

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

На правах рукописи



Филатова Евгения Викторовна

**Асимметрические органокалитические реакции нитроолефинов
с *P*- и *N*-нуклеофилами в среде сжиженных газов (CO₂ и CHF₃)**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., проф. Злотин С.Г.

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
1. ВВЕДЕНИЕ	6
2. Жидкий и сверхкритический диоксид углерода как перспективная реакционная среда для асимметрического катализа (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	11
2.1. Реакции гидрирования	12
2.2. Реакции, сопровождающиеся образованием связи углерод-углерод.....	29
2.2.1. Реакции гидроформилирования	29
2.2.2. Реакции алкилирования	31
2.2.3. Реакции аллилирования	31
2.2.4. Реакции гидровинилирования	32
2.2.5. Реакции циклоприсоединения.....	33
2.2.6. Реакции циклопропанирования.....	34
2.2.7. Альдольные реакции	37
2.2.8. Реакции Михаэля	39
2.3. Реакции, сопровождающиеся образованием связи углерод–гетероатом (гетероатом $\neq$ Н)	40
2.4 Домино и тандемные реакции.....	41
2.5. Заключение.....	44
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	46
3.1. Асимметрическая межфазная реакция присоединения нитрометана к 3-метил-4-нитро-5-фенилизоксазолу в присутствии органокализаторов, в среде ск- CO_2 и ск- CHF_3	46
3.2. Асимметрическая органокалитическая реакция дифенилфосфита с нитроолефинами в среде ж- и ск- CO_2	50
3.3. Асимметрическая органокалитическая каскадная реакция <i>o</i> -(тозиламино)халконов с нитроолефинами в среде ск- CO_2 и ск- CHF_3	58
3.4. Катализируемая липофильными хиральными аминами асимметрическая каскадная реакция <i>o</i> -(тозиламино)халконов с нитроолефинами в среде ск- CO_2	67

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	76
4.1. Синтез катализаторов.....	78
4.1.1. Синтез катализаторов на основе квадратной кислоты	78
4.1.2. Синтез новых липофильных катализаторов	80
4.1.3. Синтез межфазного катализатора на основе хинина	85
4.2. Синтез исходных соединений	86
4.2.1. Синтез <i>o</i> - <i>N</i> -тозиламинофенилзамещенных α,β -енонов	86
4.3. Асимметрический каталитический синтез замещенных β -нитрофосфонатов ...	89
4.4. Асимметрический каталитический синтез функционализированных тетрагидрохинолинов.....	94
5. ВЫВОДЫ	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Alk	алкил
Ar	арил
BARF	тетракис-[3,5-бис-(трифторметил)]-фенилборат
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-5,5',6,6',7,7',8,8'-октагидро-1,1'-бинафтил
Bn	бензил
Bu	бутил
COSY	корреляционная двухмерная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
DABCO	1,4-диазобицикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-диазабацикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
<i>dr</i>	отношение диастереомеров
<i>ee</i>	энантиомерный избыток
EMIM	хлрид 1-этил-3-метилимидазолия
ESI-MS	масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией распылением в электрическом поле
EWG	электроноакцепторная группа
FTIR	ИК-спектроскопия с Фурье преобразованием
HMBC	гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
NOESY	ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера
PCC	хлорхромат пиридиния
PTA	фосфорвольфрамовая кислота
PYBOX	бисоксазолиновый лиганд
<i>rac</i>	рацемат
SILP	ионно-жидкофазный катализа
TOF	частота оборотов системы
TON	число оборотов реакции
Ts	<i>p</i> -толуолсульфонил
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМСО	диметилсульфоксид

ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ИЖ	ионная жидкость
МФК	межфазный катализ
ПС	переходное состояние
ТСК	<i>n</i> -толуолсульфокислота
СКФ	сверхкритический флюид
СКЭ	сверхкритическая экстракция
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

1. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы интенсивно развиваются исследования, сочетающие в себе два подхода: классической синтетической химии и «зеленой химии» - научного направления, в основе которого лежат принципы экономии ресурсов и защиты окружающей среды. В их числе - разработка новых путей синтеза целевых соединений (часто это переход к каталитическим реакциям), использование возобновляемых источников сырья и энергии (полученных не из нефти); исключение из процессов традиционных органических растворителей, требующих очистки и регенерации. Такое объединение приводит к полному преобразованию субстратов и обеспечивает высокую (в идеале полную) селективность с образованием лишь незначительного количества побочных продуктов (или их полное отсутствие) и потреблению минимально возможного количества энергии.

Переход от стехиометрических реакций к каталитическим процессам позволяет сократить время реакции, понизить температуру процесса (энергосбережение), а также уменьшить количество используемого сырья (ресурсосбережение) и производимых отходов. Каталитический подход особенно перспективен для получения хиральных веществ, в том числе энантиомерно чистых лекарств, обладающих более высокой фармакологической активностью и не проявляющих вредных побочных эффектов, вызываемых нежелательным энантиомером. Для получения хиральных веществ зачастую применяют методы асимметрического катализа, которые позволяют синтезировать целевые продукты с высокой энантиомерной чистотой при использовании каталитических количеств хирального соединения. При этом наиболее привлекательными катализаторами являются небольшие, не содержащие металлов, органические молекулы – органокатализаторы, (в числе которых производные α -аминокислот, алкалоидов, 1,2-диаминов и других хиральных соединений), с помощью которых можно в одну стадию превратить доступные прохиральные соединения в хиральные продукты. Органокатализ, в отличие от металлокомплексного катализа, не требует активации реагентов металлами, что важно для синтеза лекарственных препаратов, в которых присутствие токсичных тяжелых металлов недопустимо. Многие органокатализаторы также обеспечивают высокую селективность и «атом-экономичность» реакций (отсутствие отходов).

Однако большинство органокалалитических реакции проводят до сих пор в среде токсичных органических растворителей (ароматические и хлорсодержащие углеводороды), которые нежелательны при производстве лекарств. Актуальной является задача их замены на безопасные с экологической точки зрения так называемые «neoteric solvents» (вода, ионные жидкости, сжиженные газы, ПЭГ и т.д.). В частности, некоторые газы в жидком (ж) и сверхкритическом состоянии (ск) очень хорошо подходят для этой цели. Особенно перспективным представляется использование сжиженного диоксида углерода – доступного, нетоксичного, термически стабильного природного соединения, не связанного с невозобновляемыми углеводородными ресурсами. Значения его критической точки составляют 31.1 °C и 73.8 бар и могут быть легко достигнуты как в лабораторных условиях, так и в промышленности. В некоторых случаях полезной альтернативой органическим растворителям может быть трифторметан (фтороформ), который, как и CO₂, легко отделяется от продуктов (декомпрессия), однако характеризуется более высокой полярностью ($\epsilon \approx 1.3 \div 1.6$ для ск-CO₂, $\epsilon \approx 3.0 \div 6.0$ для ск-CHF₃ при одинаковых плотностях) и лучше сольватирует реагенты, чем CO₂. Кроме того, использование в промышленных и, особенно, химических технологиях CHF₃, являющегося побочным продуктом производства тефлона, в жидком или сверхкритическом состоянии (критическая точка 25.9 °C и 48.2 бар), может оказать положительный эффект на снижение выработки парниковых газов. Стоит отметить, что интерес к сверхкритическим флюидам (СКФ) обусловлен их уникальными физико-химическими свойствами, которые являются промежуточными между свойствами вещества в газовой и жидкой фазе. Они обладают высокой плотностью, близкой к плотности соответствующих жидкостей, низкой, как у газов, вязкостью и высоким коэффициентом диффузии, которые также возможно регулировать по мере необходимости. Также использование СКФ зачастую значительно облегчает процедуру выделения реакционных субстратов и/или продуктов. Уже сейчас CO₂ и CHF₃ в жидком и сверхкритическом состоянии широко используют для экстракции природных соединений из растительного сырья, как элюент в процессах хроматографии и как растворители в химических реакциях. Описаны реакции гидрирования, гидроформилирования, полимеризации и другие химические реакции в среде жидких и сверхкритических флюидов.

Совместное использование органокаatalизаторов и сверхкритических флюидов для хемо- или энантиоселективных превращений позволяет объединить два основных направления развития «зеленой химии» и добиться значительного снижения влияния на окружающую среду и затрат на производство, а также экономии энергии. Тем не менее, в литературе описано всего несколько примеров, демонстрирующих большой потенциал их совместного использования.

Недавно на примере реакции энантиоселективного присоединения *C*-нуклеофилов (β -дикарбонильных соединений) к нитроолефинам жидкий CO_2 был впервые применен в нашей лаборатории [1] в качестве перспективной реакционной среды для асимметрического органокаatalиза. При этом удалось, сохранив энантиоселективность реакции, повысить ее скорость и уменьшить требуемую загрузку катализатора по сравнению с реакцией в органических растворителях. Вместе с тем, возможность проведения реакций нитроолефинов с *P*- или *N*-нуклеофилами, используемыми для энантиоселективного получения предшественников биологически активных веществ, в среде жидкого или ск- CO_2 оставалась под вопросом.

Проблема проведения таких асимметрических реакций связана со способностью диоксида углерода присоединять сильные нуклеофилы (в частности, первичные и вторичные амины) с образованием солей карбаминовой кислоты и образовывать неселективные водородные связи с катализатором что может приводить к дезактивации катализатора и реагентов и уменьшению уровня стереоиндукции в каталитических реакциях [2]. С другой стороны, известно, что третичные амины, такие как Et_3N или DABCO, не реагируют с CO_2 в широких диапазонах температур и давлений и, как было показано, способны активировать реакции Анри [3] или Байлиса–Хиллмана [4] в этих условиях. Сжиженный трифторметан ранее не применяли как растворитель в асимметрическом органокаatalизе.

Таким образом, основная цель данной работы заключалась в исследовании возможности совместного использования органокаatalизаторов и сверхкритических флюидов в эффективных энантиоселективных химических превращениях, что является актуальной задачей современной органической химии.

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие научные задачи:

1. Изучение особенностей проведения асимметрических реакций *P*- и *N*-нуклеофилов с нитроолефинами в присутствии хиральных органокализаторов, содержащих третичные аминогруппы, в среде диоксида углерода и трифторметана в жидком или сверхкритическом состоянии.
2. Разработка эффективных методик энантиоселективного синтеза хиральных предшественников фосфор- и азот-содержащих биологически активных веществ в предложенных условиях.

В ходе выполнения работы развито новое направление асимметрического органокатализа, связанное с применением в качестве реакционных сред сжиженных газов (CO_2 или CHF_3). В частности, установлено, что эти простые соединения в жидком или сверхкритическом состоянии обеспечивают эффективное проведение асимметрических реакций *P*- и *N*-нуклеофилов с нитроолефинами. Выявлены комплементарные сверхкритическим флюидам структуры катализаторов в ряду бифункциональных третичных аминов, в том числе алкалоидного ряда, содержащих фрагменты квадратной кислоты. Найдены оптимальные параметры каталитических процессов (температура, давление и др.), позволяющие проводить их с высокой скоростью и селективностью.

На основе полученных данных разработан экологичный энантиоселективный метод синтеза оптических антиподов β -нитрофосфонатов (до 94% *ee*) различного строения – предшественников биологически активных природных и неприродных β -аминофосфоновых кислот.

Осуществлена первая эффективная асимметрическая домино-реакция в сверхкритических флюидах (CO_2 и CHF_3) – каталитический синтез ценных для фармакологии функционально замещенных хиральных тетрагидрохинолинов из *o*-(*N*-тозиламино)халконов и нитроолефинов с исключительно высокой диастерео- (*dr* >99:1) и энантиоселективностью (до 98% *ee*).

Полученные результаты могут послужить основой для создания новых экологически безопасных технологий получения наиболее активных энантиомеров соответствующих лекарств.

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, 43 схемы и 4 рисунка. Список цитируемых первоисточников содержит 183 наименования.

2. Жидкий и сверхкритический диоксид углерода как перспективная реакционная среда для асимметрического катализа (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Изучение стереоселективных реакций остается одной из важнейших задач современной органической химии и играет основополагающую роль в фармацевтической и агрохимической промышленности. Асимметрический катализ представляет собой один из самых мощных и экономически эффективных способов получения необходимых для фармакологии энантиомерно обогащенных соединений. Однако высокие значения энантиоселективности в каталитических реакциях, как правило, могут быть достигнуты лишь при использовании ограниченного круга опасных с экологической точки зрения растворителей (хлорированные углеводороды, ароматические соединения и т. д.).

В последние десятилетия жидкий (ж) или сверхкритический (ск) диоксид углерода рассматривается как экологически чистая альтернатива обычным органическим растворителям из-за его доступности, низкой стоимости, практически полному отсутствию токсичных свойств, негорючести и устойчивости к действию многих химических соединений. В ряде случаев полезные экстракционные свойства ск-СО₂ позволяют выделять ценные продукты без использования органических растворителей [5-7].

Диоксид углерода в жидком или сверхкритическом состоянии оказался особенно перспективной средой для энантиоселективного синтеза соединений сложного строения, в частности, фармацевтических препаратов. Его использование значительно уменьшает нежелательное загрязнение лекарств реакции следами токсичных органических растворителей на стадиях их получения и, в ряде случаев, очистки. Этот флюид имеет легко достижимые параметры критической точки (31 °С, 7.4 МПа $\approx$ 73 атм), при этом физические свойства этого растворителя (плотность, вязкость, диэлектрическая постоянная и т. д.) могут изменяться в широких пределах (особенно вблизи критической точки) путем изменения давления и температуры для лучшего соответствия требованиям конкретной реакции, что заметно отличает его от обычных органических растворителей [8]. Химическое взаимодействие СО₂ с функциональными группами субстрата или катализатора также можно использовать

для управления каталитическим процессом (временная защитная группа) [9-11]. Фазовый состав реакционной смеси [12] важен для успешного применения ск- CO_2 в асимметрическом катализе. Плохо сольватируя полярные химические соединения, ск- CO_2 хорошо растворяет липофильные катализаторы и лиганды, содержащие фторарильные [13-14] или фторалкильные [15-20] группы, что значительно ускоряет скорость соответствующих гомогенных реакций [21]. В некоторых случаях реакции эффективно протекают в двухфазной системе $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$ [22] или CO_2 /ионная жидкость [23-24].

В настоящем обзоре рассмотрены опубликованные до 2018 года результаты применения жидкого и/или сверхкритического диоксида углерода, а также некоторых других флюидов, в качестве реакционной среды в энантиоселективных каталитических превращениях, сопровождающихся восстановлением кратных связей, а также образованием связей углерод–углерод и углерод–гетероатом. В их числе реакции гидроформилирования, алкилирования, аллилирования, циклоприсоединения, гидровинилирования, циклопропанирования, альдольные реакции, реакции Михаэля и эпоксидирования, а также некоторые другие, которые широко используются для создания углеродного скелета и функционализации органических молекул. Отдельно рассмотрено проведение асимметрических домино и тандемных реакций в ск- CO_2 . Материал классифицирован по типам реакций. Из-за ограниченного объема в обзор не включены реакции с участием ферментов, а также асимметрические каталитические реакции, в которых диоксид углерода играет роль реагента (синтез циклических карбонатов, поликарбонатов и т. д.) [25-30].

2.1. Реакции гидрирования

Каталитическое асимметрическое гидрирование широко используют для энантиоселективного синтеза хиральных биологически активных веществ. Газообразный H_2 неограниченно смешивается с CO_2 в ск-условиях [31], что позволяет повышать концентрацию гидрирующего агента в реакционной смеси и, следовательно, эффективность массопереноса, увеличивая парциальное давление H_2 . Однако в этих реакциях возможно протекание побочного процесса восстановления CO_2 до CO .

Подобный случай был отмечен в реакции гидрирования этилпирувата (**1**) в присутствии каталитической системы Pt/Al₂O₃/цинхонидин (5 мас.%) в среде ск-CO₂ при давлении 80 бар и 40 °C [32] (схема 1). Целевой продукт не образуется в этой реакции, что было объяснено авторами отравлением катализатора частицами, образующимися, по данным FTIR (ИК-спектроскопия с Фурье преобразованием), вследствие восстановления CO₂ на поверхности Pt. Это предположение подтверждено энантиоселективным синтезом лактата **2** (количественная конверсия, ~75% ee) при проведении аналогичной реакции в сверхкритическом этане.

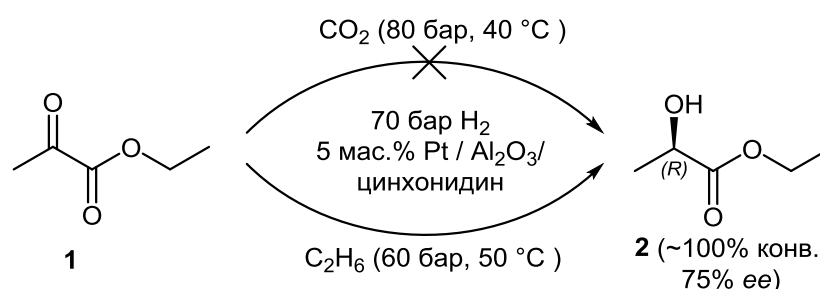


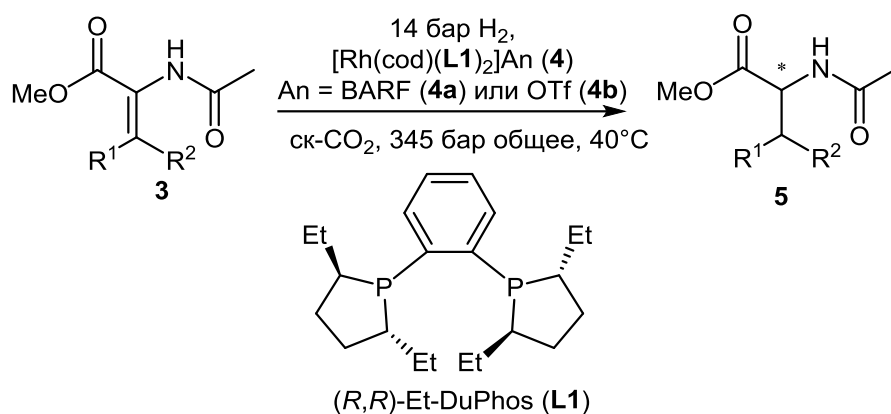
Схема 1. Каталитическое гидрирование этилпирувата в ск-CO₂ и ск-C₂H₆

Устранить нежелательное восстановление CO₂ удалось путем проведения асимметрического гидрирования в присутствии комплексов Ru или Rh с хиральными фосфиновыми, фосфитными или фосфорамидными лигандами. В указанные реакции в среде ж- и ск-CO₂ вступают различные соединения, содержащие двойные связи C=C, C=O или C=N, при этом они протекают с довольно высокой хемо- и энантиоселективностью. Однако из-за плохой растворимости полярных субстратов в ск-CO₂, в ряде случаев требуется использовать органические со-растворители [33-36] либо проводить реакции в многофазных системах CO₂/реагенты [37-39] или CO₂/ионная жидкость [40].

Первым успешным применением ск-CO₂ без использования со-растворителя является асимметрическое гидрирование прохиральных α-енамидов **3** в присутствии катионных родиевых комплексов [Rh(cod)(L1)₂]An **4a** (An = BARF: тетраakis-[3,5-бис-(трифторметил)]-фенилборат) и **4b** (An = OTf), содержащих хиральный бидентатный лиганд (*R,R*)-Et-DuPHOS (**L1**) [14]. Образующиеся в результате этих реакций хиральные продукты **5a-f** были получены в ск-условиях с энантиоселективностью, сопоставимой или даже превышающей (в случае β,β-дизамещенных α-енамидных эфиров **3e** и **3f**) аналогичные значения в обычных

органических растворителях (MeOH или *n*-гексан) (см. таблицу 1). Реакции протекали в гомогенных условиях из-за хорошей растворимости родиевых-комплексов **4a** и **4b** в ск-СО₂, связанной с присутствием в лигандах липофильных фторсодержащих анионов. Разработанную процедуру можно рассматривать как перспективный «зеленый» подход к получению энантиомерно чистых производных α -аминокислот.

Таблица 1. Катализируемое комплексами родия **4a** и **4b** асимметрическое гидрирование α -енамидов **3** в скСО₂



3, 5	R ¹	R ²	5, ee %	
			4a	4b
a	H	H	>99	>99
b	Ph	H	>99	91
c	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	92	95
d	Et	H	99	99
e	Me	Me	85	88
f	(CH ₂) ₅		97	92

Рутениевые комплексы с бидендантными бис-фосфиновыми лигандами также оказались подходящими катализаторами асимметрического гидрирования в среде ск-СО₂. В результате рутений-катализируемого (0.7 мол.% Ru(OAc)₂((S)-H₈-BINAP) ((S)-**7a**) гидрирования (25-35 бар H₂, 177 бар CO₂, 50 °C) тиглиновой кислоты (**6**) образуется (S)-2-метилбутановая кислота (**8**) с выходом более 99% и энантиомерной чистотой до 81% [31] (схема 2). Значение энантиоселективности сравнимо с величинами, наблюдаемыми в метаноле (82% ee) и гексане (73% ee) при 30 бар H₂ и 50 °C. При проведении реакций в ск-условиях не было обнаружено муравьиной кислоты – побочного продукта гидрирования CO₂. Интересно, что в жидком CO₂ (20 °C) в присутствии катализатора ((S)-**7a**) кислота **8** не образуется. Различные

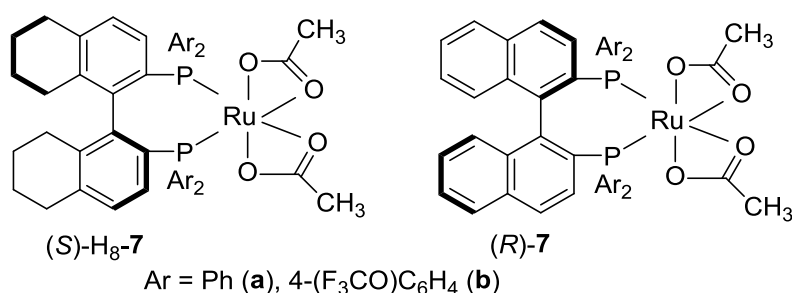
$$\begin{array}{ccc}
 \text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_3 & \xrightarrow[\text{166-177 бар CO}_2]{\text{(S)-H-8-7 или (R)-7}} & \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}^*(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_3 \\
 \mathbf{6} & & \text{(S)-8, 81\% ee (с (S)-H-8-7a)} \\
 & & \text{(R)-8, до 62\% ee (с (R)-7b)}
 \end{array}$$


Схема 2. Асимметрическое Ru-катализируемое гидрирование тиглиновой кислоты в ск- CO_2

Как правило, включение полифторированных структурных фрагментов значительно усиливает сродство полярных органических соединений к диоксиду углерода [42-45], подавляя их способность к самоассоциации [46] и/или уменьшая полярность [47]. Однако асимметрическое гидрирование диметилитаконата (**9**) в присутствии рутениевых комплексов Ru-L, полученных из $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ и фторсодержащих хиральных лигандов **L2** или **L3** на основе BINAP [48], также протекало с более низкой энантиоселективностью в ск- CO_2 , чем в MeOH, по-видимому, из-за меньшей полярности ск- CO_2 [16-17] (схема 3). В присутствии фторсодержащего « CO_2 -фильного» дифосфинитового комплекса родия **4c**

стереоиндукция в среде ск-CO₂ (30 бар H₂, 150 бар CO₂, 45 °C) также была умеренной (до 72% *ee*) [49].

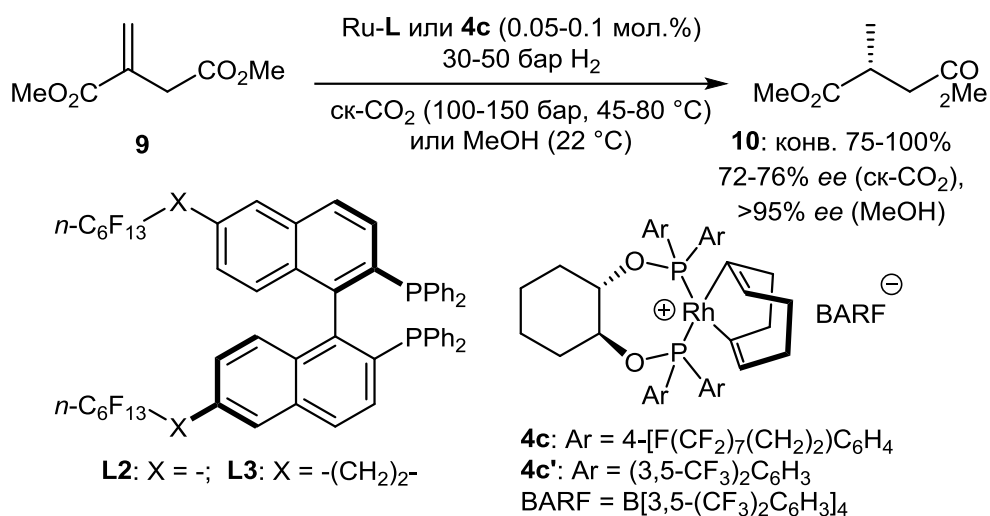


Схема 3. Асимметрическое гидрирование диметилитаконата в среде ск-CO₂ или MeOH

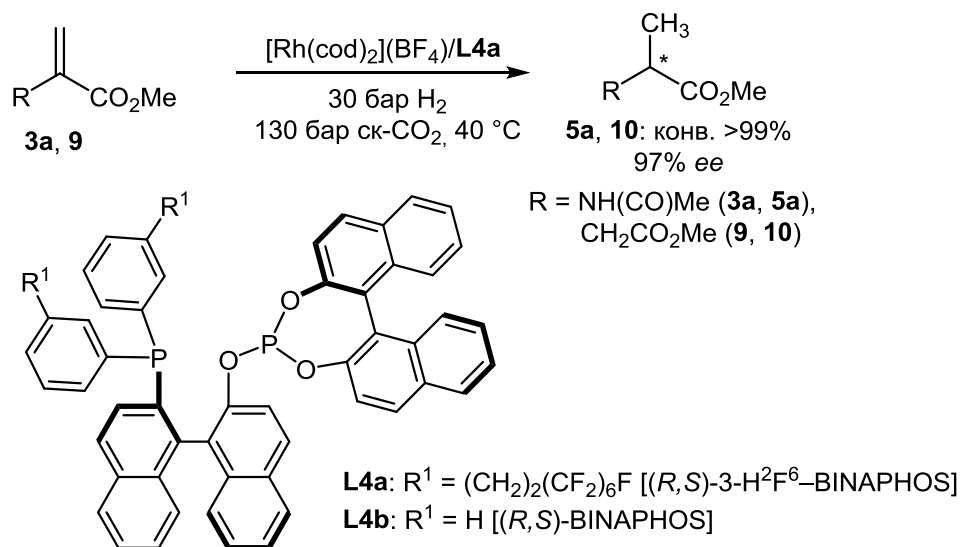


Схема 4. Асимметрическое гидрирование метил-2-ацетидакрилата (**3a**) и диметилитаконата (**9**) в ск-CO₂, катализируемое Rh/(*R,S*)-3-H₂F₆-BINAPHOS

Комплексы Rh с бифункциональными фосфинофосфитными лигандами на основе BINOL оказались более эффективными стереоиндукторами в реакциях гидрирования активированных алкенов в среде CO₂. Так комплекс, полученный из [Rh(cod)₂]BF₄ и лиганда **L4a** [(*R,S*)-3-H₂F₆-BINAPHOS]), который содержал определенным образом расположенные фосфиновые и фосфитные группы вместе с перфторалкильными заместителями в арильных фрагментах скелета BINAPHOS, показал очень хорошие результаты в асимметрическом гидрировании метил-2-

ацетидакрилата (**3a**) и диметилитаконата (**9**) в ск-СО₂ [18]. Соответствующие продукты (*R*)-**5a** и (*S*)-**10** были получены в этих реакциях с высокими выходами и энантиомерной чистотой до 97% (схема 4).

Позднее та же исследовательская группа [19-20] предложила проводить Rh-катализируемое асимметрическое гидрирование полярных алкенов в обращенной двухфазной системе (ск-СО₂/вода). При этом «СО₂-фильный» Rh-катализатор, полученный из [Rh(cod)₂]BARF и фторированного (*R,S*)-3-Н₂F₆-BINAPHOS лиганда **L4a**, располагался в ск-СО₂ (верхняя фаза), в то время, как полярные субстраты, ацетидакрилат (**3a**) или итаконова кислота (**9a**), - в водной среде (схема 5). При перемешивании (1000 об/мин) эти две фазы образовывали эмульсию, которая разделялась после его прекращения. По завершении реакции (конверсия >99%) водную фазу удаляли через игольчатый клапан на дне реактора без значительного падения давления, получая соответствующие продукты (*R*)-**5a** или (*S*)-**10a** с энантиоселективностью 87 и 97% соответственно. Стоит отметить, что Rh-катализатор показывал отличную активность и энантиоселективность (97-99% *ee*) в пяти каталитических циклах. Важно, что содержание родия и фосфора в водном слое было незначительным (1.4 и 5.2 ppm, соответственно), что позволяет рассматривать разработанный метод как экологически чистый.

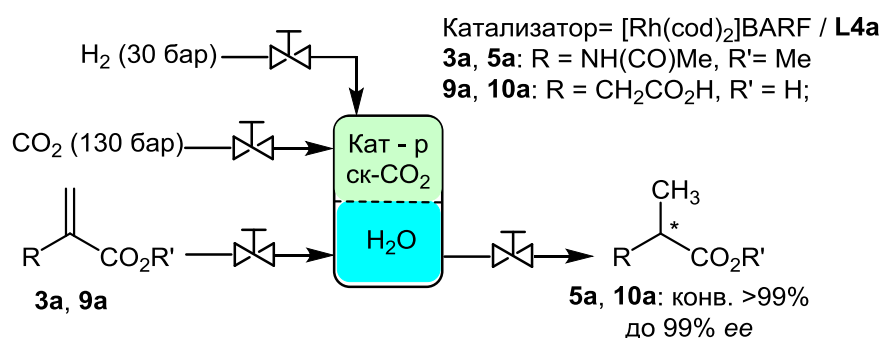


Схема 5. Асимметрическое Rh-катализируемое гидрирование полярных алкенов в обращенной двухфазной системе ск-СО₂/вода

В некоторых случаях более доступные фосфитные и амидофосфитные лиганды могут конкурировать по эффективности с бидентатными фосфиновыми системами в реакциях асимметрического гидрирования ненасыщенных субстратов [50]. Так, фосфитные и амидофосфитные производные BINOL, были успешно применены в качестве стереоиндукторов в родий-катализируемом ([Rh(cod)₂]BF₄/2**L**)

гидрировании метил-2-ацетидакрилата (**3a**) и диметилитаконата (**9**) в среде ск- CO_2 (100 бар H_2 , 100 бар CO_2 , 35 °C). В присутствии лигандов фосфитного типа (**L5-L7**) гидрирование итаконата **9** в ск- CO_2 протекало быстрее (в течение 1-2 ч), чем в CH_2Cl_2 (16-17 ч), однако, с более низкой стереоиндукцией [51-53] (76-93% *ee* по сравнению с ~99% *ee* в CH_2Cl_2) (схема 6, таблица 2). Еще лучшие результаты дало применение амидофосфитных лигандов **L8** и **L9**, которые позволили повысить энантиоселективность реакций в ск- CO_2 до 97-99% *ee* при сохранении высокой производительности каталитической системы (время реакции 35-50 мин) [54].

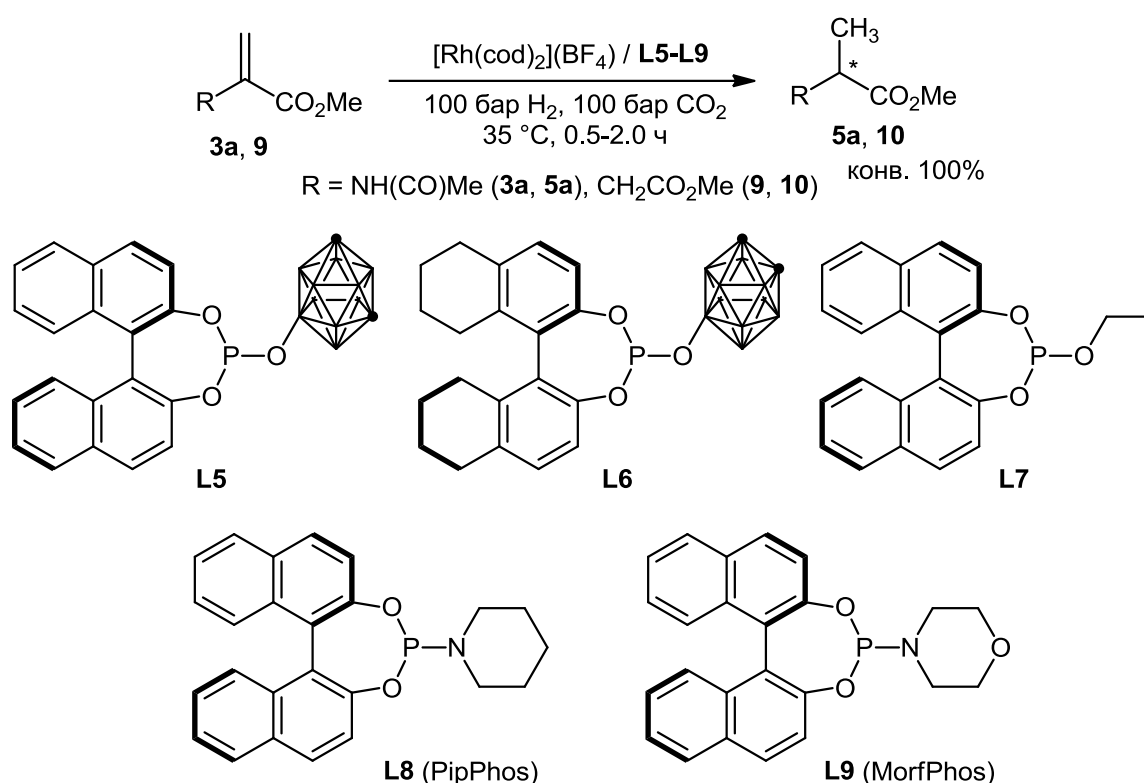


Схема 6. Rh-катализируемое асимметрическое восстановление **3a** и **9** в ск- CO_2 в присутствии монодентатных фосфитных или амидофосфитных лигандов

Таблица 2. Значение энантиоселективности реакций асимметрического восстановления **3a** и **9** в ск- CO_2 в присутствии лигандов **L5-L9**

Лиганд	<i>ee</i> , %		Литературный источник
	5a	10	
L5	—	93 (<i>R</i>)	[51]
L6	76 (<i>S</i>)	92 (<i>R</i>)	[52]
L7	—	90 (<i>R</i>)	[53]
L8	99.0 (<i>S</i>)	97.8 (<i>R</i>)	[54]
L9	97.0 (<i>S</i>)	98.3 (<i>R</i>)	[54]

β -Арилзамещенные акрилаты **3b-f** также оказались подходящими субстратами для катализируемого Rh-**L8** асимметрического гидрирования в среде ск- CO_2 . Соответствующие производные α -аминокислот **5b-f** были получены в этих реакциях с высоким выходом и энантиоселективностью до 97% *ee* [55] (схема 7). Оптимальные условия реакции (14-27 бар H_2 , 140-250 бар CO_2 , 40-70 °) и активность металлорганического катализатора зависели от растворимости исходных соединений в CO_2 , однако, во всех случаях, для достижения полной конверсии требовалось не более 3 ч. В тех же реакциях, проводимых в присутствии амидофосфитов **L10-L11**, содержащих карборановые группы, энантиоселективность была ниже ((*S*)-**5**, 37-52% *ee*) [56].

