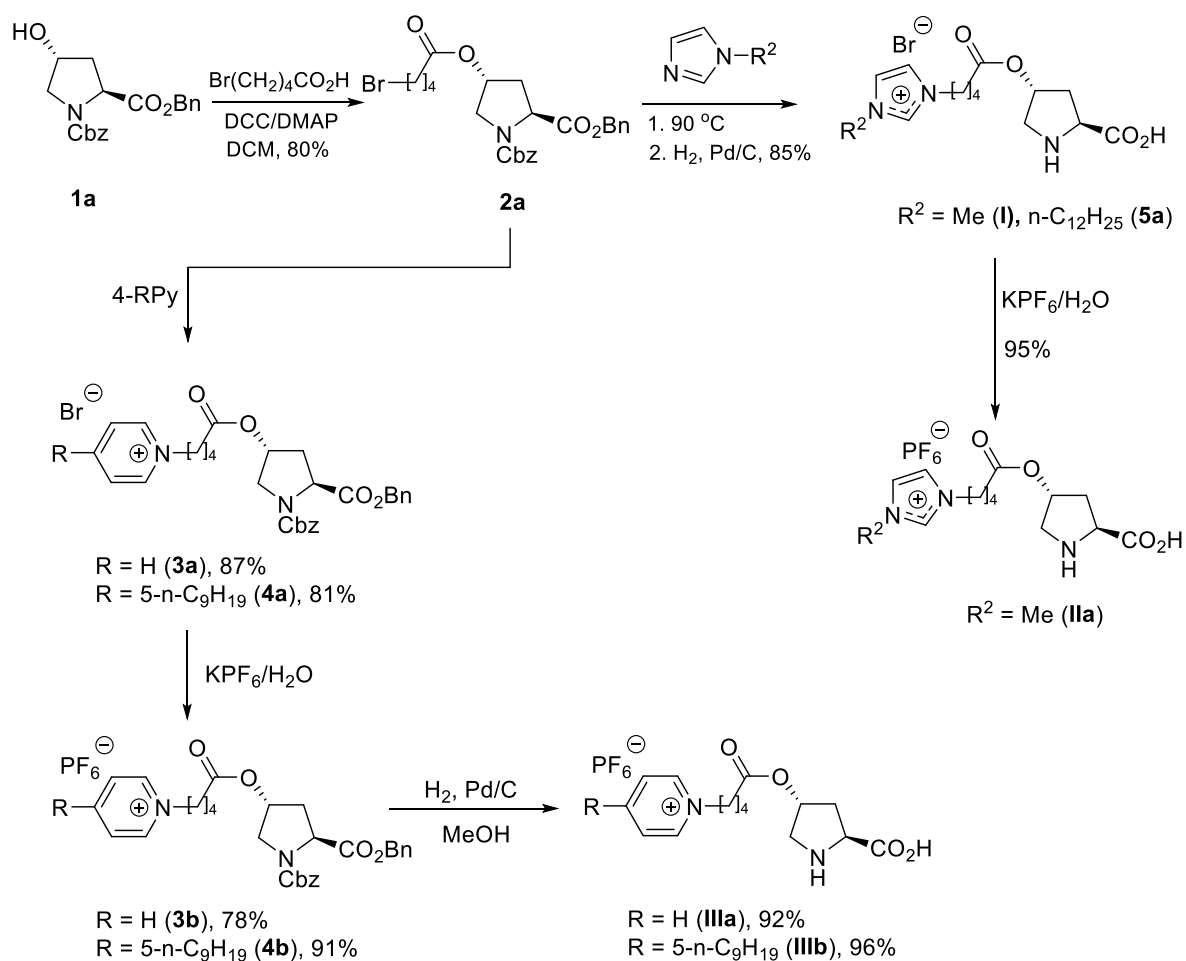


3.1.1. Синтез новых хиральных органокатализаторов

Мы впервые синтезировали пролинсодержащие амфифильные соли имидазолия **I**, **II** (Схемы 1,2) и пиридиния **III** (Схема 1) с гидрофильным (Br⁻,

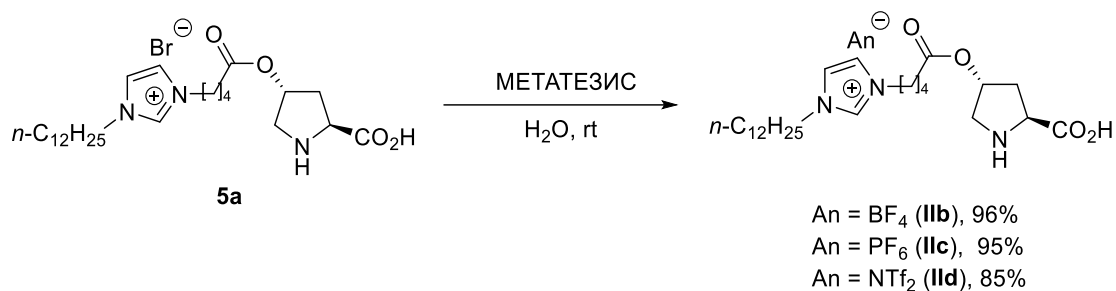
BF_4^-) и гидрофобными (PF_6^- , NTf_2^-) анионами [114,115]. Схема синтеза включала этерификацию N-Cbz, O-Bn-защищенного *транс*-(4*R*)-гидрокси-(2*S*)-пролина **2a** 5-бромпентановой кислотой под действием системы DCC/DMAP (кат) и взаимодействие образующегося бромэфира **1b** с соответствующим гетероциклом. Полученные соединения (**3b**, **4b**) превращали в целевые продукты **I–III** с помощью реакций гидрогенолиза (H_2 , Pd/C) предшествующих в синтезе продуктов и замены аниона в **3a**, **4a**, **5a**, **I**. Синтезированные аминокислоты **I–III** имели различную растворимость в воде: они хорошо растворялись в ней, 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 длинноцепные алкильные группы и гидрофобные анионы (соединения **IIc,d** и **IIIb**).

Схема 1



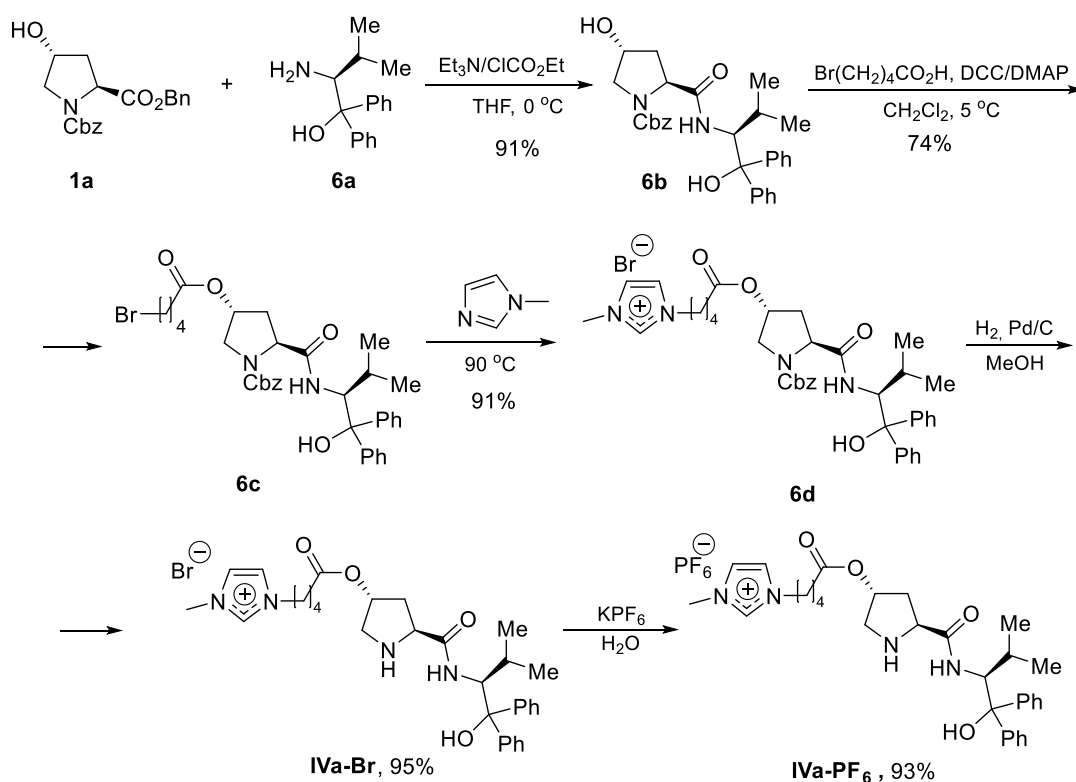
Катализаторы **IIb-d** были получены из бромида **5a** путём метатезиса аниона на тетрафторборат (**IIb**), гексафторфосфат (**IIc**), бис(трифторметансульфонил)имид (**IIд**), соответственно.

Схема 2



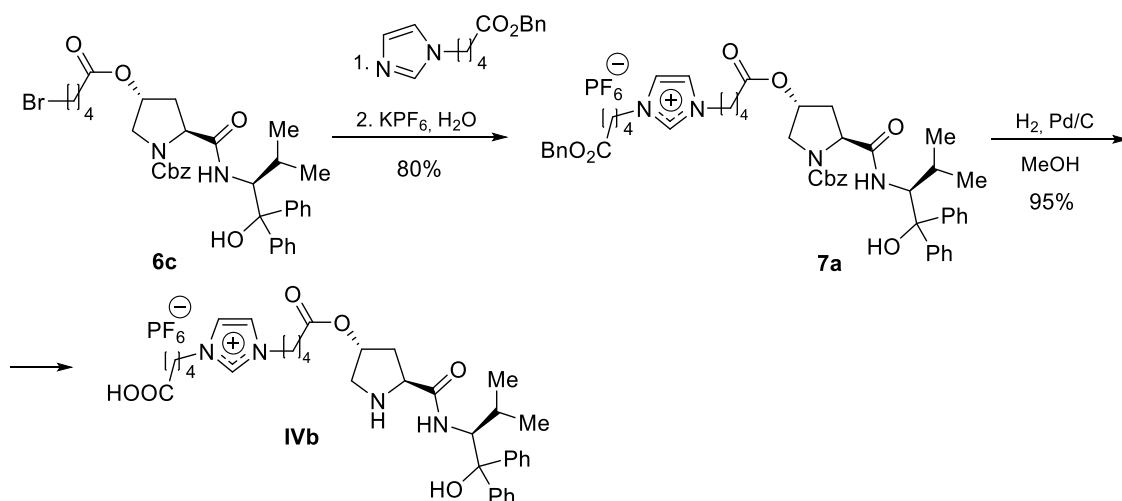
Мы синтезировали гибридные катализаторы **IVa,b** содержащие фрагмент аминок спирта - (*S*)-дифенилвалинола, и дипептида **V**, модифицированные ионными группами (Схемы 3-5) по аналогии с описанными выше процессами [116]. Функциональные фрагменты на атоме азота амидной группы играли одновременно роль защитной группы и стереоиндуктора.

Схема 3



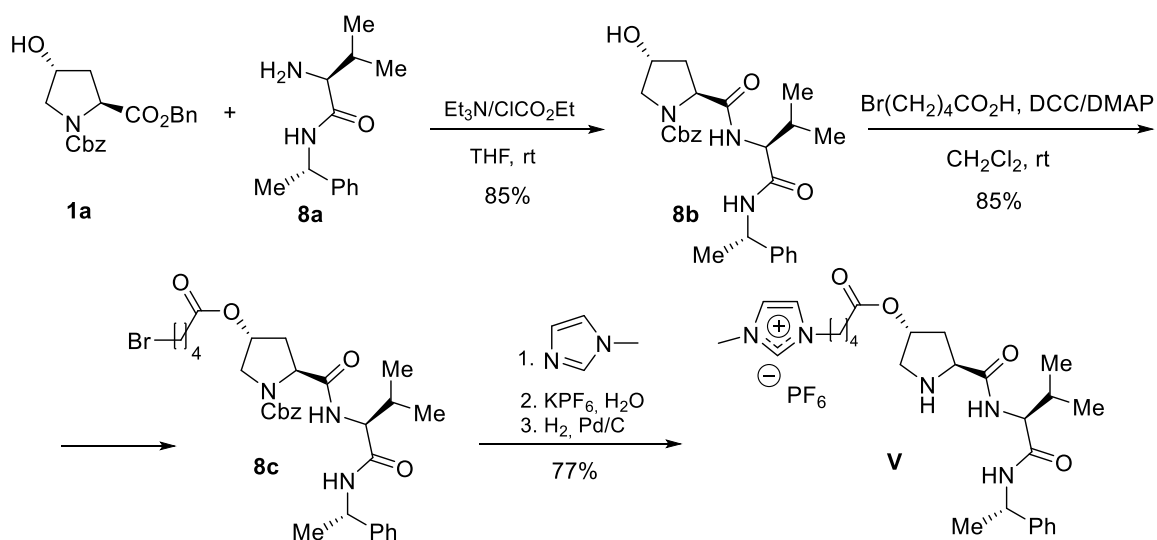
Аналогично был синтезирован органокатализатор **IVb** с модифицированной ионной группой путём последовательного присоединения гетероциклического фрагмента, замены аниона и гетерогенного гидрогенолиза бензилоксикарбаматной группы [117].

Схема 4



Катализатор **V** был синтезирован в 3 синтетические стадии [118], включающие в себя образование дипептида **8b**, состоящего из N-Cbz, O-Bn-защищенного *транс*-(4*R*)-гидрокси-(*S*)-пролина **1a** и амида на основе (*S*)-валина **8a**. Полученное соединение вводили в реакцию этерификации с 5-бромпентановой кислотой, бромэфир **8c** вступал в ряд последовательных реакций с получением **V** (Схема 5).

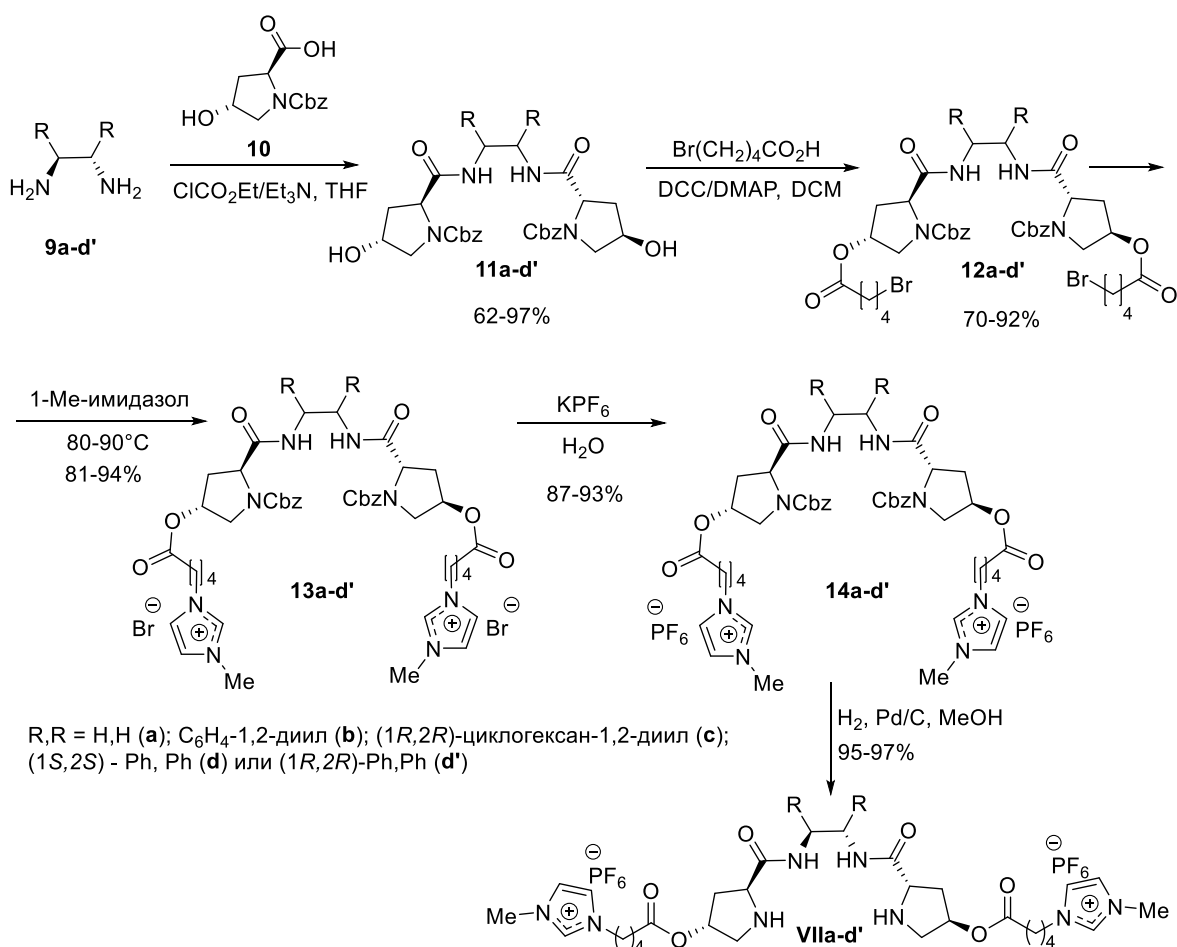
Схема 5



Неиммобилизованный аналог катализаторов **IV**, представляющий собой амид (*S*)-пролина и (*S*)-дифенилвалинола **VI** был получен по литературному методу [119].

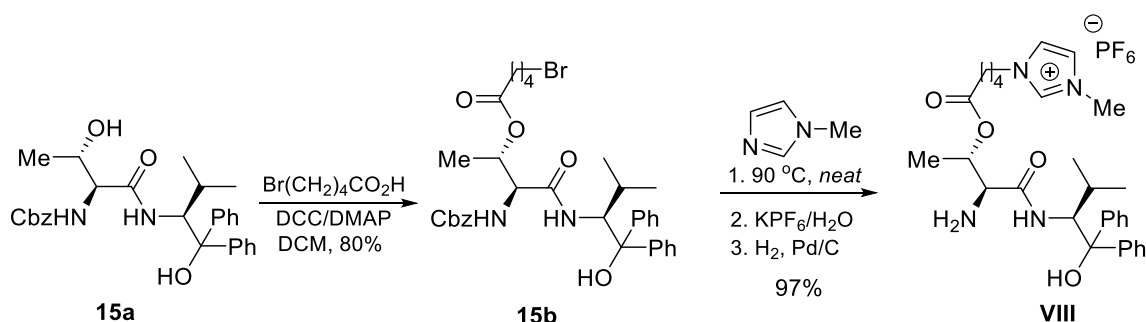
Был осуществлен синтез C_2 -симметричных катализаторов **VIIa-d'** (Схема б) [120, 121]. Диамины **9a-d'** реагировали с *N*-Cbz-гидроксипролином **10**, карбоксильная группа которого была предварительно активирована с помощью этилхлорформиата, с получением бисамидов **11a-d'**, которые при взаимодействии с 5-бромэтановой кислотой давали бромэфиры **12a-d'**. Полученные соединения реагировали с 1-метилимидазолом, в полученных гетероциклических производных **13a-d'** производили замену аниона на гексафторфосфат. Целевые продукты **VIIa-d'** получали из **14a-d'** гидрогенолизом при помощи Pd/C в метаноле.

Схема 6



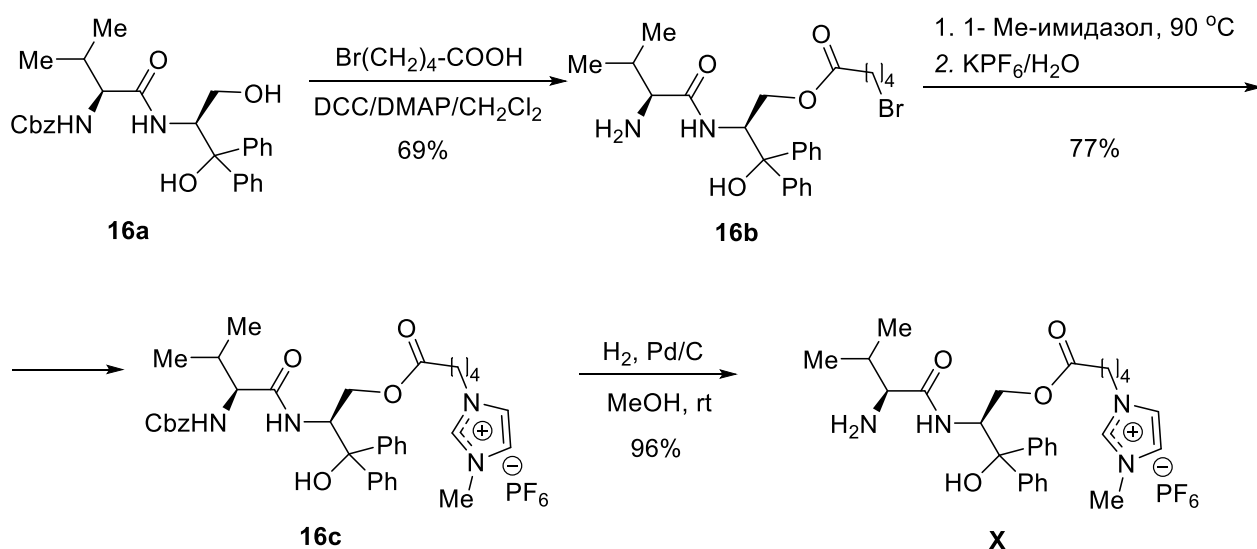
Синтез иммобилизованного амида треонина **VIII** (Схема 7), содержащего фрагмент дифенилвалинола и ионную группу производили с использованием N-Cbz-амида **15a** [122]. Этерифицировали амид **15a** 5-бромпентановой кислотой с образованием бромэфира **15b**, который в ходе последовательных реакций взаимодействия с метилимидазолом, замены аниона и удаления защитной группы превращался в целевой катализатор (2*S*,3*R*)-**VIII**. Превращение соединения **VIII** в побочный продукт **IX** рассмотрено в главе 3.1.5.

Схема 7



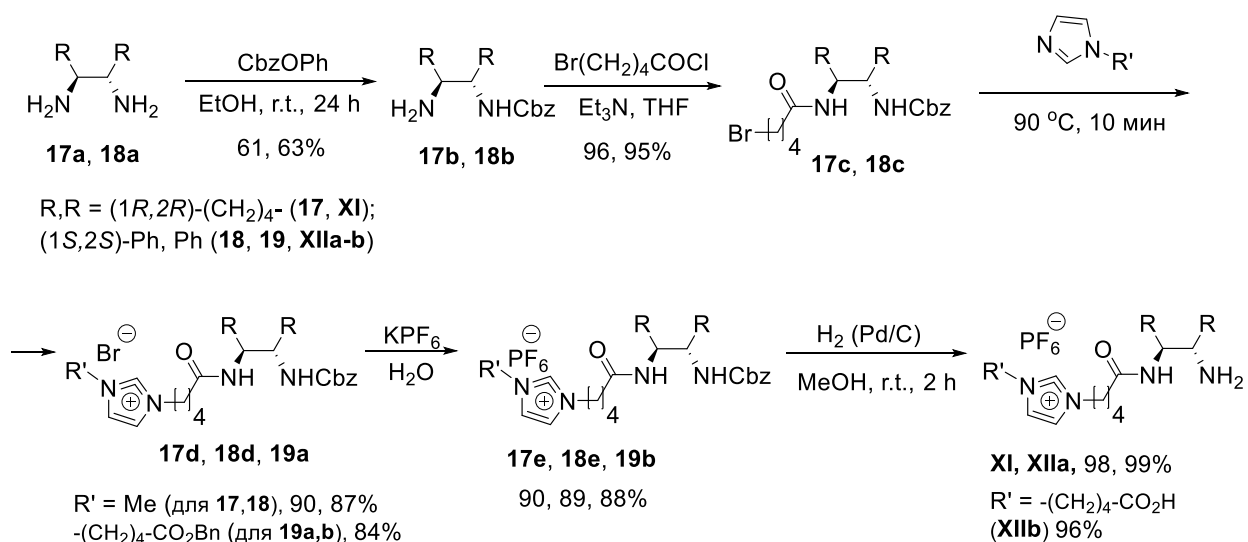
Органокатализатор **X** на основе (*S*)-валина был получен аналогично катализатору **VIII** в три стадии (Схема 8) [123].

Схема 8



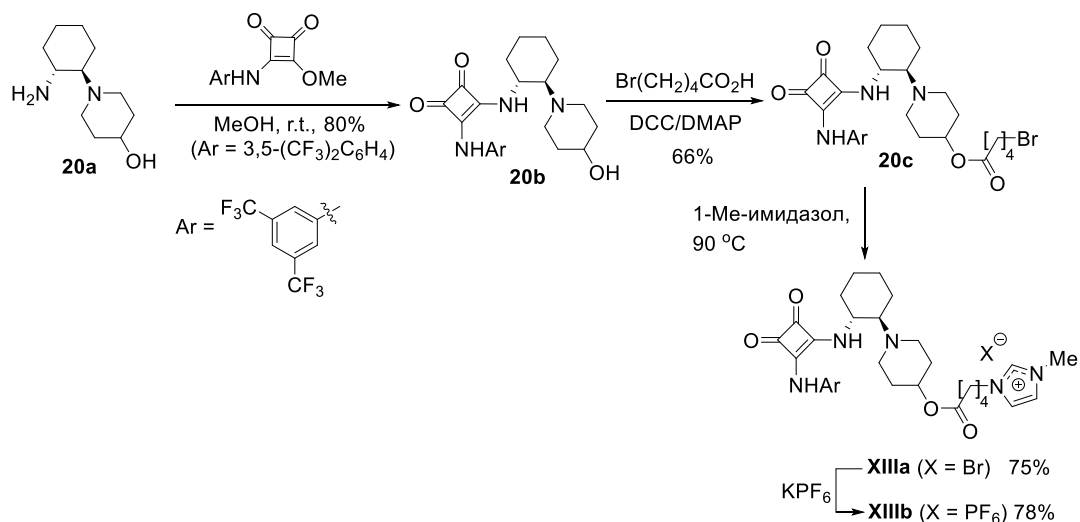
Ряд производных C_1 -симметричных первичных диаминов **XI**, **XIIa-b** был синтезирован в несколько синтетических стадий из энантиомерно чистых 1,2-диаминов (*транс*-1,2-диаминоциклогексана и 1,2-дифенилдиаминоэтана) (Схема 9). Ключевая стадия синтеза включала селективную защиту одной из двух аминогрупп с помощью *O*-бензил-*O'*-фенил карбоната (**Z**₁) – реагента, полученного из коммерчески доступного карбобензилокси-хлорида (**Z**), образуются при этом **17b**, **18b**. Бис-*Cbz*-аддукты при этом практически не образуются из-за меньшей электрофильности реагента **Z**₁ по сравнению с обычно используемым реагентом **Z**. Бромэфиры **17c**, **18c**, полученные путём этерификации с 5-бромпентановой кислотой, далее реагировали с производными имидазола, с образованием бромидов **17d**, **18d**, **19a**, далее производили замену аниона на гексафторфосфат **17e**, **18e**, **19b**. Депротекцию осуществляли путём гидрогенолиза (H_2 , Pd/C) в метаноле [124, 125].

Схема 9



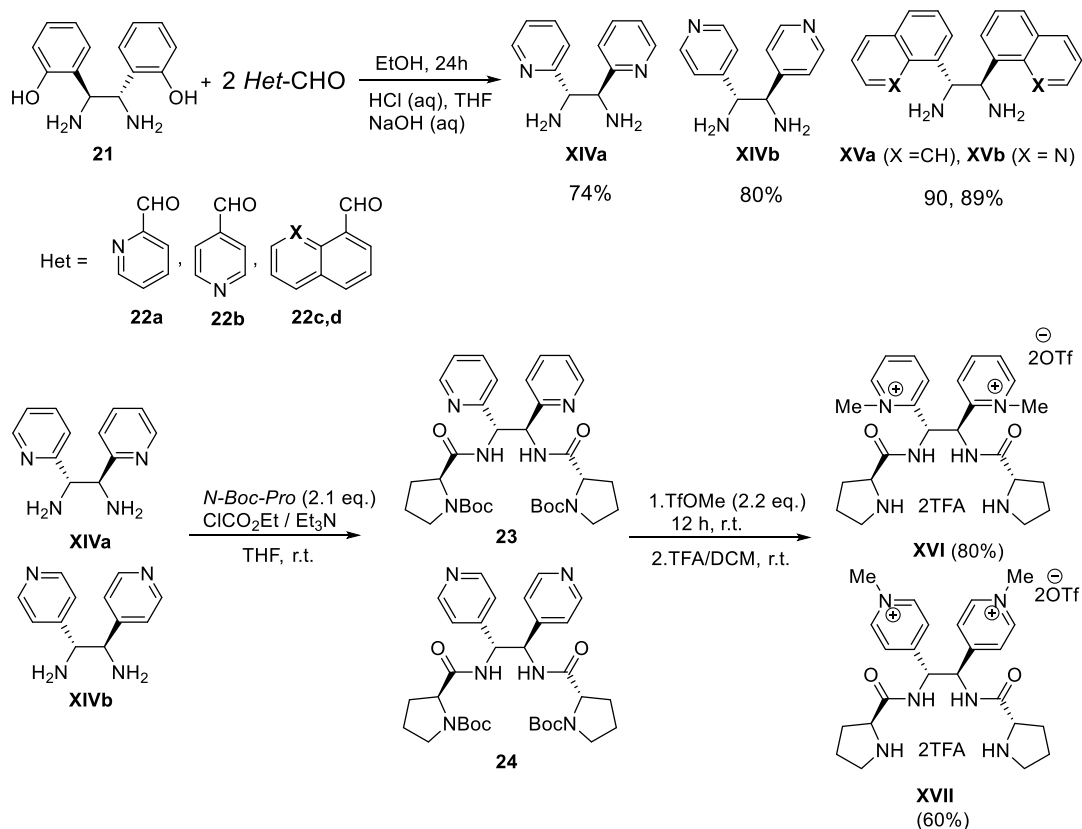
Катализаторы **XIIIa,b** (Схема 10) были синтезированы из энантиомерно чистого производного *транс*-1,2-диаминоциклогексана **20a** взаимодействием с производным квадратной кислоты. Целевой **XIIIa** получали через бромэфир **20c**. Катализатор **XIIIb** образовывался в реакции бромиды **XIIIa** с водным раствором гексафторфосфата калия [126].

Схема 10



Энантимерно чистые диамины **XIV** и **XV**, содержащие фрагменты пиридина и хинолина, были синтезированы из (1*S*,2*S*)- или (1*R*,2*R*)-бис-(2-гидроксифенил)этандиамина **21** и соответствующих гетероарилкарбальдегидов **22a-c** с помощью диаза-перегруппировки Коупа (Схема 11) [127-133].

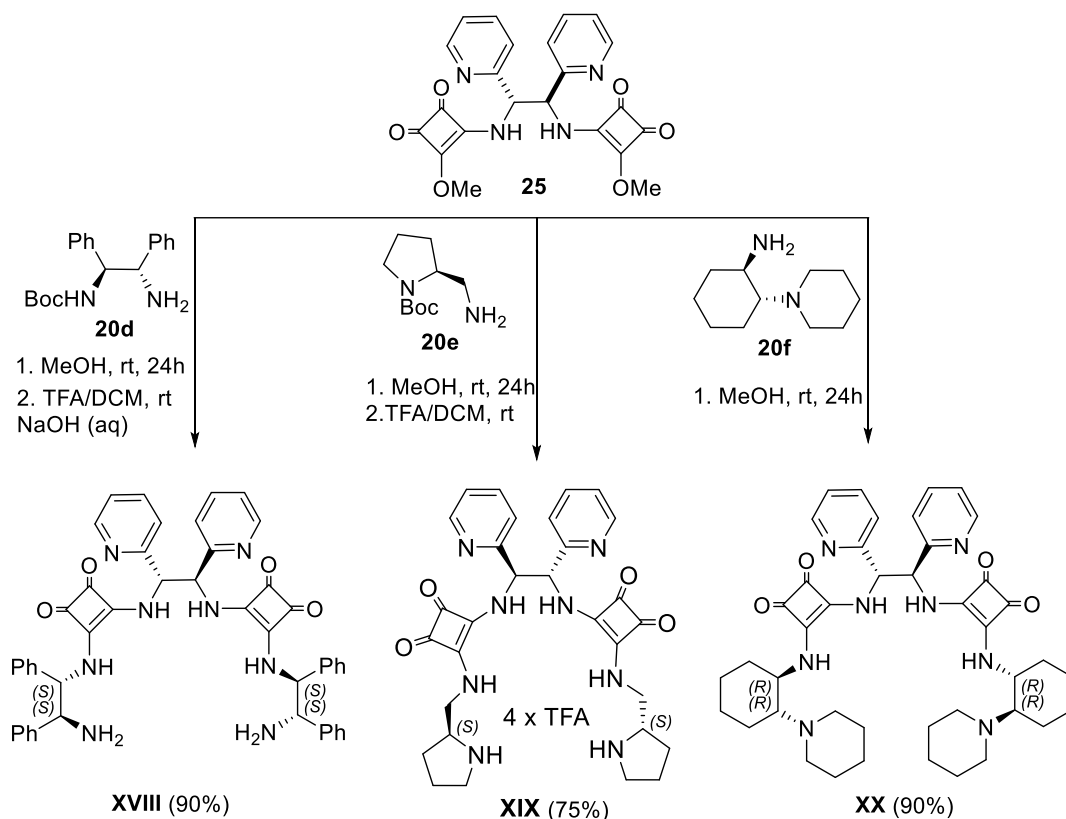
Схема 11



Полученные производные 2-пиридина **XIVa** и 4-пиридина **XIVb** были превращены в соответствующие *бис*-гетероарил-пролинамиды **XVI** и **XVII** с помощью реакций амидирования, *N*-метилирования и депротекции защитной группы [134,135].

На основе скварамидов (1*S*,2*S*)- или (1*R*,2*R*)-2-пиридил-1,2-диаминоэтанов **25** 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 возможные энанти- и диастереоизомерные формы указанных соединений. [136-138] (Схема 12).

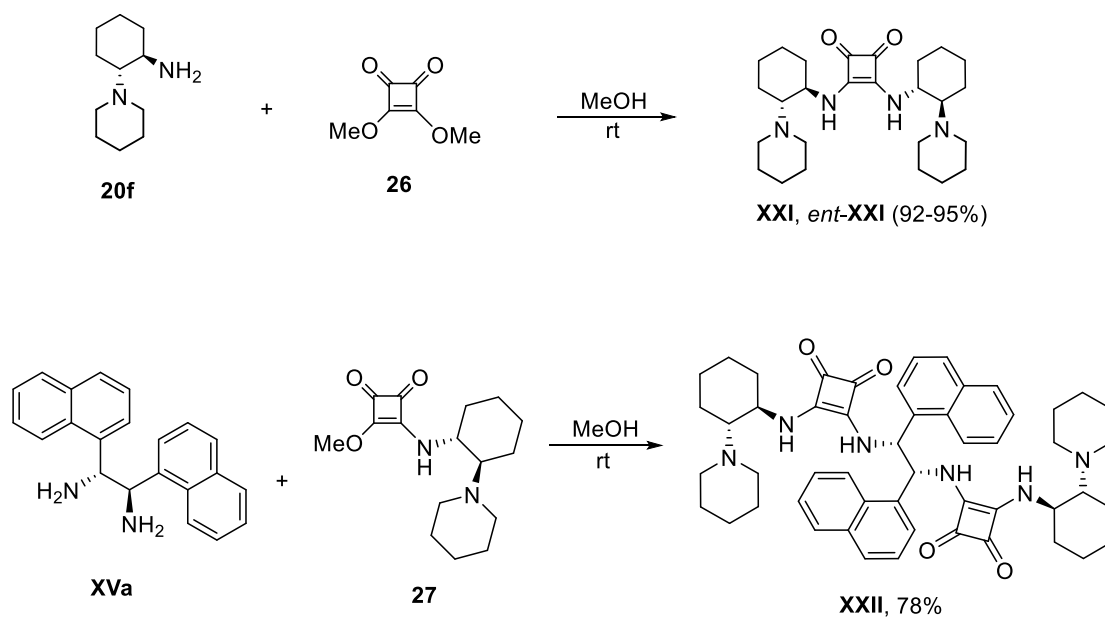
Схема 12



Третичные диамины **XXI** и *ent*-**XXI** (Схема 13), содержащие диаמידный линкер, были получены нами в одну синтетическую стадию из доступных (1*R*,2*R*)- или (1*S*,2*S*)-1,2-диаминоциклогексанов **20f** путём взаимодействия с

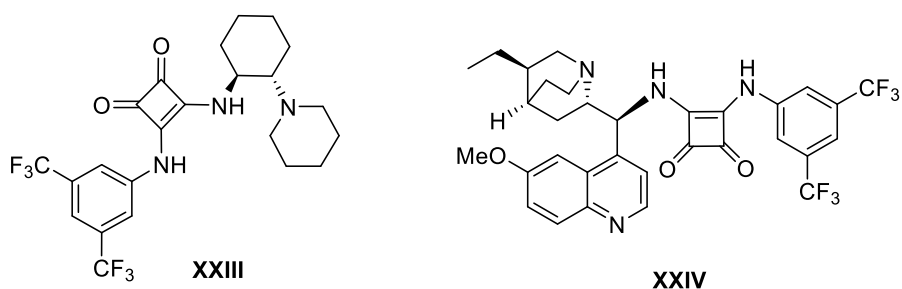
диметилловым эфиром квадратной кислоты **26** в метаноле [139]. Аналогично с использованием дихинолилдиаминоэтана **XVa** и амидоэфира **27** был получен более стерически затрудненный C_2 -симметричный органокатализатор **XXII** [140].

Схема 13



Применяемые в работе ранее известные органокатализаторы на основе 1,2-диаминоциклогексана **XXIII** и природного алкалоида – хинина **XXIV** (Рис. 2) были получены по литературным методикам [141-142].

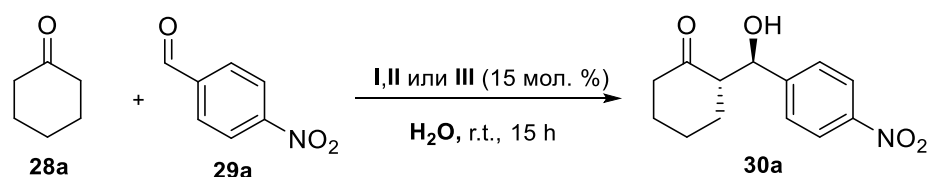
Рисунок 2.



3.1.2. 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 **28a** и 4-нитробензальдегидом **29a** 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*) (Таблица 1).

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



№	Катализатор	Выход, 3a , % (цикл)	<i>dr</i> 30a , <i>анти/син</i>	<i>ee</i> , <i>анти</i> 30a , %
1	I	нр	-	-
2	IIa,b	нр	-	-
3	IIIa	нр	-	-
4	IIc	98-99 (1-8)	97/3	99
5	IId	99-58 (1-3)	98/2	99
6	IIIb	98-94 (1-8)	97/3	99

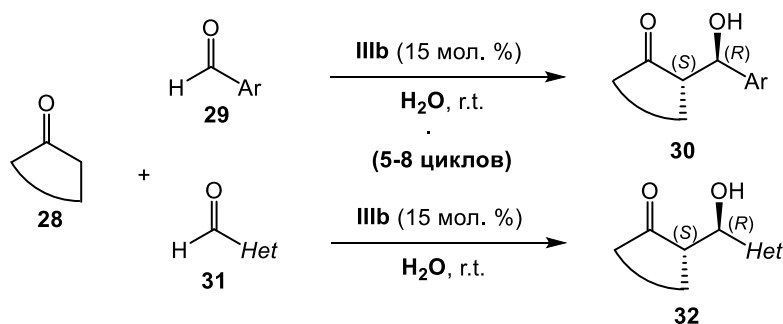
нр-нет реакции.

Критерием выбора наилучших катализаторов явилась их способность к регенерации. После реакции продукт **30a** экстрагировали диэтиловым эфиром,

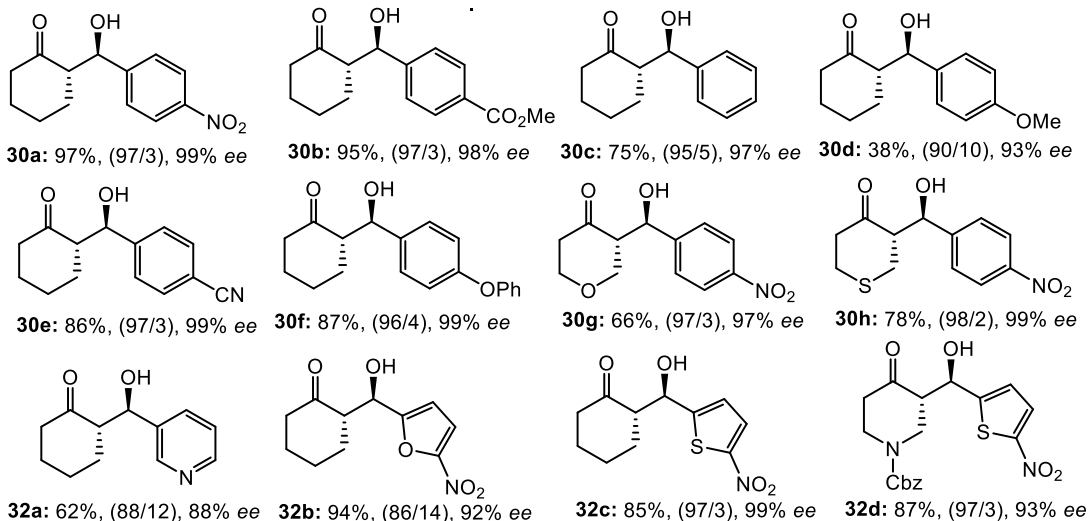
к оставшейся суспензии катализатора в воде добавляли исходные реагенты и проводили реакцию вновь. Гексафторфосфаты **IIIc** и **IIIb** сохраняли каталитические свойства в восьми таких циклах, а более липофильный бис(трифлилимид) **IIIa** терял активность уже в 3-ем цикле, вероятно, из-за его «вымывания» в органический раствор при экстракции продукта.

В присутствии органокализатора **IIIb** различные циклические кетоны **28** (циклогексанон, циклопентанон, тетрагидротиопиран-4-он и др.) взаимодействуют с ароматическими **29** и гетероароматическим альдегидами **31**, давая соответствующие *анти*-альдоли **30,32** с высокой диастереоселективностью (*анти/син* до 98/2) и энантиомерной чистотой *анти*-изомера (до 99% *ee*). Предложенный подход открывает простой и эффективный путь получения энантиомерно обогащенных соединений в ряду указанных гетероциклов [143, 144].

Схема 14



Примеры соединений **30a-h**, **32a-d**

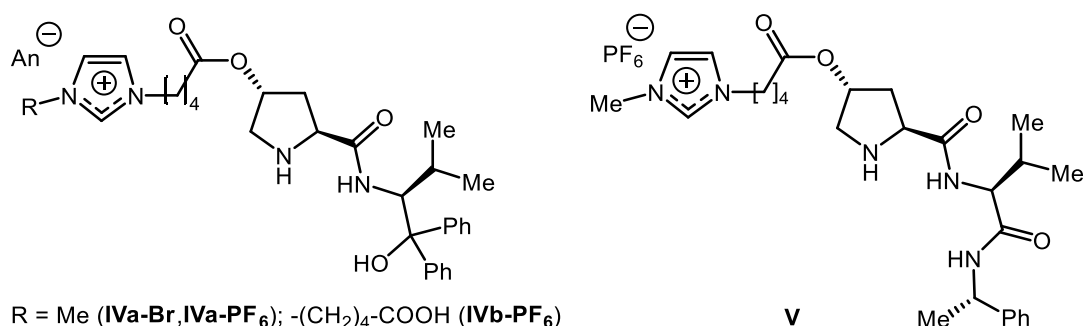


Абсолютная (1*R*,2*S*)-конфигурация известных альдолей **30,32** устанавливалась на основании сравнения их углов оптического вращения с литературными данными. Новым продуктам конфигурация приписывалась по аналогии. Как и в модельной реакции, катализатор **IIIb** мог быть регенерирован пять-восемь раз без уменьшения его активности и селективности.

3.1.3. Каталитические свойства иммобилизованных амидов пролина

Еще более эффективными органокатализаторами оказались амиды [145-150] (*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 [148] (Рис 2).

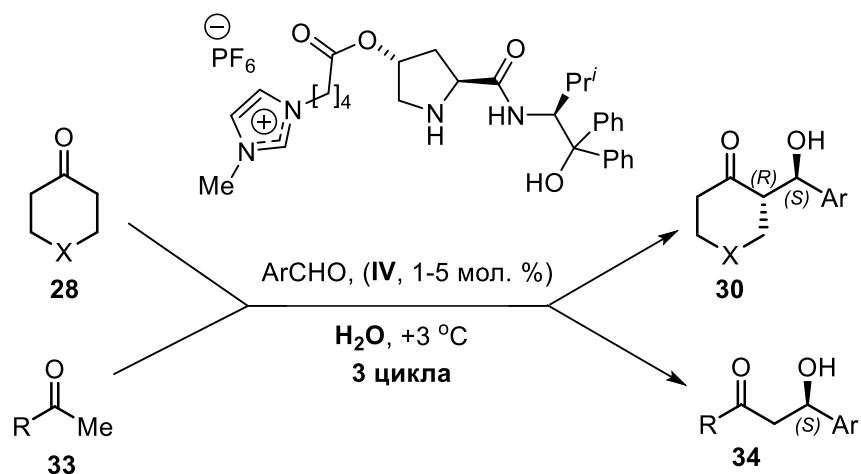
Рисунок 2



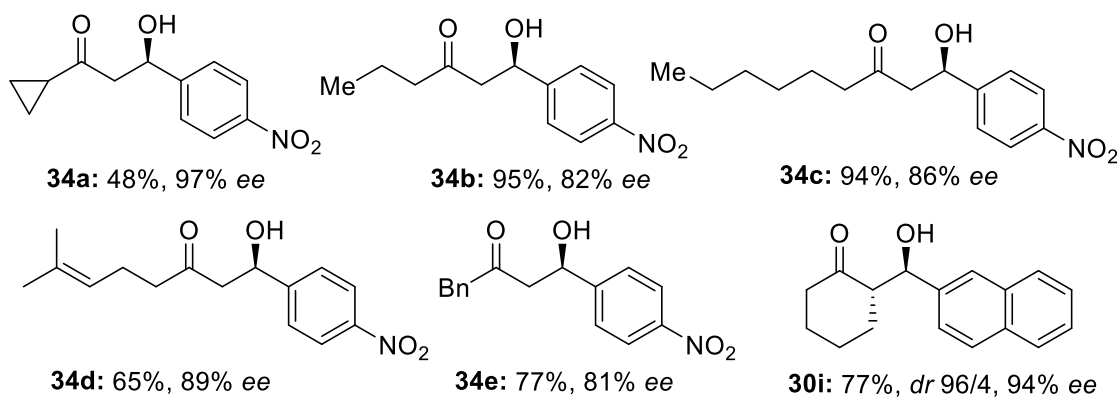
Оказалось, что и здесь гидрофобный гексафторфосфат **IVa-PF₆** был значительно активнее и селективнее бромида **IVa-Br**, что позволило вести реакции в воде при пониженной температуре (3 °C), в присутствии минимального количества катализатора (1.0 мол. %). В этих условиях как циклические **28**, так и линейные кетоны **33** давали с альдегидами хиральные альдоли **30, 34** с отличной диастерео- и энантиоселективностью (Схема 15), хотя конверсия уменьшалась уже после третьей регенерации катализатора из-за его постепенного вымывания в органическую фазу при экстракции продукта. 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 [149].

Схема 15



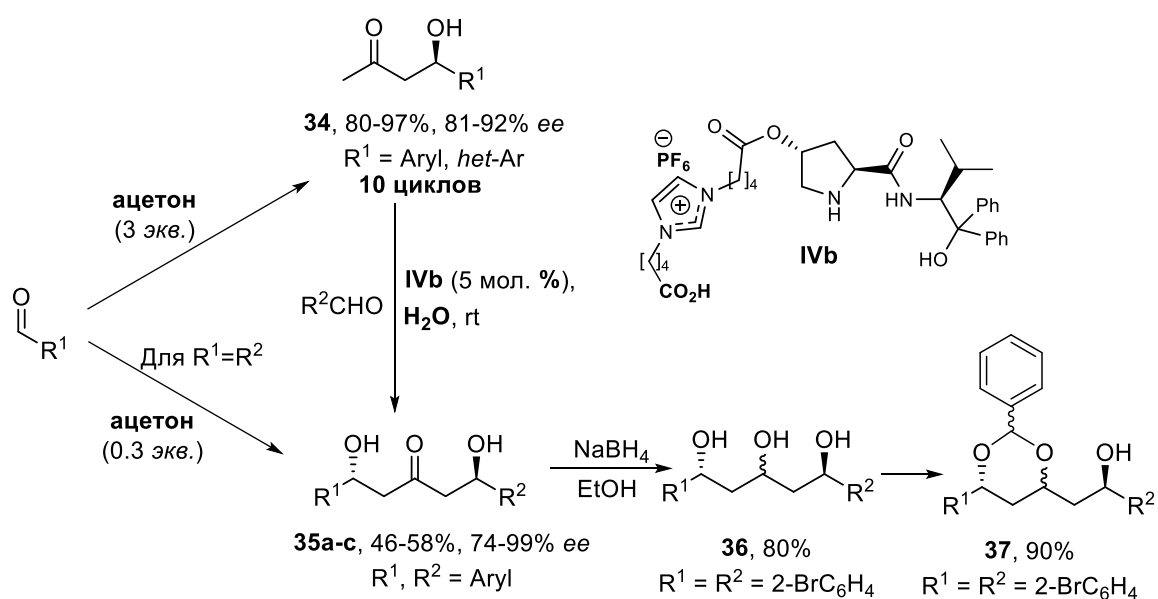
Примеры альделей 30,34



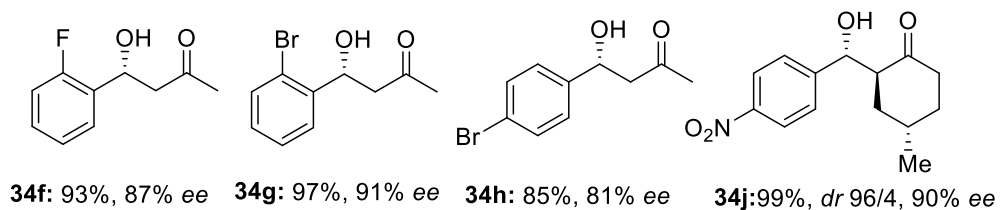
Чтобы повысить гидрофильность катализатора **IVa-PF₆**, мы ввели в него периферийную карбоксильную группу в качестве «якоря», удерживающего гетерогенный катализатор на поверхности водной фазы при экстракции продукта. Действительно, модифицированный таким образом амид **IVb** был гораздо эффективнее даже в реакциях с таким малоактивным водорастворимым субстратом, как ацетон, и мог быть рециклизован в них не менее 10 раз (Схема 16). Более того, мы впервые обнаружили, что в реакциях ацетона с избытком

альдегида селективно образуются *бис*-альдоли **35a-c**, которые ранее получали лишь в безводной среде [151]. Продукт **35a** ($R^1, R^2 = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$) был восстановлен в ценный для фармакологии триол **36** и получено его бензилиденное производное **37**.

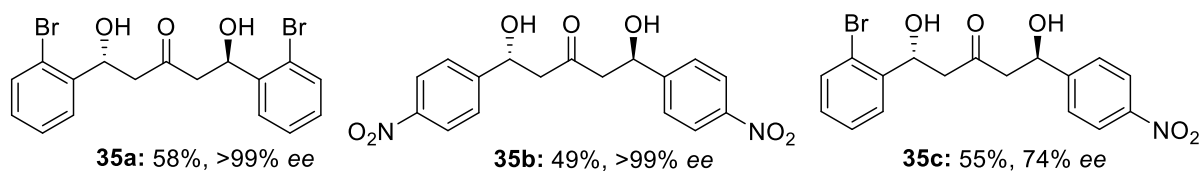
Схема 16



Примеры альдолей **34**

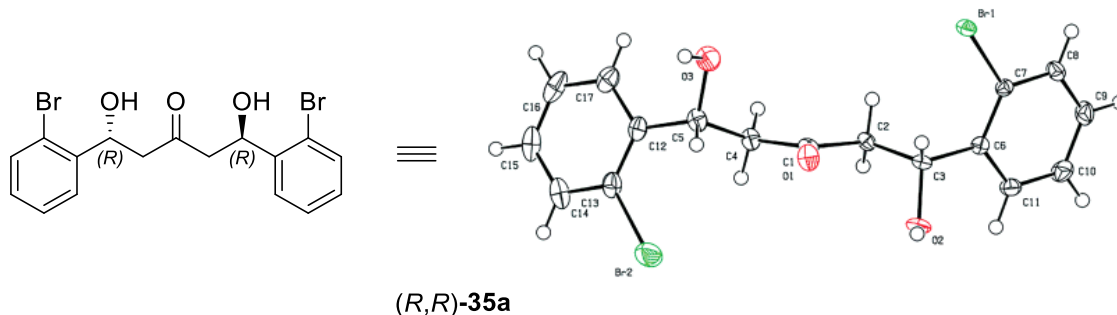


Примеры бис-альдолей **35a-c**



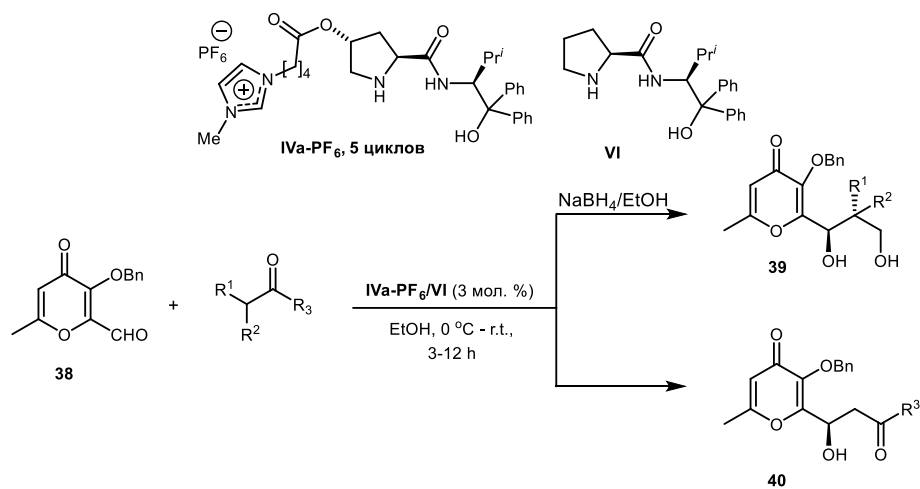
Абсолютная (1*R*,5*R*)-конфигурация бис-альдоля **35a** была определена методом PCA (Рис. 3).

Рисунок 3

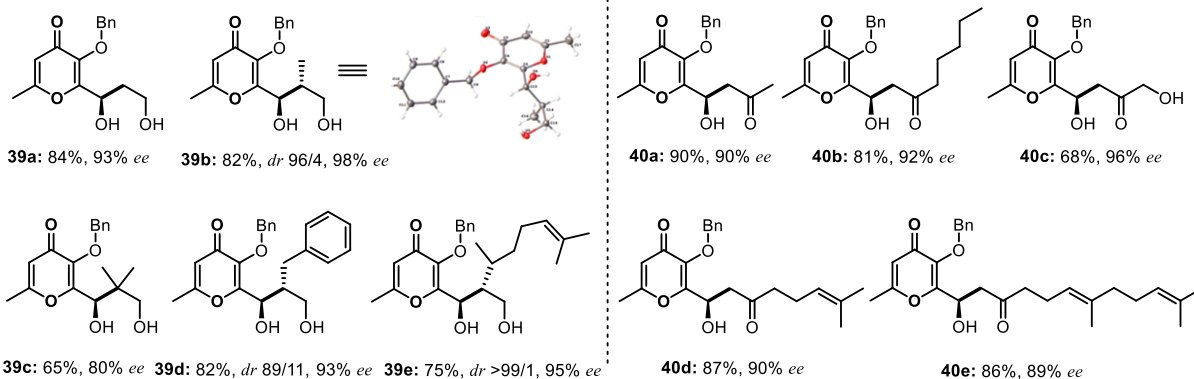


Под действием амида **VI** весьма эффективно протекают альдольные реакции между производными алломальтола **38** и алифатическими альдегидами и/или кетонами (Схема 17).

Схема 17

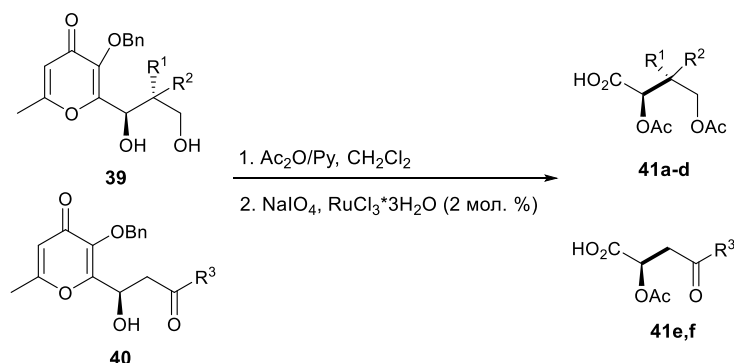


Примеры продуктов 39,40

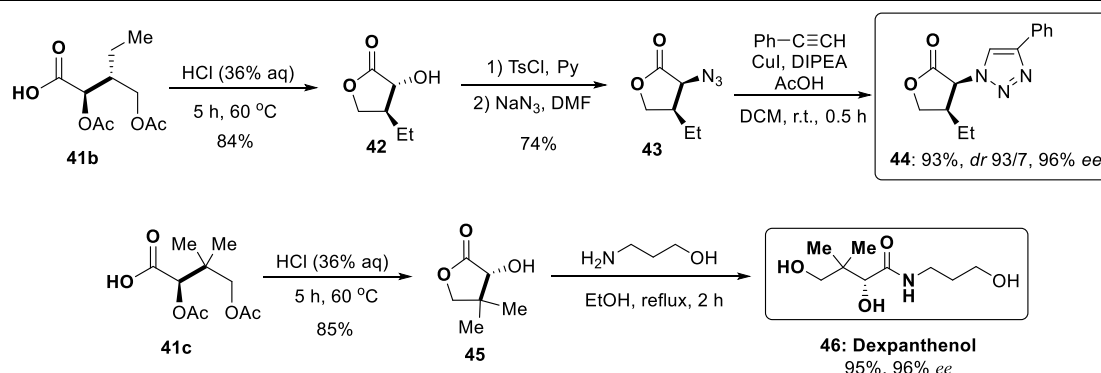
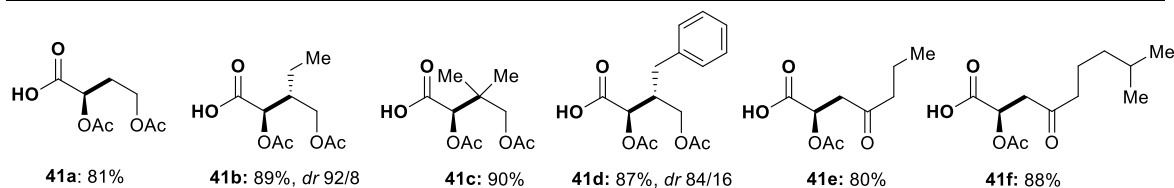


Продукты альдольных реакций с альдегидами выделяли после восстановления до соответствующих 1,3-диолов **39** под действием NaBH_4 в этаноле при комнатной температуре. β -Гидроксикетоны **40** выделяли в неизменном виде. Абсолютная конфигурация продуктов **39** и **40** определена методом РСА. Катализатор **IVa-PF₆** (иммобилизованный аналог катализатора **VI**) легко отделялся от продуктов и мог быть введен в реакцию многократно (5-6 раз) без снижения ее селективности. Полученные таким образом соединения **39** и **40** с высокой энантиомерной (до 98% *ee*) и диастереомерной чистотой (*dr* до 99/1) были без рацемизации превращены в функционально замещенные карбоновые кислоты **41** 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.%) [152-156].

Схема 18



Производные карбоновых кислот 41-46



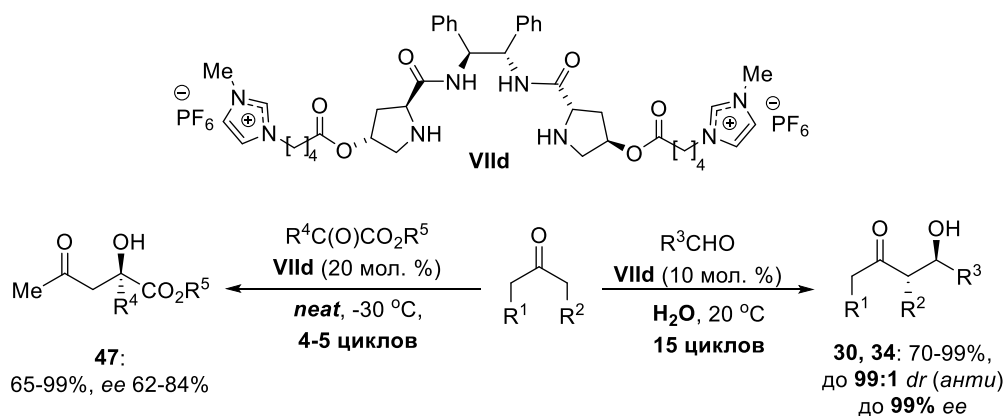
На примере хиральных кислот **41b** и **41c** продемонстрирована возможность трансформации соединений такого типа в полезные биологически активные вещества, в том числе в функционально замещенные лактоны **42-45** и лекарственный препарат декспантенол **46**, используемый для лечения заболеваний кожи (Схема 18) [157,158].

3.1.4. Каталитические свойства иммобилизованных C_2 -симметричных бис-амидов пролина

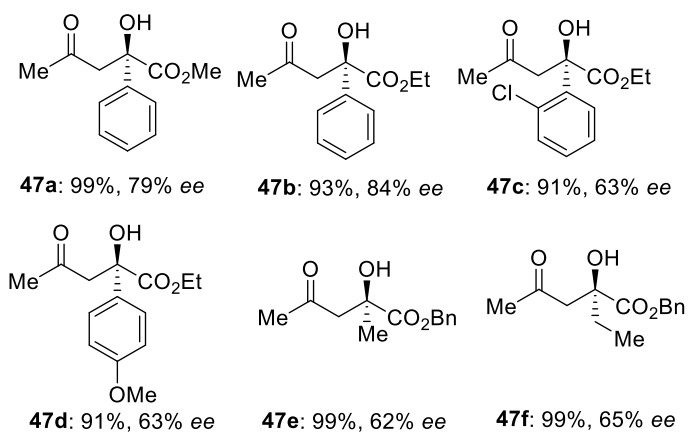
Еще более устойчивыми оказались C_2 -симметричные катализаторы **VII**, содержащие два пролинамидных фрагмента, модифицированных ионными группами. Методология их синтеза не имела существенных отличий от схемы предложенной нами ранее для получения амидов аминокислот. Полученные органокатализаторы **VII**, 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. При этом альдоли циклического и линейного строения **30,34** 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 19).

Кроме того, в присутствии органокатализатора **VIIId** на основе 1,2-дифенилдиаминоэтана в реакцию с ацетоном вступали α -кетоефиры, образуя соответствующие γ -кето- β -гидроксиэфиры **47**, содержащие четвертичный стереоцентр. Однако, в данном случае, несмотря на высокую активность катализатора **VIIId**, нам удалось достигнуть лишь умеренные значения энантиоселективности процесса (62-84% *ee*). При этом реакции пришлось проводить при экстремально низких температурах (-30 °C). Катализатор **VIIId** мог быть регенерирован и использован в 5 реакционных циклах (Схема 19).

Схема 19



Примеры альдолей 47



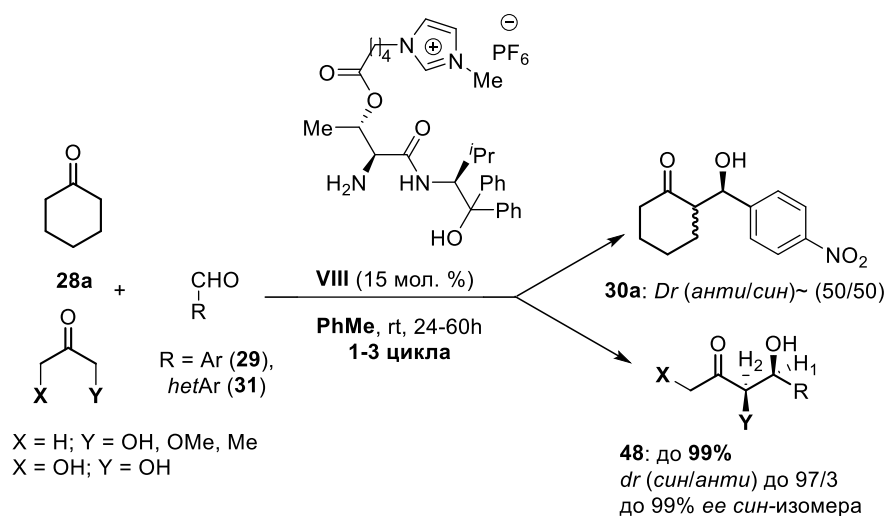
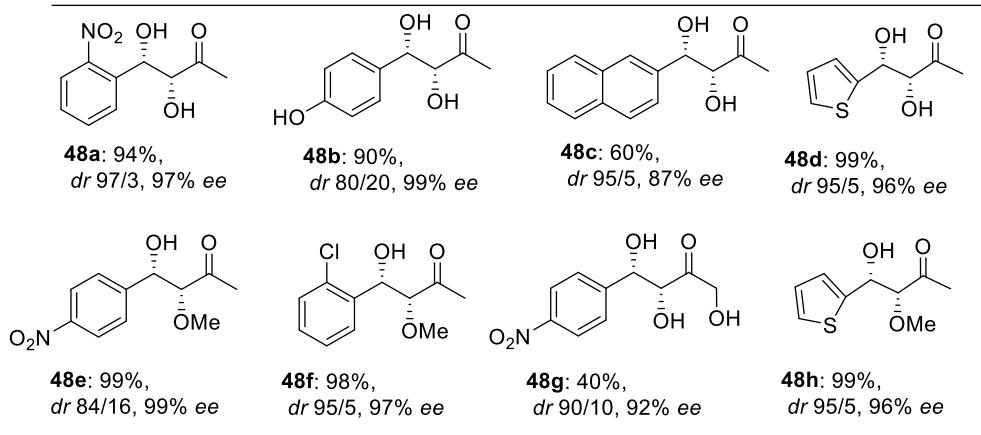
3.1.5. Каталитические свойства иммобилизованных амидов первичных аминокислот

В отличие от описанных выше гибридных моно- и диамидов пролина, катализатор **VIII** содержит в своем составе первичную аминогруппу [159]. Результатом оказалась более низкая эффективность катализа им асимметрических альдольных реакций в водной среде: при использовании в качестве донора циклогексанона, альдоль **30a** образовывался в этих реакциях со значительно более низким выходом и энантиоселективностью, а диастереоселективность отсутствовала вовсе (*анти/син* ~50/50) (Схема 20).

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

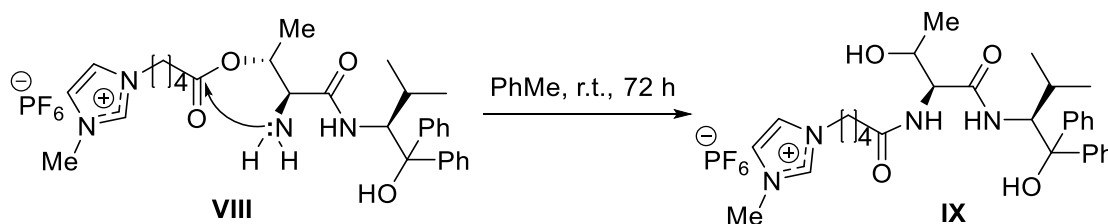
частности, в толуоле, образуя преимущественно *син*-альдоли **48** с выходами до 98% и высокими показателями диастерео- (*син/анти* до 97/3) и энантиоселективности (до 99% *ee*). *Син*-конфигурация приписана альдолям **48** на основании данных спектроскопии ЯМР ($^3J\text{-H}_1, \text{H}_2$ (*syn*) = 0–4 Hz, $^3J\text{-H}_1, \text{H}_2$ (*anti*) = 5–8 Hz). (Схема 20) Основная проблема применения органокатализатора **VIII** заключалась в том, что попытки его регенерации оказались неудачными. Время реакции уже во втором цикле значительно возрастало, а 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 20

Примеры *син*-альдолей **48**

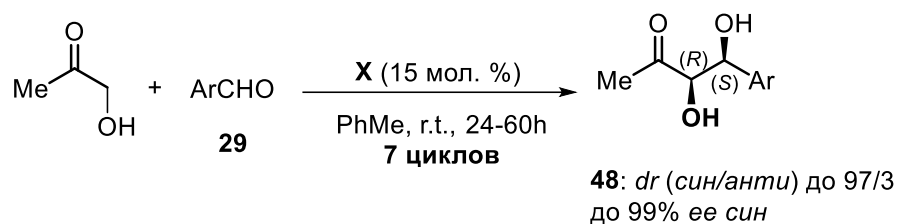
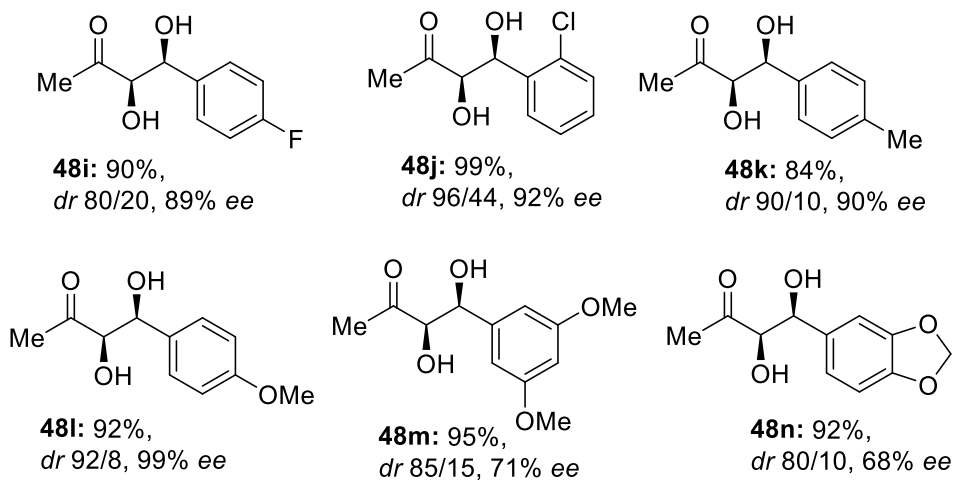
С помощью методов 2D-ЯМР спектроскопии и квантово-химических расчетов мы впервые установили возможную причину дезактивации иммобилизованных катализаторов, содержащих первичную аминогруппу. Оказалось, что в этих системах довольно легко протекает процесс миграции ацильной спейсерной группы от атома кислорода треонинового фрагмента к первичной аминогруппе катализатора [160], 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 21).

Схема 21



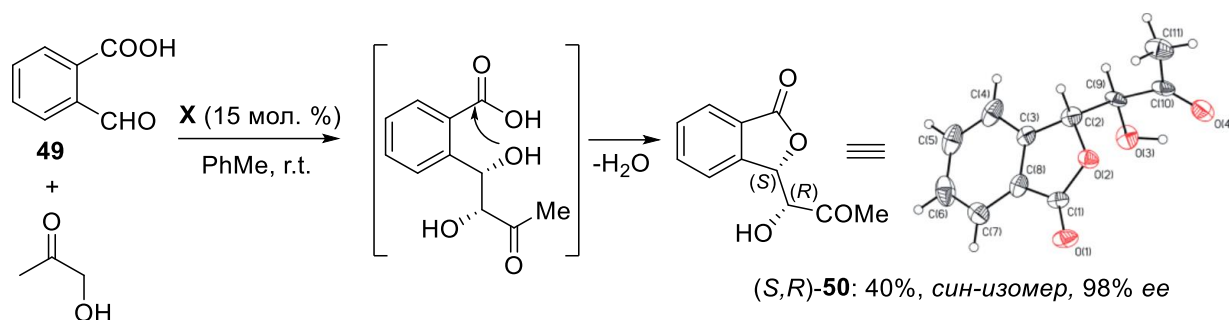
Восстановить регенеративную способность органокализаторов такого типа позволило прикрепление ацильной спейсерной группы к гидроксильной группе, расположенной в более удаленном положении по отношению к аминогруппе катализатора, что затрудняет подобную миграцию. Действительно, новый иммобилизованный амидный 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 **48** с высоким выходом и стереоселективностью даже при использовании 7-кратно регенерированного катализатора (Схема 22).