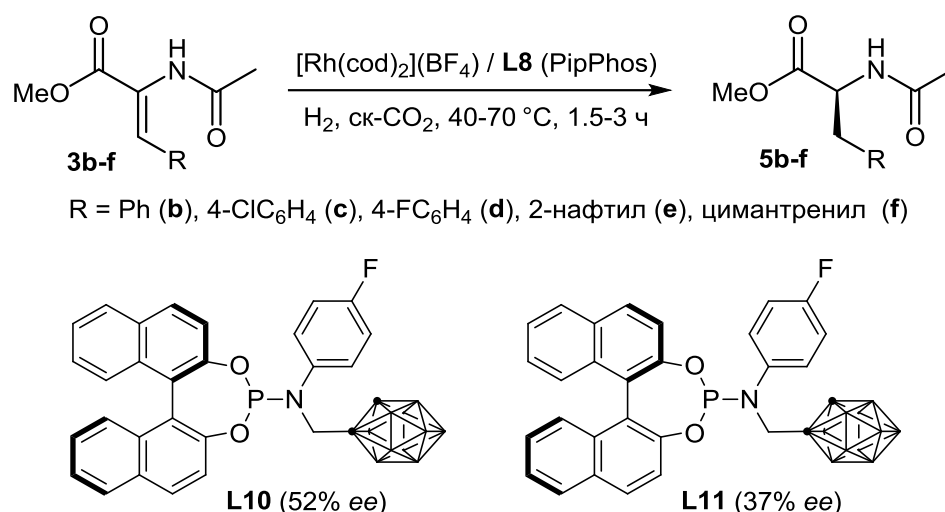


Схема 7. Асимметрическое Rh-катализируемое восстановление акрилатов **3b-f** в ск- CO_2

Восстановление β -амидоакрилата **11a** в присутствии родиевого комплекса, полученного *in situ* из $(\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4)$ и амидофосфита **L12**, протекало в системе ск- CO_2 /протонный со-растворитель ((CF_3) $_2\text{CHON}$ - HFIP) с полной конверсией субстрата в течение 3 ч, давая хиральный β -амидоэфир (*S*)-**12a** с энантиомерной чистотой 85% [57] (схема 8). Родий-катализируемое гидрирование β -амидоакрилатов **11a-d** в присутствии хирального амидофосфитного лиганда **L13** также проводили в системе ск CO_2 /гексафтор-2-пропанол (HFIP). Соответствующие производные β -аминокислот **12a-d** были получены в этих реакциях с энантиоселективностью 63-88% *ee* (*S*) [58]. По-видимому, кислотный со-растворитель (HFIP или AcOH) способствовал расщеплению сильной водородной связи между протоном *NH* и атомом кислорода карбоксильной группы в соединении

11 и активировал катализатор. В присутствии нефторированных спиртов (*i*PrOH или *t*BuOH) в качестве со-растворителей значения конверсии (<13%) и энантиоселективности (36-50% *ee*) были ниже.

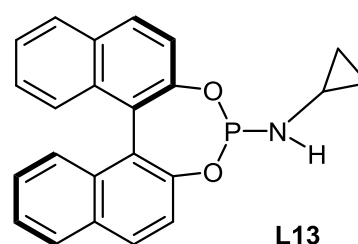
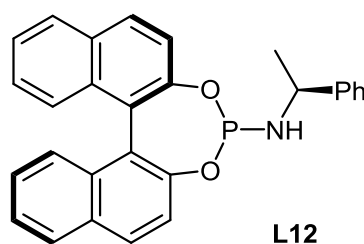
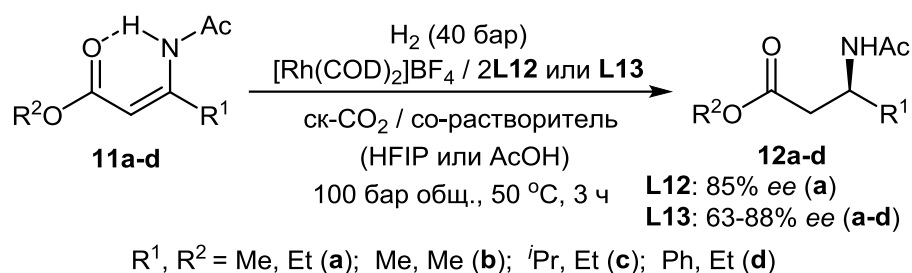


Схема 8. Rh-катализируемое асимметрическое восстановление β-амидо акрилатов **11a-d** в ск-CO₂

Доступные фосфитные и амидофосфитные лиганды на основе BINOL **L14-L16** были применены в сочетании с комплексом [Ir(cod)₂]BARF в асимметрическом гидрировании прохирального винилфосфоната **13** в ск-CO₂. Наибольшая энантиомерная чистота хирального продукта (*S*)-**14** (62%) была достигнута в присутствии амидофосфита **L14** (схема 9). Стоит отметить, что в оптимизированных условиях энантиоселективность в среде ск-CO₂ была несколько выше, чем в CH₂Cl₂, хотя и за счет некоторого снижения конверсии [59]. Тип металла играет ключевую роль в процессе стереоиндукции: замена Ir на Rh приводит к образованию рацемата продукта **14**.

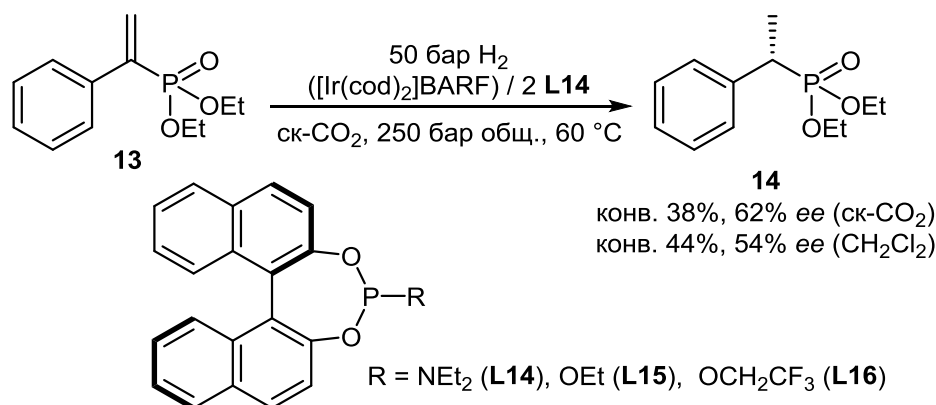


Схема 9. Ir-Катализируемое асимметрическое гидрирование винилфосфоната **13** в ск-CO₂

Все, рассмотренные выше реакции гидрирования проводились в реакторах периодического действия. Основными недостатками таких процессов являются большой расход растворителей, низкая производительность, и, во многих случаях, сложность повторного использования дорогих хиральных катализаторов [60]. Разработка более эффективных проточных систем на основе CO_2 может обеспечить энергосберегающую и экологически чистую альтернативу реакторам периодического действия [61]. Преимущества проточных систем включают возможность автоматизации процесса, легкость выделения и увеличение выхода продуктов, более эффективное использование ценного катализатора и уменьшение количества металлов, попадающих в состав продуктов. Однако реализация этой концепции требует надежной иммобилизации хиральных катализаторов [62-63]. Разработка устойчивых иммобилизованных хиральных катализаторов, которые легко отделяются от продуктов и могут длительное время работать как в периодических, так и в непрерывных процессах, является важной задачей. Для успешной иммобилизации необходимо выполнить целый ряд условий. Так, катализатор должен быть прочно прикреплен к подложке и, при этом, оставаться достаточно гибким, чтобы реагенты имели доступ к каталитическому центру. Иммобилизация не должна нарушать геометрию лигандной системы катализатора. Кроме того, катализатор не должен вымываться в заметной степени из реакционной среды растворителем, в частности ж- или ск- CO_2 .

Этим требованиям отчасти удовлетворяет комплекс родия $[\text{Rh}((\text{S,S})\text{-Skewphos})(\text{nbd})]^+(\text{BF}_4)^-$, в котором бисфосфиновый лиганд **L17** прикреплен к γ -оксиду алюминия с помощью линкера на основе фосфорвольфрамовой кислоты (РТА, $\text{H}_3\text{O}_{40}\text{PW}_{12}$) (схема 10). Этот комплекс катализировал реакцию асимметрического гидрирования диметилитаконата (**9**) в проточном реакторе (расход CO_2 1.0 мл/мин, скорость потока 0.25 мл/мин, водород/субстрат 4:1), обеспечивая получение продукта (*R*)-**10** с энантиомерной чистотой 63% ee при умеренной конверсии (66%) [64]. Позднее та же исследовательская группа [65] синтезировала иммобилизованные на оксиде алюминия комплексы родия **L18** и **L19** с ферроцен-содержащими бисфосфиновыми лигандами. В присутствии лиганда **L18** энантиоселективность гидрирования диметилитаконата (**9**) в ск- CO_2 возросла до до

83% *ee* при 55 °C, превзойдя соответствующий показатель, достигнутый в гомогенных условиях с хиральным родиевым комплексом **4c'** (схема 3) (72% *ee*) [49].

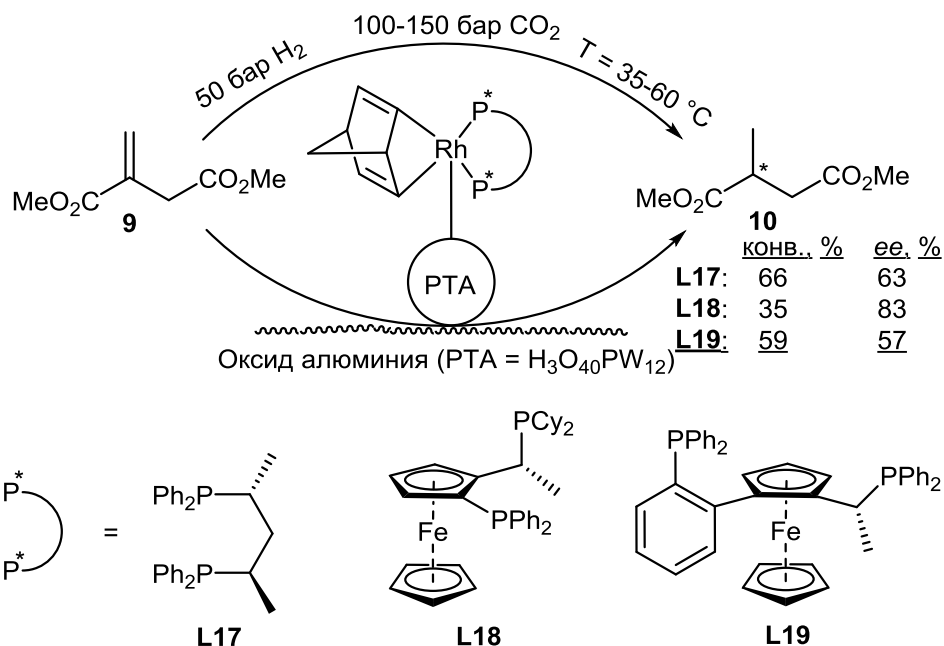


Схема 10. Асимметрическое гидрирование диметилитаконата (**9**) в присутствии гетерогенных катализаторов состава [Rh]/бисфосфин/PTA/ γ -Al₂O₃

Другой перспективный подход к синтезу нанесенных хиральных катализаторов для использования в проточных системах на основе CO₂ основан на растворении катализатора в небольшом количестве ионной жидкости (ИЖ), иммобилизованной на поверхности пористых неорганических оксидов, таких как диоксид кремния или оксид алюминия [66]. Этот подход был применен группой Лейтнера для асимметрического гидрирования диметилитаконата (**9**). Каталитическая система включала катионный комплекс родия **15** с хиральным бидентатным фосфин-фосфорамидитным лигандом ((S_a,R_c)-1-нафтил-QUINAPHO) в качестве активного компонента катализатора и ск-CO₂ в качестве подвижной фазы (схема **11**) [67]. Нанесенный катализатор, полученный путем покрытия диоксида кремния ионной жидкостью ([EMIM]NTf₂, EMIM = 1-метил-3-этил-имидазолий), содержащей комплекс **15**, был стабилен и проявлял высокую активность в каталитической реакции. Малая растворимость ИЖ в ск-CO₂ [68] позволяла катализатору оставаться в системе, в то время как органические продукты непрерывно экстрагировались потоком ск-CO₂.

Иммобилизованный катализатор **15** обеспечивал получение продукта **10** с энантиомерной чистотой до 99% в течение 5-10 ч работы реактора в проточном режиме. Однако затем энантиоселективность реакции значительно уменьшилась (до ~ 70% *ee*) [69]. Авторы показали, что причиной уменьшения эффективности стереоиндукции является чувствительность активного катиона дигидрида Rh(III), образующегося при взаимодействии катализатора **15** с водородом, к следовым количествам воды, которые накапливаются в фазе ИЖ во время непрерывного каталитического процесса (до 1000 экв. воды на молекулу катализатора в час). Проблему удалось решить, поместив перед картриджем с катализатором **15** слой сорбента – дегидроксилированного диоксида кремния SG100-800 (поглотителя воды). После этой модификации высокие значения энантиоселективности (>98% *ee*) сохранялись в течение 30 ч непрерывной работы реактора, что соответствовало значению TON 70000. Таким путем, используя всего 1.6 мг катализатора **15**, удалось получить 14 г продукта **10** в виде единственного (S)- энантиомера (конверсия субстрата **9** >99%) (схема 11).

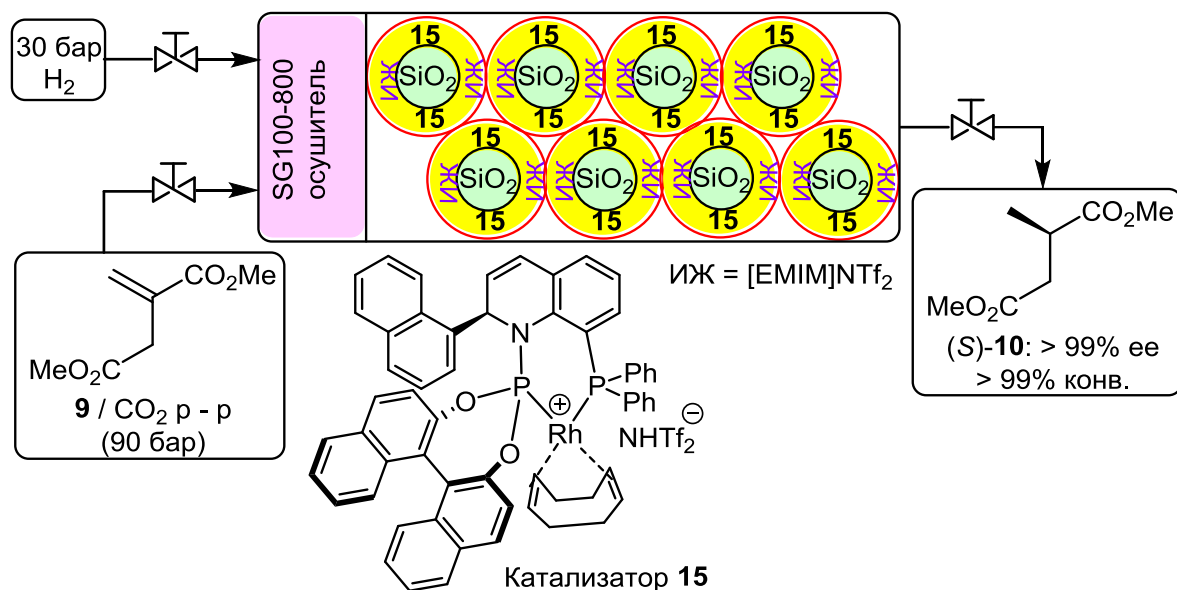


Схема 11. Гидрирование диметилитаконата (**9**) в присутствии катализатора **15**, растворенного в ИЖ, иммобилизованной на поверхности SiO_2

Позднее та же группа исследователей провела [70] асимметрическое гидрирование (1-трифторметилвинил)ацетата **16**, в присутствии комплексов Rh с хиральными фосфин-фосфорамидатными лигандами (S_a, R_c)-Xyl-QUINAPHOS (**L20**) и (S_a, S_c)-MATPHOS (**L21**), в условиях непрерывного потока sc-CO_2 с

использованием [EMIM][NTf₂] или [EMIM][NTf₂]/SiO₂ (SILP) в качестве стационарных фаз (схема 12). Каталитическая система [Rh(cod)₂][BF₄]/**L20**/SILP оказалась наиболее производительной (TON 70400 через 233 ч) и эффективной (конверсия 70-90% в расчете на один проход). Это значение TON в шесть раз превышало соответствующее значение, достигнутое в системе ИЖ/ск-CO₂ с тем же катализатором. При этом, в условиях непрерывного потока, продукт гидрирования **17** образовывался со стабильно высокой энантиомерной чистотой (80-84% *ee*), которая даже несколько возрастала по мере увеличения продолжительности работы реактора. Наконец, было обнаружено, что травление металла реактора лишь незначительно влияет на продуктивность процесса, что указывает на высокий практический потенциал разработанного метода.

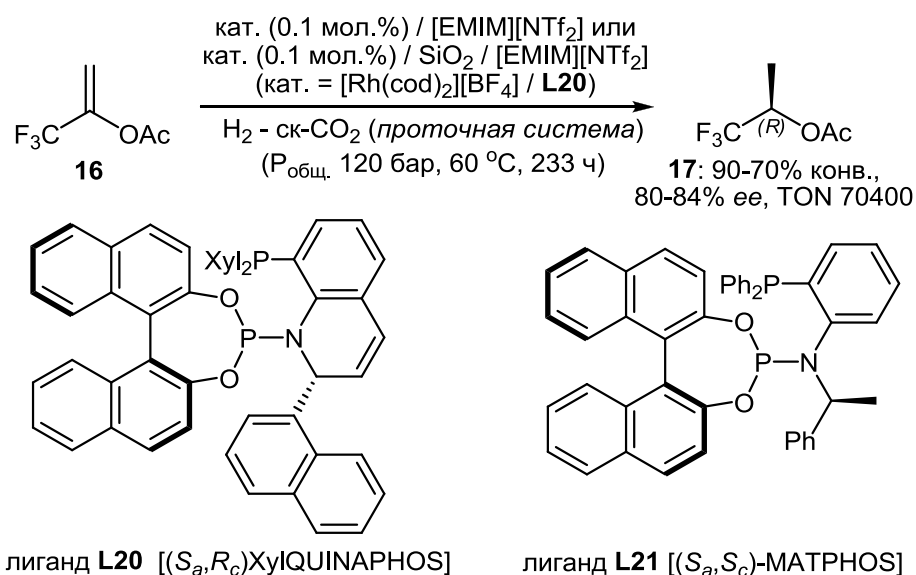


Схема 12. Катализируемое [Rh(cod)₂][BF₄]/**L20**/[EMIM][NTf₂] или [Rh(cod)₂][BF₄]/**L20**/SILP асимметрическое гидрирование **16** в потоке ск-CO₂

Применение в асимметрическом катализе комплексов Ru, содержащих бидентатные фосфиновые лиганды, позволило подавить наблюдавшееся ранее в каталитической системе Pt/Al₂O₃/цинхонидин [32], нежелательное восстановление CO₂ при гидрировании в этом растворителе кетонов до хиральных спиртов, которые используют для получения ароматизаторов и фармацевтических препаратов. Так, катализируемое хиральным комплексом RuCl₂((R)-MeOBIPHEP) энантиоселективное гидрирование β-кетоефира **18** [71], в ск-CO₂ селективно привело к β-гидроксиэфиру **19**, – полупродукту для получения ингибитора липаз желудочно-кишечного тракта Ксеникал (Орлистат), блокирующего расщепление жиров (схема

13). Скорость реакции заметно возрастала с увеличением парциального давления водорода в системе с 20 бар до 60 бар, в то время как энантиоселективность во всех случаях оставалась высокой (>98% *ee*). К сожалению, авторы вводили в реакцию растворитель MeOH, не указав его количество, что может усложнить надежное воспроизведение полученных результатов.

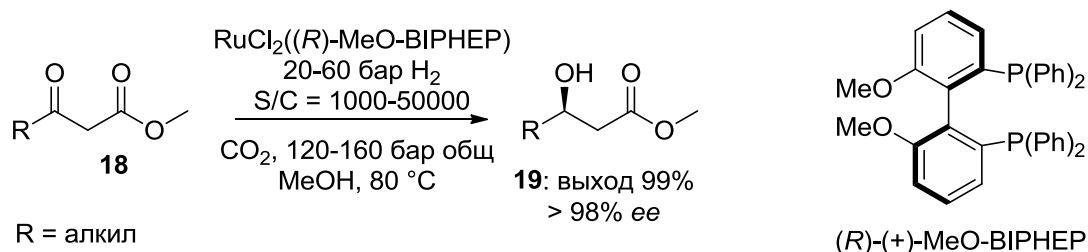


Схема 13. Асимметрический каталитический синтез предшественника Ксеникала в ск- CO_2

Хлорзамещенный β -гидроксиэфир **20** может быть энантиоселективно восстановлен в ск- CO_2 в присутствии хирального комплекса рутения ($[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2-(R)\text{-BINAP}$) (соотношение 1:1.5) [72]. Поскольку активный комплекс не образуется в неполярной среде ск- CO_2 , авторы получали его предварительно в органическом растворителе, либо формировали *in situ*, проводя реакцию в двухфазной системе ск- CO_2 /ионная жидкость ($[\text{BMIM}]\text{BF}_4$). В оптимальных условиях (схема 14) искомым продуктом реакции этил-(*S*)-4-хлор-3-гидроксибутират **21**, являющийся предшественником карнитина (витамина В_т), был получен с энантиомерной чистотой до 97% *ee* [73].

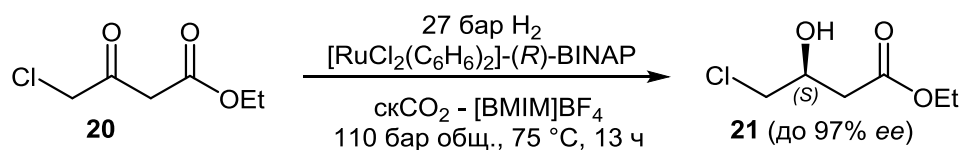


Схема 14. Асимметрическое гидрирование этил-4-хлор-3-оксобутирата (**20**) в двухфазной системе ск- CO_2 /[BMIM]BF₄

Асимметрическое гидрирование β -кетозэфиров, в частности, метил 3-оксопентаноата **22**, можно проводить и в реакторе проточного типа [74], используя содержащий Ru катализатор ($[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2/(S)\text{-BINAP}$), расплав соли имидазолия как стационарную фазу и ск- CO_2 – как подвижную фазу (схема 15). Продукт **23** был получен с выходом до 180 г/л·ч при почти полной конверсии (в расчете на один проход) в присутствии кислотной ИЖ $[\text{HSO}_3\text{BBIIm}][\text{NTf}_2]$. Хотя с увеличением

длительности работы катализатора, конверсия постепенно уменьшалась (через 100 ч – 91%, через 150 ч – 69%), по-видимому, из-за накопления воды в системе, непрерывный процесс был эффективнее периодического, позволяя получать то же количество продукта в реакторе на порядок меньшего объема, используя втрое меньшее количество катализатора. При этом, в проточном реакторе продукт **23** не загрязнялся частицами ИЖ или катализатора. Однако серьезным недостатком метода является его меньшая энантиоселективность (80-82% против 97-98% в MeOH).

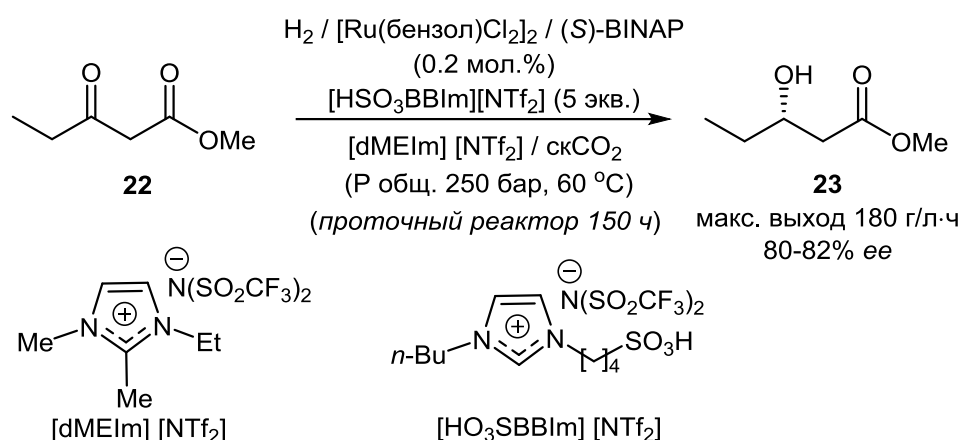


Схема 15. Каталитическое асимметрическое гидрирование метилпропионилацетата **22** в двухфазной системе ИЖ/ск-СО₂ в реакторе непрерывного типа

Асимметрическое гидрирование связи C=N, катализируемое хиральными комплексами Rh, Ir, Ru и Ti [75-77], является удобным способом получения хиральных аминов. Этот подход был применен компанией Ciba-Geigy [78-79] для промышленного производства обогащенного (80%) предшественника гербицида (S)-метолахлор. Антибиотик Левофлоксацин, антидепрессант Сертралин, антипсихотический препарат Стефолидин, алкалоиды анструурин, каликотомин и ряд других биологически активных веществ также могут быть получены с помощью этой реакции [80].

Лейтнер и Пфальц с соавторами впервые провели [81] катализируемое комплексом Ir асимметрическое гидрирование имида ацетофенона **24a** до хирального амина **25a** в ск-СО₂ (схема 16). Количественная конверсия и высокая энантиоселективность (80%) были достигнуты в присутствии катализатора **26**, содержащего липофильные перфторалкильные группы в катионе и BARF анион.

Однако аналог **24b**, содержащий бензилиминовую группу, оказался значительно менее активным субстратом в среде ск-СО₂ (конверсия 15%), что, по-видимому, связано с образованием сильной координационной связи между диоксидом углерода и нуклеофильной аминогруппой. Важно, что авторам удалось исключить использование органических растворителей на всех стадиях процесса. После окончания реакции, продукт **25a** экстрагировали ск-СО₂ (40 °С, 110 бар), собирая его в охлаждённой ловушке, а оставшийся в реакторе катализатор вводили в реакцию вновь без уменьшения энантиомерной чистоты продукта.

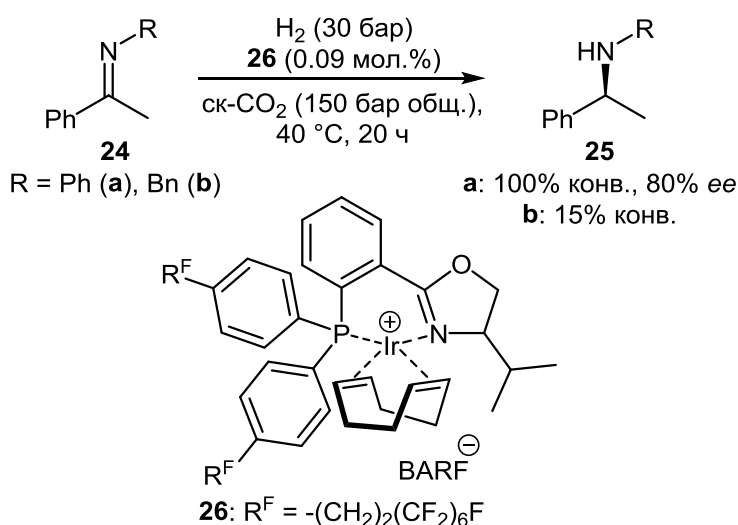


Схема 16. Ir-Катализируемое гидрирование иминов **24** в ск-СО₂

Впоследствии та же группа [82] провела каталитическое гидрирование имида **24a** в системе ИЖ/скСО₂ (схема 17). Наилучшие результаты (конверсия >99%, 78% ee) были достигнуты при использовании в качестве катализатора комплекса **27** в сочетании с [EMIM][BARF]. Добавление ИЖ позволило активировать комплекс **27** путем введение в него *in situ* липофильного фторсодержащего аниона. И здесь продукт **25a** экстрагировался из реакционной смеси с помощью ск-СО₂, а оставшийся Ir-катализатор сохранял высокую активность (конверсия >90%) и умеренную энантиоселективность (~62% ee) в течение, по меньшей мере, семи циклов.

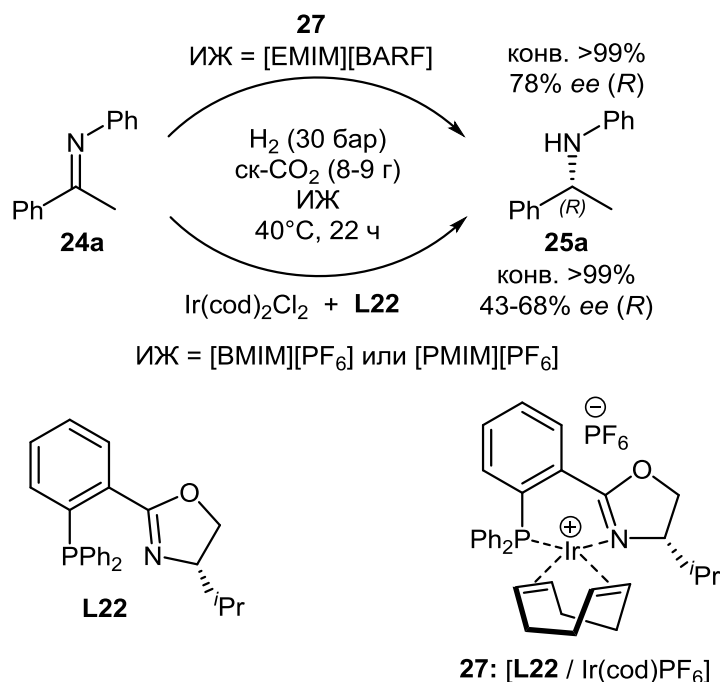


Схема 17. Ir-Катализируемое асимметрическое гидрирование **24a** в системе ИЖ/ск- CO_2

Хорошие результаты в асимметрическом гидрировании ациклических арилиминов **28** в ск- CO_2 , дало применение генерируемого *in situ* иридиевого катализатора, содержащего монодентатный фосфорамидный лиганд **L8** [83]. В оптимальных условиях (0.5 мол.% $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BARF}$, 1 мол.% **L8**, 45 °C, 40 бар H_2 , общее давление 250 бар, 2 ч) имины **28**, содержащие арильные и гетероарильные заместители, превращались в соответствующие хиральные амины **29** с количественной конверсией и энантиоселективностью до 95% *ee* (схема 18).

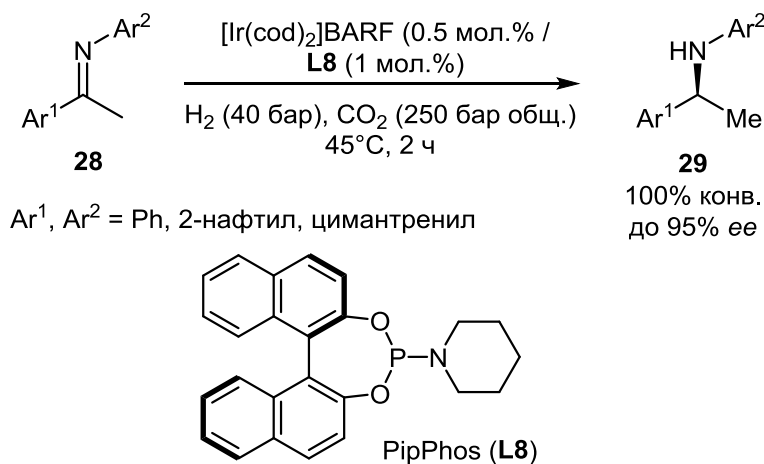


Схема 18. $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}/\text{L8}$ – Катализируемое асимметрическое восстановление иминов **28** в ск- CO_2

2.2. Реакции, сопровождающиеся образованием связи углерод-углерод

В среде жидкого и ск- CO_2 можно проводить асимметрические каталитические реакции, сопровождающиеся энантиоселективным образованием связей углерод-углерод, в том числе реакции гидроформилирования, аллилирования, гидровинилирования, альдольные реакции, реакции Михаэля, циклопропанирования и некоторые другие. Эти хорошо известные реакции широко используют для получения сложных органических соединений, присутствующих в природе и проявляющих полезные виды биологической активности.

2.2.1. Реакции гидроформилирования

Асимметрическое гидроформилирование олефинов под действием синтез-газа является одним из наиболее эффективных методов получения энантиомерно обогащенных альдегидов, используемых в парфюмерной, пищевой и фармацевтической промышленности, а также в производстве моющих средств, красок и пластификаторов [84]. В среде ск- CO_2 эта реакция была впервые проведена в 1998 году [85] с использованием в качестве предшественников катализатора комплекса $[(\text{CO})_2\text{Rh}(\text{acac})]$ (acac – ацетилацетонат) и хирального фосфин/фосфитного лиганда (*R,S*)-BINAPHOS (**L4b**) (см. схему 4). Однако энантиомерная чистота полученного таким путем из стирола **30a** разветвленного альдегида **31a** была низка (5-35% *ee*), что можно объяснить плохой растворимостью лиганда **L4b** в среде ск- CO_2 . Значительно повысить энантиоселективность реакции позволило введение в лиганд липофильных перфторалкильных заместителей [18]. Так, в присутствии комплекса, полученного из (*R,S*)-3- H_2F_6 -BINAPHOS **L4a** и $\text{Rh}(\text{acac})$, олефины **30a-c** превращались в разветвленные альдегиды **31a-c** с очень высокой регио- (93-96%) и энантиоселективностью (90-94% *ee*) (схема 19) [86]. При этом достигалась практически количественная конверсия исходных субстратов.

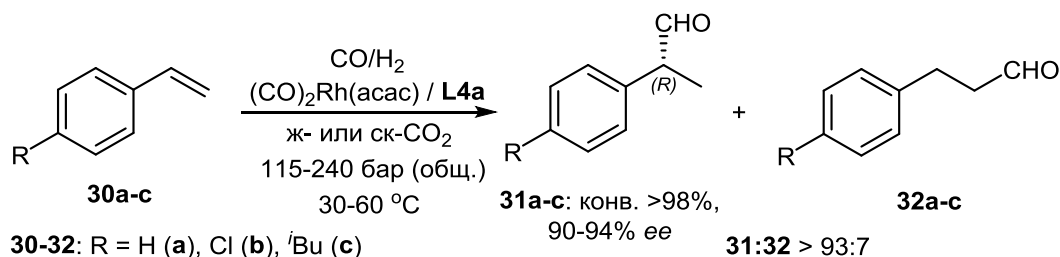


Схема 19. Асимметрическое гидроформилирование производных стирола в ж- и ск- CO_2

В ряде случаев хорошие результаты в реакции гидроформилирования олефинов дает применение бифункциональных фосфино-фосфитных лигандов, прикрепленных к твердым носителям. Так, в присутствии гетерогенного катализатора **33** на основе сверх-сшитого полистирола с ковалентно присоединенным комплексом Rh(I) с фосфин-фосфитным лигандом (*R,S*)-BINAPHOS (**L4b**, см. Схему 4) [87] было осуществлено асимметрическое гидроформилирование ряда терминальных олефинов **30** в потоке ск-СО₂. Разветвленные и/или линейные альдегиды **31** и **32** образовывались при хорошей конверсии, однако энантиоселективность процесса была несколько ниже, чем в гомогенных условиях (схема 20). Стоит отметить, что региоселективность и значения энантиомерного избытка разветвленных продуктов **31** оставались достаточно высокими при повторном использовании катализатора в нескольких каталитических циклах. По мнению авторов, предложенный метод может оказаться полезным для комбинаторного синтеза библиотек энантиомерно обогащенных альдегидов для фармакологического скрининга.

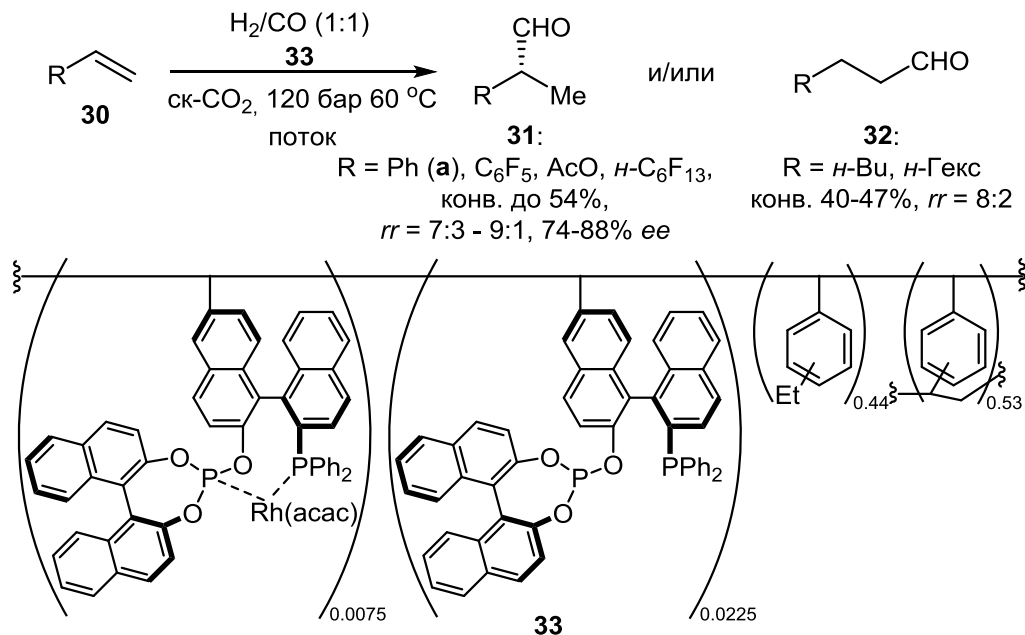


Схема 20. Гидроформилирование терминальных алкенов **30** в проточном реакторе с использованием ск-СО₂ в качестве подвижной фазы

2.2.2. Реакции алкилирования

Применение ск-флюидов оказалось полезным в реакциях асимметрического алкилирования ароматических альдегидов, продуктами которых являются важные для фармакологии энантиомерно обогащенные бензиловые спирты [88]. Так [89], бензальдегид энантиоселективно присоединяет диэтилцинк в присутствии (2*S*)-(–)-или (2*R*)-(+)-3-экзо-(диметиламино)изоборнеолата (Hdaib) в среде ск-CHF₃, ск-C₂H₆ или ск-CO₂ с образованием аддуктов, превращающихся в результате гидролиза в α-этилбензиловый спирт (**34**) (схема 21). В данном случае хорошие стереохимические результаты были получены при проведении реакции в ск-CHF₃ (60 бар, 31 °С, 89% *ee*) или ск-C₂H₆ (240 бар, 36 °С, 98% *ee*) в то время как в среде ск-CO₂ (150 бар, 36 °С) она протекала значительно менее селективно (25% *ee*).

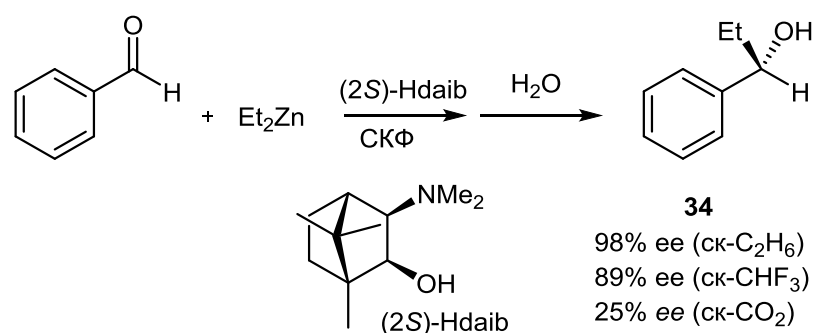


Схема 21. Асимметрическое этилирование бензальдегида с использованием Et₂Zn/(2*S*)-Hdaib в ск-флюидах.

2.2.3. Реакции аллилирования

Реакцию асимметрического аллилирования СН-кислот (реакция Цудзи–Троста), которая широко используется для энантиоселективного синтеза сложных полифункциональных соединений [90-94], также можно проводить в среде ск-CO₂ [95]. Так, диметилмалонат взаимодействует в этом растворителе с (*E*)-(1,3-дифенилаллил)ацетатом (**35**) в присутствии катионных (**a-c**) и нейтральных (**d**) комплексов палладия с доступными диамидофосфитными лигандами **L23-L25** на основе (*S*)-пролина в широком интервале давлений (170-240 бар) и температур (40-75 °С), давая энантиомерно обогащенный непредельный диэфир (*S*)-**36** (схема 22). Мягким основанием послужил карбонат цезия. Полную конверсию субстратов обеспечило применение катионного комплекса **b**, содержащего бидентатный лиганд **L25** и хлорид-анион, хотя энантиоселективность реакции в ск-CO₂ была несколько ниже, чем в органических растворителях.

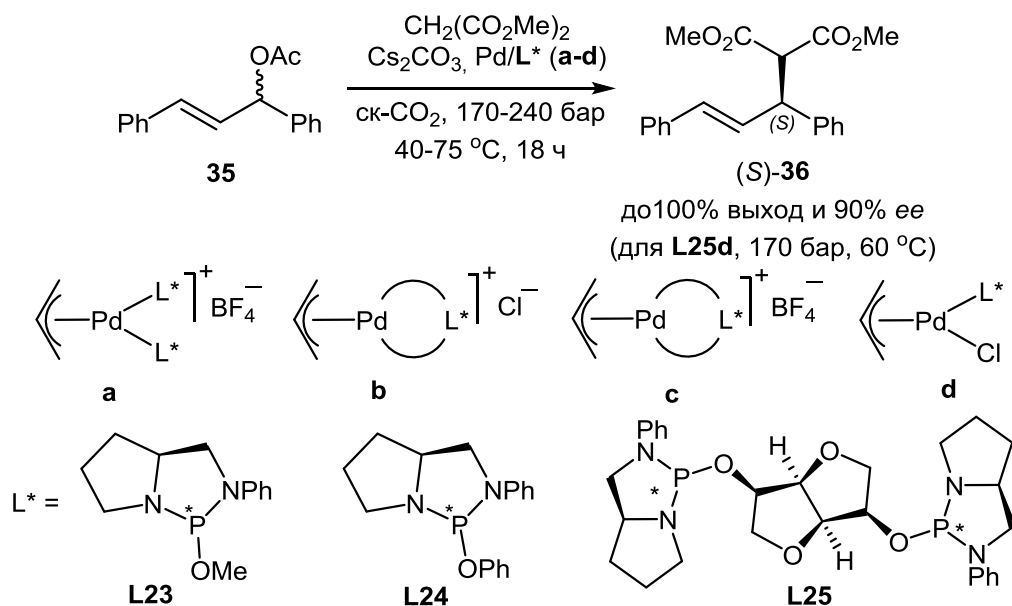


Схема 22. Асимметрическое аллилирование диметилмалоната (*E*)-1,3-дифенилаллил ацетатом в ск- CO_2

2.2.4. Реакции гидровинилирования

Значительный практический потенциал имеет катализируемая переходными металлами реакция олефинов с этиленом, приводящая к 3-замещенным 1-бутенам (реакция гидровинилирования). Важным результатом в этой области явилась реализация процесса гидровинилирования стирола в двухфазной системе ИЖ/сжиженный CO_2 в условиях непрерывного потока последнего [96]. Лучшие результаты (полная конверсия, 89% *ee* для продукта **38**) были достигнуты в присутствии Ni-комплекса **37**, разработанного Вилке, и ионной жидкости [EMIM][BARF] с объемным слабо координирующим анионом при 25 °C, 80 бар и скорости потока CO_2 30 мл/мин (схема 23). Проведение реакции в потоке CO_2 значительно уменьшило вязкость стационарной фазы (**37**/ИЖ), улучшило массоперенос и оказало стабилизирующее действие на активные частицы катализатора благодаря легкому удалению продукта гидровинилирования из реакционной среды. В оптимальных условиях комплекс **37** сохранял активность и уровень стереоиндукции в течение 60 ч.

Позднее было показано, что реакцию гидровинилирования в среде ск-СО₂ способны катализировать палладийкарбосилановые дендримеры **39** [97] и **40** [98], содержащие Р-центрированные стереогенные центры, в сочетании с тетраарилборатной солью Na[BARF] (см. схему 23). Однако значения конверсии и энантиоселективности в этой реакции, проводимой в периодическом режиме, были ниже, чем при использовании Ni-комплекса **37**, несмотря на лучшую растворимость палладиевых дендронов, содержащих СО₂-фильные алкилсилильные группы. Тем не менее, полученные в ск-СО₂ результаты превосходили результаты, достигнутые в органическом растворителе (CH₂Cl₂).

В среде ск-СО₂ можно проводить важнейшие реакции циклоприсоединения, которые обычно ускоряются при высоком давлении [99]. Так, хиральный комплекс трифлата скандия(III) с *i*-Pr-PYBOX **41** эффективно катализирует циклоприсоединение 3-акрилоил- и 3-кротоноил-1,3-оксазолидин-2-онов (**42a**) и (**42b**) к цикlopентадиену в ск-условиях (схема 24) [100]. При этом реакция в ск-СО₂ протекала быстрее (15-30 мин), чем в CH₂Cl₂ (2-18 ч), хотя энантиомерная чистота продуктов **43a,b** была заметно ниже. Присоединение олефина **42c**, имеющего

стереоцентр в 1,3-оксазолидин-2-оном фрагменте, к цикlopентадиену в среде ск- CO_2 протекало стереоселективно в присутствии ахиральной кислоты Льюиса $\text{La}(\text{OTf})_3$, давая циклоаддукт **43c** с выходом 66% и более высоким диастереомерным избытком, по сравнению с соответствующей реакцией в CH_2Cl_2 (69% *de* и 42% *de*, соответственно).

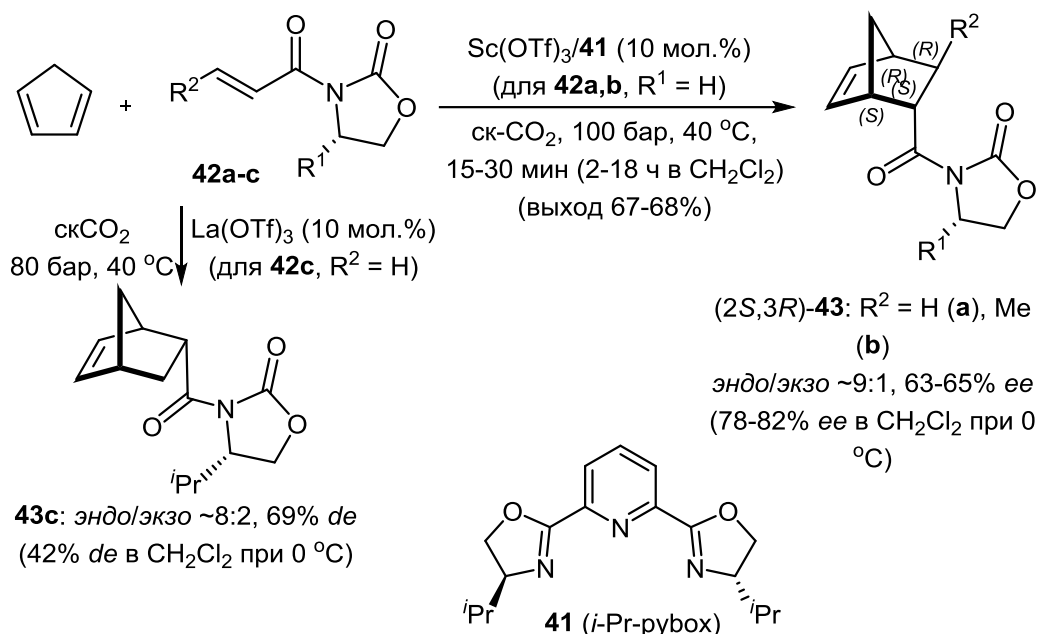


Схема 24. Каталитическая асимметрическая реакция Дильса–Альдера в ск- CO_2

2.2.6. Реакции циклопропанирования

Асимметрическое циклопропанирование олефинов диазосоединениями также было успешно осуществлено в ск-средах [101]. Так, реакцией стирола с метиловым эфиром фенилдиазоуксусной кислоты (**44**) в присутствии тетраakis[1-[(4-трет-бутилфенил)сульфонил]-(2*S*)-пирролидинкарбоксилата] родия $[\text{Rh}_2(\text{TBSP})_4]$ в среде ск- CHF_3 или ск- CO_2 был получен метил-1,2-дифенил-циклопропанкарбоксилат (**45**) (схема 25). В отличие от реакции в ск- CHF_3 , стереохимический результат которой сильно зависел от давления (78% *ee* при 50 бар, 40% *ee* при 100 бар), последнее практически не влияло на энантиоселективность в среде в ск- CO_2 (~80% *ee*), по-видимому, из-за малой зависимости диэлектрической проницаемости CO_2 от давления.

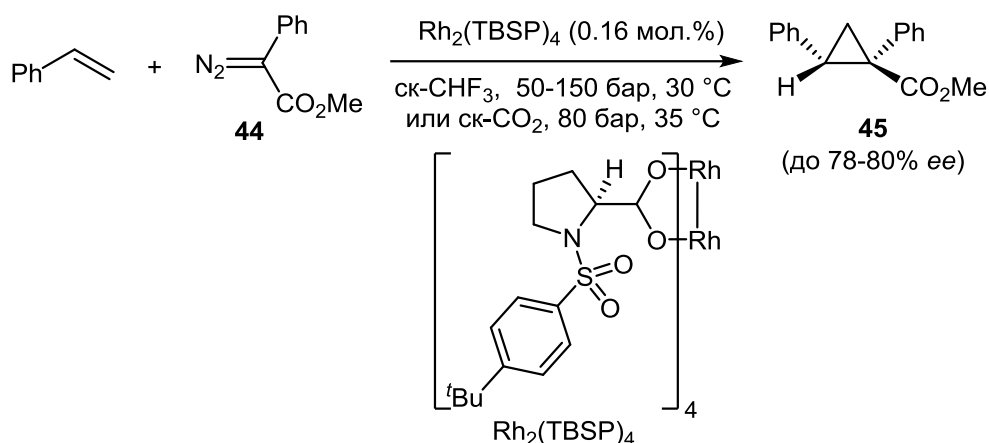


Схема 25. Rh-катализируемое циклопропанирование стирола в sk-CHF_3 или sk-CO_2

Применение в качестве катализатора гетерогенного комплекса Ru **46** с лигандом PYBOX, иммобилизованным на полистирол-полидивинилбензольной подложке, позволило провести циклопропанирование стирола этилдиазоацетатом (EDA) в непрерывном потоке sk-CO_2 [102]. В результате удалось в 8 раз увеличить производительность процесса и получить продукт циклопропанирования **47** с более высокой энантиомерной чистотой (83-89% *ee* для основного *транс* изомера), чем в соответствующей реакции в CH_2Cl_2 (схема 26).

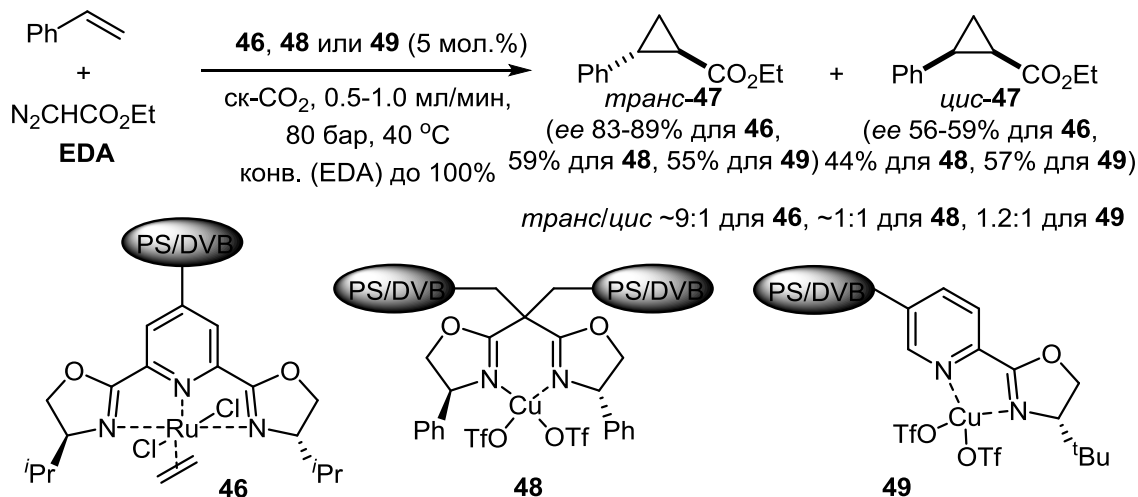


Схема 26. Циклопропанирование стирола в условиях непрерывного потока sk-CO_2 с использованием полимерных комплексов Ru-Pybox, Cu-BOX и Cu-PyOX

Еще более перспективным с точки зрения зеленой химии явилось применение в качестве катализаторов в реакции циклопропанирования менее токсичных комплексов меди **48** [103] и **49** [104], иммобилизованных на сшитом полистироле. В присутствии последних удалось осуществить эффективный и экологически чистый синтез производного циклопропана **47** в потоке sk-CO_2 (80 бар, 40 °C, скорость

потока 1 мл/мин) со значительно большей производительностью, чем с помощью соответствующей реакции в CH_2Cl_2 . Так, при прочих равных условиях, выходы **47** для катализатора **49** в ск- CO_2 и CH_2Cl_2 составили 1402 г/л за 2.7 ч и 836 г/л за 9 ч, соответственно, что свидетельствует об экономической привлекательности метода. Однако в присутствии комплексов меди **48** или **49** стереоиндукция оказалась несколько хуже, чем в соответствующих реакциях, катализируемых Ru-комплексом **46**.

Разработанный позднее [105] ионный комплекс меди **50** с пиридин-содержащим тетраазамакроциклическим лигандом, связанным с силикатной подложкой с помощью водородных связей, образуемых трифлатным противоионом, позволил расширить субстратную область реакции. В присутствии **50** в нее вступали производные стирола **51a-c** и 1-октен (**51d**), давая соответствующие аддукты **52a-d** с хорошим выходом и энантиоселективностью до 72%, которые сохранялись в течение 24 ч непрерывной работы реактора (TON до 440) (схема 27). Однако диастереоселективность этих реакций оказалась довольно низкой. В то же время циклопропанирование метил-2-фууроата (**53**) в предложенных условиях дало исключительно *транс* изомер циклопропана **54**, используемый для получения роцеллариновой кислоты [106].

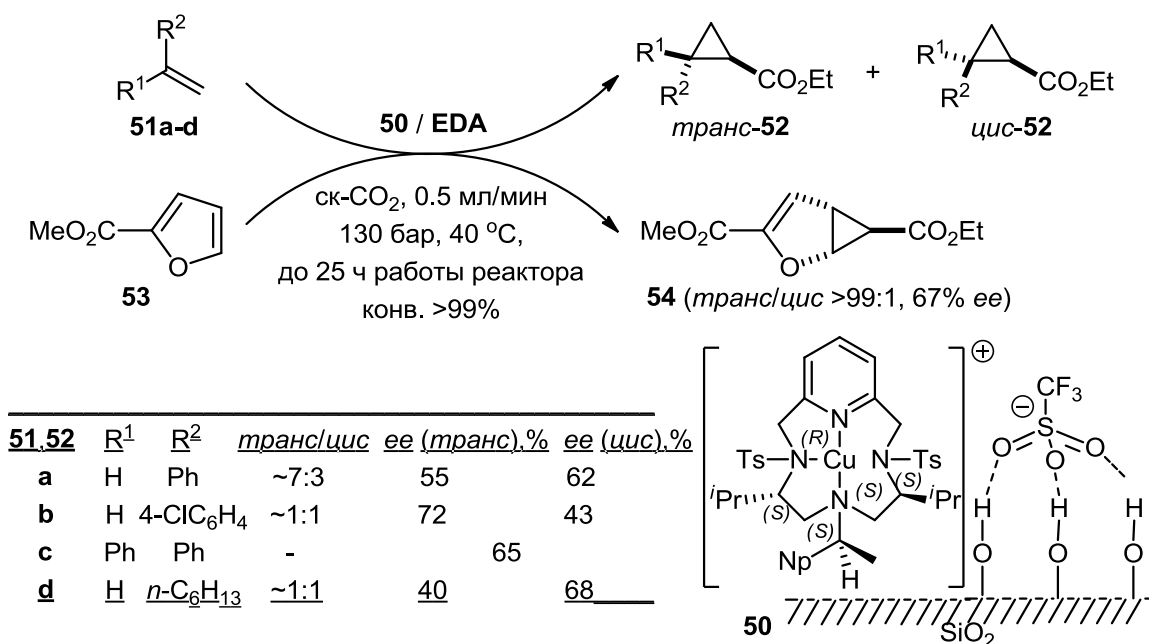


Схема 27. Циклопропанирование олефинов **51** и метил-2-фууроата **53**, катализируемое комплексом Cu(I) **50** в условиях непрерывного потока ск- CO_2

2.2.7. Альдольные реакции

Миками и Икария с соавторами [107] впервые использовали сверхкритические флюиды (CHF_3 и CO_2) в качестве среды для проведения асимметрической альдольной реакции Мукаямы, которая широко используется для энантиоселективного образования углерод–углеродной связи в органических соединениях. В предложенных условиях (100–200 бар, 34 °C) тиацеталь **55** реагировал с альдегидом **56** в присутствии хирального бинафтольного комплекса титана(IV) **57**, давая альдоль **58** (схема 28). Энантиоселективность в среде ск- CO_2 оказалась сопоставимой с таковой в толуоле (72% *ee*, 34 °C), а в ск- CHF_3 – даже выше (88% *ee*). Однако выход **58** в ск- CO_2 не превышал 8%, по-видимому, из-за низкой растворимости в нем катализатора.

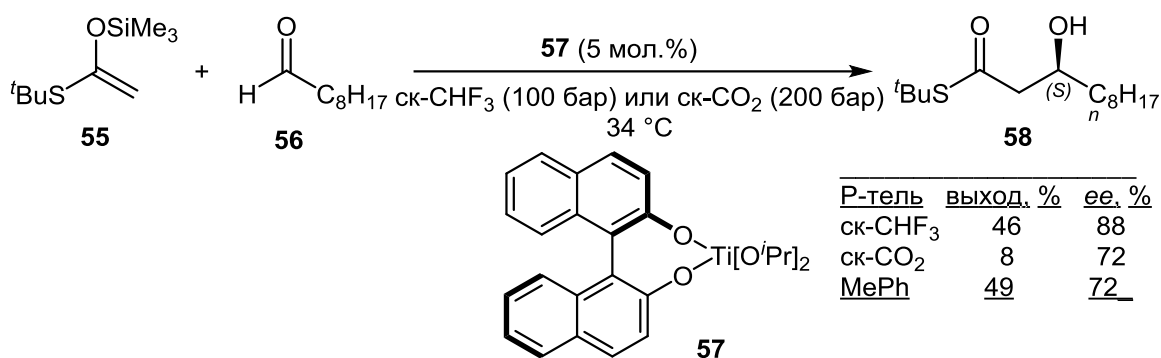


Схема 28. (*R*)-BINOL–Ti(IV)-катализируемая альдольная реакция Мукаямы в сверхкритических флюидах

Широко используемые в органическом синтезе асимметрические альдольные реакции, катализируемые хиральными органическими соединениями, не содержащих металлов (органокатализаторами) также можно проводить в среде ск-флюидов (ск- CO_2 и 1,1,1,2-тетрафторэтан (*R*-134a)). Так, при катализе доступным L-пролином, ацетон образовывал с производными бензальдегида **59** альдоли **60** (*S*-энантиомеры) с выходами до 60% и энантиомерной чистотой до 74% *ee* (схема 29) [108]. Выход альдоля **60a** в оптимальных условиях (200 бар, 40 °C) был несколько выше в среде *R*-134a (62%), чем в ск- CO_2 (48%), однако в ск- CO_2 реакция протекала более селективно. Позднее было обнаружено, что производные пролина **C1–C4** способны катализировать реакцию между ацетоном и альдегидом **59a** в ск- CO_2 при более низком давлении (150 бар) [109]. Однако при использовании этих катализаторов стереоиндукция была ниже, чем при катализе L-пролином.

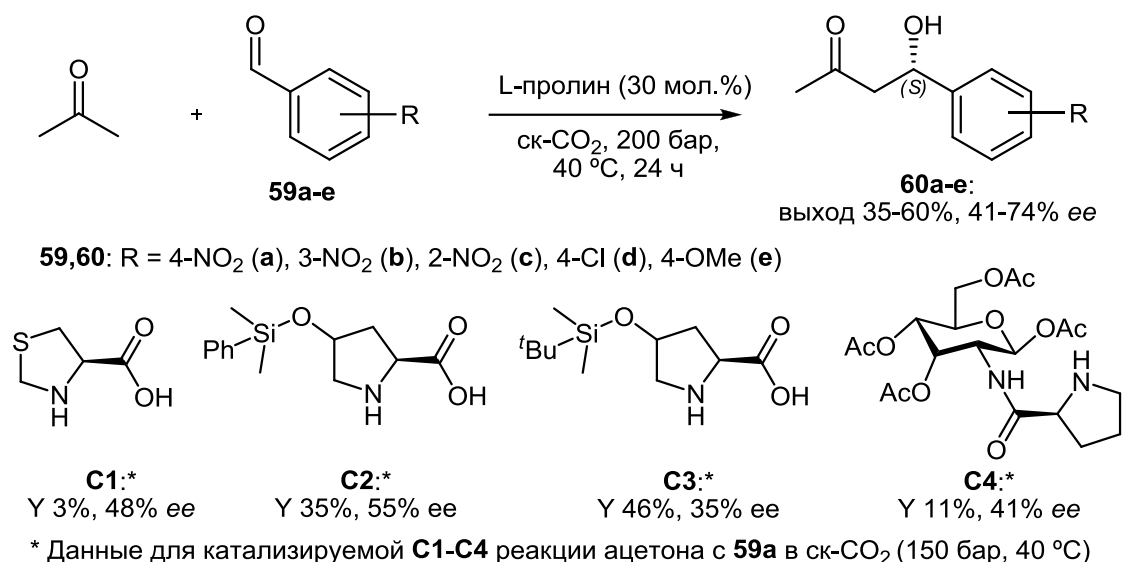


Схема 29. Асимметрическая альдольная реакция ацетона с альдегидами **59**, катализируемая L-пролином и соединениями **C1-C4** в среде ск-СО₂

В некоторых случаях эффективной средой для проведения асимметрических альдольных реакций может служить система растворителей СО₂/вода, которая позволяет регулировать свойства катализатора [110]. Так, пролинсодержащий дипептид **61**, практически не катализирующий реакцию циклогексанона с 4-нитробензальдегидом (**59a**) в воде, эффективно промотировал ее в солевом растворе, насыщенном СО₂ (50 бар), давая *анти*-альдоль **62** с количественным выходом 99% и высокой диастерео- (*анти/син* 84:16) и энантиоселективностью (до 93% ee) (схема 30). Эта метаморфоза, по-видимому, объясняется превращением дипептида **61** в водорастворимый бикарбонат, способный образовывать требуемые для протекания реакции енаминные интермедиаты в водной среде. В результате плохо растворимый в воде продукт **62** выпадал в осадок, а оставшийся в карбонатном водном растворе катализатор **61** мог быть введен в реакцию еще 4 раза при сохранении каталитической активности и энантиоселективности реакции. Интересно, что L-пролин не катализировал реакцию циклогексанона с **59a** в предложенных условиях.

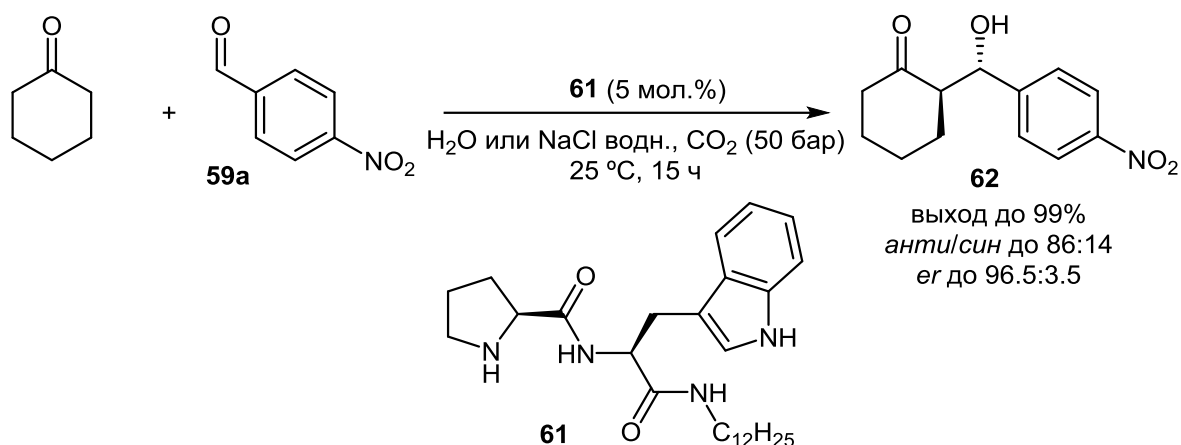


Схема 30. Асимметрическая альдольная реакция циклогексанона **59a**, катализируемая дипептидом **61** в системе H_2O –ж- CO_2

2.2.8. Реакции Михаэля

Ранее в нашей лаборатории было показано, что жидкий CO_2 является подходящей «зеленой» средой для проведения органокаталитических асимметрических реакций Михаэля [1]. В присутствии бифункционального хирального третичного амина **63**, содержащего тиомочевинную группу, различные СН-кислоты **64** (малонаты, малононитрил, антранон) энантиоселективно реагируют с нитроолефинами **65** в жидком CO_2 (100 бар, 20°C) с образованием соответствующих аддуктов Михаэля **66** (схема 31). Как правило, выходы и энантиомерная чистота продуктов **66**, полученных в среде CO_2 сравнимы с выходами в толуоле или даже их превосходят. Кроме того, в жидком CO_2 реакция протекала быстрее, чем в органических растворителях, при меньшей загрузке катализатора (5 мол.% вместо 10 мол.%). γ -Нитроэфиры **66** ($\text{EWG} = \text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R} = p\text{ClC}_6\text{H}_4$ или $i\text{Bu}$) являются непосредственными предшественниками наиболее активного (*R*)-энантиомера баклофена – агониста рецепторов GABA_B , и (*S*)-энантиомера противосудорожного препарата прегабалин. Методика эффективна при больших загрузках реагентов и экологически чиста: после декомпрессии продукты реакции были выделены из остатка стандартными методами.

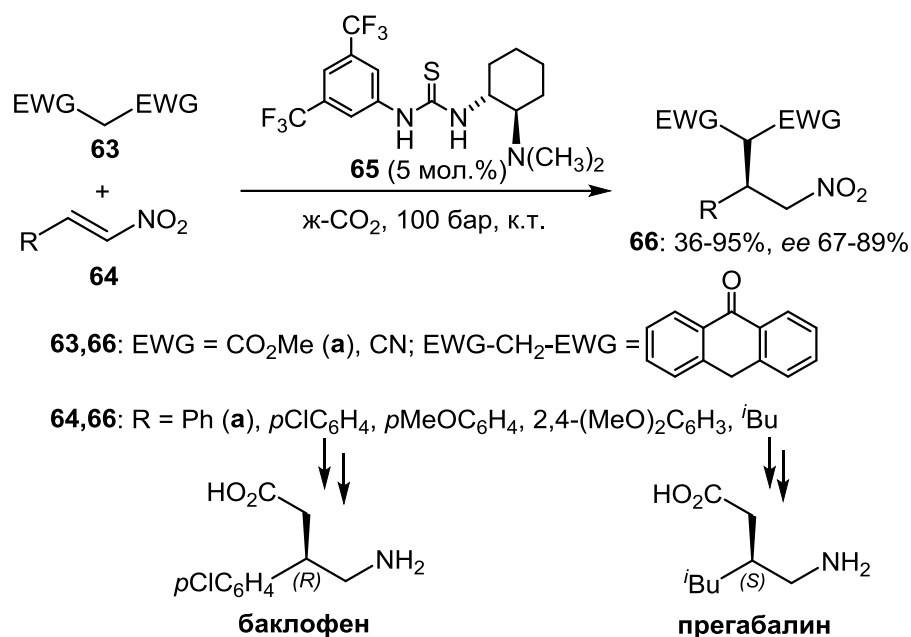


Схема 31. Каталитическое асимметрическое присоединение СН-кислот к нитроолефинам в среде ж-СО₂

2.3. Реакции, сопровождающиеся образованием связи углерод–гетероатом (гетероатом ≠ Н)

Сведения об успешном применении компрессированного СО₂ как среды в асимметрических каталитических реакциях, сопровождающихся образованием связи углерод–гетероатом, по-видимому, ограничиваются реакцией эпексидирования олефинов. Впервые эта реакция была проведена в ск-СО₂ (250 бар, 35 °С) в присутствии комплекса Мп(III) с хиральным саленовым лигандом **67** (5 мол.%), содержащим перфторалкильные группы в положениях С5 и С5' [111]. Под действием иодозобензола *цис*-олефины **68a-d** образовывали соответствующие *цис*-эпоксида **69a-d** с количественным выходом, но низкой энантиоселективностью (21-47% *ee*), значительно уступающей полученной в органических растворителях (до 99% *ee*) (схема 32). Повысить оптическую чистоту эпоксида **69a** до 76% *ee* (хотя и за счет уменьшения конверсии до 51% за 12 ч) позволило использование в качестве окислителя ди(*трет*-бутил)пероксида, а в качестве катализатора – хорошо растворимого в ск-СО₂ комплекса Мп(III) с саленовым лигандом **70**, содержащим фторалкилированный бинафтильный фрагмент [112]. Достоинствами разработанных методик являются их экологичность и стабильность эпоксидов **69** в ск-условиях.

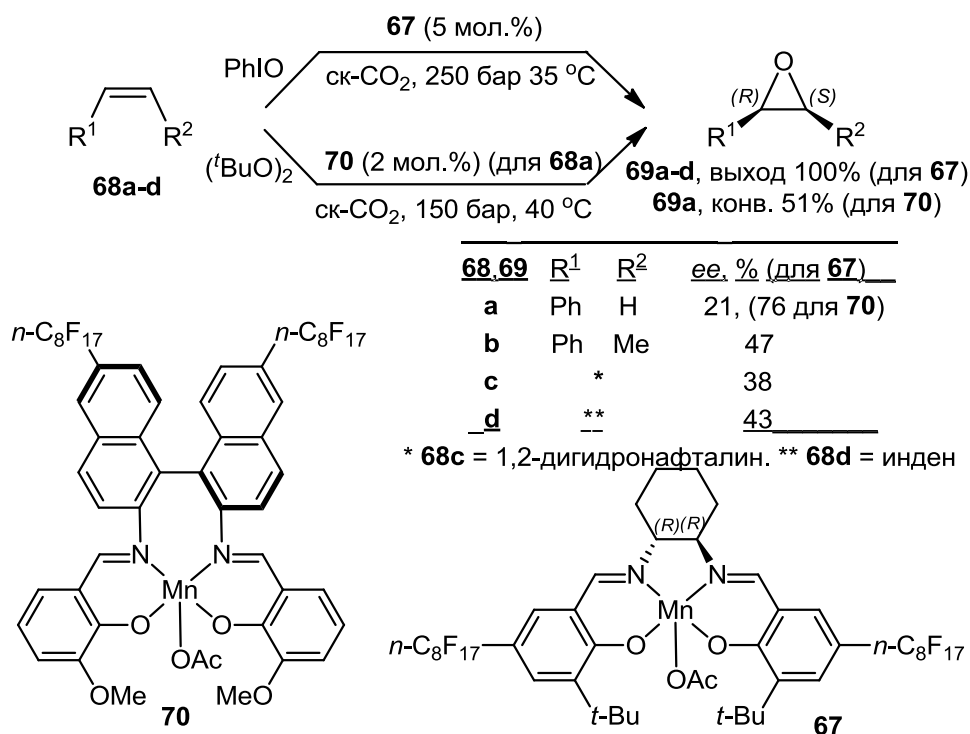


Схема 32. Асимметрическое эпоксидирование *цис*-олефинов **68** в ск-СО₂, катализируемое липофильными комплексами Mn(III) **67** и **70**

2.4 Домино и тандемные реакции

Тандемные «one-pot» реакции, в ходе которых в одном реакторе осуществляется несколько превращений без выделения и очистки промежуточных соединений, являются значительно менее трудоемкими и ресурсозатратными, чем последовательности соответствующих реакций, проводимых отдельно. Проведение тандемных реакций в экологически чистых растворителях, в частности, в жидком или ск-СО₂, особенно привлекательно с точки зрения защиты окружающей среды, так как позволяет дополнительно уменьшить количество образующихся отходов.

Первым примером асимметрической каталитической тандемной реакции в среде ск-СО₂, по-видимому, является превращение доступных прохиральных диен-амидов **74a** и **74b** в производные тетрагидропиридина **77** и дигидропиррола **78** с помощью «one-pot» последовательности реакций асимметрического гидрирования / гидроформилирования / внутримолекулярного аминирования (Схема 33) [113]. Первые две из них катализировал комплекс Rh с фосфиновым лигандом **L1** ((*S,S*)-Et-DuPhos) (см. Схема 1 [14]). В его присутствии гидрирование **74a** и **74b** в ск-СО₂

протекало хемоселективно, давая в качестве основных продуктов соответствующие аллилированные производные глицина **75a** и **75b**. Важную роль здесь играло давление водорода: при его недостатке конверсия была неполной, а избыток H_2 приводил к образованию нежелательного побочного продукта исчерпывающего гидрирования **76**. Затем H_2 и CO_2 удаляли с помощью декомпрессии, а реактор, содержащий промежуточное соединение **75** и Rh-фосфиновый катализатор, заполняли синтез газом (CO/H_2 , 1:1) и ск- CO_2 . Гидроформилирование интермедиатов **75** приводило к смеси изомерных альдегидов, которые спонтанно вступали в реакцию внутримолекулярного аминирования с образованием биологически важных хиральных циклических аминокислот **77** и **78** с отличной энантиомерной чистотой (98-99% *ee*) и умеренными выходами. К сожалению, минорные продукты – производные дигидропиррола **78** были загрязнены плохо отделимым от них соединением **76**, по-видимому, из-за низкой скорости гидроформилирования в среде ск- CO_2 .