Схема 22

Примеры син-альдолей **48**

Основным продуктом реакции между гидроксиацетоном и 2-карбоксивензальдегидом (Схема 23) в присутствии катализатора **X** оказался син-лактон **50** (выход 40%, 98% *ee* после однократной перекристаллизации из толуола). Абсолютная конфигурация соединения **50** были подтверждены методом РСА. Следует отметить, что ранее такого рода лактоны были доступны лишь в виде анти-изомеров [161], в то время как в природных и лекарственных соединениях (вермистатин, (-)-гидрастин, антибиотик CJ-12954 и др. [162-166]) они присутствуют в син-форме.

Схема 23



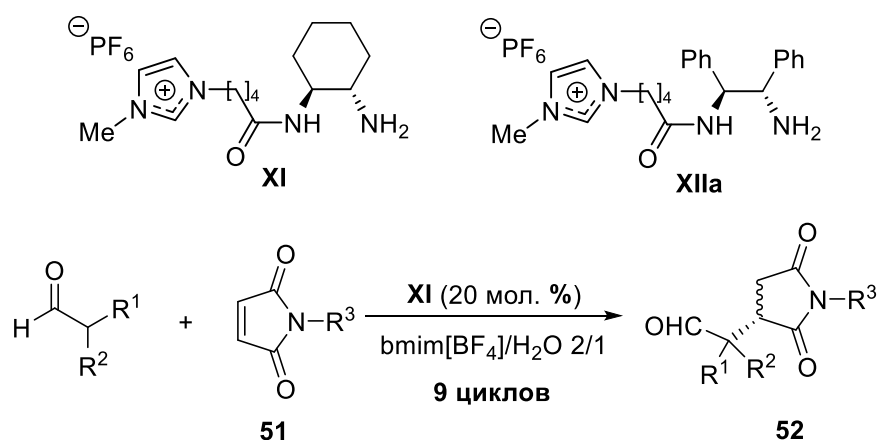
3.2. Имобилизованные органокализаторы на основе C_1 -симметричных 1,2-диаминов

Синтетические хиральные 1,2-диамины и их производные очень широко используются в различных областях асимметрической химии [167-171]. Особенности их строения позволяют проводить различные модификации с выходом на C_1 - или C_2 – симметричные производные, расширяя тем самым область новых эффективных органокализаторов и/или лигандов.

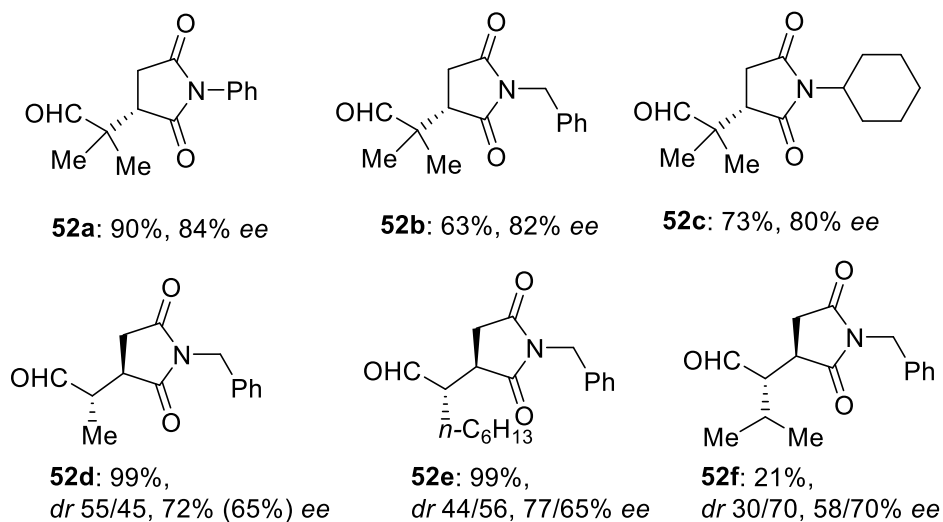
3.2.1. C_1 -симметричные производные первичных 1,2-диаминов

Соединения **XI** и **XIIa** эффективно катализируют реакции асимметрического присоединения енолизуемых алканалей к малеимидам **51**, приводящие к аддуктам **52** с высоким выходом (до 99%) и умеренной диастерео- (до 70/30) и энантиоселективностью (55-84% *ee*) (Схема 24). Оптимальные условия включают применение органокализатора **XI** (20 мол. %) на основе 1(*R*),2(*R*)-диаминоциклогексана и проведение реакции в смеси ионной жидкости $\text{btm}[BF_4]$ 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 **52** являются ценными полупродуктами для получения природных и биологически активных веществ [172].

Схема 24



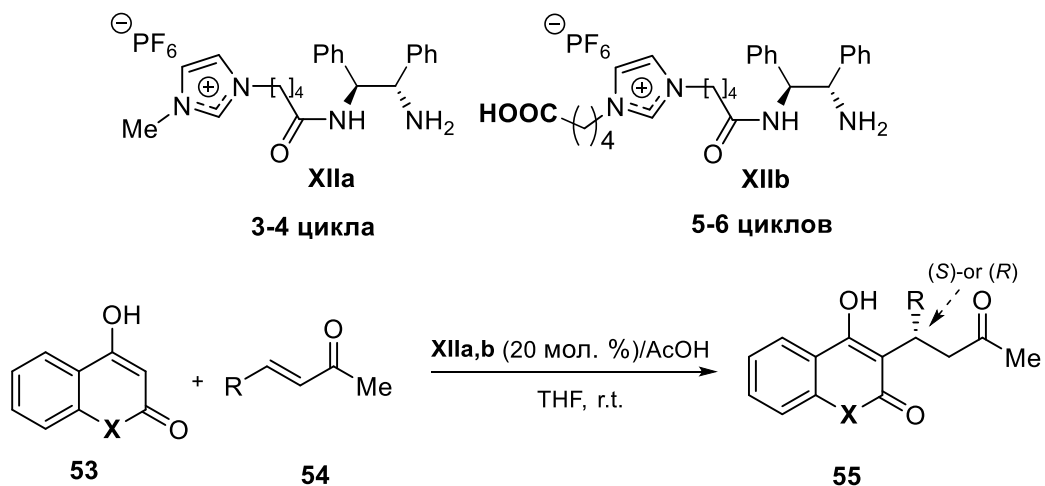
Примеры продуктов **52**



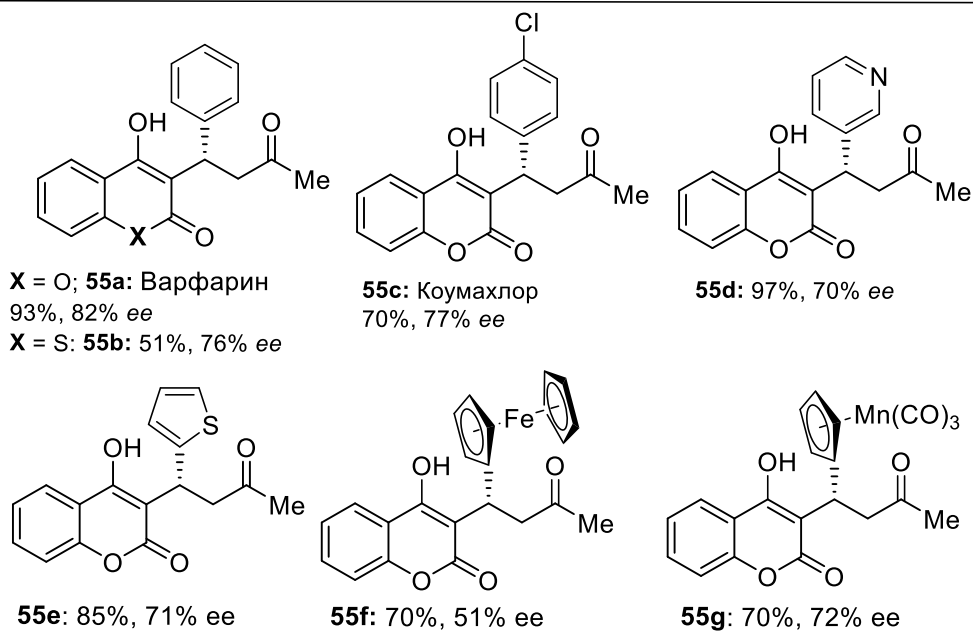
В присутствии катализаторов **XIIa,b** 4-гидроксикумарин **53** и его серасодержащий аналог образуют с различными α,β -непредельными кетонами **54** соответствующие аддукты Михаэля **55** с хорошими выходами (до 93%) и умеренной энантиоселективностью (до 82% ee) (Схема 25). Таким путем был получен, в частности, (*S*)-энантиомер применяемого в клинике антикоагулянта Варфарин, который в 2-5 раз более активен, чем, (*R*)-энантиомер [173]. Реакция позволила также получить неизвестные ранее аналоги Варфарина **55f** и **55g**, содержащие фрагменты ферроцена и цимантрена – металлоциклов, входящих в состав биологически активных веществ с противораковой активностью. Несмотря на близкие показатели выходов и энантиоселективности для

органокатализаторов **XIIa** и **XIIb**, катализатор **XIIb**, содержащий карбоксильную группу, оказался более устойчив (мог быть использован в шести последовательных асимметрических реакциях). По-видимому, карбоксильная группа ингибирует необратимые побочные реакции катализатора с реагентами, отравляющие катализатор.

Схема 25



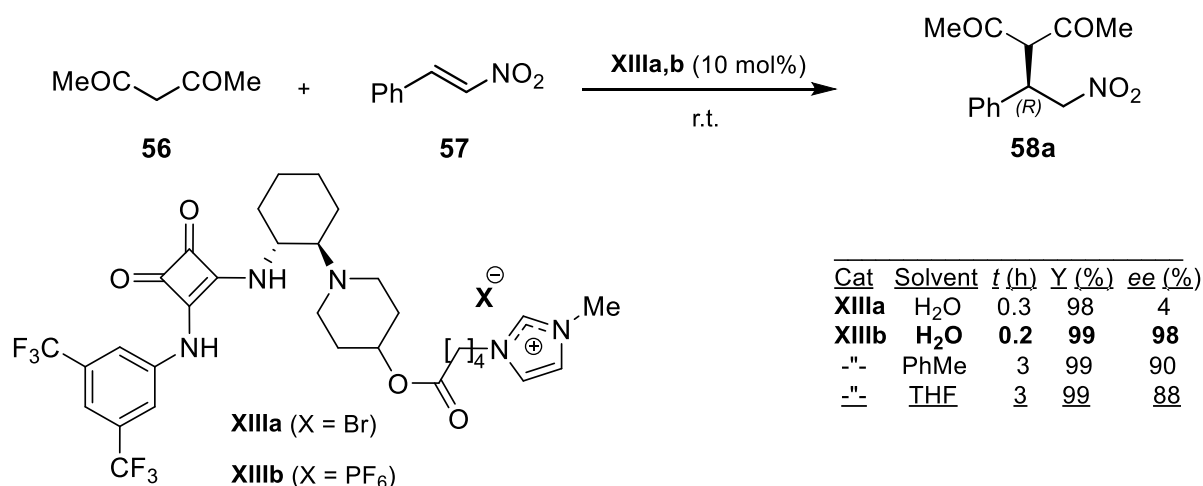
Примеры продуктов **55**



3.2.2. Каталитические свойства C_1 -симметричных третичных аминов

В отличие от первичных и вторичных аминов, третичные амины не способны генерировать енамины и иминиевые ионы с карбонильными соединениями, они активируют реагенты исключительно путем образования водородных связей [174]. Наиболее эффективны би- и полифункциональные соединения этого типа, которые содержат, наряду с третичной аминогруппой, Н-донорные структурные фрагменты, в частности, тиомочевинную группу, фрагмент амида квадратной кислоты и другие. Каталитические свойства полученных соединений были изучены в модельной реакции ацетилацетона **56** с нитростиролом **57** (Схема 26). 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 (*R,S*)-**23a**, а в реакции с гидрофобным гексафторфосфатом **XIIIb** энантиоселективно образовывался (*R*)-**23a** (98% *ee*).

Схема 26



В присутствии энантиомерных катализаторов **XIIIb** и *ent*-**XIIIb**, СН-кислоты присоединяются к нитроолефинам, давая соответствующие аддукты **58**

или *ent*-**58** с практически количественным выходом и энантиоселективностью до 99%. 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»). 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 **58** 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 27, рис. 4) [175-179].

Схема 27

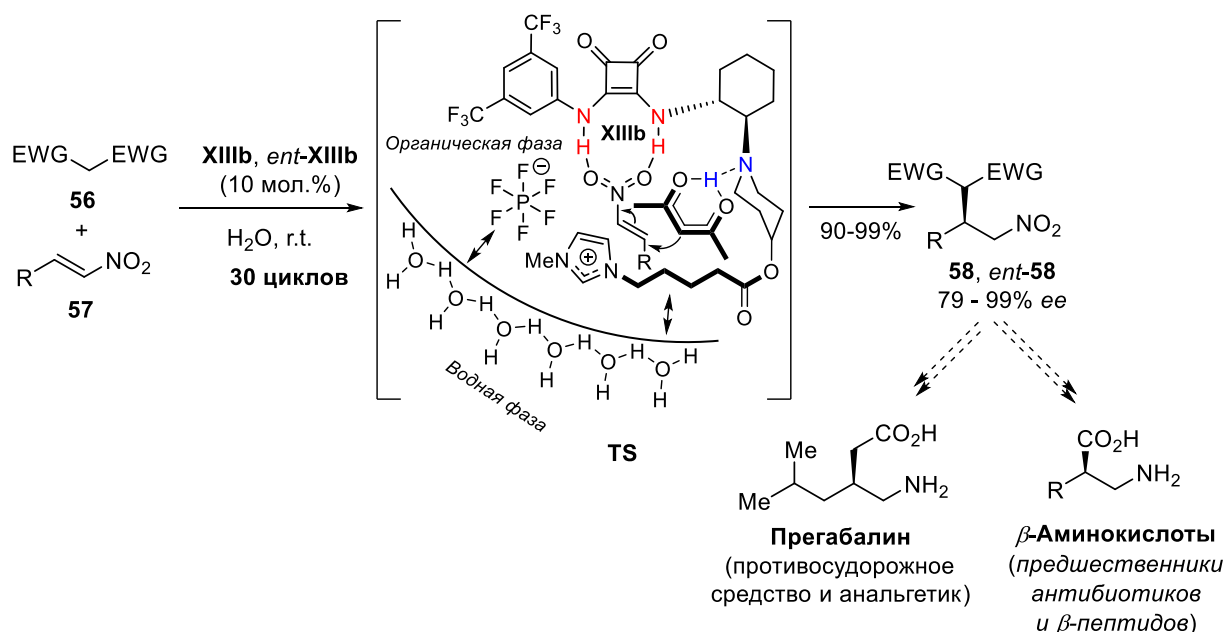
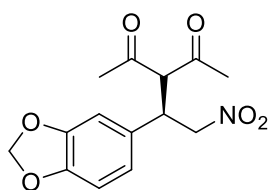
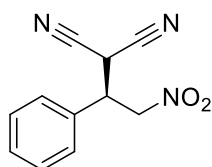


Рисунок 4

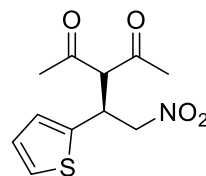
Примеры продуктов 58



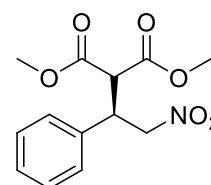
58b: 90%, 85% ee



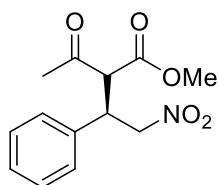
58c: 99%, 89% ee



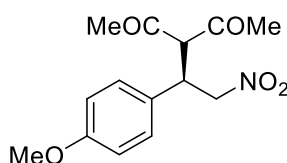
58d: 99%, 90% ee



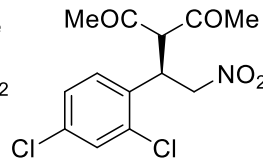
58e: 99%, 55% ee



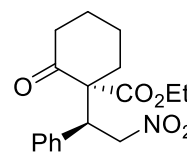
58f: 95%, 1:1 dr, 82% ee



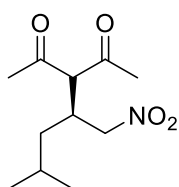
58g: 90%, 92% ee



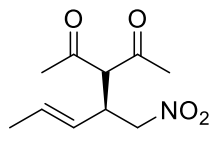
58h: 99%, 89% ee



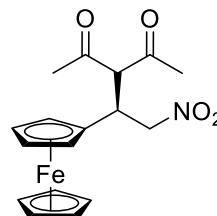
58i: 94%, 99:1 dr, 97% ee



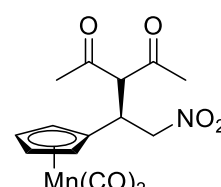
58j: 99%, 99% ee



58k: 95%, 83% ee



58l: 92%, 90% ee



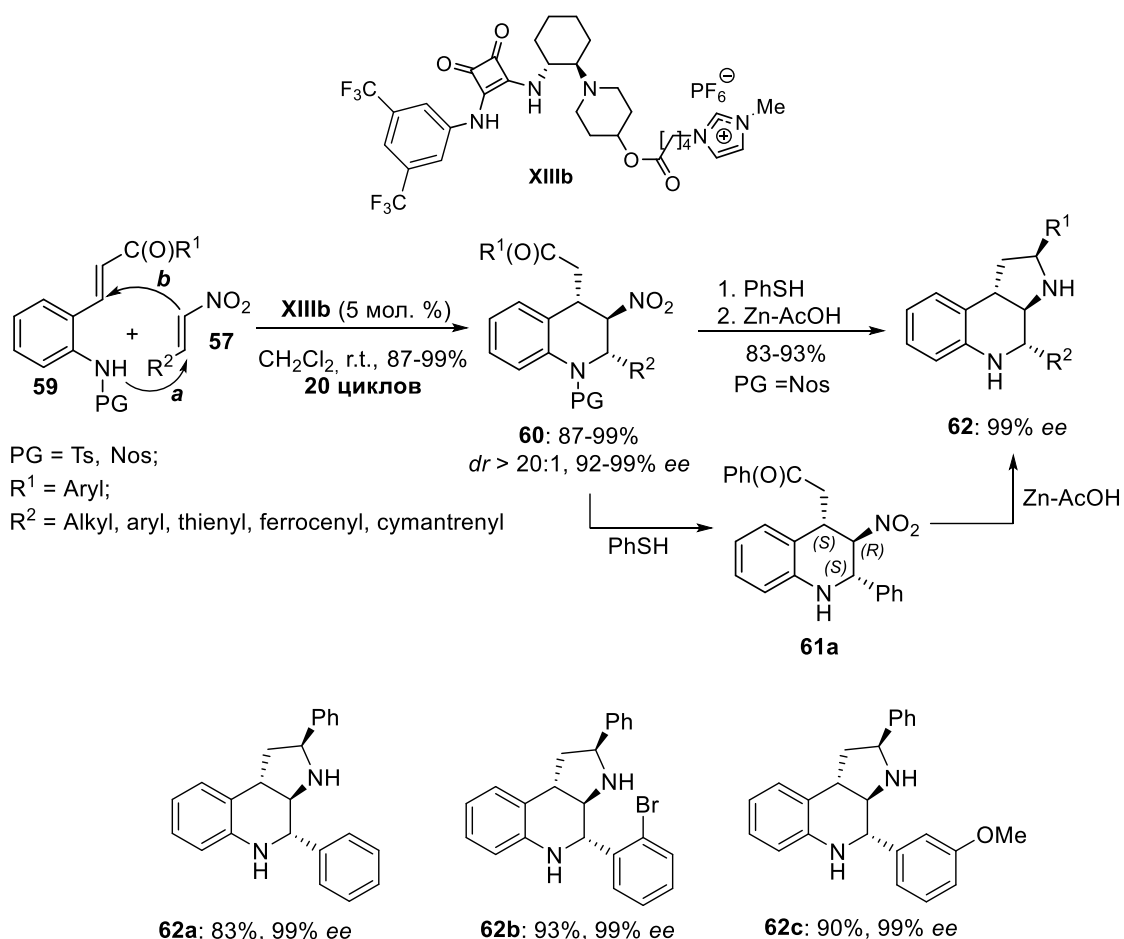
58m: 96%, 87% ee

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 *орто*-аминохалконы вступали в реакции [4 + 2] аннелирования с нитроолефинами, включающие две последовательно протекающие реакции Михаэля (Схема 28, стадии *a* и *b*), приводящие к производным тетрагидрохинолина **60** с исключительно высокой *транс*-диастерео- (>20/1) и

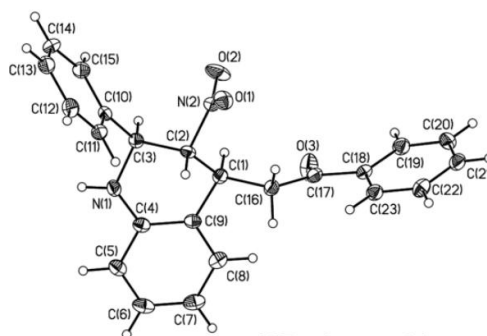
энантиоселективностью (92-99% *ee*). После завершения каскадного процесса катализатор отделялся от продуктов с помощью декантации и мог быть 20-кратно введен в реакцию без потери каталитических свойств. При этом катализатор **XIIIb** после 20 цикла по данным HR-MS выделялся в практически неизменном виде [180]. Можно отметить, что тетрагидрохинолиновый фрагмент присутствует в составе различных природных и биологически активных соединений, таких как антагонисты натриевых и кальциевых каналов [181-184] и др.

Схема 28



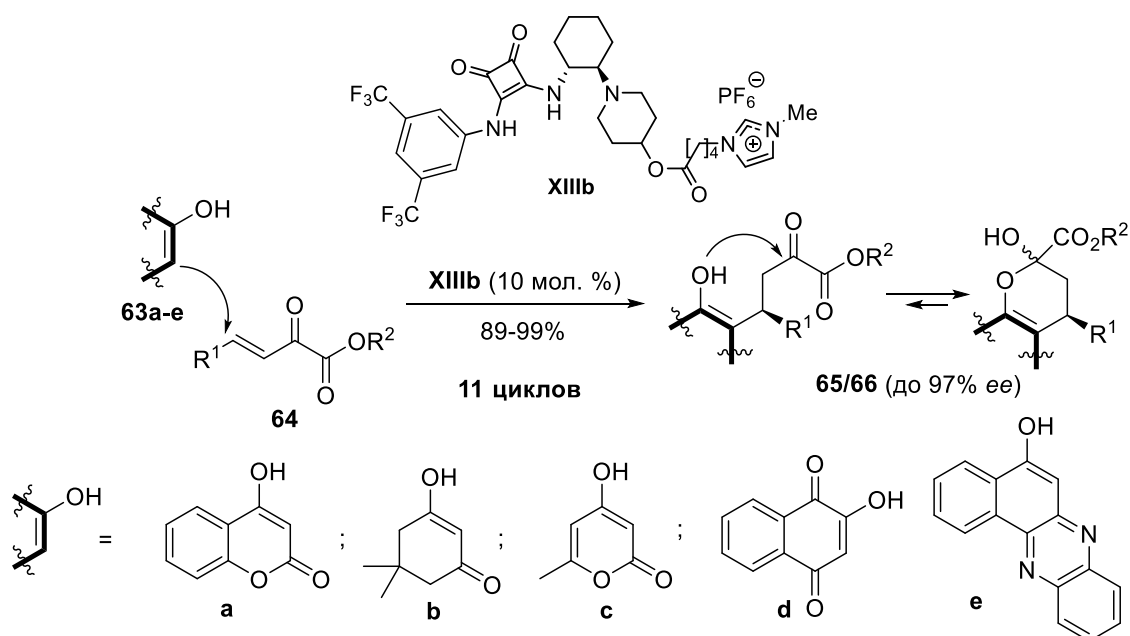
Абсолютная (2*S*,3*R*,4*S*)- конфигурация соединения **61a** установлена методом PCA (Рис 5).

Рисунок 5

(2*S*,3*R*,4*S*)-61a

Органокатализатор **XIIIb** также оказался эффективен в реакции сопряженного присоединения различных СН-кислот **63a-e** к β,γ -ненасыщенным α -кетозэфирам **64** (Схема 29). Продукты представляли собой смеси линейных (**65**) и циклических (**66**) таутомеров. Соотношение **65/66** напрямую зависело от кислотности используемой СН-кислоты, которую определяли по химическому сдвигу СН-кислого протона в слабое поле [185].

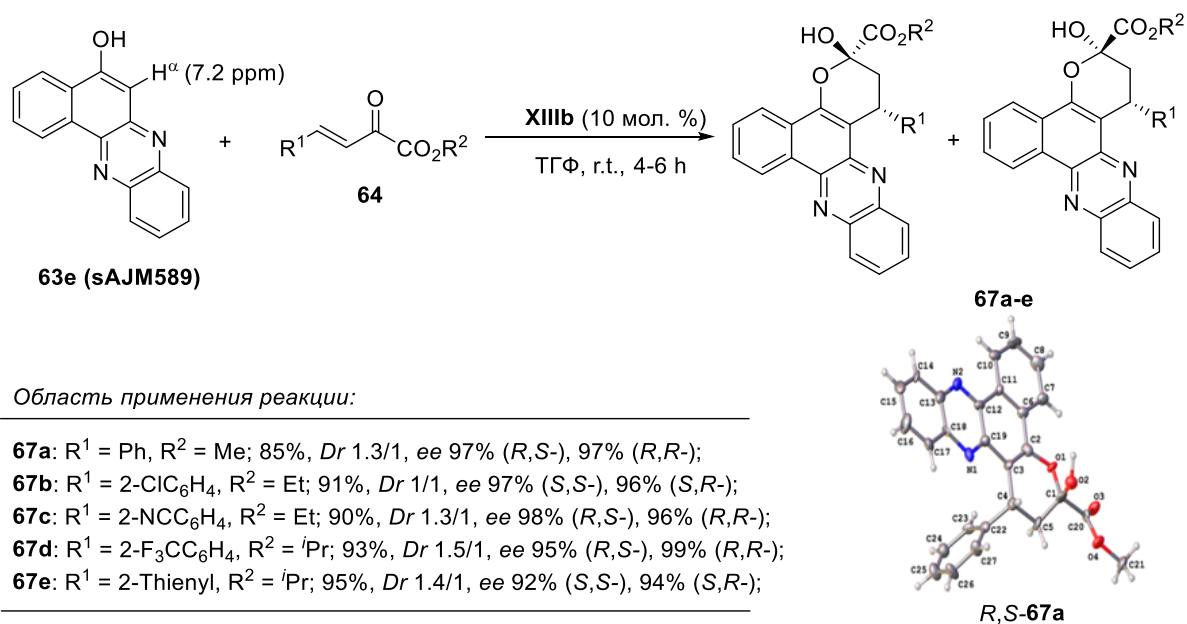
Схема 29



Наиболее стабильными в циклической форме оказались производные противоракового агента (sAJM589) [186] бензо[а]феназин-5-ола ($\delta = 7.2$ м.д.

(*CH*) **63e**. Так, диастереоизомеры циклических полуацеталей **67a-e** удалось разделить и выделить в индивидуальном виде (Схема 30). Абсолютная (*R,S*)-конфигурация преобладающих диастереомеров **67** определена методом РСА.

Схема 30

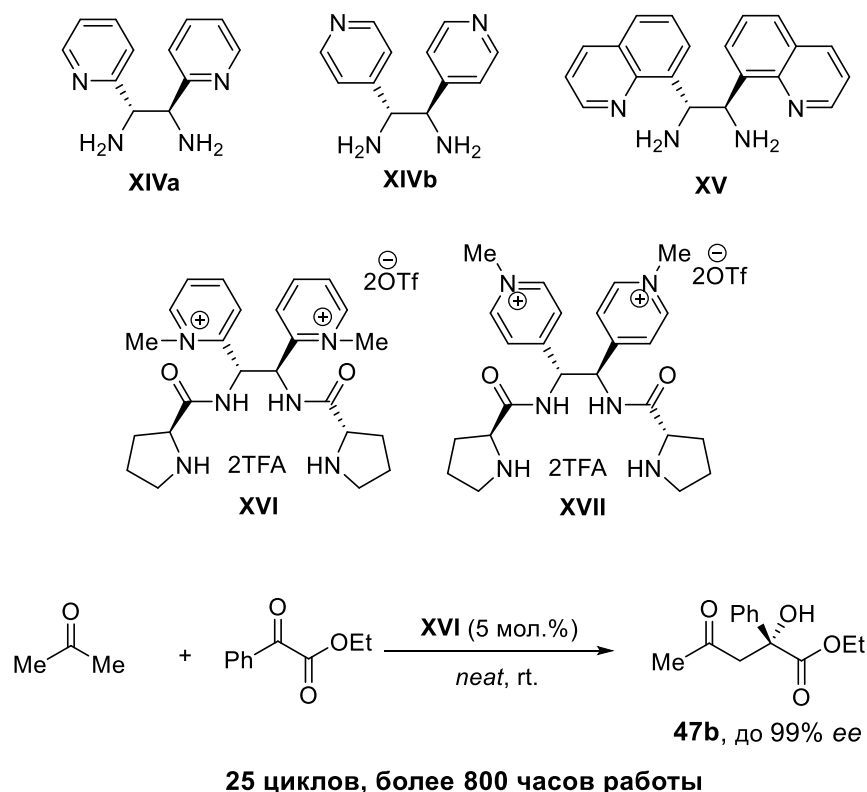


3.3. Регенерируемые органокализаторы с проксимальным расположением ионных групп

Ионные фрагменты могут быть введены в состав катализатора и без помощи спейсерных групп. Оказалось, что соединения **XVI** и **XVII** (Схема 31) в виде солей с трифторуксусной кислотой (TFA), полученных из гетероциклических диаминов **XIVa** и **XIVb**, стереоселективно катализируют широкий круг асимметрических *кросс*-альдольных реакций (между двумя альдегидами, в системах кетон–альдегид или между двумя кетонами) без добавления какого-либо растворителя. Благодаря ионной группе, инкорпорированной в пиридиновый цикл, 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 (более 800 ч) делает его перспективным кандидатом для использования в промышленных процессах получения лекарственных препаратов.

Схема 31

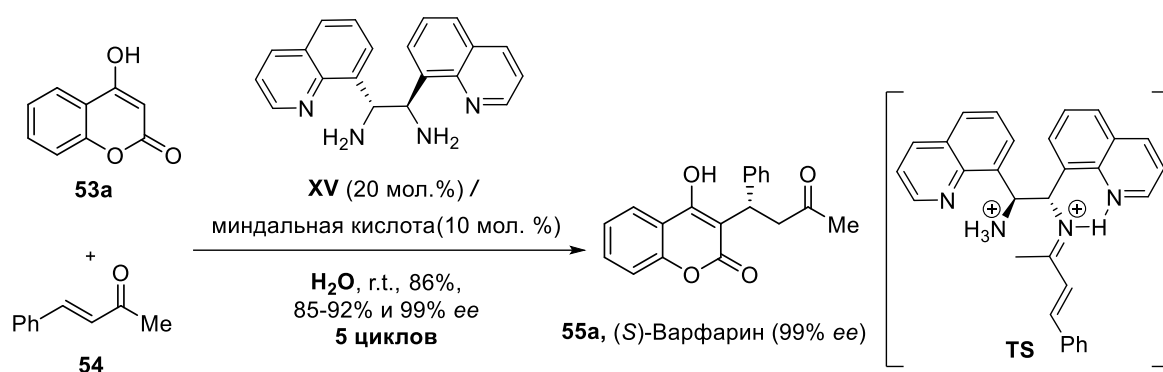


3.4. Регенерируемые аминокатализаторы не содержащие ионных групп

Рециклизуемыми могут быть и катализаторы, не содержащие ионной группы. Так, эффективным катализатором синтеза варфарина **55a** и его аналогов оказался 1,2-бис-(хинолин)этандиамина **XVa** в сочетании с миндальной кислотой. В отличие от первичных аминов **XIIa,b**, данная каталитическая система прекрасно работала в водной среде. При этом (*S*)-Варфарин имел энантиомерную чистоту 92% *ee*, 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 минорного энантиомера ($> 99\%$ ee). Исключение хроматографической очистки делает разработанный процесс привлекательным для фармацевтической отрасли. Соль **XV**/(*R*)-миндальная кислота могла быть многократно регенерирована и сохраняла каталитические свойства в течение 5 реакционных циклов (Схема 32).

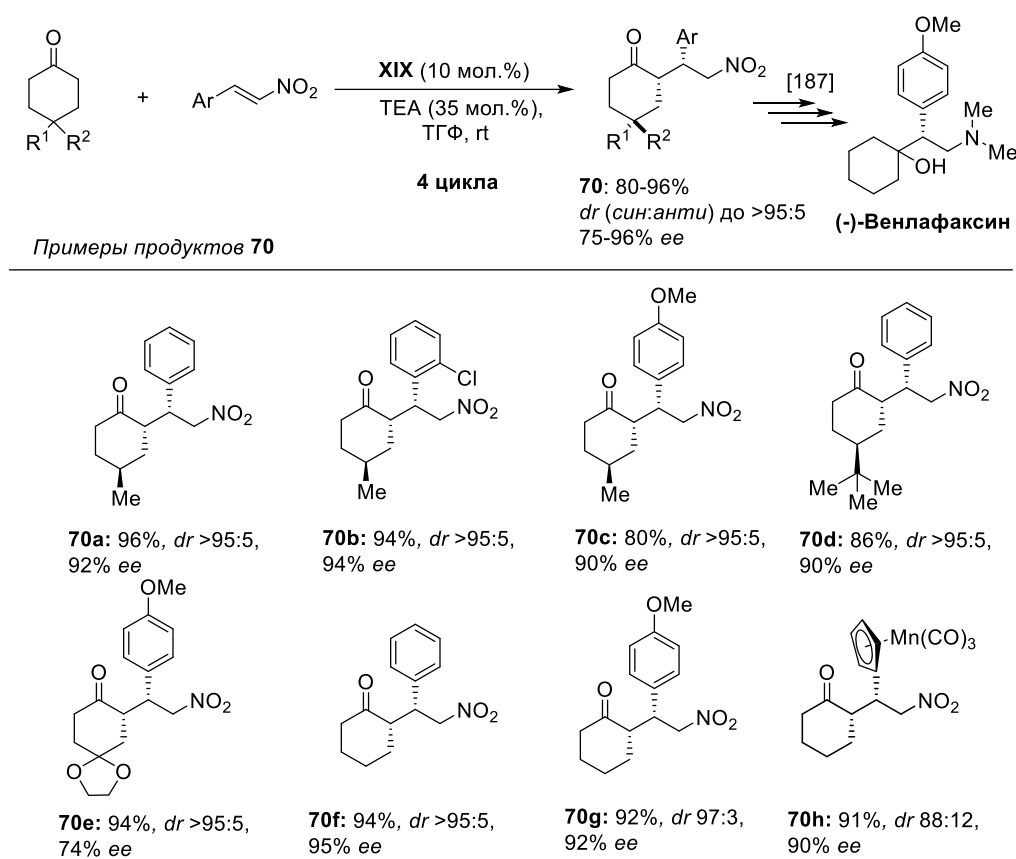
Схема 32



Первичные амины более сложного строения **XVIII** катализировали асимметрическую реакцию Михаэля между 4-гидроксикумаринами **53** и α,β -непредельными кетонами **54** (Схема 33). При этом наиболее активным и селективным оказался органокатализатор (*S,S(S,S)*₂)-**XVIII**, который мог быть регенерирован и использован, по меньшей мере, в 4 реакционных циклах. Применение соединений **55** для синтеза потенциальных лекарственных препаратов продемонстрировано на схеме 34. Так этерификацией варфарина **55a** различными биоактивными кислотами, такими как ацетилсалициловая **68a**, 5,9-диметилдека-4,8-диеновая **68b** и 2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновая **68c** (активный компонент лекарственного препарата - цигерол), в присутствии DCC/DMAP (кат) (Схема 34), хиральные эфиры **69a-c** были

Протонированное соединение $(R,R(SS)_2)$ -**XIX** в виде соли с трифторуксусной кислотой селективно катализирует асимметрическую реакцию Михаэля между циклическими кетонами и нитростиролами (Схема 35).

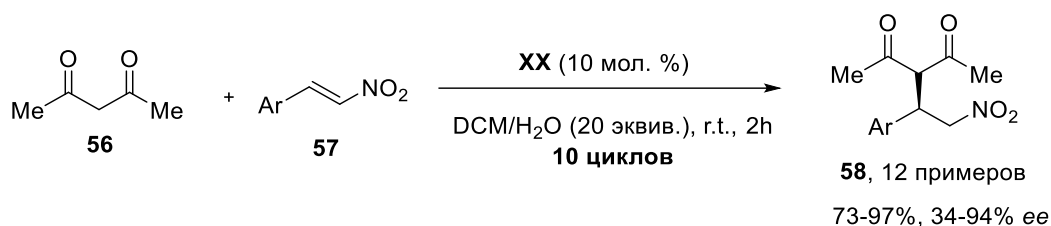
Схема 35



Соль **XIX** могла быть регенерирована четырехкратно без уменьшения активности и селективности. Соединение **70g** является предшественником клинически применяемого антидепрессанта (-)-венлафаксина [187].

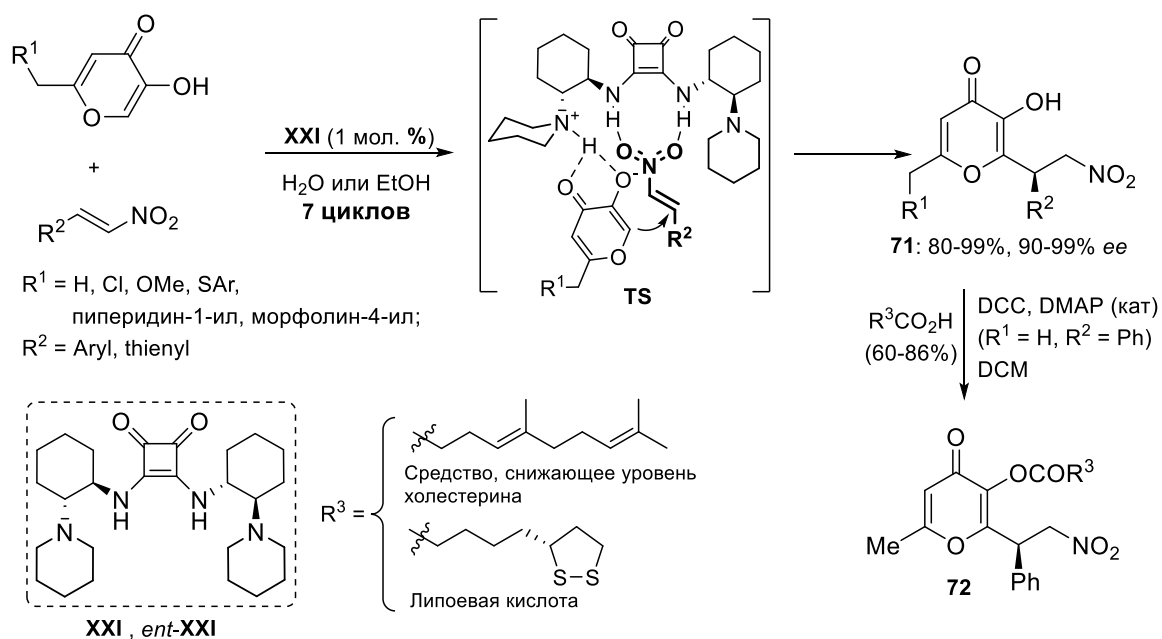
Третичные амины, в том числе наиболее активный и селективный изомер $(S,S(R,R)_2)$ -**XX** катализируют реакции Михаэля между ацетилацетоном и ароматическими нитростиролами (Схема 36). Для эффективного протекания реакции использовали суспензию метилхлорид-вода (20 эквив.) Продукты **58** при этом образуются с хорошей 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 36



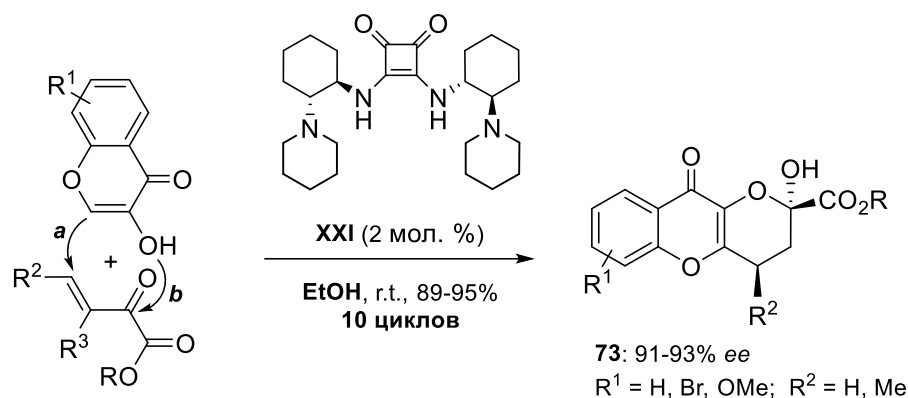
Перспективные каталитические свойства проявил простой C_2 -симметричный третичный диамин **XXI**. В присутствии всего 1.0 мол. % этого катализатора нитроолефины энантиоселективно присоединяют койевую кислоту – природное соединение, проявляющее полезные виды биологической активности, и ее производные (Схема 37). Оптимальными здесь также являются «зеленые» протонные растворители (вода или спирт), в которых продукты присоединения **71** образуются с энантиомерной чистотой до 99% ee. Процесс гетерогенен: плохо растворимый в большинстве органических растворителей катализатор **XXI** легко отделяется от продуктов и может быть введен в реакцию многократно. Соединения **71** были превращены в эфиры ценных для фармакологии кислот **72**, в том числе диметилдекадиеновой, понижающей уровень холестерина, и липоевой – кофактора ряда ферментов [188].

Схема 37



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 95% этаноле с образованием полукеталей **73**. Сначала хромон присоединяется по двойной связи енона (стадия *a*), а затем происходит внутримолекулярная кетализация (стадия *b*) (Схема 38). 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.

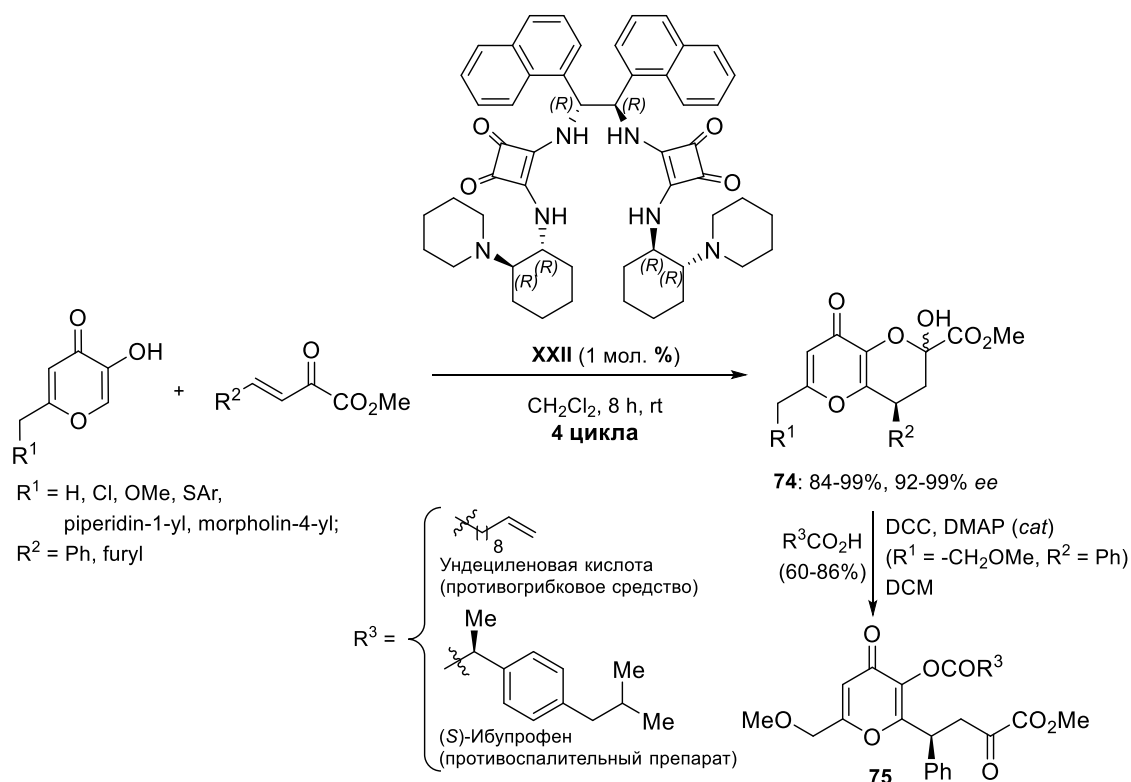
Схема 38



Стерически более затрудненный C_2 – симметричный органокализатор **XXII** (1 мол. %) на основе 1(*R*),2(*R*)-нафталилдиаминоэтана, содержащий фрагменты амида квадратной кислоты оказался высокоселективным промотором асимметрической реакции Михаэля между производными койевой кислоты и α,β -непредельными кетозэфирами. При этом образовывались циклические полукетали **74** с высокими выходами (84-99%) и энантиоселективностью (92-99% *ee*) (Схема 39). Катализатор **XXII** выделялся из реакции с небольшой потерей массы и мог быть использован четырехкратно. Продукты **74** легко реагируют с различными биоактивными кислотами,

ундециленовой и (*S*)-ибупрофеном [189] с образованием соответствующих эфиров **75** с высокими выходами.

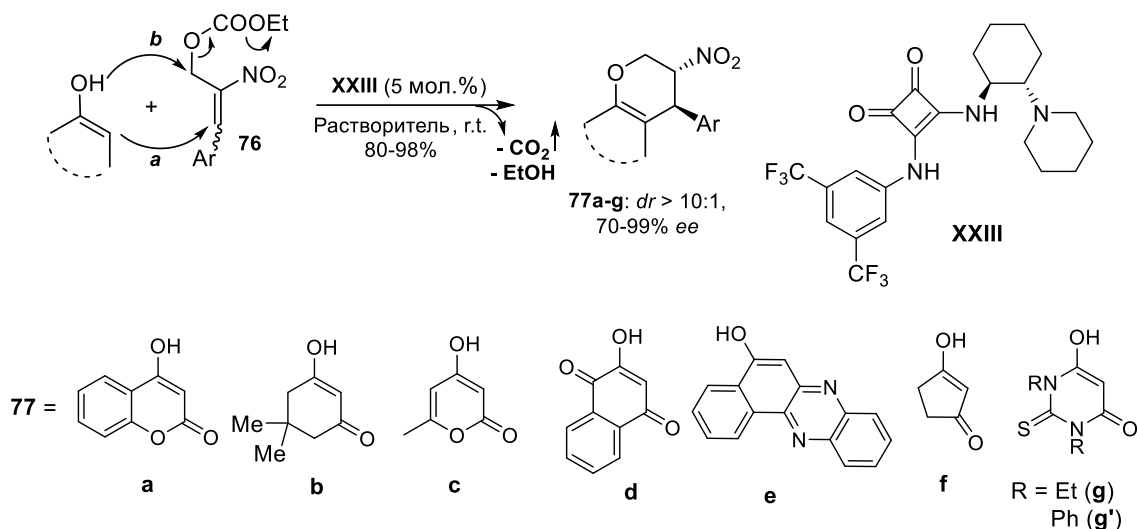
Схема 39



В присутствии близкого по строению третичного амина **XXIII** циклические енолы взаимодействуют с 2-нитроаллил карбонатами **76** – новым типом *бис*-электрофильных реагентов, впервые предложенным нами в ходе выполнения диссертационной работы. Домино процесс включает нуклеофильное присоединение енола к нитроолефину и последующую циклизацию с отщеплением карбонатной группы, приводящую к аннелированным тетрагидропиранам **77** с высоким выходом (80-98%) и стереоселективностью (70-99% ee) (Схема 40). При этом, в отличие от известных 2-нитроаллил ацетатов, отсутствуют кислотные побочные продукты, отравляющие катализатор. Полученные таким путем энантиомерно

обогащенные производные лавсона **77d**, бензо[*a*]феназина (противораковый препарат sAJM589) **77e** и барбитураты **77g**, **77g'** и представляют интерес для дальнейших фармакологических исследований.

Схема 40



Неожиданно, в реакции 2-нитроаллильных карбонатов **76** с производными койевой кислоты в присутствии катализатора **XXIII** независимо от соотношения исходных реагентов вместо продуктов аннелирования образуются *бис*-аддукты **78a,b** (Схема 41). Данные мониторинга ¹H ЯМР показывают, что в начале реакции (5-10 мин) в реакционной массе присутствует только диастереомер *R,S*-**78a**, который затем постепенно изомеризуется в диастереомер *R,R*-**78b**. В течение часа устанавливается равновесное соотношение диастереомеров **78a/78b** ~ 60/40 (Рис. 6).

Схема 41

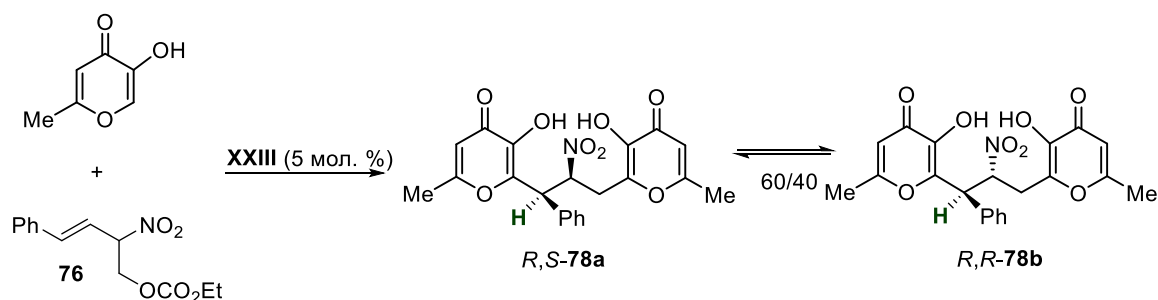
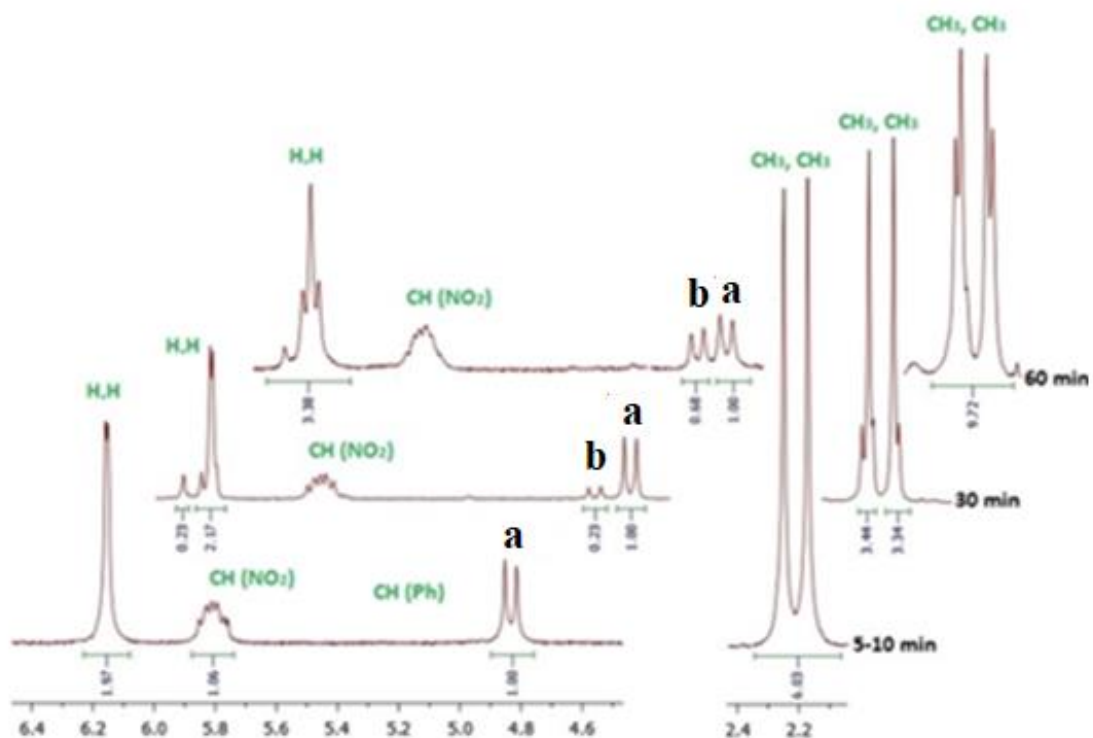
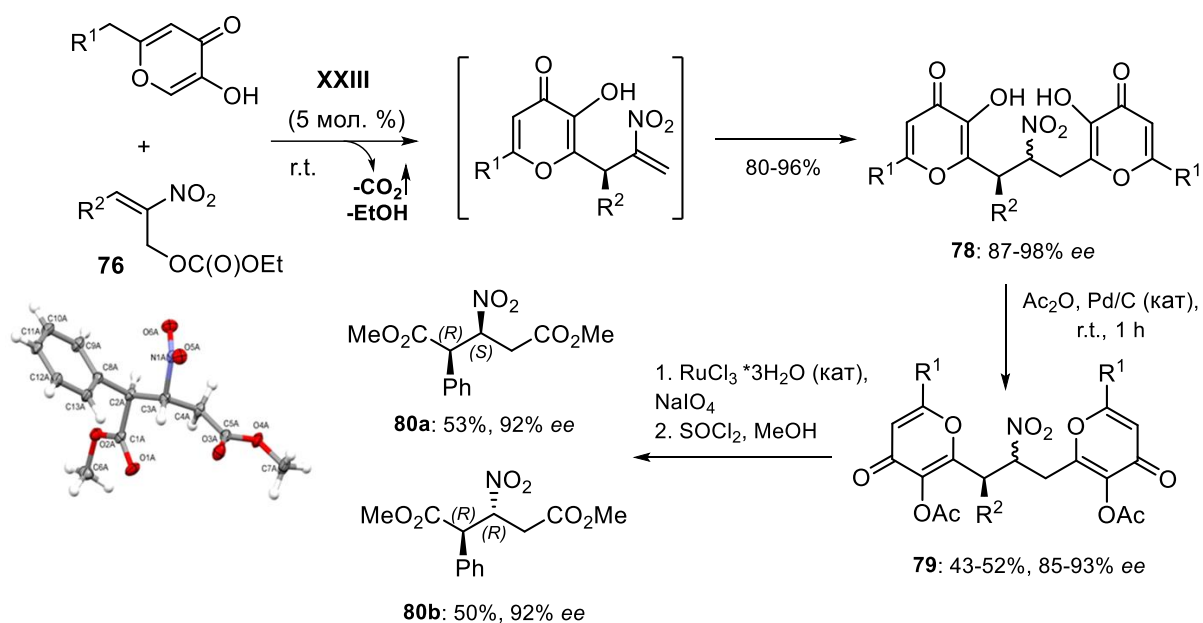


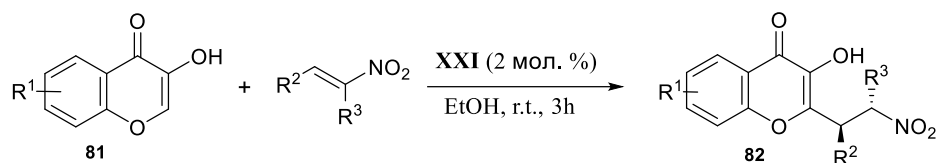
Рисунок 6. ^1H ЯМР-мониторинг смеси **78a** /**78b**.

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 42). Бис-аддукты **78** были превращены в соответствующие ацетаты **79** и нитродикарбоксилаты **80a/80b** с помощью реакций каталитического ацилирования и окислительной фрагментации. Абсолютная конфигурация диэфиров **80a/80b** установлена методом РСА. Последнюю реакцию можно использовать для асимметрического синтеза труднодоступных производных аминоклутаровой кислоты.



Интересными субстратами в асимметрической реакции Михаэля с нитроолефинами являются 3-гидрокси-4Н-хромен-4-оны **81**. Мы обнаружили, что наиболее эффективным органокатализатором таких реакций является C_2 -симметричный скварамид **XXI**. В качестве растворителя был использован этанол (условия «зеленой химии»). В реакцию вступают нитроолефины, содержащие ароматические, гетероароматические и диеновые фрагменты (Схема 43). Во всех случаях продукты **82** образуются с высоким выходом (до 98%) и энантиоселективностью (до 99 %). Таким путем удалось получить, в частности, хиральные металлоценовые производные **84** с высокой энантиоселективностью (89-93% *ee*) и превосходными выходами (84-95%) (Схема 44). Эта концепция двойных лекарств известна как «*twin drugs*» [190-197].

Схема 43



Примеры продуктов **82**

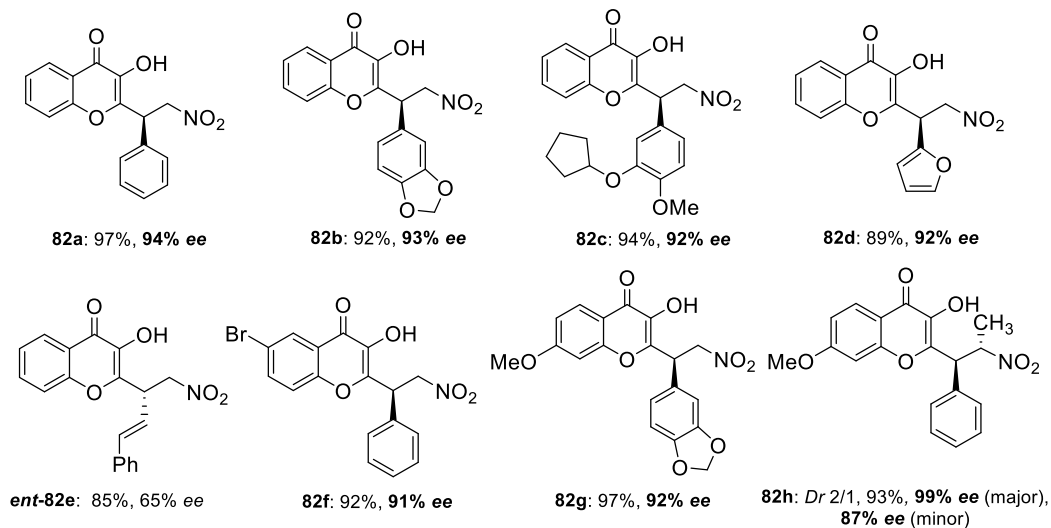
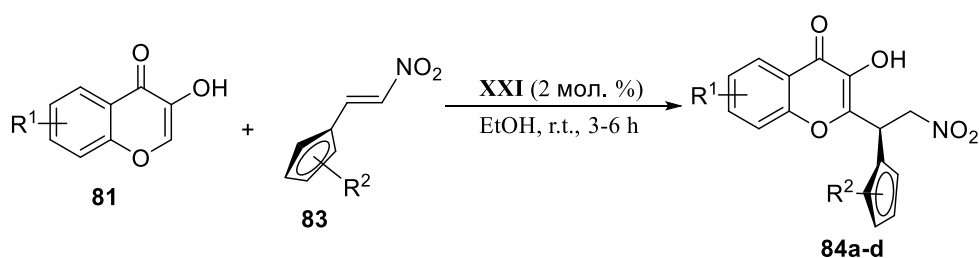
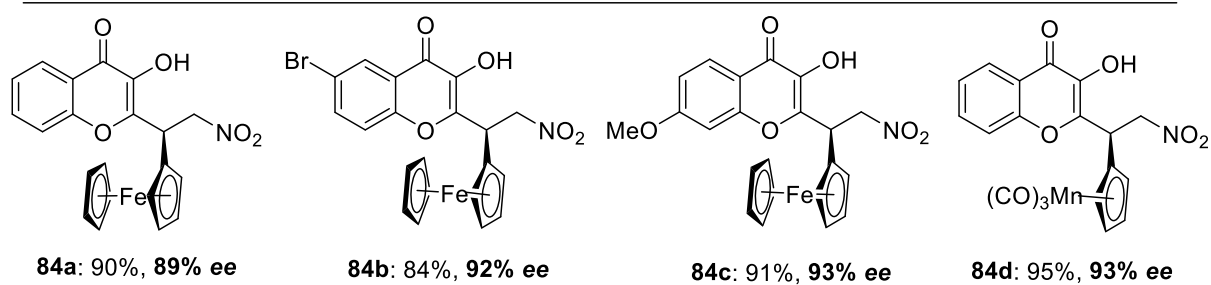


Схема 44

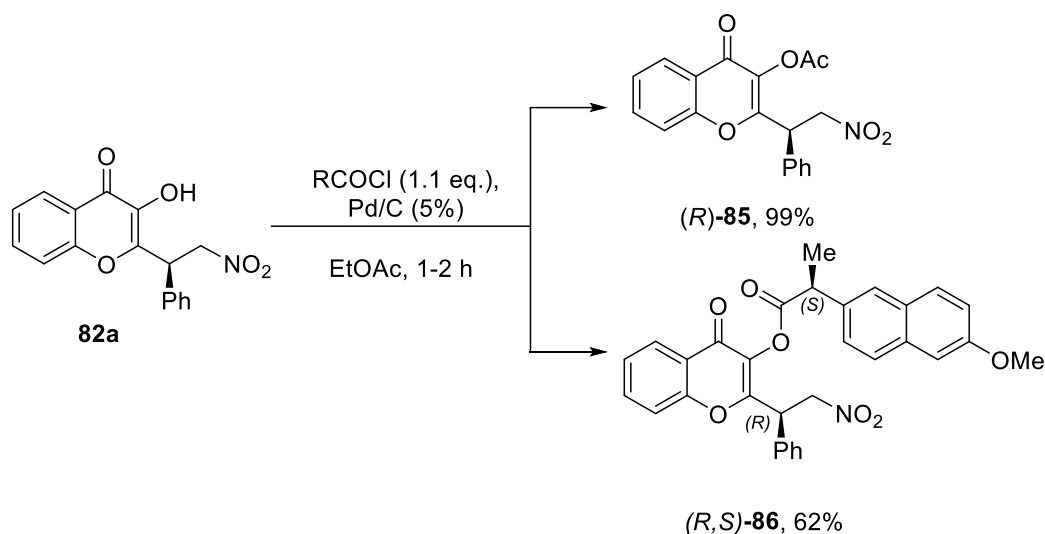


Примеры продуктов **84**



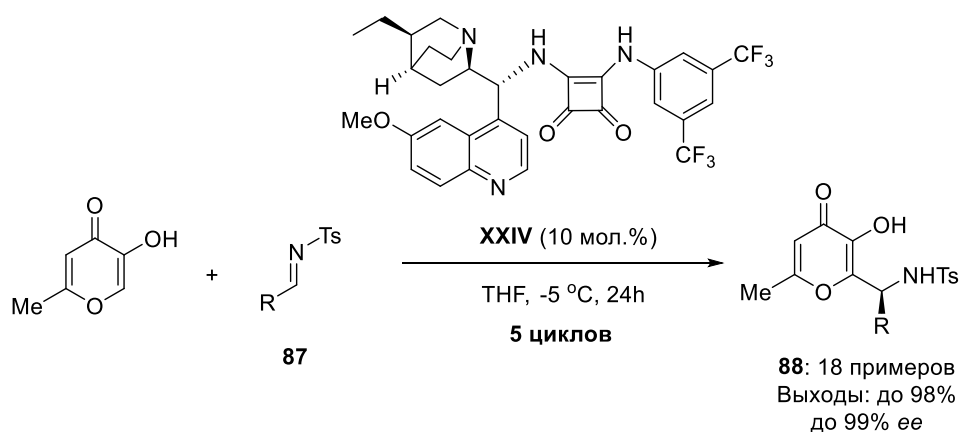
Возможность дальнейшей модификации соединений **82** была продемонстрирована на примере реакций каталитического ацилирования **82a** в присутствии Pd/C (5%), в том числе с получением ацетата (*R*)-**85** и эфира (*R,S*)-**86** из (*S*)-напроксена - нестероидного противовоспалительного препарата [198], входящего в список ЖНВЛП (Схема 45).

Схема 45



Мы обнаружили, что некоторые алкалоиды, содержащие фрагменты амида квадратной кислоты являются селективными органокализаторами реакции Манниха между алломальтолом и различными основаниями Шиффа **87** (Схема 46). В присутствии производного хинина **XXIV** (10 мол. %) асимметрические реакции протекают с высокими выходами (до 99%) и превосходной энантиоселективностью (до 99% *ee*). Органокализатор **XXIV** мог быть регенерирован пятикратно.

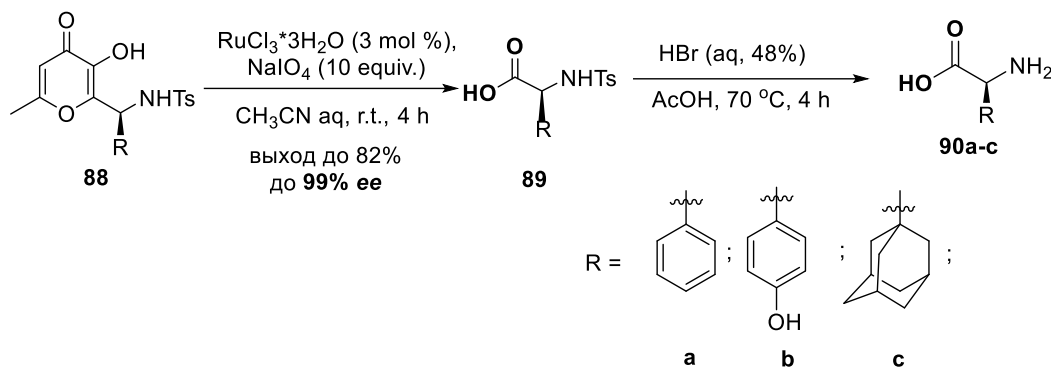
Схема 46



Продукты реакции **88** могут быть легко трансформированы в хиральные непротеиногенные аминокислоты **90**: биокативные Phe (фенилглицин), 4-ГПГ (4-гидроксифенилглицин) и синтезированный впервые с помощью органокатализа адамантилглицин – ценный прекурсор для получения лигандов различной природы

[199-207]. Применение стратегии пост-функционализации их производных **89**, позволяет получать различные практически полезные соединения (Схема 47).

Схема 47



4. Экспериментальная часть

4.1. Общая информация

Все реакции проводились в стеклянной посуде, высушенной при нагревании до 300°C в сушильном шкафу. Спектры ЯМР регистрировались при 300К (если не указано иное) на приборах Bruker AM-300 и Fourier 300HD на следующих частотах: 300МГц (^1H), 75 МГц (^{13}C). Химические сдвиги приведены в шкале в м.д. относительно растворителя как внутреннего стандарта. Мультиплетность сигналов обозначена как: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), квинт (квинтет), септ (септет), м (мультиплет), уш (уширенный). Элементные анализы выполнены в лаборатории микроанализа Института Органической Химии им. Н.Д. Зелинского. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на Bruker MicroTOF масс-спектрометре с ионизацией электроспреем (ESI). ИК спектры регистрировали в тонком слое на приборе Bruker Vector 22. Температуры плавления (Тпл) определяли на столике Кофлера и не корректировали. Углы оптического вращения измерены на поляриметре JASCO P-2000, концентрации

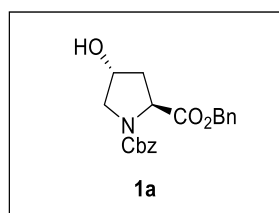
растворов приведены в г/100 мл. Для определения энантиомерного избытка использовалась система ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием Стайер-М «Аквилон» с УФ – детектором. В качестве элюентов для ВЭЖХ использовались *n*-гексан и *i*-PrOH (HPLC Grade). В качестве стационарных фаз были использованы колонки AD-H, AS-H, OD-H, OJ-H (Chiralpak). Анализ методом ТСХ проводили на алюминиевых пластинах с нанесенными SiO₂ с индикатором QF-254. Хроматограммы проявляли при помощи ультрафиолетовой лампы. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Merck Kieselgel (40-60 мкм, 60 Å). Используемые растворители очищали и обезвоживали непосредственно перед проведением реакций, используя стандартные приемы. *n*-Гексан и EtOAc для колоночной хроматографии были очищены с помощью перегонки. CH₂Cl₂, MeCN, ТГФ перегоняли над СаН₂ перед использованием. Необходимые исходные реагенты получены из коммерческих источников (Acros, Sigma-Aldrich) и использовались без дополнительной очистки.

4.2. Синтетические методики и свойства полученных соединений органокализаторов.

4.2.1. К разделу 3.1.1. Синтез органокализаторов **I-XXIV** и методики регенерации органокализаторов

Синтез органокализатора **I**.

(2*S*,4*R*)-N-Cbz-4-гидроксипролин бензиловый эфир (1a) [208].

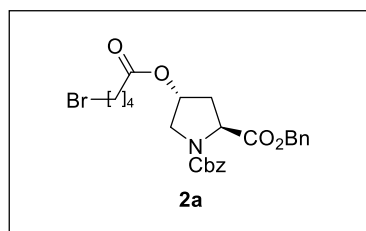


Получен по литературной методике. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{25} = -58.0$ (с 1.40, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.01-2.07$ (1H), 2.22-2.31 (1H), 2.59 (1H), 3.51-3.66 (2H), 4.41 (1H), 4.50-4.58 (1H), 5.00-5.21 (4H), 7.19-7.33 (10H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 38.2, 39.0, 54.5, 55.1, 57.7, 58.0, 66.7, 66.8, 67.1, 69.1, 69.9, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.0, 128.2, 128.2, 128.3, 128.4, 128.4, 135.3,$

135.5, 136.1, 136.3, 154.5, 155.0, 172.3, 172.5. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{22}NO_5$: 356.1498; найдено: 356.1503.

Синтез дибензил (4S)-((5-бромопентаноил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (2a).

Смесь (2S,4S)-N-Cbz-4-гидроксипролина бензилового эфира **1a** (4.01 г, 11.30 ммоль) и 5-бромвалериановой кислоты (2.09 г, 11.55 ммоль), DCC (2.38 г, 11.55 ммоль), DMAP (20 мг, 0.16 ммоль) в дихлорметане (60 мл) перемешивали при 5 °C в течение 3 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном. (3 × 10 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали с 35% HCl (2 × 15 мл) и дистиллированной водой (2 × 20 мл). Растворитель упаривали в вакууме (15 Торр) и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент-н-гексан/EtOAc 4:1) с получением аналитически чистого **2a**.

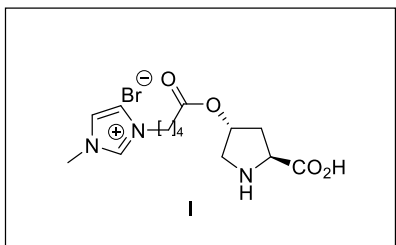


Выход 80% (4.73 г). Бесцветное вязкое масло. $[\alpha]_D^{23} = -30.2$ (с 1, $CHCl_3$). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 1.68-1.93$ (м, 4H), 2.33 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 2.15–2.49 (м, 2H), 3.41 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.62–3.85 (м, 2H), 4.52 (дт, $J = 19.5, 7.7$ Гц, 1H), 4.98–5.27 (м, 4H), 5.30 (с, 1H), 7.18–7.43 (м, 10H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 23.2, 31.7, 33.1, 35.5, 36.5, 52.32, 57.8, 67.0, 67.3, 72.1, 127.8, 128.0, 128.3, 128.5, 128.5, 128.6, 135.2, 136.1, 154.3, 171.7, 172.3$. Вычислено для $C_{25}H_{28}BrNO_6$: С, 57.92; Н, 5.44; N, 2.70. Найдено: С, 58.14; Н, 5.31; N, 2.74.

Смесь дибензил (4S)-((5-бромопентаноил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата **2a** (1.55 г, 3.00 ммоль) и метилимидазола (0.27 г, 3.30 ммоль) нагревали при 90 °C в течение 15 мин, охлаждали до комнатной температуры и промывали диэтиловым эфиром (6 × 15 мл). Выделенное масло сушили в вакууме в течение 3 часов, которое затем растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли Pd/C (350 мг). Реакционную смесь перемешивали 4 часа в атмосфере

водорода, отфильтровывали и упаривали (15 Торр) с образованием бромида **I** в виде светложелтого масла.