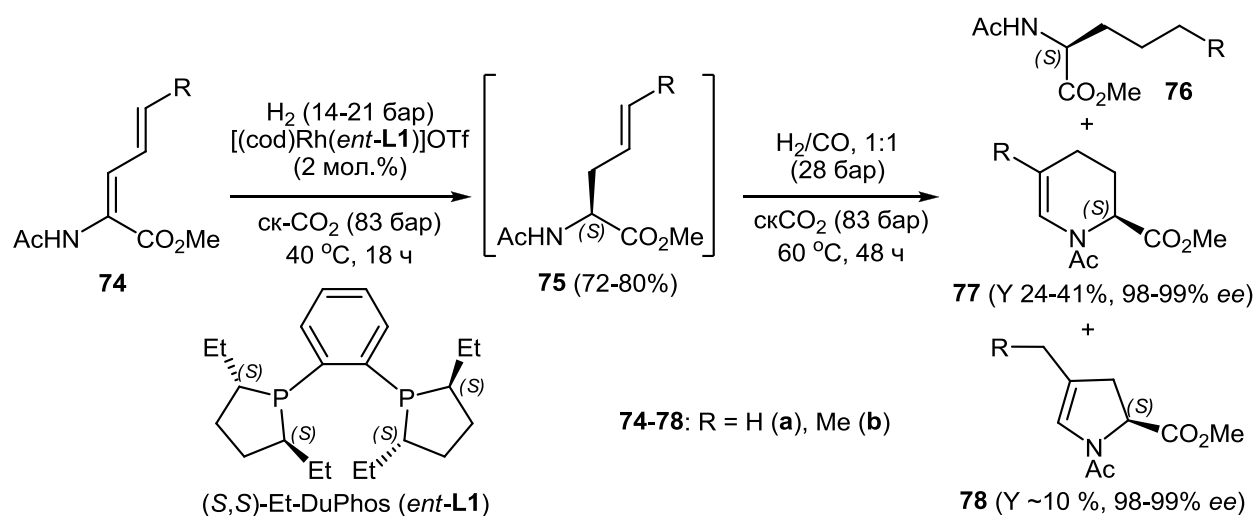


Схема 33. Катализируемый Rh-фосфиновым комплексом одnoreакторный синтез **77/78** в среде ск- CO_2

Еще более перспективными с точки зрения зеленой химии являются домино-реакции, в которых, как и в тандемных реакциях, формируется несколько новых связей, но при этом все стадии процесса осуществляются спонтанно в одинаковых условиях без удаления или добавления новых реагентов и/или катализаторов. Такой реакцией является, в частности, превращение диметилацетилсукцината **79** в диастереомерные производные параконовой кислоты **80a** и **80b**, включающее стадии

энантиоселективного восстановления карбонильной группы в **79** и диастереоселективной лактонизации образующегося при этом хирального спирта. Недавно это превращение удалось провести в среде ск- CO_2 в присутствии хирального комплекса рутения ($[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)_2]$ -(*R*)-BINAP) в сочетании с кислотной добавкой (HCl) [72] (схема 34). В результате искомые диастереомеры **80a** и **80b** (3:1) были получены с 96%-ной конверсией и энантиомерным избытком 85% для **80a** и 28% *ee* для **80b**. Значительно улучшить энантиоселективность (до 90 и 83% *ee*, соответственно) позволило добавление в систему ионной жидкости [bmim]BF₄ (объемное соотношение ск- CO_2 /ИЖ 20:1). По-видимому, гидрирование в образующейся двухфазной системе происходило в содержащей катализатор фазе ИЖ, насыщенной CO_2 (так называемой CXL-фазе). Присутствие CO_2 уменьшало вязкость CXL-фазы и в то же время увеличивало растворимость H_2 , что ускоряло реакцию и повышало стереоиндукцию.

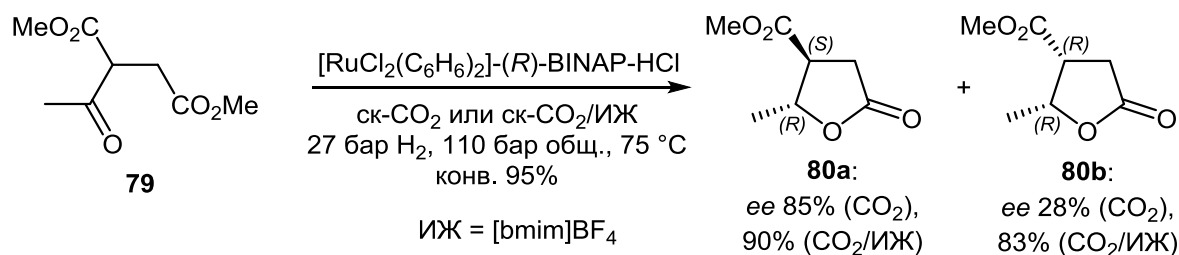


Схема 34. Асимметрическое каскадное гидрирование/лактонизация диметилацетилсукцината **79** в ск- CO_2 или двухфазной системе ск- CO_2 /ИЖ

Вскоре был опубликован [114] пример органокаталитической каскадной реакции в среде ск- CO_2 . Оказалось, что 2-меркаптобензальдегид **81** реагирует с коричным альдегидом **82** в присутствии природной аминокислоты (*S*)-пролин (10 мол.%) с образованием (*R*)-2-фенил-2*H*-тиохромон-3-карбальдегида (**83**). Каскадный процесс включал энантиоселективное присоединение тиольной группы альдегида **81** к активированной пролином двойной связи α,β -енала **82** и последующую внутримолекулярную альдолизацию полученного аддукта Михаэля с одновременным отщеплением катализатора (схема 35). Результат реакции сильно зависел от продолжительности реакции, давления и температуры, что, по-видимому, связано с протекающим в условиях реакции побочным процессом образования карбамата пролина под действием CO_2 , изменяющим фазовый состав системы и влияющим на эффективность процесса. В оптимальных условиях (200 бар, 40 °C)

продукт **83** образовывался с энантиомерной чистотой 96% *ee*, однако его выход не превышал 30%. Кроме того, в работе не сообщается о возможности получения в предложенных условиях аналогов соединения **83**.

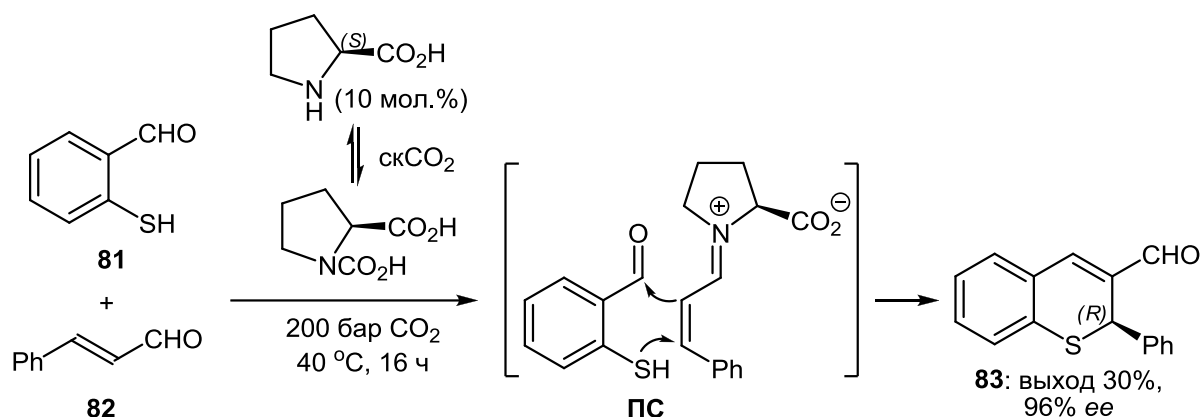


Схема 35. Асимметрическая домино-реакция между **81** и **82** в ск- CO_2 , катализируемая (*S*)-пролином

2.5. Заключение

Таким образом, приведенный в настоящем обзоре материал свидетельствует о широких возможностях, открываемых использованием компрессированных газов, особенно диоксида углерода, в жидком и сверхкритическом состоянии в качестве среды для проведения каталитических асимметрических реакций. В среде CO_2 осуществлены, в частности, практически важные реакции энантиоселективного гидрирования кратных связей $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$. В этом растворителе проведены асимметрические каталитические реакции гидроформилирования, алкилирования, циклоприсоединения, аллилирования, гидровинилирования, циклопропанирования, эпоксидирования, а также альдольные реакции, реакции Дильса–Альдера и Михаэля, сопровождающиеся образованием связей углерод–углерод и углерод–гетероатом. Показана возможность проведения в среде ск- CO_2 асимметрических tandemных и домино-реакций, которые благодаря своей эффективности и меньшей нагрузке на окружающую среду рассматриваются как перспективный инструмент зеленой химии.

Применение CO_2 делает указанные процессы более экологически чистыми, позволяя свести к минимуму или даже полностью исключить использование в них токсичных и пожароопасных органических растворителей. Металлокомплексные катализаторы, благодаря их ограниченной растворимости в ж- и ск- CO_2 , обычно

удается отделить от продуктов и вводить в реакции многократно. Ряд процессов в среде CO_2 удалось провести в наиболее эффективном проточном режиме.

Однако сведения о применения ж- и ск-флюидов как среды для проведения асимметрических химических реакций в основном ограничиваются процессами металлокомплексного катализа. Известно лишь несколько примеров успешного использования не содержащих металла хиральных катализаторов (органокатализаторов) в среде CO_2 , причем один из них обнаружен в нашей лаборатории. В среде других компрессированных газов их не применяли вовсе. Кроме того, в литературе нет надежных данных об органокаталитических реакциях, сопровождающихся энантиоселективным образованием связей углерод–гетероатом в сверхкритических условиях. Следует отметить, что органокатализ, в отличие от металлокомплексного катализа, не требует активации реагентов металлами, что важно для синтеза лекарственных препаратов, присутствие в которых даже следов токсичных тяжелых металлов недопустимо. Кроме того, многие органокаталитические реакции характеризуются высокой стерео- и энантиоселективностью и минимальным количеством отходов («атом-экономичность»).

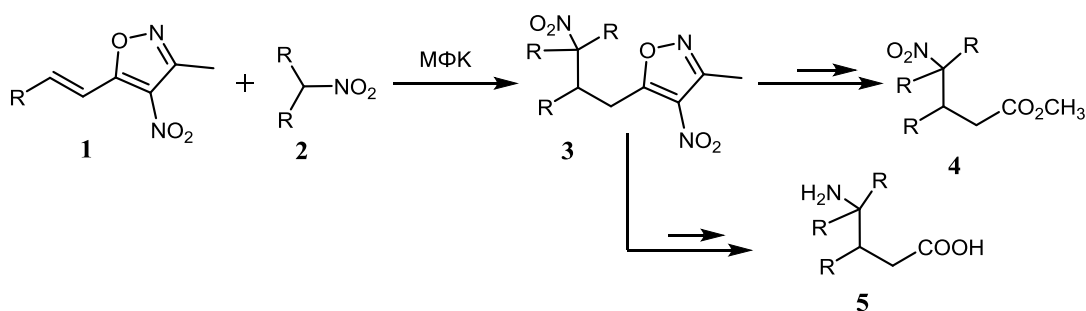
Настоящая диссертация посвящена разработке новых, эффективных и экологически чистых методик энантиоселективного формирования связей между атомом углерода и элементами IV и V групп (C, N и P) с помощью асимметрических реакций Михаэля с использованием органокатализаторов и сверхкритических флюидов (CO_2 и CHF_3) и их применение для получения хиральных предшественников биологически активных веществ.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Асимметрическая межфазная реакция присоединения нитрометана к 3-метил-4-нитро-5-фенилизоксазолу в присутствии органокаatalизаторов, в среде ск-СО₂ и ск-CHF₃

Как отмечалось в литературном обзоре, недавно на примере реакций СН-кислот с нитроолефинами в присутствии разработанного японским химиком Такемото [115-116] бифункционального катализатора, содержащего третичную amino- и тиомочевинную группы, сотрудниками нашей лаборатории было показано [1], что катализируемые хиральными аминами реакции можно эффективно проводить в среде такого перспективного с точки зрения «зеленой химии» [117] растворителя как сжиженный диоксид углерода. В предложенных условиях удалось, сохранив энантиоселективность, повысить скорость реакций и уменьшить требуемую загрузку катализатора по сравнению с соответствующими реакциями в органических растворителях.

Схема 1.



Сначала мы решили изучить возможность проведения реакций С-нуклеофилов с соединениями с активированными кратными связями в среде ск-флюидов в условиях межфазного катализа, который обеспечил в свое время прорыв в технологии тонкого органического синтеза. В качестве объекта исследования была выбрана реакция энантиоселективного присоединения нитроалканов (2) к 3-метил-4-нитро-5-стирилизоксазолам (1), продукты которой 3 могут быть использованы в синтезе энантиомерно обогащенных γ-нитроэфиров (4) и γ-аминокислот (5) – производных γ-аминомасляной кислоты, представляющих большой интерес для фармакологии [118] (Схема 1). Мы решили провести эту реакцию в присутствии хиральных межфазных катализаторов (МФК), полагая, что такие катализаторы

будут способны интенсифицировать массоперенос в среде неполярного CO₂, плохо растворяющего большинство органических реагентов.

Значения коэффициентов диффузии для ск-флюидов выше, чем для обычных жидкостей [119], а вязкость на два порядка ниже [120], что делает СКФ привлекательной средой для проведения реакций с межфазным переносом. В тоже время, сами катализаторы межфазного переноса обычно плохо растворимы в жидком и ск-CO₂, поскольку диэлектрическая проницаемость и плотность когезионной энергии CO₂ значительно меньше, чем у неполярных органических растворителей. В данном случае механизм межфазного катализа обычно включает в себя третью, обогащенную катализатором, фазу, располагающуюся на поверхности нерастворимых в ск-CO₂ реагентов, в которой и протекают реакции [121-122]. Однако, нам не удалось найти литературные данные об асимметрических органокаталитических межфазных превращениях в ск-флюидах.

Мы протестировали четвертичные соли хинина **I**, **III** и цинхонидина **II**, **IV** с различными анионами (Рис. 1) как возможные МФК в модельной реакции фенилизоксазола **1** с нитрометаном **2** в ск-CO₂ и более полярном ск-CHF₃ ($\epsilon \approx 1.3 \div 1.6$ для ск-CO₂, $\epsilon \approx 3.0 \div 6.0$ для ск-CHF₃ при одинаковых соотношениях плотностей) [33]. Основаниями послужили поташ и вторичные/третичные амины (пиперидин, DABCO, DBU, DIPEA), используемые при проведении межфазных реакций в обычных органических растворителях.

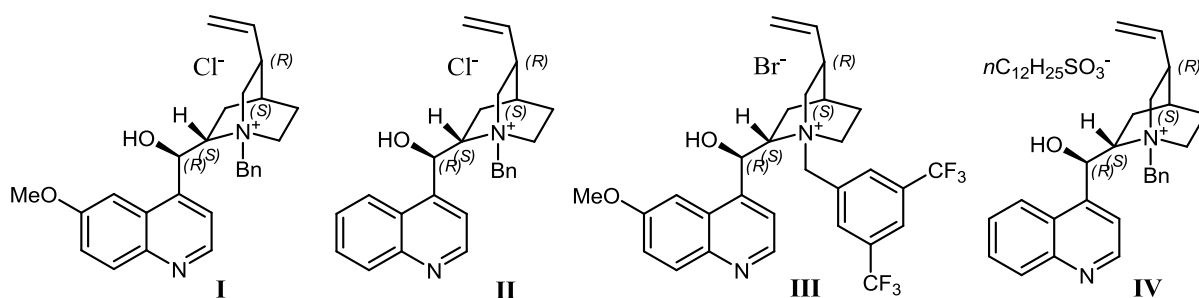
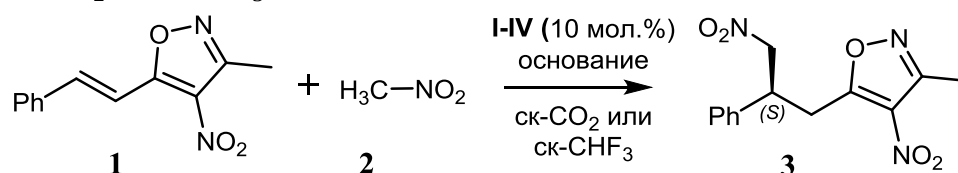


Рисунок 1. Изученные в работе хиральные МФК **I** – **IV**

Однако, в среде ск-флюидов, ни одна из изученных каталитических систем не привела к получению искомого продукта **3** с высокими значениями выхода и энантиомерной чистоты, сопоставимыми с результатами, полученными при проведении аналогичной реакции в присутствии системы **II** (10 мол. %)/K₂CO₃ в толуоле (48 ч, 20 °С, выход 78%, 89% *ee*). Соединение **I** не катализировало

модельную реакцию в ск- CO_2 (Табл. 1, опыт 1). В системе **II**/ K_2CO_3 /ск- CO_2 продукт **3** был получен с выходом 16% и энантиоселективностью 59% *ee* (опыт 2). Варьирование температуры и типа основания не позволило интенсифицировать реакцию (опыты 3 и 5). Повысить выходы до 21 и 55% удалось при проведении реакции в ск- CHF_3 в присутствии органических оснований – пиперидина и DBU, соответственно. Однако при этом наблюдалось существенное уменьшение энантиоселективности или даже полная рацемизация продукта (опыты 7 и 9). Неудовлетворительные результаты были получены также при использовании катализатора **III** (опыт 11) и впервые синтезированного нами катализатора **IV** (опыты 12 и 13), который, как мы надеялись, мог способствовать лучшему растворению катализатора в малополярном растворителе.

Таблица 1. Катализируемая **I-IV** реакция стилизоксазола **1** с нитрометаном **2** в среде ск- CO_2 и ск- CHF_3 ^a



Опыт	Катализатор	Основание	Флюид	T, °C	P, бар	Выход, %
1	I	K_2CO_3	CO_2	35	120	–
2	II	K_2CO_3	CO_2	35	160	16 (59 ^b)
3	II	K_2CO_3	CO_2	55	160	17
4	II	K_2CO_3	CHF_3	35	100	17
5	II	пиперидин	CO_2	35	130	10
6	II	пиперидин	CHF_3	35	100	7
7	II	пиперидин	CHF_3	65	100	21 (13 ^b)
8 ^c	II	DABCO	CHF_3	65	100	9
9 ^c	II	DBU	CHF_3	65	100	55 (рацемат ^b)
10 ^c	II	DIPEA	CHF_3	65	100	3
11 ^c	III	пиперидин	CHF_3	65	100	10
12 ^c	IV	пиперидин	CO_2	65	250	18
13 ^c	IV	пиперидин	CHF_3	65	200	9

^aИзоксазол **1** (0.25 ммоль), нитрометан **2** (0.5 ммоль), основание (0.075 ммоль (1.25 ммоль в случае K_2CO_3)), катализатор **I-IV** (10 мол.%), 24 ч; ^bзначение *ee* продукта **3** по данным ВЭЖХ; ^cпродолжительность реакции 3 ч.

Таким образом, применение катализаторов межфазного типа оказалось неэффективным в реакции асимметрического присоединения С-нуклеофила (нитрометана) к активированному олефину (3-метил-4-нитро-5-стирилизоксазолу) в среде ск- CO_2 или ск- CHF_3 . Причиной неудачи, по-видимому, явилась плохая

растворимость ионных катализаторов **I-IV** в указанных средах, приводящая к неэффективному массопереносу, неудовлетворительной сольватации переходного состояния и, как следствие, – низкой стереоиндукции. В связи с этим, мы решили сосредоточиться в дальнейшей работе на разработанных группами Такемото [115] и Равала [123] ковалентно построенных бифункциональных катализаторах, содержащих в своем составе третичную аминогруппу и дополнительный структурный фрагмент, обеспечивающий жесткое «трехточечное» связывание с реагентами в переходном состоянии каталитической реакции. Мы решили применить катализаторы этого типа, хорошо зарекомендовавшие себя в реакциях асимметрического присоединения β -дикарбонильных соединений к нитроолефинам в жидком CO_2 , к соответствующим реакциям в ск-флюидах, в которых ключевыми реагентами служат фосфор- и азот-центрированные нуклеофилы. Успешная реализация таких процессов, которые ранее не проводили в среде компрессируемых газов, может иметь не только методологическое, но и практическое значение, так как некоторые из получаемых при этом соединений являются предшественниками полезных хиральных биологически активных веществ.

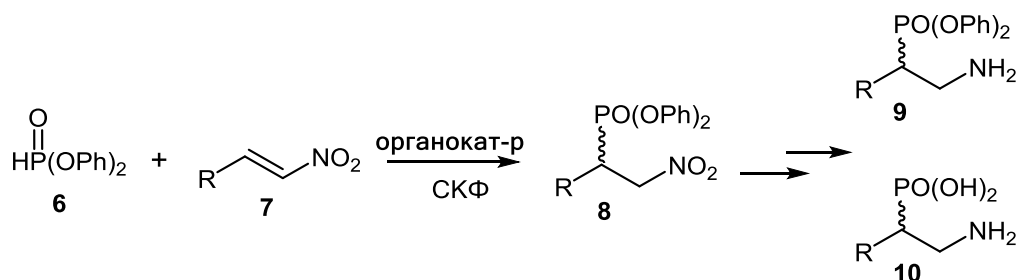
3.2. Асимметрическая органокалитическая реакция дифенилфосфита с нитроолефинами в среде ж- и ск-СО₂

α - И β -аминофосфоновые кислоты **10** и их эфиры **9** обладают полезными видами биологической активности и рассматриваются как перспективные непротеиногенные структурные аналоги α - и β -аминокислот [124]. Однако при наличии большого числа методов асимметрического синтеза производных α -аминофосфоновой кислоты [125], энантиоселективный синтез β -аминофосфоновых кислот до сих пор остается серьезной проблемой.

Перспективный подход к ее решению основан на энантиоселективном получении β -нитрофосфонатов и их последующем хемоселективном восстановлении в β -аминофосфонаты. Удобным методом синтеза β -нитрофосфонатов является реакция асимметрического присоединения диарил- или диалкилфосфитов к нитроолефинам в присутствии органокализаторов. Однако до настоящего времени ее проводили в среде токсичных хлоруглеводородов, в которых удавалось достигнуть максимальный уровень асимметрической индукции [126].

Мы изучили возможность проведения энантиоселективной органокалитической реакции *P*-нуклеофилов с нитроолефинами в среде жидкого и ск-СО₂ на примере присоединения дифенилфосфита (**6**) к производным нитроолефинов (**7**) (Схема 2). В качестве бифункциональных катализаторов использовали производные, содержащие третичную аминогруппу и фрагменты тиомочевины либо квадратной кислоты.

Схема 2.



Для выбора подходящего хирального катализатора и оптимальных параметров процесса, мы изучили в среде жидкого и ск-СО₂ модельную реакцию присоединения дифенилфосфита (**6**) к β -нитростиролу (**7a**). Мы протестировали в этой реакции известные бифункциональные производные (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана **V** и **VII**, полученные нами по известным методикам [116 и

126 соответственно], а также новый органокализатор этого типа **VI**, имеющий в отличие от известного катализатора [127] (*R,R*)-конфигурацию стереоцентров (Рис.2).

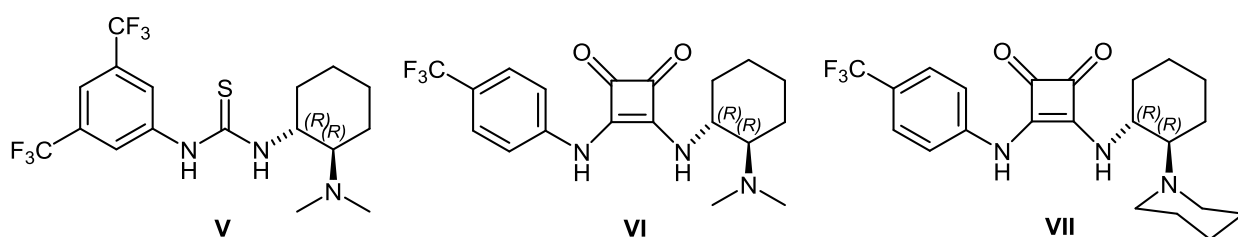
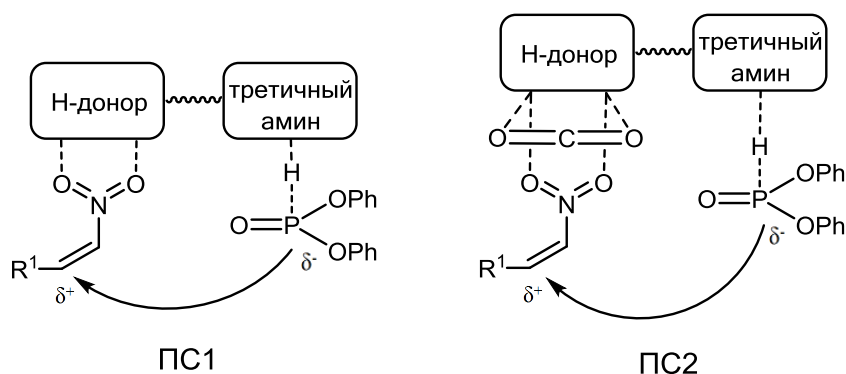


Рисунок 2. Органокатализаторы, используемые в реакции дифенилфосфита (**6**) с β -нитростиролами (**7**)

Данные катализаторы, содержащие ключевую для катализа третичную аминогруппу, связанную с одним из стереоцентров, и фрагмент тиомочевины или квадратной кислоты при втором стереоцентре, способны к водородному связыванию с реагентами в переходном состоянии [128-130] и действуют как бифункциональные катализаторы. Так, дифенилфосфит депротонируется атомом азота третичного амина, в то время как нитроалкен посредством двух водородных связей между NH-группами и нитрогруппой активируется и фиксируется соседним блоком производного квадратной кислоты или тиомочевины в позиции, благоприятной для нуклеофильной атаки. Депротонированный дифенилфосфит атакует фиксированный нитроолефин с той или иной стороны в зависимости от структуры катализатора, давая *R*- или *S*-продукт (Схема 3, ПС1).

Схема 3.



Важно отметить, что катализаторы, содержащие третичную аминогруппу, в отличие от первичных или вторичных аминов, не вступают в побочные реакции с CO_2 , приводящие к образованию солей карбаминовой кислоты, что выводит катализатор из каталитического цикла [2, 131] (Схема 3, ПС2).

Сначала мы сравнили каталитические свойства соединений **V-VII** в реакции Михаэля дифенилфосфита (**6**) с β -нитростиролом (**7a**) в условиях, соответствующих жидкому агрегатному состоянию CO_2 (100 бар, 20 °C). Производное тиомочевины **V** оказалось в данном случае малоэффективным катализатором: в его присутствии (5 мол.%) выход продукта **8a** через 24 ч не превышал 30%, а энантиомерный избыток – 63% (Табл. 2, опыт 1). Эти показатели стали несколько лучше при увеличении загрузки катализатора **V** до 10 мол.% (опыт 2). Соединение **VI**, содержащее вместо тиомочевинной группы фрагмент квадратной кислоты, более активно и селективно катализировало реакцию в указанных условиях: через 12 ч выход **8a** составил 51%, при энантиселективности 71% (опыт 3). Возможно, это обусловлено бóльшим расстоянием между активными центрами, по сравнению с тиомочевинным катализатором **V**.

Таблица 2. Реакции дифенилфосфита (**6**) с β -нитростиролом **7a**, катализируемая **V-VII** в среде ж- или ск- CO_2^a

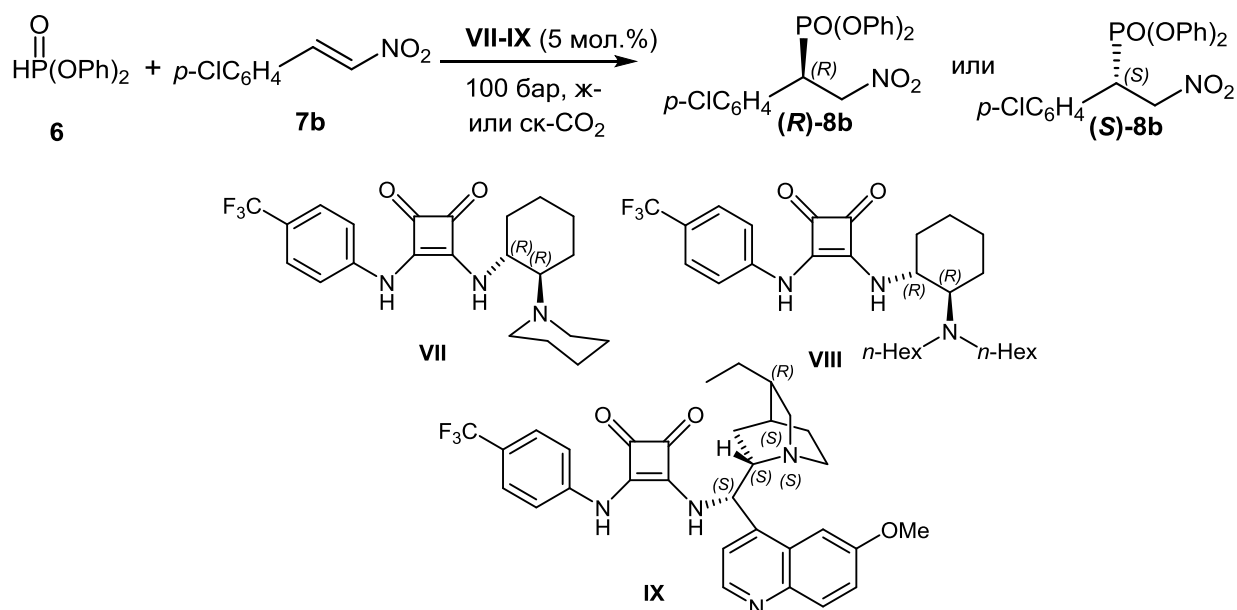
Опыт	Катализатор	T, °C	P, бар	Время, ч	Выход, %	ee, %
1	V	20	100	24	30	63
2	V^b	20	100	24	43	64
3	VI	20	100	12	51	71
4	VII	20	100	6 (0.25 ^c)	91 (99 ^c)	94 (96 ^c)
5	VII	35	100	2	97	94
6	VII	35	200	2	95	93
7	VII	35	300	2	95	92
8	VII^d	35	100	1	92(97 ^e)	96(96 ^e)

^aДифенилфосфит **6** (0.25 ммоль), β -нитростирол **7a** (0.2 ммоль) и 5 мол.% катализатора **V-VII**, CO_2 ; ^b10 мол.% **V**; ^cдля сравнения: CH_2Cl_2 , 10 мол.% **VII** [126]; ^d10 мол.% катализатора **VII**; ^e CH_2Cl_2 , 35 °C, 1 ч, 10 мол.% катализатора **VII**.

Наилучшие каталитические свойства в модельной реакции в жидком CO_2 продемонстрировало модифицированное пиперидиновым циклом производное квадратной кислоты **VII**, в присутствии которого значения выхода и энантиомерной чистоты фосфоната **8a** уже через 6 ч после начала реакции составили 91 и 94% *ee* соответственно (опыт 4) и лишь незначительно уступали или соответствовали результатам, полученным в среде CH_2Cl_2 (1 мл, 15 мин, 10 мол.% **VII**, при конверсии 99%, 97% *ee* (опыт 4, в скобках)), толуоле (1 мл, 1 ч, 10 мол.% **VII**, при конверсии

90%, 94% *ee*) или диэтиловом эфире (1 мл, 1 ч, 10 мол.% **VII**, при конверсии 81%, 93% *ee*)[126]. Выход **8a** увеличился до 97% при меньшей продолжительности реакции (2 ч) с сохранением высокой энантиомерной чистоты (94% *ee*) при проведении реакции в среде сверхкритического диоксида углерода (100 бар, 35 °C) (опыт 5). Дальнейшее повышение давления CO₂ до 200 или 300 бар не оказало положительного влияния на результат исследуемой реакции (опыты 6 и 7, соответственно). Важно отметить, что требуемая загрузка катализатора при проведении реакций в жидком или ск-CO₂ была вдвое ниже (5 мол.%), чем в обычных органических растворителях (10 мол.%). В присутствии 10 мол.% катализатора **VII** энантиоселективность исследуемой реакции увеличилась до 96% *ee* и сравнилась с результатами, полученными нами при проведении аналогичной реакции в среде CH₂Cl₂ при 35 °C, с незначительным снижением выхода продукта **8a** (опыт 8).

Таблица 3. Реакции дифенилфосфита (**6**) с 4-хлор-β-нитростиролом **7b**, катализируемая **VII-IX** в среде ж- или ск-CO₂^a



Опыт	Катализатор	T, °C	Время, ч	Выход, %	ee, %
1	VII	20	6	86	82 (R)
2	VII	35	2	93	92 (R)
3	VIII	35	2	91	78 (R)
4	IX	35	2	59	92 (S)

^aДифенилфосфит **6** (0.25 ммоль), 4-хлор-β-нитростирол **7b** (0.2 ммоль) и 5 мол.% катализатора **VII-IX** в CO₂ (100 бар)

Затем мы провели в ж-СО₂ асимметрические реакции Михаэля между фосфитом **6** и производными β -нитростирола **7**, содержащими заместители в ароматическом кольце. Плохо растворимый в неполярном ж-СО₂ *n*-хлор- β -нитростирол **7b** реагировал с фосфитом **6** в присутствии катализатора **VII** менее эффективно (выход **8b** 86%, 82% *ee*, Табл. 3, опыт 1), чем более липофильный нитростирол **7a** (Табл. 2, опыт 4). Однако, результат реакции, так же, как и в случае незамещенного нитростирола, заметно улучшился в сверхкритических условиях (100 бар, 35 °С): уже через 2 ч выход продукта **8b** составил 93%, а значение *ee* – 92% (Табл. 3, опыт 2).

Эксперименты в автоклаве, снабженном сапфировыми стеклами, показали, что реакционная масса в сверхкритическом диоксиде углерода в течение всего процесса оставалась гетерогенной. Так, образующаяся на первом этапе суспензия катализатора **VII** и алкена **7b** в ск-СО₂, после добавления жидкого фосфита **6**, превращалась в эмульсию, которая постепенно снова суспензировалась по мере образования кристаллического продукта **8b**. По-видимому, асимметрическая реакция в этих условиях протекает в основном на поверхности раздела фаз между ск-СО₂ и реагентом/катализатором. Более высокую каталитическую эффективность катализатора **VII** в ск-СО₂, по сравнению с ж-СО₂, по-видимому, можно объяснить более эффективным массопереносом в гетерогенной реакционной системе в сверхкритических условиях.

Мы попытались гомогенизировать реакционную массу, применив в качестве катализатора специально синтезированное для этой цели производное квадратной кислоты **VIII** с длинноцепочечными алкильными группами. Исходя из литературных данных [132-134], мы надеялись, что липофильные группы, будут способствовать лучшей растворимости **VIII** в малополярном ск-СО₂, по сравнению с соответствующим аналогом **VI**. Однако выход (91%) и, особенно, энантиомерная чистота продукта **8b** (78% *ee*) в этих условиях (Табл. 3, опыт 3) оказались ниже, чем в случае гетерогенного катализатора **VII**, по-видимому, из-за экранирования в соединении **VIII** активных центров катализатора (аминной и амидных групп) соседними конформационно гибкими алкильными группами.

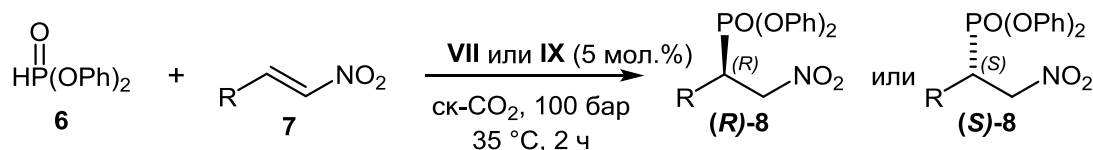
Значительно более селективным промотором реакции между соединениями **6** и **7b** в ск-СО₂ оказалось производное дигидрохинидина **IX**, модифицированное

фрагментом квадратной кислоты, являющиеся аналогом бифункциональных органокатализаторов алкалоидного ряда, разработанного химиками из США [123]. Конфигурация ключевых стереоцентров, присоединенных к третичным аминогруппам и фрагменту квадратной кислоты в соединении **IX** (*S*), отлична от конфигурации в катализаторах **V-VIII** (*R*). В присутствии данного катализатора образовывался, хотя и с умеренным выходом (59%), (*S*)-энантиомер фосфоната **8b** с энантиомерной чистотой 92% (Табл. 3, опыт 4). Насколько нам известно, это первый пример стереодивергентного органокаталитического синтеза оптических антиподов в среде ск-СО₂.