3-(2-(((3*R*,5*S*)-5-карбокспирролидин-3-ил)окси)-2-оксоэтил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-иум бромид (I**).**

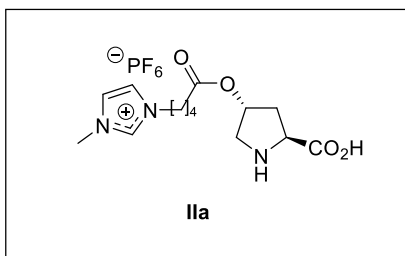


Выход 85% (0.85 г). Светложелтое масло. $[\alpha]_D^{20} = -11.0$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.45-1.57$ (м, 2H), 1.74-1.89 (м, 2H), 2.12-2.25 (м, 2H), 2.38 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.10-3.47 (м, 2H), 3.84 (м, 1H), 3.88 (с, 3H), 4.22 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 5.26 (с, 1H), 7.74 - 7.79 (м, 2H), 10.50 (с, 1H); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 20.3, 28.7, 32.8, 35.3, 35.8, 48.8, 49.3, 59.5, 73.2, 122.4, 123.7, 136.6, 169.9, 172.9$; HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для C₁₄H₂₂N₃O₄⁺: 296,1605; найдено: 296,1609.

Синтез органокатализатора **IIa.**

К перемешиваему раствору органокатализатора **I** (0.50 г., 1.5 ммоль) в воде (2 мл) добавляли раствор KPF₆ (368,0 мг, 2.0 ммоль) в воде (5 мл). Выпавший осадок фильтровали и промывали водой (2 x 5 мл). Полученный белый порошок сушили при пониженном давлении (15 Тор, 50 °С, 4 часа).

3-(2-(((3*R*,5*S*)-5-карбокспирролидин-3-ил)окси)-2-оксоэтил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфат (IIa**).**



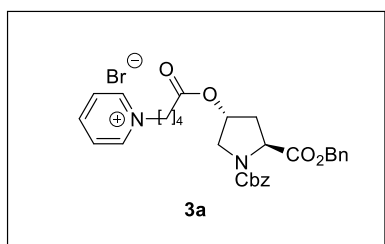
Выход 95% (0.567 г). Белый порошок, т.пл. 65-68°С. $[\alpha]_D^{20} = -14.0$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.42-1.55$ (м, 2H), 1.74-1.86 (м, 2H), 2.02-2.22 (м, 2H), 2.36 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.08-3.49 (м, 2H), 3.81 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.87 (с, 3H), 4.19 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 5.21 (с, 1H), 7.72 (с, 1H), 7.78 (с, 1H), 9.19 (с, 1H); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 20.6, 28.7, 32.6, 35.0, 35.7, 48.3, 49.6, 59.3, 73.3, 122.2,$

123.5, 136.6, 169.8, 172.1; Вычислено для $C_{14}H_{22}F_6N_3O_4P$: С, 38.10; Н, 5.02; N, 9.52. Найдено: С, 38.26; Н, 4.93; N, 9.58.

Синтез органокатализатора Ша.

Смесь дибензил (4*S*)-((5-бромопентаноил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата **2a** (1.55 г, 3.00 ммоль) и пиридина (0.26 г, 3.30 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 15 мин, охлаждали до комнатной температуры и промывали диэтиловым эфиром (6 × 15 мл). Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и к перемешиваемому раствору добавляли диэтиловый эфир (20 мл). Выделенное масло сушили в вакууме (15 Торр, 50°С) в течение 3 часов.

1-(5-(((3*R*,5*S*)-1,5-Бис((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)-окси)-5-оксопентил)пирролидиниум бромид (**3a**).

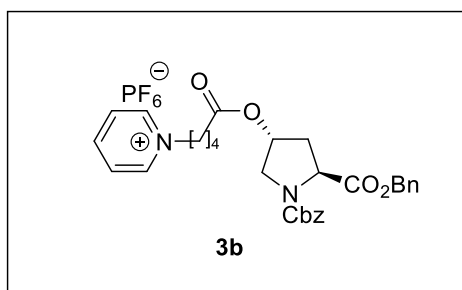


Выход 87% (1.56 г). Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{27} = -17.9$ (с 1, CH_3OH). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 1.62-1.79$ (м, 2H), 2.02–2.14 (м, 2H), 2.02–2.50 (м, 2H), 2.41 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.60–3.83 (м, 2H), 4.41–4.55 (м, 1H), 4.91–5.28 (м, 7H), 7.20–7.42 (м, 10H), 8.00–8.10 (м, 2H), 8.39–8.50 (м, 1H), 9.48–9.57 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 20.4, 28.8, 32.2, 35.3, 52.1, 56.9, 59.9, 65.4, 65.8, 72.9, 127.4, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 136.1, 136.9, 144.3, 144.6, 153.5, 169.8, 172.1$. Вычислено для $C_{30}H_{33}BrN_2O_6$: С, 60.31; Н, 5.57; N, 4.69. Найдено: С, 60.57; Н, 5.52; N, 4.78.

Синтез 1-(5-(((3*R*,5*S*)-1,5-Бис((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)-окси)-5-оксопентил)пирролидиниум гексафторфосфата (**3b**).

К раствору бромида **3a** (1.40 г, 2.34 ммоль) в воде (5 мл) добавляли раствор KPF_6 (552,0 мг, 3.0 ммоль) в воде (5 мл). Выпавший осадок фильтровали и промывали водой (2 × 5 мл). Полученный белый порошок сушили при пониженном давлении (15 Торр, 50 °С, 4 часа).

1-(5-(((3*R*,5*S*)-1,5-Бис((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)-окси)-оксопентил)пирролидиниум гексафторфосфат (3b).

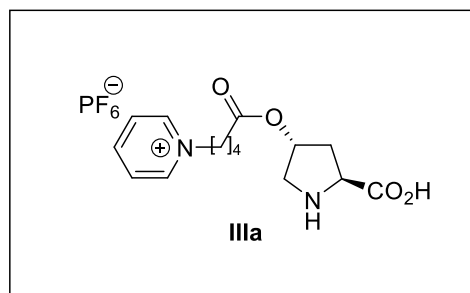


Выход 78% (1.21 г). Бесцветный порошок т.пл. 108-110°C; $[\alpha]_D^{28} = -19.6$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.45-1.60$ (м, 2H), 1.87-2.00 (м, 2H), 2.05-2.30 (м, 2H), 2.33-2.41 (м, 2H), 3.41-3.59 (м, 2H), 4.21-4.45 (м, 1H), 4.57-4.65 (м, 2H), 5.03-5.17 (м, 4H), 5.19-5.27 (м, 1H), 7.22-7.41 (м, 10H), 8.11-8.21 (м, 2H), 8.56-8.67 (м, 1H), 9.02-9.11 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 20.6, 29.9, 32.5, 35.8, 52.2, 57.2, 60.3, 65.9, 66.4, 72.4, 127.2, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.2, 128.5, 135.6, 136.4, 144.6, 145.4, 153.8, 169.8, 172.1$. Вычислено для C₃₀H₃₃F₆N₂O₆P: C, 54.38; H, 5.02; N, 4.23. Найдено: C, 54.52; H, 4.94; N, 4.30.

Синтез органокатализатора Ша.

Смесь гексафторфосфата **3b** (1.10 г, 1.66 ммоль) и Pd/C (5%) (0.30 г) в метаноле (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный осадок отфильтровывали и дополнительно промывали 5 мл метанола. Объединенные органические слои упаривали и остаток сушили в вакууме в течение 3 часов (15 Торр).

1-(2-(((3*R*,5*S*)-5-карбоксипирролидин-3-ил)окси)-2-оксоэтил)пиридин-1-иум гексафторфосфат (Ша).



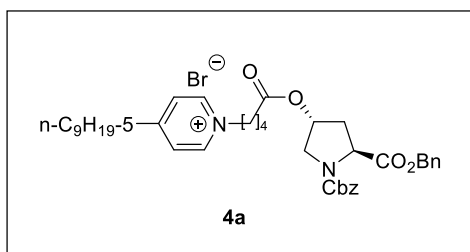
Выход 92% (0.77 г). Белое кристаллическое вещество, т.пл. 113-114°C; $[\alpha]_D^{29} = -12.9$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.45-1.58$ (м, 2H), 1.88-2.00 (м, 2H), 2.05-2.25 (м, 2H), 2.32-2.41 (м, 2H), 3.08-3.50 (м, 2H), 3.80-3.89 (м, 1H), 4.61 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.18-5.26 (м, 1H), 8.18 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 8.62 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 9.09 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 20.6, 30.0,$

32.6, 35.1, 50.0, 59.3, 60.4, 73.2, 128.2, 144.8, 145.6, 170.3, 172.1. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 776, 840, 1064, 1172, 1320, 1396, 1456, 1488, 1636, 1736, 2960, 3416. Вычислено для C₁₅H₂₁F₆N₂O₄P: C, 41.10; H, 4.83; N, 6.39. Найдено: C, 41.22; H, 4.77; N, 6.43.

Синтез 1-(5-(((3*R*,5*S*)-1,5-Бис((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-5-оксопентил)-4-(1-бутилпентил)пирролидиниум бромид (4a).

Смесь дибензил (4*S*)-((5-бромопентаноил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата **2a** (1.25 г, 2.41 ммоль) и 4-(5-н-нонил)-пиридина (0.52 г, 2.53 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 15 мин, охлаждали до комнатной температуры и промывали диэтиловым эфиром (6 × 5 мл). Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и к перемешиваемому раствору добавляли диэтиловый эфир (20 мл). Выделенное масло сушили в вакууме (1,5 Торр, 3 ч.).

1-(5-(((3*R*,5*S*)-1,5-Бис((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-5-оксопентил)-4-(1-бутилпентил)пиридиinium бромид (4a).

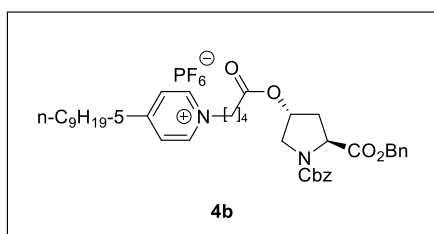


Выход 81% (1.42 г). Светло-жёлтое масло. $[\alpha]_D^{24} = -17.2$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 0.84$ (т, $J = 6.9$ Гц, 6H), 1.00–1.33 (м, 8H), 1.51–1.64 (м, 4H), 1.65–1.81 (м, 2H), 2.02–2.16 (м, 2H), 2.12–2.45 (м, 2H), 2.42 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.72–2.83 (м, 1H), 3.60–3.78 (м, 2H), 4.45–4.56 (м, 1H), 4.98–5.22 (м, 6H), 5.21–5.28 (м, 1H), 7.20–7.38 (м, 10H), 7.73 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 9.42 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 13.6, 20.9, 22.3, 29.3, 30.9, 33.0, 35.1, 36.2, 46.3, 52.4, 57.5, 60.0, 66.8, 67.1, 71.7, 127.0, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 135.0, 135.9, 144.4, 154.0, 167.0, 171.8, 172.1$. Вычислено для C₃₉H₅₁BrN₂O₆: C, 64.72; H, 7.10; N, 3.87. Найдено: C, 65.01; H, 7.04; N, 3.93.

Синтез 11-(5-(((3*R*,5*S*)-1,5-Бис((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-5-оксопентил)-4-(1-бутилпентил)пирролидиниум гексафторфосфата (4b).

Раствор бромиды **4a** (1.20 г, 1.66 ммоль) в воде (15 мл) добавляли раствор KPF_6 (368,0 мг, 2.0 ммоль) в воде (5 мл). Выпавшее масло промывали водой (2 x 5 мл) и сушили при пониженном давлении (15 Торр, 50 °С, 4 часа).

11-(5-(((3*R*,5*S*)-1,5-Бис((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-5-оксопентил)-4-(1-бутилпентил)пирролидиниум гексафторфосфат (4b).

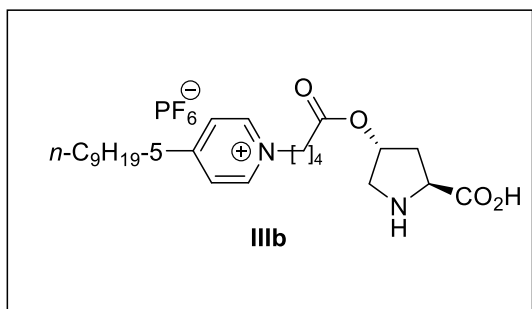


Выход 91% (1.19 г). Бесцветное масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.0$ (с 1, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 0.69$ (т, $J = 7.0$ Гц, 6H), 0.93–1.27 (м, 8H), 1.45–1.74 (м, 6H), 1.84–1.96 (м, 2H), 2.12–2.29 (м, 2H), 2.38 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.82–2.93 (м, 1H), 3.51–3.72 (м, 2H), 4.37–4.45 (м, 1H), 4.51 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 4.98–5.17 (м, 4H), 5.18–5.24 (м, 1H), 7.22–7.39 (м, 10H), 8.02 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 8.92 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 13.7, 20.7, 22.0, 28.9, 29.8, 32.6, 34.7, 35.8, 45.1, 52.2, 57.2, 59.6, 66.2, 66.5, 72.1, 126.9, 127.4, 127.5, 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, 135.5, 136.3, 144.1, 153.7, 166.2, 171.8, 172.1$. Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$: С, 59.38; Н, 6.52; N, 3.55. Найдено: С, 59.62; Н, 6.41; N, 3.60.

Синтез органокатализатора Шв.

Смесь гексафторфосфата **4b** (1.00 г, 1.27 ммоль) и Pd/C (5%) (0.30 г) в метаноле (30 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали 5 мл метанола. Объединенные органические слои упаривали, остаток сушили в вакууме (1,5 Торр) в течение 3 часов.

1-(2-(((3*R*,5*S*)-5-карбокспирролидин-3-ил)окси)-2-оксоэтил)-4-нонилпиридин-1-иум гексафторфосфат (Шв).



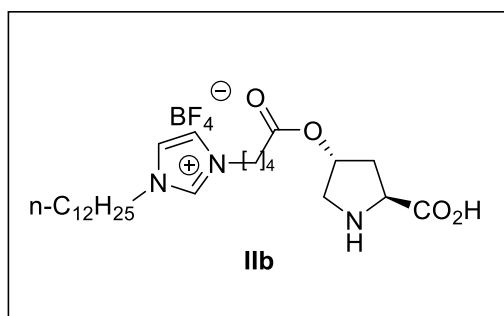
Выход 96% (0.69 г). Белое кристаллическое вещество, т. пл. 97-98°C; $[\alpha]_D^{27} = -12.7$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.78$ (т, $J = 7.0$ Гц, 6H), 0.88-1.28 (м, 8H), 1.45-1.76 (м, 6H), 1.85-1.97 (м, 2H), 2.02-2.30 (м, 2H), 2.37 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.81-2.92 (м, 1H), 3.12-3.53 (м, 2H), 3.81-3.89 (м, 1H), 4.5 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 5.19-5.24 (м, 1H), 7.99 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 8.88 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 13.7, 20.6, 21.9, 28.8, 29.9, 32.7, 34.6, 35.0, 44.9, 49.8, 59.1, 59.3, 73.2, 126.9, 144.2, 166.1, 169.8, 172.0$. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 840, 976, 1064, 1168, 1384, 1460, 1520, 1640, 1736, 2872, 2936, 3416; Вычислено для C₂₄H₃₉F₆N₂O₄P: С, 51.06; Н, 6.96; N, 4.96. Найдено: С, 51.21; Н, 6.88; N, 4.99.

Получение органокатализаторов IIIb-IIIд.

Синтез органокатализатора IIIb.

К перемешиваемому раствору бромида **5a** (0.65 г, 1.23 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли раствор AgBF₄ (0.24 г, 1.23 ммоль) в метаноле (5 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали. Объединенные органические слои упаривали, остаток сушили в вакууме (1,5 Торр) в течение 2 ч с получением чистого продукта.

3-(2-(((3*R*,5*S*)-5-карбокспирролидин-3-ил)окси)-2-оксоэтил)-1-додecil-1*H*-имидазол-3-иум тетрафторборат (IIIb).



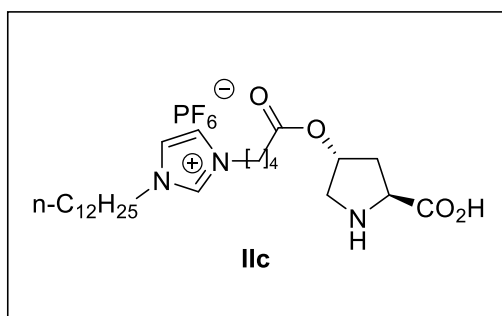
Выход 98% (0.64 г). Бесцветный порошок, т. пл. 117-119 °С, $[\alpha]_D^{19} = -11.8$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.85$ (т, $J = 6.1$ Гц, 3H), 1.23 (с, 18H), 1.43-1.54 (м, 2H), 1.73-1.86 (м, 4H), 2.05-2.23 (м, 2H), 2.36 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.08-3.50 (м, 2H), 3.81 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H), 4.11-4.21 (м, 4H), 5.17-5.23 (м, 1H), 7.79 (с, 2H), 9.19 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75

МГц, DMSO-d₆): $\delta = 13.9, 20.7, 22.1, 25.5, 28.3, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.3, 31.3, 32.5, 35.0, 48.5, 48.9, 49.9, 59.3, 73.2, 122.4, 122.4, 136.0, 169.9, 172.0$. ¹⁹F ЯМР (188.31 МГц, DMSO-d₆): $\delta = -147.6$. Вычислено для C₂₅H₄₄BF₄N₃O₄: С, 55.87; Н, 8.25; N, 7.82. Найдено: С, 56.05; Н, 8.17; N, 7.68.

Синтез органокатализатора Пс.

К раствору бромида **5a** (0.10 г, 0.19 ммоль) в воде (3 мл) добавляли раствор KPF₆ (36,8 мг, 0.2 ммоль) в воде (2 мл). Выпавший осадок фильтровали и промывали водой (2 x 5 мл). Полученное масло сушили при пониженном давлении (15 Торр, 50 °С, 4 часа) с образованием аналитически чистого порошка.

3-(2-(((3*R*,5*S*)-5-карбокспирролидин-3-ил)окси)-2-оксоэтил)-1-додecil-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфат (Пс).



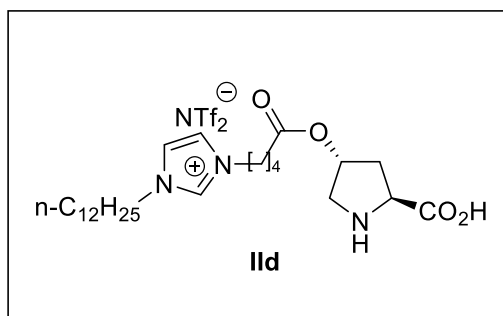
Выход 95% (0.11 г). Бесцветный порошок, т. пл. 156-158 °С, $[\alpha]_D^{19} = -10.8$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.85$ (т, $J = 6.1$ Гц, 3H), 1.22 (с, 18H), 1.42-1.55 (м, 2H), 1.71-1.88 (м, 4H), 2.03-2.23 (м, 2H), 2.37 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.06-3.49 (м, 2H), 3.79 (т, $J = 8.9$ Гц,

1H), 4.11-4.22 (м, 4H), 5.18-5.22 (м, 1H), 7.79 (с, 2H), 9.20 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 13.9, 20.7, 22.1, 25.5, 28.3, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.34, 31.3, 32.5, 35.0, 48.4, 48.8, 49.9, 59.3, 73.2, 122.4, 122.4, 136.0, 169.9, 172.0$. ¹⁹F ЯМР (188.31 МГц, DMSO-d₆): $\delta = -67.4, -71.1$. ³¹P ЯМР (188.31 МГц, DMSO-d₆): $\delta = -42.46$ (гп, $J = 6.6$ Гц). Вычислено для C₂₅H₄₄F₆N₃O₄P: С, 50.41; Н, 7.45; N, 7.06. Найдено: С, 50.59; Н, 7.37; N, 6.95.

Синтез органокатализатора Пд.

К перемешиваемому раствору бромида **5a** (0.12 г, 0.23 ммоль) в воде (5 мл) добавляли раствор LiNTf₂ (65 мг, 0.23 ммоль) в воде (5 мл). Выпавший осадок осадок промывали водой (2 x 5 мл) и сушили в вакууме (1,5 Торр, 60 °С, 2 часа).

3-(2-(((3*R*,5*S*)-5-карбоксипирролидин-3-ил)окси)-2-оксоэтил)-1-додecil-1*H*-имидазол-3-иум бис(трифторметансульфонил)азанид (II*d*).



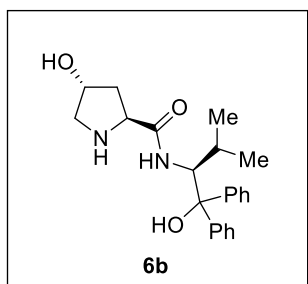
Выход 85% (0.14 г). Бесцветный порошок, т. пл. 112-115 °С. $[\alpha]_D^{27} = -10.2$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.86$ (т, $J = 6.1$ Гц, 3H), 1.22 (с, 18H), 1.40-1.54 (м, 2H), 1.72-1.87 (м, 4H), 2.02-2.21 (м, 2H), 2.31-2.39 (м, 2H), 3.05-3.48 (м, 2H), 3.78 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H), 4.11-4.21 (м, 4H), 5.16-5.23 (м, 1H), 7.80 (с, 2H), 9.20 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 13.9, 20.7, 22.0, 25.5, 28.4, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.3, 31.3, 32.5, 35.0, 48.5, 48.9, 49.9, 59.3, 73.2, 122.3, 122.4, 135.3, 169.8, 171.8$. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 752, 844, 1172, 1264, 1312, 1388, 1460, 1628, 1736, 2856, 2928, 3176, 3440. Вычислено для C₂₇H₄₄F₆N₄O₈S₂: С, 44.38; Н, 6.07; N, 7.67. Найдено: С, 44.27; Н, 6.01; N, 7.66.

Получение органокализаторов IVa-Br, IVa-PF₆.

Синтез Бензил (4*R*)-гидрокси-(2*S*)-((1*S*)-(гидрокси-дифенилметил)-2-метилпропилкарбамоил)-пирролидин-1-карбоксилата (6b).

К перемешиваемой смеси Cbz-защищенного 4-гидрокси-(*S*)-пролина бензильного эфира **1a** (0.93 г, 3.50 ммоль) и триэтиламина (0.49 г, 3.50 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0-5 °С по каплям в течение 10 мин добавляли раствор этилхлорформиата (0.34 мл, 3.50 ммоль) в ТГФ (10 мл). Через 20 мин добавляли раствор (*S*)-дифенилвалинола **6a** [209] (0.89 г, 3.50 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали 2 ч при 0-5 °С и 1 ч при комнатной температуре, затем отфильтровывали и осадок на фильтре промывали ТГФ (15 мл). Объединенные органические слои упаривали и остаток промывали диэтиловым эфиром (2 × 10 мл). Полученный порошок сушили на вакууме (1,5 Торр, 60 °С, 2 часа).

Бензил (4R)-гидрокси-(2S)-((1S)-(гидрокси-дифенилметил)-2-метил-пропилкарбамоил)-пирролидин-1-карбоксилат (6b).

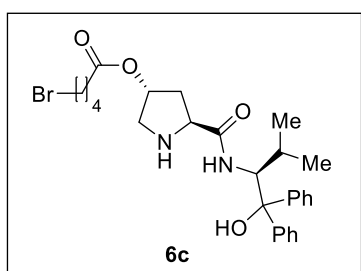


Выход 91% (1.60 г). Белый порошок, т.пл.= 219–221 °С. $[\alpha]_D^{23} = -59.9$ (с 0.67, *i*-PrOH). ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6): $\delta = 0.70\text{--}1.07$ (м, 6H), 1.25–1.58 (м, 1H), 1.61–2.01 (м, 2H), 3.39–3.55 (м, 2H), 4.16–4.36 (м, 2H), 4.88–4.98 (м, 1H), 5.10–5.29 (м, 2H), 7.09–7.43 (м, 11H), 7.61 (д, $J = 7.7$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 18.0, 22.7, 28.0, 37.7, 55.3, 57.8, 59.0, 65.7, 68.4, 81.1, 125.0, 125.8, 126.0, 127.4, 127.9, 128.2, 136.9, 146.0, 147.4, 154.0, 171.6$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3364, 3292, 2956, 2944, 2872, 1660, 1524, 1432, 1352, 1304, 1180, 1124, 1156, 968, 912 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: С, 71.69; Н, 6.82; N, 5.57. Найдено: С, 71.96; Н, 6.75; N, 5.51.

Синтез Бензил (4R)-(5-Бromo-пентаноилокси)-(2S)-((1S)-(гидрокси-дифенил-метил)-2-метил-пропилкарбамоил)-пирролидин-1-карбоксилата (6c).

Смесь амида **6b** (1.52 г, 3.03 ммоль), 5-бромвалериановой кислоты (0.56 г, 3.09 ммоль), дициклогексилкарбодиимида (0.63 г, 3.06 ммоль) и ДМАП (0.025 г, 0.20 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали при 5 °С в течение 8 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенный органический слой упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - *n*-гексан:EtOAc = 4:1) и сушили в вакууме (1,5 Торр) в течение 2 ч.

Бензил (4R)-(5-Бromo-пентаноилокси)-(2S)-((1S)-(гидрокси-дифенил-метил)-2-метил-пропилкарбамоил)-пирролидин-1-карбоксилат (6c).



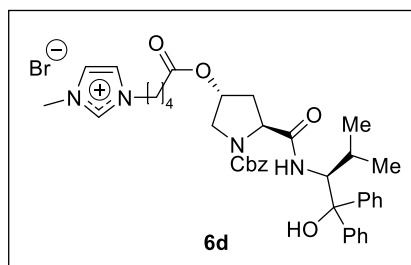
Выход 74% (1.49 г). Белый порошок, т.пл.= 166–168 °С. $[\alpha]_D^{21} = -59.5$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.76\text{--}0.97$ (м, 6H), 1.26–1.45 (м, 1H), 1.56–2.00 (м,

6H), 2.26 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.17 (с, 1H), 3.37 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.41–3.62 (м, 2H), 4.07 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 4.25 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.83 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 5.11–5.23 (м, 2H), 7.11–7.39 (м, 11H), 7.47 (д, $J = 5.1$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 18.0, 22.8, 23.3, 28.8, 31.8, 32.7, 33.1, 33.9, 52.3, 59.0, 59.2, 67.4, 72.8, 81.9, 125.4, 126.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 136.3, 145.4, 146.5, 155.4, 171.1, 172.3$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3400, 2960, 2928, 2872, 1732, 1700, 1660, 1532, 1420, 1356, 1172, 1128, 1064, 1000, 972, 920, 892 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{BrN}_2\text{O}_6$: С, 63.16; Н, 6.2; N, 4.21. Найдено: С, 63.40; Н, 6.15; N, 4.17.

Синтез Бензил (4R)-(5-(1-Метил-1H-имидазол-3-иум-3-ил))пентаноилокси)-(2S)-((1S)-(гидрокси-дифенил-метил)-2-метил-пропилкарбамоил)-пирролидин-1-карбоксилат бромида (6d).

Смесь 5-бромвалерианового эфира **6c** (1.0 г, 1.50 ммоль) и 1-метилимидазола (0.30 г, 3.66 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 20 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученное вязкое желтое масло при промывании диэтиловым эфиром (6 x 5 мл) превращалось в белое твердое вещество. Осадок сушили в вакууме (1,5 Торр) в течение 2 часов.

Бензил (4R)-(5-(1-Метил-1H-имидазол-3-иум-3-ил))пентаноилокси)-(2S)-((1S)-(гидрокси-дифенил-метил)-2-метил-пропилкарбамоил)-пирролидин-1-карбоксилат бромид (6d).



Выход 91% (1.02 г). Белый порошок, т.пл. = 131–133 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -62.5$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.69\text{--}1.14$ (м, 6H), 1.30–1.45 (м, 1H), 1.49–2.09 (м, 6H), 2.24–2.42 (м, 2H), 3.56–3.79 (м, 2H), 3.96 (с, 3H), 4.31–4.40 (м, 2H), 4.57 (т, $J = 8.3$

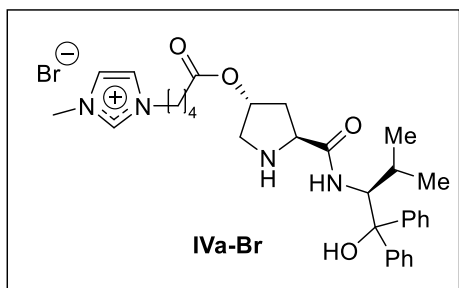
Гц, 1H), 4.92–5.27 (м, 4H), 7.02–7.40 (м, 12H), 7.54–7.66 (м, 4H), 8.21 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 10.09 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 18.6, 21.2, 22.8, 28.4, 29.3, 33.3, 35.2, 36.3, 49.3, 52.6, 58.8, 59.0, 66.8, 73.2, 81.9, 120.3, 122.2, 123.2, 125.2, 125.6, 126.1, 127.5, 127.9, 128.3, 136.7, 145.7, 147.4, 154.6, 171.6, 171.9$. ИК

(KBr), ν (см⁻¹): 3350, 3148, 3064, 2956, 2872, 1732, 1704, 1560, 1448, 1420, 1356, 1168, 1120, 1064, 1004, 912. Вычислено для C₃₉H₄₇BrN₄O₆: C, 62.65; H, 6.34; N, 7.49; O, 12.84. Найдено: C, 62.83; H, 6.22; N, 7.54.

Синтез органокатализатора IVa-Br.

Смесь *N*-Cbz-защищённого бромида **6d** (0.90 г, 1.20 ммоль) и Pd/C (5%, 0.09 г) в метаноле (25 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученный осадок отфильтровывали и промывали метанолом (10 мл). Объединенные органические слои упаривали и остаток сушили в вакууме (1,5 Торр) в течение 2 часов.

(4*R*)-(5-(1-метил-1*H*-имидазол-3-ил)пентаноилокси)-(2*S*)-((1*S*)-(гидрокси-дифенил-метил)-2-метил-пропилкарбамоил)-пирролидин бромид (IVa-Br).

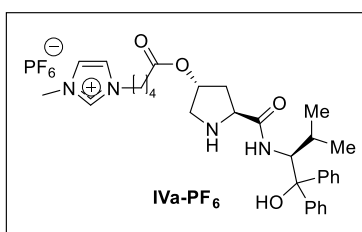


Выход 95% (0.70 г). Белое кристаллическое вещество, т.пл. 103-105°C; $[\alpha]_D^{22} = -40.6$ (с = 1, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 0.81$ (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 0.98 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.25-1.49 (м, 1H), 1.60-1.74 (м, 2H), 1.88-2.05 (м, 2H), 1.89-2.52 (м, 2H), 2.37 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.91 (дд, $J_1 = 13.0$ Гц, $J_2 = 3.8$, 1H), 3.05 (д, $J = 12.8$, 1H), 3.88 (т, $J = 8.4$ Гц), 4.05 (с, 3H), 4.37 (т, $J = 7.3$, 2H), 4.77 (дд, $J_1 = 9.5$, $J_2 = 2.6$, 1H), 5.05-5.11 (м, 1H), 7.06-7.37 (м, 7H), 7.57 (д, $J = 7.3$, 4H), 8.27 (д, $J = 10.3$, 1H), 10.49 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 18.5, 21.0, 22.8, 24.7, 28.5, 29.2, 33.2, 36.4, 49.3, 52.5, 59.6, 75.9, 81.5, 122.3, 123.3, 125.3, 125.6, 126.2, 127.7, 127.9, 128.9, 136.8, 145.6, 147.2, 172.1, 173.4$. Вычислено для C₃₁H₄₁BrN₄O₄: C, 60.68; H, 6.74; N, 9.13. Найдено: C, 60.89; H, 6.68; N, 9.14.

Синтез органокатализатора IVa-PF₆.

К раствору бромида **IVa-Br** (0.30 г, 0.49 ммоль) в воде (10 мл) добавляли раствор KPF_6 (0.10 г, 0.54 ммоль) в воде (5 мл). Полученный осадок промывали водой (2 x 5 мл) и сушили в вакууме (1,5 Торр) в течение 2 часов.

(4R)-(5-(1-метил-1H-имидазол-3-ил)пентаноилокси)-(2S)-((1S)-(гидрокси-дифенил-метил)-2-метил-пропилкарбамоил)-пирролидин гексафторфосфат (IVa-PF₆).



Выход 93% (0.31 г). Белое кристаллическое вещество, т.пл. 98-100°C; $[\alpha]_D^{22} = -30.6$ ($c = 1$, $CHCl_3$). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 0.83$ (д, $J = 6.6$, 3H), 0.93 (д, $J = 6.2$, 3H), 1.49-1.64 (м, 3H), 1.79-1.92 (м, 2H), 1.95-2.38 (м, 2H), 2.30 (т, $J = 5.9$, 2H), 2.76 (д, $J = 11.8$, 1H), 3.05 (д, $J = 12.5$, 1H), 3.78 (т, $J = 7.7$, 2H), 3.82 (с, 3H), 4.11 (т, $J = 7.3$, 2H), 4.69 (д, $J = 8.1$, 1H), 5.01-5.08 (м, 1H), 7.06-7.38 (м, 7H), 7.53 (т, $J = 8.2$, 4H), 7.98 (д, $J = 9.5$, 1H), 8.46 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 17.9, 20.5, 22.5, 28.3, 28.4, 32.6, 35.5, 36.4, 48.9, 52.3, 59.3, 75.7, 81.0, 121.7, 123.1, 125.0, 125.2, 126.2, 127.5, 127.8, 145.2, 146.6, 172.2, 173.8$. Вычислено для $C_{31}H_{41}F_6N_4O_4P$: C, 54.8; H, 6.09; N, 8.26. Найдено: C, 55.01; H, 6.03; N, 8.22.

Получение органокатализатора IVb.

Синтез 1-(2-(Бензилокси)-2-оксоэтил)-3-(2-(((3R,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(((S)-1-гидрокси-3-метил-1,1-дифенилбутан-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)окси)-2-оксоэтил)-1H-имидазол-3-ил) гексафторфосфата (7a).

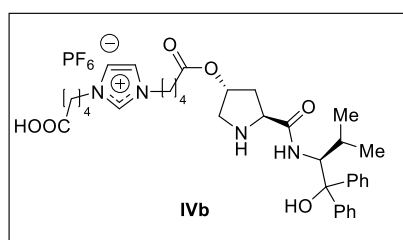
Смесь амида **6c** (4.0 г, 6.41 ммоль) и бензил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата (4.16 г, 19.2 ммоль) нагревали при 80 °C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали диэтиловым эфиром (10 x 30 мл). Остаток растворяли в воде и добавляли водный раствор KPF_6 (1.41 г, 7.7 ммоль). Выпавший гексафторфосфат отфильтровывали, промывали водой (5 x

20 мл) и сушили в вакууме (1,5 Торр) при 60 °С в течение 2 ч. Выход 80% (4.60 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 125-128 °С. $[\alpha]_D^{20} = -41.8^\circ$ (с 1.0, CHCl_3)

Синтез органокатализатора IVb.

Смесь 5% Pd/C (50 мг), гексафторфосфата **7a** (0.61 г, 0.82 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре течение 3 часов. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (10 мл). Объединенные органические слои упаривали и остаток сушили в вакууме (1,5 Торр) при 50 °С в течении 2 часов.

(4R)-(5-(1-карбоксивбутил-1H-имидазол-3-ил)пентаноилокси)-(2S)-((1S)-(гидрокси-дифенил-метил)-2-метил-пропилкарбамоил)-пирролидин гексафторфосфат (IVb).



Выход 95% (0.44 мг). Бесцветный порошок, т.пл. 105-107 °С, $[\alpha]_D^{20} = -25.2$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.54-0.98$ (м, 6H), 1.36-1.47 (м, 4H), 1.58-1.90 (м, 4H), 2.18-2.40 (м, 5H), 3.14-3.71 (м, 4H), 4.10-4.22 (м, 4H), 4.73-5.16 (м, 3H), 7.02-7.67 (м, 11H), 7.80 (с, 2H), 9.22 (с, 1H), 11.88 (уш с, 1H). HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 535.2551; найдено: 535.2547.

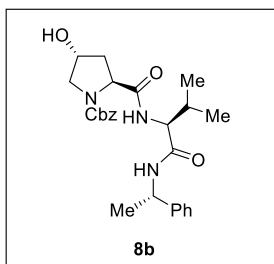
Получение органокатализатора V.

Синтез Бензил (2S,4R)-4-гидрокси-2-(N-((S)-3-метил-1-оксо-1-(((S)-1-фенилэтил)амино)бутан-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (8b).

К перемешиваемому раствору (2S)-N-бензилоксикарбонил-4-гидроксипролина **1a** (5.56 г, 21.0 ммоль) и триэтиламина (2.93 мл, 21.0 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли раствор этилхлорформиата (2.00 мл, 21.0 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°С в течение 15 мин. Через 30 минут к смеси добавляли (S)-2-амино-N-(R)-3-метилбутанамид **8a** (21.0 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Осадок

отфильтровывали и промывали последовательно водой (3×30 мл) и диэтиловым эфиром (3 × 30 мл). Полученное белое твердое вещество сушили при пониженном давлении (1,5 Торр) и температуре 50 °С в течение 2 часов.

Бензил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-(*N*-{(*S*)-3-метил-1-оксо-1-[(*S*)-1-фенилэтил]амино}бутан-2-ил}карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (8b).

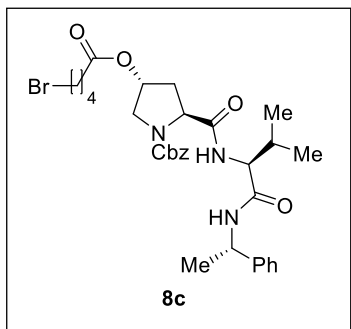


Выход 85% (8.4 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 92-94 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.65 (т, *J* = 5.8 Гц, 3H), 0.77 (д, *J* = 6.6 Гц, 2H), 1.32 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H), 1.74–2.19 (м, 3H), 3.47 (тд, *J* = 10.1, 4.0 Гц, 1H), 4.15 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H), 4.25 (с, 1H), 4.43 (дт, *J* = 22.3, 7.5 Гц, 1H), 4.80–5.16 (м, 4H), 7.11–7.45 (м, 9H), 7.89 (дд, *J* = 16.5, 8.9 Гц, 1H), 8.34 (дд, *J* = 13.7, 8.0 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 18.9, 19.6, 21.6, 30.3, 39.0, 48.2, 55.2, 56.7, 58.4, 59.2, 67.1, 68.8, 126.6-128.5 (Ar), 137.4, 144.6, 170.6, 172.4, 172.0. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₃₄N₃O₅: 468.2493; найдено: 468.2487.

Синтез Бензил (2*S*,4*R*)-4-(5-бромпентаноилокси)-2-(*N*-{(*S*)-3-метил-1-оксо-1-[(*S*)-1-фенилэтил]-амино}бутан-2-ил}карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (8с).

Амид **8b** (3.37 г, 7.2 ммоль), 5-бромвалериановая кислота (1.32 г, 7.2 ммоль), дициклогексилкарбодиимид (1.50 г, 7.2 ммоль) и ДМАП (кат.) в дихлорметане (100 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (3 × 25 мл). Объединенные органические слои упаривали и продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - н-гексан:EtOAc = 2:1 – 1:1).

Бензил (2*S*,4*R*)-4-(5-бромпентаноилокси)-2-(*N*-{(*S*)-3-метил-1-оксо-1-[(*S*)-1-фенилэтил]-амино}бутан-2-ил}карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (8с).

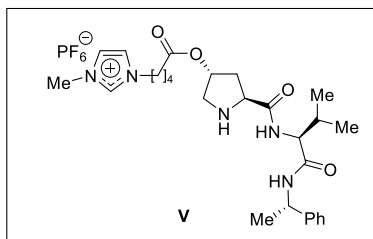


Выход 85% (3.8 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 82–84°C. $[\alpha]_D^{20} = -66.49^\circ$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.64$ (т, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.76 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 1.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 1.31 (т, $J = 6.3$ Гц, 3H), 1.54–1.85 (м, 5H), 1.85–1.98 (м, 1H), 1.99–2.10 (м, 1H), 2.33 (тд, $J = 7.2, 3.5$ Гц, 2H), 3.50 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H), 3.64 (тд, $J = 14.7, 7.3$ Гц, 1H), 4.01 (кв, 1H), 4.40–4.55 (м, 1H), 4.82–4.93 (м, 1H), 5.01–5.08 (м, 1H), 5.17 (с, 1H), 7.12–7.22 (м, 1H), 7.23–7.38 (м, 8H), 7.96 (дд, $J = 13.4, 8.9$ Гц, 1H), 8.38 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 18.8, 19.5, 19.6, 22.7, 23.4, 24.9, 30.8, 31.0, 31.8, 32.9, 33.8, 34.9, 35.8, 37.1, 39.1, 48.1, 52.5, 53.0, 53.1, 58.4, 58.6, 66.4, 66.5, 72.2, 72.9, 126.3, 127.0, 127.4, 127.8, 127.9, 128.2, 128.5, 128.6, 128.8, 137.2, 137.2, 144.7, 144.7, 154.3, 170.1, 171.3, 171.6, 172.7$. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для C₃₁H₄₁BrN₃O₆: 630.2173; найдено: 630.2165.

Синтез органокатализатора V.

Смесь эфира 5-бромвалериановой кислоты **8c** (0.724 г, 4.0 ммоль) и 1-метилимидазола (1.0 г, 0.96 мл, 12.0 ммоль) нагревали при 80 °С в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали диэтиловым эфиром (5 x 20 мл). Остаток растворяли в воде (10 мл) и к полученному раствору добавляли водный KPF₆ (0.92 г, 5.0 ммоль). Выпавшую соль отфильтровывали, промывали водой (3 x 20 мл) и сушили в вакууме при 60 °С в течение 2 ч. Затем суспензию полученной таким образом гексафторфосфатной соли, 5% Pd/C (200 мг) в метаноле (100 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (50 мл). Объединенный упаривали и остаток сушили в вакууме (1.5 Торр) при 40 °С в течение 2 часов.

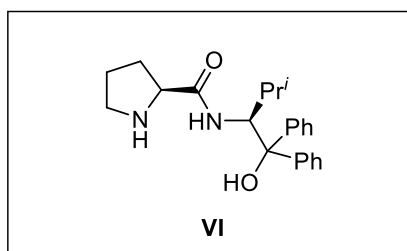
3-метил-1-(2-(((3*R*,5*S*)-5(((*S*)-3-метил-1-оксо-1-(((*S*)-1-фенилэтил)амино)бутан-2-ил)карбамоил)пирролидин-3-ил)окси)-2-оксоэтил)-1*H*-3-имидазол-1-иум гексафторфосфат (V).



Выход 77% (1.98 г). Бесцветный порошок, т.пл. 72-75°C. $[\alpha]_D^{20} = -39,76$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.80 - 0.65$ (м, 7H), 1.34 (д, $J = 7.0$ Гц, 4H), 1.40 - 1.60 (м, 3H), 1.70 - 2.00 (м, 5H), 2.00 - 2.19 (м, 2H), 2.25 - 2.40 (м, 3H), 2.98 (с, 2H), 3.79 - 3.90 (м, 4H), 4.08 - 4.29 (м, 4H), 4.83 - 4.97 (м, 1H), 5.12 (с, 1H), 7.17 - 7.24 (м, 1H), 7.30 (д, $J = 3.8$ Гц, 5H), 7.73 (д, $J = 18.1$ Гц, 3H), 8.08 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H), 8.59 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 9.12 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 18.1, 19.7, 21.3, 22.9, 29.2, 32.1, 33.3, 36.2, 37.3, 48.4, 48.9, 52.8, 56.9, 59.8, 76.3, 122.7, 124.1, 126.4, 127.1, 128.6, 137.0, 145.0, 170.2, 172.7, 173.2$. HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для C₂₇H₄₀N₅O₄: 498.3075; найдено 498.3080.

Синтез органокатализатора VI. Получен по литературной методике [119].

(*S*)-*N*-((*S*)-1-гидрокси-3-метил-1,1-дифенилбутан-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (VI).



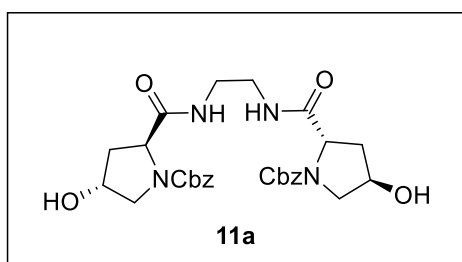
Выход 87%. Белый порошок, т.пл. 185-187 °С. $[\alpha]_D^{25} = -65.3$ (с = 1.1, CHCl₃). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 0.79$ (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.93 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.26 (м, 1H), 1.54 (м, 1H), 1.64 (м, 1H), 1.84 (м, 2H), 3.01 (м, 2H), 3.79 (м, 1H), 4.86 (д, $J = 10$ Гц, 1H), 7.07-7.28 (м, 6H), 7.54 (м, 4H), 8.10 (д, $J = 10$ Гц, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): $\delta = 17.9, 22.7, 24.1, 28.1, 29.7, 45.7, 58.6, 59.0, 80.9, 124.9, 125.1, 125.9, 127.3, 127.6, 145.5, 147.2, 166.0, 170.4$.

Получение органокатализаторов VIIa-d'

Синтез бис-амидов (11a-d').

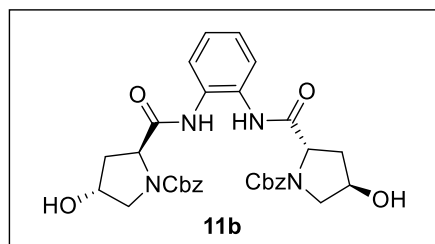
К перемешиваемому раствору (2*S*)-*N*-((бензилокси)карбонил)-4-гидроксипролина **10** (2.12 г, 8 ммоль) и триэтиламина (1.12 мл, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор этилхлорформиата (0.76 мл, 8 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С в течение 15 мин. Через 30 мин к смеси добавляли соответствующий 1,2-диамин (4 ммоль) и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 часов. Осадок отфильтровывали и промывали последовательно водой (3 × 20 мл) и ТГФ (3 × 20 мл). Полученное белое твердое вещество сушили при пониженном давлении (1,5 Торр) и температуре 50 °С в течение 2 часов с образованием бисамидов **11**.

Дибензил **5,5'-((этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат) (11a).**



Выход 73% (2.11 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 90-92 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.70-2.18 (м, 4H), 2.90-3.20 (м, 4H), 3.25-3.45 (м, 4H), 4.15-4.25 (м, 2H), 4.27-4.28 (с, 2H), 4.90- 5.15 (м, 4H), 7.17-7.40 (м, 10H), 7.88-8.10 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 38.53, 39.75, 54.78, 59.67, 66.70, 69.76, 127.54, 128.26, 136.37, 155.30, 172.91. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3440, 2944, 1700, 1692, 1420, 1356, 1172, 1124 см⁻¹. Вычислено для C₂₈H₃₄N₄O₈: C, 60.64; H, 6.18; N, 10.10. Найдено: C, 60.72; H, 6.09; N 9.97.

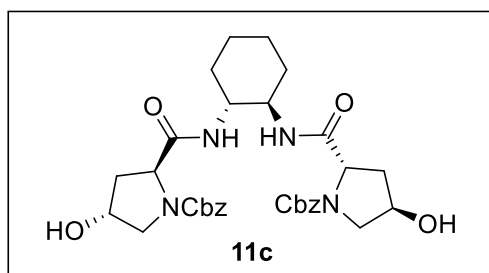
Дибензил **5,5'-((1,2-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат) (11b).**



Выход 62% (2.89 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 181-183 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.85-2.05 (м, 2H), 2.05-2.27 (м, 2H), 3.40-3.61 (м, 4H), 4.30 (уш с, 2H), 4.37-4.60 (м, 2H), 4.95-5.22 (м, 6H), 7.10-7.70 (м, 14H), 9.21 (с, 0.5H), 9.47 (с, 0.5H), 9.53 (с, 0.5H), 9.79 (с, 0.5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 28.9, 55.5, 59.5, 66.2, 68.6, 124.7, 125.4, 127.6,

128.4, 131.6, 136.7, 154.5, 171.0. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3384, 3256, 2924, 1740, 1695, 1672, 1536, 1416, 1356 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8$: C, 63.78; H, 5.69; N, 9.30. Найдено: C, 63.70; H, 5.70; N, 9.35.

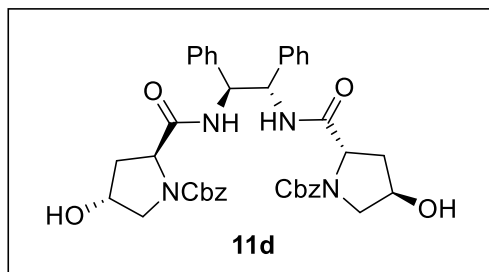
(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-дибензил-5,5'-(((1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат) (11c).



Выход 92% (2.24 г). Белое твёрдое вещество, т.пл.= 90–92 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.25$ (с 0.66, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.03$ – 1.28 (м, 4H), 1.51 – 1.67 (м, 2H), 1.67 – 1.87 (м, 2H), 1.87 – 2.00 (м, 2H), 2.00 – 2.17 (м, 2H), 3.30 (т, $J = 9.5$

Гц, 2H), 3.35 – 3.53 (м, 4H), 4.07 – 4.25 (м, 2H), 4.23 (уш с, 2H), 5.01 (с, 4H), 4.95 – 5.10 (м, 2H), 7.21 – 7.46 (м, 12H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 24.0$, 30.8 , 40.3 , 52.3 , 55.2 , 59.5 , 66.2 , 68.4 , 127.7 , 128.9 , 136.9 , 154.4 , 172.0 . ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3328, 1703, 1544, 1420. Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8$: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20. Найдено: C, 63.26; H, 6.48; N, 9.16.

(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-дибензил 5,5'-(((1*S*,2*S*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))-бис-(карбонил))бис(3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат) (11d).

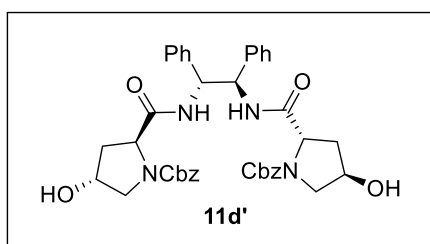


Выход 90% (2.54 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 181–182 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.47$ (с 0.17, CH_3CN). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.23$ – 1.48 (м, 2H), 1.65 – 1.89 (м, 2H), 3.25 – 3.40 (м, 4H), 4.08 – 4.31 (м, 4H), 4.57 – 4.70 (м, 1H),

4.95 – 5.10 (м, 5H), 5.34 – 5.52 (м, 2H), 7.02 – 7.45 (м, 20H), 8.21 – 8.42 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 38.3$, 55.7 , 56.0 , 59.0 , 65.9 , 68.5 , 126.9 , 127.4 , 127.7 , 128.1 , 128.7 , 128.3 , 136.9 , 140.1 , 154.1 , 171.4 . ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3443, 3409,

3308, 3064, 3035, 2946, 1694, 1653, 1539, 1421, 1359 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$: C, 67.97; H, 5.99; N, 7.93. Найдено: C, 68.01; H, 6.02; N, 7.86. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$: 707.3075; найдено: 707.3068.

(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-дибензил 5,5'-((((1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))бис-(карбонил))бис(3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат) (11d').

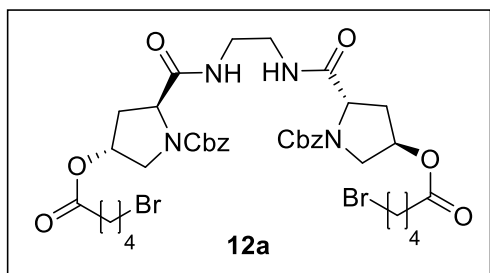


Выход 97% (2.74 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 115-116 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.12$ (с 0.17, CH_3CN). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.35-1.66$ (м, 2H), 1.86-2.08 (м, 2H), 3.35-3.49 (м, 4H), 4.11 (с, 2H), 4.15-4.28 (м, 2H), 4.73-4.85 (м, 1H), 4.95-5.11 (м, 5H), 5.11-5.50 (м, 2H), 7.07-7.45 (м, 20H), 8.35-8.60 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 38.5, 55.4, 59.1, 66.1, 67.8, 68.5, 126.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.3, 137.0, 140.2, 154.5, 171.7$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3410, 3330, 3063, 3033, 2947, 1671, 1649, 1528, 1421, 1358 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$: C, 67.97; H, 5.99; N, 7.93. Найдено: C, 68.03; H, 6.04; N, 7.88. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8[\text{M}+\text{H}]^+$: 707.3075; найдено: 707.3066.

Синтез эфиров бромвалериановой кислоты (12a-d').

Амид **11a-d'** (1.5 ммоль), 5-бромвалериановая кислота (0.54 г, 3 ммоль), дициклогексилкарбодиимид (0,62 г, 3.0 ммоль) и ДМАП (кат.) в дихлорметане (30 мл) перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенный органический слой упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - н-гексан:EtOAc = 1:1).

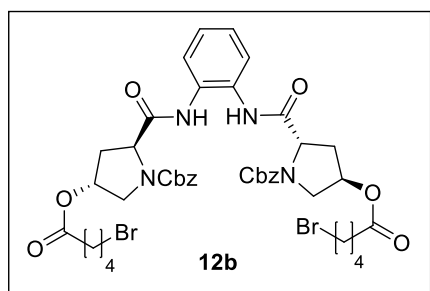
Дибензил 5,5'-((этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-((5-бромпентаноил)окси)-пирролидин-1-карбоксилат) (12a).



Выход 92% (1.56 г). Бесцветный порошок, т.пл. = 105-107 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.55-1.70 (м, 4H), 1.70-1.85 (м, 4H), 2.05-2.40 (м, 8H), 2.95-3.18 (м, 4H), 3.45-3.70 (м, 8H), 4.20-4.30 (м, 2H), 4.95-5.12 (м, 4H),

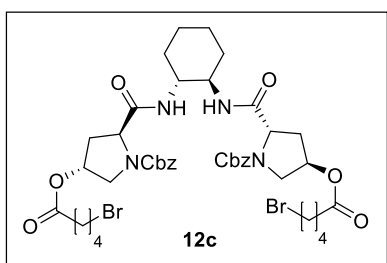
5.20 (уш с, 2H), 7.20-7.40 (м, 10H), 7.95-8.10 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): δ = 24.4, 25.3, 33.3, 35.4, 36.5, 38.1, 52.1, 58.2, 66.0, 71.8, 127.5, 128.2, 136.7, 153.3, 171.1, 172.2. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3324, 2928, 1728, 1704, 1676, 1548, 1532, 1432, 1552, 1180, 1124 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$: C, 51.83; H, 5.49; N, 6.36. Найдено: C, 51.72; H, 5.57; N, 6.29.

Дибензил 5,5'-((1,2-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-((5-бромпентаноил)окси)-пирролидин-1-карбоксилат) (12b).



Выход 92% (1.28 г). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.50-1.68 (м, 4H), 1.98-1.86 (м, 4H), 2.15-2.28 (м, 4H), 2.28-2.42 (м, 4H), 3.40-3.80 (м, 8H), 4.39-4.62 (м, 2H), 4.95-5.20 (м, 4H), 5.25 (уш с, 2H), 7.10-7.65 (м, 14H), 9.22 (с, 0.5H), 9.48 (с, 0.5H), 9.54 (с, 0.5H), 9.80 (с, 0.5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): δ = 23.0, 31.3, 32.4, 34.5, 36.5, 52.7, 59.0, 66.3, 72.6, 124.7, 125.8, 128.4, 129.8, 131.4, 136.4, 154.20, 170.4, 172.2. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3288, 2936, 1736, 1700, 1670, 1540, 1420, 1308, 1168 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$: C, 54.32; H, 5.21; N, 6.03. Найдено: C, 54.25; H, 5.19; N, 6.06.

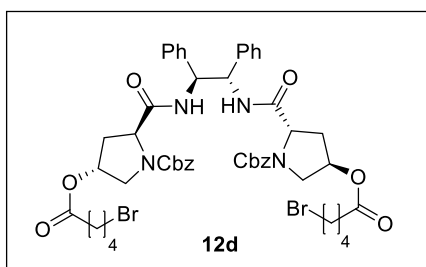
(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-дибензил-5,5'-(((1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(3-((5-бромпентаноил)окси)пирролидин-1-карбоксилат) (12c).



Выход 80% (2.2 г). Бесцветный порошок, т.пл. = 126-128 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.23$ (с 0.66, CHCl_3). ^1H ЯМР (300

МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.03\text{--}1.30$ (м, 4H), $1.51\text{--}1.70$ (м, 8H), $1.70\text{--}1.94$ (м, 8H), $2.15\text{--}2.47$ (м, 4H), $3.39\text{--}3.56$ (м, 6H), $3.56\text{--}3.73$ (м, 4H), $4.10\text{--}4.30$ (м, 2H), 5.05 (с, 4H), $4.95\text{--}5.20$ (м, 2H), $7.42\text{--}7.21$ (м, 12H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 22.9, 24.3, 33.1, 33.3, 33.4, 34.7, 36.9, 51.3, 52.6, 59.1, 66.1, 72.5, 127.7, 128.9, 136.6, 154.1, 171.1, 172.2$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3321, 1724, 1707, 1647, 1529, 1420 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$: С, 53.97, Н, 5.28; N, 5.99. Найдено: С, 53.81, Н, 5.37, N, 6.12.

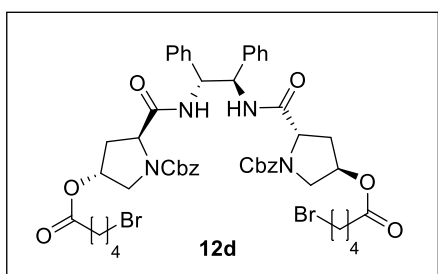
(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-дибензил 5,5'-((((1*S*,2*S*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))-бис(карбонил)бис(3-((5-бромпентаноил)окси)пирролидин-1-карбоксилат) (12d).



Выход 75% (1.16 г). Бесцветный порошок, т.пл.= $118\text{--}120$ °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.40$ (с 0.5, CH_3CN). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.50\text{--}1.88$ (м, 10H), $1.90\text{--}2.17$ (м, 2H), $2.22\text{--}2.41$ (м, 4H), $3.40\text{--}3.65$ (м, 8H), $4.20\text{--}4.38$ (м, 2H), $4.60\text{--}4.71$ (м, 1H), $4.95\text{--}5.15$ (м,

5H), $5.35\text{--}5.49$ (м, 2H), $7.07\text{--}7.40$ (м, 20H), $8.31\text{--}8.52$ (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 24.4, 31.3, 32.4, 34.4, 36.3, 52.4, 56.1, 58.5, 66.1, 72.3, 126.9, 127.4, 127.7, 127.8, 128.1, 128.3, 136.6, 139.9, 153.8, 170.7, 172.1$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3319, 3063, 3033, 2937, 1735, 1708, 1645, 1518, 1416, 1358 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$: С, 58.15; Н, 5.47; N, 5.42. Найдено: С, 58.21; Н, 5.44; N, 5.53. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$: 1031.2436; найдено: 1031.2423.

(3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-дибензил 5,5'-((((1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис(азандиил))-бис(карбонил)бис(3-((5-бромпентаноил)окси)пирролидин-1-карбоксилат) (12d').



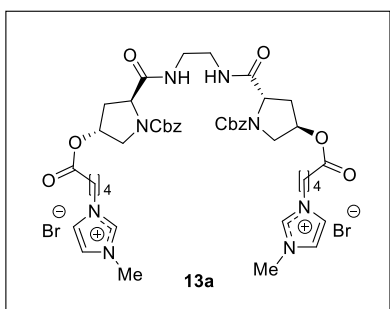
Выход 70% (1.08 г). Бесцветный порошок, т.пл.= $147\text{--}149$ °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.31$ (с 0.5, CH_3CN). ^1H

ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.40-2.00 (м, 10H), 2.21-2.36 (м, 6H), 3.45-3.70 (м, 8H), 4.20-4.37 (м, 2H), 4.75- 4.85 (м, 1H), 5.00-5.20 (м, 5H), 5.20-5.50 (м, 2H), 7.05-7.42 (м, 20H), 8.40-8.70 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 23.0, 31.4, 33.4, 35.3, 36.6, 47.5, 52.6, 58.8, 66.2, 71.8, 127.0, 127.4, 127.5, 127.8, 127.9, 128.2, 136.8, 139.9, 154.2, 170.9, 172.3. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3326, 3064, 3032, 2933, 1726, 1708, 1647, 1528, 1419, 1355, 1358 см⁻¹. Вычислено для C₅₀H₅₆Br₂N₄O₁₀: C, 58.15; H, 5.47; N, 5.42. Найдено: C, 58.19; H, 5.42; N, 5.49. HRMS (ESI): m/z: [M+H]⁺ рассчитано для C₅₀H₅₆Br₂N₄O₁₀⁺ 1031.2436; найдено: 1031.2427.

Синтез бромидов 13a-d'.

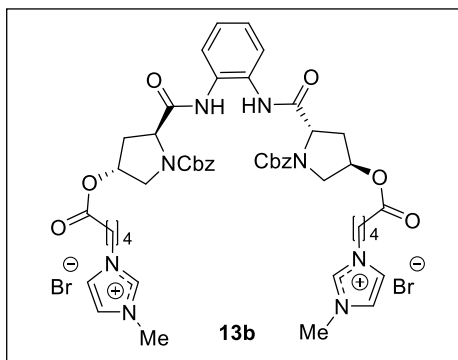
Смесь эфира **12a-d'** (1.5 ммоль) и 1-метил-1H-имидазола (1.23 г, 15 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 5 мин, охлаждали до комнатной температуры и тщательно промывали диэтиловым эфиром (5 × 10 мл). Вещество растворяли в метаноле (1 мл), затем к раствору добавляли диэтиловый эфир (10 мл). Отделенное масло сушили при пониженном давлении в течение 1 часа.

3,3'-(((5,5'-((этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-(бензилкоси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксипентан-5,1-диил))бис(1-метил-1H-имидазол-3-иум) бромид (13a).



Выход 86% (1.34 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 70-71 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.40-1.55 (м, 4H), 1.70-1.83 (м, 4H), 2.10-2.40 (м, 8H), 2.95-3.15 (м, 4H), 3.45-3.70 (м, 4H), 3.85 (с, 6H), 4.08-4.32 (м, 6H), 4.92-5.12 (м, 4H), 5.70 (уш с, 2H), 7.20-7.40 (м, 10H), 7.73 (д, J = 14.30 Гц, 4H), 8.00-8.15 (м, 2H), 9.12 (с, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 20.9, 24.0, 28.6, 32.5, 35.7, 36.9, 48.2, 52.1, 58.4, 66.1, 72.5, 122.1, 123.5, 127.6, 128.2, 136.5, 136.8, 153.9, 171.1, 172.1. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3426, 3160, 2956, 1736, 1704, 1540, 1420, 1356, 1172 см⁻¹. Вычислено для C₄₆H₆₀Br₂N₈O₁₀: C, 52.88; H, 5.79; N, 10.72. Найдено: C, 53.13; H, 5.86; N, 10.64.

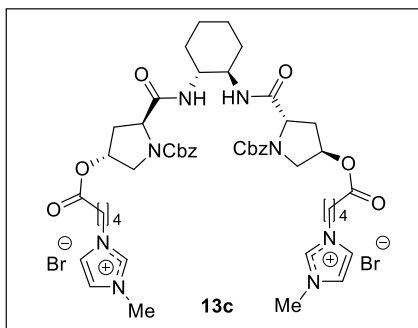
1,1'-(((5,5'-((1,2-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(3-метил-1H-имидазол-3-иум) бромид (13b).



Выход 83% (1.21 г). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.45-1.60$ (м, 4H), 1.65-1.85 (м, 4H), 2.16-2.40 (м, 8H), 3.50-3.75 (м, 4H), 3.85 (с, 6H), 4.10-4.21 (м, 4H), 4.45-4.65 (м, 2H), 5.00- 5.15 (м, 4H), 5.23 (уш с, 2H), 7.15-7.63 (м, 14H), 7.72 (д, $J = 14.0$ Гц, 4H), 9.11 (с, 2H), 9.48

(с, 0.5H), 9.58 (с, 0.5H), 9.75 (с, 0.5H), 9.95 (с, 0.5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 20.7, 28.6, 33.0, 35.7, 36.8, 48.2, 52.7, 59.09, 66.3, 72.6, 122.1, 123.5, 125.6, 127.0, 127.5, 127.9, 128.17, 128.6, 136.5, 154.1, 170.4, 172.1$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3390, 3163, 2949, 1730, 1695, 1663, 1532, 1450, 1419, 1360, 1165 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{50}\text{H}_{60}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$: C, 54.95; H, 5.53; N, 10.25. Найдено: C, 55.01; H, 5.50; N, 10.27.

3,3'-((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1S,2S)-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-иум) бромид (13c).

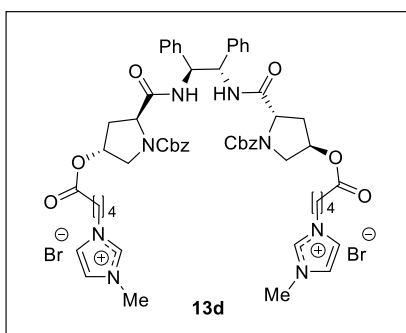


Выход 97% (1.18 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 57-60 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.18$ (с 0.66, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.03-1.31$ (м, 4H), 1.38-1.52 (м, 4H), 1.52-1.68 (м, 4H), 1.68-1.86 (м, 8H), 2.20-2.41 (м, 4H), 3.55-3.74 (м, 6H), 3.84 (с, 6H), 4.06-4.18 (м, 4H), 4.18-4.30 (м, 2H), 5.05 (с, 4H),

4.95-5.23 (м, 2H), 7.26-7.42 (м, 10H), 7.66 (уш с, 1H), 7.72 (м, 4H), 7.87 (уш с, 1H), 9.11 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 20.9, 24.0, 28.6, 31.2, 32.5, 35.7, 35.9, 36.9, 48.2, 52.1, 59.0, 66.1, 72.5, 122.1, 123.5, 127.6, 128.3, 136.5, 136.8,$

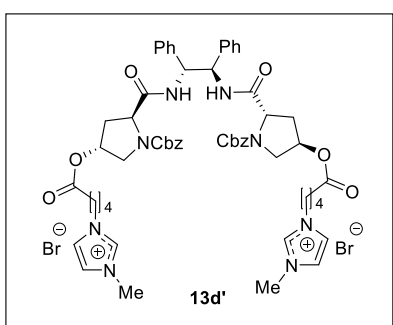
153.7, 171.1, 172.2. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3430, 1732, 1704, 1666, 1543, 1417 cm^{-1} .
 Вычислено для $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$: C, 54.65; H, 6.05; N, 10.20. Найдено: C, 54.79; H, 6.21; N, 10.14.

3,3'-((((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-иум) бромид (13d).



Выход 84% (2.1 г). Бесцветный порошок, т.пл. = 95-98 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.10$ (с 0.5, CH_3CN). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.39-1.70$ (м, 6H), 1.70-1.88 (м, 4H), 1.95-2.20 (м, 2H), 2.30-2.42 (м, 4H), 3.32-3.60 (м, 4H), 3.82 (с, 6H), 4.10-4.26 (м, 4H), 4.34-4.60 (м, 2H), 4.69-4.80 (м, 1H), 4.92-5.07 (м, 5H), 5.38-5.55 (м, 2H), 7.04-7.52 (м, 20H), 7.70 (с, 2H), 7.78 (с, 2H), 8.65-8.96 (м, 2H), 9.16 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 20.8, 22.9, 28.6, 32.6, 35.7, 36.4, 48.2, 52.5, 56.3, 58.3, 65.8, 72.4, 122.1, 123.5, 126.8, 127.2, 127.5, 127.7, 128.00, 128.3, 136.4, 136.6, 139.9, 153.5, 170.8, 172.0$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3436, 3213, 3056, 2947, 1732, 1703, 1655, 1537, 1419, 1355 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{58}\text{H}_{68}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$: C, 58.20; H, 5.73; N, 9.36. Найдено: C, 58.18; H, 5.77; N, 9.29. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^{2+}$ рассчитано для $\text{C}_{58}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{10}$: 518.2524; найдено: 518.2518.

3,3'-((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-((((1R,2R)-1,2-дифениленэтан-1,2-диил)бис(азандиил))bis(карбонил))bis(1-(безилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1H-имидазол-3-иум) бромид (13d').



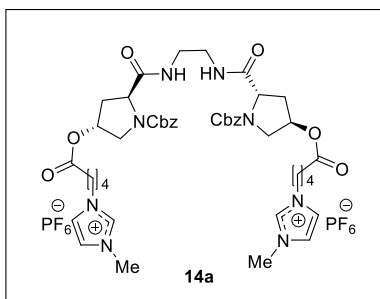
Выход 81% (2.02 г). Бесцветный порошок, т.пл. = 97-100 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.26$ (с 0.5, CH_3CN). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.39-1.90$ (м, 10H), 2.00-2.35 (м,

6H), 3.45-3.70 (м, 4H), 3.82 (с, 6H), 4.10-4.20 (м, 4H), 4.22-4.38 (м, 2H), 4.71-4.85 (м, 1H), 5.00-5.50 (м, 7H), 7.04-7.40 (м, 20H), 7.68 (с, 2H), 7.73 (с, 2H), 8.52-8.79 (м, 2H), 9.11 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 20.7, 28.6, 32.5, 35.7, 36.6, 48.2, 52.5, 56.8, 58.5, 66.1, 72.4, 122.1, 123.5, 126.6, 126.9, 127.4, 127.6, 128.1, 128.3, 136.4, 136.7, 140.0, 154.1, 170.8, 172.1$ ppm. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3433, 3229, 3034, 2946, 1733, 1703, 1529, 1416, 1355 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{58}\text{H}_{68}\text{Br}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$: C, 58.20; H, 5.73; N, 9.36. Найдено: C, 58.16; H, 5.78; N, 9.27. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{58}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{10} [\text{M}]^{2+}$: 518.2524; найдено: 518.2519.

Синтез гексафторфосфатов 14a-d'.

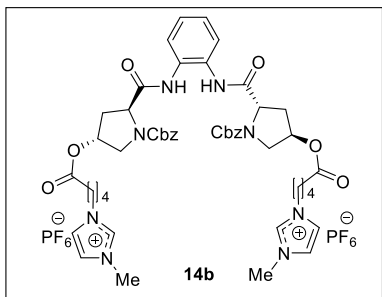
К перемешиваемому раствору бромида **13a-d'** (0.77 ммоль) в воде (3 мл) добавляли раствор KPF_6 (0.31 г, 1.7 ммоль) в воде (5 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×5 мл) и сушили при пониженном давлении в течение 1 ч с получением гексафторфосфата **14a-d'**.

3,3'-(((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-иум) гексафторфосфат (14a).



Выход 89% (0.84 г). Бесцветный порошок, т.пл. = 75-77 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.40-1.55$ (м, 4H), 1.70-1.85 (м, 4H), 2.05-2.40 (м, 8H), 2.95-3.20 (м, 4H), 3.50-3.75 (м, 4H), 3.85 (с, 6H), 4.10-4.25 (м, 6H), 4.95-5.12 (м, 4H), 5.20 (уш с, 2H), 7.20-7.40 (м, 10H), 7.70 (д, $J = 11.50$ Гц, 4H), 8.00-8.15 (м, 2H), 9.08 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 21.26, 29.11, 33.03, 35.88, 37.00, 39.16, 48.81, 53.06, 59.24, 66.59, 72.41, 122.68, 124.11, 127.93, 128.35, 136.98, 137.14, 154.20, 171.64, 172.66$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3424, 3344, 3168, 3120, 2952, 1736, 1716, 1704, 1676, 1544, 1442, 1352, 1172, 1124, 852, 556 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{P}_2$: C, 47.02; H, 5.15; N, 9.54. Найдено: C, 47.15; H, 5.22; N, 9.47.

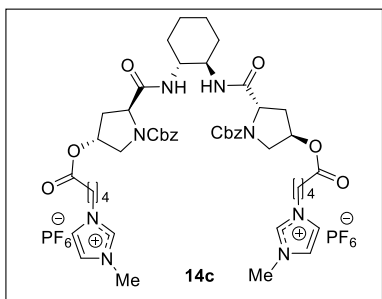
1,1'-(((5,5'-((1,2-фениленбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(3-метил-1H-имидазол-3-иум) гексафторфосфат (14b).