Далее мы оценили область применения катализируемой третичными аминами **VII** или **IX** асимметрической реакции между соединениями **6** и **7** в среде ск-СО₂. Оказалось, что в реакцию вступают производные β -нитростирола (**7a-i**), содержащие акцепторные или донорные заместители в различных положениях ароматического ядра, а также нитроолефины гетероциклического (**7j,k**) и алифатического (**7l**) рядов и (2-нитроэтил)ферроцен (**7m**) (Табл. 4). Соответствующие β -нитрофосфонаты **8a-m** образуются в течение 2 ч, как правило, с высокими выходами и с энантиоселективностью до 94% *ee*. Для реакции нитроалкена **7l** с фосфитом **6** требуется 6 ч. Используя различные катализаторы (**VII** или **IX**), можно получать (*R*)- или (*S*)-энантиомеры аддуктов Михаэля **8**. Абсолютную конфигурацию известных соединений **8a,b,d,f,j,k,l** определяли путем сравнения углов и знаков оптического вращения с литературными данными [126, 135]. В случае новых соединений **8z-w** (*R*)- или (*S*)-конфигурации были приписаны им по аналогии в зависимости от типа используемого органокатализатора (**VII** или **IX**). Таким образом, использование ж-или скСО₂ позволяет добиться двойного стереоконтроля асимметрической реакции Михаэля с участием бифункциональных катализаторов, содержащих третичную аминогруппу и фрагмент квадратной кислоты (или тиомочевинный фрагмент), поскольку способность СО₂ к водородному связыванию [136-137] может изменять конформации образующихся диастереоизомерных интермедиатов. Стоит также отметить, что исследуемая реакция в среде ск-СО₂ оказалась масштабируемой: выход и энантиомерный избыток продукта **8a** в реакциях между соединениями **6** и **7a**, катализируемых производным квадратной кислоты **VII** при использовании 0.2 ммоль β -нитростирола **7a** (Табл. 4, опыт 1) были аналогичны результатам,

полученным в той же реакции, при использовании 1.0 ммоль β -нитростирола **7a** (опыт 2).

Таблица 4. Область применения катализируемой третичными аминами **VII** или **IX** асимметрической реакции между соединениями **6** и **7a-m** в среде ск- CO_2^a



Опыт	R	Катализатор	Выход 8, %	ee, %
1	(a) Ph	VII	97	94 (R)
2 ^b			96	92 (R)
3	(b) 4-ClC ₆ H ₄	VII	93	92 (R)
4		IX	59	92 (S)
5	(c) 2-ClC ₆ H ₄	VII	87	82 (R)
6	(d) 4-BrC ₆ H ₄	VII	88	87 (R)
7	(e) 3-NO ₂ C ₆ H ₄	VII	96	94 (R)
8	(f) 4-MeOC ₆ H ₄	VII	95	94 (R)
9	(g) 4-BuOC ₆ H ₄	VII	95	92 (R)
10		IX	90	86 (S)
11	(h) 3-BuOC ₆ H ₄	VII	91	92 (R)
12	(i) 3-BnOC ₆ H ₄	VII	57	89 (R)
13		IX	63	68 (S)
14	(j) 2-Фурил	VII	92	84 (S)
15	(k) 2-Тиенил	VII	97	94(S)
16		IX	90	89 (R)
17 ^c	(l) ⁱ Bu	VII	74	68 (R)
18 ^c		IX	86	78 (S)
19	(m) CpFeC ₅ H ₄	VII	94	91 (R)
20		IX	96	86 (S)

^aРеакцию проводили в 2 мл реакторе с **6** (0.25 ммоль), **7** (0.2 ммоль) и 5 мол.% катализатора **VII** или **IX** в ск- CO_2 (2 ч, 100 бар, 35 °C); ^b**7a** 1 ммоль; ^c6 ч.

Мы обнаружили, что ск- CO_2 может служить не только перспективной средой для асимметрической реакции Михаэля, но также быть использован как экстрагент для выделения продукта **8a** при обработке реакционной массы (ск- CO_2 широко применяется для разделения реакционных смесей [138-140] и экстракции биологически активных веществ из растений [141-143]). Как оказалось, исходные соединения **6** и **7a** растворяются в ск- CO_2 лучше, чем продукт реакции **8a** и органокатализатор **VII** (**6-7a** > **8a** > **VII**). После завершения реакции (визуальный контроль) через автоклав течении 1 ч пропускали медленный поток ск- CO_2 (100 бар,

35 °C, 2 г/мин). Таким путем удалось полностью отделить от реакционной массы непрореагировавшие исходные соединения **6** и **7a** с небольшой (~5%) примесью продукта **8a**. Вторым этапом сверхкритической экстракции проводили при более высоком давлении (200 бар) в течение 4 ч, в результате чего был выделен чистый продукт **8a** с выходом 79%. При этом в реакторе остался катализатор **VII** вместе с небольшим количеством продукта **8a** (~8%), который мог быть использован повторно. Так, в реактор, с находящимся там катализатором, нами были загружены новые порции реагентов **6** и **7a**, систему вновь заполнили CO₂ и повторно провели процесс в условиях, описанных выше (100 бар, 35 °C). После второго цикла продукт **8a** также был выделен фракционной экстракцией реакционной смеси ск-CO₂ (выход 70%). Стоит заметить, что использование процедуры сверхкритической экстракции в изученных условиях не вызывает рацемизацию продукта **8a**: согласно данным ВЭЖХ энантиомерная чистота **8a**, полученного экстракцией ск-CO₂ (94% в первом цикле и 93% во втором) была аналогична полученной обычной флэш-хроматографией с использованием органических растворителей (гексан - EtOAc).

Таким образом, нами впервые осуществлена энантиоселективная органокаталитическая реакция в среде сверхкритического диоксида углерода. В предложенных нами условиях в присутствии бифункциональных катализаторов, содержащих третичную аминогруппу и фрагмент квадратной кислоты, дифенилфосфит **6** энантиоселективно присоединяется к нитроолефинам **7** различного строения с образованием соответствующих β-нитрофосфонатов **8** с выходами до 97% и энантиоселективностью до 94% *ee*. Использование катализаторов **VII** или **IX**, имеющих (*R*)- или (*S*)-конфигурацию ключевых стереоцентров, позволило провести в ск-CO₂ стереодивергентный синтез обоих энантиомеров β-нитрофосфонатов **8**. Также была продемонстрирована возможность использования ск-CO₂ как экстрагента для выделения продукта **8** и рециклизации катализатора, в результате чего удалось осуществить синтез целевых соединений без использования токсичных органических растворителей.

3.3. Асимметрическая органокалитическая каскадная реакция *о*-(тозиламино)халконов с нитроолефинами в среде ск-СО₂ и ск-СНФ₃

Органокализ перспективен с точки зрения зеленой химии из-за возможности включения всех присутствующих в исходных соединениях атомов в конечные продукты [144]. В частности, чрезвычайно привлекательны разработанные в последние годы «*атом экономичные*» органокалитические домино-реакции, позволяющие энантиоселективно получать сложные органические соединения из двух или более простых ахиральных предшественников в одну экспериментальную стадию [145-147]. Однако в литературе описан лишь один пример [114] применения ск-СО₂ в качестве растворителя в таких реакциях: катализируемый пролином синтез (*R*)-2-фенил-2*H*-тиохромон-3-карбальдегида из 2-меркаптобензальдегида и коричневого альдегида, в котором выход продукта не превышал 30%. Поэтому мы решили более детально изучить потенциал сверхкритических флюидов, в частности в ск-СО₂ и ск-СНФ₃, как перспективных реакционных сред для проведения энантиоселективных органокалитических домино-реакций в ск-СО₂ и ск-СНФ₃. Мы ожидали, что сравнение двух различающихся по параметрам критической точки (31.1 °C/73.8 бар для СО₂, 25.9 °C/48.2 бар для ск-СНФ₃) и полярности ($\epsilon \approx 1.3 \div 1.6$ для ск-СО₂, $\epsilon \approx 3.0 \div 6.0$ для ск-СНФ₃ при одинаковых соотношениях плотностей) сред [33] позволит получить экспериментальную информацию о влиянии физико-химических свойств СКФ на протекание домино-реакции и найти оптимальные условия ее проведения.

В качестве объекта исследования нами была выбрана разработанная китайскими и корейскими химиками [148, 149] асимметрическая домино-реакция *о*-(тозиламино)халконов **11** с нитроолефинами **7** с образованием нитропроизводного тетрагидрохинолина **12**. (Схема 4). Катализаторами послужили бифункциональные производные третичных аминов **VI** и **IX-XII** (Рис. 3).

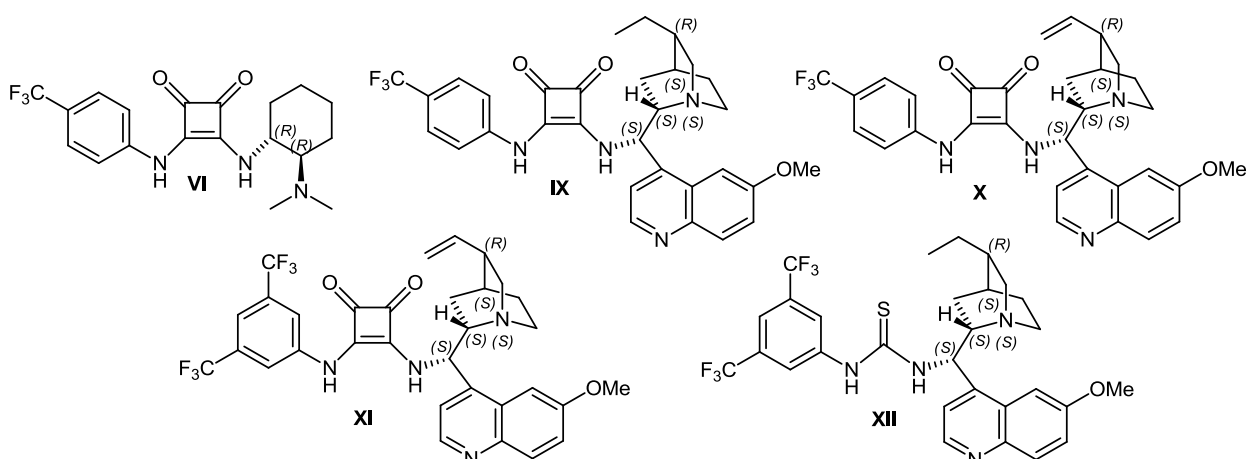
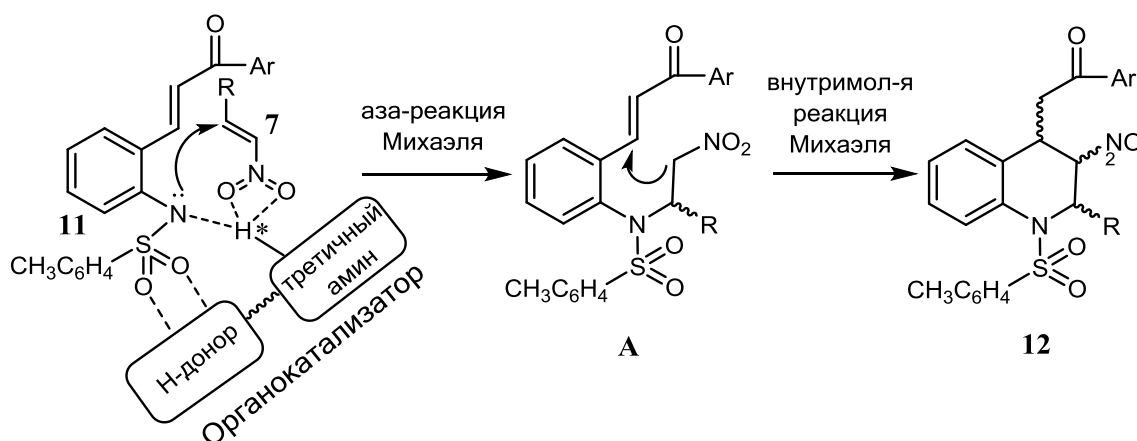


Рисунок 3. Органокатализаторы, используемые в каскадной реакции *o*-(тозиламино)халконов (**11**) с нитроолефинами (**7**)

Реакционная последовательность включает присоединение активированной катализатором тозиламиногруппы, входящей в состав халкона к электрондефицитной двойной связи нитроолефина (реакция аза-Михаэля, Схема 4). Далее следует спонтанная энергетически выгодная циклизация интермедиата **A**, приводящая к тетрагидрохинолиновому производному **12** (диастерео-селективная внутримолекулярная реакция Михаэля).

Схема 4.

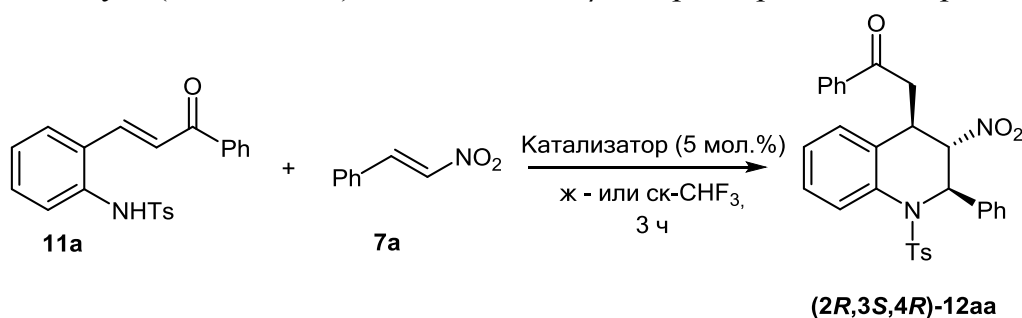


Входящий в состав продуктов **12** тетрагидрохинолиновый фрагмент присутствует во многих биологически активных веществах, в том числе природного происхождения. Так, ангустурейн (*angustureine*), выделяемый из коры южноамериканского дерева *Galipea officinalis* [150-151]. Мартинелловая кислота и алкалоид мартинеллин, получаемые из тропического растения *Martinella iquitosensis*, являются антагонистами рецептора брадикинина [152] и используются для лечения конъюнктивита. Кроме того, некоторые производные

тетрагидрохинолина используют в качестве хиральных лигандов в химических реакциях [153].

В качестве возможных катализаторов мы протестировали ряд бифункциональных хиральных третичных аминов, прежде всего производных алкалоидов хининового ряда, содержащих структурный фрагмент квадратной кислоты (**VI**, **IX-XI**) и тиомочевины (**XII**), в модельной реакции *o*-*N*-тозиламино халкона **11a** с β -нитростиролом **7a** в жидком или ск-CHF₃ при 70 бар и 20-35 °C (Табл. 5, опыты 1-7).

Таблица 5. Тестирование катализаторов и оптимизация условий модельной реакции между *o*-(тозиламино)халконом **11a** и β -нитростиролом **7a** в среде CHF₃^a



Опыт	Кат-р	Флюид	Добавка	Р, бар	Выход 12aa , %	ee, %
1 ^b	IX	CHF ₃ (ж)	—	70	26	94
2	IX	CHF ₃ (ск)	—	70	66	95
3	X	CHF ₃ (ск)	—	70	76	95
4	XI	CHF ₃ (ск)	—	70	44	97
5	VI	CHF ₃ (ск)	—	70	64 ^c	73 ^c
6	XII	CHF ₃ (ск)	—	70	30	94
7	X	CHF ₃ (ск)	AcOH	70	43	93
8	X	CHF ₃ (ск)	H ₂ O	70	91	91
9	X	CHF ₃ (ск)	95%-EtOH	70	88 (99 ^d)	98 (97 ^d)

^a**11a** (0.1 ммоль), **7a** (0.15 ммоль), катализатор (5 мол.%), добавка (15 мол.%), 35 °C, 3 ч; ^b10 мол.% **IX**, 20 °C, 6 ч; ^cобразуется (2*S*,3*R*,4*S*)-**12aa**; ^dв скобках приведены данные для аналогичной реакции без добавок в системе растворителей дихлорэтан/толуол (1:1) при комн. темп. [148].

Во всех случаях образовывалось нитропроизводное тетрагидрохинолина **12aa** в виде единственного диастереомера. *транс,транс*-Геометрия стереоцентров C²-C⁴ в нем была определена на основе эксперимента ¹H ЯМР NOESY (присутствует корреляция протонов при атомах C² и C⁴). При этом в сверхкритических условиях реакция протекала быстрее (3 ч) и требовала меньшей загрузки ценного хирального катализатора (5 мол.%), чем в среде жидкого CHF₃ (10 мол.%) (опыты 1 и 2).

Компромисс между энантиоселективностью и продуктивностью был достигнут при применении в качестве катализатора производного хинина и квадратной кислоты **X** (опыт 3).

Определив наиболее активный катализатор, мы попытались улучшить каталитические свойства **X**, применив в качестве со-катализаторов протонсодержащие добавки. Такие добавки могут подавлять превращения вне каталитического цикла, обусловленные чувствительностью катализатора к кислотам Бренстеда, и оказывать благоприятное влияние на скорость и/или селективность процесса за счет установления водородных связей между органокатализатором и реагентами в переходном состоянии. [154-156]. Действительно, добавление 95%-ного EtOH (15 мол.%) в качестве со-катализатора к ск-CHF₃ повысило выход (до 88%) и энантиомерный избыток продукта **12aa** (до 98%) до значений, сопоставимых, а в случае энантиоселективности даже превосходящих, соответствующие показатели модельной реакции в системе толуол/дихлорэтан (1:1) (99% и 97% *ee*) [148] (опыт 9).

Модельная каскадная реакция в среде скCO₂ вблизи критической точки (75 бар и 35 °C) дает продукт с умеренным выходом (64%) и высокой энантиоселективностью (96% *ee*) (Табл. 6, опыт 1), что было хорошим результатом с учетом низкой растворяющей способности CO₂ в данных условиях (при плотности CO₂ 6.20 моль/л, для сравнения плотность CHF₃ при 70 бар и 35 °C составляет 10.78 моль/л [157]). Однако добавление 95%-ного EtOH к ск-CO₂, который, в отличие от CHF₃, является акцептором протонов [137], оказало противоположное влияние, значительно понизив выход продукта **12aa** (до 22%) (опыт 2).

Таблица 6. Оптимизация условий модельной реакции между *o*-(тозиламино)-халконом **11a** и β -нитростиролом **7a**, катализируемой **X** в среде ск-CO₂^a

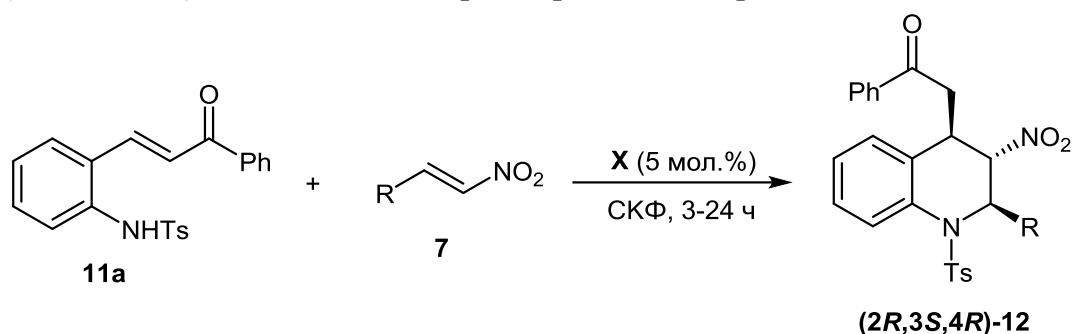
Опыт	Р, бар	Т, °C	Выход (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 12aa , %	<i>ee</i> , %
1	75	35	64	96
2 ^b	75	35	22	93
3	200	35	25	96
4	200	55	95	93
5	200	75	99	93
6	110	75	74	90

^a**11a** (0.1 ммоль), **7a** (0.15 ммоль), **X** (5 мол.%), 3 ч; ^bдобавка 95%-ного EtOH (15 мол.%)

Мы попытались увеличить скорость реакции, изменив параметры сверхкритического диоксида углерода: давление (до 200 бар) и температуру (до 75 °C). Как правило, увеличение давления усиливает диэлектрическое сопротивление сверхкритической жидкости и улучшает растворимость реагентов и катализаторов [33]. Также повышение давления СКФ, вызывает «эффект разведения», который благоприятствует преобладанию внутримолекулярных реакций над межмолекулярными [9]. Однако в модельной реакции, проведенной при 200 бар и 35 °C, выхода продукта **12aa** оказался существенно ниже (до 25%) при сохранении высокой энантиоселективности (96% *ee*) (опыт 3). Возможно, более высокая концентрация CO₂ (19.67 моль/л в условиях опыта 3) [4] могла снизить скорость реакции из-за взаимодействия между NH-связями катализатора и CO₂ [158]. Значительно повысить продуктивность реакции в этом растворителе удалось, проведя ее при бóльших значениях давления и температуры. Так, в отсутствие добавок при 200 бар и 55 °C (опыт 4), а затем при 75 °C (14.23 моль/л CO₂) (опыт 5) продукт **12aa** получался с почти количественным выходом (99%), хотя и с несколько меньшей энантиомерной чистотой (93%). Стоит отметить, что при более низком давлении (110 бар, 6.20 моль/л CO₂) соединение **12aa** получен с худшими значениями выхода (74%) и энантиомерной чистоты (90% *ee*), что указывает на необходимость применения высокого давления (опыт 6).

Для выяснения области применения указанных сверхкритических сред в каскадной реакции мы провели в них реакции халкона **11a** с различными нитроолефинами **7**, содержащими электронодонорные или электроноакцепторные атомы и группы в различных положениях ароматического кольца и имеющими различную растворимость в СКФ (Табл. 7). Оказалось, что оптимальные условия для модельной реакции с участием **7a** в ск-CHF₃ (70 бар, 35 °C, добавка 95%-EtOH) не применимы к соответствующей реакции хлорированного α -нитростирольного производного **7c**. Низкий выход (29%) продукта **12ac** (опыт 1), по-видимому, можно объяснить меньшей растворимостью субстрата **7c** в ск-CHF₃: эксперименты в реакторе, снабженном сапфировыми стеклами, показали, что смесь оставалась гетерогенной в исследуемых условиях.

Таблица 7. Область применения катализируемой третичным амином **X** реакции *орто*-(тозиламино)халкона **11a** с нитроолефинами **7** в среде ск-CO₂^a или ск-CHF₃^b



Опыт	7	R	СКФ	P, бар	T, °C	t, ч	12	Выход, %	ee, %
1	c	2-ClC ₆ H ₄	CHF ₃	70	35	3	ac	29	93
2				100	55	3		86	94
3			CO ₂	200	75	3		84	89
4	b	4-ClC ₆ H ₄	CHF ₃	100	55	12	ab	85	93
5			CO ₂	200	75	3		73	96
6	d	4-BrC ₆ H ₄	CHF ₃	120	75	12	ad	92	92
7			CO ₂	200	75	3		94	94
8	n	2-BrC ₆ H ₄	CHF ₃	120	75	3	an	63	92
9			CO ₂	200	75	3		87	91
10	o	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	CHF ₃	120	75	12	ao	22	90
11			CO ₂	200	75	3		97	90
12	j	2-Фурил	CHF ₃	120	75	12	aj ^c	57	93
13			CO ₂	200	75	3		89	93
14	k	2-Тиенил	CHF ₃	120	75	3	ak ^c	99	93
15			CO ₂	200	75	3		77	92
16	l	ⁱ Bu	CHF ₃	120	75	24	al	8	65
17			CO ₂	200	75	3		35	72

^a**11a** (0.1 ммоль), **7** (0.15 ммоль), катализатор **X** (5 мол.%); ^bс добавкой 95%-ного EtOH (15 мол.%); ^cобразуется (2S,3R,4S)-**12**

В этом случае ускорить реакции в ск-CHF₃ между **11a** и галогензамещенными нитроолефинами **7b-d,n,o** также позволило повышение давления и температуры CHF₃ (до 100-120 бар и 55-75 °C, соответственно), в результате чего, по нашим наблюдениям (через сапфировое стекло), реакционная смесь становилась гомогенной (опыты 1 и 2). Таким путем, соответствующие продукты **12ab-12ad**, **12an**, **12ao** были получены, как правило, с высокими выходами и достаточно высокой энантиоселективностью (90-95% *ee*) (опыты 2, 4, 6, 8, 10). Сходные или даже лучшие результаты были достигнуты при проведении этих реакций в среде ск-CO₂ (200 бар, 75 °C).

В каскадную реакцию с **11a** в оптимальных условиях вступают нитроолефины фуранового (**7j**) и тиофенового ряда (**7k**), давая соответствующие тетрагидрохинолины **12aj** и **12ak** с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (опыты 12-15). Нитроалкен **7l**, не содержащий ароматических или гетероароматических групп, оказался менее активным и селективным субстратом в изученных условиях (опыты 16-17).

Учитывая тот факт, что выходы соединений **12ab-12ad**, **12an**, **12ao** в случае проведения каталитических реакций в среде сверхкритического диоксида углерода оказались выше, чем в среде ск-CHF₃, при сопоставимых значениях энантиомерной чистоты (опыты 3, 5, 7, 9, 11), мы расширили субстратную область для реакций в ск-CO₂. С этой целью испытаны производные β -нитростиролов, содержащие алкокси- (**7f**, **7q**, **7r**, **7h**), метильную- (**7s**) или нитрогруппы (**7e**, **7p**) в различных положениях бензольного кольца с различными электронными свойствами и потенциально различной растворимостью в сверхкритических флюидах. В результате получены соответствующие функционализированные тетрагидрохинолины **12** с выходами до 96% и энантиомерной чистотой до 91% *ee* (Табл. 8, опыты 1-7). Используя реактор высокого давления, оборудованный сапфировыми стеклами, мы имели возможность наблюдать изменения фазового состава реакционной массы. Будучи гетерогенной в начале реакции, она становилась гомогенной при достижении оптимальных условий (200 бар, 75 °C). Затем, образующийся в ходе реакции продукт **12**, не растворимый в ск-CO₂, выпадал в осадок. Такая визуализация позволяла точно определить время завершения реакции.

Таблица 8. Взаимодействие *o*-(тозиламино)халкона **11a** с нитроолефинами **7** в среде ск-CO₂^a

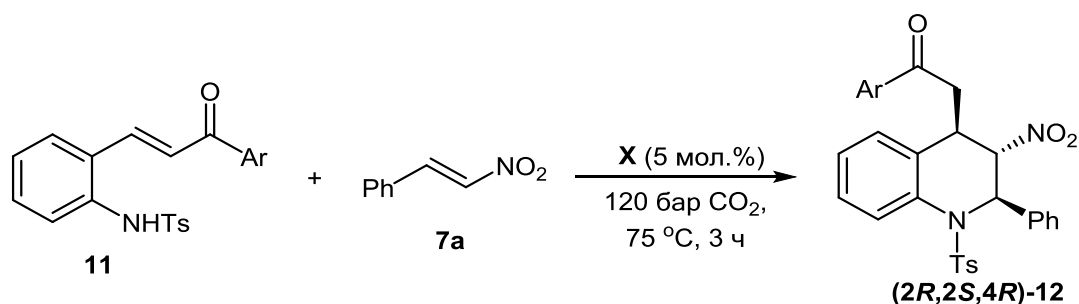
Опыт	7	R	(2R,3S,4R)-12	Выход, %	<i>ee</i> , %
1 ^b	e	3-O ₂ NC ₆ H ₄	ae	19	81
2	p	4-O ₂ NC ₆ H ₄	ap	74	88
3	f	4-MeOC ₆ H ₄	af	93	90
4	q	2-MeOC ₆ H ₄	aq	71	86
5	r	3-MeOC ₆ H ₄	ar	96	89
6	h	3-BuOC ₆ H ₄	ah	88	90
7	s	4-MeC ₆ H ₄	as	96	91

^a**11a** (0.1 ммоль), **7** (0.15 ммоль), катализатор **X** (5 мол.%), 200 бар CO₂, 75 °C, 3 ч;

^b**12** ч.

В катализируемую третичным амином **X** реакцию с β -нитростиролом **7a** среде ск- CO_2 вступают также халконы **11b-f**, содержащие заместители в ароматическом ядре, связанном с карбонильной группой (Табл. 9). При этом *пара*-замещенные халконы **11b-e** образуют соответствующие продукты **12ba-12ea** с высокими выходами и хорошей энантиоселективностью (опыты 1-4). В случае халкона **12f**, содержащего заместитель в *орто*-положении к карбонильной группе, энантиомерная чистота продукта **12fa** была ниже (опыт 5).

Таблица 9. Взаимодействие *о*-(тозиламино)халконов **11b-f** с β -нитростиролом **7a** в среде ск- CO_2 ^a



Опыт	11	Ar	12	Выход, %	ee, %
1	b	4-MeC ₆ H ₄	ba	95	95
2	c	4-MeOC ₆ H ₄	ca	76	96
3	d	4-BrC ₆ H ₄	da	88	93
4	e	4-ClC ₆ H ₄	ea	81	93
5	f	2-ClC ₆ H ₄	fa	76	79

^a **11** (0.1 ммоль), **7a** (0.15 ммоль), катализатор **X** (5 мол.%), 120 бар CO_2 , 75 °C, 3 ч.

Следует отметить, что в реакциях **11b-f** с замещенными нитроолефинами **7**, как и в модельной реакции, образуется единственный диастеромер тетрагидрохинолинов **12** (*dr* >99:1, данные ¹H ЯМР). Абсолютная (2*R*,3*S*,4*R*) конфигурация тетрагидрохинолинов **12aa-12ac**, **12an**, **12af**, **12ap-12as**, **12ba-12fa** и (2*S*,3*S*,4*R*) для **12aj-12ak**, определена на основании соответствия измеренных величин их оптического вращения литературным данным [148, 149] (см. Экспериментальную часть). Остальным продуктам **12ad**, **12ae**, **12ah**, **12al**, **12ao** конфигурация приписана по аналогии.

Таким образом, на примере взаимодействия *о*-(тозиламино)халконов с нитроолефинами нами было показано, что ск- CO_2 и ск- CHF_3 являются перспективными растворителями для проведения катализируемых бифункциональными производными третичных аминов асимметрических

каскадных реакций, включающих стадии сопряженного присоединения карбо- и гетеронуклеофилов к электронодефицитным алкенам. В результате реакций образуются ценные для фармакологии функционализированные хиральные тетрагидрохинолины с удовлетворительными выходами и весьма высокой диастерео- ($dr >99:1$) и энантиоселективностью (до 98% ee). Стоит отметить, что достоинствами разработанной методики также являются легкость отделения сверхкритического растворителя от продуктов реакций (декомпрессия). Хотя, в целом, выходы и энантиомерная чистота продуктов, синтезированных в сверхкритических средах, пока несколько уступают значениям, достигнутым ранее в органических растворителях, полученные результаты доказывают широкую применимость $sc\text{-CO}_2$ и других СКФ с различными параметрами сверхкритических точек и полярности для эффективного проведения в их среде органокаталитических домино-реакций.

3.4. Катализируемая липофильными хиральными аминами асимметрическая каскадная реакция *o*-(тозиламино)халконов с нитроолефинами в среде ск-СО₂

Проведение перспективных с точки зрения «зеленой химии» органокаталитических реакций, промотируемых бифункциональными катализаторами на основе третичных аминов, содержащие фрагменты квадратной кислоты или тиомочевины, в СКФ во многом осложняется плохой растворимостью катализаторов и/или реагентов в неполярном диоксиде углерода и малополярном фтороформе (эксперименты в реакторе, снабженном сапфировыми стеклами, показывали, что реакционная масса в течение всего процесса оставалась гетерогенной). Особенно сильно влияние растворимости соединений на выходы и энантиоселективность процессов можно проследить на примере домино-реакции Михаэля (см. раздел 3.3.) *o*-*N*-тозиламинофенил-замещенных α,β -енонов **11** с нитроолефинами **7**, протекающих в среде ск-СО₂.

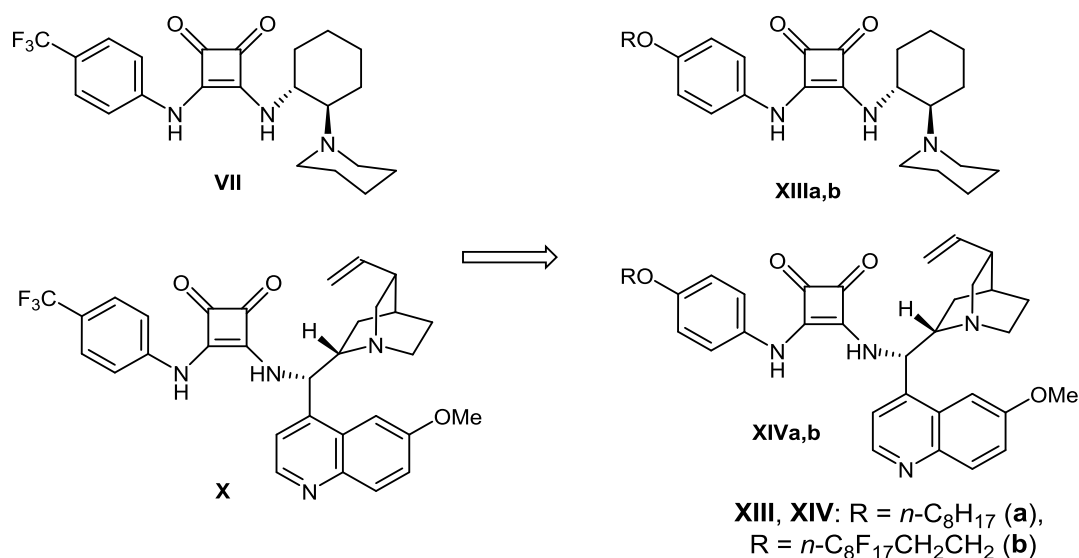
Описанные в разделе 3.3 результаты показывают, что бифункциональный катализатор **X**, содержащий структурные фрагменты хинина и амида квадратной кислоты, эффективно катализирует домино-реакции *N*-тозиламинохалконов **11** с нитроолефинами **7** в среде ск-СО₂ лишь при высоких значениях давления и температуры (200 бар, 75 °C). Такие эксперименты требуют использования дорогостоящей аппаратуры и значительных энергозатрат. Кроме того, проведение органокаталитических реакций в столь жестких условиях может осложняться нестабильностью многих органических соединений, что во многом ограничивает применение СКФ в органическом синтезе. В более мягких условиях реакции значительно замедлялись из-за уменьшения плотности диоксида углерода [157] и связанного с этим снижения растворимости в нем катализатора **X** и реагентов.

Известно, что введение в органические соединения липофильных структурных фрагментов значительно повышает их растворимость в неполярном диоксиде углерода [133; 159-160]. Липофильность может быть улучшена введением в структуру молекулы длинноцепочечных алкильных групп, которые уменьшают плотность энергии когезии и, следовательно, улучшают растворимость органических молекул [161-162]. Полифторалкильные структурные фрагменты также, как правило, усиливают сродство полярных органических соединений с диоксидом углерода [42-43, 45], подавляя их способность к самоассоциации [46]

и/или уменьшая общую полярность органических молекул [47]. Эти экспериментальные результаты соответствуют результатам квантово-механических теоретических исследований (расчеты DFT и COSMO-RS) [163].

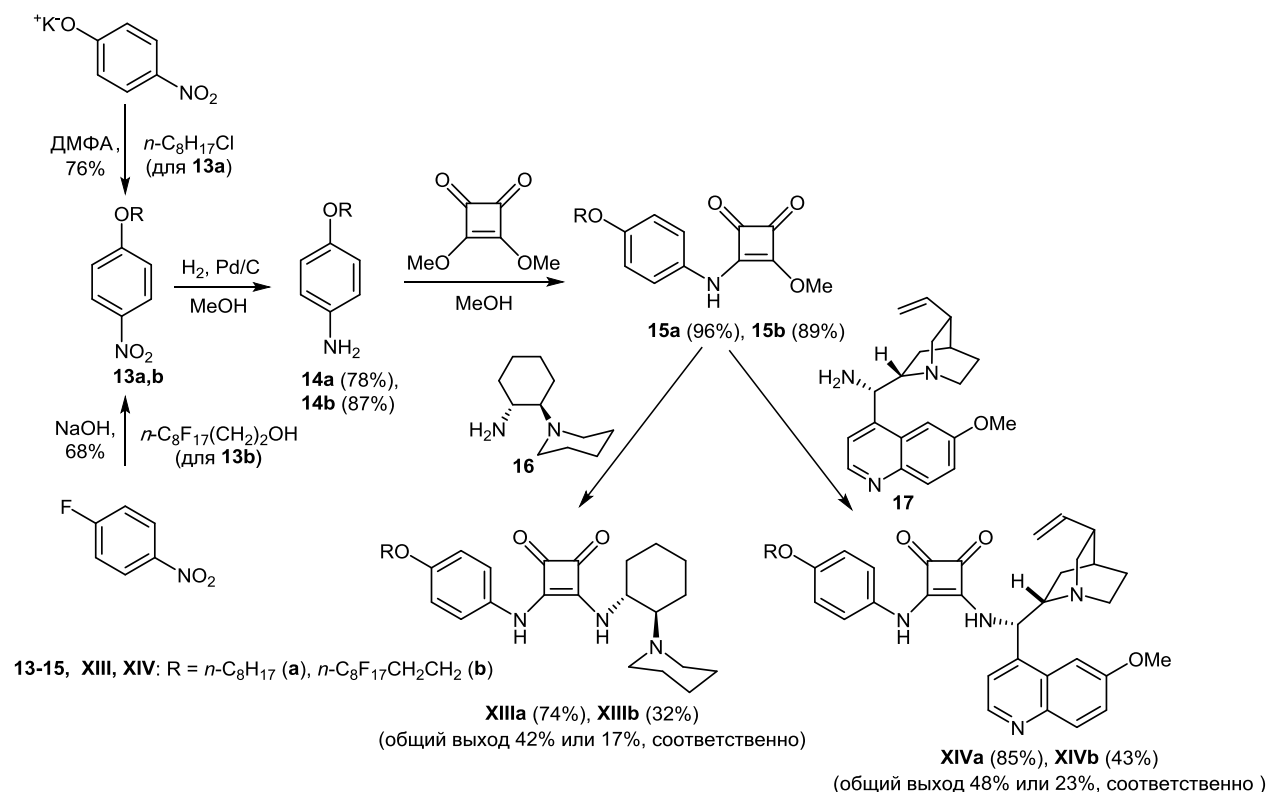
Поэтому мы решили заменить трифторметильную группу в катализаторах **VII** и **X** на алкоксигруппу или полифторалкоксигруппу с длинной цепью, полагая, что такая замена повысит растворимость модифицированных катализаторов в среде диоксида углерода и позволит проводить каталитические реакции при более низком давлении, сделав их менее ресурсо- и энергозатратными (Рис. 4).

Рисунок 4. Катализаторы, исследуемые в каскадной реакции в среде ск- CO_2



Для проверки этого предположения мы синтезировали новые хиральные бифункциональные третичные амины **XIII** и **XIV**, содержащие *n*-октилокси- или полифторированную *n*-децилокси-группы в *para*-положении ароматического кольца, связанного с фрагментом квадратной кислоты (Схема 5).

Схема 5.



1-Нитро-4-октилоксибензол **13a** был синтезирован (выход 76%) взаимодействием свежеприготовленного *n*-нитрофенолята калия с 1-хлороктаном в ДМФА (Схема 5). Однако получить таким путем фторированный аналог **13b** нам не удалось, по-видимому, из-за дезактивации соответствующего полифторалкилгалогенида атомами фтора. В данном случае более продуктивной оказалась реакция 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-перфтордеканола с 4-фторнитробензолом в присутствии щелочи, позволившая синтезировать нитроарен **13b** с выходом 68%.

Каталитическое (H₂, Pd/C) гидрирование соединений **13a** и **13b** привело к соответствующим производным анилина **14a** и **14b** (выходы 78 и 87%, соответственно). Последние вовлекали в реакции с эквимольным количеством диметилового эфира квадратной кислоты в метаноле. Образующиеся при этом моноамиды квадратной кислоты **15a** и **15b** выпадали в осадок и легко отделялись от реакционной массы фильтрованием (выходы 96 и 89%). Синтетическую последовательность завершало взаимодействие **15a** и **15b** с (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамином **16** или с производным хинина **17**, содержащим первичную аминогруппу в положении 9, что приводило к целевым липофильным бифункциональным катализаторам **XIIIa,b** и **XIVa,b**. Стоит отметить, что последнюю стадию амидирования сильно осложняла низкая растворимость фторсодержащего

моноамида **15b** в большинстве органических растворителей (Et₂O, гексан, этилацетат, ацетонитрил, диоксан, MeOH, ДМФА, ДМСО и др), и образование гелеподобной системы в ТГФ, что затрудняло массообмен и значительно снижало выход продуктов **XIIIb** и **XIVb** (32 и 43%, соответственно). При этом суммарные выходы катализаторов **XIIIa** и **XIVa** составили 42 и 48%, соответственно, а в случае катализаторов **XIIIb** и **XIVb** (в расчете на исходные *пара*-замещенные нитробензолы) – 17 и 23%. Катализаторы **XIII** и **XIV** и полупродукты **13-15** охарактеризованы методом ЯМР (¹H, ¹³C) спектроскопии и, в случае новых соединений, данными HRMS и ИК-спектроскопии, а также величинами углов оптического вращения.

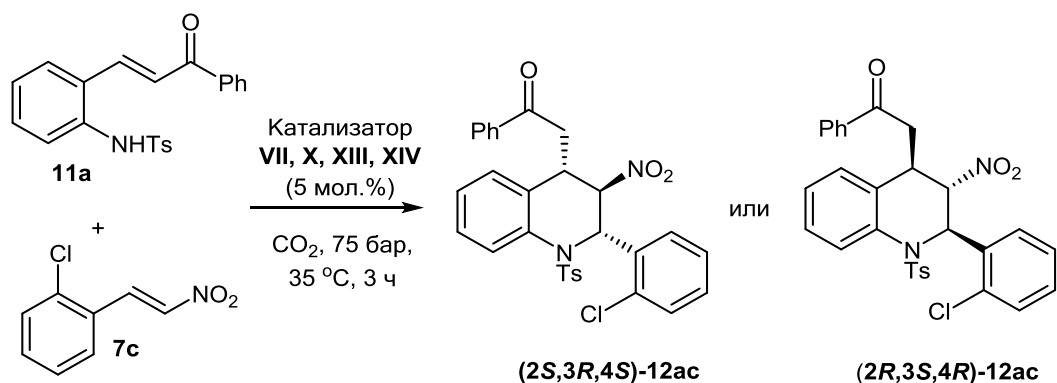
Мы сравнили каталитические свойства липофильных аминов **XIII** и **XIV** и соединений **VII** и **X** в модельной реакции взаимодействия халкона **11a** и *о*-хлор-β-нитростирола **7c**. Эксперименты проводили 75 бар CO₂ и 35 °C, то есть в значительно более мягких условиях по сравнению с условиями, в которых проводился первоначальный скрининг катализаторов **VII** и **X** (120-200 бар, 75 °C) (Табл. 10). Во всех случаях функционализированный тетрагидрохинолин **12ac** с тремя смежными стереоцентрами в среде диоксида углерода формировался в виде единственного диастереомера с *транс,транс*-расположением заместителей (*dr* >99:1 по данным ¹H ЯМР).

Полученные результаты подтвердили наши предположения. Трифторметилированные соединения **VII** и **X** оказались менее эффективными по сравнению с липофильными катализаторами: при проведении реакций в течение 3 ч выход продуктов (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ac** и (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ac** не превышал и 13% (опыты 1 и 2). Значительно более высокий выход (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ac** (81%) при относительно высокой энантиоселективности (88% *ee*) процесса был достигнут в тех же условиях в присутствии производного (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамина, содержащего *н*-октилоксильную группу **XIIIa**. Снижение температуры до комнатной не привело к увеличению энантиоселективности (опыт 3, данные в скобках).

Соответствующее производное хинина **XIVa** дало (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ac** с выходом 58% и более высокой энантиомерной чистотой (93% *ee*), чем в присутствии **XIIIa** (опыт 5). К нашему удивлению, катализаторы **XIIIb** и **XIVb**, содержащие фторированные *н*-децилоксигруппы, показали более низкую стереоиндукцию в

модельной реакции (74 и 90% *ee*, соответственно, опыты 4 и 6), чем не содержащие фтора аналоги **XIIIa** и **XIVa**. Это обстоятельство, а также сложность получения катализаторов **XIIIb** и **XIVb** и высокая стоимость фторсодержащего реагента делают использование катализаторов **XIIIa** и **XIVa**, содержащих алкоксильные группы, более предпочтительным.

Таблица 10. Взаимодействие *o*-(тозиламино)халкона **11a** с *o*-хлор- β -нитростиролом **7c** в среде ск-CO₂^a



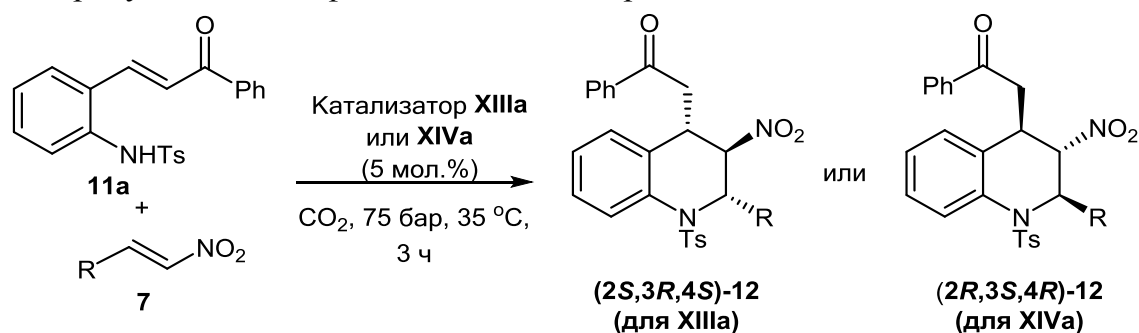
Опыт	Катализатор	12ac	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	VII	(2S,3R,4S)	9	90
2	X	(2R,3S,4R)	13	91
3	XIIIa	(2S,3R,4S)	81 (55 ^b)	88 (89 ^b)
4	XIIIb	(2S,3R,4S)	83	74
5	XIVa	(2R,3S,4R)	58	93
6	XIVb	(2R,3S,4R)	59	90

^a**11a** (0.1 ммоль), **7c** (0.15 ммоль), катализатор **VII**, **X**, **XIII**, **XIV** (5 мол.%), 35 °C, 3 ч; ^b100 бар, 23 °C.

Затем мы исследовали катализаторы **XIIIa** и **XIVa** (5 мол.%), показавшие многообещающую активность и высокую стереоиндукцию в модельной реакции, в асимметрических домино-реакциях с широким диапазоном нитроолефинов в найденных ранее оптимальных условиях (Табл. 11). β -Нитростирольные производные **7a-c**, **7f**, **7p-r**, **7t**, содержащие электронодонорные или электроноакцепторные группы в различных положениях ароматического кольца, и нитроалкен **7l** имеют различную растворимость в ск-CO₂, благодаря чему мы смогли оценить область применения новых катализаторов в исследуемой реакции. Во всех случаях были получены диастереомерно чистые (*dr* >99:1) функционализированные тетрагидрохинолины **12**, с умеренными и высокими выходами и энантиоселективностью 81-94% *ee* (опыты 1-18). Стоит отметить, что в ряде случаев продукты (2R,3S,4R)-**12** были получены с выходами (опыты 6, 8, 12) и

энантиоселективностью (опыты 2, 8, 10, 12), превышающими аналогичные показатели при проведении реакций в жёстких условиях (200 бар, 75 °С), в присутствии катализатора **X** (Табл. 11, в скобках), не содержащего липофильной длинноцепочечной алкильной группы.

Таблица 11. Взаимодействие *o*-(тозиламино)халкона **11a** с нитроолефинами **7** в среде ск-СО₂ в присутствии липофильных катализаторов **XIII** и **XIV**^a



Опыт	7	R	Катализатор	12	Выход 12, %	ee, %
1	c	2-ClC ₆ H ₄	XIIIa	12ac	81	88
2			XIVa		58 (84 ^c)	93 (89 ^c)
3	a	C ₆ H ₅	XIIIa	12af	93	92
4			XIVa		14 (99 ^c)	88 (93 ^c)
5	b	4-ClC ₆ H ₄	XIIIa	12ab	69	87
6			XIVa		82 (73 ^c)	90 (96 ^c)
7	q	2-MeOC ₆ H ₄	XIIIa	12aq	56	95
8			XIVa		75 (71 ^c)	91 (86 ^c)
9	f	4-MeOC ₆ H ₄	XIIIa	12af	87	92
10			XIVa		85 (93 ^c)	93 (90 ^c)
11	r	3-MeOC ₆ H ₄	XIIIa	12ar	95	86
12			XIVa		98 (96 ^c)	94 (89 ^c)
13	p	4-O ₂ NC ₆ H ₄	XIIIa	12ap	71	82
14			XIVa		67 (74 ^c)	81 (88 ^c)
15			XIIIb		76	75
16			XIVb		88	83
17	t	3- <i>c</i> -C ₅ H ₉ O-4-MeOC ₆ H ₃	XIIIa	12at	58	90
18			XIVa		83	94
19	l	ⁱ Bu	XIIIa	12al	45	75
20			XIVa		55 (35 ^c)	78 (72 ^c)

^a**11a** (0.1 ммоль), **7** (0.15 ммоль), катализатор **XIII** или **XIV** (5 мол.%), 75 бар CO₂, 35 °С, 3 ч; ^bобразуется (2S,3R,4S)-**12** при использовании катализатора **XIIIa** и (2R,3S,4R)-**12** при использовании катализатора **XIVa**; ^cкатализатор **X** (5 мол.%), 200 бар CO₂, 75 °С.

Следует отметить высокую активность катализаторов **XIIIa** и **XIVa** в каскадных реакциях с участием халкона **11c** и производных нитростирола **7f**, **7q**, **7r** и **7t**, содержащих электронодонорные метоксигруппы в ароматическом кольце

(Табл. 12). Продуктами этих реакций являются алкоксипроизводные тетрагидрохинолина, структурный фрагмент которых присутствует в ряде природных соединений и фармацевтических препаратов [164-165], что открывает возможность осуществления асимметрического синтеза новых тетрагидрохинолинов - перспективных кандидатов для дальнейшего биологического скрининга. Использование псевдоэнантиомерных катализаторов **XIIIa** и **XIVa** позволяет получить оба энантиомера продукта и впоследствии потенциально проследить отличия в их биологической активности.

Таблица 12. Взаимодействие *o*-(тозиламино)халконов **11c** и **11f** с β -нитростиролами **7** в среде ск-СО₂ в присутствии липофильных катализаторов **XIII** и **XIV**^a

Опыт	11	Ar	7	R	Катализатор	12 ^b	Выход 12, %	ee, %
1	c	4-MeOC ₆ H ₄	c	o-ClC ₆ H ₄	XIIIa	12cc	83	91
2					XIVa		74	97
3	c	4-MeOC ₆ H ₄	a	C ₆ H ₅	XIIIa	12ca	81	94
4					XIVa		81	97
5	c	4-MeOC ₆ H ₄	q	2-MeOC ₆ H ₄	XIIIa	12cq	69	94
6					XIVa		83	89
7	c	4-MeOC ₆ H ₄	f	4-MeOC ₆ H ₄	XIIIa	12cf	75	95
8					XIVa		89	98
9	c	4-MeOC ₆ H ₄	r	3-MeOC ₆ H ₄	XIIIa	12cr	84	93
10					XIVa		92	96
11	c	4-MeOC ₆ H ₄	p	4-NO ₂ C ₆ H ₄	XIIIa	12cp	44	85
12					XIVa		58	93
13	c	4-MeOC ₆ H ₄	t	3-c-C ₅ H ₉ O-4-MeOC ₆ H ₃	XIIIa	12ct	58	95
14					XIVa		74	98
15					XIIIb		65	89
16					XIVb		78	97
17	f	2-ClC ₆ H ₄	a	Ph	XIIIa	12fa	40(76°)	60(79°)

^a**11c** и **11f** (0.1 ммоль), **7** (0.15 ммоль), катализатор **XIII** или **XIV** (5 мол.%), 75 бар СО₂, 35 °С, 3 ч; ^bобразуется (2*S*,3*R*,4*S*)-**12** при использовании катализатора **XIIIa** и (2*R*,3*S*,4*R*)-**12** при использовании катализатора **XIVa**; ^cкатализатор **X** (5 мол.%), 200 бар СО₂, 75 °С.

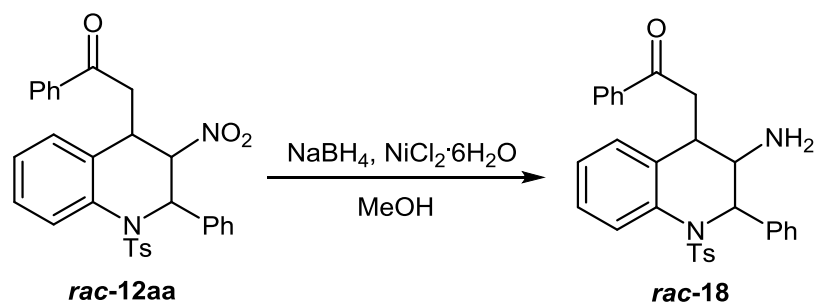
В некоторых случаях фторированные производные квадратной кислоты **XIIIb** и **XIVb** также могут служить эффективными промоторами асимметрических домино-реакций в среде диоксида углерода (Табл. 11, опыты 15-16 и Табл. 12, опыты 15-16). Так, тетрагидрохинолины **12ap** и **12ct** были получены с более высокими выходами, чем в присутствии аналогичных длинноцепочечных катализаторов **XIIIa** и **XIVa**, не содержащих фтора, при сопоставимой энантиоселективности.

Несколько менее активными в среде диоксида углерода оказались нитроолефин **7l** и *орто*-хлорзамещенный халкон **11f**. Нитроолефин алифатического ряда **7l**, в котором отсутствует сопряженное ароматическое кольцо, при использовании липофильных катализаторов **XIIIa** и **XIVa** в реакциях с халконом **11a** давал производные тетрагидрохинолина (*2S,3R,4S*)-**12al** и (*2R,3S,4R*)-**12al** с выходами и энантиоселективностью не столь высокими, как в случае ароматических субстратов (Табл. 11, опыты 19-20). Однако благодаря применению липофильного катализатора нам удалось повысить энантиоселективность и в особенности выход продукта (*2R,3S,4R*)-**12al** при проведении реакции в мягких условиях (75 бар, 35 °C), по сравнению с использованием немодифицированного катализатора **X** (200 бар, 75 °C) (опыт 20, в скобках). К сожалению, в случае халкона **11f**, содержащего акцепторный заместитель, применение катализаторов **XIIIa** и **XIVa** не оказало положительного влияния (Табл. 12, опыт 17). Продукт (*2S,3R,4S*)-**12fa** был получен с несколько меньшими выходом и энантиоселективностью, по сравнению со значениями, полученными для катализатора **X** (опыт 17, в скобках).

В случае известных соединений **12aa-12ac**, **12af**, **12ap-12ar**, **12ca**, **12fa** абсолютная конфигурация была установлена на основе сравнение данных анализа ВЭЖХ с литературными данными [148, 149] (см. Экспериментальную часть). Абсолютная конфигурация новых соединений **12at**, **12al**, **12cc**, **12cf**, **12cp-12cr**, **12ct** была установлена по аналогии, в зависимости от используемого катализатора.

Дальнейшее синтетическое применение полученного функционализированного тетрагидрохинолинового каркаса было продемонстрировано на примере селективного восстановления нитрогруппы в рацемическом соединении **rac-12aa** до аминогруппы с использованием $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с получением 3-аминотетрагидрохинолина **rac-18** с выходом 73% (Схема 6).

Схема 6.



Таким образом, нами были синтезированы новые липофильные бифункциональные третичные амины **XIII** и **XIV**, содержащие фрагменты квадратной кислоты и длинноцепочечные 4-алкокси- или 4-полифторалкокси-фенильные группы. В присутствии этих катализаторов асимметрические каскадные реакции аза-Михаэль-Михаэль присоединения *o*-*N*-тозиламинофенил содержащих α,β -енонов к нитроолефинам могут быть проведены в среде диоксида углерода при значительно более низких значениях давления и температуры, по сравнению с катализом с использованием известных бифункциональных катализаторов. Этот метод позволил получить фармакологически ценные производные тетрагидрохинолина (в частности, метоксизамещенные) с высокими выходами (до 98%) и энантиоселективностью (до 98% *ee*). Использование псевдоэнантиомерных катализаторов **XIII** и **XIV** в scCO_2 позволило провести стереодивергентный синтез обоих энантиомеров продукта **12**.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и растворители были перегнаны над осушителями (указаны в скобках): триэтиламин и ДМФА (CaH_2), тетрагидрофуран и диэтиловый эфир (Na /бензофенон), гексан (LiAlH_4), хлористый метилен и ацетон (P_2O_5), метанол (MgOMe), этилацетат (молекулярные сита $4\text{\AA}$). Растворители для хроматографии (метанол, этилацетат, гексан, петролейный эфир), хлороформ, толуол и диоксан перегоняли без осушителей. Растворители *n*-гексан («для хроматографии», 95%, Lab-Scan) и изопропанол («для хроматографии», 99.8%, Lab-Scan) использованы для ВЭЖХ анализа без дополнительной очистки.

Коммерческие реагенты (Aldrich, Acros, Fluka, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar): Pd/C (5%), LiAlH_4 , NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NiCl}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, тозилхлорид, диметиловый эфир квадратной кислоты, 4-(трифторметил)анилин, 1-*n*-хлороктан, 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-перфтор-1-деканол, 4-фторнитробензол, тетра-*n*-бутиламмониййодид, *N*-бромсукцинимид, *n*-толуолсульфо кислота, дифенилфосфит, нитрометан, бензальдегид, 4-хлорбензальдегид, 2-хлорбензальдегид, 2,4-дихлорбензальдегид, 4-бромбензальдегид, 2-бромбензальдегид, 4-нитробензальдегид, 3-нитробензальдегид, 4-метоксибензальдегид, 3-метоксибензальдегид, 2-метоксибензальдегид, 4-*n*-бутоксibenзальдегид, 3-*n*-бутоксibenзальдегид, 3-бензилоксибензальдегид, 3-циклопентилокси-4-метоксибензальдегид, фурфурол, 2-тиофенкарбальдегид, ферроценилальдегид, *изо*-валериановый альдегид, ацетофенон, 4-метилацетофенон, 4-метоксиацетофенон, 4-бромацетофенон, 4-хлорацетофенон, 2-хлорацетофенон, трифенилфосфин, 3-метил-4-нитростиролизоксазол, пиперидин, бензилхлорид, бис-3,5-трифторметилбензилбромид были использованы без дополнительной очистки. CDCl_3 и $\text{DMCO}-d_6$ коммерчески доступны по каталогам Aldrich, Acros и Fluka.

(1*R*,2*R*)-Циклогексан-1,2-диамин получен разделением рацемической формы с (*R,R*)-винной кислотой. Исходные 4-нитрофенолят калия [166], 3-метокси-4-[4-(трифторметил)фениламино]циклобут-3-ен-1,2-дион [126], (1*R*,2*R*)-*N,N*-диметилциклогексан-1,2-диамин [167], (1*R*,2*R*)-*N,N*-дигексилциклогексан-1,2-диамин [168], (1*S*)-((1*S*,4*S*,5*R*)-5-этилхинуклидин-2-ил)(6-метоксихинолин-4-ил)метиламин и (1*S*)-((1*S*,2*S*,4*S*)-5-винилхинуклидин-2-ил)(6-метоксихинолин-4-ил)метанамина [169], бромид (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-1-бензил-2-[гидрокси(хинолин-4-

ил)метил]-5-винилхинуклидиния [170], используемые для синтеза новых хиральных катализаторов, были получены по известным литературным методикам. Известные органокатализаторы были получены по литературным методикам: 1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(диметиламино)циклогексил]тиомочевина **V** [116], 3-[(1*R*,2*R*)-2-(пиперидин-1-ил)циклогексиламино-4-(4-(трифторметил)-фениламино)]циклобут-3-ен-1,2-дион **VII** [126], 3-((*S*)-(6-метоксихинолин-4-ил) (((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил) метиламино-4-(4-трифторметил)фениламино)циклобут-3-ен-1,2-дион **X** [171], (3,5-бис(трифторметил)фениламино)-4-(((*S*)-(6-метоксихинолин-4-ил)-(((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил) метиламино)-циклобут-3-ен-1,2-дион **XI** [171], 1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-3-((*S*)-((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-этилхинуклидин-2-ил)(6-метоксихинолин-4-ил)метил)-тиомочевина **XII** [169]. Межфазные катализаторы: хлорид *N*-бензилхинидиния **I**, хлорид *N*-бензилцинхонидиния **II** и бромид *N*-(3,5-бис(трифторометил)бензил)хининия **III** были получены по известной литературной методике [172]. Нитроалкены **7a-7t** были получены по известным литературным методикам [173-174]. *N*-(2-Формилфенил)-4-метил-бензолсульфонамид был синтезирован по описанным в литературе методикам из антраниловой кислоты [175-176].

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , ^{19}F регистрировали в CDCl_3 и $\text{DMCO}-d_6$ на приборе «Bruker AM-300» с рабочими частотами 300.13 (^1H , ^{19}F), 75.47 МГц (^{13}C). Двумерные спектры ЯМР COSY, HMBC и NOESY регистрировали на спектрометре «Bruker AV600». Химические сдвиги приведены относительно сигналов растворителя (^1H , ^{13}C , ^{19}F) как стандарта в м.д. Константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах. Принятые сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), квин (квинтет), септ (септет), гепт (гептет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов), ддд (дублет дублетов дублетов), уш.с (уширенный синглет), м (мультиплет). Для установления относительной конфигурации стереоцентров в стереоизомерах проводилось полное отнесение сигналов (^1H , ^{13}C) по двумерным спектрам NOESY для корреляций ^1H - ^1H (характеристические корреляции приведены в описании соответствующих спектров).

Элементный анализ проводили на микроанализаторе «Perkin–Elmer Series II 2400». Масс спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на масс-

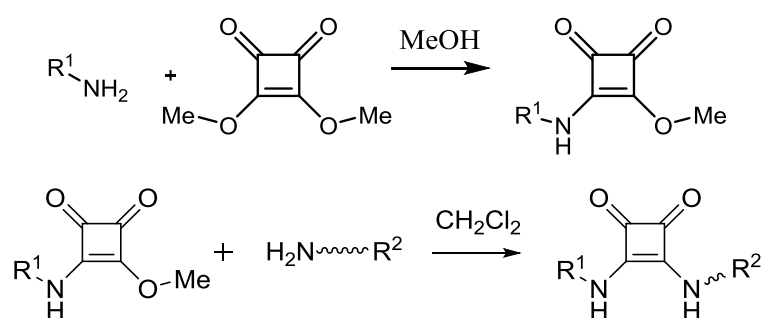
спектрометре «Bruker MicroTOF II» с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI). ИК-спектры выполнялись в таблетках KBr или в растворах в CHCl_3 на приборе «Specord M82». Хроматографический анализ выполняли методом ВЭЖХ на изократическом хроматографе «Стайер» с использованием хиральных колонок Chiralcel OJ, Chiralcel OD-H, Chiralpak AD-H ($d = 4.6$ мм, $l = 250$ мм) с ультрафиолетовым детектором, при длинах волн 220-254 нм и температуре 30 °С. Времена удерживания (t_R) энантиомерно обогащенных соединений сопоставляли с соответствующими рацемическими и антиподными формами. Углы оптического вращения ($[\alpha]_D^{25}$) измеряли на поляриметре Jasco DIP-360 при 589 нм (концентрации с приведены в г/100 мл). Конверсию реагентов и чистоту продуктов контролировали с помощью ТСХ на пластинах (TLC Silica gel 60 F₂₅₄, Merck), проявитель – УФ, J₂ или водный раствор KMnO_4 . Выделение и очистку соединений осуществляли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (Acros, 0.035-0.070 мм и 0.060-0.200 мм). Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали.

4.1. Синтез катализаторов

4.1.1. Синтез катализаторов на основе квадратной кислоты

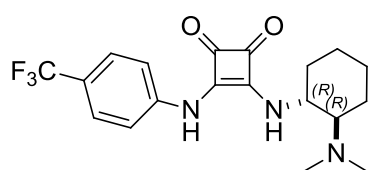
Синтез катализаторов осуществляли по следующей стандартной схеме.

Схема 7.



3-(((1R,2R)-2-Диметиламиноциклогексил)амино)-4-[4-

(трифторметил)фениламино]циклобут-3-ен-1,2-дион (VI) Смесь 3-метокси-4-[4-

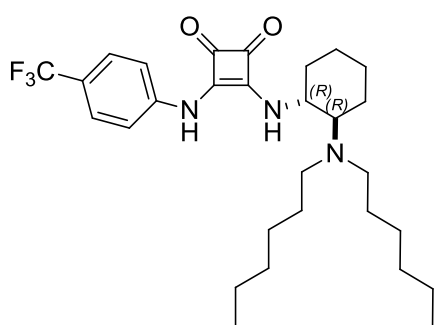


(трифторметил)фениламино]циклобут-3-ен-1,2-диона (0.20 г, 0.75 ммоль) и (1R,2R)-N,N-диметилциклогексан-1,2-диамина (0.16 г, 1.12 ммоль) в 3 мл CH_2Cl_2 перемешивали 20 ч при комнатной температуре. Затем

осадок отфильтровывали, промывали Et₂O (3×7 мл) и сушили при пониженном давлении (2 Торр) с получением катализатора **VI** (0.23 г, 80%) в виде светло-желтых кристаллов, т.пл. 220 °С (разл.), $[\alpha]_D^{25} = -29$ (с 1.0, ДМСО). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 10.00 (уш.с, 1H, NHC₆H₄), 7.76-7.62 (м, 5H, Ar, CHNH), 3.84 (уш.с, 1H, NHC₆H₁₀), 2.49 (с, 6H, 2CH₃), 2.44-2.28 (м, 1H, CHN(CH₃)₂), 2.12-2.00 (м, 1H, CH_aH_b), 1.90-1.60 (м, 3H, CH_aH_b, CH₂), 1.48-1.03 (м, 4H, 2CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, ДМСО-*d*₆): 184.6, 180.5, 170.3, 163.7, 145.5, 126.5, 128.2 (кв, *J* = 272.4 Гц), 124.2 (кв, *J* = 32.4 Гц), 118.6, 68.4, 55.6, 40.2, 34.5, 25.4, 24.6, 21.6. ИК (KBr): 1803, 1656, 1579, 1551, 1456, 1161 см⁻¹. Масс-спектр высокого разрешения: *m/z* рассчитано для C₁₉H₂₃F₃N₃O₂ [M+H]⁺ 382.1737, найдено 382.1741.

3-(((1*R*,2*R*)-2-Дигексиламиноциклогексил)амино)-4-(4-

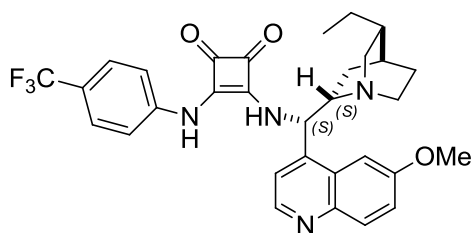
(трифторметил)фениламино)циклобут-3-ен-1,2-дион (**VIII**) Смесь 3-метокси-4-



[4-(трифторметил)фениламино]циклобут-3-ен-1,2-диона (0.27 г, 1.0 ммоль) и (1*R*,2*R*)-*N,N*-дигексилциклогексан-1,2-диамина (0.28 г, 1.0 ммоль) в CH₂Cl₂ перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Затем отфильтровывали твердые примеси, фильтрат упаривали. К остатку добавляли

смесь CCl₄ (8 мл) и *n*-гексана (2 мл), образующийся осадок вновь отфильтровывали. Фильтрат упаривали и остаток повторно растворяли в *n*-гексане (5 мл). Раствор выдерживали при комнатной температуре 24 ч, в течение которых происходило постепенное осаждение продукта. Осадок отфильтровывали, промывали *n*-гексаном (2 мл) и сушили при пониженном давлении (2 Торр) с получением катализатора **VIII** (0.50 г, 96%) в виде желтых кристаллов, т.пл. 165-166 °С, $[\alpha]_D^{25} = -126$ (с 1.0, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CHCl₃): 7.54 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.37 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 3.92 (уш.с, 1H, NHC₆H₁₀), 2.57-2.19 (м, 6H, 2CH₂, CHNH, CHN(C₆H₁₃)₂), 1.97-1.66 (м, 3H, CH_aH_b, CH₂), 4.48-1.02 (м, 21H, CH_aH_b, 10CH₂ гексил), 0.94-0.71 (м, 6H, 2CH₃ гексил). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, ДМСО-*d*₆): 183.3, 181.1, 170.9, 161.6, 141.7, 126.5 (кв, *J* = 3.8 Гц), 125.4 (кв, *J* = 33.0 Гц), 124.2 (кв, *J* = 275.5 Гц), 64.3, 56.4, 50.1, 34.2, 32.0, 29.4, 27.3, 22.9, 14.1. ИК (KBr): 1794, 1662, 1581, 1448, 1241, 1118 см⁻¹. Масс-спектр высокого разрешения: *m/z* рассчитано для C₂₉H₄₃F₃N₃O₂ [M+H]⁺ 522.3302, найдено 522.3293.

3-[(S)-((2S,4S,8R)-8-Этилхинукидин-2-ил)(6-метоксифинолин-4-ил)метиламино)-4-(4-(трифторметил)фениламино)]циклобут-3-ен-1,2-дион (IX)



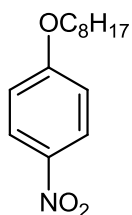
Смесь 3-метокси-4-[4-(трифторметил)-фениламино]циклобут-3-ен-1,2-диона (0.27 г, 1.0 ммоль) и (1S)-((1S,4S,5R)-5-этилхинукидин-2-ил)(6-метоксифинолин-4-ил)метиламина (0.32 г, 1.0 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) перемешивали 1 ч при

комнатной температуре, после чего упаривали растворитель и к остатку добавляли Et₂O (5 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали Et₂O (5 мл) и сушили при пониженном давлении (2 Торр) с получением катализатора **IX** (0.54 г, 96%) в виде желтых кристаллов, т.пл. 207-208 °С (разл.), $[\alpha]_D^{25} = -122$ (с 1, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 8.66 (с, 1H, NHC₆H₄), 8.04 (д, J = 9.1 Гц, 1H, Ar), 7.82 (с, 1H, Ar), 7.52 (с, 1H, Ar), 7.42 (д, J = 8.3 Гц, 1H, Ar), 7.23 (д, J = 7.2 Гц, 2H, Ar), 7.02 (уш.с, 2H, Ar), 6.23 (уш.с, 1H, Ar), 3.96 (с, 3H, CH₃O), 3.62 (м, 1H, CHNH), 2.67 (м, 1H, CH хинуклидина), 2.49 (м, 1H, CH_aCH_b хинуклидина), 1.75-1.15 (м, 9H, CH_aCH_b, 2CH хинуклидина, 3CH₂ хинуклидина), 0.79 (уш.с, 5H, CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃ + 2 капли ДМСО-*d*₆): 184.3, 180.3, 168.5, 163.3, 158.3, 147.0, 144.6, 143.6, 141.7, 131.4, 127.6, 126.24 (кв, J = 3.5 Гц), 124.0 (кв, J_{C-F} = 272.0 Гц), 124.0 (кв, J = 31.7 Гц), 122.1, 117.6, 101.1, 59.7, 57.8, 55.7, 40.6, 39.7, 36.8, 28.1, 25.9, 24.9, 11.7; ИК (KBr): 3240, 3013, 2947, 2870, 1800, 1672, 1622, 1609, 1570, 1542, 1511, 1464, 1439, 1334, 1322, 1271, 1117, 1071, 837 см⁻¹. Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для C₃₁H₃₂F₃N₄O₃ [M+H]⁺ 565.2421, найдено 565.2411.

4.1.2. Синтез новых липофильных катализаторов

Синтез липофильных катализаторов осуществляли по схеме 5 (Раздел 3.4).

1-Нитро-4-(*n*-октилокси)бензол 13а К раствору свежеприготовленного *n*-



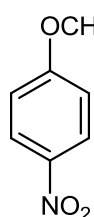
нитрофенолята калия (2.00 г, 0.01 моль) в безводном ДМФА (25 мл) при перемешивании постепенно добавляли 1-*n*-хлороктан (5.05 г, 0.03 моль).

Полученную смесь перемешивали в атмосфере аргона при температуре 130 °С в течение 3 ч, затем 12 ч при комнатной температуре (контроль по

ТСХ), после чего реакционную смесь тщательно промывали ледяной водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы сушили

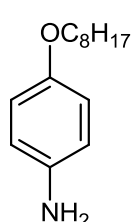
безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ EtOAc (3/1), $R_f = 0.56$). Получали **13a** (1.84 г, 76%) в виде твердого желтого вещества, т.пл. 21-22 °С (т.пл.^{лит.} 24-26 °С [177]). ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 8.20 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, Ar), 6.96 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, Ar), 4.05 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H, OCH_2), 1.82 (кв, $J = 6.5$ Гц, 2H, OCH_2CH_2), 1.55-1.21 (м, 10H, 5CH_2 октила), 0.98-0.83 (м, 3H, CH_3).