Выход 87% (0.81 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 93-95 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.45-1.60 (м, 4H), 1.65-1.85 (м, 4H), 2.18-2.45 (м, 8H), 3.50-3.75 (м, 4H), 3.87 (с, 6H), 4.10-4.21 (м, 4H), 4.46-4.68 (м, 2H), 5.19-5.45 (м, 4H), 5.23 (уш с, 2H), 7.12-7.65 (м, 14H),

7.70 (д, J = 14.0 Гц, 4H), 9.10 (с, 2H), 9.25 (с, 0.5H), 9.50 (с, 0.5H), 9.61 (с, 0.5H), 9.86 (с, 0.5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): δ = 20.7, 28.6, 32.5, 35.7, 36.5, 48.3, 52.7, 59.2, 66.4, 72.5, 122.2, 123.6, 124.8, 125.3, 127.5, 128.2, 130.2, 131.4, 136.4, 154.2, 170.5, 172.2. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3388, 3164, 2952, 1732, 1696, 1665, 1536, 1456, 1420, 1356, 1168, 844, 557 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{P}_2$: С, 49.10; Н, 4.94; N, 9.16. Найдено: С, 49.15; Н, 4.93; N, 9.17.

3,3'-((((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(((1S,2S)-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-иум) гексафторфосфат (14c).

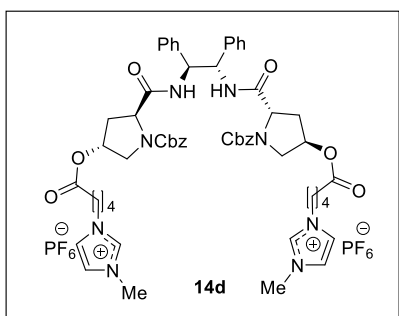


Выход 91 % (1.2 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 80–82 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = - 22.71 (с 0.66, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.03–1.31 (м, 4H), 1.38–1.52 (м, 4H), 1.52–1.68 (м, 4H), 1.68–1.86 (м, 8H), 2.20–2.41 (м, 4H), 3.55–3.74 (м, 6H), 3.84 (с, 6H), 4.06–4.18 (м, 4H),

4.18–4.30 (м, 2H), 5.05 (с, 4H), 4.95–5.23 (м, 2H), 7.26–7.42 (м, 10H), 7.66 (уш с, 1H), 7.70 (д, J = 13.0 Гц, 4H), 7.87 (уш с, 1H), 9.06 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): δ = 20.9, 24.0, 28.6, 31.2, 32.6, 35.8, 35.9, 36.9, 48.2, 52.1, 59.0, 66.0, 72.5, 122.2, 123.6, 127.7, 128.4, 136.5, 136.8, 153.7, 171.1, 172.2. ИК (KBr), ν (cm^{-1})

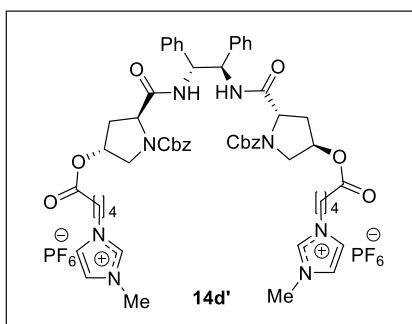
¹): 3404, 1734, 1706, 1674, 1536, 1417, 841, 558. Вычислено для C₅₀H₆₆F₁₂N₈O₁₀P₂: C, 48.86; H, 5.41; N, 9.12. Найдено: C, 48.73; H, 5.54; N, 9.08.

3,3'-((((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(1-(бензилокси)карбонил)пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-иум) гексафторфосфат (14d).



Выход 93% (2.06 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 103-105 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.30$ (с 0.5, CH₃CN). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.40-1.90$ (м, 10H), 1.90-2.20 (м, 2H), 2.30-2.43 (м, 4H), 3.35-3.70 (м, 4H), 3.88 (м, 6H), 4.12-4.35 (м, 6H), 4.65-4.75 (м, 1H), 4.96-5.13 (м, 5H), 5.35-5.51 (м, 2H), 7.10-7.40 (м, 20H), 7.73 (д, $J = 11.0$ Гц, 4H), 8.30-8.50 (м, 2H), 9.10 (с, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 20.7, 28.5, 32.4, 34.9, 35.6, 36.1, 48.3, 52.4, 56.0, 58.6, 66.1, 72.2, 122.1, 123.5, 126.8, 126.9, 127.4, 127.7, 128.1, 128.3, 136.6, 139.7, 153.8, 170.7, 172.1$. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3418, 3325, 3166, 2952, 1734, 1706, 1645, 1521, 1419, 1357, 841, 558 см⁻¹. Найдено: C, 52.41; H, 5.14; N, 8.46. HRMS (ESI) m/z : $[M]^{2+}$ рассчитано для C₅₈H₆₈N₈O₁₀: 518.2524; найдено: 518.2516.

3,3'-((((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-иум) гексафторфосфат (14d').



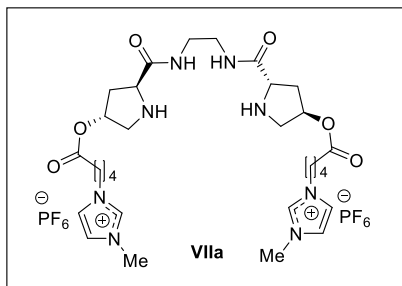
Выход 91% (2.02 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 90-92 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.37$ (с 0.3, CH₃CN). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.38-2.00$ (м, 10H), 2.10-2.36 (м, 6H), 3.45-3.70 (м, 4H), 3.82 (с, 6H), 4.10-4.20 (м, 4H), 4.22-4.35 (м, 2H), 4.73-4.85 (м, 1H), 4.96-5.50 (м,

7H), 7.00-7.45 (м, 20H), 7.70 (д, $J = 11.0$ Гц, 4H), 8.45-8.72 (м, 2H), 9.09 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 20.7, 28.5, 32.5, 35.6, 48.2, 52.5, 57.0, 58.7, 66.2, 72.4, 122.2, 123.6, 126.7, 127.0, 127.7, 128.2, 128.4, 136.5, 139.8, 154.2, 172.1$. ИК (KBr), ν (см^{-1}): 3412, 3325, 3166, 2949, 1735, 1705, 1525, 1419, 1356, 841, 558 см^{-1} . HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{58}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{10}[\text{M}]^{2+}$: 518.2524; найдено: 518.2518.

Синтез органокатализаторов VIIa-VII d'.

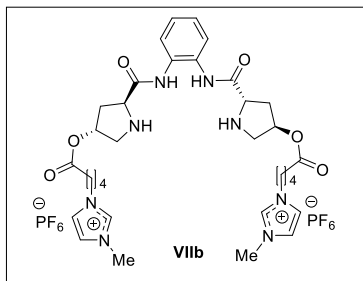
Гексафторфосфат **14a-d'** (0.70 г, 0.57 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и к раствору добавляли Pd/C (70 мг). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере H_2 в течение 3 часов, фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток сушили в вакууме в течение 2 часов.

(((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)) гексафторфосфат (VIIa).



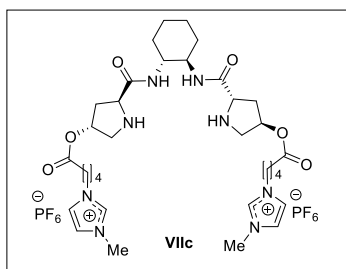
Выход 95% (0.49 г). Бесцветные кристаллы, т. пл. 57-59 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.20$ (с 0.6, CH_3CN). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.40$ -1.55 (м, 4H), 1.70-1.85 (м, 4H), 1.90-2.15 (м, 4H), 2.35 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H), 2.95-3.20 (м, 4H), 3.25-3.60 (м, 6H), 3.85 (с, 6H), 4.17 (т, $J = 7.00$ Гц, 4H), 5.10 (с, 2H), 7.70 (д, $J = 13.0$ Гц, 4H), 8.10 (с, 2H), 9.08 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 20.8, 28.6, 32.7, 35.7, 36.9, 38.2, 48.4, 52.0, 59.2, 75.4, 122.2, 123.6, 136.5, 172.2, 172.63$. ИК (KBr), ν (см^{-1}): 3390, 2954, 1732, 1656, 1532, 1436, 1264, 1172, 836, 556 см^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_6$: 761.3333; найдено 761.3328; m/z : $[\text{M}]^{2+}$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_6$: 308.1843; найдено 308.1828.

(((3*R*,3'*R*,5*S*,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-1*H*-имидазол-3-ия)) гексафторфосфат (VIIb).



Выход 95% (0.52 г). Светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 50-52 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.12$ (с 0.5, CH₃CN). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.42-1.60$ (м, 4H), 1.69-1.91 (м, 4H), 2.22-2.98 (м, 4H), 2.35 (т, $J = 8.8$ Гц, 4H), 2.95-3.05 (м, 2H), 3.32-3.55 (м, 4H), 3.83 (с, 6H), 3.92 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 4.18 (т, 4H, $J = 6.4$ Гц), 5.23 (уш с, 2H), 7.10-7.18 (м, 2H), 7.58-7.65 (м, 2H), 7.71 (д, $J = 14.0$ Гц, 4H), 9.09 (с, 2H), 9.81 (с, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 20.8, 28.7, 32.79, 35.7, 36.5, 48.4, 51.9, 52.1, 59.7, 75.7, 122.2, 123.6, 124.0, 125.1, 130.1, 136.5, 172.2$ м.д. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3389, 3275, 3171, 2945, 1730, 1678, 1528, 1458, 1171, 841, 557 см⁻¹. HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ вычислено для C₃₄H₄₈N₈O₆: 809.3333; найдено 809.3321; m/z : [M]²⁺ вычислено для C₃₄H₄₈N₈O₆: 332.1843; найдено 332.1835.

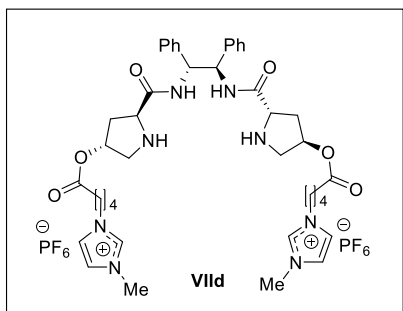
(((3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-(((1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(пирролидин-5,3-диил))бис(окси))бис(5-оксопентан-5,1-диил))бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия)) гексафторфосфат (VIIc).



Выход 97% (0.53 г). Бесцветные кристаллы, т.пл. 42-44 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.72$ (с 0.66, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.39-1.18$ (м, 4H), 1.57-1.41 (м, 4H), 1.75-1.60 (м, 4H), 1.93-1.75 (м, 8H), 2.11 (м, 2H), 2.32 (т, $J = 8.7$ Гц, 4H), 3.58-3.35 (м, 6H), 3.62 (т, $J = 5.50$ Гц, 2H), 3.85 (с, 6H), 4.17 (т, 4H, $J = 6.2$ Гц), 5.22-5.00 (м, 2H), 7.50 (уш с, 1H), 7.72 (д, $J = 14.0$ Гц, 4H), 9.09 (с, 2H), 7.90 (уш с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 22.9, 24.3, 33.1, 33.3, 33.4, 34.7, 36.9, 51.3, 52.5, 59.1, 66.0, 72.4, 127.7, 136.6, 154.1, 171.1, 172.2$. ¹⁹F ЯМР (188.31 МГц, DMSO-d₆): $\delta = -70.89$ (д, $J = 699.3$ Гц). ИК

(KBr), ν (cm^{-1}): 3413, 1732, 1650, 1533, 841, 557 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_6$: 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.

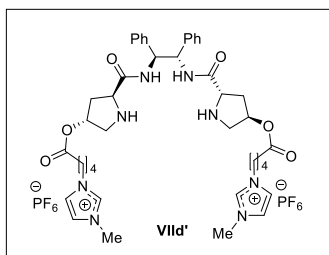
(((3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-5,5'-(((1*S*,2*S*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диил)бис-(азандиил)бис(карбонил)бис(пирролидин-5,3-диил)бис(окси)бис(5-оксопентан-5,1-диил)бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия)) гексафторфосфат (VIIId).



Выход 97% (1.03 г). Светло-жёлтые кристаллы, т.пл. 101-104 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5,97$ (c 0.5, CH_3CN). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.40$ -1.59 (м, 4H), 1.59-2.05 (м, 8H), 2.33 (т, $J = 7.33$ Гц, 4H), 2.86 (д, $J = 12.5$ Гц), 3.01 (д, $J = 12.5$ Гц, 2H), 3.32 (уш с, 2H), 3.65 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.85 (с, 6H), 4.17 (т, 4H, $J = 7.6$ Гц), 5.02

(уш с, 2H), 5.29 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H) 7.10-7.28 (м, 10H), 7.72 (д, $J = 15.5$ Гц, 4H), 8.64 (д, $J = 7.33$ Гц, 2H), 9.09 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 20.8$, 28.6, 32.6, 35.7, 36.5, 48.4, 52.2, 56.5, 59.1, 75.1, 122.2, 123.6, 127.1, 127.4, 127.9, 128.2, 128.4, 128.6, 136.5, 139.7, 171.6, 172.1. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3399, 3307, 3171, 2949, 1730, 1658, 1513, 840, 558 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_6\text{P}_2$: 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 $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_6$: 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.

(((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(пирролидин-5,3-диил)бис(окси)бис(5-оксопентан-5,1-диил)бис(1-метил-1*H*-имидазол-3-ия)) гексафторфосфат (VIIId').



Выход 96% (1.02 г). Светло-жёлтые кристаллы, т.пл. 107-110 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.4$ (c 0.5, CH_3CN). ^1H ЯМР (300 МГц,

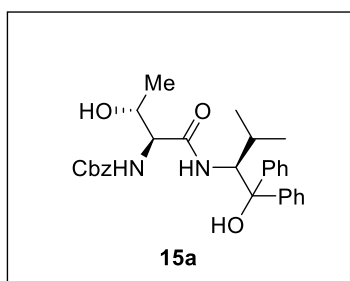
DMSO-d₆): δ = 1.40-1.85 (м, 12H), 2.30 (т, J = 7.40 Гц, 4H), 2.80-3.05 (м, 4H), 3.65-3.75 (м, 2H), 3.84 (с, 6H), 4.18 (т, 4H, J = 6.6 Гц), 5.01 (уш с, 2H), 5.32 (д, J = 5.8 Гц, 2H) 7.10-7.32 (м, 10H), 7.71 (д, J = 15.5 Гц, 4H), 8.72 (с, 2H), 9.10 (с, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ = 20.8, 28.7, 32.7, 35.79, 36.6, 48.4, 52.0, 56.5, 59.0, 75.1, 122.2, 123.6, 126.9, 127.0, 127.1, 127.9, 128.0, 136.6, 139.8, 171.6, 172.3. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3400, 3306, 3171, 2940, 1732, 1671, 1522, 841, 558 см⁻¹. Вычислено для C₄₂H₅₆F₁₂N₈O₆P₂: C, 47.64; H, 5.33; N 10.58. Найдено: C, 47.60; H, 5.29; N, 10.98. HRMS (ESI): m/z [M]⁺ вычислено для C₄₂H₅₆N₈O₆: 913.3959; найдено 913.3956; m/z [M]²⁺ вычислено для C₄₂H₅₆N₈O₆: 384.2156; найдено 384.2153.

Получение органокатализатора VIII.

Синтез бензил ((2*S*,3*S*)-3-гидрокси-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-метил-1,1-дифенилбутан-2-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (15а).

К перемешиваемому раствору (*S*)-*N*-(карбобензилокси)треонина (4.0 г, 15.8 ммоль) и триэтиламина (2.21 мл, 15.8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор этилхлорформиата (1.51 мл, 15.8 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C в течение 15 мин. Через 30 мин к смеси добавляли (*S*)-дифенилвалинол (16.0 ммоль, 3.6 г). Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, выдерживали при температуре окружающей среды в течение 16 часов и затем разбавляли этилацетатом (30 мл). Побочный продукт Et₃N*HCl отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении и вещество промывали смесью гексан:диэтиловый эфир = 3:1 (2 x 10 мл). Полученное белое твердое вещество сушили в вакууме при 50 °С в течение 2 часов.

Бензил ((2*S*,3*S*)-3-гидрокси-1-(((*S*)-1-гидрокси-3-метил-1,1-дифенилбутан-2-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (15а).



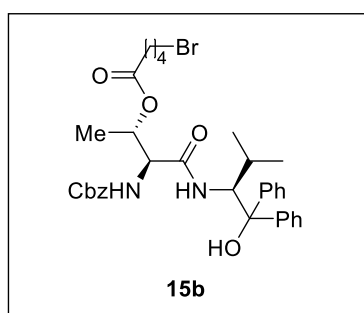
Выход 70% (5.40 г). Белый порошок, т.пл. = 120-122 °С. $[\alpha]_D^{26} = -48.1$ (с 1.0, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃):

$\delta = 0.84$ (д, $J = 7.0$ Гц, 6H), 0.89 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.88 (м, 1H), 4.01 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 4.98 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 5.10 (с, 2H), 5.15 (м, 1H), 5.91 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.96 - 7.44 (м, 12H), 7.52 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 17.9, 19.4, 22.9, 28.6, 57.7, 61.4, 65.4, 65.6, 80.9, 125.2, 125.4, 126.1, 127.0, 127.7, 127.8, 128.0, 128.3, 137.1, 146.3, 156.0, 170.4$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3401, 3063, 2963, 1707, 1643, 1532, 1450, 1250, 1063, 747, 669 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: С, 71.00; Н, 6.99; N, 5.71. Найдено: С, 71.12; Н, 6.81; N, 5.82.

Синтез (2S,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-3-метил-1,1-дифенилбутан-2-ил)амино)-4-оксобутан-2-ил 5-бромпентаноата (15b).

Смесь амида **15a** (5.0 г, 10,2 ммоль), 5-бромвалериановой кислоты (1.84 г, 10.2 ммоль), дициклогексилкарбодиимида (2.10 г, 10.2 ммоль) и ДМАП (кат.) в дихлорметане (30 мл) перемешивали при 5 °С в течение 12 часов. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (3 x 5 мл). Органический слой упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: н-гексан:EtOAc = 3:1).

(2S,3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-3-метил-1,1-дифенилбутан-2-ил)амино)-4-оксобутан-2-ил 5-бромпентаноат (15b).



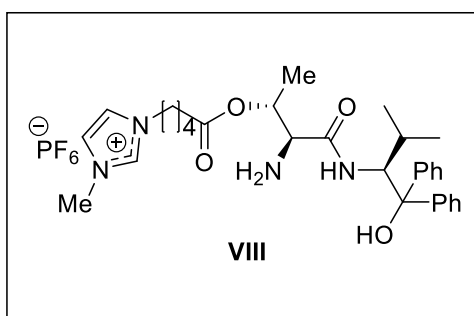
Выход 80% (5.3 г). Бесцветное масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -21.25$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.76$ - 0.85 (м, 9H), 1.80 (м, 3H), 1.70 (м, 3H), 1.82 (м, 2H), 2.22 (м, 2H), 2.60 (уш с, 1H), 3.32 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 4.18 (м, 1H), 5.01 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 5.05 - 5.30 (с, 3H), 5.60 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H), 6.75 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.15 - 7.60 (м, 15H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 16.6, 17.9, 23.0, 23.1, 28.7, 31.9, 34.7, 57.9, 58.9, 65.8, 69.5, 81.0, 125.4$ - 128.5 (Ar), $137.1, 146.2, 147.4, 155.2, 168.8, 172.0$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3464, 3321, 3062, 2936, 1726, 1648, 1533, 1449, 1239, 1064, 747,

699 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{BrN}_2\text{O}_6$: С, 62.48; Н, 6.32; N, 4.29. Найдено: С, 62.23; Н, 6.24; N, 4.41.

Синтез органокатализатора VIII.

Смесь эфира бромвалериановой кислоты **15b** (5.00 г, 7,65 ммоль) и 1-метил-1H-имидазола (2.46 г, 30 ммоль) нагревали при 90 °С в течение 5 мин, охлаждали до 20 °С и тщательно промывали диэтиловым эфиром (5 x 20 мл). Остаток растворяли в метаноле (3 мл), затем к раствору добавляли диэтиловый эфир (30 мл). Выделившееся масло сушили при пониженном давлении (0,5 Торр) в течение 1 часа с получением соответствующего бромида. К перемешиваемому раствору бромида (4,0 г, 5,44 ммоль) в воде (10 мл) добавляли раствор KPF_6 (1.1 г, 5.44 ммоль) в воде (10 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой (3 x 10 мл) и сушили при пониженном давлении в течение 1 часа. Полученное бесцветное твердое вещество (4.2 г, 5.00 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и к раствору добавляли 5% Pd/C (300 мг). Полученную суспензию перемешивали в атмосфере H_2 в течение 2 часов, фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении (15 Торр) и вещество сушили в вакууме в течение 2 часов, получая катализатор VIII.

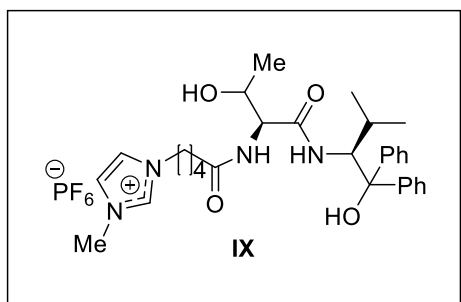
1-(4-{2-Амино-2-[1-(гидрокси-дифенил-метил)-2-метилпропилкарбомаил]-1-метил-этоксикарбонил}-бутил)-3-метил-3H-имидазол-1-иум гексафторфосфат (VIII).



Выход 97% (3.5 г). Белый порошок, т.пл.= 96-98 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -11.1$ (с 1, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 0.57$ (д, $J = 5.50$ Гц, 3H), 0.66 (д, $J = 6.80$ Гц, 3H), 0.85 (д, $J = 6.40$ Гц, 3H), 1.44 (м, 2H), 1.75 (м, 3H), 2.17 (т, $J = 7.10$ Гц, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.90 (м, 1H), 4.16 (т, $J = 6.80$ Гц, 2H), 4.53 (д, $J = 5.10$ Гц, 1H), 4.85 (м, 1H), 7.00-7.30 (м, 8H), 7.47 (м, 4H), 7.68 (с, 2H), 7.70 (с, 2H), 9.08 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 16.3$,

21.0, 23.5, 28.4, 28.9, 32.9, 35.8, 50.7, 58.6, 60.3, 72.2, 82.3, 122.4, 122.6, 122.8, 123.9, 124.6, 126.2, 126.4, 144.3, 145.4, 169.5, 172.1. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3411, 2963, 1638, 1520, 1452, 1174, 845, 750, 704, 560 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4$: 521.3122; найдено: 521.3117.

3-(5-(((2S)-3-гидрокси-1-(((S)-1-гидрокси-3-метил-1,1-дифенилбутан-2-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)амино)-5-оксопентил)-1-метил-1H-3-имидазол-1-иум гексафторфосфат (IX).

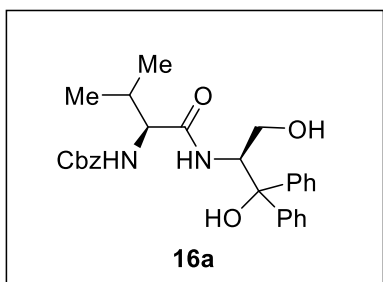


HMBC (Brucker, AV600, 600 МГц, DMSO-d_6): корреляция наблюдается для: (а) $^3J(^1\text{H}(3)-^{13}\text{C}(1))$, (б) $^2J(^1\text{H}(\text{N-H})-^{13}\text{C}(1))$, (в) $^3J(^1\text{H}(2)-^{13}\text{C}(4))$, (г) $^2J(^1\text{H}(\text{N-H})-^{13}\text{C}(4))$. HSQC (Brucker, AV600, 600 МГц, DMSO-d_6): корреляция не найдена. HRMS

(ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4$: 521.3122; найдено: 521.3120.

Получение органокатализатора X.

Бензил ((S)-1-(((S)-1,3-дигидрокси-1,1-дифенилпропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (16a).



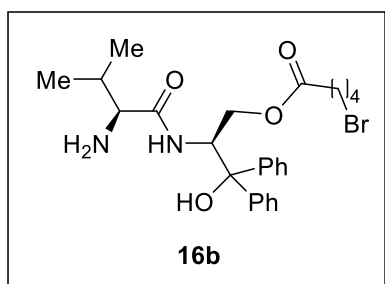
Получен по литературной методике [210]. Выход 71% (556.0 мг). Бесцветный порошок, т.пл. = 105-109 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46.1$ (с 1.0, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.52-0.74$ (дд, $J = 6.9$ Гц, 6H), 1.69 (м, 1H), 1.62-1.94 (м, 5H), 3.80-3.93 (м, 2H), 4.05 (м, 1H), 4.93-

5.12 (м, 3H), 5.58-5.67 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 6.99-7.08 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.10-7.62 (м, 15H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3): $\delta = 18.5, 19.9, 31.9, 32.9, 33.9, 34.1, 56.1, 63.7, 66.9, 81.5, 125.1, 125.4, 127.1, 127.1, 127.8, 128.1, 128.4, 128.6, 128.7, 136.4, 144.5, 145.2, 156.6, 172.5$; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: 499.2203; найдено: 499.2190.

Синтез (S)-2-((S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилбутанамидо)-3-гидрокси-3,3-дифенилпропил 5-бромпентаноата (16b).

ДМАП (10.8 мг, 0.09 ммоль), дициклогексилкарбодиимид (182.0 мг, 0.88 ммоль) и 5-бромвалериановую кислоту (159.0 мг, 0.88 ммоль) последовательно добавляли к перемешиваемому раствору **16a** (400 мг, 0.84 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали при пониженном давлении (15 Торр) и эфир **16b** очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - EtOAc/н-гексан = 1:10 до 1:4).

(S)-2-((S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилбутанамидо)-3-гидрокси-3,3-дифенилпропил 5-бромпентаноат (16b).



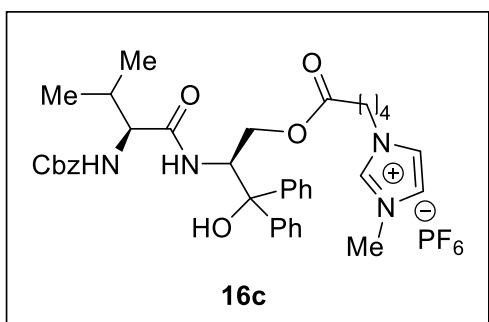
Выход 69% (371 мг). Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} = -29.1$ (с 1.0, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 0.48-0.77$ (уш с, 6H), 1.50-1.82 (м, 4H), 2.03-2.17 (м, 3H), 3.28 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.69-3.88 (м, 1H), 3.97-4.38 (м, 3H), 4.92-5.09 (с, 2H), 5.28-5.51 (м, 1H), 6.57-6.71 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 7.09-7.60 (м, 15H). ¹³C ЯМР (50 МГц, CDCl₃): $\delta = 17.5, 18.9, 23.2, 30.9, 31.9, 32.9, 33.2, 53.9, 60.6, 63.8, 67.1, 79.6, 125.2, 127.4, 128.0, 128.6, 128.6, 128.7, 136.2, 144.0, 144.7, 156.4, 171.5, 173.4$. HRMS (ESI) m/z: $[M+Na]^+$ рассчитано для C₃₃H₃₉BrN₂O₆: 661.1889; найдено: 661.1882.

Синтез 3-((5S,8S)-8-(гидроксидифенилметил)-5-изопропил-3,6,11-триоксо-1-фенил-2,10-диокса-4,7-дизапентадекан-15-ил)-1-метил-1H-имидазол-3-иум гексафторфосфата (16c).

1-Метилимидазол (43.0 мг, 0,54 ммоль) добавляли к раствору эфира **16b** (290 мг, 0.45 ммоль) в метаноле (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 5 мин, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дистиллированной водой (3.0 мл). К полученному водному раствору добавляли

раствор KPF_6 (91.0 мг, 0.49 ммоль) в дистиллированной воде (1.5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Осадок отфильтровывали, промывали последовательно дистиллированной водой (3 x 3 мл) и диэтиловым эфиром (2 x 1 мл) и сушили на воздухе.

3-((5*S*,8*S*)-8-(гидроксидифенилметил)-5-изопропил-3,6,11-триоксо-1-фенил-2,10-диокса-4,7-диазапентадекан-15-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфат (16с).

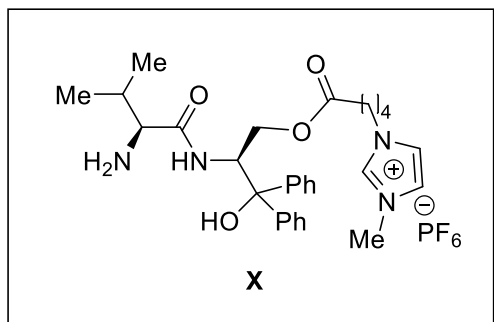


Выход 77% (269.0 мг), Бесцветный порошок, т.пл. = 141-148 °С. $[\alpha]_D^{20} = -29.9$ (с 1.0, CH_3OH). 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta = 0.57$ (с, 6H), 1.31-1.80 (м, 5H), 2.07-2.21 (уш с, 2H), 3.44 (м, 2H), 3.77 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.90-4.18 (м, 3H), 5.02 (с, 2H), 5.21-5.36 (м, 1H), 6.03 (с, 1H), 7.05-7.89 (м, 18H), 9.08 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta = 22.7, 24.2, 25.9, 28.0, 34.0, 35.1, 36.7, 37.4, 39.9, 41.0, 53.6, 58.5, 65.4, 69.0, 70.6, 83.8, 127.5, 128.9, 130.6, 131.6, 132.8, 133.5, 141.8, 142.3, 150.3, 151.1, 161.3$. ^{31}P ЯМР (121.49 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta = -141.5$ (гепт, $J = 711.4$ Гц). HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_{37}H_{45}N_4O_6 [M]^+$: 641.3334; найдено: 641.3328.

Синтез органокатализатора X.

5% Pd/C (40 мг) добавляли к раствору *N*-Cbz-защищённого соединения **16с** (200 мг, 0.25 ммоль) в свежеперегнанном метаноле (5 мл) и смесь энергично перемешивали в атмосфере H_2 в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме (15 Торр) при 40 °С в течение 1 часа.

3-(5-((S)-2-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)-3-гидрокси-3,3-дифенилпропокси)-5-оксопентил)-1-метил-1H-имидазол-3-иум гексафторфосфат (X).

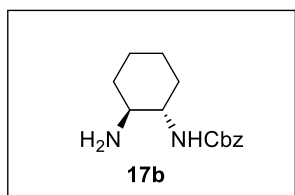


Выход 96% (156 мг). Светло-желтый порошок, т.пл.= 109-110 °С. $[\alpha]_D^{20} = -33.9$ (с 1, CH₃OH). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): $\delta = 0.49$ (д, $J = 6.9$ Гц, 3H), 0.77 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 0.93 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.29-1.41 (м, 2H), 1.51-1.76 (м, 2H), 1.93 (дт, $J_2 = 15.1$, $J_1 = 7.4$ Гц, 1H), 2.22-2.39 (м, 2H), 3.33 (дт, $J_2 = 3.2$, $J_1 = 1.6$ Гц, 1H), 3.60 (дд, $J_2 = 11.3$, $J_1 = 3.8$ Гц, 1H), 3.93 (с, 3H), 4.02-4.09 (м, 1H), 4.24 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.40-4.46 (м, 1H), 5.43 (дд, $J_2 = 8.9$, $J_1 = 3.4$ Гц, 1H), 7.23 (ддт, $J_3 = 14.6$, $J_2 = 7.6$, $J_1 = 4.3$ Гц, 8H), 7.52-7.68 (м, 4H), 8.93 (с, 1H). ¹³C ЯМР (50 МГц, CD₃OD): $\delta = 13.9, 16.5, 18.7, 21.9, 23.0, 27.7, 30.1, 31.4, 33.5, 34.3, 36.3, 55.7, 59.6, 65.3, 80.1, 123.4, 124.7, 126.3, 127.7, 127.9, 129.2, 145.8, 146.7, 170.8, 174.8, 175.5$. HRMS (ESI): $[M]^+$ вычислено для $[C_{29}H_{39}N_4O_4]^+$: 507.2966; найдено: 507.2961; m/z вычислено для PF₆⁻: 144.9647, найдено: 144.9642.

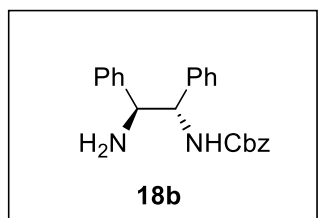
Получение органокатализаторов XI, XIIa-b.

Синтез моно-бензилкарбаматов 17b и 18b.

Фенилбензилкарбонат (5.7 г, 25 ммоль) добавляли к раствору диамина **17a** или **18a** (25 ммоль) в этаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре и упаривали при пониженном давлении. Затем добавляли 10 М HCl (3 мл), осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (3 x 25 мл) и обрабатывали раствором гидроксида натрия (5.0 г) в воде (50 мл). Продукт отфильтровывали, промывали водой (3 x 15 мл) и сушили в вакууме (0,5 Торр, 60 °С, 2 часа).

Бензил (1*R*,2*R*)-2-аминоциклогексилкарбамат (17b) [211].

Выход 63% (3.9 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 107-109 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.03–1.45 (м, 4H), 1.55 (с, 2H), 1.67–1.84 (м, 2H), 1.85–2.12 (м, 2H), 2.28–2.48 (м, 1H), 3.10–3.31 (м, 1H), 4.65 (уш с, 1H), 5.11 (с, 2H), 7.29–7.41 (м, 5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 25.0, 25.1, 32.8, 35.3, 55.4, 58.2, 66.7, 128.1, 128.5, 136.6, 156.7.

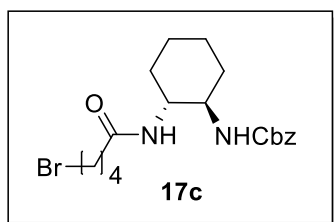
Бензил (1*S*,2*S*)-2-амино-1,2-дифенилэтилкарбамат (18b).

Выход 61% (5.3 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 93-95 °С. $[\alpha]_D^{25} = -3.1$ (с 1.0, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 4.39 (с, 1H), 4.86-5.06 (м, 2H), 5.29 (с, 1H), 6.11 (д, *J* = 7.9 Гц), 7.10-7.50 (м, 15H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 59.9, 60.5, 66.5, 126.4, 126.7 (2), 127.4, 127.5, 127.9, 128.4 (2), 128.6, 136.7, 140.6, 142.2, 156.1. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3355, 3032, 1711, 1686, 1496, 1221, 700, 591 см⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₃N₂O₂: 347.1754; найдено: 347.1752.

Синтез амидов бромвалериановой кислоты 17с, 18с.

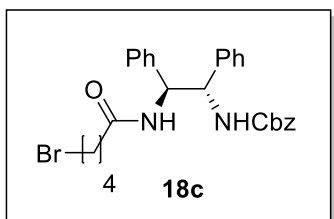
К перемешиваемому раствору монозамещённого амина **17b** или **18b** (1.38 ммоль) и Et₃N (0.215 мл, 1.52 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор хлорангидрида 5-бромвалериановой кислоты (0.32 г, 1.59 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 5-8 °С. Полученную смесь перемешивали 1 час при 5-10 °С, затем 1 час при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и промывали ТГФ (10 мл). Объединенные органические слои упаривали при пониженном давлении (15 Торр). Полученное твёрдое вещество последовательно промывали гексаном (3 x 10 мл), диэтиловым эфиром (2 x 20 мл) и сушили в вакууме (60 °С, 0,5 Торр, 2 часа).

Бензил (1*R*,2*R*)-2-(5-бромпентанамидо)циклогексилкарбамат (17с).



Выход 96% (0.57 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 158-161 °С. $[\alpha]_D^{26} = + 24.2$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.05-1.40$ (м, 4H), 1.60-1.91 (м, 6H), 1.95-2.18 (м, 4H), 3.26-3.47 (м, 3H), 3.55-3.73 (м, 1H), 5.07-5.12 (м, 1H), 6.00 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.23-7.44 (м, 5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) $\delta = 23.8, 24.4, 31.5, 31.8, 32.0, 34.4, 34.7, 45.6, 51.6, 54.3, 64.9, 127.9$ (2), 128.0, 128.4 (2), 137.3, 155.8, 171.5. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3360, 2936, 1700, 1673, 1590, 1520, 1490, 1258, 1035, 708, 583 см⁻¹. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для C₁₉H₂₈BrN₂O₃: 411.1278; найдено: 411.1269.

Бензил (1*S*,2*S*)-2-(5-бромпентанамидо)-1,2-дифенилэтилкарбамат (18с).

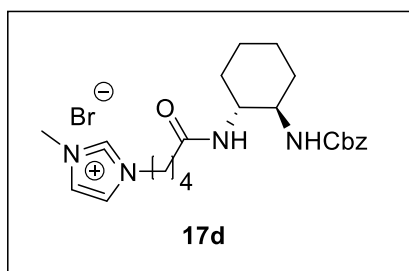


Выход 95% (0.67 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 179-181 °С. $[\alpha]_D^{26} = + 34.3$ (с 1.0, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.64-1.88$ (м, 4H), 2.06-2.20 (м, 2H), 3.31 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.90-5.31 (м, 4H), 5.73-5.84 (м, 1H), 6.49-6.62 (м, 1H), 6.97-7.41 (м, 15H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) $\delta = 23.7, 31.2, 34.3, 34.6, 56.6, 59.1, 65.2, 126.8$ (2), 127.0 (2), 127.4, 127.6, 127.8 (2), 128.2, 136.9, 140.7, 155.6, 171.1. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3300, 2850, 1700, 1640, 1490, 1235, 694, 550 см⁻¹. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для C₂₇H₃₀BrN₂O₃: 509.1434; найдено: 509.1411.

Синтез бромидов 17d, 18d.

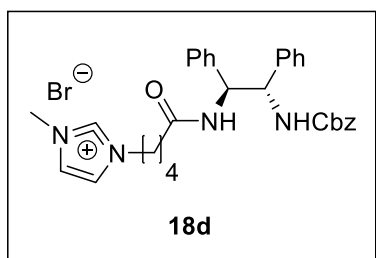
Смесь 1-метилимидазола (0.14 г, 1.77 ммоль) и амида бромвалериановой кислоты **17с** или **18с** (1.18 ммоль) перемешивали при 90 °С в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и промывали диэтиловым эфиром (5 x 15 мл). Полученные твердые вещества сушили в вакууме (0,5 Торр) с получением соответствующих бромидов **17d/18d**.

1-(5-((1*R*,2*R*)-2-(бензилоксикарбониламино)циклогексиламино)-5-оксопентил)-3-метил-1*H*-имидазол-3-иум бромид (17d).



Выход 90% (0.52 г). Жёлтое масло. $[\alpha]_D^{26} = +18.6$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.10-1.30$ (м, 4H), 1.30-1.48 (м, 2H), 1.60-1.95 (м, 6H), 1.90-2.12 (м, 2H), 3.30 (м, 1H), 3.57 (м, 1H), 3.73 (с, 3H), 4.13 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.02 (с, 2H), 6.80 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.22-7.45 (м, 5H), 7.58-7.75 (м, 3H), 10.30 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 21.6, 24.1, 28.5, 31.8, 32.6, 34.1, 34.3, 46.3, 52.4, 55.2, 65.6, 122.0, 122.4, 126.3$ (2), 128.1, 127.6 (2), 137.3, 138.3, 151.8, 172.0. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3063, 2959, 1665, 1525, 1452, 1170, 1064, 702 см⁻¹.

3-(5-((1*S*,2*S*)-2-(бензилоксикарбониламино)-1,2-дифенилэтиламино)-5-оксо)-1-метил-1*H*-имидазол-3-иум бромид (18d).



Выход 87% (0.60 г). Бесцветный порошок, т.пл. = 108-109 °С. $[\alpha]_D^{26} = -2.45$ (с 1.0, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.32-1.80$ (м, 4H), 2.21-2.59 (м, 2H), 3.88 (с, 3H), 4.11-4.29 (м, 2H), 4.80-5.03 (м, 2H), 5.12-5.28 (м, 1H), 5.40-5.56 (м, 1H), 7.03-7.44 (м, 18H), 8.51-8.64 (м, 1H), 10.11 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) $\delta = 21.5, 28.6, 34.3, 35.7, 48.2, 56.6, 59.1, 65.1, 122.1, 123.5, 126.7, 126.8$ (2), 127.0 (2), 127.6, 127.8 (2), 128.2, 134.5, 137.0, 140.7, 155.6, 171.0. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3318, 2950, 1690, 1655, 1545, 1263, 1030, 693, 560 см⁻¹.

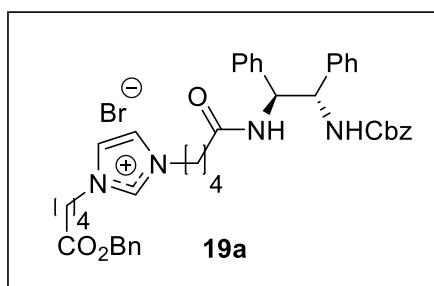
Синтез

3-{5-[(1*S*,2*S*)-2-(бензилоксикарбониламино)-1,2-дифенилэтиламино]-5-оксопентил}-1-[5-(бензилокси)-5-оксопентил]-1*H*-имидазол-3-иум бромида (19а).

Смесь бензил-(1*S*,2*S*)-2-(5-бромпентанамидо)-1,2-дифенилэтилкарбамата **18с** (1.79 г, 3.52 ммоль) и бензил-5-(1*H*-имидазол-1-ил)пентаноата (1.00 г, 3.87

ммоль) перемешивали при 80 °С в течение 30 минут и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь тщательно промывали диэтиловым эфиром (5 x 10 мл) и сушили в вакууме (0,5 Торр) при 50 °С в течение 2 часов.

3-{5-[(1*S*,2*S*)-2-(Бензилоксикарбониламино)-1,2-дифенилэтиламино]-5-оксопентил}-1-[5-(бензилокси)-5-оксопентил]-1*H*-имидазол-3-иум бромид (19а).

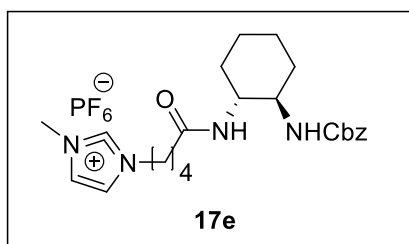


Выход 84% (2.00 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 79–80 °С. $[\alpha]_D^{20} = + 2.5$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.51$ -2.09 (м, 8H), 2.09 (м, 2H), 2.29–2.41 (м, 4H), 3.91–4.12 (м, 2H), 4.13–4.29 (м, 2 H), 4.89–4.93 (м, 1H), 5.07 (м, 4H), 5.28 (м, 1H), 6.93–7.53 (м, 20H), 7.71–7.90 (м, 3H), 8.45 (м, 1H), 9.00–9.19 (с, 1 H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 20.9, 21.5, 24.5, 28.7, 32.6, 34.3, 39.5, 48.4, 56.6, 59.2, 65.4, 122.4, 121.3$ -126.4 (Ar), 127.9, 135.7, 140.4, 155.9, 171.6, 172.5. HRMS (ESI) m/z: [M]⁺ рассчитано для C₄₂H₄₇N₄O₅: 687.3541; найдено: 687.3549.

Синтез гексафторфосфатов 17е, 18е, 19б.

Раствор KPF₆ (0.20 г, 1,09 ммоль) в воде (8 мл) добавляли к перемешиваемому раствору соответствующего бромида (0.95 ммоль) в воде (12 мл). Полученные твердые вещества фильтровывали и промывали дополнительным количеством воды (2 x 10 мл) и сушили в вакууме (0,5 Торр), получая соответствующие гексафторфосфаты **17е/18е**.

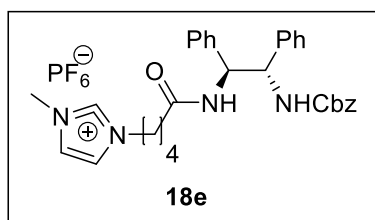
1-(5-((1*R*,2*R*)-2-(бензилоксикарбониламино)циклогексиламино)-5-оксопентил)-3-метил-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфат (17е).



Выход 90% (0.44 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 154-156 °С. $[\alpha]_D^{26} = + 21.2$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.09$ -1.30 (м, 4H), 1.35-1.45 (м, 2H), 1.55-1.90 (м, 6H), 1.95-2.08 (м, 2H), 3.25 (м,

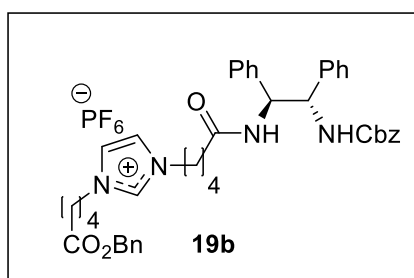
1H), 3.50 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 4.10 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 4.96 (с, 2H), 6.98 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.20-7.40 (м, 5H), 7.62 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 9.08 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 21.7, 24.4, 28.8, 31.9, 32.0, 34.5, 35.7, 48.4, 51.8, 54.2, 64.9, 122.2, 123.6, 127.5$ (2), 127.7, 128.3 (2), 136.5, 137.3, 155.8, 171.4. ИК (KBr), ν (см^{-1}): 3315, 1670, 1665, 1541, 1260, 840, 710, 550 см^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3$: 413.2547; найдено: 413.2533.

3-(5-((1*S*,2*S*)-2-(бензилоксикарбониламино)-1,2-дифенилэтиламино)-5-оксо)-1-метил-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфат (18e).



Выход 89% (0.52 г). Бесцветный порошок, т.пл. = 157-158 °С. $[\alpha]_D^{26} = +4.3$ (с 0.5, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.25-1.40$ (м, 2H), 1.44-1.63 (м, 2H), 1.98-2.18 (м, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.96-4.10 (м, 2H), 4.81-5.08 (м, 3H), 5.21-5.32 (м, 1H), 7.09-7.48 (м, 15H), 7.67 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.84 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 8.31 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 9.02 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 26.9, 34.0, 39.8, 41.0, 53.7, 62.0, 64.4, 70.6, 127.5, 128.9, 132.0, 132.2, 132.4, 132.5, 132.7, 133.0, 133.2, 133.4, 133.6, 136.9, 141.7, 142.3, 145.9, 160.9, 176.4$. ИК (KBr), ν (см^{-1}): 3317, 2952, 1694, 1645, 1535, 1259, 1027, 841, 699, 557 см^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$: 511.2704; найдено: 511.2696.

3-{5-[(1*S*,2*S*)-2-(бензилоксикарбониламино)-1,2-дифенилэтиламино]-5-оксопентил}-1-[5-(бензилокси)-5-оксопентил]-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфата (19b).



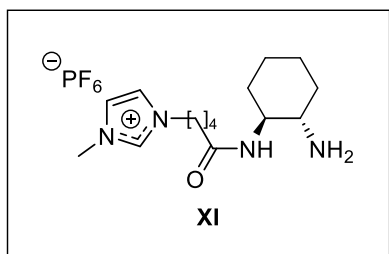
Выход 88% (0.68 г). Бесцветный порошок, т.пл. = 124 °С. $[\alpha]_D^{20} = +2.6$ (с 1.0, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1.51-2.06$ (м, 8H), 2.07 (м, 2H), 2.30-2.45 (м, 4H), 3.83-4.13 (м, 2H), 4.15-4.33 (м, 2H), 4.94-4.99 (м, 1H), 5.08 (м, 4H), 5.31 (м, 1H), 7.02-7.55 (м, 20H), 7.58-7.94 (м, 3H), 8.30 (м, 1H), 9.04-9.10 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75

МГц, DMSO-d₆): δ = 20.9, 21.6, 24.4, 28.6, 31.8, 32.6, 33.1, 34.4, 39.5, 39.7, 48.5, 56.6, 59.0, 65.3, 121.1–125.5 (Ar), 127.9, 135.8, 136.9, 138.4, 140.7, 155.6, 170.9, 172.3. HRMS (ESI) m/z: [M]⁺ рассчитано для C₄₂H₄₇N₄O₅: 687.3541; найдено: 687.3548.

Синтез органокатализаторов XI, XIIa, XIIb.

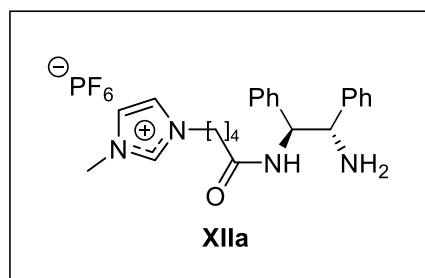
Смесь 5% Pd/C (50 мг), гексафторфосфата *N*-Cbz-монозамещённого диамина **17e/18e/19b** (0.77 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и промывали метанолом (10 мл). Объединенные органические слои упаривали, остаток сушили в вакууме с получением соответствующих аминов **XI/XIIa/XIIb**.

3-(5-((1*R*,2*R*)-2-аминоцеклогексиламино)-5-оксопентил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфат (XI).



Выход 98% (0.29 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 83–85 °С. $[\alpha]_D^{27} = -8.0$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.90-1.22 (м, 4H), 1.30-1.80 (м, 8H), 1.96-2.08 (м, 2H), 2.38 (м, 1H), 3.20 (с, 1H), 3.80 (с, 3H), 4.15 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 7.56 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.65 (д, *J* = 16.8 Гц, 2H), 9.04 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ = 21.8, 24.6, 24.7, 28.9, 31.8, 34.1, 34.6, 35.7, 48.6, 53.8, 54.8, 122.2, 123.7, 136.8, 171.7. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3340, 1660, 1259, 839, 695, 683, 552 см⁻¹. HRMS (ESI) m/z: [M]⁺ рассчитано для C₁₅H₂₇N₄O: 279.2179; найдено: 279.2188.

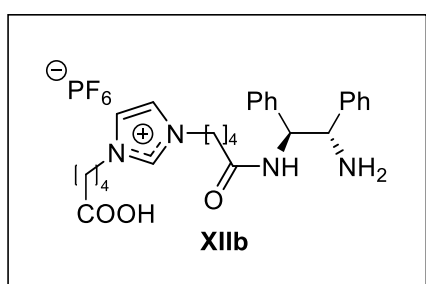
3-(5-((1*S*,2*S*)-2-амино-1,2-дифенилэтиламино)-5-оксопентил)-1-метил-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфат (XIIa).



Выход 99% (0.37 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 98-101 °С. $[\alpha]_D^{27} = +0.55$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.30-1.43 (м, 2H), 1.56-

1.68 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 3.84 (c, 3H), 4.02-4.15 (m, 3H), 4.90-5.01 (m, 1H), 7.09-7.34 (m, 10H), 7.69 (c, 2H), 8.22-8.31 (m, 1H), 9.05 (c, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 21.7, 28.8, 34.4, 35.7, 48.5, 58.9, 59.6, 122.2, 123.6, 126.8, 127.1, 127.2, 127.4, 127.7, 127.8, 137.0, 141.6, 142.9, 171.3$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3360, 3028, 1712, 1490, 1229, 840, 690, 590, 557 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$: 377.2336; найдено: 377.2335.

3-{5-[(1*S*,2*S*)-2-Амино-1,2-дифенилэтиламино]-5-оксопентил}-1-(4-карбоксивтил)-1*H*-имидазол-3-иум гексафторфосфат (XIIIb).



Выход 96% (0.49 г). Бесцветный порошок, т.пл.= 103–105 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.58$ (c 1.0, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 1.36\text{--}1.80$ (m, 8H), 1.86–2.28 (m, 4H), 3.81–4.29 (m, 5H), 5.00 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.07–7.31 (m, 10H), 7.80 (д, $J = 19.4$ Гц, 2H),

8.45 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 9.16 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 21.3, 22.3, 25.3, 26.6, 28.9, 33.3, 34.3, 48.6, 58.6, 59.3, 71.3, 122.4, 128.9\text{--}126.5$ (Ar), 135.9, 141.7, 171.3, 174.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$: 463.2700; найдено: 463.2704.

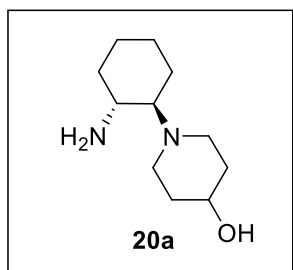
Получение органокализаторов XIIIa, XIIIb.

Синтез 1-((1*R*,2*R*)-2-Аминоциклогексил)пиперидин-4-ола (20a).

К перемешиваемой смеси **17b** (5.0 г, 20 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (17.0 г, 80 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (150 мл) по каплям добавляли 50% водный 3-(бензилокси)-глутаровый альдегид (7.9 мл, 20 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов и обрабатывали 1М водным раствором NaOH (20 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные экстракты промывали brine (3 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Далее раствор

карбамата кипятили с обратным холодильником в 36%-ном водном растворе HCl в течение 6 часов, затем доводили pH до 10 с помощью 1M NaOH. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали brine (3 x 10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении (15 Торр).

1-((1*R*,2*R*)-2-Аминоциклогексил)пиперидин-4-ол (20a).



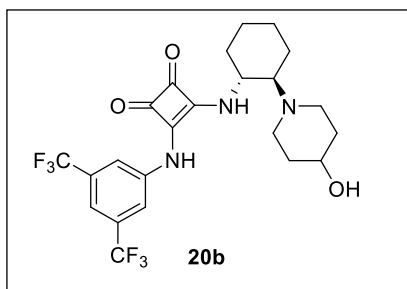
Выход 92% (3.0 г). Желтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.35\text{--}1.09$ (м, 6H), $1.42\text{--}1.55$ (м, 1H), $1.57\text{--}1.71$ (м, 2H), $1.74\text{--}1.83$ (м, 1H), $1.87\text{--}2.06$ (м, 1H), 2.18 (с, 5H), $2.49\text{--}2.86$ (м, 5H), $3.59\text{--}3.74$ (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 22.7, 24.9, 25.7, 34.7, 35.5, 43.8, 50.8, 68.2, 70.3$.

HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$: 199.1766; найдено: 199.1770.

Синтез 3-((3,5-Бис(трифторметил)фенил)амино)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона (20b).

3-(3,5-Бис(трифторметил)фениламино)-4-метоксициклобут-3-ен-1,2-дион (5.12 г, 15.1 ммоль) был добавлен к раствору производного 1,2-диаминоциклогексана **20a** (15.1 ммоль) в ацетонитриле (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Растворитель упаривали в вакууме (1,5 Торр). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – метанол:EtOAc = 1:4).

3-((3,5-Бис(трифторметил)фенил)амино)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион (20b).

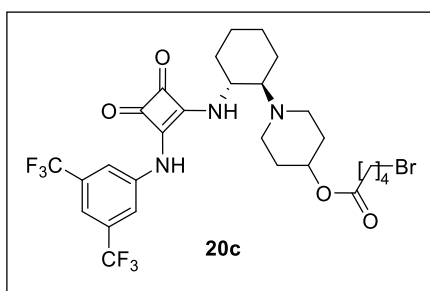


Выход 80% (6.12 г). Жёлтый порошок, т.пл.= 167–169 °С. $[\alpha]_D^{20} = -177.52$ (с 0.6, CH₃OH). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.00$ –1.30 (м, 5H), 1.33–1.45 (м, 2H), 1.56–1.96 (м, 5H), 2.04–2.12 (м, 3H), 2.15–2.45 (м, 1H), 2.57 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H), 2.89 (уш с, 1H), 3.15–3.25, 3.60–3.50 (м, 1H), 3.95 (уш с, 1H), 4.52 (с, 1H), 7.60 (с, 1H), 8.13 (с, 2H), 10.39–11.05 (м, 1H). ¹³C ЯМР (150 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 24.1, 24.9, 25.0, 31.1, 34.2, 68.1, 114.8, 118.1, 122.5, 124.7, 131.7, 131.8, 141.9, 170.6, 180.3, 184.9, 206.9$. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для C₂₃H₂₆F₆N₃O₃: 506.1873; найдено: 506.1860.

Синтез 1-((1R,2R)-2-((2-((3,5-Бис(трифторметил)фенил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-циклогексил)пиперидин-4-ил 5-бромпентаноат (20с).

Бромвалериановую кислоту (2.14 г, 11.8 ммоль), дициклогексикарбодиимид (2.68 г, 13.0 ммоль) и ДМАП (61 мг, 0.5 ммоль) последовательно добавляли к раствору скварамида **20b** (11,8 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель упаривали в вакууме (15 Торр). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – метанол:EtOAc = 1:10) с получением продукта **20с**.

1-((1R,2R)-2-((2-((3,5-Бис(трифторметил)фенил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-циклогексил)пиперидин-4-ил 5-бромпентаноат (20с).



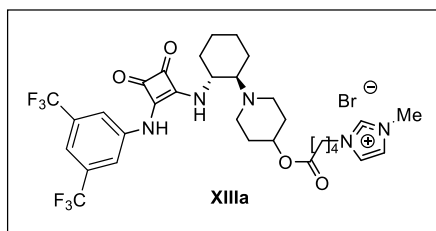
Выход 66% (5.20 г). Жёлтый порошок, т.пл.= 162–164 °С. $[\alpha]_D^{20} = -36.0$ (с 0.6, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 0.82$ –0.90 (м, 1H), 1.11–1.35 (м, 6H), 1.60 (дд, $J = 14.4, 6.7$ Гц, 3H), 1.66–1.85 (м, 6H), 1.89–2.00 (м, 1H), 2.05–2.14 (м, 2H), 2.26 (дд, $J = 14.2, 7.0$ Гц, 2H), 2.44 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H), 3.45–3.57 (м, 2H),

3.81–4.32 (м, 2H), 4.57 (с, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.94 (с, 1H), 8.09 (с, 2H), 10.29 (с, 1H). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{33}BrF_6N_3O_4$: 668.1553; найдено: 668.1540.

Синтез органокатализатора XIIIa.

Раствор **20c** (0.10 г, 0.15 ммоль) в 1-метилимидазоле (0.074 г, 0.9 ммоль) нагревали до 90 °С 15 мин. Летучие примеси упаривали при пониженном давлении (15 Торр). Остаток тщательно промывали диэтиловым эфиром (3 × 0.5 мл) и сушили в вакууме (0,5 Торр, 60 °С) в течение 1 часа с получением катализатора **XIIIa**.

3-(5-((1-((1S,2S)-2-((2-((3,5-Бис(трифторметил)фенил)амино)-3,4-диоксобут-1-ен-1-ил)амино)циклогексил)пиперидин-4-ил)окси)-5-оксопентил)-1-метил-1H-3-имидазолий бромид (XIIIa).



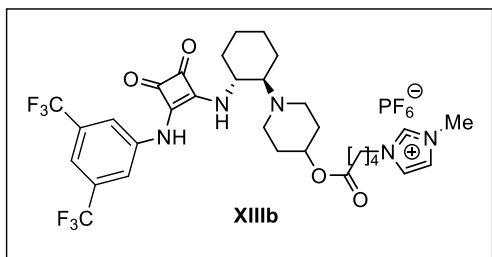
Выход 75% (0.84 г), желтый порошок, т. пл.= 110–112 °С. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.05–1.52 (м, 8H), 1.57 – 1.90 (м, 6H), 1.98–2.12 (м, 1H), 2.15–2.45 (м, 3H), 2.57 (уш с, 1H), 2.82 (уш с, 1H),

3.84 (уш с, 5H), 4.14 (уш с, 3H), 4.54 (уш с, 1H), 7.48–8.35 (м, 6H), 9.07 (с, 1H), 10.53 (уш с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 21.4, 23.7, 24.2, 25.1, 29.2, 31.8, 32.0, 33.3, 34.1, 36.2, 44.5, 48.8, 55.0, 68.0, 70.8, 114.7, 118.5, 121.8, 122.7, 124.1, 129.1, 130.0, 131.5, 132.0, 136.9, 142.1, 162.4, 170.7, 172.3. HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{32}H_{38}F_6N_5O_4$: 670.2823; найдено: 670.2817.

Синтез органокатализатора XIIIb.

Раствор KPF_6 (0.20 г, 1,09 ммоль) в воде (8 мл) добавляли к перемешиваемому раствору бромиды **XIIIa** (500,0 мг, 0.66 ммоль) в воде (12 мл). Полученное твердое вещество фильтровывали и промывали водой (2 x 10 мл) и сушили в вакууме (0,5 Торр).

3-(5-((1-((1*R*,2*R*)-2-((2-((3,5-бис(трифторметил)фенил)амино)-3,4-диоксобут-1-ен-1-ил)амино)циклогексил)пиперидин-4-ил)окси)-5-оксопентил)-1-метил-1*H*-3-имидазолий гексафторфосфат (XIIIb).



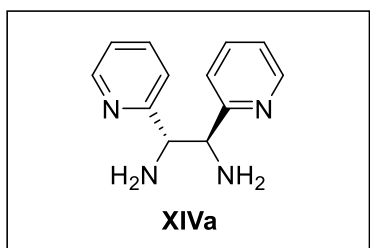
Выход 78% (0.42 г). Белый порошок, т. пл.= 122-124 °С. $[\alpha]_D^{20} = -21.2$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 1.23$ (уш с, 6H), 1.45 (уш с, 2H), 1.74 (уш с, 3H), 1.89–2.10 (м, 4H), 2.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 4H), 2.58–2.89 (м, 2H),

3.84 (уш с, 5H), 4.15 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H), 4.51 (м, 1H), 7.58–7.78 (м, 4H), 8.12 (с, 2H), 9.07 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 21.4, 23.7, 24.2, 25.1, 29.2, 31.8, 32.0, 33.3, 34.1, 36.2, 44.5, 48.8, 55.0, 68.0, 70.8, 114.7, 118.5, 121.8, 122.7, 124.1, 129.1, 130.0, 131.5, 132.0, 136.9, 142.1, 162.4, 170.7, 172.3$. ³¹P ЯМР (188.31 МГц, DMSO-d₆): $\delta = -144.23$ (септ, $J_{PF} = 711.2$ Гц). HRMS (ESI) m/z : [M]⁺ рассчитано для C₃₂H₃₈F₆N₅O₄: 670.2823; найдено: 670.2800; m/z : [M]⁺ рассчитано для PF₆⁻: 144.9636; найдено: 144.9612.

Синтез диаминов XIVa, XIVb, XV.

Соответствующий альдегид **22a-d** (10 ммоль) добавляли к раствору (*S,S*)-HPEN **21** (1.22 г, 5 ммоль) в этаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (50 мл) и полученный раствор обрабатывали 10 М хлористоводородной кислотой (3 мл). Через 12 часов оранжевый осадок отфильтровывали и промывали ТГФ (3 × 5 мл). Далее его растворяли в 5 М растворе гидроксида натрия (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением соответствующих диаминов **XIVa,b/XVa,b** в чистом виде.

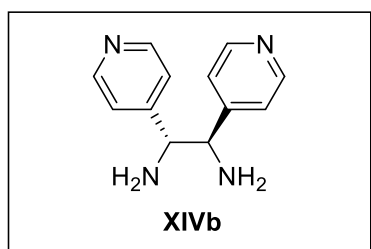
(1*S*,2*S*)-1,2-ди(пиридин-2-ил)этан-1,2-диамин (XIVa).



Выход 74% (1.58 г). Жёлтое масло. $[\alpha]_D^{20} = +104.6$ (с 0.99, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.06$ (уш с, 4H), 4.23 (с, 2H), 7.12–7.04 (м, 4H), 7.52–7.46 (тр д, $J = 7.7$, 1.5 Гц, 2H), 8.55 (д, $J = 4.3$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 62.2$, 121.9, 122.2, 136.0, 149.0, 162.4.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4$: 215.1291; найдено: 215.1288.

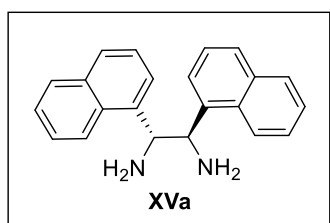
(1R,2R)-1,2-ди(пиридин-4-ил)этан-1,2-диамин (XIVb).



Выход 80% (1.71 г). Жёлтое масло. $[\alpha]_D^{20} = +115.3$ (с 0.2, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.81$ (уш с, 4H), 4.01 (с, 2H), 7.20 (д, $J = 7.16$ Гц, 4H), 8.46 (д, $J = 8.44$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 60.8$, 122.2, 149.9, 151.7. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$

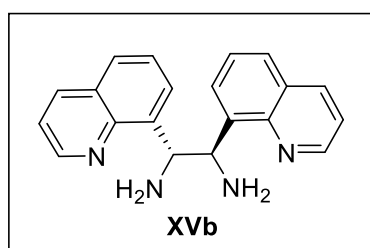
вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4$: 215.1291; найдено: 215.1295.

(1R,2R)-1,2-ди(нафтален-1-ил)этан-1,2-диамин (XVa) [212].



Выход 90% (1.40 г), т.пл. 85-87 °С. $[\alpha]_D^{20} = -234.2$ (с 0.7, H_2O в виде гидрохлорида). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 6.43$ (с, 2H), 7.16 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 8.20 (т, $J = 6.38$ Гц, 2H), 8.37 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 9.57 (с, 6H).

(1S,2S)-1,2-ди(хинолин-8-ил)этан-1,2-диамин (XVb).



Выход 89% (0.80 г), т.пл. 85-87 °С. $[\alpha]_D^{20} = -21.2$ (с 0.56, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.90$ (уш с, 4H), 5.38 (с, 2H), 7.12 (т, $J = 7.67$ Гц, 2H), 7.28 (с, 2H), 7.36 (кв, $J = 4.10$, 2H), 7.48 (д, $J = 8.10$ Гц, 2H), 8.06 (д, $J = 8.17$ Гц, 2H), 8.90 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75

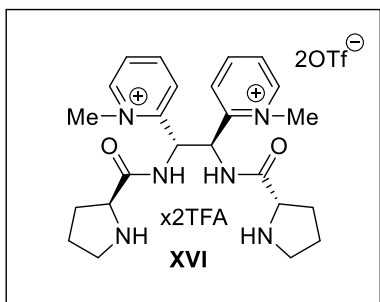
МГц, CDCl_3): $\delta = 60.2$, 120.5, 125.9, 126.5, 128.3, 128.4, 136.3, 142.0, 146.5, 148.6.

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4]^+$: 315,1604; найдено: 315,1594.

Синтез органокатализаторов XVI, XVII.

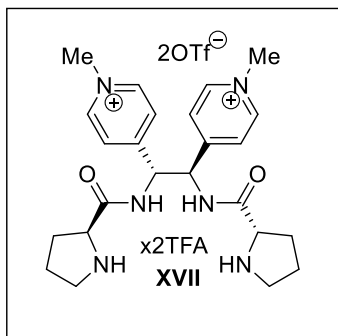
К раствору N-Вос-пролина (2.10 г, 9.4 ммоль) и Et₃N (0.95 г, 1.3 мл, 9.4 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли этилхлорформиат (1.02 г, 0.90 мл, 9.4 ммоль). Раствор **XIVa** или **XIVb** (1.00 г, 4.7 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли после 0,5 часов перемешивания при комнатной температуре, затем перемешивание продолжали еще 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученные диамиды **23/24** без дополнительной очистки растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли по каплям в течение 10 мин метилтрифторметансульфонат (1.53 г, 1.0 мл, 10.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем при перемешивании добавляли трифторуксусную кислоту (5.0 мл). Через 2 ч растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток промывали диэтиловым эфиром (3 × 10 мл).

(1*S*,2*S*)-N,N'-бис[(*S*)-пролил]-1,2-бис(1-метилпиридин-2-ил)этан-1,2-диамин бис(трифлат)/бис(трифторацетат) (XVI).



Выход 80% (0.62 г). Бесцветный порошок, т.пл. 175–177 °С разложением. $[\alpha]_D^{20} = -30.2$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 2.31-1.71$ (м, 8H), 3.21 (м, 4H), 4.31 (м, 2H), 4.40 (с, 6H), 6.13 (д, $J = 4.3$ Гц, 2H), 8.09 (м, 2H), 8.30 (м, 2H), 8.51 (м, 2H), 9.09 (м, 2H), 10.14 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 23.8, 29.1, 46.0, 46.8, 50.6, 59.5, 128.2, 128.4, 146.6, 148.7, 152.0, 169.5$. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆): $\delta = -73.78, -77.76$. Вычислено для C₃₀H₃₆F₁₂N₆O₁₂S₂: C, 37.35; H, 3.76; N, 8.71. Найдено: C, 37.71; H, 3.80; N, 8.61.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис[(*S*)-пролил]-1,2-бис(1-метилпиридин-4-)этан-1,2-диамин бис(трифлат)/бис(трифторацетат) (XVII).

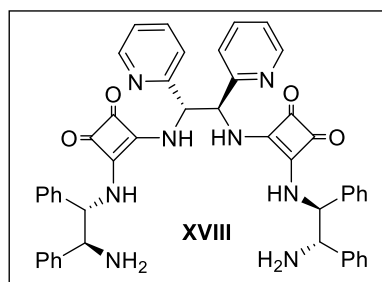


Выход 60% (2.72 г). Жёлтый порошок, т.пл. 120–125 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.36–1.85 (м, 8H), 3.25–3.02 (м, 4H), 4.55–4.15 (м, 8H), 5.94 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 8.13 (д, J = 6.0 Гц, 4H), 8.49 (с, 2H), 8.94 (д, J = 5.6 Гц, 4H), 9.46 (с, 2H), 9.73 (д, J = 6.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6): δ = 23.6, 29.6, 46.5, 48.0, 54.8, 59.6, 126.7, 146.4, 156.7, 169.3. Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_{12}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2$: С, 37.35; Н, 3.76; N, 8.71. Найдено: С, 37.58; Н, 3.89; N, 8.60.

Синтез органокатализаторов XVIII–XX.

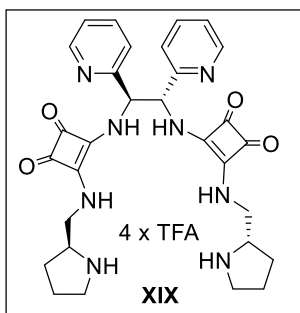
К суспензии амида **25** (1.0 г., 2,3 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли соответствующий хиральный амин **20d-f** (2,1 эквив., 4,83 ммоль). Реакционные смеси перемешивали 24 часа. Образующиеся при этом осадки отфильтровывали и промывали последовательно метанолом (3 x 3 мл) и диметиловым эфиром (3 x 5 мл). Порошки сушили при 1,5 Торр, 60 °С. Где необходимо, защитную Вос-группу удаляли путем перемешивания соответствующего продукта в смеси DCM/TFA 1/1 (10 мл) за 1 час.

4,4'-(((1S,2S)-1,2-di(pyridin-2-yl)ethane-1,2-diyl)bis(azanediyl))bis(3-(((1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione) (XVIII).



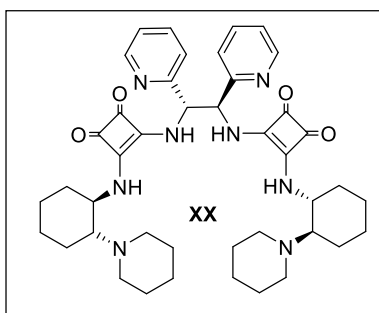
Выход 90% (1.65 г). Светло-жёлтый порошок, т.пл. 222–227 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 + TFA) δ 4.74 (д, J = 9.8 Hz, 2H), 5.49 (т, J = 10.3 Hz, 2H), 5.87 (д, J = 6.2 Hz, 2H), 7.39 – 6.90 (м, 26H), 7.57 (т, J = 7.4 Hz, 2H), 8.89 – 8.39 (м, 7H), 8.10 (д, J = 7.9 Hz, 2H), 8.29 (д, J = 5.8 Hz, 2H). HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $[\text{C}_{48}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_4]^+$: 795,3402; найдено: 795,3395.

4,4'-(((1R,2R)-1,2-di(pyridin-2-yl)ethane-1,2-diyl)bis(azanediyl))bis(3-(((S)-pyrrolidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione) (XIX).



Выход 75% (1.77 г). Жёлтый порошок, т.пл. 185–190 °С с разложением. $[\alpha]^{22}_D +124.0$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.70–1.50 (м, 4H), 2.14–1.81 (м, 6H), 3.27–3.08 (м, 4H), 3.88–3.54 (м, 6H), 5.82 (с, 2H), 6.89 (д, J = 6.9 Hz, 2H), 7.24 (дд, J = 7.1, 5.2 Hz, 2H), 7.56 (т, J = 7.3 Hz, 2H), 8.30 (с, 2H), 7.89 (с, 2H), 8.61 (д, J = 4.2 Hz, 2H), 8.82 (с, 2H), 9.25 (с, 2H). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): δ = 23.3, 27.5, 44.2, 45.4, 60.1, 62.8, 123.7, 137.5, 149.9, 157.0, 168.1, 182.8, 183.3. Вычислено для C₃₈H₃₈F₁₂N₈O₁₂: С, 44.45, Н, 3.73, N, 10.91; Найдено: С, 44.12, Н, 3.25, N, 10.84.

4,4'-(((1S,2S)-1,2-di(pyridin-2-yl)ethane-1,2-diyl)bis(azanediyl))bis(3-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione) (XX).

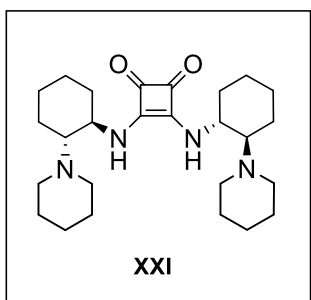


Выход 90% (1.52 г). Жёлтый порошок, т.пл.: >230 °С с разложением. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.13 (с (уш), 20H), 1.77-1.63 (м, 7H), 2.17-1.96 (м, 9H), 3.78 (с (уш), 2H), 5.92 (д, J = 6.9 Hz, 2H), 6.94 (д, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (т, J = 5.0 Hz, 2H), 7.42 (м, 2H), 7.56 (т, J = 7.4 Hz, 2H), 8.00 (с (уш), 2H), 8.56 (д, J = 4.0 Hz, 2H). ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 24.2, 24.7, 24.9, 25.3, 26.5, 34.7, 49.6, 54.3, 62.5, 68.8, 123.6, 137.3, 149.9, 156.8, 167.7, 169.3, 182.4, 183.2. HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ Вычислено для [C₄₂H₅₅N₈O₄]⁺: 735.4341; найдено: 735.4305.

Синтез органокатализатора XXI.

Диметиловый эфир квадратной кислоты **26** (0.45 г, 2.35 ммоль) добавляли к раствору соответствующего хирального производного (1R,2R)-диаминоциклогексана **20f** (0.542 г, 4.75 ммоль) в метаноле (2.0 мл) за одну порцию. После смесь перемешивали 8-10 ч при комнатной температуре, выпавший осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (3 × 5 мл) и сушили при 1,5 Торр, 60 °С с получением чистого соединения **XXI**. *Ent*- **XXI** был получен аналогично, выход 92% (970 мг).

3,4-бис(((1*R*,2*R*)-2-(пиперидин-1-ил)циклогексил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион (XXI).

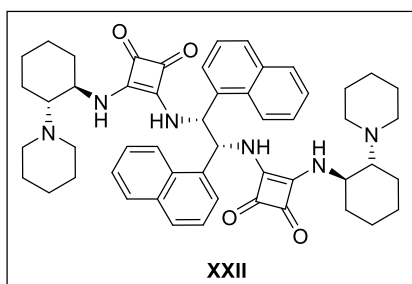


Выход 95% (1.0 г). Белый порошок, т.пл. >250 °С с разложением. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.35–1.22 (м, 20H), 1.83–1.67 (м, 6H), 2.04 (м, 2H), 2.40–2.25 (м, 5H), 2.75–2.40 (м, 4H), 3.85–3.79 (м, 2H), 7.04 (д, *J* = 2.1 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 24.2, 25.0, 25.1, 25.3, 26.8, 35.2, 49.8, 54.2, 68.7, 168.6, 182.4. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₄₃N₄O₂⁺: 443.3381; найдено: 443.3375.

Синтез органокатализатора XXII.

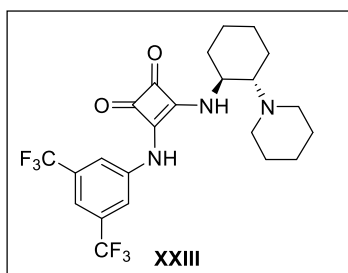
К раствору амина **XVa** (1.0 г., 3,2 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли амидоэфир **27** (1.87 г, 6.41 ммоль) за одну порцию. После смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, выпавший осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (3 × 5 мл) и сушили при 1,5 Торр, 60 °С с получением чистого соединения **XXII**.

4,4'-(((1*R*,2*R*)-1,2-di(naphthalen-1-yl)ethane-1,2-diyl)bis(azanediyl))bis(3-(((1*R*,2*R*)-2-(пиперидин-1-ил)циклогексил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион) (XXII).



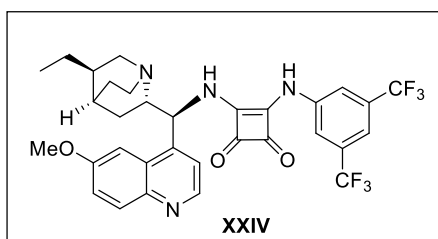
Выход 78% (1.0 г). Белый порошок, т.пл. >250 °С с разложением. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.14 (с, 20H) 1.67 (м, 6H), 2.03 (м, 8H), 3.17 (с, 1H), 3.81 (с, 3H), 8.08 – 6.76 (м, 19H), 8.28 (м, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 24.0, 24.8, 24.9, 25.2, 26.5, 35.1, 49.7, 54.3, 68.7, 122.8, 125.8, 126.4, 127.2, 129.1, 130.9, 133.8, 134.9, 167.7, 168.7, 182.6, 183.3. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₅₂H₆₁N₆O₄⁺ 833.4748, найдено 833.4760.

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)амино)-4-(((1*S*,2*S*)-2-(пиперидин-1-ил)циклогексил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион (XXIII).



Получен по литературной методике [141]. Белый порошок, т.пл. 135–137° С, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +152.0$ (с = 1, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.14\text{--}1.40$ (м, 10H) 1.70 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.79 (д, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.85–1.89 (м, 1H), 2.18–2.17 (м, 1H), 2.34–2.27 (м, 3H), 2.60 (уш.с, 2H), , 4.06 (с, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.98 (с, 2H).

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-(((S)-((1S,2S,4S,5R)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (XXIV).



Получен по литературной методике [142]. Белый порошок, т.пл. 223–225 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54.8$ (с 1, CHCl_3) ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (т, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.02–1.23(м, 1H), 1.24–1.55 (м, 3H), 1.80–1.99 (м, 2H), 1.98–2.23 (м, 2H), 2.93–3.48 (м, 2H), 3.52–3.80 (м, 1H), 4.01 (с, 3H), 4.06–4.77 (м, 1H), 6.51 (уш. с, 2H), 7.24 (уш. с, 1H), 7.32–7.54 (м, 2H), 7.70–8.16 (м, 6H), 8.79 (уш. с, 1H).

Регенерация органокатализаторов (Общая методика):

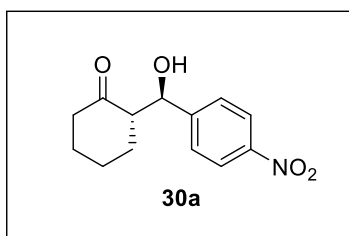
Метод А) После проведения реакций в воде или ионной жидкости, продукты экстрагировали органическим растворителем (в основном Et_2O). К оставшейся воде/ионной жидкости с катализатором добавляли новые порции исходных реагентов, и процесс проводили повторно.

Метод Б) После проведения реакций в органических растворителях, реакционные смеси упаривали при пониженном давлении (15 Торр). К полученному остатку добавляли экстрагент (в основном Et_2O) и выпавший при этом в осадок катализатор выделяли декантацией при помощи ультрамикрочентрифуги (3000 об/мин, 3 x 5 мин.), сушили в вакууме (0,5 Торр) и использовали в следующем цикле. Экстрагент упаривали и выделяли продукты каталитической реакции.

4.2.2. К разделу 3.1.2. Синтез альдолей 30a-h, 32a-d в воде

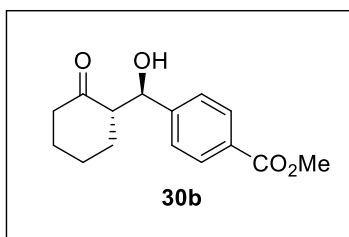
Смесь органокатализатора **IIIb** (11.57 мг, 0.02 ммоль), кетона/альдегида **28** (0.40 ммоль), ароматического/гетероароматического альдегида **29/31** (0.13 ммоль) в дистиллированной воде (0.3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15-110 ч. Альдол и оставшиеся исходные реагенты экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 5 мл), объединенные органические слои фильтровали через слой силикагеля (1 г) и упаривали под вакуумом (15 Торр). [213, 214]

(S)-2-((R)-Гидрокси(4-нитрофенил)метил)циклогексанон (30a).



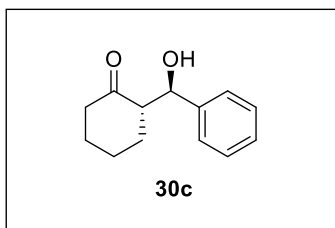
Выход 97%. Жёлтый порошок, т.пл.= 98-99 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.32-2.43 (м, 8H), 2.50-2.57 (м, 1H), 4.13 (м, 1H), 4.87 (д, 1H), 7.47 (д, 2H), 8.15 (д, 2H). HPLC данные: *dr* 97/3, 99% *ee* (Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, λ= 254 нм, *t*_{minor (anti)}= 31.8 мин, *t*_{major (anti)}= 46.3 мин).

Метил 4-((R)-гидрокси((S)-2-оксоциклогексил)метил)бензоат (30b).



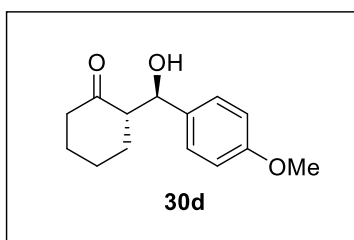
Выход 95%. Бесцветный порошок, т.пл.= 62-64 °С. [α]²⁵_D = + 14.6 (с 0.27, CHCl₃). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 1.29-1.33 (м, 1H), 1.51-1.79 (м, 4H), 2.06-2.09 (м, 1H), 2.33-2.37 (м, 1H), 2.45-2.46 (м, 1H), 2.48-2.58 (м, 1H), 3.90 (с, 3H), 4.04 (с, 1H), 4.83 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.38 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H), 8.00 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ = 24.64, 27.66, 30.71, 42.62, 52.04, 57.24, 74.32, 126.97, 129.62, 129.66, 146.05, 166.81, 215.04. HPLC данные: *dr* 97/3, 98% *ee* (Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, λ= 254 нм, *t*_{minor (anti)}= 31.8 мин, *t*_{major (anti)}= 46.3 мин).

(S)-2-((R)-гидрокси(фенил)метил)циклогексанон (30c).



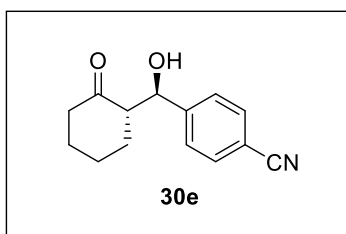
Выход 75%. Бесцветное масло. $[\alpha]^{25}_D = + 20.9$ (с 0.31, CHCl_3). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.28-1.31$ (м, 1H), 1.52-1.77 (м, 4H), 2.35-2.36 (м, 1H), 2.06 (м, 1H), 2.35-2.36 (м, 1H), 2.46-2.47 (м, 1H), 2.49-2.62 (м, 1H), 3.94 (с, 1H), 4.78 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.2-7.34 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta = 24.68, 27.77, 30.81, 42.63, 57.40, 74.71, 126.99, 127.85, 128.33, 140.92, 215.48$. HPLC данные: *dr* 95/5, 75% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major (anti)}} = 8.9$ мин, $t_{\text{minor (anti)}} = 14.9$ мин).

(S)-2-((R)-гидрокси(4-метоксифенил)метил)циклогексан-1-он (30d).

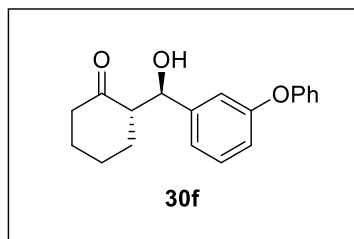


Выход 38%. Бесцветное масло. $[\alpha]^{20}_D = - 105.6$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.44-1.88$ (м, 5H), 2.04-2.11 (м, 1H), 2.34-2.46 (м, 2H), 2.53-2.60 (м, 1H), 2.99 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 3.80 (с, 1H), 5.32 (т, $J = 2.7$ Гц, 1H), 6.87 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.22 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 24.9, 26.2, 28.0, 42.7, 55.3, 57.3, 70.4, 113.6, 126.9, 133.6, 158.6, 214.9$. HPLC данные: *dr* 90/10, 93% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 0.5 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor (anti)}} = 43.3$ мин, $t_{\text{major (anti)}} = 45.1$ мин).

4-((R)-гидрокси((S)-2-оксоциклогексил)метил)бензонитрил (30e).

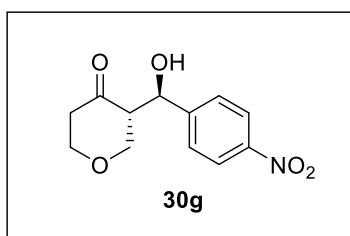


Выход 86%. Бесцветный порошок, $t_{\text{пл.}} = 74-76$ °С. $[\alpha]^{25}_D = + 26.2$ (с 0.41, CHCl_3). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.34-1.85$ (м, 5H), 2.10-2.14 (м, 1H), 2.36-2.39 (м, 1H), 2.49 (м, 1H), 2.51-2.58 (м, 1H), 4.07 (с, 1H), 4.85 (дд, $J = 3$ Гц, 8.5 Гц, 1H), 7.45 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.65 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta = 24.68, 27.64, 30.73, 42.66, 57.14, 74.20, 111.69, 119.80, 127.78, 132.17, 146.41, 214.76$. HPLC данные: *dr* 97/3, 99% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor (anti)}} = 30.1$ мин, $t_{\text{major (anti)}} = 35.8$ мин).

(S)-2-((R)-гидрокси(3-феноксифенил)метил)циклогексан-1-он (30f).

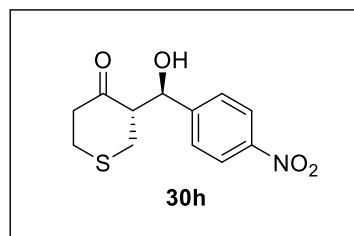
Выход 87%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.22\text{—}2.04$ (м, 6H); 2.03—2.70 (м, 3H), 3.95 (с, 1H); 4.76 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.91-7.34 (м, 9H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 25.9, 30.7, 42.5, 57.2, 74.3, 117.4, 118.0, 118.7, 121.8, 123.1, 129.5, 129.6, 142.9,$

156.9, 157.1, 215.1. HPLC данные: dr 96/4, 99% ee (Chiralpak AD-H, n -гексан/ i -PrOH=75/25, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (anti)}} = 8.5$ мин, $t_{\text{minor (anti)}} = 9.7$ мин).

(S)-3-((R)-гидрокси(4-нитрофенил)метил)-тетрагидропиран-4-он (30g).

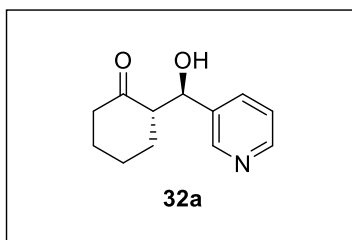
Выход 66%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{25} = -1.7$ (с 0.20, CHCl_3). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.50\text{--}2.54$ (м, 1H), 2.64-2.66 (м, 1H), 2.87-2.90 (м, 1H), 3.42-3.47 (м, 1H), 3.69-3.75 (м, 2H), 4.16-4.19 (м, 1H), 4.98 (д, $J = 8.0$ Гц,

1H), 7.50 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 8.20 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta = 42.8, 57.6, 68.3, 69.75, 71.3, 123.8, 127.4, 147.4, 147.7, 209.1$. HPLC данные: dr 97/3, 97% ee (Chiralpak AD-H, n -гексан/ i -PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (anti)}} = 22.1$ мин, $t_{\text{minor (anti)}} = 29.1$ мин).

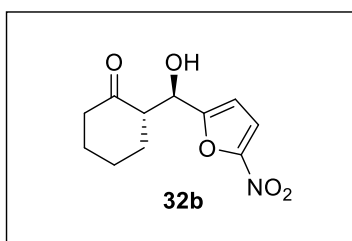
(S)-3-((R)-гидрокси(4-нитрофенил)метил)тетрагидро-4H-тиопиран-4-он (30h).

Выход 78%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.42\text{--}2.68$ (м, 2H), 2.70-2.87 (м, 2H), 2.91-3.13 (м, 3H), 3.65 (уш с, 1H), 5.04 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 8.21 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР

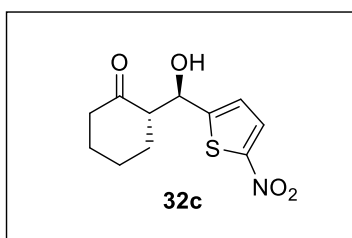
(50 МГц, CDCl_3): $\delta = 30.7, 32.8, 44.7, 59.4, 73.1, 123.8, 127.7, 147.6, 147.7, 211.2$. HPLC данные: dr 98/2, 99% ee (Chiralpak OJ-H, n -гексан/ i -PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major}} = 40.9$ мин, $t_{\text{minor}} = 55.8$ мин).

(S)-2-((R)-гидрокси(пиридин-3-ил)метил)циклогексанон (32a).

Выход 62%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.20\text{--}1.41$ (м, 1H), $1.52\text{--}1.92$ (м, 4H), $1.99\text{--}2.18$ (м, 1H), $2.29\text{--}2.55$ (м, 1H), $2.57\text{--}2.78$ (м, 1H), 4.67 (уш с, 1H), 4.92 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), $7.22\text{--}7.36$ (м, 1H), 7.73 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), $8.40\text{--}8.59$ (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 24.1, 27.4, 30.1, 42.1, 56.9, 71.5, 123.1, 134.4, 136.8, 148.2, 148.5, 213.8$. HPLC данные: dr 88/12, 88% ee (Chiralpak AD-H, n -гексан/ i -PrOH=92/8, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (anti)}}$ = 75.2 мин, $t_{\text{minor (anti)}}$ = 87.6 мин).

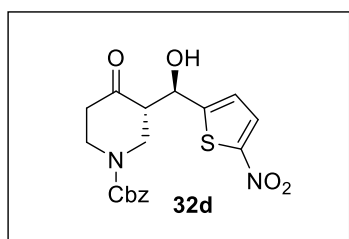
(S)-2-((R)-гидрокси(5-нитрофуран-2-ил)метил)циклогексан-1-он (32b).

Выход 94%. Бесцветное масло. $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +14.0$ (с 2.15, CHCl_3). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.59\text{--}1.79$ (м, 3H), $1.89\text{--}1.95$ (м, 2H, CH_2), $2.14\text{--}2.18$ (м, 1H), $2.37\text{--}2.50$ (м, 2H), $2.95\text{--}3.00$ (м, 1H), 4.02 (уш с, 1H), 4.82 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H), 6.59 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H), 7.28 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta = 24.6, 27.7, 30.8, 42.6, 54.3, 68.8, 110.5, 112.4, 151.6, 158.4, 214.2$. HPLC данные: dr 86/14, 92% ee (Chiralpak AD-H, n -гексан/ i -PrOH=92/8, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (anti)}}$ = 23.5 мин, $t_{\text{minor (anti)}}$ = 28.2 мин).

(S)-2-((R)-гидрокси(5-нитротиафен-2-ил)метил)циклогексан-1-он (32c).

Выход 85%. Светло-жёлтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.61\text{--}1.77$ (м, 3H), $1.85\text{--}1.98$ (м, 2H), $2.11\text{--}2.21$ (м, 1H), $2.32\text{--}2.56$ (м, 2H), $2.59\text{--}2.76$ (м, 1H), 4.15 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H), $5.02\text{--}5.06$ (м, $J = 7.0$ Гц, 1H), 6.89 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H), 7.81 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 24.6, 27.6, 30.5, 42.5, 57.3, 71.0, 123.9, 128.0, 151.0, 154.3, 214.0$. HPLC данные: dr 97/3, 99% ee (Chiralpak OJ-H, n -гексан/ i -PrOH=70/30, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (anti)}}$ = 9.0 мин, $t_{\text{minor (anti)}}$ = 10.4 мин).

1-Бензилоксикарбонил-(S)-3-((R)-гидрокси(5-нитрофен-2-ил)метил)-пиперидин-4-он (32d).



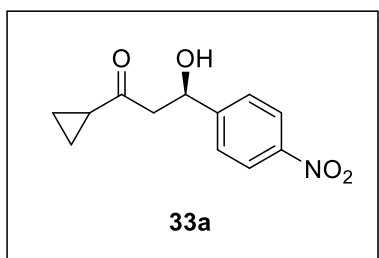
Выход 87%. Светло-жёлтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.46\text{-}2.96$ (м, 2H), $3.05\text{-}3.45$ (м, 2H), $4.05\text{-}4.25$ (м, 2H), $5.05\text{-}5.24$ (м, 3H), $6.63\text{-}6.95$ (м, 1H), $7.21\text{-}7.43$ (м, 5H), $7.62\text{-}7.90$ (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 41.4, 43.2, 43.7, 56.4, 67.7, 68.0, 124.1, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 136.0, 151.4, 154.3, 183.1, 208.9$. HPLC данные: *dr* 97/3, 93% *ee* (Chiralpak OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (anti)}}$ = 9.8 мин, $t_{\text{minor (anti)}}$ = 10.9 мин).

4.2.3. К разделу 3.1.3. Синтез соединений 30-46

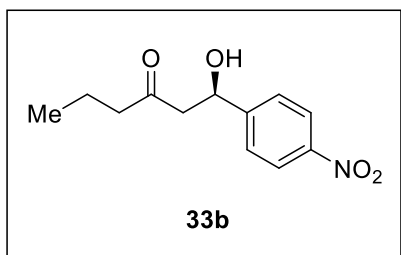
Синтез альдолей 33а-е, 30i.

Смесь соответствующего органокатализатора **IVa-PF₆** (1-10 ммоль), кетона **28** (0.30 ммоль), альдегида **34** (0.1 ммоль) в воде дистиллированной (0.045–0.18 мл) перемешивали при комнатной температуре. Альдоль и оставшиеся исходные соединения экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 3 мл). Объединенные органические слои фильтровали через слой силикагеля (1 г) и упаривали под вакуумом. [215-217]

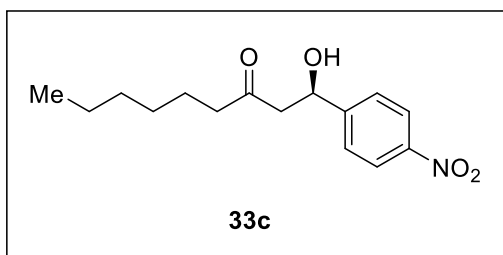
(R)-1-Циклопропил-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропан-1-он (33а).



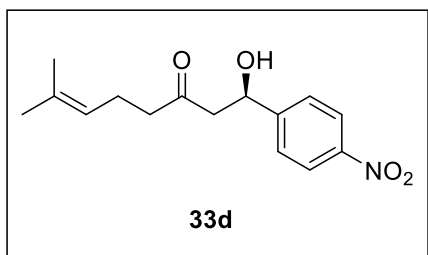
Выход 50%. Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.89\text{-}1.30$ (м, 4H), 1.92 (м, 1H), 2.99 (м, 2H), 3.75 (с, 1H), 5.26 (м, 1H), 7.56 (д, 2H), 8.08 (д, 2H), 8.19 (д, 2H), 8.40 (д, 2H), 10.16 (с, 1H). HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, t_{major} = 8.7 мин, t_{minor} = 11.8 мин).

1-(4-нитрофенил)-1-гидрокси-3-гексанон (33b).

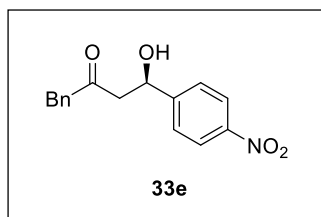
Выход 95%. Желтоватое масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (т, $J = 7.4$ Гц, 3H), 1.63 (м, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.43 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.81 (м, 2H), 3.62 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 5.21 – 5.32 (м, 1H), 7.54 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.21 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta = 13.6, 17.0, 45.4, 50.5, 69.0, 123.7, 126.4, 147.2, 150.2, 211.0$. HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major}} = 9.7$ мин, $t_{\text{minor}} = 14.9$ мин).

1-(4-нитрофенил)-1-гидрокси-3-нонанон (33c).

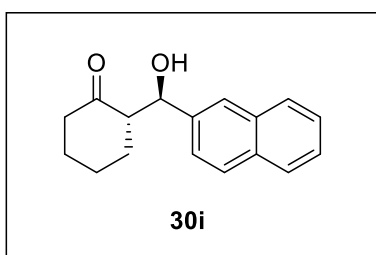
Выход 94%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (т, $J = 5.5$ Гц, 3H), 1.56–1.67 (м, 2H), 1.29 (с, 6H), 2.45 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.83 (м, 2H), 3.65 (с, 1H), 5.28 (м, 1H), 7.55 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.22 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 13.85, 22.32, 23.40, 28.66, 31.41, 43.60, 50.46, 69.02, 123.80, 126.47, 147.43, 150.21, 211.33$. HPLC данные: 86% *ee* (Chiralpak OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=80/20, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor}} = 10.7$ мин, $t_{\text{major}} = 12.8$ мин).

1-гидрокси-7-метил-1-(4-нитрофенил)окт-6-ен-3-он (33d).

Выход 65%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.63$ (с, 3H), 1.69 (с, 3H), 2.30 (м, 2H), 2.46 (м, 2H), 2.81 (м, 2H), 3.60 (уш с, 1H), 5.05 (м, 1H), 5.27 (т, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.20 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 17.2, 23.6, 25.6, 44.1, 52.0, 71.1, 121.0, 123.5, 128.3, 136.2, 147.9, 148.4, 210.1$. HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=85/15, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (anti)}} = 13.7$ мин, $t_{\text{minor (anti)}} = 14.9$ мин).

4-гидрокси-4-(4-нитрофенил)-1-фенилбутан-2-он (33e).

Выход 77%. Твёрдое вещество, т.пл. = 92–94 °С. $[\alpha]_D^{21} = +36.2$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.87$ (д, $J = 4.7$ Гц, 2H), 3.54 (уш с, 1H), 3.74 (с, 2H), 5.22 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.11–7.39 (м, 5H), 7.46 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.17 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 49.8, 50.7, 69.0, 123.6, 126.4, 127.4, 128.9, 129.4, 133.1, 147.2, 150.1, 208.1$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3464, 1708, 1604, 1512, 1348, 1080, 1060, 852, 824 cm^{-1} . HPLC данные: 81% *ee* (Chiralpak OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major}} = 30.3$ мин, $t_{\text{minor}} = 32.2$ мин). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: С, 67.36; Н, 5.30; N, 4.91. Найдено: С, 67.61; Н, 5.19; N, 4.94.

(2S, 1'R)-2-(гидросинафтален-2-илметил)циклогексан-1-он (30i).

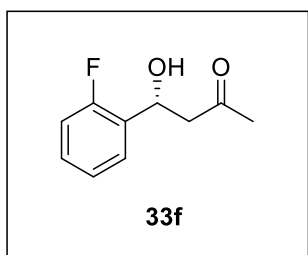
Выход 77%. Желтоватое масло. $[\alpha]_D^{22} = +7.4$ (с 1.07, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.23$ -1.40 (м, 1H), 1.42-1.61 (м, 2H), 1.62-1.79 (м, 2H), 2.07 (ддд, $J = 13.2, 6.6, 3.2$ Гц, 1H), 2.36 (тд, $J = 13.2, 5.8$ Гц, 1H), 2.49 (уш д, $J = 13.8$ Гц, 1H), 2.64-2.74 (м, 1H), 4.02 (уш с, 1H), 4.95 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.41-7.50 (м, 3H), 7.73 (с, 1H), 7.77-7.86 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 24.6, 27.7, 30.8, 42.6, 57.3, 74.8, 124.6, 125.9, 126.1, 126.2, 127.6, 127.9, 128.2, 133.0, 133.1, 138.2, 215.5$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3354, 3055, 2933, 2854, 1695, 1444, 1309, 1122, 1057, 833 cm^{-1} . HPLC данные: *dr* 96/4, 94% *ee* (Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major (anti)}} = 20.5$ мин, $t_{\text{minor (anti)}} = 23.8$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 254.1307; найдено: 254.1311.

Синтез альдолей 33f-j.

Смесь ароматического альдегида (0.10 ммоль), кетона или альдегида (0.30 ммоль), катализатора **IVb** (3.82 мг, 5 моль%) в воде (0.045 мл, 25 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 4-24 ч. Реакционную

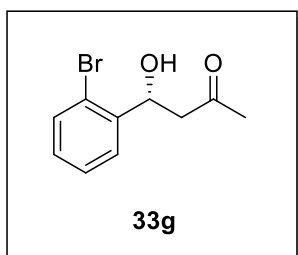
смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 0.5 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Продукты затем очищали с помощью колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - н-гексан:EtOAc = от 1:1 до 1:3).

4-гидрокси-4-(4'-фторфенил)-бутан-2-он (33f).



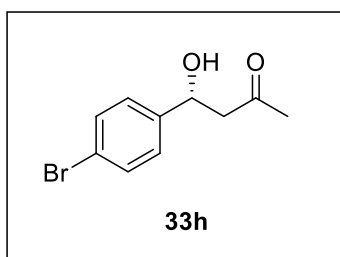
Выход 93%. Бесцветное масло. $[\alpha]^{22}_D = + 60.6$ (с 0.53, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.19$ (с, 3H), 2.74–2.90 (м, 2H), 3.32 (уш с, 1H), 5.13 (м, 1H), 7.03 (м, 2H), 7.30 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 30.4, 50.3, 63.9, 114.8, 115.1, 124.2, 127.1, 127.2, 128.7, 128.8, 129.5, 129.7, 157.5, 160.7, 208.9$ HPLC данные: 87% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major}} = 7.4$ мин, $t_{\text{minor}} = 8.2$ мин).

(*R*)-4-(2-бромфенил)-4-гидроксибутан-2-он (33g).



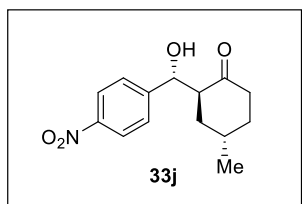
Выход 97%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.23$ (с, 3H), 2.62–3.04 (м, 2H), 3.70 (уш с, 1H), 5.46 (м, 1H), 7.12 (м, 1H), 7.38 (т, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.64 (д, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 30.5, 50.2, 68.7, 121.3, 127.8, 128.9, 132.5, 141.7, 209.0$. HPLC данные: 91% *ee* (Chiralpak OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major}} = 10.9$ мин, $t_{\text{minor}} = 12.6$ мин).

(*R*)-4-(4-бромфенил)-4-гидроксибутан-2-он (33h).



Выход 85%. Бесцветное масло $[\alpha]^{18}_D = + 53.3$ (с 0.42, CHCl_3). 2.20 (с, 3H), 2.82 (м, 2H), 3.40 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H), 5.12 (м, 1H), 7.24 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.47 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 30.7, 51.7, 69.1, 76.7, 76.9, 77.2, 121.4, 127.4, 141.7, 206.7. HPLC данные: 81% *ee*. HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=92/8, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major}} = 15.2$ мин, $t_{\text{minor}} = 16.1$ мин).

(2*S*,4*R*)-2-[(*R*)-Гидрокси-(4-(нитрофенил)метил]-4-метилциклогексанон (33j).

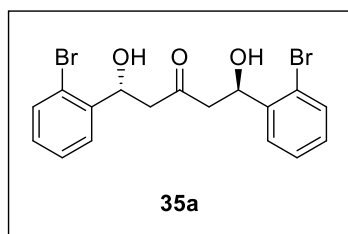


Выход 99%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{25} = -6.8$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (д, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.29-2.15 (м, 5H), 2.29-2.81 (м, 3H), 3.87-3.99 (уш с, 1H), 4.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.22 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3): $\delta = 18.2, 26.5, 33.0, 36.1, 38.3, 52.9, 73.9, 123.7, 127.8, 147.5, 148.4, 214.8$. HPLC данные: *dr* 96/4, 90% *ee* (Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (anti)}} = 53.4$ мин, $t_{\text{minor (anti)}} = 87.9$ мин).

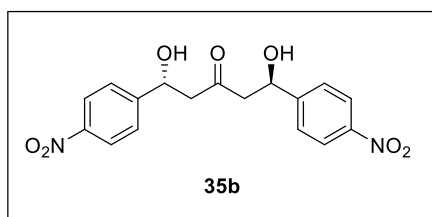
Синтез бис-альдолей 35а-с.

Смесь ароматического альдегида (0.10 ммоль), кетона (0.03–0.20 ммоль), катализатора **IVb** (3.82 мг, 5 моль%) в воде (0.045 мл, 25 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 0,5 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении (15 Торр). Полученные продукты очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - *n*-гексан:EtOAc = от 1:5 до 1:10) и кристаллизуют из смеси гексана:EtOAc (4:1).

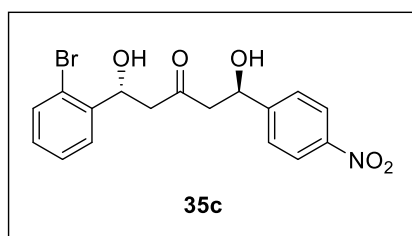
1,5-Бис(2-бромфенил)-1,5-дигидроксипентан-3-он (35а).



Выход 58%. Бесцветные кристаллы, т.пл. = 47-49 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.63-3.11$ (м, 4H), 3.32 (с, 2H), 5.52 (дд, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.09-7.20 (т, $J = 14.1$ Гц, 2H), 7.31-7.44 (т, $J = 15.0$ Гц, 2H), 7.48-7.56 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.59-7.67 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 50.10, 68.92, 121.28, 127.37, 127.98, 129.15, 132.74, 141.59, 210.61$. HPLC данные: >99% *ee* (Chiralcel OD-H, *n*-гексан:*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 7.6$ мин, $t_{\text{major}} = 8.8$ мин).

1,5-Дигидрокси-1,5-бис(4-нитрофенил)пентан-3-он (35b).

Выход 49%. Жёлтый порошок, т.пл.= 53-55 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.88 (м, 4H), 3.22 (с, 1H), 5.32 (д, J = 4.3 Гц, 2H), 7.54 (д, J = 8.25 Гц, 4H), 8.21 (д, J = 8.25 Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 51.9, 52.0, 69.1, 69.2, 124.0, 126.5, 126.6, 147.6, 149.8, 149.8, 209.3, 209.4. HPLC данные: >99% *ee* (Chiralcel OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, λ =254 нм, t_{minor} = 21.4 мин, t_{major} = 23.3 мин).

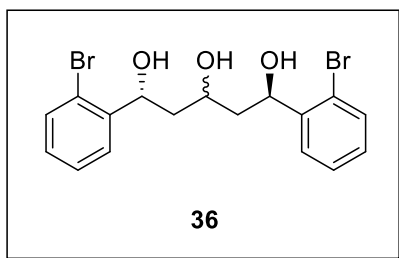
1-(2-Бромофенил)-1,5-дигидрокси-5-(4-нитрофенил)пентан-3-он (35c).

Выход 55%. Светло-жёлтые кристаллы, т.пл.= 74-75 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.62-2.95 (м, 4H), 5.32 (дд, J = 12.1, 3.6 Гц, 2H), 5.54 (дд, J = 11.9, 2.3 Гц, 2H), 7.12-7.19 (м, 2H), 7.29-7.31 (м, 2H), 7.51-7.64 (м, 3H), 8.21 (д, J = 8.6 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 50.37, 51.62, 68.95, 121.25, 123.87, 126.51, 127.27, 128.03, 129.30, 132.80, 141.53, 147.42, 150.01, 209.72. HPLC данные: 74% *ee* (Chiralcel OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, λ =254 нм, t_{major} = 34.6 мин, t_{minor} = 43.8 мин).

Синтез триола 36.

Боргидрид натрия (80 мг, 2.10 ммоль) добавляли к раствору **35a** (100 мг, 0.23 ммоль) в этаноле (1,5 мл) и суспензию перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония (1 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3× 5 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении (15 Торр). Этот продукт был использован для синтеза соединения **37** без дальнейшей очистки.

1,5-Бис(2-бромофенил)пентан-1,3,5-триол (36).

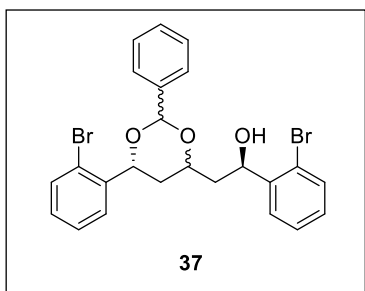


Выход 80% (81 мг). Белый порошок, т.пл. = 57 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.53-1.78 (м, 4H), 4.07 (с, 1H), 4.64 (дд, 1H), 4.93 (с, 1H), 5.12 (с, 1H), 5.33 (дд, 1H), 5.48 (дд, 1H), 7.10-7.23 (т, 2H), 7.33-7.44 (т, 2H), 7.47-7.67 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): δ = 45.01, 45.73, 65.44, 67.95, 69.97, 120.73, 120.90, 127.71, 127.78, 127.87, 128.46, 128.62, 132.10, 144.96, 145.80.

Синтез соединения 37.

Бензальдегид (60 мг, 0.55 ммоль) и трифторуксусную кислоту (7 мг, 0.06 ммоль) последовательно добавляли к раствору **36** (80 мг, 0.18 ммоль) в бензоле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре, а затем упаривали под вакуумом (15 Торр). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - н-гексан:этилацетат = 9:1).

(*R*)-1-(2-Бромфенил)-2-((*R*)-6-(2-бромфенил)-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил)этанол (**37**).



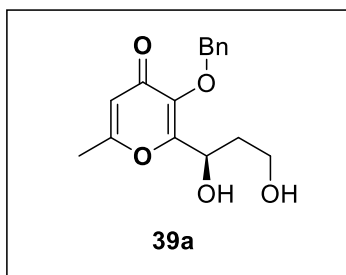
Выход 80% (75 мг). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.63-2.24 (м, 4H), 4.33 (м, 1H), 5.22 (д, 1H), 5.45 (д, 1H), 5.81 (с, 1H), 7.08-7.72 (м, 13H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 36.96, 37.47, 41.31, 70.21, 72.67, 75.82, 100.78, 101.25, 121.29, 126.11, 126.27, 126.97, 127.77, 128.03, 128.23, 128.42, 128.80, 129.06, 130.13, 132.82, 138.04, 138.23, 140.52, 143.23.

Синтез соединений 39а-е.

Смесь γ -пирон-2-карбоксальдегида **38** (0.328 ммоль), альдегида (0.984 ммоль) и органокатализатора **VI** (3 мол. %, 3.5 мг, 0.01 ммоль) в 95% этаноле (0.3 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме и растворяли в метаноле (0.5 мл). Боргидрид натрия (1.5 экв., 18.6 мг, 0.492 ммоль) добавляли к охлажденному до

0 °С раствору. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли водой (1.0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 1.0 мл). Объединенные органические слои упаривали при помощи вакуума. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле для получения диолов **39а-е**.

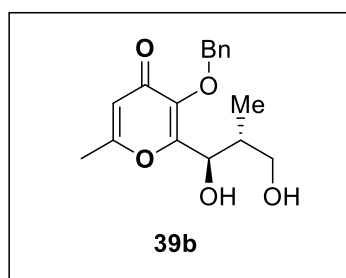
(R)-3-(бензилокси)-2-(1,3-дигидроксипропил)-6-метил-4H-пиран-4-он (39а).



Выход 84% (79.7 мг). Вязкое масло. $[\alpha]_D^{25} = -30.7$ (с 1.0, CHCl_3). R_f 0.43 (EtOAc/MeOH=19/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.45\text{--}1.54$ (м, 1H), 1.90–2.02 (м, 1H), 2.28 (с, 3H), 2.83 (уш с, 1H), 3.64–3.78 (м, 2H), 4.91–4.96 (дд, $J = 9.2, 4.0$ Гц, 1H), 5.19 (с, 2H), 6.21 (с, 1H), 7.38 (м, 5H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 19.7, 35.7, 60.4, 65.7, 73.9, 114.8, 128.7, 128.8, 129.5, 136.5, 141.1, 160.0, 165.0, 176.2$. HPLC данные для соответствующего 1,3-диацетата: 93% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{(S)}=14.5$ min, $t_{(R)}=16.6$ min). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5$: 291.1227, найдено: 291.1227.

3-(Бензилокси)-2-((1R,2R)-1,3-дигидрокси-2-метилпропил)-6-метил-4H-пиран-4-он (39b).

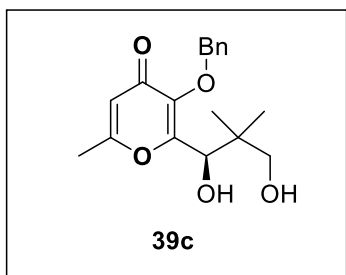


Выход 82% (81.4 мг). Белый порошок, т.пл. 115–117 °С. $[\alpha]_D^{25} = -7.8$ (с 1.0, CH_2Cl_2). R_f 0.53 (EtOAc/MeOH=19/1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta =$), 0.64–0.66 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 2.07–2.17 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 2.95 (уш с, 2H), 3.59–3.65 (дд, $J = 11.0, 7.1$ Гц, 1H), 3.70–3.75 (дд, $J =$

11.0, 3.8 Гц, 1H), 4.68–4.72 (д, $J = 9.2$ Гц, 0.95H), 4.83–4.81 (д, $J = 6.0$ Гц, 0.05H), 5.18 (с, 2H), 6.20 (с, 1H), 7.33–7.43 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 12.9, 19.6, 37.8, 66.9, 71.2, 73.8, 114.7, 128.6, 129.2, 136.6, 142.3, 159.2, 165.0, 176.2$. HPLC данные для соответствующего 1,3-диацетата: *Dr* (*anti/syn*) 96/4, 98% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, t_{major}

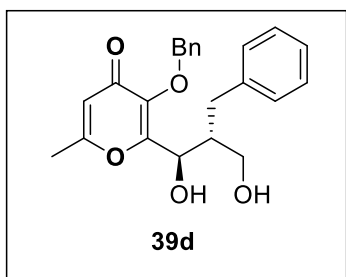
(*anti*)= 22.3 мин, $t_{\text{major (syn)}}$ = 28.4 мин, $t_{\text{minor (anti)}}$ = 38.0 мин, $t_{\text{minor (syn)}}$ = 45.7 мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{21}O_5$: 305.1384; найдено: 305.1381.

(*R*)-3-(Бензилокси)-2-(1,3-дигидрокси-2,2-диметилпропил)-6-метил-4H-пиран-4-он (39c).



Выход 65% (67.9 мг). Вязкое масло. $[\alpha]_D^{25} = -53.2$ (с 1.0, $CHCl_3$). R_f 0.33 (EtOAc). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (с, 3H), 0.92 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 3.37-3.34 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 3.58-3.54 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 4.03 (уш с, 1H), 4.81 (с, 1H), 5.20-5.07 (м, 2H), 6.18 (с, 1H), 7.42-7.30 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 19.7, 20.2, 21.9, 39.7, 71.2, 72.4, 73.8, 114.5, 128.4, 128.5, 128.7, 136.6, 142.9, 159.5, 164.9, 176.1$. HPLC данные: 80% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{(R)}$ = 17.1 мин, $t_{(S)}$ =20.5 мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{22}O_5Na$: 341.1359; найдено: 341.1354.

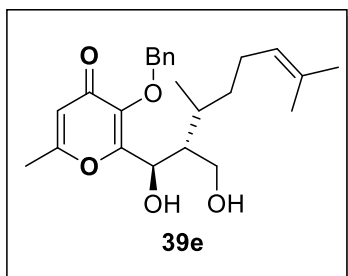
2-((1*R*,2*R*)-2-Бензил-1,3-дигидроксипропил)-3-(бензилокси)-6-метил-4H-пиран-4-он (39d).



Выход 82% (102 мг). Вязкое масло. $[\alpha]_D^{25} = -25.3$ (с 0.5, CH_2Cl_2). R_f 0.39 (EtOAc). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 2.20$ (с, 3H), 2.34-2.25 (м, 1H), 2.46-2.43 (м, 2H), 3.03 (уш с, 2H), 3.65-3.59 (дд, $J = 11.1, 5.6$ Гц, 1H), 3.81-3.77 (дд, $J = 11.1, 2.9$ Гц, 1H), 4.87-4.84 (д, $J = 7.8$ Гц, 0.93H), 4.92-4.90 (д, $J = 6.8$ Гц, 0.15H), 5.22-5.14 (м, 2H), 6.13 (с, 0.84H), 6.18 (с, 0.14H), 7.35-7.06 (м, 10H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 19.6, 34.1, 44.7, 62.0, 63.7, 69.6, 73.7, 73.9, 114.7, 126.3, 128.4, 128.6, 128.9, 129.2, 136.6, 139.4, 142.2, 159.4, 164.8, 176.2$. ppm. HPLC данные: *Dr (anti/syn)* 89/11, 93% *ee* (Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (syn)}}$ = 70.8 мин, $t_{\text{major (anti)}}$

= 85.1 мин, $t_{\text{minor (syn)}} = 104.8$ мин, $t_{\text{minor (anti)}} = 134.7$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{25}O_5$: 381.1697; найдено: 381.1692.

3-(Бензилокси)-2-((1*R*,2*R*)-1-гидрокси-2-(гидроксиметил)-3,7-диметилокт-6-ен-1-ил)-6-метил-4*H*-пиран-4-он (39e).



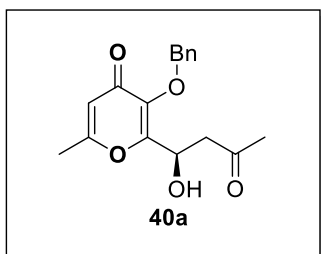
Выход 75% (98.1 мг). Вязкое масло. $[\alpha]_D^{25} = -24.6$ (с 0.5, CH_2Cl_2). R_f 0.47 (EtOAc). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 0.77-0.75$ (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.20-1.41 (м, 3H), 1.56 (с, 3H), 1.65 (с, 3H), 1.86-2.05 (м, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.59 (уш с, 2H), 3.77-3.79 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H), 4.90-4.93 (д, $J = 9.5$

Гц, 1H), 4.96-5.01 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H), 5.15-5.26 (м, 2H), 6.22 (с, 1H), 7.37-7.42 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 15.5, 17.7, 19.6, 25.6, 25.7, 31.4, 35.4, 46.0, 62.6, 70.3, 73.7, 114.7, 123.9, 128.67, 129.3, 128.73, 131.8, 136.6, 159.0, 164.8, 176.0$. HPLC данные для соответствующего 1,3-диацетата: Dr (*anti/syn*) > 99/1, 95% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (anti)}} = 15.5$ мин, $t_{\text{minor (anti)}} = 20.2$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{33}O_5$: 401.2323; найдено: 401.2316.

Синтез гидроксикетонов 40а-е.

Кетон (1.0 ммоль) добавляли к смеси γ -пирон-2-карбоксальдегида **38** (80.0 мг, 0.328 ммоль) и органокатализатора **VI** (3 мол. %, 3.5 мг, 0.01 ммоль) в 95% этаноле (0.3 мл), охлажденном до 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 0 °С и упаривали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением соответствующего β -гидроксикетона **40а-е**.

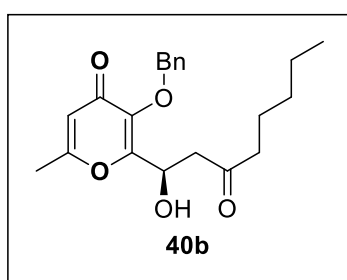
(*R*)-3-(Бензилокси)-2-(1-гидрокси-3-оксобутил)-6-метил-4*H*-пиран-4-он (40а).



Выход 90% (88.7 мг). Жёлтый порошок, т.пл. 69–71 °С. $[\alpha]_D^{25} = +11.10$ (с 1.0, CH_2Cl_2). R_f 0.35 (EtOAc). 1H ЯМР

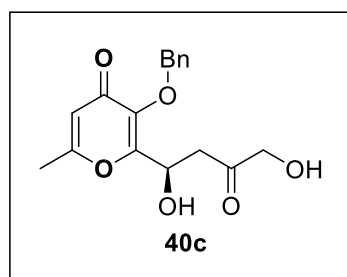
(300 МГц, CDCl₃): δ = 2.12 (с, 3H), 2.17–2.24 (дд, J = 17.6, 3.4 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H), 2.78–2.87 (дд, J = 17.6, 9.2 Гц, 1H), 2.92 (уш с, 1H), 5.16–5.28 (м, 3H), 6.22 (с, 1H), 7.36–7.39 (м, 5H). 19.6, 30.4, 46.5, 62.6, 73.8, 114.9, 128.7, 129.6, 136.6, 141.2, 158.8, 164.8, 176.1, 206.8. HPLC данные: 90% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, λ =254 нм, $t_{(S)}$ = 23.1 min, $t_{(R)}$ = 25.0 min). HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₉O₅: 303.1227; найдено: 303.1231.

(*R*)-3-(Бензилокси)-2-(1-гидрокси-3-оксооктил)-6-метил-4H-пиран-4-он (40b).



Выход 81% (95.2 мг). Вязкое масло. $[\alpha]_D^{25} = +16.0$ (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.59 (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 0.87–0.92 (т, J = 6.9 Гц, 3H), 1.23–1.35 (м, 4H), 1.50–1.60 (квинт, J = 7.3 Гц, 2H), 2.17–2.24 (дд, J = 17.4, 3.5 Гц, 1H), 2.26 (с, 3H), 2.31–2.36 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 2.75–2.84 (дд, J = 17.4, 9.1 Гц, 1H), 3.16 (уш с, 1H), 5.14–5.26 (м, 3H), 6.19 (с, 1H), 7.33–7.37 (м, 5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 13.9, 19.6, 22.4, 23.1, 31.3, 43.3, 45.5, 62.5, 73.7, 114.9, 128.6, 129.5, 136.5, 141.1, 158.8, 164.7, 176.1, 209.4. HPLC данные: 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, λ =254 нм, $t_{(R)}$ = 46.7 мин, $t_{(S)}$ = 55.7 мин). HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₆O₅Na: 381.1672; найдено: 381.1666.

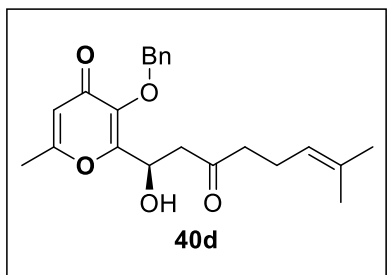
(*R*)-3-(Бензилокси)-2-(1,4-дигидрокси-3-оксобутил)-6-метил-4H-пиран-4-он (40c).



Выход 68% (70.8 мг). Вязкое масло. $[\alpha]_D^{25} = +13.9$ (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.40 (EtOAc/MeOH=19/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2.08–2.15 (дд, J = 16.5, 3.5 Гц, 1H), 2.26 (с, 3H), 2.75–2.84 (дд, J = 16.5, 9.3 Гц, 1H), 3.08 (уш с, 1H), 3.21 (уш с, 1H), 4.19 (с, 2H), 5.16–5.24 (м, 3H), 6.20 (с, 1H), 7.36 (м, 5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 19.6, 41.9, 62.4, 68.8, 73.7, 114.9, 128.76, 128.82, 129.7, 136.4, 141.0, 158.5, 165.0, 176.1, 207.5. HPLC данные: 96% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=80/20, поток: 1.0 мл/мин,

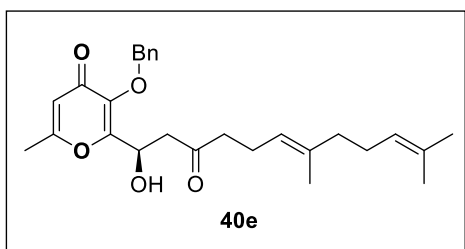
$\lambda=254$ нм, $t_{(R)}=11.5$ мин, $t_{(S)}=14.7$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{19}O_6$: 319.1176; найдено: 319.1174.

(R)-3-(Бензилокси)-2-(1-гидрокси-7-метил-3-оксоокт-6-ен-1-ил)-6-метил-4H-пиран-4-он (40d).



Выход 87% (105.4 мг). Вязкое масло, $[\alpha]_D^{25} = +18.2$ (с 1.0, CH_2Cl_2). R_f 0.57 (EtOAc). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 1.63$ (с, 3H), 1.70 (с, 3H), 2.19–2.38 (м, 8H), 2.64 (уш с, 1H), 5.04 (м, 1H), 2.75–2.84 (дд, $J = 16.8, 9.3$ Hz, 1H), 5.20–5.28 (м, 3H), 6.20 (с, 1H), 7.37 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 17.7, 19.6, 22.2, 25.7, 43.4, 45.6, 62.7, 73.8, 115.0, 122.4, 128.7, 129.6, 133.2, 136.7, 141.3, 158.6, 164.6, 176.1, 209.0$. HPLC данные: 90% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=85/15, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{(R)}=9.5$ мин, $t_{(S)}=11.1$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{27}O_5$: 371.1853; найдено: 371.1851.

(R,E)-3-(Бензилокси)-2-(1-гидрокси-7,11-диметил-3-оксододека-6,10-диен-1-ил)-6-метил-4H-пиран-4-он (40e).

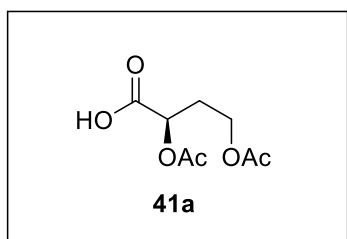


Выход 86% (125.2 мг). Вязкое масло. $[\alpha]_D^{25} = +18.3$ (с 1.0, CH_2Cl_2). R_f 0.61 (EtOAc). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 1.61$ (с, 6H), 1.68 (с, 3H), 1.95–2.11 (м, 4H), 2.17–2.25 (м, 6H), 2.36–2.41 (м, 2H), 2.75–2.84 (дд, $J = 17.2, 9.1$ Гц, 1H), 3.06 (уш с, 1H), 5.05–5.27 (м, 5H), 6.19 (с, 1H), 7.29–7.42 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 16.0, 17.7, 19.6, 22.1, 25.7, 26.7, 39.7, 43.4, 45.6, 62.7, 73.7, 114.9, 122.2, 124.1, 128.6, 129.5, 131.5, 136.6, 136.7, 141.3, 158.7, 164.6, 176.1, 208.9$. HPLC данные: 89% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=85/15, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{(R)}=7.1$ мин, $t_{(S)}=9.0$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{35}O_5$: 439.2479; найдено: 439.2470.

Синтез 2,4-диацетокси карбоновых кислот 12.

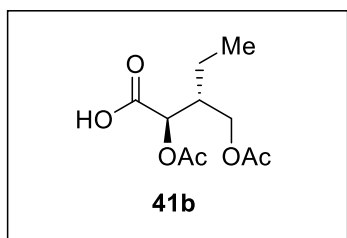
Периодат натрия (7.87 г, 36.8 ммоль) добавляли к раствору ацетата **39/40** (3.68 ммоль) в системе растворителей ацетонитрил/тетрахлорметан/вода (6 мл/6 мл/15 мл). После перемешивания в течение 5 мин тригидрат хлорида рутения (III) (2 мол%, 19.3 мг, 0.074 ммоль) добавляли к реакционной смеси и продолжали перемешивание в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем, последовательно добавляли воду (10 мл) и этилацетат (15 мл). Водный и органический слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в диэтиловом эфире, фильтровали через силикагель и упаривали (15 Торр).

(*R*)-2,4-диацетоксибутановая кислота (**41a**).

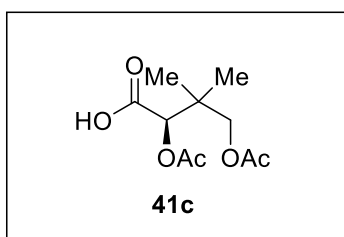


Выход 81% (0.612 г). Жёлтое масло. $[\alpha]_D^{25} = -51.9$ (с 1.0, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.05$ (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 2.19-2.29 (м, 2H), 4.19-4.24 (м, 2H), 5.12-5.17 (дд, $J = 7.7, 5.0$ Гц, 1H), 9.62 (уш с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 20.5, 20.8, 30.1, 59.8, 68.7, 170.5, 171.2, 174.8$. HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ рассчитано для C₈H₁₂O₆Na: 227.0526; найдено: 227.0536.

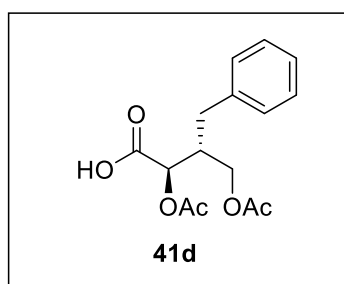
(2*R*,3*R*)-2-Ацетокси-3-(ацетоксиметил)пентановая кислота (**41b**).



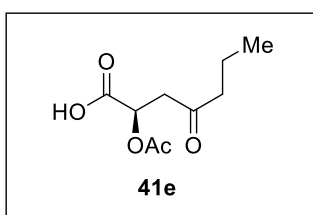
Выход 89% (0.763 г). Жёлтое масло. $[\alpha]_D^{25} = -83.1$ (с 1.0, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 0.99-1.04$ (т, $J = 7.5$ Гц, 3H), 1.40-1.50 (квинт, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.02 (с, 3H), 2.17 (с, 3H), 2.33-2.43 (м, 1H), 4.08-4.22 (м, 2H), 5.20-5.21 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H), 9.04 (уш с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 11.5, 20.5, 20.7, 21.3, 41.3, 63.1, 70.8, 170.5, 171.0, 175.1$. HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ рассчитано для C₁₀H₁₆O₆Na: 255.0839; найдено: 255.0800.

(R)-2,4-Диацетокси-3,3-диметилбутановая кислота (41c).

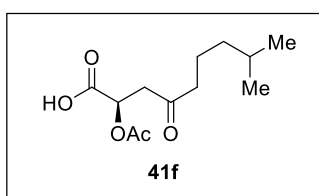
Выход 90% (0.771 г). Жёлтое масло. $[\alpha]^{25}_D = -28.1$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.12$ (с, 6H), 2.07 (с, 3H), 2.16 (с, 3H), 3.94-3.97 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 4.01-4.05 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 4.86 (с, 1H), 8.38 (уш с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 20.5, 20.7, 20.8, 21.7, 36.9, 69.1, 75.7, 170.7, 171.1, 173.9$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$: 255.0839; найдено: 255.0845.

(2R,3R)-2,4-Диацетокси-3-бензилбутановая кислота (41d).

Выход 87% (0.947 г). Жёлтое масло. $[\alpha]^{25}_D = -145.3$ (с 0.5, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.98$ (с, 2.51H), 2.03 (с, 0.52H), 2.16 (с, 0.55H), 2.19 (с, 2.59H), 2.62-2.85 (м, 3H), 4.13-4.20 (м, 2H), 5.02-5.03 (д, $J = 2.3$ Гц, 0.84H), 5.17-5.18 (д, $J = 4.4$ Гц, 0.17H), 7.13-7.34 (м, 5H), 10.85 (уш с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 20.4, 20.5, 20.6, 34.6, 36.0, 41.4, 62.7, 62.9, 70.5, 71.0, 126.9, 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 137.7, 170.3, 170.9, 171.0, 175.1, 176.1$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}$: 312.1442; найдено: 312.1445.

**(R)-2-Ацетокси-4-оксогептановая кислота (41e).**

Выход 80% (0.211 г). Светло-жёлтое масло. $[\alpha]^{25}_D = -81.3$ (с 0.5, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.86-0.98$ (м, 3H), 1.61-1.63 (м, 2H), 2.09 (с, 3H), 2.37-2.50 (м, 2H), 2.92-3.07 (м, 2H), 5.45-5.57 (м, 1H), 9.34 (уш с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 13.6, 17.0, 20.5, 43.1, 45.0, 67.4, 170.2, 174.3, 205.9$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}$: 220.1179; найдено: 220.1187.

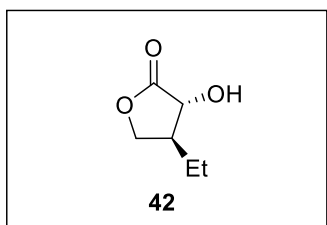
**(R)-2-Ацетокси-8-метил-4-оксононановая кислота (41f).**

Выход 88% (0.278 г). Жёлтое масло. $[\alpha]^{25}_D = + 3.6$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.89\text{-}0.91$ (д, $J = 6.6$ Гц, 6H), 1.15-1.22 (м, 2H), 1.52-1.67 (м, 3H), 2.13 (с, 3H), 2.43-2.48 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.00-3.04 (м, 2H), 5.52-5.56 (дд, $J = 4.4, 7.3$ Гц, 1H), 9.64 (уш с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 20.5, 21.5, 22.5, 27.9, 38.3, 43.1, 43.4, 67.3, 170.1, 175.0, 205.8$. HPLC данные для соответствующего бензилового эфира: 90% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{(R)} = 12.8$ мин, $t_{(S)} = 18.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$: 267.1203; найдено: 267.1199.

Синтез лактонов 42, 45.

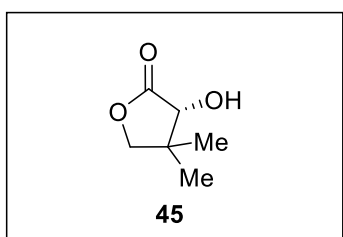
Карбоновую кислоту **41d** или **41c** (0,75 г, 3,23 ммоль) растворяли в концентрированной соляной кислоте (5.0 мл) и смесь интенсивно перемешивали в течение 5 часов при 60 °С. Затем упаривали в вакууме (15 Торр). Остаток растворяли в диэтиловом эфире (5 мл), фильтровали через слой силикагеля (1 г) и упаривали.

(3*R*,4*S*)-4-Этил-3-гидроксидигидрофуран-2(3*H*)-он (42). [218]



Выход 84% (0.352 г). Бесцветное масло. $[\alpha]^{25}_D = - 41.9$ (с 0.4, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.02\text{-}0.97$ (т, $J = 7.4$ Гц, 3H), 1.26-1.42 (м, 1H), 1.71-1.84 (м, 1H), 2.50-2.54 (м, 1H), 4.18-4.22 (дд, $J = 2.7, 9.2$ Гц, 1H), 4.30-4.35 (дд, $J = 5.9, 9.2$ Гц, 1H), 4.52-4.54 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 11.3, 18.5, 41.8, 69.5, 69.9, 178.2$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Na}$: 153.0522; найдено: 153.0522.

(*R*)-3-Гидрокси-4,4-диметилдигидрофуран-2(3*H*)-он (45).



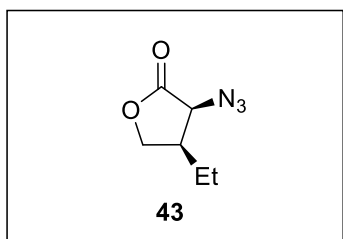
Выход 85% (0.356 г). Белый порошок, т.пл. = 89-91 °С. Перекристаллизация из смеси гексан/ Et_2O дала 54% выхода (0.22 г). $[\alpha]^{25}_D = - 24.1$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР

(300 МГц, CDCl₃): δ = 1.09 (с, 3H), 1.24 (с, 3H), 3.63 (уш с, 1H), 3.94-3.97 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 4.03-4.06 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 4.15 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 18.8, 22.9, 40.8, 75.7, 76.5, 177.9. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ рассчитано для C₆H₁₀O₃Na: 153.0522; найдено: 153.0524.

Синтез α -азидолактона 43.

К раствору лактона **42** добавляли тозилхлорид (0.35 г, 1.86 ммоль) (0.22 г, 1.70 ммоль) в пиридине (1.0 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 0 °С, разбавляли диэтиловым эфиром (4 мл) и промывали водой (3 × 5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент н-гексан:EtOAc=1:1) с получением соответствующий тозилата в виде вязкого масла. Азид натрия (0.40 г, 6.15 ммоль) добавляли к раствору тозилированного лактона (0.35 г, 1.231 ммоль) в сухом ДМФ (4.0 мл). Смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, разбавляли холодной водой (5 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×5 мл). Комбинированный органический слой промывали водой (3×15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали.

(3*S*,4*R*)-3-азидо-4-этилдигидрофуран-2(3*H*)-он (**43**).

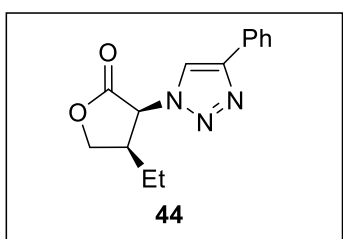


Выход 84% (0.161 г). Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{25} = -163.4$ (с1.0, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.00-1.05 (т, J = 7.5 Гц, 3H), 1.51-1.63 (м, 1H), 1.69-1.80 (м, 1H), 2.28-2.42 (м, 1H), 3.86-3.92 (т, J = 9.2 Гц, 2H), 4.44-4.50 (т, J = 8.5 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 11.2, 24.0, 43.5, 62.2, 70.3, 173.4. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ рассчитано для C₆H₉O₂N₃Na: 178.0587; найдено: 175.0580.

Синтез соединения 44.

Смесь **43** (0.150 г, 0.967 ммоль) и фенилацетилена. (0.101 мл, 0.921 ммоль) добавляли к суспензии иодида меди (I) (3.5 мг, 0.018 ммоль), диизопропилэтиламина (7.0 мкл, 0.036 ммоль) и уксусной кислоты (2.0 мкл, 0.04 ммоль) в дихлорметане (1.5 мл). Реакционную смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент *n*-гексан:EtOAc = 1:1).

(3*S*,4*R*)-4-этил-3-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)дигидрофуран-2(3*H*)-он (44).

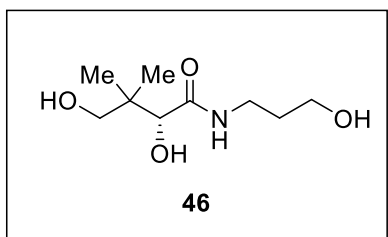


Выход 93% (0.22 г). Белый порошок, т.пл. = 86-88 °С. $[\alpha]^{25}_D = -69.0$ (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.50 (*n*-hexane/EtOAc=1/1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 0.94-0.99 (т, J = 7.5 Гц, 3H), 1.66-1.78 (м, 1H), 1.85-1.97 (м, 1H), 3.20-3.31 (м, 1H), 4.11-4.18 (т, J = 9.1 Гц, 1H), 4.69-4.75 (т, J = 9.1 Гц, 1H), 5.12-5.16 (д, J = 11.0 Гц, 1H), 7.35-7.48 (м, 3H), 7.85-7.88 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 7.97 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 10.9, 23.9, 44.1, 63.3, 70.6, 119.7, 125.9, 128.5, 128.9, 130.2, 148.5, 170.9. HPLC данные: Dr (*anti/syn*) 93/7, 96% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, λ = 254 нм, t_{minor} (*anti*) = 18.9 мин, t_{major} (*anti*) = 32.9 мин, t_{major} (*syn*) = 37.3 мин, t_{minor} (*syn*) = 55.6 мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для C₁₄H₁₆O₂N₃: 258.1237; найдено: 258.1246.

Синтез декспантенола **46**.

Смесь пантолактона **45** (0.20 г, 1.54 ммоль) и 1-аминопропан-3-ола (0.124 мл, 1.62 ммоль) в этаноле (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов и затем упаривали (15 Торр). Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент EtOAc:MeOH = 5:1) на силикагеле.

(*R*)-2,4-дигидрокси-*N*-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутанамид (46). [219]



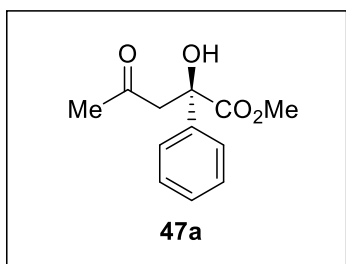
Выход 95% (0.30 г). $[\alpha]^{25}_D = +29.8$ (с 2.0, H₂O, 96% *ee*). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 0.80$ (с, 3H), 0.81 (с, 3H), 1.51-1.59 (квинт, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.27-3.29 (м, 1H), 3.05-3.20 (м, 3H), 3.38-3.44 (к, $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.69-3.71 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.41-4.48 (м, 2H), 5.20-5.32 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.67-7.70 (т, $J = 4.7$ Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 20.9, 21.4, 32.8, 36.0, 39.5, 59.1, 68.5, 75.6, 173.4$. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для C₉H₂₀NO₄: 206.1387; найдено: 206.1395.

4.2.4. К разделу 3.1.4. Синтез соединений 47

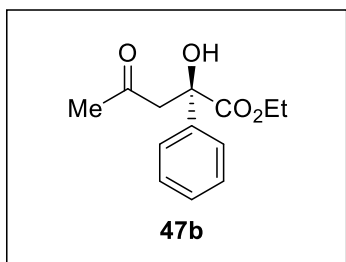
Синтез альдолей 47.

Смесь катализатора **XIIId** (20 мг, 19 ммоль), кетона (95 ммоль), уксусной кислоты (2.8 мкл, 48 ммоль, 0.5 экв. по отношению к кетону) в воде (3,5 мкл, 200 ммоль, 2 экв. относительно кетона) охлаждали до -30 °С, затем добавляли ацетон (35 мкл, 475 ммоль) и смесь перемешивали при -30 °С в течение 24 часов. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 3 мл), объединенные органические слои пропускали через слой силикагеля (1 г) и упаривали при пониженном давлении (15 Торр).

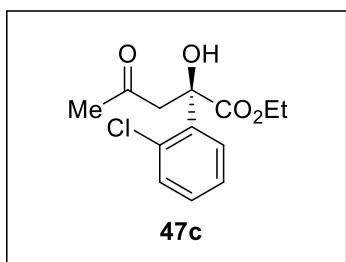
(*R*)-Метил-2-гидрокси-4-оксо-2-фенилпентаноат (47а).



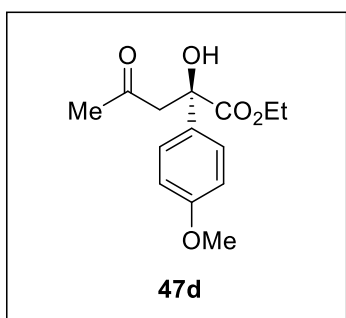
Выход 99%. Белый порошок, т.пл. = 56 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.21$ (с, 3H), 2.99, 3.05–3.53, 3.59 (дд, 2H), 3.77 (с, 3H), 4.42 (уш с, 1H), 7.39-7.28 (м, 4H), 7.56 (д, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 30.4, 53.3, 53.5, 74.9, 123.7, 125.4, 127.0, 144.9, 173.4, 206.5$. HPLC дата: 79% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=80/20, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{\text{minor}}=7.76$ мин, $t_{\text{major}}=9.23$ мин).

Этил (S)-2-гидрокси-4-оксо-2-фенилпентаноат (47b).

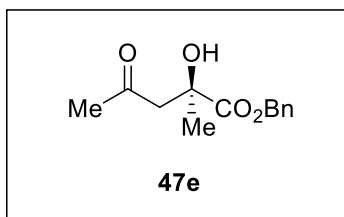
Выход 93%. Бесцветный порошок, т.пл. = 60 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.24 (т, J = 7.2 Гц, 3H), 2.19 (с, 3H), 3.01 (д, J = 17.7 Гц, 1H), 3.54 (д, J = 17.7 Гц, 1H), 4.22 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 7.26-7.39 (м, 3H), 7.55-7.59 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 13.8, 30.5, 53.0, 62.2, 76.3, 125.0, 128.1, 128.5, 140.6, 174.0, 207.7. HPLC дата: 84% ee (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.7 мл/мин, λ=220 нм, t_{major}= 8.3 мин, t_{minor}= 9.7 мин).

Метил (R)-2-(2-хлорфенил)-2-гидрокси-4-оксопентаноат (47c).

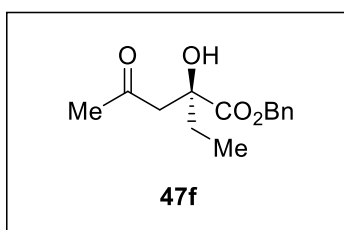
Выход 91%. Бесцветное масло. [α]²⁰_D = - 29.36 (с 0.2, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2.35 (с, 3H), 2.71 (д, J = 20.50 Гц, 1H), 3.29 (д, J = 20.50 Гц, 1H), 3.77 (с, 3H), 4.69 (с, 1H), 7.20-7.45 (м, 3H), 7.85-7.97 (м, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 32.09, 46.36, 53.15, 78.50, 127.40, 127.59, 129.46, 130.36, 130.64, 138.75, 172.58, 211.71. HPLC дата: 63% ee (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 0.9 мл/мин, λ=220 нм, t_{major}=9.5 мин, t_{minor}= 10.4 мин). Вычислено для C₁₂H₁₃ClO₄: C, 56.15; H, 5.10. Найдено: C, 56.47; H, 4.98.

Метил (R)-2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4-оксопентаноат (47d).

Выход 76%. Бесцветное масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2.212 (с, 3H), 2.991 (д, J = 17.7 Гц, 1H), 3.000 (д, J = 17.7 Гц, 1H), 3.547 (д, J = 17.7 Гц, 1H), 3.752 (с, 3H), 3.802 (с, 3H), 6.87-6.90 (м, 2H), 7.45-7.49 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 30.601, 52.901, 53.019, 55.199, 75.924, 113.730, 126.105, 132.256, 159.295, 174.659, 208.074. HPLC дата: 63% ee (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.8 мл/мин, λ=254 нм, t_{major}=11.8 мин, t_{minor}= 13.9 мин).