1-Нитро-4-[(1H,1H,2H,2H-перфтор)-n-децилокси]бензол 13b Водный 28%-ный



раствор NaOH (7.2 мл) медленно по каплям прибавляли к активно перемешивающейся смеси 1H,1H,2H,2H-перфтор-1-деканола (3 г, 6.47 ммоль), 4-фторнитробензола (6.24 г, 44.25 ммоль) и йодида тетра-n-бутиламмония (0.61 мг, 1.05 ммоль) при 20 °С (температуру контролировали с помощью бани со льдом). Затем реакционную смесь перемешивали 24 ч при 45 °С. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали водой (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили Na_2SO_4 и растворитель упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/ CH_2Cl_2 (4/1), $R_f = 0.22$) с получением **13b** (2.57 г, 68%) в виде твердого белого вещества, т.пл. 46-48 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 8.26 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, Ar), 7.02 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H, Ar), 4.39 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H, OCH_2), 2.71 (септ, $J = 6.7$ Гц, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 162.9, 142.2, 126.1, 114.6, 60.8, 31.3 (т, $J_{\text{C,F}} = 22.4$ Гц). Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_{17}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 608.0125, найдено: 608.0125.

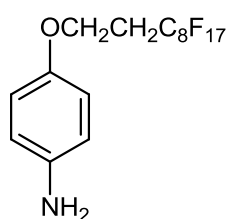
4-(n-Октилокси)-анилин 14a 1-Нитро-4-(n-октилокси)бензол **13a** (1.50 г, 5.97



ммоль) растворяли в безводном метаноле (40 мл), добавляли Pd/C (5%, 160 мг), систему заполняли водородом, перемешивали 2 ч при 40 °С. Далее смесь охлаждали до комнатной температуры. Отработанный Pd/C отфильтровывали, промывали метанолом (3×25 мл), растворитель упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/ EtOAc (5/1), $R_f = 0.22$) с получением **14a** (1.03 г, 78%) в виде твердого желтого вещества, т.пл. 31-31 °С (т.пл.^{лит.} 28.5-29.5 °С [178]). ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 6.78 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.66 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 3.09 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H, OCH_2), 3.40 (уш.с, 2H, NH_2), 1.76 (кв, $J = 6.7$ Гц, 2H, OCH_2CH_2),

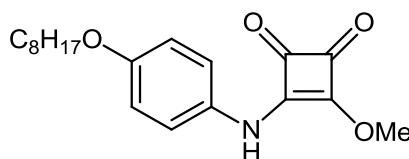
1.55-1.21 (м, 10H, 5CH₂ октила), 0.98-0.85 (м, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 152.4, 139.9, 116.4, 115.7, 68.8, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 26.1, 22.7, 14.1.

4-[(1H,1H,2H,2H-Перфтор)-*n*-децилокси]анилин 14b Систему со смесью



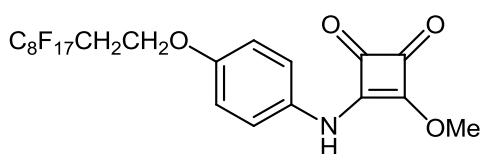
нитробензола **13b** (2.00 г, 3.42 ммоль), безводного MeOH (40 мл) и 5% Pd/C (100 мг) заполняли водородом и перемешивали 2 ч при 40 °С. После охлаждения до комнатной температуры Pd/C отфильтровывали, промывали метанолом (3×25 мл), растворитель упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/*n*-гексан (1.5/1), R_f = 0.20) с получением **14b** (2.18 г, 87%) в виде твердого белого вещества, т.пл. 77-79 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, ДМСО-*d*₆): 6.70 (дд, *J* = 49.5, 8.4 Гц, 4H, Ar), 4.66 (с, 2H, NH₂), 4.14 (т, *J* = 8.4 Гц, 2H, OCH₂), 2.80-2.57 (м, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, ДМСО-*d*₆): 149.1, 143.1, 115.7, 114.9, 60.6, 30.3 (т, *J*_{C,F} = 20.6 Гц). Масс-спектр высокого разрешения: *m/z* рассчитано для C₁₆H₁₁F₁₇NO [M+H]⁺ 556.0564, найдено: 556.0561.

3-Метокси-4-((4-(*n*-октилокси)фенил)-амино)-циклобут-3-ен-1,2-дион 15a 4-



(Октилокси)-анилин **14a** (0.90 г, 4.07 ммоль) прибавляли к раствору диметилового эфира квадратной кислоты (0.64 г, 4.48 ммоль) в безводном метаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали MeOH (3×10 мл) и сушили на воздухе с получением **15a** (1.29 г, 96%) в виде белого твердого вещества, т.пл. 167-169 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, ДМСО-*d*₆ COSY, HMBC): 10.62 (уш.с, NH, 1H), 7.33-7.18 (м, 2H, Ar), 6.97-6.88 (м, 2H, Ar), 4.35 (с, 3H, OCH₃), 3.93 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H, OCH₂), 1.67 (кв, *J* = 6.4 Гц, 2H, OCH₂CH₂), 1.47-1.21 (м, 10H, 5CH₂ октила), 0.93-0.80 (м, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, ДМСО-*d*₆) 155.6, 130.8, 121.3, 114.7, 67.6, 60.3, 31.2, 28.6, 25.5, 22.0, 13.9. Масс-спектр высокого разрешения: *m/z* рассчитано для C₁₉H₂₅N₂NaO₄ [M+Na]⁺ 354.1676, найдено 354.1672.

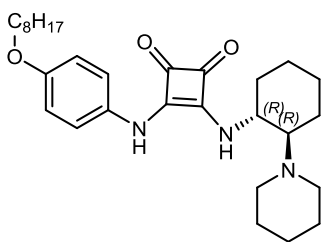
3-Метокси-4-[(4-(1H,1H,2H,2H-перфтор)-*n*-децилокси)фенил)амино]-циклобут-



3-ен-1,2-дион 15b 4-[(1H,1H,2H,2H-перфтор)-*n*-децилокси]анилин **14b** (2.00 г, 3.60 ммоль) прибавили к раствору диметилового эфира квадратной кислоты (0.56 г, 3.96 ммоль) в безводном метаноле (10 мл). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали MeOH (3×10 мл) и сушили на воздухе с получением **15b** (2.13 г, 89%) в виде белого твердого вещества, т.пл. 205-206 °С (разл.). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 9.39 (уш.с, 1H, NH), 7.41-7.15 (м, 2H, Ar), 6.97 (уш.с, 2H, Ar), 4.57 (с, 3H, CH₃), 4.42-4.21 (м, 2H, OCH₂), 3.32-2.50 (м, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 158.8, 129.9, 121.7, 115.6, 61.6, 60.5, 31.3 (т, $J_{C,F}$ = 20.1 Гц). Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для C₂₁H₁₃F₁₇NO₄ [M+H]⁺ 666.0568, найдено: 666.0560.

3-[(1R,2R)-2-(Пиперидин-1-ил)циклогексиламино)-4-(*n*-

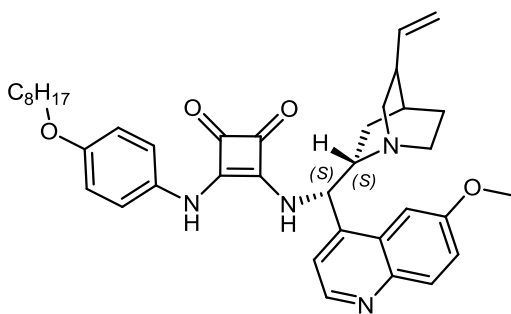


октилокси)фенил)амино]циклобут-3-ен-1,2-дион XIIIa

Смесь производного квадратной кислоты **15a** (400 мг, 1.21 ммоль) и (1R,2R)-*N*-пиперидинил-1,2-диаминоциклогексена **16** в CH₂Cl₂ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре 48 ч. После окончания реакции (контроль по ТСХ) растворитель упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH (10/1), R_f = 0.31). **XIIIa** получали в виде твердого желтого вещества (0.42 г, 74%), т.пл. 169-172 °С (разл.). $[\alpha]_D^{27} = -115.64$ (с 0.45, CHCl₃). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 8.29 (уш.с, 1H, NH), 7.15 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.91 (д, J = 8.7 Гц, 2H, Ar), 5.70 (уш.с, 1H, NH), 3.93 (т, J = 6.4 Гц, 2H, OCH₂), 3.88-3.70 (м, 1H, CHNH), 3.53 (кв, J = 7.0 Гц, 1H, CHNC₅H₁₀), 2.71-2.46 (м, 3H, CH_aH_b пиперидина, CH₂ пиперидина), 2.38-2.06 (м, 3H, CH_aH_b пиперидина, CH₂ пиперидина), 1.97-1.64 (м, 6H, OCH₂CH₂, 2CH₂ пиперидина), 1.58-1.10 (м, 18H, 4CH₂ циклогексана, 5CH₂ октила), 0.96-0.84 (м, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, DMSO-*d*₆): 169.2, 163.2, 154.6, 132.2, 119.6, 115.1, 68.4, 67.7, 54.2, 49.3, 34.1, 31.2, 28.7, 28.7, 28.7, 26.3, 25.5, 24.8, 24.5, 23.4, 22.1, 13.9. ИК (KBr) 1794, 1655, 1571, 1441, 1243 см⁻¹. Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для C₂₉H₄₃N₃NaO₃ [M+Na]⁺ 504.3197, найдено 504.3220.

3-(((6-Метоксихинолин-4-ил)((1S,1S)-5-винилхиноклидин-2-ил)метил)амино)-

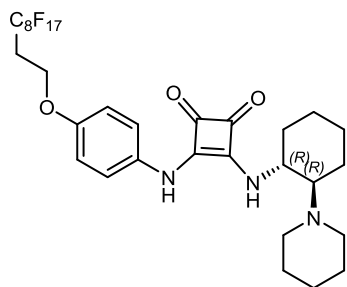
4-((4-октилокси)фенил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион XIVa Смесь производного квадратной кислоты **15a** (400 мг, 1.21 ммоль) и (1S)-((6-метоксихинолин-4-ил)((1S,2S,4S)-5-винилхиноклидин-2-ил)метанамина **17** (510 мг, 1.57 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре 48 ч. После окончания реакции (контроль по ТСХ) растворитель упаривали. Полученный продукт очищали



колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1), $R_f = 0.38$). **XIVa** получили в виде светло-коричневого вещества (0.63 г, 85%), т.пл. 137-139 °C (разл.). $[\alpha]_D^{27} = -84.31$ (с 0.55, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 8.64 (уш.с, 1H, NH), 8.05 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, Ar), 7.77

(уш.с, 1H, Ar), 7.43 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, Ar), 7.33 (уш.с, 1H, Ar), 6.91 (дд, $J = 43.6$, 7.0 Гц, 4H, Ar), 6.10 (уш.с, 1H, Ar), 5.82 (кв, $J = 7.0$ Гц, 1H, CHCH_2), 5.10-4.96 (м, 2H, CHCH_2), 3.99 (с, 3H, OCH_3), 3.83 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH_2), 3.39 (м, 2H, CHNH , CHCHCH_2), 3.23 (т, $J = 9.2$ Гц, 1H, CH хинуклидина), 2.86-2.65 (м, 2H, CH_2 хинуклидина), 2.33 (уш.с, 1H, CH хинуклидина), 1.83-1.23 (м, 17H, OCH_2CH_2 , CH_aCH_b хинуклидина, 2CH_2 хинуклидина, 5CH_2 октила), 0.96-0.74 (м, 4H, CH_aCH_b хинуклидина, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , $\text{DMSO}-d_6$): 158.8, 156.5, 147.6, 114.9, 131.8, 128.0, 122.7, 121.5, 115.2, 115.0, 101.5, 68.3, 56.1, 41.0, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 27.6, 26.1, 22.7, 14.2. ИК(KBr) 1793, 1665, 1580, 1457, 1243. Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 633.3592, найдено: 623.3609.

3-[(1R,2R)-2-(Пиперидин-1-ил)циклогексил-амино)-4-((4-(1H,1H,2H,2H-перфтор)-*n*-децилокси)фенил)амино]циклобут-3-ен-1,2-дион **XIIIb**

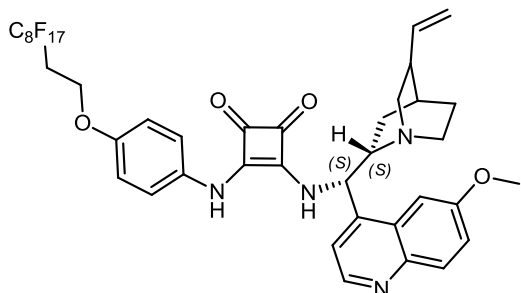


Смесь производного квадратной кислоты **15b** (1 г, 1.50 ммоль) и хирального амина **16** (1.95 ммоль) в MeOH (15 мл) кипятили с обратным холодильником 56 ч. Непрореагировавший **15b** отфильтровывали, фильтрат с осторожностью упаривали и перекристаллизовывали из Et_2O .

XIIIb получили с использованием (1R,2R)-*N*-пиперидинил-1,2-диаминоциклогексана в качестве хирального амина. Коричневое твердое вещество. Выход 0.39 г (32%), т.пл. 173-175 °C. $[\alpha]_D^{27} = -31.71$ (с 0.5, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.34-7.26 (м, 2H, Ar), 6.80 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 4.23 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H, OCH_2), 3.95 (уш.с, 1H, CHNH), 2.83-2.25 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{CHNC}_5\text{H}_{10}$, CH_aCH_b пиперидина, CH_2 пиперидина), 2.20-1.02 (м, 15H, CH_aCH_b пиперидина, 3CH_2 пиперидина, 4CH_2 циклогексана). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 155.1, 154.4, 132.1, 121.5, 120.6, 120.2, 117.7, 115.4, 112.9, 110.8, 110.2, 108.6, 68.7, 60.4, 54.5, 34.8, 31.3 (т, $J_{C,F} = 21.7$ Гц), 25.9, 25.2; 24.5, 23.3. ^{19}F ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): -81.55, -114.2, -

122.4, -122.7, -123.5, -124.3, -126.9. ИК (KBr): 1794, 1671, 1586, 1451, 1241, 1208, 1149 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 816.2088, найдено: 816.2077.

(3-(((6-Метоксхинолин-4-ил)((1S,2S)-5-винилхинуклидин-2-ил)метил)амино)-4-((4-(1H,1H,2H,2H-перфтор)-*n*-децилокси)фенил)амино]циклобут-3-ен-1,2-дион XIVb получили с использованием (1S)-(6-метоксхинолин-4-ил)((1S,2S,4S)-5-



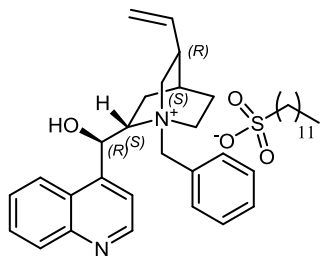
винилхинуклидин-2-ил)метанамина в качестве хирального амина. Бежевое твердое вещество.

Выход 0.61 г (43%), т.пл. 162-163 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -89.42$ (с 0.34, CHCl_3). ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 8.67 (уш.с, 1H, Ar), 8.03 (д, $J = 8.8$ Гц,

1H, Ar), 7.88 (уш.с, 1H, Ar), 7.61 (уш.с, 1H, Ar), 7.44 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 6.78 (уш.с, 2H, Ar), 6.48 (уш.с, 2H, Ar), 5.90 (уш.с, 1H, CHCH_2), 5.20-4.94 (м, 2H, CHCH_2), 4.12-3.81 (м, 5H, CH_3 , OCH_2), 3.80-2.1 (м, 9H, OCH_2CH_2 , CHNH , CHCHCH_2 , 2CH хинуклидина, CH_2 хинуклидина, CH_aCH_b хинуклидина), 1.80-1.46 (м, 4H, 2 CH_2 хинуклидина), 0.83 (уш.с, 1H, CH_aCH_b хинуклидина). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 148.3, 115.7, 60.9, 56.7, 41.6, 31.8, 28.2. ^{19}F ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): -75.0, -81.0, -114.5, -122.6, -122.8, -123.7, -124.5, -127.1. ИК (KBr) 1794, 1584, 1458, 1242, 1214, 1149 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{33}\text{F}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 957.2303, найдено: 957.2301.

4.1.3. Синтез межфазного катализатора на основе хинина

Додecilсульфат(1S,2S,4S,5R)-1-бензил-2-(гидрокси(хинолин-4-ил)метил)-5-



винилхинуклидиния IV Смесь (1S,2S,4S,5R)-1-бензил-2-

(гидрокси(хинолин-4-ил)метил)-5-винилхинуклидиния

бромид (1.21 г, 2.60 ммоль) с додецилсульфатом натрия

(0.75 г, 2.60 ммоль) перемешивали в смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (2/1,

30 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. После

окончания перемешивания, реакцию отфильтровывали и промывали последовательно CH_2Cl_2 (20 мл), H_2O (20 мл), гексаном (20 мл). Полученную соль сушили при пониженном давлении (2 Торр) с получением **IV** (1.55 г, 92%) в виде твердого белого вещества. т.пл. 149-151 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -109.09$ (с 0.37, CHCl_3). ^1H ЯМР

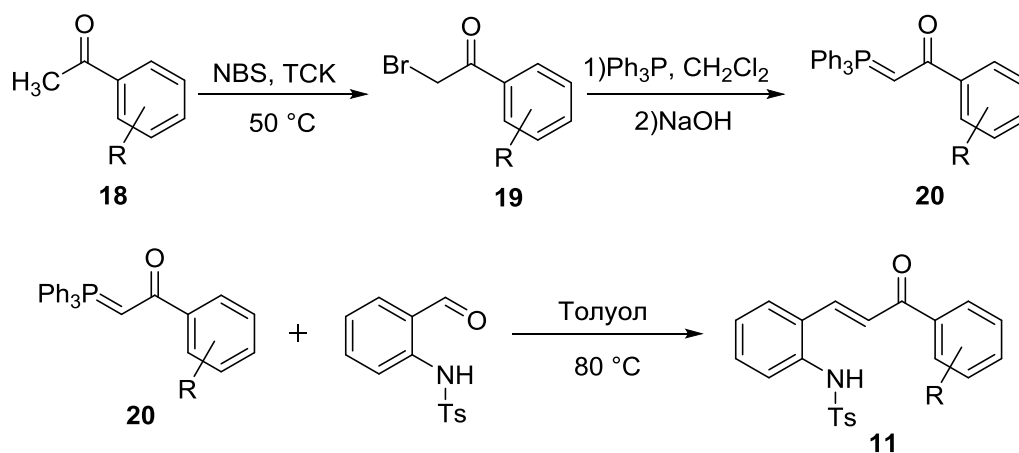
(300 МГц, δ , CDCl_3): 8.86 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H, Ar), 7.91-7.78 (м, 2H, Ar), 7.71 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.62 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H, Ar), 7.32-7.13 (м, 5H, Ar), 6.69 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H, $\text{NHCH}_a\text{CH}_b\text{C}_6\text{H}_5$), 6.49 (уш. с, 1H, $\text{NHCH}_a\text{CH}_b\text{C}_6\text{H}_5$), 5.53-5.48 (м, 1H, CH_2CH), 5.47-5.32 (м, 2H, CHOH , $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{CH}$), 5.16 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{CH}$), 4.59 (уш.с., 1H, CH_2OH), 4.12 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H, CH_2SO_3), 4.06-3.92 (м, 1H, CH хинуклидина), 3.73 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H, CH хинуклидина), 3.17 (кв, $J = 12.4$ Гц, 2H, CH_2 хинуклидина), 2.48 (уш.с., 1H, CHCHCH_2), 2.20-2.02 (м, 2H, CH_2 хинуклидина), 2.00-1.98 (м, 2H, CH_2 хинуклидина), 1.75-1.54 (м, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ додецила), 1.45-1.20 (м, 18H, CH_2 хинуклидина, 8CH_2 додецила), 0.96-0.85 (м, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 149.6, 147.5, 144.8, 136.6, 134.1 (2C), 130.0, 129.9, 128.9 (2C), 128.6, 127.4, 127.2, 124.1, 122.2, 119.7, 117.7, 77.3, 68.2, 67.6, 65.6, 60.4, 50.7, 38.1, 32.0, 30.9, 29.8, 29.7 (2C), 29.6, 29.5, 29.4, 26.8, 26.0, 25.3, 22.8, 22.0, 14.2. ИК (KBr) 3228, 3083, 2924, 2853, 2363, 1509, 1459, 1252, 1212, 1032, 999, 921, 781, 620, 579 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 385.2274, найдено: 385.2273, Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_4$ $[\text{M}]^-$ 265.1479, найдено: 265.1481.

4.2. Синтез исходных соединений

4.2.1. Синтез *o*-*N*-тозиламинофенилзамещенных α,β -енонов

Синтез *o*-*N*-тозиламинофенилзамещенных α,β -енонов осуществили по следующей схеме:

Схема 8.



Общая методика синтеза замещенных 2-бром-1-фенилэтанонов **19**

К смеси *N*-бромсукцинимиды (19 г, 100 ммоль) и *n*-толуолсульфокислоты (3.54 г, 20 ммоль) добавляли соответствующий ацетофенон **18** (80 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 30 мин, затем растворяли в диэтиловом эфире (90 мл), промывали водой (3×90 мл), насыщенным NaHCO₃ (90 мл), сушили Na₂SO₄. Растворитель упаривали. Продукт сушили в вакуумном эксикаторе (0.5 Торр). Полученные производные 2-бром-1-фенилэтанонов (**19**) очищали перекристаллизацией из MeOH (**19b,d,e**) или колоночной хроматографией гексан/CH₂Cl₂ (1/1) (2-бром-1-(2-хлорфенил)этанон **19f**).

2-Бром-1-(4-метилфенил)этанон 19b. Белое твердое вещество. Выход 17.37 г (98%), т.пл. 57-59 °С (т.пл.^{лит.} 53-54 °С [179]). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.88 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ar), 7.29 (д, *J* = 8 Гц, 2H, Ar), 4.42 (с, 2H, CH₂), 2.41 (с, 3H, CH₃).

2-Бром-1-(4-бромфенил)этанон 19d. Белое твердое вещество. Выход 22.44 г (97%), т.пл. 105-106 °С (т.пл.^{лит.} 106-108 °С [179]). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.85 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.63 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 4.40 (с, 2H, CH₂).

2-Бром-1-(4-хлорфенил)этанон 19e. Светло-желтое твердое вещество. Выход 13.99 г (72%), т.пл. 97-98 °С (т.пл.^{лит.} 94-95 °С [179]). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.94 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 7.48 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 4.41 (с, 2H, CH₂).

2-Бром-1-(2-хлорфенил)этанон 19f. Желтое масло. Выход 14.77 г (76%), т.кип. 99-102 °С/1 мм.рт.ст. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.63-7.56 (м, 1H, Ar), 7.49-7.45 (м, 1H, Ar), 7.41-7.28 (м, 2H, Ar), 4.53 (с, 2H, CH₂).

Синтез замещенных 1-фенил-2-(трифенилфосфоранилиден)этанонов **20**

В атмосфере аргона к раствору трифенилфосфина (0.79 г, 3.02 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли раствор соответствующего 2-бром-1-фенилэтанола **19** (2.51 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) и перемешивали в течение ночи. Затем к смеси добавляли Et₂O (100 мл) и перемешивали 1 ч, получившуюся соль отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакуумном эксикаторе (0.5 Торр). Затем фосфониевую соль растворяли в смеси H₂O/CH₂Cl₂ (1.5/1, 6.6 мл) и добавляли 2*M* NaOH (1.1 мл). Смесь перемешивали ночь и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл), промывали насыщенным NaCl, сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали. Полученное вещество использовали без дополнительной очистки.

1-(4-Метилфенил)-2-(трифенилфосфоранилиден)этанон 20b. Светло-желтое твердое вещество. Выход 0.56 г (57%), т.пл. 141-142 °С (т.пл.^{лит.} 140-142 °С [180]). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.91 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.78-7.71 (м, 6H, Ar), 7.60-7.55 (м, 4H, Ar), 7.51-7.46 (м, 5H, Ar), 7.19-7.17 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, Ar), 4.46 (д, *J* = 24.1 Гц, 1H, CH), 2.38(с, 3H, CH₃).

1-(4-Бромфенил)-2-(трифенилфосфоранилиден)этанон 20d. Светло-желтое твердое вещество. Выход 0.69 г (60%), т.пл. 177-179 °С (т.пл.^{лит.} 183 °С [181]). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 8.00-7.25 (м, 19H, Ar), 4.39 (д, *J* = 23.47 Гц, 1H, CH).

1-(2-Хлорфенил)-2-(трифенилфосфоранилиден)этанон 20f Желтое масло. Выход 0.56 г (54%), т.кип. 186-188 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.80-7.62 (м, 6H, Ar), 7.59-7.45 (м, 8H, Ar), 7.34-7.14 (м, 2H, Ar), 4.17 (д, *J* = 24.6 Гц, 1H, CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 185.4 (д, *J* = 3.2 Гц, C=O), 133.2 (2C, Ph-P), 133.1 (2C, Ph-P), 132.2 (д, *J* = 2.8 Гц, C-Cl), 132.1 (Ar), 132.0 (Ar), 131.9 (д, *J* = 2.8 Гц, C-P), 131.7 (д, *J* = 2.7 Гц, C-P), 130.8 (Ph-P), 130.5 (Ph-P), 130.4 (Ph-P), 129.6 (2C, Ph-P), 129.3 (2C, Ph-P), 128.9 (2C, Ph-P), 128.8 (2C, Ph-P), 128.7 (д, *J* = 2.2 Гц, C-P), 128.4 (Ar), 127.2 (Ar), 126.1 (Ar), 53.4 (C=P). Масс-спектр высокого разрешения: *m/z* рассчитано для C₂₆H₂₁ClOP [M+H]⁺ 415.0940, найдено 415.0963.

Синтез *o*-*N*-тозиламинофенилзамещенных α,β-енонов 11

В предварительно заполненную аргоном колбу с раствором *N*-(2-формилфенил)-4-метилбензолсульфонамида (0.58 г, 2.11 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли соответствующий трифенилфосфоранилиденэтанон **20** (2.32 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 80 °С. Растворитель упаривали. Полученные продукты очищали перекристаллизацией из MeOH (**11b-e**) или колоночной хроматографией CH₂Cl₂/гексан (6/1) (*N*-(2-(3-(2-Хлорфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)-4-метилбензолсульфонамид **11f**).

***N*-(2-(3-(4-Метилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)-4-**

метилбензолсульфонамид (11b). Белое вещество. Выход 0.59 г (72%), т.пл. 170-171 °С (т.пл.^{лит.} 171-172 °С [149]). ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.89 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.65-7.50 (м, 5H, Ar), 7.41 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, CH), 7.33-7.25 (м, 3H, Ar, CH), 7.20-7.14 (м, 3H, Ar), 6.88 (уш.с, 1H, NH), 2.46 (с, 3H, CH₃), 2.20 (с, 3H, CH₃C₆H₄SO₂).

***N*-(2-(3-(4-Метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)-4-**

метилбензолсульфонамид (11c). Светло-желтое вещество. Выход 0.63 г (73%),

т.пл. 153-154 °С (т.пл.^{лит.} 155-157 °С [149]). ¹Н ЯМР (300 МГц, δ , CDCl₃): 8.00 (д, J = 7.6 Гц, 2Н, Ar), 7.70-7.48 (м, 5Н, Ar), 7.41 (т, J = 7.6 Гц, 1Н, CH), 7.30-7.25 (м, 1Н, Ar), 7.20-7.14 (м, 3Н, Ar, CH), 7.01-6.99 (м, 3Н, Ar, NH), 3.92 (с, 3Н, OCH₃), 2.20 (с, 3Н, CH₃).

***N*-(2-(3-(4-Бромфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)-4-**

метилбензолсульфонамид (11d). Белое вещество. Выход 0.71 г (74%), т.пл. 190-191 °С (т.пл.^{лит.} 188-190 °С [149]). ¹Н ЯМР (300 МГц, δ , CDCl₃): 7.90 (д, J = 13.0 Гц, 2Н, Ar), 7.70-7.57 (м, 6Н, Ar), 7.44-7.41 (м, 2Н, Ar, CH), 7.33-7.28 (м, 1Н, Ar), 7.23 (с, 1Н, CH), 7.19-7.16 (м, 2Н, Ar), 6.72 (уш.с, 1Н, NH), 2.26 (с, 3Н, CH₃).

***N*-(2-(3-(4-Хлорфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)-4-**

метилбензолсульфонамид (11e). Светло-желтое вещество. Выход 0.59 г (68%), т.пл. 188-190 °С (т.пл.^{лит.} 170-171 °С [149]). ¹Н ЯМР (300 МГц, δ , CDCl₃): 7.94 (д, J = 8.4 Гц, 2Н, Ar), 7.60 (т, J = 9.7 Гц, 4Н, Ar), 7.52 (д, J = 8.4 Гц, 2Н, Ar), 7.42-7.41 (м, 2Н, Ar, CH), 7.35-7.28 (м, 1Н, Ar), 7.24 (с, 1Н, CH), 7.19 (д, J = 7.9 Гц, 2Н, Ar), 6.67 (уш.с, 1Н, NH), 2.26 (с, 3Н, CH₃).

***N*-(2-(3-(2-Хлорфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)-4-**

метилбензолсульфонамид (11f). Светло-желтое вещество. Выход 0.50 г (58%), т.пл. 159-161 °С (т.пл.^{лит.} 168-170 °С [149]). ¹Н ЯМР (300 МГц, δ , CDCl₃): 7.72-7.23 (м, 11Н, Ar, CH), 7.18 (д, J = 8.1 Гц, 2Н, Ar), 6.95 (д, J = 15.9 Гц, 1Н, CH), 6.60 (с, 1Н, NH), 2.36 (с, 3Н, CH₃).

4.3. Асимметрический каталитический синтез замещенных β -нитрофосфонатов

Нитроалкен **7** (0.20 ммоль) и органокатализатор **V-IX** (0.01 ммоль, 5 мол.%) помещали в предварительно заполненный аргоном стальной реактор объемом 2 см³, оснащенный механической мешалкой. Реактор заполняли CO₂ до достижения давления в 70 бар и нагревали до 35 °С. Затем в потоке CO₂ добавляли дифенил фосфит **6** (48 мкл, 0.25 ммоль), давление CO₂ доводили до необходимого значения и реакционную смесь перемешивали в этих условиях в течение требуемого времени. Далее реактор медленно разгерметизировали, остаток извлекали многократным промыванием EtOAc, растворитель упаривали и полученный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/EtOAc (10/1)).

Сверхкритическая фракционная экстракция **8a**

Асимметрическое присоединение дифенил фосфита **6** (48 мкл, 0.25 ммоль) к нитростиролу **2a** (29.8 мг, 0.20 ммоль), катализируемое третичным амином **VII** (4.2 мг, 0.01 ммоль) проводили как описано ранее. По завершении реакции через автоклав в приемник (колбу) I, содержащую EtOAc (15 мл), в течение 1 ч постепенно пропускали ск-СО₂ (скорость потока 2.0 г/мин) (100 бар, 35 °С). Затем приемник I был заменен приемником II, заполненным таким же количеством EtOAc. Давление ск-СО₂ было увеличено до 200 бар, а сверхкритическая экстракция со скоростью 2.0 г/мин при 35 °С продолжалась еще 4 ч. Растворители в приемниках I и II упаривали и остатки анализировали с помощью ТСХ и ¹H ЯМР. Первый экстракт (19.7 мг) содержал главным образом непрореагировавшие исходные соединения **6** и **7a** вместе с небольшим количеством (~5%) продукта **8a**, тогда как второй экстракт (53.0 мг) представлял собой чистый аддукт **8a** (выход 68%). Катализатор **VII** вместе с небольшим количеством продукта **8a** (~13%) оставался в автоклаве после процедуры экстракции (общая масса остатка составляла 14.2 мг).

Дифенил-(2-нитро-1-фенилэтил)фосфонат (8a), белое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.48-7.30 (м, 7H, Ar), 7.23-7.10 (м, 6H, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 5.27-5.08 (м, 2H, CH₂), 4.45 (ддд, *J* = 24.6, 9.9, 4.4 Гц, 1H, CH). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 254 нм, *t_R*): (*R*)-**8a**, 18.01 мин; (*S*)-**8a**, 19.07 мин.

(*R*)-**8a** получен в присутствии катализатора **VII**. Выход составил 70.5 мг (92%), т.пл. 127-129 °С (т.пл. лит. 131-134 °С [182]), $[\alpha]_D^{28} = -2.12$ (с 1.0, CHCl₃), 95% *ee*.

Дифенил-(1-(4-хлорфенил)-2-нитроэтил)фосфонат (8b), белое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.48-7.46 (м, 2H, Ar), 7.40-7.30 (м, 4H, Ar), 7.21 (т, *J* = 7.7 Гц, 3H, Ar), 7.12-7.10 (м, 3H, Ar), 6.76 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H, Ar), 5.27-5.08 (м, 2H, CH₂), 4.45 (ддд, *J* = 24.9, 11.0, 5.1 Гц, 1H, CH). ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 254 нм, *t_R*): (*R*)-**8b**, 17.09 мин; (*S*)-**8b**, 18.01 мин.

(*R*)-**8b** получен в присутствии катализатора **VII**. Выход 77.7 мг (93%), т.пл. 129-130 °С (т.пл. лит. 127.8-128.2 °С [183]) $[\alpha]_D^{26} = -3.07$ (с 1.0, CHCl₃), 92% *ee*.

(*S*)-**8b** получен в присутствии катализатора **IX**. Выход 49.3 мг (59%), т.пл. 128-129 °С. $[\alpha]_D^{26} = +2.96$ (с 1.0, CHCl₃), 92% *ee*.

Дифенил-(1-(2-хлорфенил)-2-нитроэтил)фосфонат (8с), белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.66-7.45 (м, 2H, Ar), 7.37-7.07 (м, 10H, Ar), 6.80 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 5.33-5.12 (м, 3H, CH_2 , CH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 149.9 (т, $J = 10.0$ Гц, 2C), 135.6 (д, $J = 8.3$ Гц), 130.5 (д, $J = 2.7$ Гц), 130.0 (2C), 129.7 (2C), 129.0-129.2 (м, 3C), 127.6 (д, $J = 2.8$ Гц), 125.6 (д, $J = 23.8$ Гц, 2C), 120.2 (дд, $J = 37.6, 3.9$ Гц, 4C), 74.6 (д, $J = 4.4$ Гц), 39.9, 38.0. ИК (KBr): 1213, 1268, 1557 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.0601, найдено 418.0606. ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 254 нм, t_R): (R)-**8с**, 21.71 мин; (S)-**8с**, 29.03 мин.

(R)-**8с** получен в присутствии катализатора **VII**. Выход 72.7 мг (87%), т.пл. 93-94 °C. $[\alpha]_D^{28} = +13.21$ (с 1.0, CHCl_3), 82% *ee*.

Дифенил-(1-(4-бромфенил)-2-нитроэтил)фосфонат (8d), белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.52 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar); 7.36-7.32 (м, 4H, Ar), 7.26-7.19 (м, 3H, Ar), 7.16-7.10 (м, 3H, Ar), 6.82 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 5.25-5.03 (м, 2H, CH_2), 4.40 (ддд, $J = 24.9, 11.0, 4.8$ Гц, 1H, CH). ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 254 нм, t_R): (R)-**8d**, 21.57 мин; (S)-**8d**, 24.23 мин.

(R)-**8d** получен в присутствии катализатора **VII**. Выход 81.3 мг (88%), т.пл. 131-132 °C (т.пл. лит. 131-138 °C [182]). $[\alpha]_D^{27} = -8.08$ (с 1.0, CHCl_3), 87% *ee*.

Дифенил-(1-(3-нитрофенил)-2-нитроэтил)фосфонат (8е), белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 8.36 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar); 8.23 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.83 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.60 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.37-7.10 (м, 8H, Ar), 6.91 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 5.32-5.12 (м, 2H, CH_2), 4.56 (ддд, $J = 24.6, 11.0, 4.4$ Гц, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 149.9-149.2 (м, 2C), 148.6, 135.2 (д, $J = 6.6$ Гц), 133.2 (д, $J = 7.7$ Гц), 130.3 (д, $J = 2.7$ Гц), 130.1 (д, $J = 13.8$ Гц, 4C), 126.0 (д, $J = 16.0$ Гц, 2C), 124.3 (д, $J = 6.6$ Гц), 123.9 (д, $J = 3.3$ Гц), 120.1 (дд, $J = 19.9, 5.0$ Гц, 4C), 74.4 (д, $J = 4.98$ Гц), 44.1, 42.1. ИК (KBr): 1215, 1268, 1556 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.0844, найдено 429.0846. ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 254 нм, t_R): (S)-**8е**, 21.79 мин; (R)-**8е**, 33.67 мин.