Бензил (*R*)-2-гидрокси-2-метил-4-оксопентаноат (47e).

Выход 99%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (с, 3H), 2.12 (с, 3H), 2.79 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H), 3.12 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H), 3.86 (уш с, 1H), 5.19 (с, 2H), 7.33-7.37 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 26.1, 30.5, 52.3, 67.4, 72.6, 128.2, 128.4, 128.6, 135.4, 175.6, 207.7$. HPLC дата: 62% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{\text{major}}=15.2$ мин, $t_{\text{minor}}=17.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$: 259.0946; найдено: 259.0943.

(*S*)-Бензил 2-Этил-2-гидрокси-4-оксопентаноат (47f).

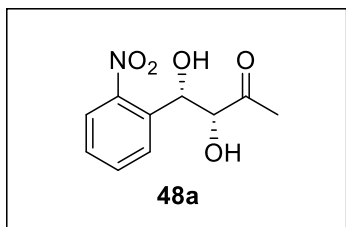
Выход 99%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} = +61.2$ (с 1.6, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (т, $J = 7.5$ Гц, 3H), 1.69 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.10 (с, 3H), 2.82 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H), 3.03 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H), 3.77 (уш с, 1H), 5.18 (с, 2H), 7.27-7.38 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.31, 30.63, 32.20, 51.26, 67.38, 75.41, 128.35, 128.38, 128.53, 135.43, 175.10, 207.39$. HPLC дата: 65% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{\text{major}}=14.5$ мин, $t_{\text{minor}}=17.8$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$: 251.1278; найдено: 251.1275.

4.2.5. К разделу 3.1.5. Синтез соединений 48-50**Синтез соединений 48a-h.**

Соответствующие кетоны (1.30 ммоль), альдегиды (0.13 ммоль) и уксусную кислоту (0,02 ммоль) добавляли к суспензии катализатора VIII (0.02 ммоль) в толуоле (0.2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч (мониторинг прохождения реакции осуществляли по ТСХ). Растворитель упаривали при пониженном давлении (15 Торр), и остаток экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 1 мл). Объединенные

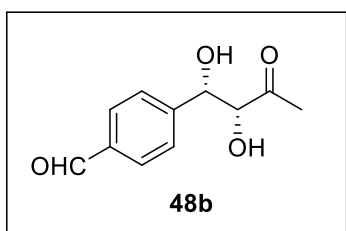
органические слои упаривали в вакууме (15 Торр) с получением альдолей **48a-h**, которые очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

(3R,4S)-3,4-дигидрокси-4-(2-нитрофенил)бутан-2-он (48a).



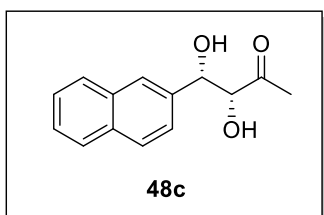
Выход 91%. Желтоватый порошок. $[\alpha]_D^{20} = +141.6$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.34$ (с, 3H), 4.42 (д, $J = 1.92$ Hz, 1H), 5.76 (д, $J = 1.92$ Гц, 1H), 7.46-7.52 (1H, m), 7.70 (т, $J = 7.68$ Гц, 1H), 7.97 (тд, $J = 8.23$ Гц, 0.82 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (75MHz, CD₃OD): $\delta = 26.6, 70.1, 80.6, 125.1, 129.4, 131.6, 134.1, 138.7, 148.8, 210.6$. HPLC данные: *dr* 97/3, 94% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=80/20, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (syn)}}$ = 13.9 мин, $t_{\text{minor (syn)}}$ = 14.9 мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₁NNaO₅: 248.0529; найдено: 248.0521.

4-((1S,2R)-1,2-дигидрокси-3-оксобутил)бенzalъдегид (48b).



Выход 90%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} = + 32.4$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.17$ (с, 1H), 4.41 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 5.17 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.61 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.92 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 10.03 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 25.9, 67.8, 73.1, 79.4, 80.4, 126.5, 129.4, 135.1, 148.9, 191.9, 208.5$. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3460, 1703, 1609, 1419, 1360, 1307, 1064, 844, 668 см⁻¹. HPLC данные: *dr* 80/20, 99% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=80/20, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor (syn)}}$ = 15.5 мин, $t_{\text{major (syn)}}$ = 16.7 мин). Вычислено для C₁₁H₁₂O₄: С, 63.45; Н, 5.81. Найдено: С, 63.31; Н, 5.89.

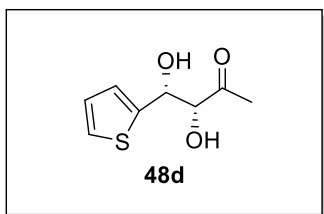
(3R,4S)-3,4-дигидрокси-4-(нафтаден-2-ил)бутан-2-он (48c).



Выход 60%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} = + 32.7$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.18$ (с, 1H), 4.49 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 5.20 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 7.51 (м, 4H), 7.88 (м, 4H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 19.2, 75.6, 93.0, 127.2, 133.5, 207.1$. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3429, 1715, 1384, 1360, 1171, 1056,

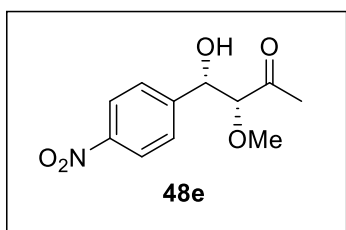
758, 669 cm^{-1} . HPLC данные: *dr* 95/5, 87% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.7 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor (syn)}}$ = 7.3 мин, $t_{\text{major (syn)}}$ = 10.2 мин). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$: С, 73.03; Н, 6.13. Найдено: С, 73.28; Н, 6.26.

(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-4-(тиофен-2-ил)бутан-2-он (48d).



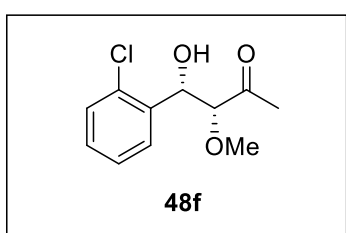
Выход 99%. Светло-жёлтое масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.4$ (с 1.0, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.25$ (с, 3H), 4.42 (д, $J = 2.75$ Гц, 1H), 5.28 (д, $J = 2.75$ Гц, 1H), 6.98 (м, 1H), 7.13 (м, 1H), 7.31 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 25.3, 29.8, 69.0, 70.8, 80.8, 124.7, 127.1, 143.6, 205.3, 207.5$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3460, 1711, 1531, 1359, 1230, 1160, 1063, 750, 685 cm^{-1} . HPLC данные: *dr* 95/5, 96% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor (syn)}}$ = 7.7 мин, $t_{\text{major (syn)}}$ = 8.1 мин). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$: С, 51.60; Н, 5.41. Найдено: С, 51.49; Н, 5.52.

(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-4-(4-нитрофенил)бутан-2-он (48e).

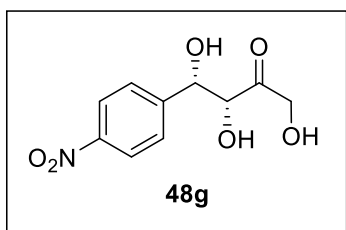


Выход 99%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.37$ (с, 3H), 2.75-2.85 (м, 1H), 3.71 (м, 1H), 4.40-4.45 (м, 1H), 5.10-5.25 (м, 1H), 7.60-7.63 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.23-8.27 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 27.5, 59.7, 73.1, 89.8, 123.5, 127.1, 147.3, 147.5, 210.0$. HPLC данные: *dr* 84/16, 99% *ee* (Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor (syn)}}$ = 18.7 мин, $t_{\text{major (syn)}}$ = 19.6 мин).

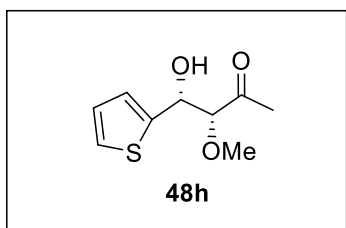
(3*R*,4*S*)-4-(2-хлорофенил)-4-гидрокси-3-метоксибутан-2-он (48f).



Выход 98%. Желтоватое масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +68.7$ (с 1.0, CHCl_3). HPLC данные: *dr* 95/5, 97% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (syn)}}$ = 26.6 мин, $t_{\text{minor (syn)}}$ = 28.8 мин).

(3*R*,4*S*)-1,3,4-тригидрокси-4-(4-нитрофенил)бутан-2-он (48g).

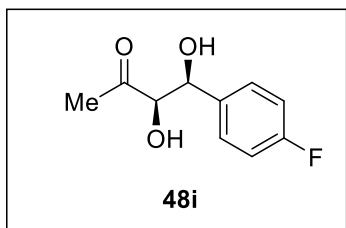
Выход 40%. $[\alpha]_D^{20} = +68.7$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): $\delta = 4.42$ (д, $J = 2.47$ Гц, 1H), 4.59 (д, $J = 1.65$ Гц, 2H), 5.26 (д, $J = 2.20$ Гц, 1H), 7.71 (д, $J = 8.78$ Гц, 2H), 8.23 (дт, $J = 8.78$ Гц, 1.92 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 68.1, 74.6, 80.6, 124.1, 128.7, 148.6, 150.8, 212.6$. HPLC данные: *dr* 90/10, 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{major (syn)}} = 67.2$ мин, $t_{\text{minor (syn)}} = 94.8$ мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M]⁺ рассчитано для C₁₀H₁₀NO₆: 240.0514; найдено: 240.0517.

(3*R*,4*S*)-4-гидрокси-3-метокси-4-тиофен-2-ил-бутан-2-он (48h).

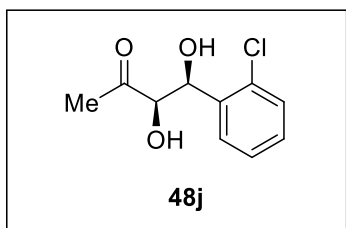
Выход 99%. Светло-жёлтое масло. $[\alpha]_D^{20} = +38.4$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.21$ (с, 3H), 3.49 (с, 3H), 3.81 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 5.17 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 6.99 (м, 1H), 7.05 (м, 1H), 7.31 (м, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 19.2, 51.5, 80.0, 102.4, 124.5, 125.5, 126.3, 146.3, 207.3$. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3462, 1704, 1529, 1360, 1223, 1165, 1060, 755, 690 см⁻¹. HPLC данные: *dr* 95/5, 96% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.7 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor (син)}} = 10.4$ мин, $t_{\text{major (син)}} = 13.8$ мин). Вычислено для C₉H₁₂O₃S: C, 53.98; H, 6.04. Найдено: C, 54.16; H, 5.95.

Синтез продуктов 48i-n, 50.

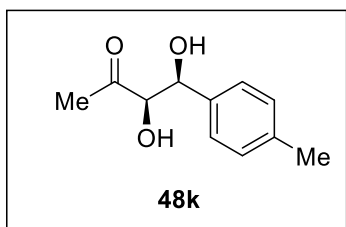
Альдегиды **29**, **31** (или **49** для синтеза **50**) (0.066 ммоль) и катализатор **X** (6.5 мг, 0.01 ммоль) растворяли в сухом толуоле (0,1 мл). К полученному раствору добавляли гидроксиацетон (15 мг, 14 мкл, 0.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24–48 ч (мониторинг по ТСХ) и фильтровали через слой силикагеля, растворитель упаривали при пониженном давлении.

(3*R*,4*S*)-4-(4-фторфенил)-3,4-дигидроксибутан-2-он (48i).

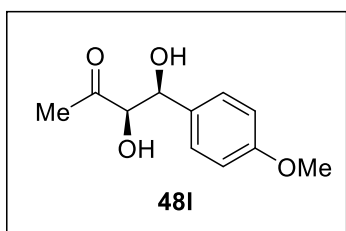
Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} = + 26.3$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.19$ (с, 3H), 4.37 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 5.0 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H), 7.08 (т, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.41 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 18.4, 73.4, 95.6, 115.7, 128.9, 136.5, 160.5, 207.1$. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3459, 1716, 1511, 1450, 1384, 1097, 1307, 1097, 758, 669 см⁻¹. HPLC данные: *dr* 80/20, 89% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=96/4, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor}} = 7.1$ мин, $t_{\text{major}} = 10.6$ мин). Вычислено для C₁₀H₁₁FO₃: С, 60.60; Н, 5.59. Найдено: С, 60.84; Н, 5.71.

(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-4-(2-хлорофенил)бутан-2-он (48j).

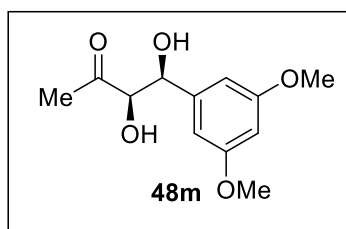
Выход 99%. Бесцветное масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.42$ (с, 3H), 2.75-3.00 (м, 1H), 3.60-3.80 (уш с, 1H), 4.48 (с, 1H), 5.54 (с, 1H), 7.20-7.65 (м, 4H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 28.1, 72.3, 79.2, 127.3, 128.2, 129.5, 129.8, 132.2, 136.6, 208.0$. HPLC данные: *dr* 96/4, 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major}} = 13.3$ мин, $t_{\text{minor}} = 15.7$ мин).

(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-4-(*p*-толил)бутан-2-он (48k).

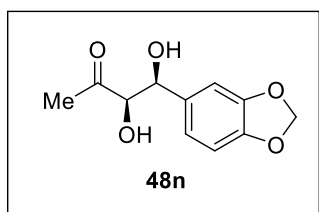
Выход 84%. Бесцветное масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.10$ (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 3.73 (с, 2H), 4.21 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 4.85 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.07-7.15 (м, 2H), 7.19 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 21.11, 26.54, 73.87, 80.85, 126.23, 129.10, 136.14, 137.67, 208.86$. HPLC данные: *dr* 90/10, 90% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=85/15, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor}} = 13.3$ мин, $t_{\text{major}} = 15.7$ мин).

(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-4-(4-метоксифенил)бутан-2-он (48l).

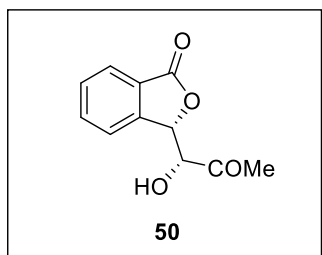
Выход 92%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} = +12.7$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): $\delta = 3.77$ (с, 3H), 4.18 (д, $J = 3.29$ Гц, 1H), 4.95 (д, $J = 3.57$ Гц, 1H), 6.86-6.91 (м, 2H), 7.30-7.36 (м, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃OD): $\delta = 27.2, 75.1, 82.6, 114.5, 128.8, 129.4, 134.7, 160.6, 212.1$. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₁H₁₄NaO₄[M+Na]⁺: 233.0784; найдено: 233.0780. HPLC данные: dr 90/10, 90% ee (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=85/15, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{minor} = 12.3$ мин, $t_{major} = 16.2$ мин).

(3*R*,4*S*)-4-(3,5-диметоксифенил)-3,4-дигидроксибутан-2-он (48m).

Выход 95%. Желтоватое масло. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.22$ (с, 3H), 3.90 (д, 6H), 4.37 (с, 1H), 4.93 (д, $J = 2.69$ Гц, 2H), 6.83-7.05 (м, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): $\delta = 27.1, 56.5, 74.6, 81.4, 109.5, 110.2, 111.6, 119.3$. HPLC данные: dr 85/15, 71% ee (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH=80/20, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{minor} = 12.0$ мин, $t_{major} = 16.7$ мин). HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ рассчитано для C₁₂H₁₆O₅: 263.0890; найдено: 263.0898.

(3*R*,4*S*)-4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3,4-дигидроксибутан-2-он (48n).

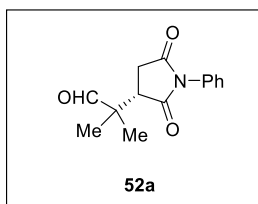
Выход 92%. Бесцветное масло. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.19$ (с, 3H), 4.30 (д, $J = 3.45$ Гц, 1H), 4.89 (д, $J = 3.42$ Гц, 1H), 5.93 (с, 2H), 6.72-6.97 (м, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): $\delta = 27.1, 74.5, 81.4, 101.7, 107.5, 107.6, 108.7, 120.4, 134.6, 148.0, 148.5, 208.8$. HPLC данные: dr 80/20, 68% ee (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=80/20, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{minor} = 12.6$ мин, $t_{major} = 16.1$ мин). HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ рассчитано для C₁₁H₁₂O₅: 247.0577; найдено: 247.0582.

(S)-3-((R)-1-гидрокси-2-оксопропил)изобензофуран-1(3H)-ОН (50).

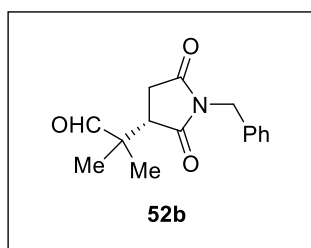
Выход 71%. Бесцветные кристаллы, т.пл. = 77-79 °С. $[\alpha]_D^{20} = +96.1$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 2.22-2.34$ (с, 3H), 4.62-4.73 (дд, $J_1 = 1.83$ Гц, $J_2 = 6.80$ Гц, 1H), 5.64-5.70 (д, $J = 6.80$ Гц, 1H), 6.0-6.09 (д, $J = 1.82$ Гц, 1H), 7.56-7.63 (т, $J = 7.31$, 1H), 7.73-7.87 (дт, $J_1 = 7.40$ Гц, $J_2 = 12.98$ Гц, 3H). По ¹H ЯМР $dr = 80/20$, после перикристаллизации $dr = 99/1$. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 27.2, 76.4, 81.7, 123.4, 125.1, 126.7, 129.7, 134.6, 148.0, 170.3, 209.4$ HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ рассчитано для C₁₁H₁₀O₄: 229.0471; найдено: 229.0479.

4.2.6. К разделу 3.2.1. Синтез соединений 52,55**Синтез соединений 52а-f.**

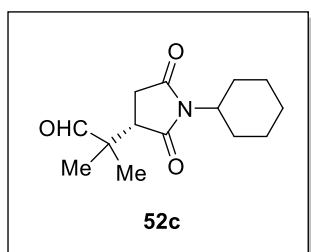
Смесь соответствующего альдегида (354 ммоль), малеимида **51** (118 ммоль), катализатора **XI** (10 мг, 24 ммоль), [bmim]BF₄ (200 мкл) в воде (100 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (5 × 3 мл), объединенные органические слои фильтровали через слой силикагеля (1 г) и упаривали при пониженном давлении (15 Торр).

(S)-2-(2,5-Диоксо-1-фенилпирролидин-3-ил)-2-метилпропаналь (52а).

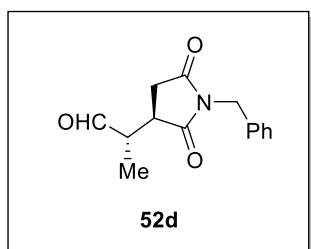
Выход 90%. Белый порошок. $[\alpha]_D^{20} = -6.6$ (с 1.0, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (с, 3H), 1.31 (с, 3H), 2.61 (дд, $J = 18.1$ и 5.4 Гц, 1H), 2.96 (дд, $J = 18.1$ и 9.4 Гц, 1H), 3.15 (дд, $J = 9.4$ и 5.4 Гц, 1H), 7.25-7.54 (м, 5H), 9.51 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 19.3, 20.2, 31.6, 44.8, 48.4, 126.4, 128.6, 129.0, 131.7, 174.8, 176.8, 202.8$. HPLC данные: >99% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=75/25, поток: 0.9 мл/мин, $t_{(S)} = 25.98$ мин).

(S)-2-(1-Бензил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-2-метилпропаналь (52b).

Выход 63%. Белый порошок. $[\alpha]^{20}_D = + 8.4$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (с, 6H), 2.43 (дд, $J = 18.1$ и 5.4 Hz, 1H), 2.80 (дд, $J = 18.1$ и 9.3 Гц, 1H), 3.02 (дд, $J = 9.3$ и 5.4 Гц, 1H), 4.59 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H), 4.67 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H), 7.24-7.38 (м, 5H), 9.47 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 19.0, 20.0, 31.4, 42.4, 44.8, 48.0, 127.8, 128.6, 128.7, 135.7, 175.5, 177.4, 202.7$. HPLC данные: 99% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=80/20, поток: 0.6 мл/мин, $t_{\text{major}} = 15.17$ мин, $t_{\text{minor}} = 21.66$ мин).

(S)-2-(1-Циклогексил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)-2-метилпропаналь (52c).

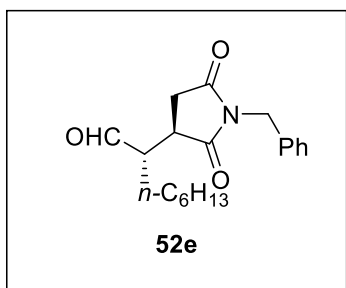
Выход 73%. Белый порошок. $[\alpha]^{20}_D = + 9.9$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (с, 3H), 1.16 (с, 3H), 1.16-1.32 (м, 3H), 1.51-1.67 (м, 3H), 1.75-1.85 (м, 2H), 2.03-2.18 (м, 2H), 2.37 (дд, $J = 18.2$ и 5.2 Гц, 1H), 2.74 (дд, $J = 18.2$ и 9.5 Гц), 2.98 (дд, $J = 9.5$ и 5.2 Гц, 1H), 3.94 (тт, $J = 12.3$ и 3.9 Гц, 1H), 9.51 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 18.4, 20.0, 24.9, 25.7, 28.6, 28.7, 31.1, 44.5, 48.0, 51.8, 175.9, 177.9, 202.8$. HPLC данные: 94% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=80/20, поток: 0.3 мл/мин, $t_{\text{major}} = 17.24$ мин, $t_{\text{minor}} = 22.28$ мин).

2-(1-Бензил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)пропаналь (52d).

Выход 90% (26 мг). Светло-жёлтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.13^*/1.31$ (д, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.35-2.55 (м, 1H), 2.73-3.25 (м, 3H), 4.60-4.80 (м, 2H), 7.22-7.51 (м, 5H), 9.60/9.70* (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 9.25/11.24^*, 31.10/31.72^*, 39.43/40.76^*, 42.56/42.60^*, 46.13/46.57^*, 127.88, 128.03, 128.61, 128.70, 135.69, 175.73, 178.11^*/178.26, 201.13^*/201.47$. HPLC данные: *dr* 55/45, 72/65% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=75/25, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, основной диастереомер: $t_{\text{major}} = 12.8$

мин, $t_{\text{minor}} = 31.8$ мин, минорный диастереомер: $t_{\text{major}} = 14.4$ мин, $t_{\text{minor}} = 17.3$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{15}NO_3$: 245.1052; найдено: 245,1059.

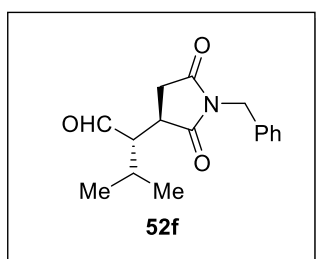
2-(1-Бензил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)октаналь (52e).



Выход 92% (34 мг). Светло-жёлтое масло. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 0.80-1.00$ (м, 3H), 1.12-1.55 (м, 9H), 1.68-1.85*/1.85-2.00 (м, 1H), 2.32-3.53 (м, 1H), 2.65-3.02 (м, 2H), 3.06-3.15*/3.15-3.26 (м, 1H), 4.60-4.75 (м, 2H), 7.20-7.46 (м, 5H), 9.56/9.71* (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц,

$CDCl_3$): $\delta = 14.02, 22.55, 25.93^*/26.34, 27.34/27.57^*, 29.09/29.19^*, 31.41/31.53^*, 31.84, 38.83^*/39.13, 42.56/42.59^*, 51.16/52.14^*, 127.83, 128.01, 128.58, 128.59, 128.66, 128.82, 135.67^*/135.76, 175.74^*/175.80, 178.29^*/178.68, 201.56^*/201.82$. HPLC данные: dr 44/56, 77/65% ee (Chiralpak AD-H, n -гексан/ i -PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, основной диастереомер: $t_{\text{major}} = 6.3$ мин, $t_{\text{minor}} = 25.5$ мин, минорный диастереомер: $t_{\text{major}} = 11.5$ мин, $t_{\text{minor}} = 10.2$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{25}NO_3$: 315.1834; найдено: 315.1840.

2-(1-Бензил-2,5-диоксопирродин-3-ил)-3-метилбутаналь (52f).



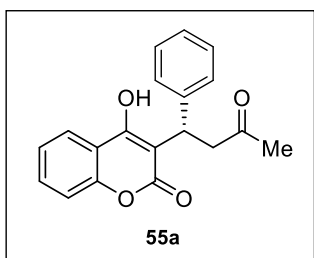
Выход 21% (34 мг). Светло-жёлтое масло. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 1.03^*/1.05$ (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.1*/1.2 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 2.15-2.98 (м, 4H), 3.05-3.15 (м, 1H), 4.60-4.75 (м, 2H), 7.20-7.45 (м, 5H), 9.20/9.33* (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 19.98^*/21.02, 21.16/21.56^*,$

27.72/28.05*, 32.34/32.97*, 37.98/38.19*, 42.61, 57.04/58.48*, 127.83, 128.01, 128.57, 128.60, 128.67, 128.90, 135.65*/135.81, 175.47*/175.99, 178.27*/179.23, 202.62*/202.90. HPLC данные: dr 30/70, 58/70% ee (Chiralpak AD-H, n -гексан/ i -PrOH=75/25, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, основной диастереомер: $t_{\text{major}} = 15.6$ мин, $t_{\text{minor}} = 28.8$ мин, минорный диастереомер: $t_{\text{major}} = 16.7$ мин, $t_{\text{minor}} = 18.0$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M]^+$ рассчитано для $C_{16}H_{19}NO_3$: 273.1365; найдено: 273.1371.

Синтез соединений **55a-g**.

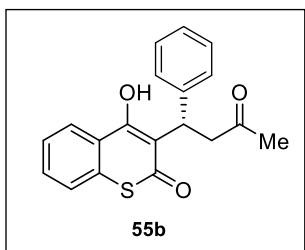
Смесь 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она **53** (16.2 мг, 0.1 ммоль), α,β -ненасыщенного кетона **54** (0.12 ммоль), катализатора **XIIb** (12.2 мг, 0.02 ммоль), уксусной кислоты (30 мкл) и ТГФ (150 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24-48 часов. После завершения реакции (мониторинг прохождения при помощи ТСХ) растворитель и уксусную кислоту упаривали и остаток экстрагировали диэтиловым эфиром (5×10 мл). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом, продукты очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент - *n*-гексан:EtOAc = 3:1, затем EtOAc).

4-Гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2Н-хромен-2-он (**55a**).



Выход 93%. Бесцветный порошок, т.пл. = 155-158 °С. $[\alpha]_D^{20} = -9.46$ (с 1, CH₃CN). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.67-1.69$ (м, 3H), 1.95-2.07 (м, 0.74H), 2.29 (с, 0.32H), 2.35-2.53 (м, 1.50H), 3.30-3.37 (д, 0.19H), 3.78-3.90 (м, 0.36H), 4.13-4.30 (м, 1.23H), 4.77 (д, $J = 10.1$ Гц, 0.16H), 7.13-7.39 (м, 8.47H), 7.39-7.59 (м, 1.67H), 7.74-7.96 (м, 1.42H), 9.67 (с, 0.16H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 26.3, 27.5, 30.3, 35.7, 36.5, 42.0, 43.3, 45.4, 91.5, 100.1, 101.8, 102.4, 103.9, 115.8, 116.1, 116.9, 123.2, 124.3, 127.5, 128.3, 128.4, 133.1, 132.3, 144.4, 152.9, 159.9, 160.6, 166.1, 207.7$. HPLC данные: 82% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor}} = 5.2$ мин, $t_{\text{major}} = 10.2$ мин).

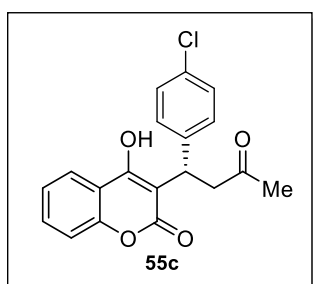
4-Гидрокси-3-(3-оксо-1-фенил-бутил)-тиохромен-2-он (**55b**).



Выход 51%. Жёлтое масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.67$ (с, 1.50H), 1.69 (с, 1.50H), 1.96-2.06 (м, 0.50H), 2.32-2.57 (м, 1.50H), 3.23 (уш с, 0.50H), 3.48 (уш с, 0.50H), 4.28 (дд, $J = 7.2, 10.8$ Гц, 0.50H), 4.47 (дд, $J = 3.6, 6.4$ Гц, 0.50H), 7.13-7.55 (м, 8H), 8.18 (д, $J = 8.1$ Гц, 0.50H), 8.26 (д, $J = 8.1$ Гц, 0.50H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 27.6, 28.0, 34.3, 36.2, 39.6, 42.5, 98.4,$

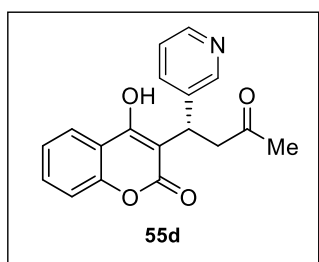
99.9, 112.5, 115.6, 123.5, 123.9, 125.0, 125.1, 125.3, 125.8, 125.9, 126.1, 126.2, 126.3, 126.8, 127.0, 128.5, 129.1, 129.5, 129.6, 130.0, 135.6, 145.7, 141.9, 144.3, 159.4, 160.2, 183.2, 183.6. HPLC данные: 85% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 0.8 мл/мин, λ =254 нм, t_1 =8.3 мин, t_2 =13.1 мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{16}O_3SNa$: 347.0718; найдено: 347.0719.

(S)-3-(1-(4-хлорофенил)-3-оксобутил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-он (55c).

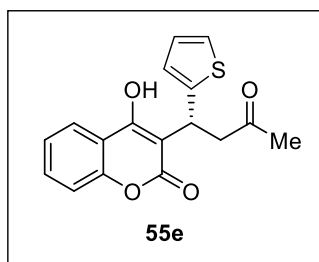


Выход 70%. Бесцветный порошок, т.пл.= 175-176 °С. $[\alpha]_D^{20} = +11.86$ (с 0.5, CH_3CN). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 1.69$ (с, 0.98H), 1.72 (с, 1.43H), 1.89-2.05 (м, 1.25H), 2.28 (с, 0.31H), 2.35-2.48 (м, 1.28H), 3.26-3.32 (м, 0.20H), 3.83 (м, 0.55H), 4.16 (м, 1.10H), 4.38 (уш с, 0.41H), 4.68 (д, $J = 8.4$ Гц, 0.16H), 7.14-7.37 (м, 6.64), 7.44-7.59 (м, 1.29H), 7.81-7.90 (м, 1H), 9.72 (с, 0.18H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta = 26.4, 28.2, 29.3, 31.6, 34.8, 35.4, 41.4, 42.9, 99.8, 101.6, 102.2, 103.3, 115.8, 116.6, 123.3, 124.0, 127.5, 127.7, 128.6, 129.9, 130.4, 132.1, 143.6, 152.8, 210.8$. HPLC данные: 77% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 0.8 мл/мин, λ =254 нм, t_1 =5.34 мин, t_2 =12.24 мин).

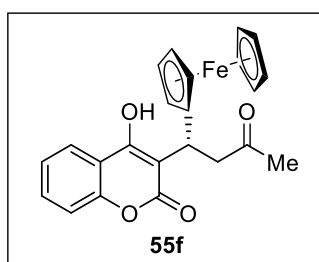
(S)-4-Гидрокси-3-[3-оксо-1-(пиридин-3-ил)бутил]-2H-хромен-2-он (55d).



Выход 97% (29.9 мг). Бесцветный порошок, т.пл.= 193–195 °С. $[\alpha]_D^{25} = +1.55$ (с 1.0, CH_2Cl_2). 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta = 1.61-1.67$ (с, 2H), 1.96 (с, 1 H), 2.34 (м, 1H), 4.06 (м, 1H), 7.19–7.50 (м, 4H), 7.64 (м, 2H), 7.85 (м, 1 H), 8.39 (м, 1H), 8.50 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMSO-d_6$): $\delta = 27.3, 30.6, 32.9, 42.4, 100.4-102.7$ (2C), 116.2, 122.9–123.9 (3C), 131.9, 135.0, 139.5, 148.7–146.7 (2C), 152.4, 211.2. HPLC данные: 70% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.7 мл/мин, λ =254 нм, $t_{(R)}$ = 6.35 мин, $t_{(S)}$ = 8.38 мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{16}NO_4$: 310.1074; найдено: 310.1088.

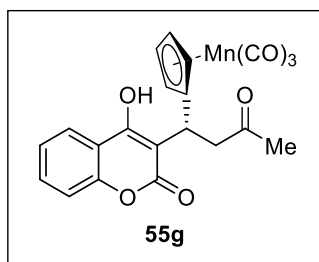
4-Гидрокси-3-(3-оксо-1-тиофен-2-ил-бутил)-хромен-2-он (55e).

Выход 85%. Бесцветный порошок, т.пл.= 135-137 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.71 (с, 2.4H), 2.21 (дд, J = 10.4, 14.0 Гц, 0.27H), 2.29 (с, 0.6H), 2.40 (дд, J = 6.8, 14.4 Гц, 0.54H), 2.55 (дд, J = 6.8, 14.0 Гц, 0.27H), 2.69 (дд, J = 2.4, 14.4 Гц, 0.54H), 3.33-3.38 (уш с, 0.4H), 3.64 (уш с, 0.4H), 3.83 (дд, J = 9.2, 20.0 Гц, 0.20H), 3.92-3.98 (м, 0.2H), 4.50-4.55 (м, 0.80H), 4.92 (дд, J = 1.6, 9.0 Гц, 0.20H), 6.89-6.95 (м, 1.87H), 7.13 (дд, J = 1.2, 5.2 Гц, 0.32H), 7.16 (дд, J = 1.2, 4.8 Гц, 0.18H), 7.23-7.37 (м, 2.73H), 7.48-7.60 (м, 1H), 7.80 (дд, J = 1.6, 8.4 Гц, 0.28H), 7.90 (дд, J = 1.6, 8.0 Гц, 0.44H), 7.93 (дд, J = 1.6, 8.0 Гц, 0.18H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 27.6, 27.8, 29.6, 30.7, 39.7, 42.8, 99.4, 100.3, 101.0, 103.6, 115.3, 115.7, 116.3, 116.5, 122.8, 123.0, 123.2, 123.6, 124.0, 124.6, 125.2, 126.6, 127.0, 128.1, 129.1, 131.6, 131.9, 132.2, 141.2, 145.4, 146.5, 152.6, 152.8, 158.6, 159.3, 161.5, 162.2. HPLC данные: 70% *ee* (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH=70/30, поток: 1.0 мл/мин, λ =254 нм, $t_{(R)}$ = 5.0 мин, $t_{(S)}$ = 7.3 мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{SNa}$: 337.0510; найдено: 337.0514.

(S)-3-[1-(Ферроценил)-3-оксо]-4-гидрокси-2H-хромен-2-он (55f).

Выход 70% (29.1 мг). Жёлтый порошок, т.пл.= 104 °С (разл.). $[\alpha]_D^{25} = +23.20$ (с 1.0, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.26 (м, 3H), 1.64 (м, 2H), 1.94–2.41 (м, 4H), 3.40 (м, 1H), 3.92–4.49 (м, 11H), 7.25 (м, 2H), 7.48 (м, 2H), 7.88 (м, 1H), 9.27 (м, 0.3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 28.2–31.3 (3C), 46.9, 67.3–69.8 (9C), 88.6, 107.9, 116.2, 116.5, 123.9, 131.7, 160.3, 212.8. HPLC данные: 51% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=99/1, поток: 0.7 мл/мин, λ =254 нм, $t_{(R)}$ = 9.19 мин, $t_{(S)}$ = 13.08 мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Fe}$: 416.0706; найдено: 416.0702.

(S)-3-[1-(Цимантренил)-3-оксо]-4-гидрокси-2H-хромен-2-он (55g).



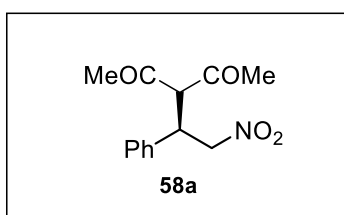
Выход 70% (30.5 мг.). Жёлтый порошок, т.пл.= 110 °С (разл.). $[\alpha]_D^{25} = +18.47$ (с 1.0, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.13\text{--}1.43$ (м, 3H), 1.68–2.09 (м, 4H), 2.12–2.52 (м, 5H), 2.96–3.26 (м, 2H), 3.53–3.89 (м, 2H), 4.07–4.29 (м, 2H), 4.46–4.80 (м, 5H), 5.07 (м, 1H), 5.30 (м, 1H), 7.28 (м, 4H), 7.52 (м, 2H), 7.79 (м, 1H), 7.96 (м, 1H), 9.60 (м, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): $\delta = 53.2, 90.0, 90.5, 96.7, 126.8, 134.2, 142.3, 162.9, 215.8$ (4C). HPLC данные: 72% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.7 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{(R)}=5.99$ мин, $t_{(S)}=7.80$ мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ рассчитано для C₂₁H₁₅MnO₇Na: 457.0090; найдено: 457.0039.

4.2.7. К разделу 3.2.2. Синтез соединений **58,61-62, 65-67**

Синтез соединений **58a-m**.

Смесь нитроолефина **57** (0.12 ммоль), β-дикарбонильного соединения **56** (0.25 ммоль), органокализатора **XIIIb** (0.012 ммоль) в воде (0.22 мл, 12 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 2 мл). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом (15 Торр). Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент - *n*-гексан/EtOAc = 4:1). Катализатор регенерировали из реакционной смеси, так как он осаждался при добавлении эфира, и использовали в каталитических циклах.

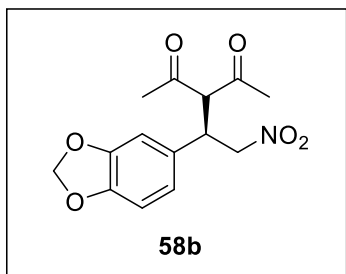
(*R*)-3-(2-Нитро-1-фенилэтил)пентан-2,4-дион (**58a**).



Выход 99%. Бесцветный порошок, т.пл.= 110 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.96$ (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 4.21–4.31 (м, 1H), 4.39 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 4.69–4.58 (м, 2H), 7.20 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.45–7.28 (м, $J = 6.5$ Гц, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 29.54, 30.40, 42.83, 70.76, 78.19, 127.96, 128.55, 129.34, 136.08, 200.97, 201.75$. HPLC данные: 98% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-

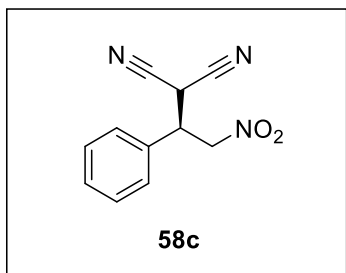
гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 17.3$ мин, $t_{\text{major}} = 23.7$ мин).

(*R*)-3-(1-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-нитроэтил)пентан-2,4-дион (58b).



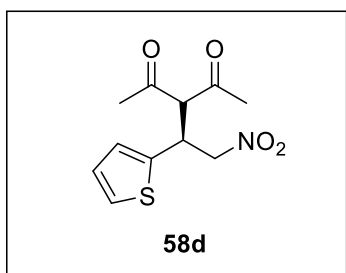
Выход 90%. Бесцветный порошок, т.пл. = 86-89 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.01$ (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 4.14–4.23 (м, 1H), 4.32 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 4.59 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H), 6.67 (с, 1H), 5.97 (с, 2H), 6.76 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 29.4, 30.4, 42.6, 70.9, 78.4, 101.4, 108.1, 108.9, 121.4, 129.4, 147.7, 148.4, 200.9, 201.7$. HPLC данные: 85% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 16.2$ мин, $t_{\text{major}} = 24.3$ мин).

(*R*)-2-(2-Нитро-1-фенилэтил)малоннитрил (58c).



Выход 99%. Бесцветный порошок, т.пл. = 62-65 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 4.10$ (дд, $J = 13.8, 6.2$ Гц, 1H), 4.47 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H), 4.97 (кд, $J = 14.3, 7.2$ Гц, 2H), 7.39 (д, $J = 2.0$ Гц, 2H), 7.47–7.53 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 29.2, 42.7, 76.7, 77.2, 77.6, 77.9, 110.2, 110.5, 127.7, 129.3, 130.1, 131.9$. HPLC данные: 89% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major}} = 11.9$ мин, $t_{\text{minor}} = 13.7$ мин).

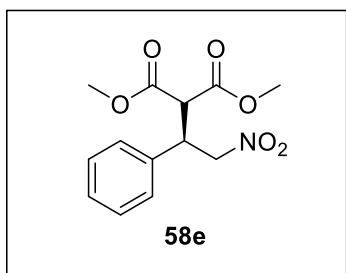
(*S*)-3-(2-Нитро-1-(тиофен-2-ил)этил)пентан-2,4-дион (58d).



Выход 99%. Бесцветный порошок, т.пл. = 79-80 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.09$ (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 4.42 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H), 4.50–4.62 (м, 1H), 4.68 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H), 6.91 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H), 6.93–7.00 (м, 1H), 7.27 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta =$

28.6, 29.5, 37.2, 70.0, 77.5, 124.7, 126.0, 126.4, 137.4, 199.6, 200.5. HPLC данные: 90% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, t_{minor} = 17.3 мин, t_{major} = 23.7 мин).

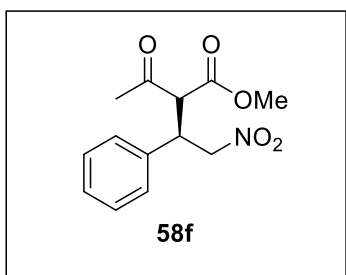
(*R*)-Диметил 2-(2-нитро-1-фенилэтил)малонат (58e).



Выход 99%. Бесцветный порошок, $t_{\text{пл.}}$ = 59-60 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 3.58 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 3.89 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 4.88–4.95 (м, 1H), 4.92 (дд, J = 6.9, 4.9 Гц, 2H), 7.18–7.39 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 42.9, 52.8, 53.0, 54.8, 77.2, 127.9, 128.4,

129.0, 136.1, 167.2, 167.9. HPLC данные: 55% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, t_{major} = 13.6 мин, t_{minor} = 19.9 мин).

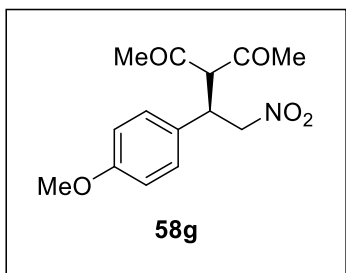
(2*R*,3*R*)-Метил 2-ацетил-4-нитро-3-фенилбутаноат (58f).



Выход 95%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.07 (с, 1.5H), 2.31 (с, 1.5H), 3.55 (с, 1.5H), 3.79 (с, 1.5H), 4.07 (д, J = 9.7 Гц, 0.5H), 4.15 (д, J = 9.6 Гц, 0.5H), 4.24 (ддд, J = 14.6, 10.1, 6.1 Гц, 1H), 4.79 (д, J = 6.1 Гц, 1H), 4.82–4.88 (м, 1H), 7.21 (д, J = 7.4 Гц, 2H),

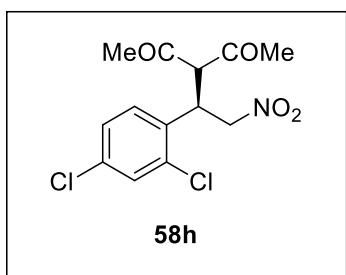
7.29-7.41 (м, 3H). HPLC данные: *dr* 1/1, 82% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, t_{major} = 15.6 мин, t_{minor} = 17.1 мин).

(*R*)-3-(1-(4-Метоксифенил)-2-нитроэтил)пентан-2,4-дион (58g).

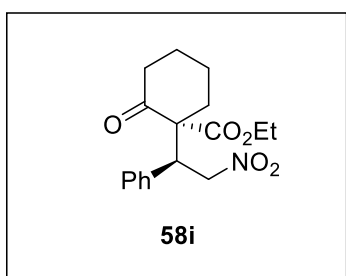


Выход 90%. Жёлтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.96 (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 4.15–4.26 (м, 1H), 4.35 (д, J = 11.0 Гц, 1H), 4.61 (д, J = 6.3 Гц, 2H), 6.86 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.12 (д, J = 8.6 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 42.3, 52.8, 53.0, 54.8, 55.2, 77.6,

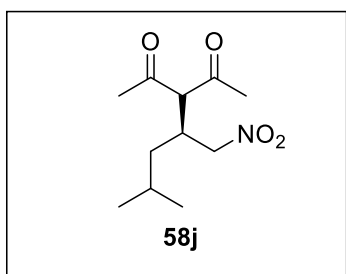
114.4, 127.8, 129.0, 159.4, 167.3, 167.9. HPLC данные: 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, t_{major} = 20.8 мин, t_{minor} = 32.5 мин).

(R)-3-(1-(2,4-Дихлорофенил)-2-нитроэтил)пентан-2,4-дион (58h).

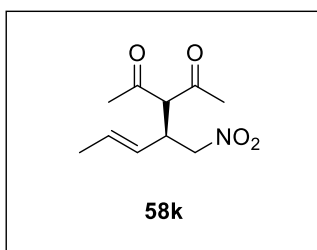
Выход 99%. Бесцветный порошок, т.пл.= 91 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2.08 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 4.57 (д, *J* = 9.5 Гц, 1H), 4.61–4.76 (м, 2H), 4.85 (дд, *J* = 11.8, 6.0 Гц, 1H), 7.12 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.24 (д, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.48 (д, *J* = 1.6 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 28.62, 30.88, 38.43, 68.81, 75.97, 127.99, 129.91, 130.48, 132.13, 134.52, 135.09, 200.52, 201.57. HPLC данные: 89% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, λ= 220 нм, *t*_{minor}= 8.4 мин, *t*_{major}= 10.4 мин).

(R)-Этил 1-((S)-2-нитро-1-фенилэтил)-2-оксоциклогексанкарбоксилат (58i).

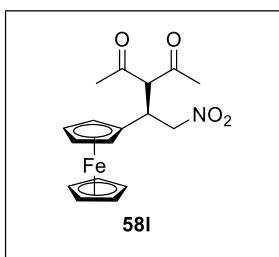
Выход 94%. Бесцветный порошок. ¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ = 1.27 (д, *J* = 7.0 Гц, 3H), 1.39–1.49 (м, 1H), 1.59–1.74 (м, 3H), 1.96–2.14 (м, 2H), 2.47 (дд, *J* = 10.7, 4.6 Гц, 2H), 4.00 (дд, *J* = 11.2, 3.3 Гц, 1H), 4.21 (дд, *J* = 14.3, 7.1 Гц, 2H), 4.79 (дд, *J* = 13.4, 11.2 Гц, 1H), 5.07 (дд, *J* = 13.4, 3.3 Гц, 1H), 7.14 (дд, *J* = 6.8, 3.0 Гц, 2H), 7.23–7.34 (м, 3H). HPLC данные: *dr* 99/1, 97% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, λ= 220 нм, *t*_{minor}= 7.4 мин, *t*_{major}= 8.8 мин).

(S)-3-(4-Метил-1-нитропентан-2-ил)пентан-2,4-дион (58j).

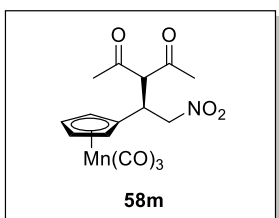
Выход 99%. Бесцветный порошок. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 0.93 (дд, *J* = 6.0, 2.2 Гц, 3H), 1.04 (дд, *J* = 9.4, 4.7 Гц, 1H), 1.32–1.45 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 2.30 (с, 3H), 2.85–2.98 (м, 1H), 4.01 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 4.52 (д, *J* = 4.3 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 21.3, 23.2, 24.9, 29.8, 31.1, 34.8, 38.4, 69.5, 202.3, 202.9. HPLC данные: 99% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=99/1, поток: 1.0 мл/мин, λ= 220 нм, *t*_{minor}= 4.5 мин, *t*_{major}= 11.3 мин).

(*S,E*)-3-(1-нитропент-3-ен-2-ил)пентан-2,4-дион (58k).

Выход 95%. Бесцветное масло. $[\alpha]^{20}_D = -207.3$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.66$ (дд, $J = 6.5$, 1.5 Гц, 3H), 2.18 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 3.44–3.60 (м, 1H), 3.94 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H), 4.38–4.48 (м, 1H), 5.30 (ддд, $J = 15.2$, 9.2, 1.6 Гц, 1H), 5.60–5.70 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 17.9$, 29.7, 30.5, 40.7, 69.3, 77.6, 125.1, 132.1, 201.7, 202.1. HPLC данные: 95% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH=98/2, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 14.1$ мин, $t_{\text{major}} = 26.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 214.1035; найдено: 214.1029.

(*R*)-3-(2-Нитро-1-ферроценил)пентан-2,4-дион (58l).

Выход 92%. Твёрдое вещество, т.пл. = 119-121 °С. $[\alpha]^{20}_D = -21.0$ (с 0.5, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 2.00$ (с, 3H), 2.04 (с, 3H), 3.91 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H), 4.07 (д, $J = 4.7$ Гц, 2H), 4.17 (д, $J = 6.6$ Гц, 7H), 4.34 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.86 (дд, $J = 13.7$, 5.6 Гц, 1H), 4.98 (дд, $J = 13.8$, 5.4 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 31.6$, 37.0, 66.6, 68.2, 68.8, 69.2, 70.3, 78.4, 87.7, 203.6, 203.7. HPLC данные: 90% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH=95/5, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 19.4$ мин, $t_{\text{major}} = 40.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FeNO}_4$, 357.0658; найдено: 357.0662.

(*R*)-3-(2-Нитро-1-цимантренил)пентан-2,4-дион (58m).

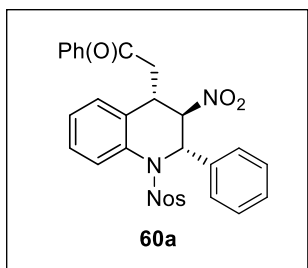
Выход 96%. Твёрдое вещество, т.пл. = 107-109 °С. $[\alpha]^{20}_D = -8.0$ (с 0.5, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 2.16$ (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 3.89 (дд, $J = 11.1$, 5.8 Гц, 1H), 4.48 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H), 4.72 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 4.80 (с, 1H), 4.98 (с, 1H), 5.10 (с, 1H), 5.33 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 31.4$, 31.6, 35.0, 69.7, 77.2, 80.0, 83.7, 86.5, 86.7, 101.6, 203.2, 203.4, 225.0. HPLC данные: 87% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 9.0$

мин, $t_{\text{major}} = 9.9$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ рассчитано для $C_{15}H_{14}MnNO_7$: 398.0043; найдено: 398.0044.

Синтез соединений **60а-с**.

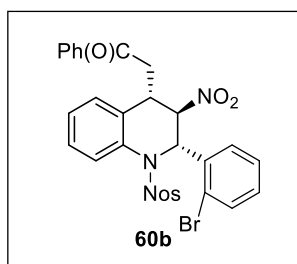
Смесь халкона **59** (0.08 ммоль), нитроолефина **57** (0.11 ммоль), катализатора **XIIIb** (3.1 мг, 4.0 мкмоль, 5 моль%) в дихлорметане (0.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3–15 ч (мониторинг прохождения по ТСХ). Реакционную смесь упаривали в вакууме. Далее добавляли смесь диэтиловый эфир/н-гексан = 8:2 (5 мл). Мелкодисперсный катализатор собирали на дне колбы центрифугированием и верхний прозрачный раствор, содержащий продукт и избыток нитроолефина, тщательно декантировали. Эту процедуру повторяли 4 раза. Объединенные органические слои упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - н-гексан/EtOAc = от 5:1 до 1:1).

2-{(2S,3R,4S)-3-Нитро-1-[(2-нитрофенил)сульфонил]-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил}-1-фенилэтанон (**60а**).



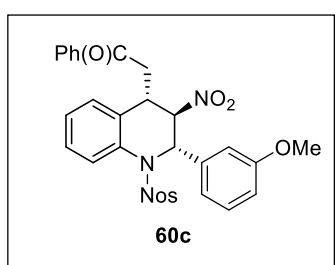
Выход 99% (1.80 г). Бесцветный порошок, т.пл. = 108–110 °С. $[\alpha]_D^{20} = +8.7$ (с 1.0, $CHCl_3$). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 3.04$ (д, $J = 15.0$ Гц, 1H), 3.39–3.56 (м, 2H), 4.89 (дд, $J = 10.8, 7.2$ Гц, 1H), 6.16 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 6.92 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.20–7.25 (м, 1H), 7.33 (д, $J = 5.2$ Гц, 2H), 7.47 (дт, $J = 14.8, 7.4$ Гц, 5H), 7.57 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.60–7.66 (м, 2H), 7.72 (дд, $J = 14.7, 7.5$ Гц, 2H), 7.77–7.86 (м, 2H), 7.90 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 36.4, 62.9, 94.9, 124.1, 125.5, 126.4, 127.6, 127.9, 127.9, 128.7, 128.7, 128.8, 129.1, 129.1, 129.4, 130.9, 131.3, 131.82, 131.9, 132.1, 133.8, 134.5, 135.6, 135.9, 139.0, 139.1, 195.4$. HPLC данные: $dr > 20/1$, 97% ee (Chiralpak OD-H, н-гексан/*i*-PrOH = 70/30, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor}} = 13.6$ мин, $t_{\text{major}} = 15.1$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+NH_4]^+$ рассчитано для $C_{29}H_{27}N_4O_7S$: 575.1595; найдено: 575.1598.

2-{(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2-Бромфенил)-3-нитро-1-[(2-нитрофенил)-сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил}-1-фенилэтанон (60b).



Выход 95% (2.00 г). Жёлтый порошок, т.пл.= 95-97 °С. $[\alpha]_D^{20} = +15.2$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 3.07$ (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 3.41 (дд, $J = 17.9, 8.3$ Гц, 1H), 3.60 (т, $J = 9.1$ Гц, 1H), 5.04 (дд, $J = 10.3, 7.4$ Гц, 1H), 6.50 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.97 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.16 (дд, $J = 20.7, 7.3$ Гц, 2H), 7.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.47 (дд, $J = 13.3, 6.9$ Гц, 3H), 7.55-7.71 (м, 4 H), 7.72-7.84 (м, 3H), 7.87 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 8.02 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 36.5, 61.6, 93.1, 122.3, 124.5, 125.9, 126.9, 127.6, 127.9, 128.4, 128.8, 128.8, 130.2, 131.0, 131.5, 131.9, 133.6, 133.8, 134.6, 135.9, 136.2, 138.9, 195.5$. HPLC данные: $dr >20/1$, 99% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor}} = 12.5$ мин, $t_{\text{major}} = 16.7$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{NaO}_7\text{S}$: 652.0257 и 660.0225; найдено: 658.0254 и 660.0235.

2-{(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(3-Метоксифенил)-3-нитро-1-[(2-нитрофенил)-сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил}-1-фенилэтанон (60c).



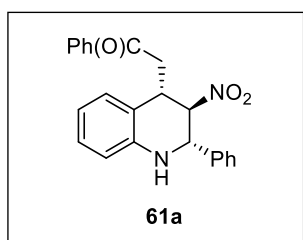
Выход 98% (1.90 г). Жёлтый порошок, т.пл.= 86-88 °С. $[\alpha]_D^{20} = +17.0$ (с 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 3.03$ (д, $J = 15.0$ Гц, 1H), 3.39-3.56 (м, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.85 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 4.89 (дд, $J = 10.5, 7.1$ Гц, 1H), 6.13 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 6.81 (дд, $J = 18.2, 10.2$ Гц, 3 H), 6.92 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.23 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.41-7.54 (м, 3H), 7.63 (дд, $J = 6.7, 5.3$ Гц, 2H), 7.72 (дд, $J = 13.5, 7.4$ Гц, 2H), 7.83 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.90 (д, $J = 7.5$ Гц, 2 H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 36.4, 55.2, 62.7, 94.7, 112.1, 114.1, 118.5, 124.2, 125.6, 127.4, 127.8, 128.0, 128.7, 128.8, 130.3, 130.9, 131.9, 133.8, 134.5, 135.5, 135.9, 140.6, 159.9, 195.4$. HPLC данные: $dr >20/1$, 97% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor}} =$

11.7 мин, $t_{\text{major}} = 16.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{30}H_{26}N_3O_8S$: 588.1435; найдено: 588.1430.

Синтез соединения **61a**.

Тиофенол (0.28 мл, 2.72 ммоль) и карбонат цезия (1.12 г, 4.30 ммоль) добавляли к **62a** (2.50 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Растворитель упаривают под вакуумом, далее разбавляли этилацетатом (20 мл). Неорганические вещества отфильтровывали, полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – н-гексан:EtOAc = 3:1) с получением соответствующего соединения **61a**.

2-[(2*S*,3*R*,4*S*)-3-Нитро-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил]-1-фенилэтанон (**61a**).



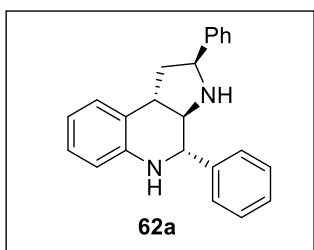
Выход 85% (0.79 г). Жёлтый порошок, т.пл. = 172-174 ° С. $[\alpha]_D^{20} = +41.0$ (c 1.0, $CHCl_3$). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.07 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 3.41 (дд, $J = 8.3, 17.9$ Гц, 1H), 3.60 (т, $J = 9.1$ Гц, 1H), 5.04 (дд, $J = 7.4, 10.3$ Гц, 1H), 6.50 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.97 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.16 (дд, $J = 7.3, 20.7$ Гц, 2H), 7.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.47 (дд, $J = 6.9, 13.3$ Гц, 3H), 7.55-7.71 (м, 4H), 7.72-7.84 (м, 3H), 7.87 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 8.02 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ = 37.0, 41.1, 59.6, 90.7, 114.6, 119.2, 121.4, 127.3, 127.4, 127.8, 127.9, 128.6, 129.1, 129.1, 133.4, 136.4, 137.9, 142.9, 196.8. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3373, 3060, 3016, 2903, 2880, 1685, 1545, 1495, 1478, 1325, 1305, 1230, 980, 748, 696 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{21}N_2O_3$: 373.1547; найдено: 373.1549..

Синтез соединений **62a-c**.

Цинковый порошок (30 экв., 0.51 г) добавляли к перемешиваемому раствору **61** (0.26 ммоль) в уксусной кислоте (4.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при нагревании до 70 °С в течение 4 ч (мониторинг по ТСХ).

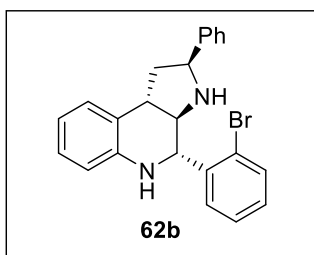
Неорганические вещества отфильтровывали, фильтрат разбавляли этилацетатом (10 мл) и нейтрализовали концентрированным водным раствором гидрокарбоната натрия. Затем экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл), промывали концентрированным раствором натрия хлорида и органический слой сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали под вакуумом (15 Торр). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент - н-гексан:EtOAc = 6:1) с получением соответствующих соединений **62a-c**.

(2*S*,3*aR*,4*S*,9*bS*)-2,4-Дифенил-2,3,3*a*,4,5,9*b*-гексагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолин (62a).



Выход 83% (70 мг). Жёлтый порошок, т.пл. = 120-122 ° С. $[\alpha]_D^{20} = -140.0$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.30-2.47$ (м, 2H), 3.16-3.32 (м, 2H), 4.49-4.61 (м, 1H), 4.72 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 6.58 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.69 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.95 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H), 7.08 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.24 (уш с, 1H), 7.30-7.42 (м, 5H), 7.45-7.56 (м, 5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 36.5, 42.1, 60.4, 62.9, 65.8, 112.0, 116.4, 122.8, 125.5, 126.6, 126.8, 127.2, 127.9, 128.1, 128.6, 142.4, 143.9, 145.9$. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ рассчитано для C₂₃H₂₃N₂: 327.1856; найдено: 327.1858.

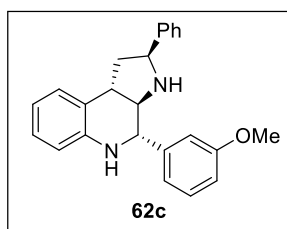
(2*S*,3*aR*,4*S*,9*bS*)-4-(2-Бромофенил)-2-фенил-2,3,3*a*,4,5,9*b*-гексагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолин (62b).



Выход 93% (97 мг). Коричневый порошок, т.пл. = 94-96 ° С. $[\alpha]_D^{20} = -109.0$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.43$ (дд, *J* = 7.7, 13.2 Гц, 2H), 3.25 (дд, *J* = 11.2, 20.9 Гц, 1H), 3.37 (дд, *J* = 9.2, 17.5 Hz, 1H), 4.56-4.67 (м, 2H), 4.85 (д, *J* = 9.3 Гц, 1H), 5.30 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H), 6.60 (дд, *J* = 8.1, 16.0 Гц, 1H), 6.73 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.98 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.07-7.13 (м, 1H), 7.38 (дд, *J*

= 6.7, 14.0 Гц, 5H), 7.49-7.59 (м, 3H), 7.63 (дд, $J = 3.2, 6.7$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 36.3, 43.1, 61.6, 66.1, 112.4, 116.9, 125.8, 126.8, 127.3, 127.4, 127.6, 128.5, 128.8, 129.5, 133.3, 141.6, 143.9$. ИК (KBr), ν (cm^{-1}): 3391, 3040, 2916, 1668, 1585, 1550, 1490, 1351, 1259, 990, 756, 690 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrN}_2$: 405.0961 и 407.0941; найдено: 405.0961 и 407.0950.

(2*S*,3*aR*,4*S*,9*bS*)-4-(3-Метоксифенил)-2-фенил-2,3,3*a*,4,5,9*b*-гексагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолин (62*c*).



Выход 90% (83 мг). Коричневый порошок, т.пл. = 75-76° С.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.0$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.33-2.42$ (м, 2H), 3.08-3.18 (м, 1H), 3.20-3.33 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.94 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H), 4.46-4.54 (м, 1H), 4.66-4.86

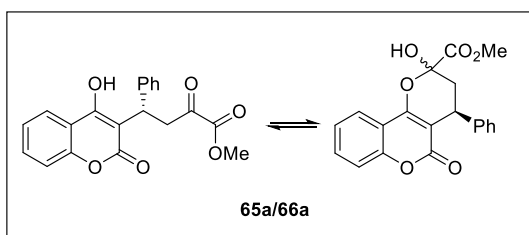
(м, 1H), 6.59 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.69 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.86 (дд, $J = 2.0, 8.3$ Гц, 1H), 6.95 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.04-7.18 (м, 4H), 7.23-7.27 (м, 1H), 7.32 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.35-7.40 (м, 2H), 7.46-7.52 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 38.7, 42.4, 55.2, 65.9, 68.1, 112.4, 116.8, 119.5, 125.4, 125.8, 126.5, 127.2, 127.5, 127.7, 128.4, 128.9, 129.9, 137.4, 143.9, 144.9, 159.9$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$: 357.1961; найдено: 357.1954.

Синтез соединений 65*a-e*/66*a-e*, 67*a-e*.

Смесь **63*a-e*** (0.2 ммоль), β,γ -ненасыщенного α -кетозфира **64** (0.21 ммоль) и органокализатора **XIII*b*** (16.3 мг, 0.02 ммоль) в ТГФ (0.3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4-6 ч. (мониторинг прохождения реакции осуществляли по ТСХ). Растворитель упаривали при пониженном давлении (15 Торр), к смеси добавляли диэтиловый эфир (6 мл), полученную суспензию центрифугировали. Объединенный органический слой упаривали при пониженном давлении (15 Торр) и остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (элюент - н-гексан:EtOAc = 1:1) с получением соответствующих продуктов **65а-е/66а-е, 67а-е**.

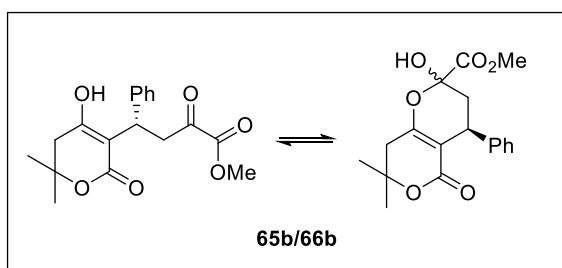
(S)-Метил-2-Гидрокси-5-оксо-4-фенил-2,3,4,5-тетрагидропирано-[3,2-с]хромон-2-карбоксилат (66а)/Метил (S)-4-(4-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (65а).



Выход 99% (73 мг). Бесцветный порошок, т.пл.= 161–163 °С. Данные ^1H ЯМР представлены для татутомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.46 (д, J = 9.4

Гц, 1.50Н), 2.58 (дд, J = 13.8, 10.4 Гц, 0.40Н), 2.80 (дд, J = 14.3, 7.4 Гц, 0.34Н), 3.88 (с, 2Н), 3.92 (с, 0.96Н), 4.14–4.28 (м, 0.91Н), 4.31–4.40 (м, 0.34Н), 7.19–7.24 (м, 1.41Н), 7.28–7.40 (м, 5.26Н), 7.48–7.61 (м, 1.44Н), 7.74–7.87 (м, 1.28Н). HPLC данные: 91% *ee* (Chiralpak AD-H, н-гексан:*i*-PrOH=70:30; поток: 0.8 мл/мин, λ =254 нм, t_{minor} =6.5 мин, t_{major} =10.1 мин).

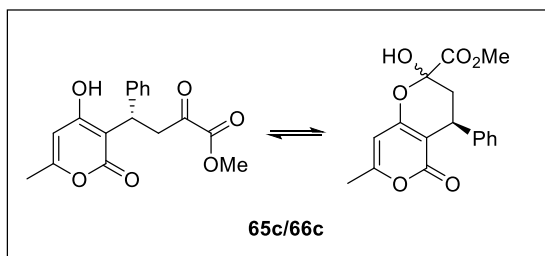
(S)-Метил 2-Гидрокси-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2H-хромен-2-карбоксилат (66b)/Метил (S)-4-(2-Гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (65b).



Выход 99% (69 мг). Бесцветный порошок, т.пл.= 154–156 °С. Данные ^1H ЯМР представлены для татутомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.12 (д, J = 6.7

Гц, 2.92Н), 1.21 (д, J = 7.1 Гц, 2.79Н), 2.18–2.66 (м, 6Н), 3.75 (с, 1.86Н), 3.87 (с, 1.06Н), 3.90–3.97 (м, 0.49Н), 4.07–4.15 (м, 0.37Н), 7.12–7.22 (м, 2.87Н), 7.24–7.32 (м, 2.23Н). HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AD-H, н-гексан:*i*-PrOH=80:20; поток: 1.0 мл/мин, λ =254 нм, t_{minor} =6.0 мин, t_{major} =9.4 мин).

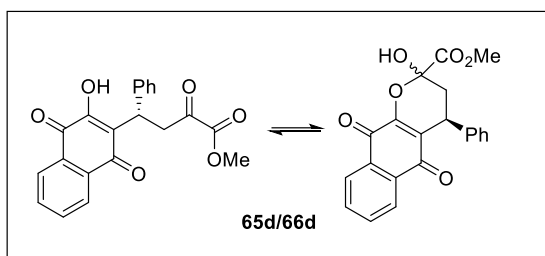
(S)-Метил-2-Гидрокси-7-метил-5-оксо-4-фенил-2,3,4,5-тетрагидропирано[4,3-b]пиран-2-карбоксилат (66c)/Methyl (S)-4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (65c).



Выход 98% (65 мг). Белый порошок, т.пл.= 115–117 °С. Данные ^1H ЯМР представлены для таутомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.23 (с, 2.20H), 2.27 (с, 0.65H), 2.35 (д, J = 9.0 Гц, 1.36H), 2.45 (дд, J = 14.2,

3.4 Гц, 0.21H), 2.69 (дд, J = 14.3, 7.4 Гц, 0.27H), 3.81 (с, 2.29H), 3.89 (с, 0.79H), 3.98–4.23 (м, 1.13H), 5.87 (с, 1H), 7.16–7.22 (м, 3H), 7.27–7.37 (м, 2H). HPLC данные: 90% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан:*i*-PrOH= 80:20; поток: 1.0 мл/мин, λ =254 нм, t_{minor} =8.0 мин, t_{major} =11.9 мин).

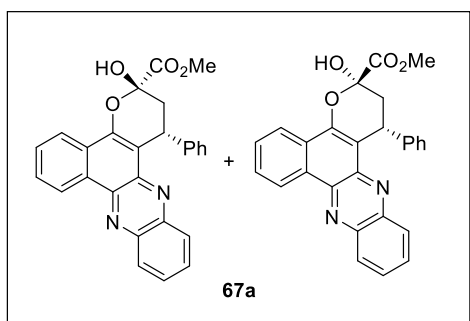
(S)-Метил-2-гидрокси-5,10-диоксо-4-фенил-3,4,5,10-тетрагидро-2H-бензо[g]хромен-2-карбоксилат (66d)/Метил (S)-4-(3-Гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (65d).



Выход 97% (74 мг). Жёлтый порошок, т.пл.= 115–117 °С. Данные ^1H ЯМР представлены для таутомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.04–2.15 (м, 0.24H), 2.36–2.55 (м, 1.35H), 2.65–2.80 (м,

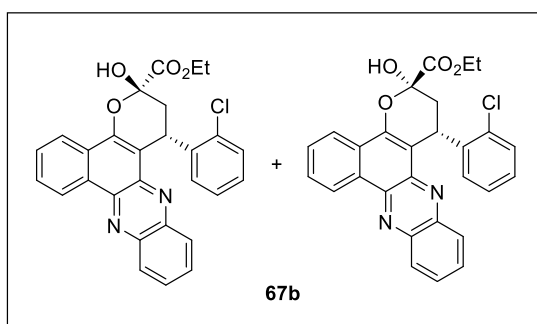
0.29H), 3.08–3.37 (м, 0.41H), 3.64–3.79 (м, 0.50H), 3.87 (с, 2.33H), 3.90 (м, 0.53H), 4.09–4.49 (м, 1.30H), 4.96–5.08 (м, 0.40H), 7.18–7.37 (м, 4H), 7.49 (д, J = 7.4 Гц, 0.66H), 7.62–7.78 (м, 2.40H), 7.88–8.20 (м, 2.12H). HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан:*i*-PrOH=80:20; поток: 1.0 мл/мин, λ =254 нм, t_{minor} =12.0 мин, t_{major} =16.9 мин).

(1R,3S)-Метил-3-Гидрокси-1-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[a]-пирано[2,3-с]феназин-3-карбоксилат (67a, R,S/R,R = 1.3:1).



Выход 85% (59 мг). Жёлтый порошок, т.пл.= 196–197 °С. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР, HPLC представлены для диастереомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.68–2.87 (м, 1.56H), 3.03 (дд, J = 7.2, 14.1 Hz, 0.44H), 3.89 (с, 1.6H), 3.94 (с, 1.27H), 4.35 (с, 1H), 4.78 (уш с, 0.44H), 5.10 (т, J = 9.0 Гц, 0.57H), 5.37–5.47 (м, 0.43H), 7.05–7.31 (м, 5.17H), 7.57–7.89 (м, 4.6H), 7.96 (д, J = 8.0 Гц, 0.46H), 8.15–8.42 (м, 2.01H), 9.29–9.48 (м, 0.99H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 33.5, 35.6, 35.8, 38.9, 53.5, 53.6, 95.1, 95.9, 112.2, 114.2, 122.3, 122.6, 125.1, 125.2, 125.6, 125.9, 127.8, 128.1, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 129.1, 129.3, 129.3, 129.4, 129.6, 129.8, 131.1, 139.9, 140.1, 140.4, 141.7, 142.4, 142.8, 143.9, 145.9, 150.3, 150.4, 169.9. HPLC данные: (R,S) 97%/(R,R) 97% *ee*, (Chiralpak AD-H, н-гексан/*i*-PrOH = 80:20; поток: 0.8 мл/мин, λ = 254 нм, (R,S): t_{major} = 6.39 мин, t_{minor} = 7.05 мин. (R,R): t_{minor} = 8.51 мин, t_{major} = 9.39 мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$: 437.1496; найдено: 437.1487.

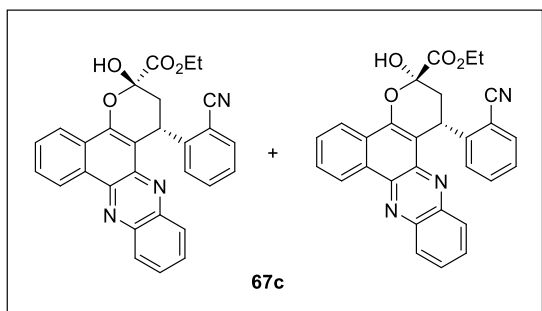
(1S,3S)-Этил-1-(2-Хлорфенил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-бензо[а]пирано[2,3с]феназин-3-карбоксилат (67b, S,S/S,R = 1:1).



Выход 91% (70 мг). Жёлтый порошок, т.пл.= 196–198 °С. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР, HPLC представлены для диастереомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.36–1.48 (м, 3.1H), 2.62–2.75 (м, 0.5H), 2.76–2.87 (м, 0.89H), 3.02 (дд, J = 7.7, 14.3 Гц, 0.44H), 4.37–4.49 (м, 1.88H), 4.55 (с, 0.42H), 4.76 (уш с, 0.36H), 5.49–5.60 (м, 0.46H), 5.62–5.71 (м, 0.44H), 6.27–6.34 (м, 0.23H), 6.78–6.97 (м, 1.75H), 7.01–7.12 (м, 0.95H), 7.32 (уш с, 0.4H), 7.48 (д, J = 7.8 Гц, 1.09H), 7.61–7.88 (м, 4.15H), 7.92 (д, J = 8.2 Гц, 0.46H), 8.21–8.40 (м, 1.85H), 9.32–9.39 (м, 0.46H), 9.40–9.48 (м, 0.45H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ =

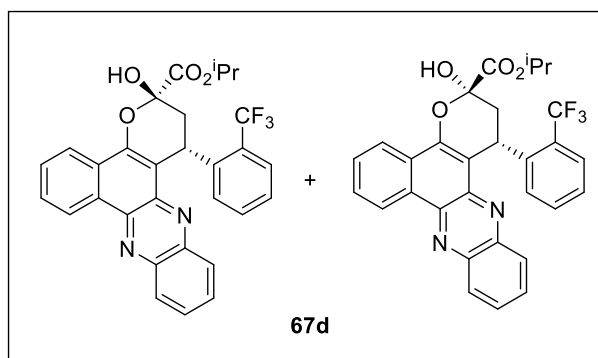
14.1, 31.4, 32.6, 36.3, 63.2, 67.1, 95.1, 95.6, 112.1, 114.3, 115.9, 117.9, 122.3, 122.5, 125.2, 125.8, 126.7, 126.8, 127.2, 128.0, 128.2, 128.4, 128.8, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 129.7, 129.8, 130.4, 130.9, 131.0, 133.4, 133.9, 139.9, 140.0, 140.3, 141.3, 142.0, 142.4, 142.6, 143.7, 150.5, 150.7, 169.4, 169.6. HPLC данные: (*S,S*) 97%/(*S,R*) 96% *ee* (Chiralpak AD-H, н-гексан/*i*-PrOH = 80:20; поток: 0.8 мл/мин, λ = 254 нм, (*R,S*): $t_{\text{major}} = 10.04$ мин, $t_{\text{minor}} = 11.57$ мин. (*R,R*): $t_{\text{minor}} = 15.09$ мин, $t_{\text{major}} = 16.44$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{22}ClN_2O_4$: 485.1263 и 487.1236; найдено: 485.1254 и 487.1236.

(1*R*,3*S*)-Этил-1-(4-Цианофенил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-бензо[а]пирано[2,3-с]феназин-3-карбоксилат (67с, *R,S/R,R* = 1.3:1).



Выход 90% (68 мг). Жёлтый порошок, т.пл. = 189–191°C. Данные 1H и ^{13}C ЯМР, HPLC представлены для диастереомерной смеси. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 1.34$ –1.48 (м, 3H), 2.55–2.77 (м, 1.5H), 3.07 (дд, $J = 7.7, 14.0$ Гц, 0.47H), 4.36–4.50 (м, 1.95H), 4.55 (с, 0.4H), 4.88 (уш с, 0.4H), 5.09 (дд, $J = 7.3, 11.5$ Гц, 0.54H), 5.34–5.41 (м, 0.41H), 7.31–7.42 (м, 1.97H), 7.49 (т, $J = 8.7$ Гц, 1.86H), 7.62–7.94 (м, 5.02H), 8.19–8.27 (м, 1.01H), 8.28–8.36 (м, 0.86H), 9.29–9.37 (м, 0.5H), 9.39–9.46 (м, 0.43H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 14.1, 34.0, 34.7, 36.4, 38.3, 63.3, 94.7, 95.3, 109.3, 109.4, 110.9, 112.9, 119.1, 119.2, 122.3, 122.5, 125.2, 125.3, 127.8, 128.1, 128.5, 128.7, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 129.7, 129.8, 129.9, 131.1, 131.6, 132.1, 140.1, 140.2, 140.5, 141.5, 142.2, 142.4, 150.4, 150.6, 150.7, 152.3, 169.1, 169.3$. HPLC данные: (*R,S*) 98%/(*R,R*) 96% *ee* (Chiralpak AD-H, н-гексан /*i*-PrOH = 80:20; поток: 0.8 мл/мин, λ = 254 нм, (*R,S*): $t_{\text{minor}} = 11.53$ мин, $t_{\text{major}} = 12.65$ мин. (*R,R*): $t_{\text{minor}} = 14.62$ мин, $t_{\text{major}} = 21.06$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{29}H_{22}N_3O_4$: 476.1605; найдено: 476.1615.

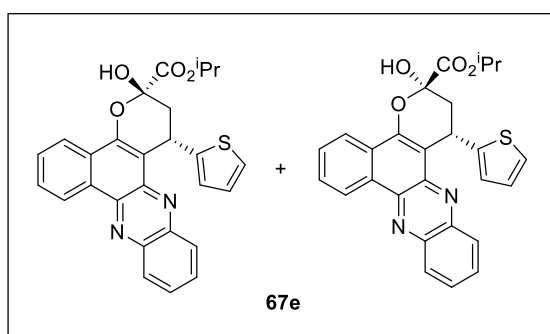
(1*R*,3*S*)-Изопропил-3-Гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[а]пирано[2,3-с]феназин-3-карбоксилат (67d, *R,S/R,R* = 1.5:1).



Выход 93% (79 мг). Жёлтый порошок, т.пл. = 246–248 °С. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР, HPLC представлены для диастереомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.11–1.54 (м, 6H), 2.57–2.79 (м, 1.43H), 3.07 (дд, J = 7.6, 13.9

Гц, 0.48H), 4.52 (с, 0.57H), 4.75 (уш с, 0.47H), 5.05–5.16 (м, 0.7H), 5.19–5.34 (м, 1.02H), 5.44 (д, J = 6.2 Гц, 0.45H), 7.34–7.58 (м, 4.31H), 7.62–7.78 (м, 2.45H), 7.79–7.90 (м, 1.86H), 7.96 (д, J = 8.4 Гц, 0.43H), 8.19–8.40 (м, 1.79H), 9.34–9.41 (м, 0.45H), 9.42–9.50 (м, 0.41H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 21.6, 33.7, 34.8, 36.1, 38.5, 71.4, 71.6, 84.1, 94.7, 95.4, 111.5, 113.4, 122.3, 122.5, 124.6, 124.7, 125.0, 125.1, 125.2, 125.3, 128.1, 128.4, 128.5, 128.9, 129.1, 129.3, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 131.1, 139.9, 140.2, 140.4, 141.6, 142.2, 142.5, 148.6, 150.8, 168.8. HPLC данные: (*R,S*) 95%/(*R,R*) 99% *ee* (Chiralpak AS-H, н-гексан/*i*-PrOH = 90:10; поток: 0.8 мл/мин, λ = 254 нм, (*R,R*): t_{major} = 17.74 мин, t_{minor} = 23.86 мин. (*R,S*): t_{major} = 21.0 мин, t_{minor} = 29.87 мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: 533.1683; найдено: 533.1674.

(1*S*,3*S*)-Изопропил-3-Гидрокси-1-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[а]пирано[2,3-с]феназин-3-карбоксилат (30e, *S,S/S,R* = 1.4:1).



Выход 95% (71 мг). Жёлтый порошок, т.пл. = 167–169 °С. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР, HPLC представлены для диастереомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.35–1.45 (м, 6H), 2.74–2.96 (м, 1.46H), 3.03 (дд, J = 6.6, 14.1 Гц, 0.62H), 4.58 (с, 0.61H), 4.84

(уш с, 0.25H), 5.17–5.33 (м, 1.06H), 5.44 (дд, $J = 7.9, 9.9$ Гц, 0.4H), 5.70 (д, $J = 5.4$ Гц, 0.58H), 6.76 (д, $J = 3.3$ Гц, 0.56H), 6.80–6.91 (м, 1.4H), 7.06 (д, $J = 4.8$ Гц, 0.35H), 7.13 (д, $J = 4.6$ Гц, 0.59H), 7.68–7.89 (м, 4H), 7.93–7.98 (м, 0.4H), 8.09–8.15 (м, 0.55H), 8.20–8.28 (м, 0.77H), 8.30–8.37 (м, 1.17H), 9.31–9.37 (м, 0.36H), 9.40–9.46 (м, 0.56H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 21.6, 28.9, 31.1, 35.4, 39.3, 71.1, 71.4, 95.0, 95.6, 112.3, 113.9, 122.4, 122.5, 122.6, 123.4, 124.4, 124.9, 125.1, 125.2, 126.2, 126.3, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 129.1, 129.3, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 131.0, 131.1, 139.9, 140.0, 140.5, 141.6, 142.3, 142.6, 142.7, 147.9, 149.5, 150.1, 168.6, 168.7$. HPLC данные: (*S,S*) 92%/(*S,R*) 94% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80:20; 0.8 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, (*R,S*): $t_{\text{minor}} = 13.06$ мин, $t_{\text{major}} = 14.25$ мин. (*R,R*): $t_{\text{minor}} = 16.02$ мин, $t_{\text{major}} = 23.61$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 471.1373; найдено: 471.1362.

4.2.8. К разделу 3.3.-3.4. Синтез соединений **55a**, **69**, **70-73**, **75-78**, **80**, **82**, **84**, **85-90**

Синтез **55a** (варфарина) в воде.

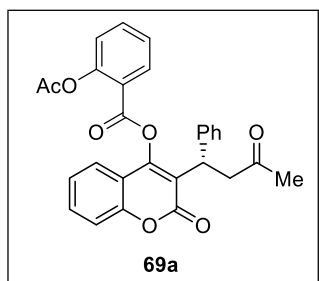
Смесь катализатора **XV** (18,8 мг, 0,06 ммоль), (*R*)-миндальной кислоты (18,2 мг, 0,12 ммоль), **53a** (97,2 мг, 0,6 ммоль), **54** (0,72 ммоль) в воде (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (4 × 5 мл). Объединенные органические слои упаривали (15 Торр). Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент - *n*-гексан:EtOAc = 3:1–1:1) с получением чистого варфарина **55a**.

Синтез эфиров **69a-c**.

Смесь варфарина **55a** (0.154 г, 0.5 ммоль), соответствующей кислоты **68** (0.5 ммоль), ДЦК (0.11 г, 0.5 ммоль), ДМАП (кат.) в дихлорметане (0.5 мл) перемешивали 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дихлорметаном (3 × 5 мл). Объединенные органические фазы упаривали и

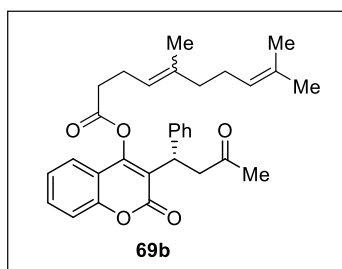
очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирующая система: *n*-гексан/EtOAc, 4:1-2:1) с образованием эфиров **69**.

(S)-2-оксо-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2H-хромен-4-ил 2-ацетоксибензоат (69a).



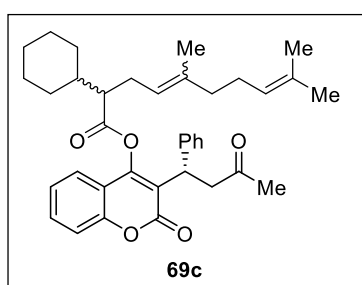
Выход 85%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.94$ (с, 3H), 2.05 (с, 3H), 2.06 – 2.16 (м, 1H), 2.69 – 3.00 (м, 1H), 3.82 – 4.06 (м, 1H), 7.05 – 7.54 (м, 11H), 7.67 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.85 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 22.1, 24.3, 34.9, 41.0, 103.0, 104.8, 115.1, 116.7, 123.1, 124.7, 126.7, 127.6, 128.8, 132.8, 143.3, 152.8, 157.7, 160.1, 168.9$.

(S)-2-оксо-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2H-хромен-4-ил 5,9-диметилдека-4,8-диеноат (69b).



Выход 86%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.39 - 1.66$ (м, 9H), 1.78 (м, 2H), 1.83 – 2.05 (м, 6H), 2.13 (м, 2H), 2.33 (м, 2H), 2.83 (м, 1H), 3.80 – 3.98 (м, 1H), 4.84 – 5.05 (м, 2H), 7.07 – 7.49 (м, 7H), 7.66 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.84 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 16.2, 17.8, 17.9, 23.4, 23.5, 24.2, 25.8, 25.9, 26.3, 26.5, 31.8, 35.1, 35.2, 41.2, 102.9, 102.9, 104.8, 115.1, 116.7, 122.4, 123.0, 123.2, 124.4, 124.6, 126.7, 127.5, 128.8, 131.1, 131.3, 132.8, 136.4, 136.5, 143.2, 152.7, 157.7, 160.0, 170.9$.

2-Оксо-3-((S)-3-оксо-1-фенилбутил)-2H-хромен-4-ил-2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеноат (69c).



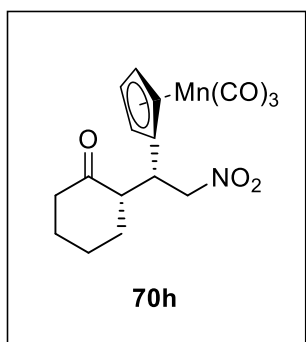
Выход 75%. Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (м, 6H), 1.43 – 2.28 (м, 21H), 2.30 – 2.53 (м, 1H), 2.54 – 2.69 (м, 1H), 2.70 – 2.90 (м, 1H), 3.11 – 3.50 (м, 1H), 3.51 – 3.93 (м, 1H), 4.76 – 4.90 (м, 1H),

5.02 – 5.21 (м, 1H), 5.24 – 5.43 (м, 1H), 7.07 – 7.69 (м, 9H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta = 16.3, 17.7, 17.8, 22.4, 23.5, 25.7, 26.2, 26.3, 26.4, 26.6, 27.0, 29.9, 30.3, 31.2, 31.4, 36.5, 36.5, 37.5, 39.8, 39.9, 40.0, 45.2, 52.0, 76.7, 77.1, 77.5, 109.9, 116.1, 116.6, 121.1, 121.2, 123.7, 124.0, 124.1, 126.7, 127.7, 127.8, 128.3, 131.6, 131.7, 138.2, 140.0, 152.5, 160.9, 171.8, 171.8, 206.1$.

Синтез соединений 70.

ТЭА (2.4 мкл, 0.017 ммоль, 35 мол.%) добавляли к раствору катализатора XVIII (5 мг, 0.005 ммоль, 10 мол.%) и нитростирола (0.05 ммоль) в ТГФ (100 мкл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Затем добавляли соответствующий кетон (0.20 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 24 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении (10 Торр). Остаток экстрагировали с диэтиловым эфиром (3 × 4 мл). Объединенные экстракты очищали флэш-хроматографией (EtOAc) с получением аддуктов 70. Аналитические данные для соединений 70a-g полностью согласуются с литературой [219-222].

(S)-2-((R)-1-(Цимантренил-3-ил)-2-нитроэтил)циклогексанон (70h).

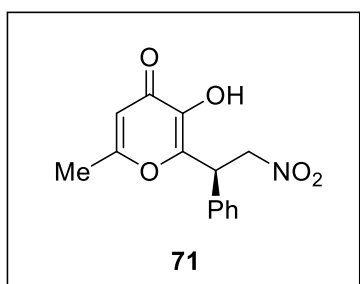


Выход 90%. Жёлтое масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -6.6$ (c 1, ДМСО). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.12 - 1.68$ (м, 3H), 1.74 – 1.90 (м, 1H), 1.89 – 2.03 (м, 2H), 2.20 – 2.29 (м, 1H), 2.32 – 2.47 (м, 1H), 2.62 – 2.82 (м, 1H), 3.71 (м, 1H), 4.60 – 4.90 (м, 3H), 4.93 – 5.08 (м, 2H), 5.14 – 5.39 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 24.6, 27.2, 30.1, 35.1, 41.9, 53.4, 77.6, 79.2, 85.6, 87.0, 103.2, 210.5, 225.2$. HPLC данные: син-(S,R) 90% ee (Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 90:10; 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, (R,S): $t_{\text{major}} = 15.3$ мин, $t_{\text{minor}} = 18.5$ мин.). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{MnNaO}_6^+$: 396.0250; найдено: 396.0249.

Синтез соединения 71.

Производное койевой кислоты (0.24 ммоль) и нитроолефин **57** (0.24 ммоль) добавляли к смеси катализатора **XXI** (1.0 мг, 0.0024 ммоль) и 96% этанола (0.4 мл) или воды (0.4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6–24 ч. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - EtOAc).

(R)-3-Гидрокси-6-метил-2-(2-нитро-1-фенилэтил)-4Н-пиран-4-он (71).

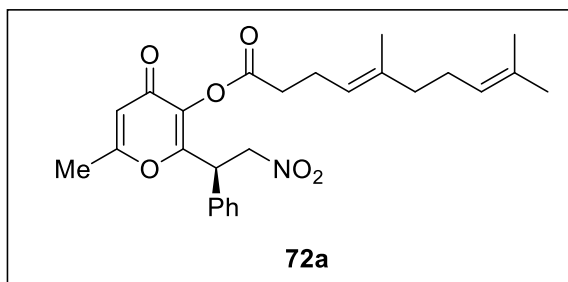


Выход 96% (26.50 мг). Коричневый порошок, т.пл.= 120-122 °С. $[\alpha]_D^{27} = +36.6$ (с 0.5, CHCl₃). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.30$ (с, 3H), 4.91 (дд, $J = 6.7, 13.4$ Гц, 1H), 5.05-5.27 (м, 2H), 6.24 (с, 1H), 7.28-7.48 (м, 5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 20.0, 29.2, 43.1, 75.5, 110.6, 127.8, 128.4, 129.2, 135.5, 142.6, 146.7, 160.4, 165.5, 174.6$. ИК (KBr), ν (см⁻¹): 3213, 2923, 1650, 1625, 1559, 1451, 1376, 1335, 1207, 952, 863, 769, 703 см⁻¹. HPLC данные: 95% ee (Chiralcel OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor}} = 44.5$ мин, $t_{\text{major}} = 21.7$ мин). HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ рассчитано для C₁₄H₁₄O₅N: 276.0866; найдено: 276.0870.

Синтез сложных эфиров 72.

ДМАП (кат.) добавляли к перемешиваемому раствору дициклогексилкарбодиимида (113.5 мг, 0.55 ммоль), **71** (137.5 мг, 0.5 ммоль) и кислоты (0,5 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч, затем промывали водой (2 × 5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении (15 Торр). Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент - *n*-гексан:EtOAc = от 2:1 до 1:1) с получением соответствующих соединений **72a,b**.

(R,E)-6-Метил-2-(2-нитро-1-фенилэтил)-4-оксо-4Н-пиран-3-ил-5,9-диметилдека-4,8-диеноат (72a).

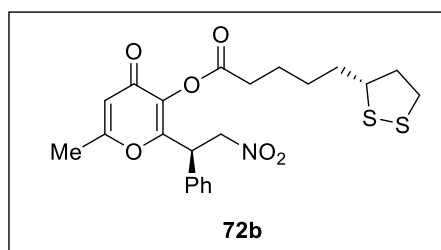


Выход 86% (195.0 мг). Бесцветное масло.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.62–1.73 (м, 9H), 2.02–2.10 (м, 4H), 2.31 (с, 3H), 2.42–2.47 (м, 2H), 2.60–2.67 (м, 2H), 4.86–5.22 (м, 5H), 6.21 (с, 1H), 7.26–7.28

(м, 2H), 7.37–7.39 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): δ = 16.1, 17.7, 19.5, 23.3, 25.7, 26.5, 26.6, 31.9, 33.8, 39.6, 42.5, 75.2, 114.5, 121.8, 122.6, 124.2, 127.7, 128.8, 129.4, 134.2, 137.2, 137.7, 156.3, 165.1, 169.6, 172.2. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_6$: 453.2151; найдено: 453.2155.

6-Метил-2-((R)-2-нитро-1-фенилэтил)-4-оксо-4H-пиран-3-ил-5-((R)-1,2-дителиан-3-ил)пентаноат (72b).



Выход 60% (139.0 мг). Бесцветное масло. ^1H ЯМР

(300 МГц, DMSO-d_6): δ = 1.52–1.61 (м, 2H), 1.79–1.70 (м, 4H), 1.89–2.00 (м, 1H), 2.31 (с, 3H), 2.43–2.53 (м, 1H), 2.59–2.64 (м, 2H), 3.08–3.24 (м, 2H),

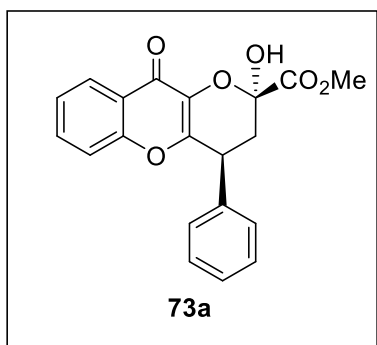
3.58–3.63 (м, 2H), 4.85–5.09 (м, 3H), 6.20 (с, 1H), 7.26–7.28 (м, 2H), 7.37–7.39 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): δ = 19.6, 24.4, 28.5, 33.3, 34.5, 38.5, 40.1, 42.5, 56.2, 75.2, 114.5, 127.6, 128.8, 129.4, 134.0, 156.2, 165.0, 169.6, 172.2. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}_2$: 463.1123; найдено: 463.1123.

Синтез продуктов 73a-d.

К раствору соответствующего хромона (0.123 ммоль) и кетозэфира (0.123 ммоль) в этаноле (0.4 мл) добавляли катализатор XXI (2 мол. %, 1.1 мг) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов. После упаривания растворителя при пониженном давлении продукт очищали

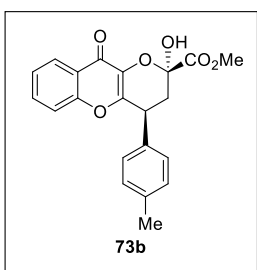
колоночной хроматографией (элюент - н-гексан:EtOAc = 3:1–2:1) с получением таутомерной смеси **73**.

Метил-(2*R*,4*S*)-2-гидрокси-10-оксо-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидропирано[3,2-*b*]хромен-2-карбоксилат (73a**).**



Выход 89% (41.0 мг). Бесцветные кристаллы, т.пл.= 120-122 °С. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР представлены для таутомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.46-2.66 (м, 1.88H), 3.62-3.70 (дд, J = 18.8, 6.3 Гц, 0.48H), 3.83 (с, 0.28H), 3.87 (с, 1.22H), 3.91 (с, 1.94H), 4.45-4.52 (м, 1.0H), 4.97-5.03 (м, 0.51H), 5.09 (с, 0.75H), 6.41 (с, 0.41H), 7.20-7.68 (м, 11.25H), 8.18-8.25 (дд, J = 20.4, 8.0 Гц, 1.37H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 37.5, 38.7, 39.9, 41.8, 53.1, 53.6, 94.1, 117.9, 118.1, 121.2, 123.5, 124.4, 124.6, 125.5, 125.9, 127.6, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 128.9, 129.0, 133.2, 133.3, 136.3, 137.8, 138.5, 139.0, 149.9, 150.6, 155.0, 155.5, 160.9, 168.9, 171.8, 172.8, 191.0. HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AS-H, н-гексан/*i*-PrOH=95:5; поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, t_{major} =24.7 мин, t_{minor} =52.7 мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6$: 375.0839; найдено: 375.0840.

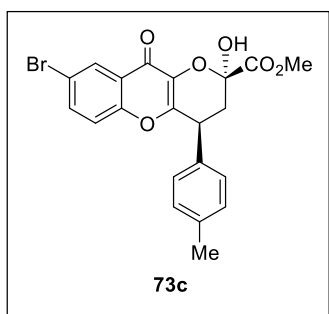
Метил-(2*R*,4*S*)-2-гидрокси-10-оксо-4-(*p*-толил)-2,3,4,10-тетрагидропирано[3,2-*b*]хромен-2-карбоксилат (73b**).**



Выход 91% (41.1 мг). Белый кристаллы, т.пл.= 94-96 °С. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР представлены для таутомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.32-2.64 (м, 6.23H), 3.60-3.69 (дд, J = 18.6, 6.5 Гц, 0.48H), 3.83 (с, 0.31H), 3.87 (с, 1.20H), 3.90 (с, 2.37H), 4.48-4.42 (м, 1.00H), 4.95-5.00 (т, J = 15.2 Гц, 0.70H), 6.41 (уш с, 0.36H), 7.14-7.68 (м, 9.89H), 8.18-8.27 (дд, J = 20.3, 7.9 Гц, 1.45H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 21.1, 37.5, 38.3, 39.5, 41.9, 53.6, 94.1,

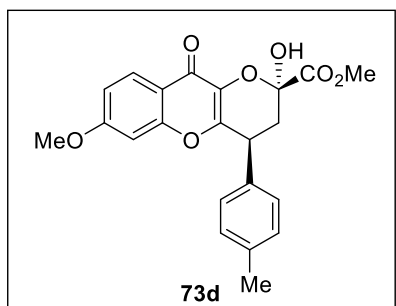
117.9, 118.1, 124.4, 124.6, 125.5, 125.9, 127.7, 128.2, 129.6, 133.1, 133.2, 135.4, 137.4, 150.2, 151.0, 155.0, 168.9, 171.9, 191.1. HPLC данные: 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{\text{minor}}=13.6$ мин, $t_{\text{major}}=16.2$ мин. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{18}O_6$: 367.1176; найдено: 367.1170.

Метил-(2*R*,4*S*)-8-бром-2-гидрокси-10-оксо-4-(*p*-толил)-2,3,4,10-тетрагидропирано[3,2-*b*]хромен-2-карбоксилат (73с).



Выход 89% (48.8 мг). Жёлтый порошок, т.пл.= 140-142 °С. Данные 1H и ^{13}C ЯМР представлены для татутомерной смеси. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ = 2.63-2.32 (м, 4.71H), 3.58-3.66 (дд, J = 18.6, 6.4 Гц, 0.55H), 3.86 (с, 1.38H), 3.88 (с, 1.83H), 4.40-4.47 (м, 0.66H), 4.52 (с, 0.33H), 4.93-4.98 (м, 1.00H), 6.41 (уш с, 0.44H), 7.11-7.39 (м, 5.96H), 7.61-7.73 (м, 1.45H), 7.92 (с, 0.24H), 8.31-8.36 (д, J = 16.2 Гц, 1.18H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ = 21.1, 38.1, 38.5, 41.7, 53.2, 61.4, 94.9, 96.6, 98.6, 117.4, 117.6, 121.2, 121.5, 125.0, 127.5, 127.9, 128.5, 128.7, 129.7, 129.8, 136.2, 136.5, 136.7, 137.0, 151.7, 153.4, 153.7, 153.7, 160.8, 169.1, 169.6, 169.8, 171.4, 191.5. HPLC данные: 91% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{\text{minor}}=14.8$ мин, $t_{\text{major}}=16.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{21}H_{17}BrO_6$: 445.0281; найдено: 445.0277.

Метил-(2*R*,4*S*)-2-гидрокси-7-метокси-10-оксо-4-(*p*-толил)-2,3,4,10-тетрагидропирано-[3,2-*b*]хромен-2-карбоксилат (73d).



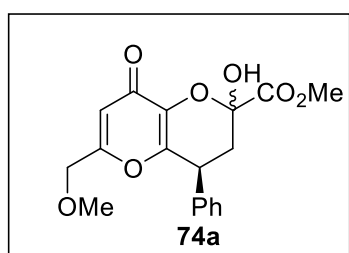
Выход 95% (45.2 мг). Бесцветный порошок, т.пл.= 110-112 °С. Данные 1H и ^{13}C ЯМР представлены для татутомерной смеси. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ = 2.31-2.59 (м, 5.95H), 3.60-3.68 (дд, J = 11.7, 7.0 Гц, 0.61H), 3.78 (с, 2.99H), 3.88 (с, 3.20H), 3.90 (с, 1.26H),

4.40-4.47 (м, 1.00H), 4.91-4.96 (м, 0.44H), 5.30 (с, 0.37H), 6.58 (уш с, 1.01H), 6.85-6.95 (м, 1.79H), 7.13-7.35 (м, 5.52H), 8.04-8.12 (дд, $J = 14.5, 8.9$ Гц, 1.40H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 21.0, 21.1, 37.8, 38.2, 39.5, 41.9, 53.1, 53.5, 55.8, 94.1, 99.7, 99.9, 114.4, 114.8, 117.4, 127.7, 128.2, 129.6, 129.7, 135.7, 136.1, 136.2, 137.3, 149.3, 150.2, 151.6, 156.8, 157.4, 163.8, 163.9, 169.0, 171.4, 172.3, 191.1$. HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{\text{minor}}=25.1$ мин, $t_{\text{major}}=32.9$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_7$: 387.1282; найдено: 387.1279.

Синтез соединений 74.

Производные коиевой кислоты (0.12 ммоль) и β,γ -ненасыщенный α -кетэфир (0.12 ммоль) добавляли к суспензии катализатора **XXII** (1 мг, 0.0012 ммоль) и DCM (0.1 мл). Реакционную смесь перемешивали 8 часов, растворитель упаривали при пониженном давлении (10 Torr). Остаток экстрагировали MeOH (2×4 мл) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с образованием соединений **74a,b**.

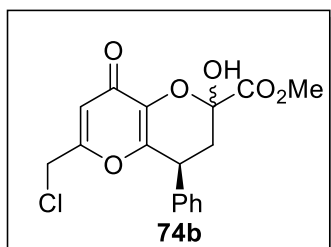
Methyl(4*S*)-2-hydroxy-6-(methoxymethyl)-8-oxo-4-phenyl-2,3,4,8-tetrahydropyrano[3,2-*b*]pyran-2-carboxylate (74a).



Выход 98%. Желтое масло. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР представлены для таутомерной смеси. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2.23 (м, 0.88H), 2.43 (м, 0.61H), 3.19 – 3.09 (с, 2H), 3.67-3.79 (м, 3H), 4.07 (с, 1.7H), 4.19 – 4.35 (м, 1.87H), 4.74 (с, 0.33H), 6.33-6.39(м, 1.18H), 7.30 (м, 5.14H), 7.50 (м, 0.36H), 7.78 - 7.83 (м, 0.32H), 8.10 (м, 0.94H), 9.17 (с, 0.87H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 37.8, 38.3, 41.7, 53.0, 58.4, 69.6, 69.9, 94.7, 111.4, 112.3, 113.2, 127.5, 127.7, 127.8, 128.4, 128.6, 129.1, 129.6, 139.2, 139.8, 140.1, 150.1, 163.3, 169.0, 172.1, 191.4$. HPLC данные: 97% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{\text{major}}=7.3$ мин, $t_{\text{minor}}=12.1$

мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{18}H_{19}O_7^+$: 347.1125; найдено: 347.1185.

Метил(4*S*)-6-(chloromethyl)-2-hydroxy-8-охо-4-phenyl-2,3,4,8-tetrahydropyrano[3,2-*b*]pyran-2-carboxylate (74b).

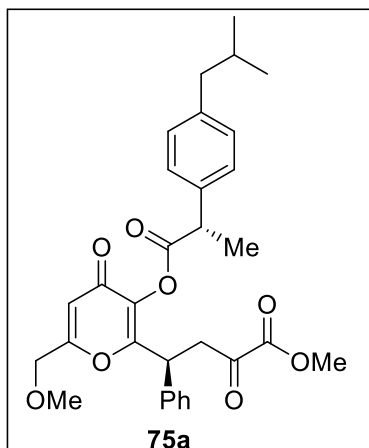


Выход 91%. Желтое масло. Данные 1H и ^{13}C ЯМР представлены для татутомерной смеси. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 2.08 (с, 0.72H), 2.22 (м, 0.66H), 3.73 (м, 3.07H), 4.47 (м, 0.93H), 4.67 (м, 1H), 6.55 (м, 1.17H), 7.30 (м, 5.00H), 8.15 (м, 0.81H), 9.27 (с, 0.59H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ = 14.5, 37.8, 38.4, 38.6, 41.5, 41.7, 41.9, 53.1, 94.8, 112.7, 113.7, 114.5, 126.8, 127.0, 127.4, 127.5, 127.7, 127.9, 128.1, 128.4, 128.6, 128.9, 129.1, 139.1, 140.0, 140.4, 140.5, 150.4, 161.0, 161.2, 168.9, 172.1, 191.2. HPLC данные: 94% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, t_{minor} =15.8 мин, t_{major} =23.0 мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{17}H_{16}ClO_6^+$: 351.0630; найдено: 351.0635.

Синтез эфиров 75.

ДМАП (кат) добавляли к перемешиваему раствору ДЦК (22.7 мг, 0.11 ммоль), (*S*)-74a или (*S*)-74b (0.1 ммоль) и соответствующей кислоты (0.1 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали 10 ч и промывали водой (2 × 1 мл). Органическую фазу отделяли и упаривали при пониженном давлении (10 Торр). Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/*EtOAc* 2 : 1) с выделением соответствующих эфиров 75 в виде бесцветных масел.

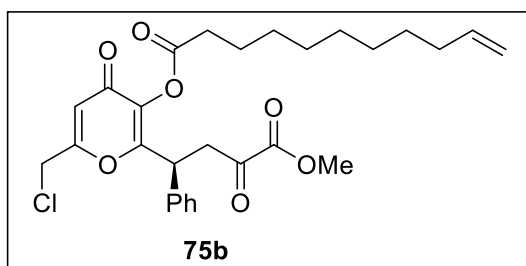
Methyl (S)-4-(3-(((S)-2-(4-isobutylphenyl)propanoyl)oxy)-6-(methoxymethyl)-4-охо-4H-pyran-2-yl)-2-охо-4-phenylbutanoate (75a).



Выход 81% (43.3 мг). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0.87 - 0.91 (м, 6H), 1.60 - 1.63 (д, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.83 - 1.92 (м, 1H), 2.51-2.48 (д, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.40 (с, 3H), 3.51-3.48 (м, 2H), 3.85 (с, 3H), 4.08-4.01 (м, 1H), 4.25 (с, 2H), 6.37 (с, 1H) 6.84 - 7.38 (м, 9H (Ar)). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 18.4, 22.3, 30.2, 33.6, 38.8, 41.3, 45.0, 53.0, 58.9, 70.0, 113.7, 127.0-129.7$ (Ar), 136.9, 137.4, 141.0, 159.6, 160.6, 163.6, 170.9,

172.3, 190.1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{Na}^+$ 557.2146; найдено: 557.214.

(S)-6-(chloromethyl)-2-(4-methoxy-3,4-dioxo-1-phenylbutyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl undec-10-enoate (75b).



Выход 85% (41.8 мг). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.34 (м, 12H) . 2.06 (м, 4H), 2.61 (м, 2H), 3.64 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.88 (м, 2H), 4.33 - 4.15 (м, 4H), 4.75 (м, 1H), 5.04 - 4.93 (м, 2H), 5.76- 5.91 (м, 1H), 6.42 (м,

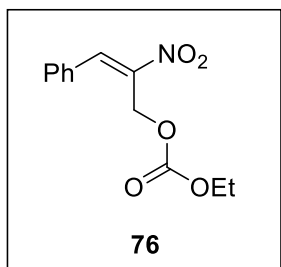
1H), 7.28 - 7.37 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 14.1, 24.7, 24.9, 25.6, 28.9, 29.0, 29.0, 29.1, 29.2, 29.6, 33.6, 33.7, 33.9, 39.1, 40.9, 41.7, 49.1, 53.2, 114.1, 115.0, 127.7, 128.1, 129.1, 137.3, 139.1, 159.7, 160.9, 169.9, 172.1, 190.3$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClO}_7\text{NH}_4^+$ 534.2254; найдено: 534.2243.

Синтез нитроаллилкарбоната 76.

К раствору нитроаллилового спирта (1.22 г, 6.8 ммоль) в дихлорметане (4.0 мл) добавляли ДМАП (1.22 г, 10.0 ммоль) и этилхлорформиат (0.7 мл, 10.0 ммоль) при 0 °С. После завершения (мониторинг по ТСХ) смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали водой (3 x 5 мл). Органические слои

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали (15 Торр). Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент - *n*-гексан:EtOAc = 5:1-2:1).

Этил (2-нитро-3-фенилаллил) карбонат (76).

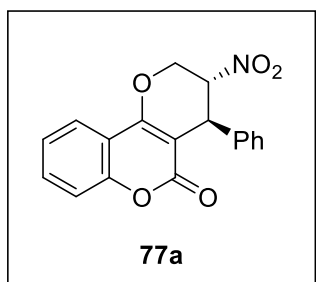


Выход 85% (1.46 г). Жёлтый порошок, т.пл.= 66-68 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.37 (т, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.29 (кв, *J* = 7.1, 14.3 Гц, 2H), 5.30 (с, 2H), 7.52 (с, 5H), 8.40 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 14.2, 60.6, 64.8, 129.3, 130.1, 130.8, 131.4, 140.6, 144.7, 154.5. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ рассчитано для C₁₂H₁₄NO₅: 252.0866; найдено: 252.0859.

Синтез соединений 77а-г'.

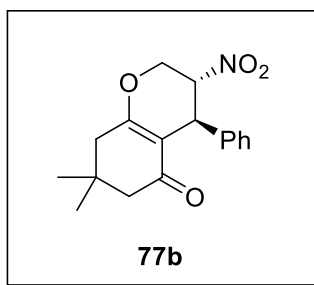
Смесь органокатализатора **XXIII** (1.22 мг, 0.0025 ммоль, 5 мол.%), карбоната **76** (0.05 ммоль) и циклического енола (0.05 ммоль) в дихлорметане (0.1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3–5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат), получая продукт **77а-г'**.

3-Нитро-4-фенил-3,4-дигидропирано[3,2-с]хромен-5(2H)-он (77а).



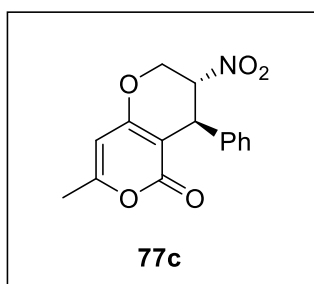
Выход 92% (14.9 мг). Белый порошок, т.пл.= 58–60 °С. [α]²⁰_D = + 98.4 (с 0.1, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 4.37 (дд, *J* = 12.8, 1.5 Гц, 1H), 4.83 (уш с, 1H), 5.10 (дт, *J* = 13.3 Гц, 1H), 5.42 (д, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.31-7.48 (м, 7H), 7.71 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.85 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 28.0, 64.1, 82.4, 99.8, 114.6, 117.0, 123.1, 125.0, 128.0, 128.9, 129.3, 133.2, 139.7, 152.5, 159.8, 161.0. HPLC данные: *dr* (анти/син) 25/1, 70% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 1.0 мл/мин, λ= 254 нм, *t*_{minor} = 8.9 мин, *t*_{major} = 14.6 мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₄NO₅: 324.0866; найдено: 324.0862.

7,7-Диметил-3-нитро-4-фенил-3,4,7,8-тетрагидро-2H-хромен-5(6H)-он (77b).



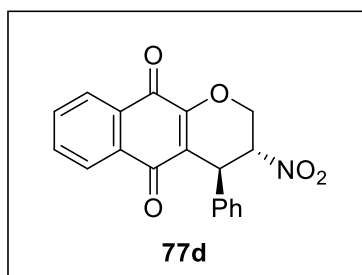
Выход 96% (14.4 мг). Жёлтое масло. $[\alpha]^{20}_D = +43.1$ (с 0.1, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 0.96$ (с, 3H), 1.09 (с, 3H), 2.12 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 2.31 (т, $J = 21.2$ Гц, 2H), 2.62 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H), 4.03 (дд, $J = 11.9$ Гц, 1H), 4.63 (уш с, 1H), 4.77 (дт, $J = 13.3$ Гц, 1H), 5.18 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.32 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 26.9, 29.3, 32.6, 36.3, 41.6, 50.5, 63.4, 82.7, 108.3, 127.6, 128.6, 129.1, 140.9, 169.8, 196.0$. HPLC данные: *dr* (анти/син) 25/1, 94% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 254$ нм, $t_{\text{minor}} = 25.5$ мин, $t_{\text{major}} = 30.1$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: 302.1387; найдено: 302.1380.

7-Метил-3-нитро-4-фенил-3,4-дигидропирано[4,3-*b*]пиран-5(2H)-он (77с).



Выход 94% (13.5 мг). Жёлтое масло. $[\alpha]^{20}_D = +71.7$ (с 0.1, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.27$ (с, 3H), 4.23 (д, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.77-4.91 (м, 3H), 5.91 (с, 1H), 7.17-7.39 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 19.7, 37.5, 63.4, 82.4, 96.4, 99.6, 128.0, 128.7, 129.3, 139.8, 162.5, 164.7$. HPLC данные: *dr* (анти/син) 20/1, 86% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 12.7$ мин, $t_{\text{major}} = 17.8$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_5$: 288.0866; найдено: 288.0857.

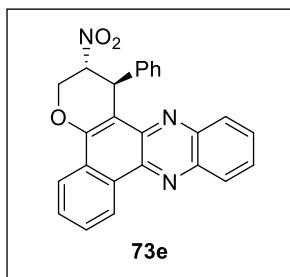
3-Нитро-4-фенил-3,4-дигидро-2H-бензо[*g*]хромен-5,10-дион (77d).



Выход 95% (15.8 мг). Белый порошок, т.пл. > 230 °C. $[\alpha]^{20}_D = +102.6$ (с 0.1, DMSO). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 4.22$ (дт, $J = 14.2$ Гц, 1H), 5.00 (м, 2H), 5.35 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H), 7.40 (м, 6H), 7.88 (м, 3H), 8.06 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 37.2, 63.7, 82.1, 118.8, 126.3, 126.5, 128.0, 129.0, 129.3, 131.2, 131.7, 134.3, 135.0, 140.1, 155.3, 178.4, 182.9$. HPLC данные: *dr* (анти/син) 20/1, 99% *ee* (Chiralpak OJ-H, *n*-

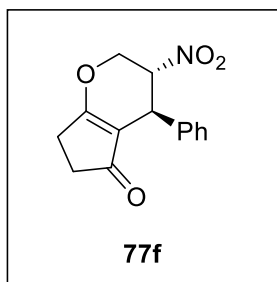
гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 5.9$ мин, $t_{\text{major}} = 10.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{14}NO_5$: 336.0866; найдено: 336.0861.

2-Нитро-1-фенил-2,3-дигидро-1Н-бензо[а]пирано[2,3-с]феназин (77e).



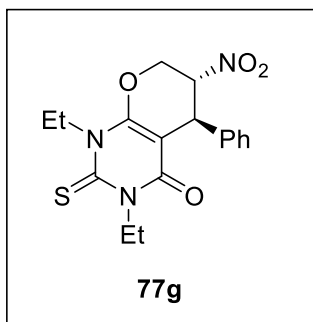
Выход 84% (17.2 мг). Красный порошок, т.пл. > 230 °С. $[\alpha]_D^{20} = +92.5$ (с 0.1, DMSO). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 3.96-4.03$ (м, 1H), 5.26-5.35 (м, 2H), 5.75 (с, 1H), 7.25-7.40 (м, 5H), 7.53-7.58 (м, 1H), 7.75-7.92 (м, 4H), 8.08-8.18 (м, 2H), 8.89-8.91 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 42.7, 80.7, 103.4, 114.5, 125.1, 125.3, 127.9, 128.6, 129.4, 130.8, 131.5, 131.6, 131.6, 132.0, 132.3, 132.58, 134.6, 135.3, 140.9, 145.3, 177.9$. HPLC данные: *dr* (анти/син) 25/1, 90% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major}} = 12.3$ мин, $t_{\text{minor}} = 87.9$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{25}H_{18}N_3O_3$: 408.1343; найдено: 408.1333.

3-Нитро-4-фенил-3,4,6,7-тетрагидроциклопета[б]пиран-5(2H)-он (77f).



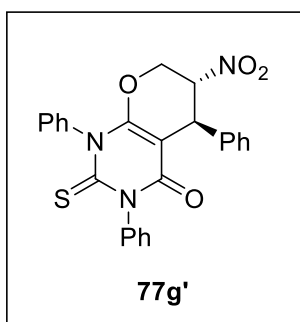
Выход 96% (12.4 мг). Жёлтое масло. $[\alpha]_D^{20} = +56.2$ (с 0.1, $CHCl_3$). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 2.41$ (м, 2H), 2.70 (м, 2H), 4.20 (дд, $J = 13.3, 1.8$ Гц, 1H), 4.48 (уш с, 1H), 4.95 (дт, $J = 13.4$ Гц, 1H), 5.23 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.35 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 26.3, 33.6, 36.8, 65.5, 82.8, 112.8, 127.9, 128.8, 129.2, 139.3, 184.0, 202.1$. HPLC данные: *dr* (анти/син) 10/1, 65% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 17.1$ мин, $t_{\text{major}} = 28.9$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{14}H_{13}NO_4^+$: 260.0917; найдено: 260.0922.

1,3-Диэтил-6-нитро-5-фенил-2-тиоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пирано[2,3-d]пиримидин-4(5H)-он (77g).



Выход 87% (15.7 мг). Жёлтое масло. $[\alpha]^{20}_D = +78.0$ (с 0.1, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.36 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 4.33-4.38 (м, 1H), 4.43-4.78 (м, 5H), 4.96 (с, 1H), 5.04-5.08 (м, 1H), 7.24-7.43 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 11.5, 12.7, 38.6, 43.7, 44.3, 64.1, 81.8, 89.7, 127.6, 128.3, 128.6, 129.0, 129.5, 138.9, 155.3, 159.4, 175.5$. HPLC данные: *dr* (анти/син) 10/1, 91% *ee* (Chiralpak IB-H, *n*-гексан/DCM = 60/40, поток: 0.7 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 10.1$ мин, $t_{\text{major}} = 14.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+$: 362.1130; найдено: 362.1123.

6-Нитро-1,3,5-трифенил-2-тиоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пирано[2,3-d]пиримидин-4(5H)-он (77g').

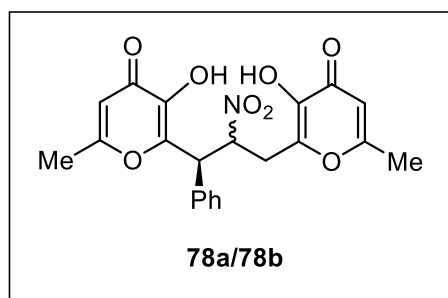


Выход 80% (18.3 мг). Белый порошок, т.пл. = 57 –59 °С. $[\alpha]^{20}_D = +201.0$ (с 0.1, DMSO). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 4.22$ (м, 1H), 4.82-4.88 (м, 2H), 5.28 (с, 1H), 7.12-7.62 (м, 15H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 38.0, 65.2, 82.0, 90.5, 128.0, 128.4, 128.8, 129.2, 129.3, 129.5, 129.6, 129.8, 138.6, 140.0, 140.5, 156.6, 160.4, 178.0$. HPLC данные: *dr* (анти/син) 20/1, 91% *ee* (Chiralpak IB-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70/30, поток: 0.6 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major}} = 10.6$ мин, $t_{\text{minor}} = 12.7$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$: 458.1130; найдено: 458.1169.

Синтез соединений 78-80.

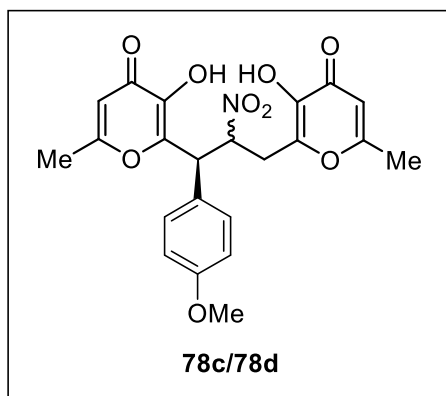
Смесь органокатализатора XXIII (1.94 мг, 0.004 ммоль), производного койевой кислоты (0.16 ммоль) и 2-нитроаллилкарбоната 72 (0.08 ммоль) в дихлорэтане (0,2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3–12 ч (мониторинг по ТСХ). Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, затем остаток промывали смесью *n*-гексан:диэтиловый эфир = 7:3 (3×2 мл) с получением продуктов 78.

6,6'-((1*R*)-2-Нитро-1-фенилпропан-1,3-диил)бис(5-гидрокси-2-метил-4Н-пиран-4-оны) 78a/78b.



Выход 96 % (47 мг). Светложелтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 2.12-2.26$ (м, 6H), 2.89-3.25 (м, 1H), 3.37- 3.53 (м, 1H), 4.83 (д, $J = 11.5$ Гц, 0.6H), 4.96 (д, $J = 11.3$ Гц, 0.4H), 5.72-5.88 (м, 1H), 6.11-6.26 (м, 2 H), 7.25-7.59 (м, 5H), 8.90-9.59 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 19.4, 19.5, 31.1, 32.4, 47.1, 85.5, 86.3, 111.7, 111.8, 111.9, 128.4-129.6$ (5C), 130.1, 135.5, 136.1, 142.0, 142.3, 142.5, 143.0, 143.1, 144.8, 145.1, 145.7, 147.3, 164.8, 165.0, 165.1, 173.9. HPLC данные: 94% *ee* для **78a**, 96% *ee* для **78b** (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{R1(\text{major})}=12.0$ мин, $t_{R2(\text{minor})}=17.9$ мин, $t_{R2(\text{major})}=18.5$ мин, $t_{R1(\text{minor})}=34.1$ мин). HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_8]^+$: 414.1183; найдено: 414.1166.

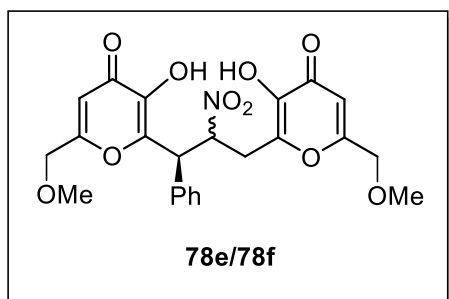
6,6'-((1*R*)-1-(4-метоксифенил)-2-нитропропан-1,3-диил)бис(5-гидрокси-2-метил-4Н-пиран-4-оны) (78c/78d).



Выход 96 % (34 мг). Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 2.10-2.33$ (м, 6H), 2.93-3.45 (м, 2H), 3.72-3.82 (м, 3H), 4.77 (д, $J = 11.3$ Гц, 0.62H), 4.98 (д, $J = 11.1$ Гц, 0.38H), 5.63-5.83 (м, 1H), 6.05-6.31 (м, 2H), 6.88-6.94 (м, 2H), 7.31-7.45 (м, 2H), 8.94-9.54 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 18.9, 19.3, 19.6, 20.0, 31.3, 32.3, 46.0, 46.1, 46.2, 46.8, 47.1, 47.2, 55.4, 55.7, 55.8, 85.9, 86.3, 86.7, 87.0, 87.1, 111.2, 111.6, 112.0, 112.2, 114.8, 114.9, 127.2, 127.9, 129.5, 129.8, 130.1, 130.4, 141.8, 142.3, 143.0, 143.1, 144.9, 145.2, 146.2, 147.7, 159.5, 164.9, 165.1, 173.5, 173.7$. HPLC данные: 94% *ee* для **78c**, 90% *ee* для **78d** (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=80:20; поток: 1.0 мл/мин, λ

=220 нм, $t_{R1(\text{major})}=11.5$ мин, $t_{R2(\text{minor})}=13.7$ мин, $t_{R2(\text{major})}=19.8$ мин, $t_{R1(\text{minor})}=29.2$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{22}H_{22}NO_9$: 444.1289; найдено: 444.1263.

6,6'-((1R)-2-нитро-1-фенилпропан-1,3-диил)бис(5-гидрокси-2-(метоксиметил)-4Н-пиран-4-оны) (76a/76b).

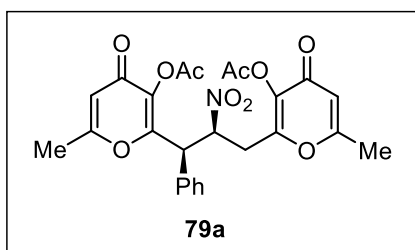


Выход 90% (34 мг). Коричневый порошок, т.пл.= 89–91 °С. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 3.49–2.96 (м, 8H), 4.19–4.39 (м, 4H), 4.88 (д, $J=11.6$ Гц, 0.6H), 5.01 (д, $J = 11.1$ Гц, 0.4H), 5.68–5.82 (м, 1H), 6.28–6.33 (м, 2H), 7.33–7.54 (м, 5H), 9.22 (с, 0.4H), 9.43 (уш с, 0.6H), 9.47 (уш с, 0.4H), 9.68 (с, 0.6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 31.3, 31.9, 47.1, 47.2, 58.2, 58.6, 58.7, 69.6, 69.7, 69.8, 83.6, 85.3, 86.4, 111.2, 111.5, 111.6, 111.7, 128.4–129.1 (5C), 129.4, 135.3, 135.9, 142.7, 143.1, 143.6, 143.7, 145.4, 145.6, 146.1, 147.8, 163.5, 163.6, 163.8, 164.0, 173.3, 173.4, 173.6, 173.7. HPLC данные: 87% *ee* для **78e**, 97% *ee* для **78f** (Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{R1(\text{minor})}=19.1$ мин, $t_{R2(\text{minor})}=24.9$ мин, $t_{R2(\text{major})}=37.4$ мин, $t_{R1(\text{major})}=65.4$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{24}NO_{10}^+$: 474.1395; найдено: 474.1382.

Синтез ацетатов 79.

Смесь диастереомерных аддуктов **78** (~60:40) (1.21 ммоль), уксусного ангидрида (5.0 мл) и Pd/C (5%) (10% мас.) перемешивали в течение 1 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл). Гетерогенный катализатор отфильтровывали. Органический раствор промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (3×5 мл) и упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением чистых диастереомеров **79**.

6,6'-((1*R*,2*S*)-2-Нитро-1-фенилпропан-1,3-диил)бис(5-ацетил-2-метил-4Н-пиран-4-он) (79а).

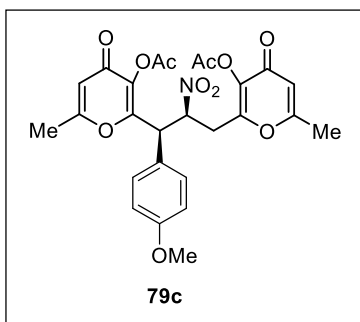


Выход 43% (259 мг). Жёлтый порошок, т.пл.= 101-103 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2.23 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 2.47 (с, 3H), 3.12 (дд, *J* = 15.9, 3.1, 1H), 3.35 (дд, *J* = 16.0, 9.0 Гц, 1H), 4.61 (д, *J* = 11.4 Гц, 1H), 5.48-5.56 (м, 1H), 6.20 (д, *J* = 2.1 Гц, 2H), 7.32-7.38 (м, 5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 19.4, 19.6, 20.1, 20.4, 29.7, 31.6, 48.1, 85.5, 114.3, 114.6, 128.1, 129.3, 129.4, 132.7, 138.0, 138.5, 154.7, 154.9, 165.5, 165.7, 167.6, 167.7, 171.8, 172.2. HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, λ=220 нм, *t*_{R(major)}=36.2 мин, *t*_{R(minor)}=69.3 мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₂₅H₂₃NO₁₀⁺: 497.1322; найдено: 497.1317.

6,6'-((1*R*,2*R*)-2-Нитро-1-фенилпропан-1,3-диил)бис(5-ацетил-2-метил-4Н-пиран-4-он) (79b).

Выход 30% (180 мг). Жёлтый порошок, т.пл.= 96-98 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2.15 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 2.26 (с, 3H), 2.35 (с, 3H), 2.88 (дд, *J* = 15.4, 3.0 Гц, 1H), 3.15 (дд, *J* = 15.9, 8.9, 1H), 4.68 (д, *J* = 11.4 Гц, 1H), 5.58-5.49 (м, 1H), 6.17 (с, 2H), 7.42-7.36 (м, 5H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 19.4, 19.7, 20.2, 20.5, 29.9, 31.9, 48.2, 85.6, 114.6, 114.9, 128.3, 129.8, 129.9, 132.8, 138.1, 138.5, 154.8, 155.0, 165.3, 165.7, 167.8, 167.9, 171.6, 172.0. HPLC данные: 94% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, *t*_{R(major)}=42.9 мин, *t*_{R(minor)}=86.9 мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₂₅H₂₃NO₁₀⁺: 497.1322; найдено: 497.1319.

6,6'-((1*R*,2*S*)-1-(4-метоксифенил)-2-нитропропан-1,3-диил)бис(5-ацетокси-2-метил-4Н-пиран-4-он) (79с).

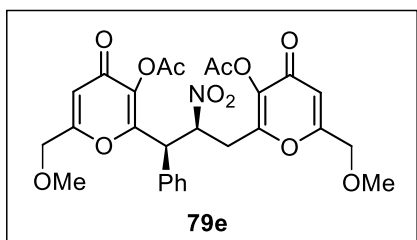


Выход 52% (332 мг). Красный порошок, т.пл.= 92-94 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.22-2.33 (м, 9H), 2.46 (с, 3H), 3.08 (дд, J = 15.4, 3.2 Гц, 1H), 3.33 (дд, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 3.78 (с, 3H), 4.54 (д, J = 11.1 Гц, 1H), 5.40-5.50 (м, 1H), 6.17 (с, 2 H, CH), 6.88-6.85 (м, 2 H, Ar), 7.20-7.26 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 20.7, 20.9, 21.1, 31.8, 51.1, 55.1, 85.3, 114.5, 114.9, 126.3, 129.3, 131.3, 138.4, 139.2, 155.0, 155.2, 165.2, 165.3, 168.2, 173.9, 174.1. HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, $t_{\text{R}(\text{minor})}$ = 25.1 мин, $t_{\text{R}(\text{major})}$ = 32.9 мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_{11}^+$: 528.1500; найдено: 528.1521.

6,6'-((1*R*,2*R*)-1-(4-метоксифенил)-2-нитропропан-1,3-диил)бис(5-ацетокси-2-метил-4*H*-пиран-4-он) (79d).

Выход 34% (217 мг). Красный порошок, т.пл.= 91-93 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.18-2.20 (м, 6H), 2.35-2.32 (м, 6H), 2.90 (дд, J = 15.0, 3.3, 1H), 3.14 (дд, J = 14.9, 8.7 Гц, 1H), 3.80 (с, 3H), 4.62 (д, J = 11.2 Гц, 1H), 5.49-5.64 (м, 1H), 6.19 (с, 2H), 6.90-6.93 (м, 2H), 7.23-7.28 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 19.0, 19.3, 20.1, 31.4, 50.0, 56.1, 87.4, 114.7, 114.9, 130.1, 131.1, 132.5, 138.5, 139.3, 153.9, 154.1, 164.8, 165.2, 168.4, 173.9, 174.9. HPLC данные: 90% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, $t_{\text{R}(\text{minor})}$ = 12.3 мин, $t_{\text{R}(\text{major})}$ = 15.4 мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_{11}^+$: 528.1500; найдено: 528.1516.

6,6'-((1*R*,2*S*)-2-Нитро-1-фенилпропан-1,3-диил)бис(5-ацетил-2-метокси-4*H*-пиран-4-он) (79e).



Выход 49% (330 мг). Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 2.15 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 3.21 (дд, J = 15.0, 3.2 Гц, 1H), 3.38 (с, 6H), 3.52 (дд, J =

15.0, 9.0 Гц, 1H), 4.17 (с, 4H), 4.81 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 5.63-5.73 (м, 1H), 6.22 (с, 2H), 7.17-7.41 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 20.2, 20.6, 31.8, 32.2, 47.1, 58.9, 68.9, 86.8, 110.0, 110.4, 127.2-129.2$ (2С), 135.6, 144.4, 144.8, 146.9, 147.5, 164.0, 164.3, 170.2, 170.6, 173.4, 173.7. HPLC данные: 85% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{R}(\text{minor})} = 15.2$ мин, $t_{\text{R}(\text{major})} = 19.9$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_{12}$: 557.5028; найдено: 557.5021.

6,6'-((1*R*,2*R*)-2-Нитро-1-фенилпропан-1,3-диил)бис(5-ацетил-2-метокси-4Н-пиран-4-он) (79f).

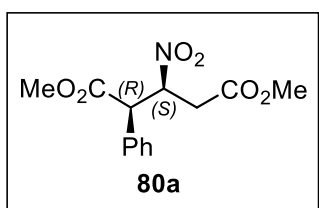
Выход 39 % (263 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.24$ (с, 3H), 2.46 (с, 3H), 3.00 (дд, $J = 15.4, 3.0$, 1H), 3.42 (дд, $J = 15.1, 9.3$ Гц, 1H), 4.27 (с, 4H), 4.95 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H), 5.72-5.63 (м, 1H), 6.33 (с, 2H), 7.35-7.54 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 18.8, 19.2, 29.7, 30.1, 47.0, 57.8, 70.2, 86.0, 110.8, 128.1, 129.4, 134.1, 143.3, 144.1, 146.8, 146.9, 162.2, 162.7, 168.7, 168.9, 172.5, 172.9$. HPLC данные: 95% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{R}(\text{minor})} = 19.7$ мин, $t_{\text{R}(\text{major})} = 29.5$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_{12}^+$: 557.5028; найдено: 557.5023.

Синтез эфиров 80.

Диастереомеры **79** (0.36 ммоль) растворяли в смеси CH_3CN (4.0 мл), CCl_4 (4.0 мл) и H_2O (5 мл). Затем к раствору одной порцией добавляли NaIO_4 (2.79 г, 13.1 ммоль). После 10-минутного перемешивания к реакционной смеси добавляли $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (15.1 мг, 0.06 ммоль), которую далее перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. Неорганические компоненты отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали диэтиловым эфиром (3×5 мл). Объединенные органические слои разбавляли диэтиловым эфиром (10 мл) и упаривали при пониженном давлении. К остатку последовательно добавляли метанол (8.0 мл) и тионилхлорид (0.5 мл). Полученный раствор

перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 ч (мониторинг реакции осуществляли по ТСХ) и концентрировали при пониженном давлении (15 Торр). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент - *n*-гексан:EtOAc = 5:1).

(2*R*,3*S*)-Диметил-3-нитро-2-фенилпентандиоат (80a).



Выход 53% (53.7 мг). Бесцветный порошок, т.пл.= 45-47 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2.85-2.92 (м, 1H), 3.34 (дд, *J* = 17.3, 10.1 Гц, 1H), 3.64-3.74 (м, 6H), 4.28 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H), 5.40-5.47 (м, 1H), 7.17-7.37 (м, 5H). HPLC данные: 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, λ =220 нм, *t*_{R(minor)}=7.2 мин, *t*_{R1(major)}=20.4 мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₃H₁₆NO₆⁺: 282.0972; найдено: 282.0991.

(2*R*,3*R*)-Диметил-3-нитро-2-фенилпентандиоат (80b).

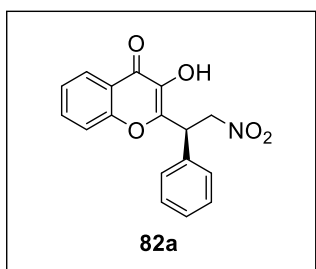
Выход 50% (50.6 мг). Бесцветный порошок, т.пл.= 37-39 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2.79-2.95 (м, 1H), 3.34 (дд, *J* = 17.4, 10.3 Гц, 1H), 3.57-3.80 (м, 6H), 4.28 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H), 5.36-5.59 (м, 1H), 7.21-7.45 (м, 5H). HPLC данные: 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90:10; поток: 1.0 мл/мин, λ =220 нм, *t*_{R(minor)}=57.0 мин, *t*_{R1(major)}=70.4 мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₃H₁₆NO₆⁺: 282.0972; найдено: 282.0986.

Синтез соединений 82a-h.

Катализатор **XXI** или *ent*- **XXI** (2 мол. %, 1.1 мг) добавляли к раствору соответствующего хромона **81** (0.123 ммоль) и нитроолефина **57** (0.123 ммоль) в этаноле (0.2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь разбавляли водой, осадок фильтровали и промывали холодным этанолом (2 × 2 мл) с получением чистого соединения **82**. В случае, когда соединение не выпадало в осадок при

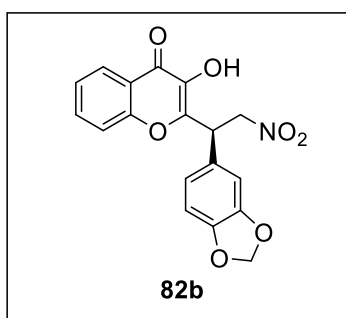
разбавлении водой, растворитель упаривали при пониженном давлении (15 Торр) и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: *n*-гексан:EtOAc = 2:1–1:1).

(*R*)-3-Гидрокси-2-(2-нитро-1-фенилэтил)-4H-хромен-4-он (82a).



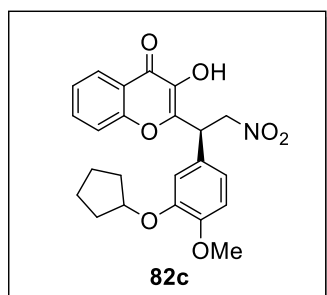
Выход 97% (37.1 мг). Бесцветный порошок, т.пл.= 145–147 °С. $[\alpha]_D^{25} = + 50.1$ (*c* 1.2, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 5.00-5.05$ (м, 1H), 5.26–5.40 (м, 2H), 6.56 (с, 1H), 7.34–7.54 (м, 7H), 7.67–7.72 (м, 1H), 8.21–8.24 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 43.4, 75.3, 118.2, 121.2, 124.9, 125.7, 127.9, 128.6, 129.4, 133.7, 135.4, 138.4, 147.0, 155.5, 172.9$. HPLC данные: 94% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 16.6$ мин, $t_{\text{major}} = 23.2$ мин). HRMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₃NO₅⁺: 312.0866; найдено: 312.0863.

(*R*)-2-(1-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-нитроэтил)-3-гидрокси-4H-хромен-4-он (82b).



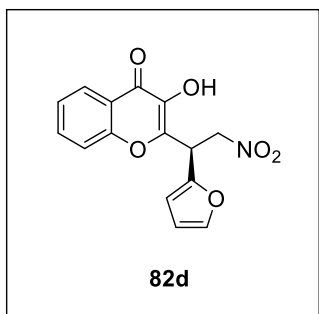
Выход 92% (40.2 мг). Жёлтое масло. $[\alpha]_D^{25} = + 42.1$ (*c* 1.2, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 4.97-5.03$ (дд, *J* = 6.0, 12.4 Гц, 1H), 5.19–5.33 (м, 2H), 5.95–5.96 (д, *J* = 1.8 Гц, 2H), 6.78–6.96 (м, 4H), 6.38–7.43 (т, *J* = 14.5 Гц, 1H), 7.50–7.53 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.67–7.71 (т, *J* = 15.5 Гц, 1H), 8.21–8.23 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 43.1, 75.5, 101.4, 101.7, 108.9, 118.1, 121.3, 121.5, 124.9, 125.7, 128.9, 133.7, 138.3, 147.3, 147.8, 148.3, 155.4, 172.9$. HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}} = 17.8$ мин, $t_{\text{major}} = 26.1$ мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₃NO₇⁺: 356.0765; найдено: 356.0764.

(R)-2-(1-(3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил)-2-нитроэтил)-3-гидрокси-4Н-хромен-4-он (82c).

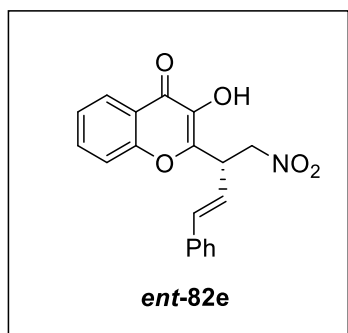


Выход 94% (49.1 мг). Бесцветный порошок, т. пл. = 127–130 °С. $[\alpha]_D^{25} = +16.4$ (*c* 1.9, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.54\text{--}1.72$ (м, 2H), 1.74–2.01 (м, 6H), 3.83 (с, 3H), 4.77 (уш с, 1H), 4.97–5.04 (м, 1H), 5.17–5.36 (м, 2H), 6.48 (уш с, 1H), 6.83–6.86 (д, *J* = 6.1 Гц, 1H), 6.95–7.00 (м, 2H), 7.42–7.53 (м, 2H), 7.68–7.73 (т, *J* = 15.1 Гц, 1H), 8.22–8.24 (м, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 24.0, 32.7, 43.1, 56.1, 75.5, 80.7, 112.5, 114.9, 118.0, 120.0, 121.2, 124.9, 125.7, 127.5, 133.7, 138.2, 147.4, 148.2, 150.3, 155.5, 172.9$. HPLC data: 92% *ee* (Chiralpak OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{major}}=12.8$ мин, $t_{\text{minor}}=18.6$ мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₂₃H₂₃NO₇⁺: 426.1547; найдено: 426.1543.

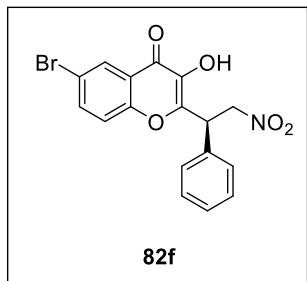
(S)-2-(1-(Фуран-2-ил)-2-нитроэтил)-3-гидрокси-4Н-хромен-4-он (82d).



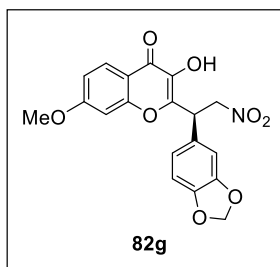
Выход 89% (33.1 мг). Белый порошок, т.пл. = 129–131 °С. $[\alpha]_D^{25} = -42.2$ (*c* 1.3, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 5.07\text{--}5.28$ (м, 2H), 5.49–5.44 (т, *J* = 14.6 Гц, 1H), 6.35–6.37 (д, *J* = 5.5 Гц, 2H), 7.53–7.42 (м, 3H), 6.64 (уш с, 1H), 7.68–7.73 (т, *J* = 15.3 Гц, 1H), 8.23–8.26 (д, *J* = 7.0 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 37.5, 73.4, 108.5, 110.8, 118.2, 121.3, 124.9, 125.7, 133.8, 138.7, 143.1, 144.5, 147.5, 155.6, 172.9$. HPLC данные: 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{\text{minor}}=12.4$ мин, $t_{\text{major}}=14.7$ мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₁NO₆⁺: 302.0659; найдено 302.0659.

(S)-3-Гидрокси-2-(1-нитро-4-фенилбут-3-ен-2-ил)-4Н-хромен-4-он (ent-82e).

Выход 65% (27.0 мг). Жёлтый порошок, т.пл.= 165-168 °С. $[\alpha]_D^{25} = -5.2$ (с 1.1, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 4.83-4.93$ (м, 2H), 5.04-5.09 (м, 1H), 6.32-6.40 (дд, $J = 7.7, 15.6$ Гц, 1H), 6.74-6.79 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.30-7.54 (м, 7H), 7.68-7.73 (т, $J = 15.1$ Гц, 1H), 8.24-8.27 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 41.1, 75.7, 118.8, 123.4, 125.2, 125.4, 126.5, 127.0, 128.2, 128.6, 128.9, 129.1, 129.5, 134.0, 134.1, 136.4, 139.2, 146.3, 148.9, 155.1, 172.1$. HPLC данные: >99% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_{\text{major}}=12.0$ мин, $t_{\text{minor}}=14.5$ мин). HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₅NO₅⁺: 338.1023; найдено: 338.1018.

(R)-6-Бromo-3-гидрокси-2-(2-нитро-1-фенилэтил)-4Н-хромен-4-он (82f).

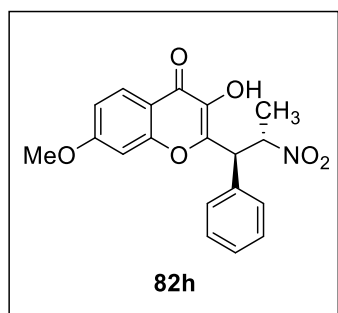
Выход 92% (44.1 мг). Белый порошок, т.пл.= 170-172 С. $[\alpha]_D^{25} = +66.2$ (с 1.1, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 4.97-5.03$ (м, 1H), 5.25-5.38 (м, 2H), 6.47 (уш с, 1H), 7.36-7.45 (м, 6H), 7.74-7.77 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 8.34 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 42.4, 75.6, 117.6, 121.4, 123.9, 127.3, 128.5, 129.4, 136.5, 139.1, 150.2, 153.8, 171.5$. HPLC данные: 91% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{minor}}=22.2$ мин, $t_{\text{major}}=31.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₂BrNO₅⁺: 389.9972; найдено: 389.9977.

(R)-2-(1-(Benzo[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-нитроэтил)-3-гидрокси-7-метокси-4Н-хромен-4-он (82g).

Выход 97% (46.1 мг). Жёлтое масло. $[\alpha]_D^{25} = +53.2$ (с 1.2, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.89$ (с, 3H), 5.10-

5.15 (м, 1H), 5.20-5.29 (м, 1H), 5.43-5.51 (м, 1H), 5.99-6.01 (д, $J = 3.8$ Гц, 2H), 6.90 (уш с, 1H), 7.00-7.03 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.11 (уш с, 1H), 7.22 (уш с, 1H), 7.9-7.93 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 9.28 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 42.0, 56.5, 75.9, 100.7, 101.7, 108.6, 109.0, 115.2, 116.2, 121.9, 126.6, 130.3, 138.4, 147.4, 148.1, 148.8, 156.9, 163.9, 172.2$. HPLC данные: 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{\text{minor}}=15.7$ мин, $t_{\text{major}}=26.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_8^+$: 386.0870; найдено: 386.0863.

3-Hydroxy-7-methoxy-2-((1*R*,2*S*)-2-nitro-1-phenylpropyl)-4H-chromen-4-one (82h).

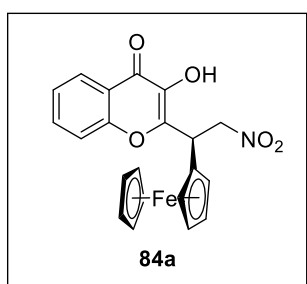


Выход 93% (40.7 мг). Желтый порошок, т.пл. = 144-148 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.55-1.57$ (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 1.70-1.73 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.94 (с, 1H), 4.85-4.89 (д, $J = 11.3$ Гц, 0.33H), 4.95-4.98 (д, $J = 11.4$ Гц, 0.66H), 4.95-4.98 (д, $J = 11.4$ Гц, 0.66H), 5.59-5.69 (м, 1H), 6.18 (уш с, 1H), 6.89-6.90 (м, 1H), 6.94-7.01 (м, 1H), 7.28-7.53 (м, 5H), 8.05-8.12 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 18.9, 49.5, 55.9, 76.6, 77.1, 77.5, 83.1, 84.5, 95.9, 114.9, 115.1, 115.2, 128.2, 128.6, 129.0, 129.4, 135.7, 138.6, 138.4, 146.0, 146.7, 157.3, 157.4, 164.2, 164.4, 172.2$. HPLC данные: *dr* (major/minor) 2:1, 99% *ee* (major), 87% *ee* (minor) (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=220$ нм, $t_1=10.7$ мин, $t_2=20.8$ мин, $t_1=31.4$ мин, $t_2=36.4$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6^+$: 356.1129; найдено: 356.1126. После двух последовательных перекристаллизаций смеси диастереомеров (100 мг, 0.28 ммоль) из системы растворителей *i*-PrOH- H_2O (1:1, v/v, 5.0 мл) был получен основной диастереомер (1*R*,2*S*)-**82h**.

Синтез металлоценов 84a-d.

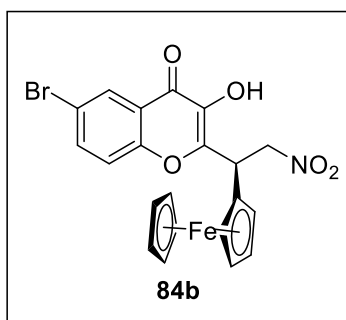
К раствору соответствующего хромена **81** (0.2 ммоль) и нитроолефина **83** (0.2 ммоль) в этаноле (0.3 мл) добавляют катализатор **XXI** (2 мол. %, 1.8 мг) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3–6 часов. Затем реакционную смесь упаривали и продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:EtOAc = 3:1).

(R)-2-(1-(Ферроценил)-2-нитроэтил)-3-гидрокси-4H-хромен-4-он (84a).



Выход 90% (75.2 мг). Коричневый порошок, т.пл. = 164–165 °С. $[\alpha]_D^{25} = -182.0^\circ$ (*c* 1.6, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 4.13-4.32$ (м, 9H), 4.91-5.17 (м, 3H), 5.20-5.35 (м, 2H), 6.59 (уш с, 1H), 7.28-7.72 (м, 3H), 8.28 (уш с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 24.4, 38.3, 67.4, 68.2, 68.6, 69.0, 76.5, 83.7, 118.1, 121.3, 124.9, 125.8, 133.8, 138.3, 147.6, 155.3, 173.0$. ИК (ZnSe, 3500-600 см⁻¹): 3278, 2928, 1628, 1552, 1469, 1424, 1376, 1286, 1218, 1161, 1105, 1022, 934, 924, 827, 803, 757, 698, 680, 650 см⁻¹. HPLC данные: 89% *ee* (Chiralpak AD-H, н-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{minor}} = 21.1$ мин, $t_{\text{major}} = 31.7$ мин). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для C₂₁H₁₇FeNO₅⁺: 419.0451; найдено: 419.0451.

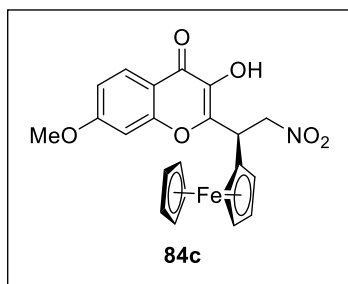
(R)-6-Бromo-3-гидрокси-2-(2-нитро-1-(ферроцен)этил)-4H-хромен-4-он (84b).



Выход 84% (83.3 мг). Коричневый порошок, т.пл.= 190–192 °С. $[\alpha]_D^{25} = +130.3^\circ$ (*c* 1.3, CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 4.11-4.33$ (м, 9H), 4.89-4.98 (м, 1H), 5.05-5.19 (м, 1H), 5.24-5.39 (м, 1H), 7.76 (уш с, 1H), 7.95 (уш с, 1H), 8.18 (с, 1H), 9.68 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 37.1, 67.6, 68.1, 68.6, 69.1, 76.8, 84.2, 117.6, 121.5, 123.9, 127.4, 136.7, 138.9, 150.5, 153.7, 171.5$. ИК (ZnSe, 3500-600 см⁻¹): 3218, 1613, 1553, 1469, 1381, 1269, 1207, 1130, 1106, 1077, 999, 949, 924, 897, 818, 788, 719,

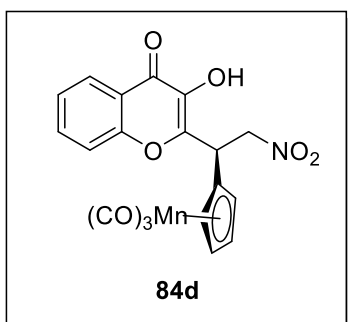
684, 642 cm^{-1} . HPLC данные: 92% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{minor}} = 24.8$ мин, $t_{\text{major}} = 41.6$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrFeNO}_5^+$: 496.9636; найдено: 496.9638.

(*R*)-2-(1-(Ферроценил)-2-нитроэтил)-3-гидрокси-7-метокси-4H-хромен-4-он (84c).



Выход 90% (80.7 мг). Розовый порошок, т.пл.= 140-142 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -103.2^\circ$ (*c* 1.6, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 3.93$ (с, 3H), 4.99-5.04 (м, 1H), 5.20-5.32 (м, 2H), 6.86 (уш с, 1H), 6.97-7.01 (дд, $J = 8.9$ Гц, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.34-7.42 (м, 4H), 8.08-8.11 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 42.9, 55.9, 75.2, 99.9, 115.2, 127.0, 127.3, 129.2, 129.5, 134.0, 134.6, 138.1, 145.4, 157.4, 164.4, 172.2$. ИК (ZnSe, 3500-600 cm^{-1}): 1598, 1551, 1500, 1437, 1206, 1019, 820 cm^{-1} . HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak OJ-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{minor}}=9.0$ мин, $t_{\text{major}}=15.2$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FeNO}_6^+$: 449.0557.0557; найдено: 449.0541.

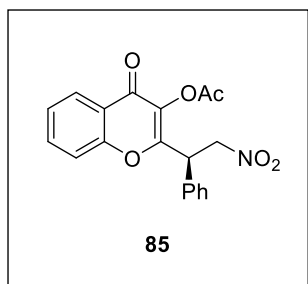
(*R*)-2-(1-(Цимантренил)-2-нитроэтил)-3-гидрокси-4H-хромен-4-он (84d).



Выход 95% (83.2 мг). Коричневый порошок, т.пл.= 170-172 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +320.5^\circ$ (*c* 2.0, CH_3OH). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 4.92$ (уш с, 3H), 5.11-5.43 (м, 4H), 7.43-7.47 (м, 1H), 7.66-7.81 (м, 2H), 8.07-8.09 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 9.56 (с, 1H). ИК (ZnSe, 3500-600 cm^{-1}): 2025, 1924 cm^{-1} . HPLC данные: 93% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=70:30; поток: 1.0 мл/мин, $\lambda=254$ нм, $t_{\text{minor}}=16.9$ мин, $t_{\text{major}}=21.0$ мин). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{MnNO}_8^+$: 438.0016; найдено: 438.0012.

Синтез ацетата 85.

Ацетилхлорид (1.1 экв., 0.13 мл, 1.77 ммоль) и Pd/C (5%, 125.0 мг) добавляли последовательно при энергичном перемешивании к раствору **82a** (500 мг, 1.61 ммоль) в этилацетате (5 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 0,5 часа. Катализатор отфильтровывали, фильтрат разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 × 10 мл) и водой (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая продукт **85**.

(R)-2-(2-нитро-1-фенилэтил)-4-оксо-4H-хромен-3-ил ацетат (85).

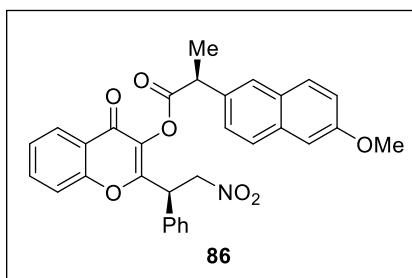
Выход 99% (561 мг). Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.37$ (с, 3H), 4.96-5.03 (дд, $J = 5.8, 12.4$ Hz, 1H), 5.13-5.26 (м, 2H), 7.35-7.53 (м, 7H), 7.69-7.75 (м, 1H), 8.20-8.23 (дд, $J = 1.4, 7.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 20.2, 43.1, 75.2, 117.8, 123.7, 125.7, 126.3, 127.8, 128.9, 129.5, 134.1, 155.3, 156.8, 167.3, 171.2$. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_6^+$: 376.0792; найдено: 376.0786.

Синтез напроксенового эфира 86.

(S)-напроксилхлорид (1.1 экв., 439 мг, 1.77 ммоль) и Pd/C (5%, 125 мг) последовательно добавляли к раствору **82a** (500 мг, 1.61 ммоль) в этилацетате (5 мл) при энергичном перемешивании. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 × 10 мл) и водой (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем упаривали при пониженном давлении. Продукт **86** очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (n-гексан:EtOAc, 2:1).

(S)-2-((R)-2-нитро-1-фенилэтил)-4-оксо-4H-хромен-3-ил метоксинафтален-2-ил)пропаноат (86).

2-(6-



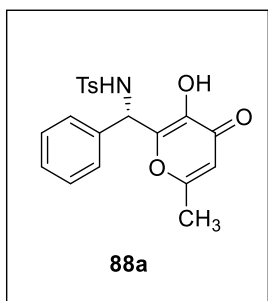
Выход 62% (544 мг). Жёлтый порошок, т.пл.= 95–97 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.74-1.77 (д, J = 8.1 Гц, 3H), 3.98 (с, 3H), 4.21-4.30 (м, 1H), 4.45-4.58 (уш с, 1H), 4.67-4.73 (м, 1H), 4.99-5.08 (м, 1H), 6.62-6.64 (д, J = 6.4 Гц, 1H), 7.28-7.89 (м, 13H), 8.21-8.23

(м, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 18.9, 42.5, 45.1, 55.6, 75.8, 106.2, 118.7, 119.1, 125.2, 125.3, 126.0, 126.9, 127.3, 128.4, 128.9, 129.4, 129.5, 133.7, 133.9, 136.7, 136.8, 138.9, 149.5, 154.9, 157.6, 172.7, 176.0. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_7^+$: 546.1523; найдено: 546.1519.

Асимметрический синтез аддуктов реакции Манниха.

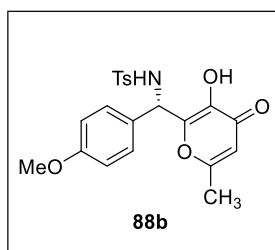
Катализатор **XXIV** (63 мг, 0.1 ммоль) добавляли к раствору алломальтола (126 мг, 1.0 ммоль) и соответствующего имиона **87** (1.0 ммоль) в ТГФ (2 мл) и реакцию смесь перемешивали при -5 °С в течение 24 часов. Затем реакцию смесь разбавляли водой, выпавший сырой продукт фильтровали и промывали диэтиловым эфиром, получая аналитически чистый образец.

(S)-N-((3-Гидрокси-6-метил-4-оксо-4H-пиран-2-ил)(фенил)метил)-4-метилбензолсульфонамид (88a).



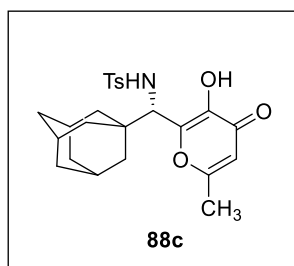
Выход 90%. Коричневый порошок. $T_{\text{пл}}$ = 163-165 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.08 (с, 3H) 2.29 (с, 3H), 5.77 (д, J = 9.8 Гц, 1H), 5.94 (с, 1H), 7.20 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.31 - 7.36 (м, 5H), 7.57 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 8.80 (д, J = 9.8 Гц, 1H), 9.07 (уш с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 19.3, 21.3, 53.1, 111.3, 126.7, 127.1, 128.3, 129.1, 129.4, 138.1, 141.3, 143.0, 146.7, 164.7, 173.6. HPLC данные: 94% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=85/15, поток: 1.0 мл/мин, λ = 220 нм, t_{minor} = 12.1 мин, t_{major} = 14.9 мин).

(S)-N-((3-Гидрокси-6-метил-4-оксо-4Н-пиран-2-ил)(4-метоксифенил)метил)-4-метилбензолсульфонамид (88b).



Выход 91%. Коричневый порошок. $T_{пл} = 144-146\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.07$ (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 5.70 (с, 1H), 5.93 (с, 1H), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.17 - 7.22 (м, 4H), 7.56 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 8.74 (уш с, 1H), 9.03 (уш с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 19.3, 21.3, 52.5, 55.6, 111.2, 114.4, 126.7, 128.4, 129.4, 130.0, 138.1, 141.1, 143.0, 147.0, 159.3, 164.5, 173.6$. HPLC данные: 90% *ee* (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=85/15, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{minor} = 22.0$ мин, $t_{major} = 28.5$ мин).

N-((S)-((adamantan-1-yl)(3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (88c).



Выход 91%. Бесцветный порошок. $T_{пл} = 111-113\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.41 - 1.45$ (м, 2H) 1.52 - 1.69 (м, 9H), 1.86 - 1.99 (м, 3H), 2.08 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 4.12 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 5.85 (с, 1H), 7.10 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.47 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.87 (уш с, 1H), 8.55 (уш с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 19.4, 21.3, 28.1, 36.8, 37.5, 110.8, 126.5, 129.2, 138.2, 142.6, 145.7, 164.3, 173.1$. HPLC данные: 98% *ee* (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH=90/10, поток: 1.0 мл/мин, $\lambda = 220$ нм, $t_{minor} = 11.9$ мин, $t_{major} = 17.3$ мин).

Синтез неприродных аминокислот 90а-с.

Полученные оптически обогащенные аддукты **88а-с** растворяли в смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ (2:2:5) (5 мл) и последовательно добавляли NaIO_4 (5 ммоль, 1.07 г) и $\text{RuCl}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ (0.015 ммоль, 4 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Осадок отфильтровывали и фильтрат экстрагировали EtOAc (3 \times 5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и

упаривали на роторном испарителе. Полученные *N*-тозилированные кислоты **89** использовали далее без дополнительной очистки. Удаление защитной группы осуществляли 48% HBr 13 ммоль, 2.2 мл (для соединений **89a** и **89c**) или 26 ммоль, 4.4 мл (для **89b**) которую добавляли к перемешиваемому раствору соответствующей *N*-тозилированной аминокислоты **89** (6.5 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл). Смесь нагревали при 70 °С в течение 4 часов. Полученный красный раствор выпаривали досуха и неочищенный гидробромид аминокислоты промывали ацетоном (3 × 5 мл). Далее его растворяли в воде (2 мл) и превращали в соответствующую аминокислоту путем осторожной нейтрализацией раствором аммиака (30 %) до рН до 4-5. Выпавший осадок свободной аминокислоты **90** отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (3 × 5 мл) и сушили на воздухе. Аминокислоты **90a-c** описаны в литературе [223-225].

5. Выводы

- 1) Разработана общая методология иммобилизации хиральных органокализаторов 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 органокализаторами 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 (2S,3R)-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 C-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 биэлектрофильных 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.

6. Список литературы

1. De Vos D., Vankelecom I. F. J., Jacobs P. A. Chiral catalyst immobilization and recycling. – John Wiley & Sons, 2008.
2. Benaglia M. Recoverable and recyclable catalysts. – John Wiley & Sons, 2009.
3. Trindade A. F., Gois P. M. P., Afonso C. A. M. Recyclable stereoselective catalysts // Chemical reviews. – 2009, Т. 109, № 2. – С. 418-514.
4. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Optically Active Polycyclic Organic Compounds. German Patent DE 2102623, July 29, 1971.
5. Hajos Z. G., Parrish D. R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry // The Journal of Organic Chemistry. – 1974, Т. 39, № 12. – С. 1615-1621.
6. Enders D., Eichenauer H. Asymmetrische synthesen via metallierte chirale Hydrazone. Enantioselektive alkylierung von cyclischen ketonen und aldehyden1 // Chemische Berichte. – 1979, Т. 112, № 8. – С. 2933-2960.

7. Raj M., Singh V. K. Organocatalytic reactions in water // *Chemical Communications*. – 2009, № 44. – C. 6687-6703.
8. Kondo K., Yamano T., Takemoto K. Asymmetric Robinson cyclization reaction catalyzed by polymer-bound L-proline // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 1985, T. 186, № 9. – C. 1781-1785.
9. Font D., Jimeno C., Pericas M. A. Polystyrene-supported hydroxyproline: an insoluble, recyclable organocatalyst for the asymmetric aldol reaction in water // *Organic Letters*. – 2006, T. 8, № 20. – C. 4653-4655.
10. Gruttadauria M., Giacalone F., Marculescu A. M., Lo Meo P., RIELA S., Noto R. Hydrophobically directed aldol reactions: polystyrene-supported L-proline as a recyclable catalyst for direct asymmetric aldol reactions in the presence of water // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2007, № 28. – C. 4611-4611.
11. Font D., Sayalero S., Bastero A., Jimeno C., Pericas M. A. Toward an artificial aldolase // *Organic Letters*. – 2008, T. 10, № 2. – C. 337-340.
12. Kehat T., Portnoy M. Polymer-supported proline-decorated dendrons: dendritic effect in asymmetric aldol reaction // *Chemical Communications*. – 2007, № 27. – C. 2823-2825.
13. Goren K., Kehat T., Portnoy M. Elucidation of architectural requirements from a spacer in supported proline-based catalysts of enantioselective aldol reaction // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2009, T. 351, № 1-2. – C. 59-65.
14. Ayats C., Henseler A. H., Pericàs M. A. A solid-supported organocatalyst for continuous-flow enantioselective aldol reactions // *ChemSusChem*. – 2012, T. 5, № 2. – C. 320-325.
15. Wang S., Liu P., Wang W. J., Zhang Z., Li B. G. Hyperbranched polyethylene-supported L-proline: a highly selective and recyclable organocatalyst for asymmetric aldol reactions // *Catalysis Science & Technology*. – 2015, T. 5, № 7. – C. 3798-3805.
16. Sagamanova I. K., Sayalero S., Martínez-Arranz S., Albéniz A. C., Pericàs M. A. Asymmetric organocatalysts supported on vinyl addition polynorbornenes for work in aqueous media // *Catalysis Science & Technology*. – 2015, T. 5, № 2. – C. 754-764.

17. Zayas H. A., Lu A., Valade D., Amir F., Jia Z., O'Reilly R. K., Monteiro M. J. Thermoresponsive polymer-supported L-proline micelle catalysts for the direct asymmetric aldol reaction in water // *ACS Macro Letters*. – 2013, T. 2, № 4. – C. 327-331.
18. Li X., Chen M., Yang B., Zhang S., Jia X., Hu Z. Combining RAFT precipitation polymerization and surface-initiated RAFT polymerization: an efficient approach to prepare hairy particles—supported proline // *RSC Advances*. – 2014, T. 4, № 82. – C. 43278-43285.
19. Liu Y., Tong Q., Ge L. Zhang Y., Hua L., Fan Y. A novel poly (N-isopropylacrylamine-co-l-proline) catalyst for aldol reaction: synthesis, catalytic performance and recyclability // *RSC Advances*. – 2014, T. 4, № 92. – C. 50412-50416.
20. Llanes P., Sayalero S., Rodriguez-Esrich C., Pericas M.A. Asymmetric cross- and self-aldol reactions of aldehydes in water with a polystyrene-supported triazolylproline organocatalyst // *Green Chemistry*. – 2016, T. 18, № 12. – C. 3507-3512.
21. Henseler A. H., Ayats C., Pericas M. A. An Enantioselective Recyclable Polystyrene-Supported Threonine-Derived Organocatalyst for Aldol Reactions // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2014, T. 356, № 8. – C. 1795-1802.
22. Ayats C., Henseler A. H., Dibello E., Pericas M. A. Continuous flow enantioselective three-component anti-Mannich reactions catalyzed by a polymer-supported threonine derivative // *ACS Catalysis*. – 2014, T. 4, № 9. – C. 3027-3033.
23. Szöllösi G., London G., Baláspiri L., Somlai C., Bartók M. Enantioselective direct aldol addition of acetone to aliphatic aldehydes // *Chirality: The Pharmacological, Biological, and Chemical Consequences of Molecular Asymmetry*. – 2003, T. 15, № S1. – C. 90-96.
24. Li J., Yang G., Qin Y., Yang X., Cui Y. Recyclable Merrifield resin-supported thiourea organocatalysts derived from L-proline for direct asymmetric aldol reaction // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2011, T. 22, № 6. – C. 613-618.

25. Pedrosa R., Andrés J.M., Gamarra A., Manzano R., Pérez-López C. Novel sulfonylpolystyrene-supported prolinamides as catalysts for enantioselective aldol reaction in water // *Tetrahedron*. – 2013, T. 69, № 51. – C. 10811-10819.
26. Pedrosa R., Andros J. M., Manzano R., Perez-Lopez C. Novel supported and unsupported prolinamides as organocatalysts for enantioselective cyclization of triketones // *Tetrahedron Letters*. – 2013, T. 54, № 24. – C. 3101-3104.
27. Gruttadauria M., Giacalone F., Marculescu A.M., Noto R. Novel prolinamide-supported polystyrene as highly stereoselective and recyclable organocatalyst for the aldol reaction // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2008, T. 350, № 9. – C. 1397-1405.
28. Gruttadauria M., Giacalone F., Marculescu A.M., Salvo A.M.P., Noto R. Stereoselective aldol reaction catalyzed by a highly recyclable polystyrene supported substituted prolinamide catalyst // *Arkivoc*. – 2009, T. 8. – C. 5-15.
29. Kristensen T.E., Vestli K., Jakobsen M.G., Hansen F.K., Hansen T. A general approach for preparation of polymer-supported chiral organocatalysts via acrylic copolymerization // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010, T. 75, № 5. – C. 1620-1629.
30. Rulli G., Freriksen K.A., Duangdee N., Bonge-Hansen T., Berkessel A., Gröger H. Asymmetric organocatalytic aldol reaction in water: mechanistic insights and development of a semi-continuously operating process // *Synthesis*. – 2013, T. 45, № 18. – C. 2512-2519.
31. Zhang X., Zhao W., Yang L., Cui Y. Polyvinylidene chloride supported l-prolineamide as recoverable catalyst for asymmetric aldol reaction between ketone and aromatic aldehyde // *Journal of applied polymer science*. – 2013, T. 127, № 5. – C. 3537-3542.
32. Wu Y. Y., Zhang Y. Z., Yu M. L., Zhao G., Wang S. W. Highly efficient and reusable dendritic catalysts derived from N-prolylsulfonamide for the asymmetric direct aldol reaction in water // *Organic letters*. – 2006, T. 8, № 20. – C. 4417-4420.

33. Paladhi S., Das J., Mishra P. K., Dash J. Multifunctional “click” prolinamides: A new platform for asymmetric aldol reactions in the presence of water with catalyst recycling // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013, T. 355, № 2-3. – C. 274-280.
34. Hu J.-B., Zhao G., Yang G.-S., Ding Z.-D. Asymmetric borane reduction of prochiral ketones by polymer-supported chiral sulfonamides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001, T. 66, № 1. – C. 303-304.
35. Hu J., Zhao G., Ding Z. Enantioselective Reduction of Ketones Catalyzed by Polymer-Supported Sulfonamide Using NaBH₄/Me₃SiCl (or BF₃· OEt₂) as Reducing Agent // *Angewandte Chemie*. – 2001, T. 40, № 6. – C. 1109–1111.
36. Sagamanova I., Rodríguez-Escrich C., Molnár I. G., Sayalero S., Gilmour R., Pericàs. M. A. Translating the enantioselective Michael reaction to a continuous flow paradigm with an immobilized, fluorinated organocatalyst // *ACS Catalysis*. – 2015, T. 5, № 11. – C. 6241-6248.
37. Szczesniak P., Staszewska-Krajewska O., Furman B., Mlynarski J. Solid supported Hayashi–Jørgensen catalyst as an efficient and recyclable organocatalyst for asymmetric Michael addition reactions // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2017, T. 28, № 12. – C. 1765-1773
38. Llanes P., Rodríguez-Escrich C., Sayalero S., Pericas M. A. Organocatalytic Enantioselective Continuous-Flow Cyclopropanation // *Organic Letters*. – 2016, T. 18, № 24. – C. 6292-6295.
39. Fan X., Rodríguez-Escrich C., Sayalero S., Pericas M. A. Paraldehyde as an acetaldehyde precursor in asymmetric Michael reactions promoted by site-isolated incompatible catalysts // *Chemistry–A European Journal*. – 2013, № 33. – C. 10814-10817.
40. Ahrendt K. A., Borths C. J., MacMillan D. W. C. New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction // *Journal of the American Chemical Society*. – 2000, T. 122, № 17. – C. 4243-4244.
41. Chirolì V., Benaglia M., Puglisi A., Porta R., Jumde R. P., Mandoli A. A chiral organocatalytic polymer-based monolithic reactor // *Green Chemistry*. – 2014, T. 16, № 5. – C. 2798-2806.

42. Porta R., Benaglia M., Annunziata R., Puglisi A., Celentano G. Solid supported chiral N-picolylimidazolidinones: recyclable catalysts for the enantioselective, metal- and hydrogen-free reduction of imines in batch and in flow mode // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2017, T. 359, № 14. – C. 2375-2382.
43. Itsuno S., Oonami T., Takenaka N., Haraguchi N. Synthesis of Chiral Polyethers Containing Imidazolidinone Repeating Units and Application as Catalyst in Asymmetric Diels–Alder Reaction // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2015, T. 357, № 18. – C. 3995-4002.
44. Moore B. L., Lu A., Longbottom D. A., O'Reilly R. K. Immobilization of MacMillan catalyst via controlled radical polymerization: catalytic activity and reuse // *Polymer Chemistry*. – 2013, T. 4, № 7. – C. 2304-2312.
45. Li X., Yang B., Zhang S., Jia X., Hu Z. Facile synthesis of hairy microparticle-/nanoparticle-supported MacMillan and its application to Diels–Alder reaction in water // *Colloid and Polymer Science*. – 2017, T. 295. – C. 573-582.
46. Haraguchi N., Nguyen T. L., Itsuno S. Polyesters Containing Chiral Imidazolidinone Salts in Polymer Main Chain: Heterogeneous Organocatalysts for the Asymmetric Diels–Alder Reaction // *ChemCatChem*. – 2017, T. 9, № 19. – C. 3786-3794.
47. Martín-Rapún R., Sayalero S., Pericas M. A. Asymmetric anti-Mannich reactions in continuous flow // *Green chemistry*. – 2013, T. 15, № 12. – C. 3295-3301.
48. Canellas S., Ayats C., Henseler A. H., Pericas M. A. A highly active polymer-supported catalyst for asymmetric Robinson annulations in continuous flow // *ACS Catalysis*. – 2017, T. 7, № 2. – C. 1383-1391.
49. Goldys A. M., Núñez M. G., Dixon D. J. Creation through immobilization: A new family of high performance heterogeneous bifunctional iminophosphorane (BIMP) superbase organocatalysts // *Organic letters*. – 2014, T. 16, № 24. – C. 6294-6297.
50. Pedrosa R., Andrés J. M., Ávila D. P., Ceballos M., Pindado R. Chiral ureas and thioureas supported on polystyrene for enantioselective aza-Henry reactions under solvent-free conditions // *Green Chemistry*. – 2015, T. 17, № 4. – C. 2217-2225.

51. Andres J. M., Cruz N. D. L., Valle M., Pedrosa R. Bottom-up synthesis of supported thioureas and their use in enantioselective solvent-free Aza-Henry and Michael additions // *ChemPlusChem*. – 2016, T. 81, № 1. – C. 86-92.
52. Kasaplar P., Ozkal E., Escrich C. R., Pericas M. A. Enantioselective α -amination of 1, 3-dicarbonyl compounds in batch and flow with immobilized thiourea organocatalysts // *Green Chemistry*. – 2015, T. 17, № 5. – C. 3122-3129.
53. Kasaplar P., Rodriguez-Escrich C., Pericas M. A. Continuous flow, highly enantioselective Michael additions catalyzed by a PS-supported squaramide // *Organic letters*. – 2013, T. 15, № 14. – C. 3498-3501.
54. Andrés J. M., Losada J., Maestro A., Rodríguez-Ferrer P., Pedrosa R. Supported and unsupported chiral squaramides as organocatalysts for stereoselective Michael additions: synthesis of enantiopure chromenes and spirochromanes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017, T. 82, № 16. – C. 8444-8454.
55. Zhou J., Wan J., Ma X., Wang W. Copolymer-supported heterogeneous organocatalyst for asymmetric aldol addition in aqueous medium // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012, T. 10, № 21. – C. 4179-4185.
56. Porta R., Coccia F., Annunziata R., Puglisi A. Comparison of Different Polymer- and Silica-Supported 9-Amino-9-deoxy-epi-quinines as Recyclable Organocatalysts // *ChemCatChem*. – 2015, T. 7, № 9. – C. 1490-1499.
57. Izquierdo J., Ayats C., Henseler A. H., Pericas M. A. A polystyrene-supported 9-amino (9-deoxy) epi quinine derivative for continuous flow asymmetric Michael reactions // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015, T. 13, № 14. – C. 4204-4209.
58. Endo Y., Takata S., Kumpuga B. T., Itsuno S. Synthesis of Cinchona Alkaloid Sulfonamide Polymers as Enantioselective Catalysts for the Michael Addition Reaction of β -Ketoester and Nitrostyrene // *ChemistrySelect*. – 2017, T. 2, № 31. – C. 10107-10111.
59. Dhar D., Beadham I., Chandrasekaran S. Proline and benzylpenicillin derivatives grafted into mesoporous MCM-41: Novel organic-inorganic hybrid catalysts for direct aldol reaction // *Journal of Chemical Sciences*. – 2003, T. 115, C. 365-372.

60. Calderon F., Fernandez R., Sanchez F., Fernandez-Mayoralas A. Asymmetric Aldol Reaction Using Immobilized Proline on Mesoporous Support // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2005, T. 347, № 10. – C. 1395-1403.
61. Doyaguez E. G., Calderon F., Sanchez F., Fernandez-Mayoralas A. Asymmetric aldol reaction catalyzed by a heterogenized proline on a mesoporous support. The role of the nature of solvents // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007, T. 72, № 24. – C. 9353-9356
62. Bortolini O., Cavazzini A., Giovannini P. P., Greco R., Marchetti N., Massi A., Pasti L. A Combined Kinetic and Thermodynamic Approach for the Interpretation of Continuous-Flow Heterogeneous Catalytic Processes // *Chemistry–A European Journal*. – 2013, T. 19, № 24. – C. 7802-7808.
63. An Z., Guo Y., Zhao L., Li Z., He, J. L-Proline-Grafted Mesoporous Silica with Alternating Hydrophobic and Hydrophilic Blocks to Promote Direct Asymmetric Aldol and Knoevenagel–Michael Cascade Reactions // *Acs Catalysis*. – 2014, T. 4, № 8. – C. 2566-2576.
64. Sánchez-Antonio O., Romero-Sedglach K. A., Vázquez-Orta E. C., Juaristi E. New Mesoporous Silica-Supported Organocatalysts Based on (2 S)-(1, 2, 4-Triazol-3-yl)-Proline: Efficient, Reusable, and Heterogeneous Catalysts for the Asymmetric Aldol Reaction // *Molecules*. – 2020, T. 25, № 19. – C. 4532.
65. Tůma J., Kohout M. Silica gel-immobilized multidisciplinary materials applicable in stereoselective organocatalysis and HPLC separation // *RSC advances*. – 2018, T. 8, № 3. – C. 1174-1181.
66. Wang S., He J., An Z. Heterogeneous enantioselective synthesis of chromans via the oxa-Michael–Michael cascade reaction synergically catalyzed by grafted chiral bases and inherent hydroxyls on mesoporous silica surface // *Chemical Communications*. – 2017, T. 53, № 63. – C. 8882-8885.
67. Deiana L., Ghisu L., Afewerki S., Verho O., Johnston E. V., Hedin N., Bacsik Z., Cordova A. Enantioselective heterogeneous synergistic catalysis for asymmetric cascade transformations // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2014, T. 356, № 11-12. – C. 2485-2492.

68. Yeh C., Sun Y. R., Huang S. J., Tsai Y. M., Cheng S. Alternating Chiral Selectivity of Aldol Reactions under the Confined Space of Mesoporous Silica // *Chemical Communications*. – 2015, T. 51, № 96. – C. 17116-17119.
69. Puglisi A., Benaglia M., Annunziata R., Chirolì V., Porta R., Gervasini A. Chiral Hybrid Inorganic–Organic Materials: Synthesis, Characterization, and Application in Stereoselective Organocatalytic Cycloadditions // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2013, T. 78, № 22. – C. 11326-11334.
70. Puglisi A., Annunziata R., Benaglia M., Cozzi F., Gervasini A., Bertacche V., Sala M. C. Hybrid Inorganic-Organic Materials Carrying Tertiary Amine and Thiourea Residues Tethered on Mesoporous Silica Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Co-Operative Catalysis // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2009, T. 351, – C. 219-229.
71. Chirolì V., Benaglia M., Cozzi F., Puglisi A., Annunziata R., Celentano G. Continuous-flow stereoselective organocatalyzed Diels–Alder reactions in a chiral catalytic “Homemade” HPLC column // *Organic Letters*. – 2013, T. 15, № 14. – C. 3590-3593.
72. Porta R., Coccia F., Annunziata R., Puglisi A. Comparison of Different Polymer- and Silica-Supported 9-Amino-9-deoxy-epi-quinines as Recyclable Organocatalysts // *ChemCatChem*. – 2015, T. 7, № 9. – C. 1490-1499.
73. Lou L.-L., Li S., Du H., Zhang J., Yu W., Yu K., Liu S. Short-Mesochannel SBA-15-Supported Chiral 9-Amino Epicinchonine for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones // *ChemCatChem*. – 2016, T. 8, № 6. – C. 1199-1207.
74. Ciogli A., Capitani D., Di Iorio N., Crotti S., Bencivenni G., Donzello M. P., Villani C. A Silica-Supported Catalyst Containing 9-Amino-9-deoxy-9-epi-quinine and a Benzoic Acid Derivative for Stereoselective Batch and Flow Heterogeneous Reactions // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019, T. 2019, № 10. – C. 2020-2028.
75. Scatena G. S., de la Torre A. F., Cass Q. B., Rivera D. G., Paixão M. W. Multicomponent Approach to Silica-Grafted Peptide Catalysts: A 3D Continuous-

Flow Organocatalytic System with On-line Monitoring of Conversion and Stereoselectivity // *ChemCatChem*. – 2014, T. 6, № 11. – C. 3208-3214.

76. Yacob Z., Nan A., Liebscher J. Proline-Functionalized Magnetic Core-Shell Nanoparticles as Efficient and Recyclable Organocatalysts for Aldol Reactions // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2012, T. 354, № 17. – C. 3259-3264.

77. Yang H., Li S., Wang X., Zhang F., Zhong X., Dong Z., Ma J. Core-shell silica magnetic microspheres supported proline as a recyclable organocatalyst for the asymmetric aldol reaction // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2012, T. 363. – C. 404-410.

78. Kong Y., Tan R., Zhao L., Yin D. L-Proline supported on ionic liquid-modified magnetic nanoparticles as a highly efficient and reusable organocatalyst for direct asymmetric aldol reaction in water // *Green chemistry*. – 2013, T. 15, № 9. – C. 2422-2433.

79. Soti P. L., Yamashita H., Sato K., Narumi T., Toda M., Watanabe N., Marosi G., Mase N. Synthesis of a self-assembling gold nanoparticle-supported organocatalyst for enamine-based asymmetric aldol reactions // *Tetrahedron*. – 2016, T. 72, № 16. – C. 1984-1990.

80. Safaei-Ghomi J., Zahedi S. L-Proline-functionalized Fe₃O₄ nanoparticles as a novel magnetic chiral catalyst for the direct asymmetric Mannich reaction // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2015, T. 29, № 8. – C. 566-571.

81. Wang B. G., Ma B. C., Wang Q., Wang W. Superparamagnetic nanoparticle-supported (s)-diphenyl-prolinol trimethylsilyl ether as a recyclable catalyst for asymmetric Michael addition in water // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2010, T. 352, № 17. – C. 2923-2928.

82. Riente P., Mendoza C., Pericás M. A. Functionalization of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles for organocatalytic Michael reactions // *Journal of Materials Chemistry*. – 2011, T. 21, № 20. – C. 7350-7355.

83. Keller M., Perrier A., Linhardt R., Travers L., Wittmann S., Caminade A.-M., Majoral J.-P., Reiser O., Ouali A. Dendrimers or nanoparticles as supports for the

design of efficient and recoverable organocatalysts? // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013, T. 355, № 9. – C. 1748-1754.

84. Miyamura H., Choo G. C., Yasukawa T., Yoo W.-J., Kobayashi S. A heterogeneous layered bifunctional catalyst for the integration of aerobic oxidation and asymmetric C–C bond formation // *Chemical Communications*. – 2013, T. 49, № 85. – C. 9917-9919.

85. Mak C. A., Ranjbar S., Riente P., Rodriguez-Esrich C., Pericas M. A. Hybrid magnetic materials (Fe₃O₄ ek-carrageenan) as catalysts for the Michael addition of aldehydes to nitroalkenes // *Tetrahedron*. – 2014, T. 70, № 36. – C. 6169-6173.

86. Riente P., Yadav J., Pericàs M. A. A click strategy for the immobilization of MacMillan organocatalysts onto polymers and magnetic nanoparticles // *Organic letters*. – 2012, T. 14, № 14. – C. 3668-3671.

87. Mondini S., Puglisi A., Benaglia M., Ramella D., Drago C., Ferretti A.M., Ponti A. Magnetic nanoparticles conjugated to chiral imidazolidinone as recoverable catalyst // *Journal of nanoparticle research*. – 2013, T. 15. – C. 1-12.

88. Pagoti S., Dutta D., Dash J. A Magnetoclick Imidazolidinone Nanocatalyst for Asymmetric 1, 3-Dipolar Cycloadditions // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013, T. 355, № 18. – C. 3532-3538.

89. Ranjbar S., Riente P., Rodriguez-Esrich C., Yadav J., Ramineni K., Pericàs M. A. Polystyrene or Magnetic Nanoparticles as Support in Enantioselective Organocatalysis? A Case Study in Friedel–Crafts Chemistry // *Organic letters*. – 2016, T. 18, № 7. – C. 1602-1605.

90. Pagoti S., Ghosh T., Dash J. Synthesis of Magnetic Nanoparticles and Polymer Supported Imidazolidinone Catalysts for Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles // *ChemistrySelect*. – 2016, T. 1, № 15. – C. 4386-4391.

91. Wang W., Ma X., Wan J., Cao J., Tang Q. Preparation and confinement effect of a heterogeneous 9-amino-9-deoxy-epi-cinchonidine organocatalyst for asymmetric aldol addition in aqueous medium // *Dalton Transactions*. – 2012, T. 41, № 18. – C. 5715-5726.

92. Wan J., Wu T., Ma X., Tang Q. Facile one-pot fabrication of magnetic nanoparticles (MNPs)-supported organocatalysts using phosphonate as an anchor point through direct co-precipitation method // *RSC advances*. – 2014, T. 4, № 72. – C. 38323-38333.
93. Xie G., Feng D., Ma X. 9-Amino (9-deoxy) epi-cinchona alkaloid-tethered aluminium phosphonate architectures for heterogeneous cooperative catalysis: Asymmetric aldol and double-Michael cascade reaction // *Molecular Catalysis*. – 2017, T. 434. – C. 86-95.
94. Gleeson O., Davies G.-L., Peschiulli A., Tekoriute R., Gun'ko Y. K., Connon S. J. The immobilisation of chiral organocatalysts on magnetic nanoparticles: the support particle cannot always be considered inert // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2011, T. 9, № 22. – C. 7929-7940.
95. Zhu H., Jiang X., Li X., Hou C., Jiang Y., Hou K., Wang R., Li Y. Highly Enantioselective Synthesis of N-Protected β -Amino Malonates Catalyzed by Magnetically Separable Heterogeneous Rosin-Derived Amino Thiourea Catalysts: A Stereocontrolled Approach to β -Amino Acids // *ChemCatChem*. – 2013, T. 5, № 8.
96. Jiang X., Zhu H., Shi X., Zhong Y., Li Y., Wang R. Heterogeneous Bifunctional Catalytic, Chemo-, Regio- and Enantioselective Cascade Inverse Electron Demand Diels–Alder Reaction // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013, T. 355, № 2-3. – C. 308-314.
97. Jiang A.Y., Guo C., Xia H., Mahmood I., Liu H. Asymmetric Aldol Addition by Oligopeptide Immobilized on Magnetic Particles through an Ionic Liquids Spacer // *Industrial & engineering chemistry research*. – 2008, T. 47, № 23. – C. 9628-9635.
98. Luo S., Mi X., Zhang L., Liu S., Xu H., Cheng J.-P. Functionalized chiral ionic liquids as highly efficient asymmetric organocatalysts for Michael addition to nitroolefins // *Angewandte Chemie-International Edition*. – 2006, T. 45, № 19. – C. 3093-3096.
99. Luo S., Mi X., Zhang L., Liu S., Xu H., Cheng J.-P. Functionalized ionic liquids catalyzed direct aldol reactions // *Tetrahedron*. – 2007, T. 63, № 9. – C. 1923-1930.

100. Luo S., Mi X., Liu S., Xu H., Cheng J.-P. Surfactant-type asymmetric organocatalyst: organocatalytic asymmetric Michael addition to nitrostyrenes in water // *Chemical communications*. – 2006, № 35. – C. 3687-3689.
101. Lombardo M., Pasi F., Easwar S., Trombini C. Direct Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by an Imidazolium-Tagged trans-4-Hydroxy-L-proline under Aqueous Biphasic Conditions // *Synlett*. – 2008, T. 2008, № 16. – C. 2471-2474.
102. Lombardo M., Easwar S., Pasi F., Trombini C. The Ion Tag Strategy as a Route to Highly Efficient Organocatalysts for the Direct Asymmetric Aldol Reaction // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2009, T. 351, № 1-2. – C. 276-282.
103. Lombardo M., Easwar S., Marco A.D., Pasia F., Trombini C. A modular approach to catalyst hydrophobicity for an asymmetric aldol reaction in a biphasic aqueous environment // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2008, T. 6, № 22. – C. 4224-4229.
104. Lombardo M., Chiarucci M., Quintavalla A., Trombini C. Highly Efficient Ion-Tagged Catalyst for the Enantioselective Michael Addition of Aldehydes to Nitroalkenes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2009, T. 351, № 17. – C. 2801-2806.
105. Shen Z.-L., Cheong H.-L., Lai Y.-C., Loo W.-Y., Loh T.-P. Application of recyclable ionic liquid-supported imidazolidinone catalyst in enantioselective Diels–Alder reactions // *Green chemistry*. – 2012, T. 14, № 9. – C. 2626-2630.
106. Zheng Z., Perkins B. L., Ni B. Diarylprolinol silyl ether salts as new, efficient, water-soluble, and recyclable organocatalysts for the asymmetric Michael addition on water // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010, T. 132, № 1. – C. 50-51.
107. Ghosh S. K., Zheng Z., Ni B. Highly Active Water-Soluble and Recyclable Organocatalyst for the Asymmetric 1, 4-Conjugate Addition of Nitroalkanes to α , β -Unsaturated Aldehydes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2010, T. 352, № 14-15. – C. 2378-2382.
108. Chintala P., Ghosh S.K., Long E., Headley A.D., Ni B. The Application of a Recyclable Organocatalytic System to the Asymmetric Domino Michael/Henry

Reaction in Aqueous Media // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2011, T. 353, № 16. – C. 2905-2909.

109. Qiao Y., He J., Ni B., Headley A. D. Asymmetric Michael Reaction of Acetaldehyde with Nitroolefins Catalyzed by Highly Water-Compatible Organocatalysts in Aqueous Media // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2012, T. 354, № 14-15. – C. 2849-2853.

110. Sarkar D., Bhattarai R., Headley A. D., Ni B. A Novel Recyclable Organocatalytic System for the Highly Asymmetric Michael Addition of Aldehydes to Nitroolefins in Water // *Synthesis*. – 2011, T. 2011, № 12. – C. 1993-1997.

111. Ding X., Tang W., Zhu C., Chenga Y. Imidazolium Ion-Tagged Proline Organocatalyst for α -Aminoxylation of Aldehydes and Ketones in Ionic Liquids. *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2010, T. 352. – C. 108 – 112.

112. Xu X., Cheng T., Liu X., Xu J., Jin R., Liu G. Chiral Squaramide-Functionalized Imidazolium-Based Organic–Inorganic Hybrid Silica Promotes Asymmetric Michael Addition of 1, 3-Dicarbonyls to Nitroalkenes in Brine // *ACS Catalysis*. – 2014, T. 4, № 7. – C. 2137-2142.

113. Sridhar N., Muldoon J., Finn M. G., Fokin V. V., Kolb H. C., Sharpless K. B. “On Water”: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension // *Angewandte Chemie*. – 2005, T. 117, № 21. – C. 3339-3343.

114. 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, T. 49, № 7. – C. 1212-1216.

115. 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, T. 65, № 7. – C. 1366-1372.

116. 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, T. 66, № 2. – C. 513-518.

117. 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, T. 2015, № 25. – C. 5649-5654.
118. 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, T. 26, № 5. – C. 388-390.
119. Raj M., Vishnumaya, Ginotra S. K., Singh V. K. Highly enantioselective direct aldol reaction catalyzed by organic molecules // *Organic Letters*. – 2006, T. 8, № 18. – C. 4097-4099.
- 120 Kochetkov S. V., Kucherenko A. S., Kryshchal 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, T. 2012, № 36. – C. 7129-7134.
- 121 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, T. 25, № 3. – C. 168-170.
- 122 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, T. 67, № 10. – C. 1948-1954.
- 123 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, T. 2017, № 17. – C. 2540-2544.
- 124 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, – T. 354, № 16. – C. 3078–3086.

125. 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, T. 2014, № 18. – C. 3808-3813.
126. Tkhvatshin 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, T. 7, № 4. – C. 2981-2989.
127. Chin J., Mancin F., Thavarajah N., Lee D., Lough A., Chung D. S. Controlling diaza-Cope rearrangement reactions with resonance-assisted hydrogen bonds // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003, T. 125, № 50. – C. 15276-15277.
128. Kim H. J., Kim H., Alhakimi G., Jeong E. J., Thavarajah N., Studnicki L., Koprianiuk A., Lough A. J., Suh J., Chin J. Preorganization in highly enantioselective diaza-Cope rearrangement reaction // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005, T. 127, № 47. – C. 16370-16371.
129. Kim H., Staikova M., Lough A. J., Chin J. Stereospecific synthesis of alkyl-substituted vicinal diamines from the mother diamine: Overcoming the “intrinsic barrier” to the diaza-Cope rearrangement reaction // *Organic Letters*. – 2009, T. 11, № 1. – C. 157-160.
130. Lee D. N., Kim H., Mui L., Myung S. W., Chin J., Kim H. J. Electronic effect on the kinetics of the diaza-cope rearrangement // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009, T. 74, № 9. – C. 3330-3334.
131. Chin J., Kwon S. H., Kim H., Chin P., So S. M., Kim B. M. Stereospecific Synthesis of γ,δ -Diamino Esters // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014, T. 2014, № 4. – C. 725-730.
132. Ghosh S. K., Lewis K. G., Kumar A., Gladysz J. A. Syntheses of families of enantiopure and diastereopure cobalt catalysts derived from trications of the formula $[\text{Co}(\text{NH}_2\text{CHArCHArNH}_2)_3]^{3+}$ // *Inorganic Chemistry*. – 2017, T. 56, № 4. – C. 2304-2320.
133. 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, T. 20, № 3. – C. 754-759
134. 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, T. 80, № 19. – C. 9570-9577.
135. 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, T. 15, № 33. – C. 7028-7033.
136. 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, T. 16, № 35. – C. 6423.
137. 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, T. 14, № 41. – C. 9751-9759.
138. 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, T. 74, № 36. – C. 4769-4776.
139. 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, T. 84, № 7. – C. 4304-4311.
140. 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, T. 16, № 48. – C. 9314-9318.

141. Yang W., Du D. M. Chiral Squaramide-Catalyzed Highly Enantioselective Michael Addition of 2-Hydroxy-1, 4-naphthoquinones to Nitroalkenes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2011, T. 353, № 8. – C. 1241-1246.
142. Liu J., Zhao M., Wang S., Wei Z., Cao J., Liang D., Lin Y., Duan H. Enantioselective synthesis of Benzofurans bearing adjacent quaternary and tertiary carbon stereocenters by Organocatalytic asymmetric Michael addition of 3-methylbenzofuran-2 (3H)-ones to azadienes // *Tetrahedron*. – 2023, T. 146. – C. 133619.
143. Siyutkin D. E., Kucherenko A. S., Zlotin S. G. Enantioselective synthesis of β -hydroxy ketones from heterocyclic aldehydes in water catalyzed by a recyclable organocatalyst bearing an ionic liquid moiety // *Russian Chemical Bulletin*. – 2009, T. 58. – C. 1899-1902.
144. Ward D. E., Jheengut V. Proline-catalyzed asymmetric aldol reactions of tetrahydro-4H-thiopyran-4-one with aldehydes // *Tetrahedron Letters*. – 2004, T. 45, № 45. – C. 8347-8350.
145. Tang Z., Jiang F., Yu L.-T., Cui X., Gong L.-Z., Mi A.-Q., Jiang Y.-Z., Wu Y.-D. Novel small organic molecules for a highly enantioselective direct aldol reaction // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003, T. 125, № 18. – C. 5262-5263.
146. Chimni S. S., Mahajan D., Babu V. V. S. Protonated chiral prolinamide catalyzed enantioselective direct aldol reaction in water // *Tetrahedron letters*. – 2005, T. 46, № 34. – C. 5617-5619.
147. Chimni S. S., Mahajan D. Small organic molecule catalyzed enantioselective direct aldol reaction in water // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2006, T. 17, № 14. – C. 2108-2119.
148. Maya V., Raj M., Singh V. K. Highly enantioselective organocatalytic direct aldol reaction in an aqueous medium // *Organic letters*. – 2007, T. 9, № 13. – C. 2593-2595.
149. Tang Z., Jiang F., Yu L.-T., Cui X., Gong L.-Z., Mi A.-Q., Jiang Y.-Z., Wu Y.-D. Novel small organic molecules for a highly enantioselective direct aldol reaction // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003, T. 125, № 18. – C. 5262-5263.

150. Guo H.-M., Cun L.-F., Gong L.-Z., Mi A.-Q., Jiang Y.-Z. Asymmetric direct aldol reaction catalyzed by an L-prolinamide derivative: considerable improvement of the catalytic efficiency in the ionic liquid // *Chemical communications*. – 2005, № 11. – C. 1450-1452.
151. Shimoda Y., Kubo T., Sugiura M., Kotani S., Nakajima M. Stereoselective synthesis of multiple stereocenters by using a double aldol reaction // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013, T. 52, № 12. – C. 3545-3548.
152. Hu X.-N., Wu D.-P., Xu Y.-P., Huang P.-Q. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of an Advanced Intermediate of (+)-Sarain A // *Chemistry—A European Journal*. – 2021, T. 27, № 2. – C. 609-613.
153. Murray P. R. D., Bussink W. M. M., Davies G. H. M., van der Mei F. W., Antropow A. H., Edwards J. T., D'Agostino L. A., Ellis J. M., Hamann L. G., Romanov-Michailidis F., Knowles R. R. Intermolecular crossed [2+ 2] cycloaddition promoted by visible-light triplet photosensitization: expedient access to polysubstituted 2-oxaspiro [3.3] heptanes // *Journal of the American Chemical Society*. – 2021, T. 143, № 10. – C. 4055-4063.
154. Shcherbakova V., Dibchak D., Snisarenko M., Skalenko Y., Denisenko A.V., Kuznetsova A. S., Mykhailiuk P. K. Bicyclic piperidines via [2+ 2] photocycloaddition // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020, T. 86, № 3. – C. 2200-2209.
155. Shaw K., Sharma S., Khatua A., Paul A., Bisai A. Oxidative electro-organic synthesis of dimeric hexahydropyrrolo-[2, 3-b] indole alkaloids involving PCET: total synthesis of (±)-folicanthine // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2021, T. 19, № 43. – C. 9390-9395.
156. Wu K., Zhang X., Wu L.-L., Huang J.-S., Che C.-M. A Convergent, Modular Approach to Trifluoromethyl-Bearing 5-Membered Rings via Catalytic C (sp³)–H Activation // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2023, T. 62, № 9. – C. e202215891.
157. Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders // *American journal of clinical dermatology*. – 2002, T. 3. – C. 427-433.

158. Schmid D. A., Domingues M. P., Nanu A., Kluger N., de Salvo R., Trapp S. Exploratory evaluation of tolerability, performance, and cosmetic acceptance of dexpanthenol-containing dermo-cosmetic wash and sun-care products for tattoo aftercare // *Health science reports*. – 2022, T. 5, № 4. – C. e635.
159. Cordova A., Zou W., Dziedzic P., Ibrahim I., Reyes E., Xu Y. Direct asymmetric intermolecular aldol reactions catalyzed by amino acids and small peptides // *Chemistry–A European Journal*. – 2006, T. 12, № 20. – C. 5383-5397.
160. Skwarczynski M., Sohma Y., Noguchi M., Kimura T., Hayashi Y., Kiso Y. O–N Intramolecular Alkoxy carbonyl Migration of Typical Protective Groups in Hydroxyamino Acids // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006, T. 71, № 6. – C. 2542-2545.
161. Zhang H., Zhang S., Liu L., Luo G., Duan W., Wang W. Synthesis of chiral 3-substituted phthalides by a sequential organocatalytic enantioselective aldol-lactonization reaction. Three-step synthesis of (S)-(-)-3-butylphthalide // *The Journal of organic chemistry*. – 2010, T. 75, № 2. – C. 368-374.
162. Palermo J. A., Brasco M. F. R., Spagnuolo C., Seldes A. M. Illudalane sesquiterpenoids from the soft coral *Alcyonium paessleri*: The first natural nitrate esters // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2000, T. 65, № 15. – C. 4482-4486.
163. Chatterjee P., Franklin M. R. Human cytochrome p450 inhibition and metabolic-intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxyphenyl components // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2003, T. 31, № 11. – C. 1391-1397.
164. Dekker K. A., Inagaki T., Gootz T. D., Kaneda K., Nomura E., Sakakibara T., Sakemi S., Sugie Y., Yamauchi Y., Yoshikawa N., Kojima N. CJ-12, 954 and its congeners, new anti-*Helicobacter pylori* compounds produced by *Phanerochaete velutina*: fermentation, isolation, structural elucidation and biological activities // *The Journal of antibiotics*. – 1997, T. 50, № 10. – C. 833-839.
165. Kawasaki T., Saito S., Yamamoto Y. Synthesis of phthalides and 3, 4-dihydroisocoumarins using the palladium-catalyzed intramolecular benzannulation strategy // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2002, T. 67, № 8. – C. 2653-2658.

166. Beck J. J., Chou S. C. The structural diversity of phthalides from the Apiaceae // *Journal of natural products*. – 2007, T. 70, № 5. – С. 891-900.
167. Trost B. M., Van Vranken D. L. Asymmetric transition metal-catalyzed allylic alkylations // *Chemical Reviews*. – 1996, T. 96, № 1. – С. 395-422.
168. Trost B. M., Van Vranken D. L., Bingel C. A modular approach for ligand design for asymmetric allylic alkylations via enantioselective palladium-catalyzed ionizations // *Journal of the American Chemical Society*. – 1992, T. 114, № 24. – С. 9327-9343.
169. Trost B. M., Bunt R. C., Lemoine R. C., Calkins T. L. Dynamic kinetic asymmetric transformation of diene monoepoxides: a practical asymmetric synthesis of vinylglycinol, vigabatrin, and ethambutol // *Journal of the American Chemical Society*. – 2000, T. 122, № 25. – С. 5968-5976.
170. Yoon T. P., Jacobsen E. N. Privileged chiral catalysts // *Science*. – 2003, T. 299, № 5613. – С. 1691-1693.
171. Luo S., Xu H., Li J., Zhang L., Cheng J.-P. J. A simple primary– tertiary diamine– Brønsted acid catalyst for asymmetric direct aldol reactions of linear aliphatic ketones // *Journal of the American Chemical Society*. – 2007, T. 129, № 11. – С. 3074-3075.
172. 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, T. 25, № 3. – С. 168-170.
173. Meinertz T., Kasper W., Kahl C., Jähnchen E. Anticoagulant activity of the enantiomers of acenocoumarol // *British journal of clinical pharmacology*. – 1978, T. 5, № 2. – С. 187.
174. Кучеренко А. С., Злотин С. Г. Асимметрический органокатализ: от перспективной методологии к практичным катализаторам и процессам // *Изв. АН. сер. Химическая*. – 2023, T. 72, № 1. – С. 42–60.
175. Aitken L., Arezki N., Dell’Isola A., Cobb A. Asymmetric organocatalysis and the nitro group functionality // *Synthesis*. – 2013, T. 45, № 19. – С. 2627-2648.

176. Halimehjani A. Z., Namboothiri I. N. N., Hooshmand S. E. Nitroalkenes in the synthesis of carbocyclic compounds // *RSC Advances*. – 2014, T. 4, № 59. – C. 31261-31299.
177. Halimehjani A. Z., Namboothiri I. N. N., Hooshmand S. E. Part I: Nitroalkenes in the synthesis of heterocyclic compounds // *RSC Advances*. – 2014, T. 4, № 89. – C. 48022-48084.
178. Bae H. Y., Song C. E. Unprecedented hydrophobic amplification in noncovalent organocatalysis “on water”: hydrophobic chiral squaramide catalyzed Michael addition of malonates to nitroalkenes // *ACS Catalysis*. – 2015, T. 5, № 6. – C. 3613-3619.
179. Sukhorukov A. Y., Sukhanova A. A., Zlotin S. G. Stereoselective reactions of nitro compounds in the synthesis of natural compound analogs and active pharmaceutical ingredients // *Tetrahedron*. – 2016, T. 72, № 41. – C. 6191-6281.
180. 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, T. 2018, № 48. – C. 7000-7008.
181. Maillard M. C., Perlman M. E., Amitay O., Baxter D., Berlove D., Connaughton S., Fischer J. B., Guo J. Q., Hu L.-Y., McBurney R. N., Nagy P. I., Subbarao K., Yost E. A., Zhang L., Durant G. J. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of conformationally constrained analogues of N, N-diaryl and N-aryl-N-aralkylguanidines as potent inhibitors of neuronal Na⁺ channels // *Journal of medicinal chemistry*. – 1998, T. 41, № 16. – C. 3048-3061.
182. Gore V. K., Ma V. V., Yin R., Ligutti J., Immke D., Doherty E. M., Norman M. H. Structure–activity relationship (SAR) investigations of tetrahydroquinolines as BKCa agonists // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2010, T. 20, № 12. – C. 3573-3578.
183. Edwards J. P., Higuchi R. I., Winn D. T., Pooley C. L. F., Caferro T. R., Hamann L. G., Zhi L., Marschke K. B., Goldman M. E., Jones T. K. Nonsteroidal androgen receptor agonists based on 4-(trifluoromethyl)-2H-pyrano [3, 2-g] quinolin-

2-one // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1999, T. 9, № 7. – C. 1003-1008.

184. Hamann L. G., Higuchi R. I., Zhi L., Edwards J. P., Wang X.-N., Marschke K. B., Kong J. W., Farmer L. J., Jones T. K. Synthesis and biological activity of a novel series of nonsteroidal, peripherally selective androgen receptor antagonists derived from 1, 2-dihydropyridono [5, 6-g] quinolines // *Journal of medicinal chemistry*. – 1998, T. 41, № 4. – C. 623-639.

185. 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 [a] phenazin-5-ol Derivatives // *Journal of Organic Chemistry*. – 2019, T. 84, № 21. – C. 13824-13831.

186. Choi S. H, Mahankali M., Lee S. J., Hull M., Petrassi H. M., Chatterjee A. K., Schultz P. G., Jones K. A., Shen W. Targeted disruption of Myc–Max oncoprotein complex by a small molecule // *ACS chemical biology*. – 2017, T. 12, № 11. – C. 2715-2719.

187. Chavan S. P., Garai S., Pawar K. P. Asymmetric total synthesis of (–)-venlafaxine using an organocatalyst // *Tetrahedron Letters*. – 2013, T. 54, № 17. – C. 2137-2139.

188. Gorca A., Huk-Kolega H., Piechota A., Kleniewska P., Ciejka E., Skibska B. Lipoic acid–biological activity and therapeutic potential // *Pharmacological Reports*. – 2011, T. 63, № 4. – C. 849-858.

189. Sondergaard K. B., Weeke P., Wissenberg M., Schjerning Olsen A.-M., Fosbol E. L., Lippert F. K., TorpPedersen C., Gislason G. H., Folke F. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case–time–control study // *European Heart Journal–Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2017, T. 3, № 2. – C. 100-107.

190. Biot C., Daher W., Ndiaye C. M. Probing the role of the covalent linkage of ferrocene into a chloroquine template // *Journal of medicinal chemistry*. – 2006, T. 49, № 15. – C. 4707-4714.

192. Gasser G., Metzler-Nolte N. The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry // *Current opinion in chemical biology*. – 2012, T. 16, № 1-2. – C. 84-91.
193. Braga S. S., Silva A. M. S. A new age for iron: antitumoral ferrocenes // *Organometallics*. – 2013, T. 32, № 20. – C. 5626-5639.
194. Patra M., Gasser G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives // *Nature Reviews Chemistry*. – 2017, T. 1, № 9. – C. 0066.
195. Jabłoński A., Matczak K., Koceva-Chyła A., Durka K., Steverding D., Jakubiec-Krześniak K., Solecka J., Trzybiński D., Woźniak K., Andreu V., Mendoza G., Arruebo M., Kochel K., Krawczyk B., Szczukocki D., Kowalski K. Cymantrenyl-nucleobases: Synthesis, anticancer, antitrypanosomal and antimicrobial activity studies // *Molecules*. – 2017, T. 22, № 12. – C. 2220.
196. Wang R., Chen H., Yan W., Zheng M., Zhang T., Zhang Y. Ferrocene-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, mechanisms of action and structure-activity relationships // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020, T. 190. – C. 112109.
197. Singh A. K., Kumar A., Singh H., Sonawane P., Paliwal H., Thareja S., Pathak P., Grishina M., Jaremko M., Emwas A.-H., Yadav J. P., Verma A., Khalilullah H., Kumar P. Concept of hybrid drugs and recent advancements in anticancer hybrids // *Pharmaceuticals*. – 2022, T. 15, № 9. – C. 1071.
198. Law S., Derry S., Moore R. A. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2013, № 10.
199. Gentilucci L., De Marco R., Cerisoli L. Chemical modifications designed to improve peptide stability: incorporation of non-natural amino acids, pseudo-peptide bonds, and cyclization // *Current pharmaceutical design*. – 2010, T. 16, № 28. – C. 3185-3203.
200. Vranova V., Rejsek K., Skene K.R., Formanek P. Non-protein amino acids: plant, soil and ecosystem interactions // *Plant and Soil*. – 2011, T. 342. – C. 31-48.

201. Ma Z., Hartman M. C. T. In vitro selection of unnatural cyclic peptide libraries via mRNA display // *Ribosome Display and Related Technologies: Methods and Protocols*. – 2012. – C. 367-390.
202. Walsh C. T., O'Brien R. V., Khosla C. Nonproteinogenic amino acid building blocks for nonribosomal peptide and hybrid polyketide scaffolds // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013, T. 52, № 28. – C. 7098-7124.
203. Stevenazzi A., Marchini M., Sandrone G., Vergani B., Lattanzio M. Amino acidic scaffolds bearing unnatural side chains: An old idea generates new and versatile tools for the life sciences // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2014, T. 24, № 23. – C. 5349-5356.
204. Wester A., Devocelle M., Tallant E. A., Chappell M. C., Gallagher P. E, Paradisi F. Stabilization of Angiotensin-(1–7) by key substitution with a cyclic non-natural amino acid // *Amino Acids*. – 2017, T. 49. – C. 1733-1742.
205. Fichtner M., Voigt K., Schuster S. The tip and hidden part of the iceberg: Proteinogenic and non-proteinogenic aliphatic amino acids // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. – 2017, T. 1861, № 1. – C. 3258-3269.
206. Ding Y., Ting J. P., Liu J., Al-Azzam S., Pandya P., Afshar S. Impact of non-proteinogenic amino acids in the discovery and development of peptide therapeutics // *Amino Acids*. – 2020, T. 52, № 9. – C. 1207-1226.
207. Koksharova O. A., Safronova N. A. Non-Proteinogenic Amino Acid β -N-Methylamino-L-Alanine (BMAA): Bioactivity and Ecological Significance // *Toxins*. – 2022, T. 14, № 8. – C. 539.
208. Tamaki M., Han G., Hruby V. J. Practical and efficient synthesis of orthogonally protected constrained 4-guanidinoprolines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001, T. 66, № 3. – C. 1038-1042.
209. Kelsen V., Pierrat P., Gros P. C. Enantioselective ethylation of aldehydes using a regenerable polymer-supported N-picolylvalinol tridentate ligand // *Tetrahedron*. – 2007, T. 63, № 43. – C. 10693-10697.

210. Rajaram S., Sigman M. S. Design of Hydrogen Bond Catalysts Based on a Modular Oxazoline Template: Application to an Enantioselective Hetero Diels–Alder Reaction // *Organic Letters*. – 2005, T. 7, № 24. – C. 5473-5475.
211. Flores-Ferrándiz J., Fiser B., Gómez-Bengoña E., Chinchilla R. Solvent-Induced Reversal of Enantioselectivity in the Synthesis of Succinimides by the Addition of Aldehydes to Maleimides Catalysed by Carbamate-Monoprotected 1, 2-Diamines // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015, T. 2015, № 6. – C. 1218-1225.
212. Kim H., Nguyen Y., Yen C. P.-H., Chagal L., Lough A. J., Kim B. M., Chin J. Stereospecific synthesis of C₂ symmetric diamines from the mother diamine by resonance-assisted hydrogen-bond directed diaza-Cope rearrangement // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008, T. 130, № 36. – C. 12184-12191.
213. Penhoat M., Barbry D., Rolando C. Direct asymmetric aldol reaction co-catalyzed by L-proline and group 12 elements Lewis acids in the presence of water // *Tetrahedron letters*. – 2011, T. 52, № 1. – C. 159-162.
214. Gryko D., Saletta W. J. Organocatalytic asymmetric aldol reaction in the presence of water // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2007, T. 5, № 13. – C. 2148-2153.
215. Karmakar A., Maji T., Wittmann S., Reiser O. L-Proline/CoCl₂-Catalyzed Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Aldol Reactions // *Chemistry–A European Journal*. – 2011, T. 17, № 39. – C. 11024-11029.
216. Paradowska J., Stodulski M., Mlynarski J. Direct catalytic asymmetric aldol reactions assisted by zinc complex in the presence of water // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2007, T. 349, № 7. – C. 1041-1046.
217. Ma G., Bartoszewicz A., Ibrahim I., Córdova A. Highly Enantioselective Co-Catalytic Direct Aldol Reactions by Combination of Hydrogen-Bond Donating and Acyclic Amino Acid Catalysts // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2011, T. 353, № 17. – C. 3114-3122.
218. Moreno C. J., Hernández K., Gittings S., Bolte M., Joglar J., Bujons J., Parella T., Clapés P. Biocatalytic Synthesis of Homochiral 2-Hydroxy-4-butyrolactone

- Derivatives by Tandem Aldol Addition and Carbonyl Reduction // ACS catalysis. – 2023, T. 13, № 8. – C. 5348-5357.
219. Chavan S. P., Garai S., Pawar K. P. Asymmetric total synthesis of (–)-venlafaxine using an organocatalyst // Tetrahedron Letters. – 2013, T. 54, № 17. – C. 2137-2139.
220. Pansare S. V., Lingampally R., Kirby R. L. Stereoselective synthesis of 3-aryloctahydroindoles and application in a formal synthesis of (–)-pancracine // Organic Letters. – 2010, T. 12, № 3. – C. 556-559.
221. Andrey O., Vidonne A., Alexakis A. Organocatalytic Michael addition, a convenient tool in total synthesis. First asymmetric synthesis of (–)-botryodiplodin // Tetrahedron letters. – 2003, T. 44, № 43. – C. 7901-7904.
222. Chen X. Q., Chu Y. H., Han G. Z. Anti-inflammatory effects of ipalbidine // CHINESE PHARMACOLOGICAL BULLETIN. – 1998, T. 14. – C. 167-169.
223. Badorrey R., Cativiela C., Diaz-De-Villegas M. D., Galvez J. Reversal of the stereochemical course of the addition of phenylmagnesium bromide to N-benzylimines derived from R-glyceraldehyde depending on the O-protecting group and its application to the synthesis of both enantiomers of phenylglycine // Tetrahedron. – 1997, T. 53, № 4. – C. 1411-1416.
224. Wong C. H., Chen S. T., Hennen W. J., Bibbs J. A., Wang Y. F., Liu J. L. C., Pantoliano M. W., Whitlow M., Bryan P. N. Enzymes in organic synthesis: use of subtilisin and a highly stable mutant derived from multiple site-specific mutations // Journal of the American Chemical Society. – 1990, T. 112, № 3. – C. 945-953.
225. Horvat S., Mlinarić-Majerski K., Glavas-Obrovac L., Jakas A., Veljković J., Marczy S., Kragol G., Rosčić M., Matković M., Milostić-Srb A. Tumor-cell-targeted methionine-enkephalin analogues containing unnatural amino acids: design, synthesis, and in vitro antitumor activity // Journal of medicinal chemistry. – 2006, T. 49, № 11. – C. 3136-3142.

7. Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность своему учителю – член-корр. РАН, профессору С. Г. Злотину и 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. 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. Ю. В. Нелюбиной, д.х.н. профессору И. Д. Гридневу, а также аспирантам и студентам В. Г. Лисняку, В. В. Перепелкину, А. А. Костенко, К. А. Быковой, Р. А. Ковалевскому, М. В. Смирнову.