(R)-**8е** получен в присутствии катализатора **VII**. Выход 82.2 мг (96%), т.пл. 101-102 °C. $[\alpha]_D^{28} = -6.42$ (с 1.0, CHCl_3), 94% *ee*.

Дифенил-(1-(4-метоксифенил)-2-нитроэтил)фосфонат (8f), белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.40-7.30 (м, 4H, Ar), 7.24-7.19 (м, 3H, Ar), 7.13-7.10 (м, 3H, Ar), 6.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.80 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 5.23-5.03 (м, 2H, CH_2), 4.39 (ддд, $J = 24.6, 11.0, 4.7$ Гц, 1H, CH), δ 3.82 (с, 3H, OCH_3). ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.8 мл/мин, 254 нм, t_R): (S)-**8f**, 16.32 мин; (R)-**8f**, 18.73 мин.

(R)-**8f** получен в присутствии катализатора VII. Выход 78.5 мг (95%), т.пл. 129-130 °С (т.пл.^{лит.} 133-134 °С [182]). $[\alpha]_D^{27} = -0.33$ (с 1.0, CHCl_3), 94% *ee*.

Дифенил-(1-(4-бутоксифенил)-2-нитроэтил)фосфонат (8g), белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.37-7.10 (м, 10H, Ar), 6.90 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.80 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 5.22-5.02 (м, 2H, CH_2NO_2), 4.38 (ддд, $J = 24.6, 10.6, 4.8$ Гц, 1H, CHP), 3.96 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H, CH_2O), 1.78 (квин, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2 бутокси), 1.50 (гепт, $J = 7.7$ Гц, 2H, CH_2 бутокси), 1.00 (т, $J = 7.7$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 159.6 (д, $J = 3.3$ Гц), 150.0 (т, $J = 8.8$ Гц, 2C), 130.4 (д, $J = 6.1$ Гц, 2C), 125.8 (д, $J = 18.8$ Гц, 4C), 125.6 (д, $J = 18.2$ Гц, 2C), 121.9 (д, $J = 7.7$ Гц), 120.6 (дд, $J = 16.6, 4.4$, Гц, 4C), 115.3 (д, $J = 2.8$ Гц, 2C), 75.3 (д, $J = 6.1$ Гц), 43.6 (1C), 67.8, 41.7, 31.9, 19.3, 13.9. ИК (KBr): 1215, 1273, 1556 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.1562, найдено 456.1571. ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 254 нм, t_R): (S)-**8g**, 15.75 мин; (R)-**8g**, 18.38 мин.

(R)-**8g** получен в присутствии катализатора VII. Выход 86.4 мг (95%), т.пл. 103-104 °С. $[\alpha]_D^{28} = -0.31$ (с 1.0, CHCl_3), 92% *ee*.

(S)-**8g** получен в присутствии катализатора IX. Выход 81.9 мг (90%), т.пл. 105-106 °С. $[\alpha]_D^{28} = +0.42$ (с 1.0, CHCl_3), 86% *ee*.

Дифенил-(1-(3-бутоксифенил)-2-нитроэтил)фосфонат (8h), белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.36-7.09 (м, 9H, Ar), 7.02 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.96 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, Ar), 6.88 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 6.80 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 5.20-5.10 (м, 2H, CH_2NO_2), 4.41 (ддд, $J = 24.6, 10.3, 4.8$ Гц, 1H, CHP), 3.92 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H, CH_2 бутокси), 1.75 (квин, $J = 6.6$ Гц, 2H, CH_2 бутокси), 1.48 (гепт, $J = 7.70$ Гц, 2H, CH_2 бутокси), 0.97 (т, $J = 7.7$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 159.72 (д, $J = 2.8$ Гц), 150.05 (дд, $J = 11.6, 9.4$ Гц, 2C), 131.94 (д, $J = 7.2$ Гц), 130.25 (д, $J = 2.8$ Гц), 125.86 (д, $J = 19.4$ Гц, 4C), 125.61 (д, $J = 18.2$ Гц), 121.27 (д, $J = 6.6$ Гц), 120.34 (дд, $J = 18.8,$

5.0 Гц, 4С), 115.53 (д, $J = 6.1$ Гц), 115.17 (д, $J = 2.2$ Гц), 75.07 (д, $J = 4.4$ Гц), 67.82, 44.39 (1С), 42.52, 31.26, 19.26, 13.89. ИК (KBr): 1216, 1271, 1554 см^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.1562, найдено 456.1572. ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 254 нм, t_R): (S)-**8h**, 10.52 мин; (R)-**8h**, 10.98 мин.

(R)-**8h** получен в присутствии катализатора VII. Выход 82.8 мг (91%), т.пл. 98-99 °С. $[\alpha]_D^{28} = -2.59$ (с 1.0, CHCl_3), 92% *ee*.

Дифенил-(1-(3-бензилоксифенил)-2-нитроэтил)фосфонат (**8i**), белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.43-7.30 (м, 8H, Ar), 7.21 (т, $J = 6.97$ Гц, 3H, Ar), 7.13-7.05 (м, 5H, Ar), 6.97 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 6.80 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 5.24-5.04 (м, 2H, CH_2), 5.02 (с, 2H, OCH_2Ar), 4.42 (ддд, $J = 24.6, 10.6, 4.4$ Гц, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 159.33, 150.18-149.89 (м, 2С), 136.63, 132.10 (д, $J = 7.2$ Гц), 130.38 (д, $J = 2.2$ Гц), 129.90 (д, $J = 19.9$ Гц, 4С), 128.68 (2С), 128.14, 127.58 (2С), 125.65 (д, $J = 18.8$ Гц), 121.80 (д, $J = 7.2$ Гц), 120.33 (дд, $J = 18.2, 4.4$ Гц, 4С), 115.98 (д, $J = 7.2$ Гц), 115.49 (д, $J = 3.3$ Гц), 75.06 (д, $J = 5.0$ Гц), 70.18, 44.39, 42.52. ИК (KBr): 1269, 1211, 1554 см^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490.1406, найдено 490.1414. ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 254 нм, t_R): (R)-**8i**, 21.45 мин; (S)-**8i**, 24.09 мин.

(R)-**8i** получен в присутствии катализатора VII. Выход 55.7 мг (57%), т.пл. 115-116 °С. $[\alpha]_D^{28} = +3.19$ (с 1.0, CHCl_3), 89% *ee*.

(S)-**8i** получен в присутствии катализатора IX. Выход 61.6 мг (63%), т.пл. 115-116 °С. $[\alpha]_D^{27} = -2.92$ (с 1.0, CHCl_3), 68% *ee*.

Дифенил-(2-нитро-1-(фуран-2-ил)этил)фосфонат (**8j**), желтое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.44 (с, 1H, Ar), 7.36-7.30 (м, 3H, Ar), 7.21 (пент, $J = 15.0, 7.7$ Гц, 3H, Ar), 7.11 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.02 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.48 (т, $J = 3.3$ Гц, 1H, Ar), 6.41-6.40 (м, 1H, Ar), 5.13 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, CH_2), 4.66 (дт, $J = 24.9, 7.7$ Гц, 1H, CH). ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 220 нм, t_R): (R)-**8j**, 18.43 мин; (S)-**8j**, 22.68 мин.

(R)-**8j** получен в присутствии катализатора VII. Выход 82.6 мг (92%), т.пл. 71-72 °С (т.пл. лит. 71-74 °С [182]). $[\alpha]_D^{27} = -10.23$ (с 1.0, CHCl_3), 84% *ee*.

Дифенил-(2-нитро-1-(тиофен-2-ил)этил)фосфонат (**8k**), белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.36-7.31 (м, 3H, Ar); 7.28-7.18 (м, 4H, Ar), 7.15-7.11 (м, 3H, Ar),

7.02 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H, Ar), 6.90 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 5.10-4.99 (м, 2H, CH₂), 4.76 (ддд, $J = 23.8, 10.6, 4.0$ Гц, 1H, CH). ВЭЖХ (Chiralpak OD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 220 нм, t_R): (R)-**8k**, 22.06 мин; (S)-**8k**, 25.27 мин.

(R)-**8k** получен в присутствии катализатора VII. Выход 83.7 мг (80%), т.пл. 93-94 °С. $[\alpha]_D^{25} = +6.09$ (с 1.0, CHCl₃), 89% *ee*.

(S)-**8k** получен в присутствии катализатора IX. Выход 90.2 мг (97%), т.пл. 93-94 °С (т.пл. лит. 95 °С [182]). $[\alpha]_D^{27} = -10.23$ (с 1.0, CHCl₃), 94% *ee*.

Дифенил-(4-метил-1-нитропент-2-ил)фосфонат (**8l**), белое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.35-7.29 (м, 4H, Ar), 7.21-7.12 (м, 6H, Ar), 4.92-4.59 (м, 2H, CH₂), 3.34-3.15 (м, 1H, CH), 2.05-1.81 (м, 2H, CH₂), 1.67-1.45 (м, 1H, CH), 0.99 (д, $J = 7.9$ Гц, 3H, CH₃), 0.97 (д, $J = 8.1$ Гц, 3H, CH₃). ВЭЖХ (Chiralpak OJ, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 0.7 мл/мин, 220 нм, t_R): (R)-**8l**, 33.43 мин; (S)-**8l**, 46.24 мин.

(R)-**8l** получен в присутствии катализатора VII. Выход 52.7 мг (74%), т.пл. 63-64 °С (т.пл. лит. 55-65 °С [126]). $[\alpha]_D^{24} = -2.26$ (с 1.0, CHCl₃), 68% *ee*.

(S)-**8l** получен в присутствии катализатора IX. Выход 62.4 мг (86%), т.пл. 60-61 °С. $[\alpha]_D^{25} = +3.92$ (с 1.0, CHCl₃), 78% *ee*.

Дифенил-(1-ферроценил-2-нитроэтил)фосфонат (**8m**), коричневое масло. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.43 -7.09 (м, 11H, Ar, CHP), 6.45-6.37 (м, 2H, CH₂NO₂), 4.73 (с, 1H, ферроцен), 4.36 (с, 2H, ферроцен), 4.12 (с, 5H, ферроцен). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 150.05 (2C), 135.44, 130.01 (4C), 129.84, 125.40, 120.81 (4C), 115.55, 70.03 (5C), 69.83 (3C), 67.91, 29.78. Масс-спектр высокого разрешения: *m/z* рассчитано для C₂₄H₂₃FeNO₅P [M+H]⁺ 492.0632, найдено 492.0772. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 99/1, 0.7 мл/мин, 254 нм, t_R): (S)-**8m**, 39.81 мин; (R)-**8m**, 41.85 мин.

(R)-**8m** получен в присутствии катализатора VII. Выход 92.3 мг (94%). $[\alpha]_D^{28} = -3.79$ (с 1.0, CHCl₃), 91% *ee*.

(S)-**8m** получен в присутствии катализатора IX. Выход 94.3 мг (96%). $[\alpha]_D^{28} = +5.07$ (с 1.0, CHCl₃), 86% *ee*.

4.4. Асимметрический каталитический синтез функционализированных тетрагидрохинолинов

Нитроалкен **7** (0.15 ммоль), халкон **11** (0.10 ммоль) и органокатализатор VI, IX-XIV (0.005 ммоль, 5 мол.%) помещали в стальной реактор объемом 2 см³,

оснащенный механической мешалкой. Реактор заполняли CHF_3 или CO_2 до достижения давления в 30 бар, нагревали до требуемой температуры, а затем закачивали CHF_3 или CO_2 до необходимого конечного давления и реакционную смесь перемешивали в этих условиях в течение требуемого времени. После чего реактор медленно разгерметизировали, остаток извлекали многократным промыванием EtOAc , растворитель упаривали и полученный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/ EtOAc (4/1)).

2-(1-(4-Метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12aa). Белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3 COSY, NOESY): 7.95-7.81 (м, 3H, Ar), 7.62 (д, $J = 8.1$ Гц, 3H, Ar), 7.53-7.16 (м, 11H, Ar), 6.84 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 6.13 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CHAr), 4.90 (дд, $J = 10.2, 7.0$ Гц, 1H, CHNO_2), 3.34 (дд, $J = 18.2, 8.1$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 3.15-3.03 (м, 1H, CHCH_2), 2.92 (м, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.45 (с, 3H, CH_3). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2S,3R,4S)-**12aa**, 11.62 мин; (2R,3S,4R)-**12aa**, 20.18 мин.

(2R,3S,4R)-**12aa** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 52.1 мг (99%), т.пл. 177-179 °С (т.пл.^{лит.} 180-181 °С [148], 186-188 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = +13.8$ (с 0.73, CHCl_3), 98% *ee*.

(2R,3S,4R)-**12aa** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 7.4 мг (14%), т.пл. 180-181 °С, 88% *ee*.

(2S,3R,4S)-**12aa** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 48.9 мг (93%), т.пл. 179-181 °С. $[\alpha]_D^{20} = -12.7$ (с 0.52, CHCl_3), 92% *ee*.

2-(2-(4-Хлорфенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12ab). Белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.86-7.82 (м, 3H, Ar), 7.61-7.55 (м, 3H, Ar), 7.47-7.43 (м, 2H, Ar), 7.38 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.30-7.26 (м, 4H, Ar), 7.20-7.17 (м, 3H, Ar), 6.80 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 6.02 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CHAr), 4.84 (дд, $J = 10.3, 7.0$ Гц, 1H, CHNO_2), 3.29 (дд, $J = 18.2, 7.8$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 3.02 (дт, $J = 10.0, 3.5$ Гц, 1H, CHCH_2), 2.89 (дд, $J = 18.2, 3.5$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.43 (с, 3H, CH_3). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2S,3R,4S)-**12ab**, 13.40 мин; (2R,3S,4R)-**12ab**, 18.98 мин.

(2R,3S,4R)-**12ab** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 40.9 мг (73%), т.пл. 85-86 °С (т.пл.^{лит.} 75-78 °С [148]). $[\alpha]_D^{20} = +17.2$ (с 4.10, CHCl_3), 96% *ee*.

(2R,3S,4R)-**12ab** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 45.9 мг (82%), т.пл. 84-85 °С. 90% *ee*.

(2S,3R,4S)-**12ab** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 38.6 мг (69%), т.пл. 85-86 °С. $[\alpha]_D^{20} = -21.1$ (с 1.23, CHCl₃), 87% *ee*.

2-(2-(2-Хлорфенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12ac). Белое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.91 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 7.84 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, Ar), 7.64-7.59 (м, 3H, Ar), 7.50-7.33 (м, 6H, Ar), 7.28-7.18 (м, 4H, Ar), 6.87 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 6.46 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, CHAr), 5.01 (т, *J* = 9.2 Гц, 1H, CHNO₂), 3.30-3.14 (м, 2H, CH_aH_bCO, CHCH₂), 2.90 (дд, *J* = 17.4, 3.0 Гц, 1H, CH_aH_bCO), 2.46 (с, 3H, CH₃). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, *t_R*): (2S,3R,4S)-**12ac**, 12.14 мин; (2R,3S,4R)-**12ac**, 13.55 мин.

(2R,3S,4R)-**12ac** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 48.1 мг (86%), т.пл. 209-210 °С (т.пл. ^{лит} 211-213 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = -19.6$ (с 1.15, CHCl₃), 94% *ee*.

(2R,3S,4R)-**12ac** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 32.5 мг (58%), т.пл. 211-212 °С. 93% *ee*.

(2R,3S,4R)-**12ac** получен в присутствии катализатора **XIVb**. Выход 33.0 мг (59%), т.пл. 211-212 °С. 90% *ee*.

(2S,3R,4S)-**12ac** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 45.4 мг (81%), т.пл. 210-211 °С. $[\alpha]_D^{20} = +20.8$ (с 1.25, CHCl₃), 89% *ee*.

(2S,3R,4S)-**12ac** получен в присутствии катализатора **XIIIb**. Выход 46.5 мг (83%), т.пл. 207-209 °С. 74% *ee*.

2-(2-(4-Бромфенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12ad). Белое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.86 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.85 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, Ar), 7.63-7.55 (м, 3H, Ar), 7.50-7.36 (м, 5H, Ar), 7.30 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.19 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.13 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, Ar), 6.02 (д, *J* = 6.9 Гц, 1H, CHAr), 4.84 (дд, *J* = 10.3, 7.1 Гц, 1H, CHNO₂), 3.29 (дд, *J* = 18.0, 7.8 Гц, 1H, CH_aH_bCO), 3.02 (дт, *J* = 9.2, 3.5 Гц, 1H, CHCH₂), 2.89 (дд, *J* = 18.3, 3.6 Гц, 1H, CH_aH_bCO), 2.43 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 195.10, 144.84, 138.79, 135.92, 135.53, 135.10, 133.80, 132.31, 131.31, 130.01, 128.84, 128.60, 128.03, 127.91, 127.29, 127.21, 125.78, 122.61, 94.17, 62.19, 36.69, 35.86, 21.67. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для

$C_{30}H_{25}BrN_2NaO_5S$ $[M+Na]^+$ 628.4897, найдено 629.0541. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ad**, 14.19 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ad**, 20.33 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ad** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 56.7 мг (94%), т.пл. 153-154 °С. $[\alpha]_D^{20} = +18.5$ (с 5.35, $CHCl_3$), 94% *ee*.

2-(1-(4-Метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(3-нитрофенил)-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12ae). Желтое вещество. 1H ЯМР (300 МГц, δ , $CDCl_3$): 8.21-8.11 (м, 2H, Ar), 7.90 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.88 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.65-7.53 (м, 5H, Ar), 7.52-7.41 (м, 3H, Ar), 7.33 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.22 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.79 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.06 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, $CHAr$), 4.82 (дд, $J = 10.7, 7.8$ Гц, 1H, $CHNO_2$), 3.34 (дд, $J = 18.9, 9.9$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 3.00-2.88 (м, 2H, $CHCH_2$, CH_aH_bCO), 2.46 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , $CDCl_3$): 194.83, 145.14, 142.02, 135.87, 135.31, 133.86, 132.57, 131.59, 130.29, 130.14, 128.94, 128.87, 127.92, 127.89, 127.81, 127.19, 125.58, 123.56, 121.45, 94.48, 62.28, 36.08, 36.06, 29.69, 21.70. Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $C_{30}H_{25}N_3NaO_7S$ $[M+Na]^+$ 594.5913, найдено 594.1305. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ae**, 16.00 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ae**, 17.46 мин. (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ae** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 10.9 мг (19%), т.пл. 137-139 °С. $[\alpha]_D^{20} = +15.5$ (с 0.54, $CHCl_3$), 81% *ee*.

2-(2-(4-Метоксифенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12af). Белое вещество. 1H ЯМР (300 МГц, δ , $CDCl_3$): 7.87 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H, Ar), 7.64 (д, $J = 8.1$ Гц, 3H, Ar), 7.50-7.16 (м, 7H, Ar), 6.85-6.83 (м, 4H, Ar), 6.05 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, $CHAr$), 4.90-4.84 (м, 1H, $CHNO_2$), 3.78(с, 3H, OCH_3), 3.34-3.25 (м, 1H, CH_aH_bCO), 3.06 (уш.с, 1H, $CHCH_2$), 2.92-2.86 (м, 1H, CH_aH_bCO), 2.44 (с, 3H, CH_3). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12af**, 18.42 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12af**, 35.59 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12af** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 51.7 мг (93%), т.пл. 124-126 °С (т.пл. лит. 122-124 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = +16.3$ (с 5.01, $CHCl_3$), 90% *ee*.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12af** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 47.3 мг (85%), т.пл. 122-123 °С. 93% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12af** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 48.4 мг (87%), т.пл. 123-125 °С. $[\alpha]_D^{20} = -23.5$ (с 0.78, $CHCl_3$), 92% *ee*.

2-(2-(3-Бутоксифенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12ah). Светло-желтое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.92 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.85 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.63 (д, $J = 8.1$ Гц, 3H, Ar), 7.50-7.45 (м, 2H, Ar), 7.39 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.32-7.28 (м, 2H, Ar), 7.23 (дд, $J = 14.6, 7.6$ Гц, 2H, Ar), 6.85-6.79 (м, 4H, Ar), 6.13 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, CHAr), 4.94 (дд, $J = 9.7, 6.6$ Гц, 1H, CHNO_2), 3.86 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.32 (дд, $J = 18.0, 8.2$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 3.18-3.10 (м, 1H, CHCH_2), 2.91 (дд, $J = 17.9, 3.7$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.44 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 1.72 (квинтет, $J = 6.7$ Гц, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.53 (секст, $J = 7.5$ Гц, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.98 (т, $J = 9.2$ Гц, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 195.35, 159.70, 144.69, 141.04, 136.02, 135.86, 135.47, 133.77, 131.11, 130.27, 129.99, 128.83, 128.51, 127.98, 127.38, 126.97, 126.80, 126.03, 118.18, 114.58, 112.42, 93.95, 67.73, 62.40, 37.42, 35.73, 31.26, 21.72, 19.27, 13.91. Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 621.6994, найдено 621.2030. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2S,3R,4S)-**12ah**, 10.47 мин; (2R,3S,4R)-**12ah**, 13.60 мин.

(2R,3S,4R)-**12ah** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 52.6 мг (88%, т.пл. 155-157 °С. $[\alpha]_D^{20} = +3.4$ (с 4.93, CHCl_3), 90% *ee*.

2-((2-(2-Фурил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(3-нитрофенил)-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12aj). Оранжевое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.88 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.80 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.66-7.60 (м, 3H, Ar), 7.51 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.35-7.24 (м, 4H, Ar), 7.18-7.14 (м, 1H, Ar), 6.86 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.43-6.39 (м, 1H, Ar), 6.37 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H, Ar), 6.33 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CHAr), 5.02 (дд, $J = 9.4, 6.4$ Гц, 1H, CHNO_2), 3.36-3.33 (м, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 3.06-3.00 (м, 1H, CHCH_2), 2.91-2.87 (м, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.41 (с, 3H, CH_3). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2S,3R,4S)-**12aj**, 12.71 мин; (2R,3S,4R)-**12aj**, 20.19 мин.

(2R,3S,4R)-**12aj** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 45.9 мг (89%), т.пл. 115-117 °С. $[\alpha]_D^{20} = +18.1$ (с 3.79, CHCl_3), 93% *ee*.

2-(2-(2-Тиенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(3-нитрофенил)-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12ak). Белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.89 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.82 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.60-7.44 (м,

5H, Ar), 7.35-7.27 (м, 3H, Ar), 7.19-7.15 (м, 2H, Ar), 6.95 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, Ar), 6.90-6.87 (м, 1H, Ar), 6.79 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.37 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CHAr), 4.98 (дд, $J = 10.4, 6.4$ Гц, 1H, CHNO₂), 3.36-3.33 (м, 1H, CH_aH_bCO), 3.06-3.00 (м, 1H, CHCH₂), 2.91 (дд, $J = 18.4, 4.0$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 2.41 (с, 3H, CH₃). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80:20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ak**, 11.66 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ak**, 27.61 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ak** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 52.6 мг (99%), т.пл. 128-129 °С (т.пл.^{лит.} 172-174 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = +26.7$ (с 4.99, CHCl₃), 93% *ee*.

2-(2-Изобутил-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (**12al**). Светло-бежевое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.90 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 7.71 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.61 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, Ar), 7.55-7.46 (м, 3H, Ar), 7.35 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.26-7.16 (м, 4H, Ar), 6.77 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 5.1 (квинтет, $J = 4.2$ Гц, 1H, CHAr), 4.47 (дд, $J = 11.5, 4.6$ Гц, 1H, CHNO₂), 3.34 (дд, $J = 18.3, 8.3$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 3.04 (дд, $J = 18.3, 2.6$ Гц, 1H, CHCH₂), 2.85 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 2.40 (с, 3H, CH₃), 1.99-1.84 (м, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.63-1.46 (м, 2H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.03 (д, $J = 6.0$ Гц, 3H, CH₂CH(CH₃)(CH₃)), 0.92 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H, CH₂CH(CH₃)(CH₃)). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 195.29, 144.25, 136.13, 136.01, 135.15, 133.68, 132.21, 129.77, 128.83, 128.77, 128.23, 127.93, 127.62, 127.24, 125.36, 95.13, 58.90, 46.42, 36.26, 35.69, 24.18, 22.86, 21.87, 21.62. Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для C₂₈H₃₀N₂NaO₅S [M+Na]⁺ 529.6040, найдено 529.1768. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12al**, 6.07 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12al**, 14.37 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12al** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 17.7 мг (35%), т.пл. 108-109 °С. $[\alpha]_D^{20} = +20.4$ (с 1.5, CHCl₃), 72% *ee*.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12al** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 27.8 мг (55%), т.пл. 105-106 °С, 78% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12al** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 22.8 мг (45%), т.пл. 102-104 °С, $[\alpha]_D^{20} = -26.8$ (с 0.21, CHCl₃), 75% *ee*.

2-(2-(2-Бромфенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-

тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (**12an**). Белое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.90 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.84 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ar), 7.64-7.58 (м, 3H, Ar), 7.54 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.49-7.33 (м, 5H, Ar), 7.29-7.13 (м, 4H, Ar), 6.87

(д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 6.46 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CHAr), 5.03-5.01 (м, 1H, CHNO₂), 3.30-3.14 (м, 2H, CH_aH_bCO, CHCH₂), 2.92-2.84 (м, 1H, CH_aH_bCO), 2.46 (с, 3H, CH₃). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2S,3R,4S)-**12an**, 13.96 мин; (2R,3S,4R)-**12an**, 15.17 мин.

(2R,3S,4R)-**12an** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 52.6 мг (87%), т.пл. 199-200 °С (т.пл. лит. 198-201 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = -25.0$ (с 2.49, CHCl₃), 92% *ee*.

2-(2-(2,4-Дихлорфенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12ao). Желтое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.92-7.80 (м, 4H, Ar), 7.67-7.59 (м, 4H, Ar), 7.51-7.33 (м, 6H, Ar), 7.24-7.15 (м, 2H, Ar), 6.84 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, Ar), 6.34 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, CHAr), 4.95 (дд, $J = 18.6, 8.2$ Гц, 1H, CHNO₂), 3.28 (дд, $J = 17.9, 7.7$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 3.19-3.10 (м, 1H, CHCH₂), 2.98-2.88 (м, 1H, CH_aH_bCO), 2.46 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 195.19, 144.97, 136.14, 136.06, 135.93, 135.16, 134.68, 133.80, 133.22, 130.48, 130.06, 128.84, 128.77, 128.62, 128.06, 127.91, 127.38, 127.07, 126.80, 126.06, 92.04, 59.46, 37.05, 35.79, 29.70, 21.70. Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для C₃₀H₂₄Cl₂N₂NaO₅S [M+Na]⁺ 618.4832, найдено 617.0675. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2S,3R,4S)-**12ao**, 10.15 мин; (2R,3S,4R)-**12ao**, 14.05 мин.

(2R,3S,4R)-**12ao** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 57.7 мг (90%), т.пл. 82-83 °С. $[\alpha]_D^{20} = -7.8$ (с 4.00, CHCl₃), 90% *ee*.

2-(1-(4-Метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(4-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12ap). Желтое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.92-7.87 (м, 5H, Ar), 7.65-7.42 (м, 8H, Ar), 7.35-7.22 (м, 3H, Ar), 6.83 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, Ar), 6.12 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, CHAr), 4.90 (дд, $J = 10.6, 7.4$ Гц, 1H, CHNO₂), 3.38 (дд, $J = 18.8, 8.7$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 2.99-2.93 (м, 2H, CHCH₂, CH_aH_bCO), 2.49 (с, 3H, CH₃). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2S,3R,4S)-**12ap**, 12.77 мин; (2R,3S,4R)-**12ap**, 18.68 мин.

(2R,3S,4R)-**12ap** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 42.3 мг (74%), т.пл. 153-154 °С (т.пл. лит. 198-200 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = +19.3$ (с 4.49, CHCl₃), 88% *ee*.

(2R,3S,4R)-**12ap** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 38.2 мг (67%), т.пл. 157-158 °С, 81% *ee*.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ap** получен в присутствии катализатора **XIVb**. Выход 50.3 мг, 88%, т.пл. 157-158 °С, 83% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12ap** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 40.5 мг (71%), т.пл. 156-158 °С. $[\alpha]_D^{20} = -21.17$ (с 0.18, CHCl₃), 82% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12ap** получен в присутствии катализатора **XIIIb**. Выход 43.3 мг (76%), т.пл. 156-158 °С, 75% *ee*.

2-(2-(2-Метоксифенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12aq). Белое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.94 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 7.80 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.63 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.50-7.16 (м, 9H, Ar), 6.89-6.80 (м, 2H, Ar), 6.75 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, Ar), 6.13 (д, *J* = 6.7 Гц, 1H, CHAr), 4.98 (дд, *J* = 10.0, 6.8 Гц, 1H, CHNO₂), 3.57 (с, 3H, CH₃O), 3.27-3.14 (м, 2H, CH_aH_bCO, CHCH₂), 2.90 (дд, *J* = 18.0, 3.9 Гц, 1H, CH_aH_bCO), 2.44 (с, 3H, CH₃). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, *t_R*): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12aq**, 16.16 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12aq**, 25.14 мин

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12aq** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 39.4 мг (71%), т.пл. 195-198 °С (т.пл.^{лит} 214-216 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = -42.1$ (с 1.88, CHCl₃), 86% *ee*.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12aq** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 41.7 мг (75%), т.пл. 210-211 °С. 91% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12aq** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 31.1 мг (56%), т.пл. 207-209 °С. $[\alpha]_D^{20} = +50.8$ (с 1.15, CHCl₃), 95% *ee*.

2-(2-(3-Метоксифенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12ar). Белое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.92 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 7.84 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H, Ar), 7.63 (д, *J* = 8.3 Гц, 3H, Ar), 7.50-7.16 (м, 7H, Ar), 6.84-6.80 (м, 4H, Ar), 6.13 (д, *J* = 6.6 Гц, 1H, CHAr), 4.93 (дд, *J* = 10.1, 6.8 Гц, 1H, CHNO₂), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.32 (дд, *J* = 18.0, 8.2 Гц, 1H, CH_aH_bCO), 3.14-3.08 (м, 1H, CHCH₂), 2.90 (дд, *J* = 18.0, 3.9 Гц, 1H, CH_aH_bCO), 2.44 (с, 3H, CH₃). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, *t_R*): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ar**, 14.51 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ar**, 22.91 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ar** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 53.4 мг (96%), т.пл. 89-90 °С (т.пл.^{лит} 103-104 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = +0.7$ (с 5.66, CHCl₃), 89% *ee*.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ar** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 54.5 мг (98%), т.пл. 98-100 °С. 94% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12ar** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 52.8 мг (95%), т.пл. 101-102 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.8$ (с 1.37, CHCl₃), 86% *ee*.

2-(2-(4-Метилфенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12as). Желтое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.89 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 7.85 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ar), 7.64-7.19 (м, 9H, Ar), 7.15-7.10 (м, 4H, Ar), 6.80 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 6.05 (д, *J* = 6.8 Гц, 1H, CHAr), 4.90-4.86 (м, 1H, CHNO₂), 3.30-3.25 (м, 1H, CH_aH_bCO), 3.10-3.07 (м, 1H, CHCH₂), 2.90-2.85 (м, 1H, CH_aH_bCO), 2.44 (с, 3H, CH₃C₆H₄SO₂), 2.32 (с, 3H, CH₃C₆H₄CH). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, *t*_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12as**, 12.28 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12as**, 22.54 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12as** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 51.8 мг (96%), т.пл. 123-124 °С (т.пл. лит. 89-91 °С [149]). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.7$ (с 5.22, CHCl₃), 91% *ee*.

2-((2-(3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил)-1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (12at). Желтое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.90-7.80 (м, 3H, Ar), 7.67-7.26 (м, 8H, Ar), 7.23-7.14 (м, 1H, Ar), 6.88 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 6.83-6.70 (м, 3H, Ar), 6.15 (д, *J* = 6.3 Гц, 1H, CHAr), 4.98 (дд, *J* = 9.1, 6.3 Гц, 1H, CHNO₂), 4.59 (уш.с, 1H, CH циклопент.), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.34-3.17 (м, 2H, CH_aH_bCO, CHCH₂), 2.95-2.82 (м, 1H, CH_aH_bCO), 2.44 (с, 3H, CH₃), 1.91-1.68 (м, 5H, CH_aCH_b и 2CH₂ циклопент.), 1.67-1.48 (м, 3H, CH_aCH_b и CH₂ циклопент.). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 195.5, 149.9, 148.2, 144.6, 136.1, 135.9, 135.7, 133.8, 131.8, 131.0, 130.0, 129.8, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.0, 127.4, 127.4, 126.8, 126.4, 126.2, 118.4, 112.6, 112.2, 93.9, 80.4, 62.1, 56.2, 37.6, 35.7, 32.8, 32.7, 24.1 (2C), 21.7. ИК (CHCl₃): 1711, 1556, 1360, 1167 см⁻¹. Масс-спектр высокого разрешения: *m/z* рассчитано для C₃₆H₃₆N₂NaO₇ [M+Na]⁺ 663.2165, найдено 663.2130. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, *t*_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12at**, 14.30 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12at**, 23.40 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12at** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 53.1 мг (83%), т.пл. 67-69 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +17.8$ (с 0.1, CHCl₃), 94% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12at** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 37.1 мг (58%), т.пл. 69-71 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.3$ (с 1.44, CHCl₃), 90% *ee*.

1-(4-Метилфенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)этанон (12ba). Светло-желтое вещество. ¹H ЯМР (300

МГц, δ , CDCl₃): 7.90 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.78 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.41 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.35-7.18 (м, 10H, Ar), 6.89 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 6.13 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, CHAr), 4.90 (дд, $J = 11.5, 6.4$ Гц, 1H, CHNO₂), 3.30 (дд, $J = 18.2, 8.4$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 3.10-3.06 (м, 1H, CHCH₂), 2.86 (дд, $J = 18.0, 3.4$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 2.46 (с, 3H, CH₃C₆H₄SO₂), 2.44 (с, 3H, CH₃C₆H₄CO). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ba**, 11.08 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ba**, 18.01 мин. (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ba** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 51.3 мг (95%), т.пл. 138-140 °С (т.пл. лит. 110-111 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = +5.5$ (с 4.96, CHCl₃), 95% *ee*.

1-(4-Метоксифенил)-2-(1-[(4-метилфенил)сульфонил]-3-нитро-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)этанон (12ca). Светло-желтое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl₃): 7.90 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.78 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.61 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.40-7.18 (м, 9H, Ar), 6.96 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 6.13 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CHAr), 4.91-4.86 (м, 1H, CHNO₂), 3.89 (с, 3H, OCH₃), 3.30 (дд, $J = 18.5, 8.4$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 3.06 (дд, $J = 18.6, 2.8$ Гц, 1H, CHCH₂), 2.87 (т, $J = 8.9$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 2.44 (с, 3H, CH₃). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ca**, 16.91 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ca**, 30.33 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ca** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 42.3 мг (76%), т.пл. 91-92 °С (т.пл. лит. 86-88 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = +7.8$ (с 3.12, CHCl₃), 96% *ee*.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ca** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 43.7 мг (81%), т.пл. 89-90 °С, 97% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12ca** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 47.7 мг (81%), т.пл. 91-92 °С. $[\alpha]_D^{20} = -6.3$ (с 1.05, CHCl₃), 94% *ee*.

1-(4-Бромфенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)этанон (12da). Светло-желтое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl₃): 7.90 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.72 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.61 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.42-7.18 (м, 11H, Ar), 6.80 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.13 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, CHAr), 4.91-4.86 (м, 1H, CHNO₂), 3.24 (дд, $J = 18.2, 8.2$ Гц, 1H, CH_aH_bCO), 3.06 (дд, $J = 18.4, 3.2$ Гц, 1H, CHCH₂), 2.82-2.84 (м, 1H, CH_aH_bCO), 2.44 (с, 3H, CH₃). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12da**, 16.31 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12da**, 26.08 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12da** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 46.0 мг (76%), т.пл. 163-165 °С (т.пл. лит. 89-91 °С [149]). $[\alpha]_D^{20} = +5.3$ (с 5.50, CHCl₃), 93% *ee*.

1-(4-Хлорфенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)этанон (12ea). Светло-желтое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.90 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.78 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.61 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.46 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.39 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.37-7.18 (м, 8H, Ar), 6.83 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 6.13 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, CHAr), 4.98-4.92 (м, 1H, CHNO_2), 3.28 (дд, $J = 18.5, 8.4$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 3.11-3.06 (м, 1H, CHCH_2), 2.84 (дд, $J = 18.2, 4.2$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.44 (с, 3H, CH_3). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2S,3R,4S)-**12ea**, 14.72 мин; (2R,3S,4R)-**12ea**, 24.27 мин.

(2R,3S,4R)-**12ea** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 45.4 мг (81%), т.пл. 137-139 °C (т.пл. лит. 100-102 °C [149]). $[\alpha]_D^{20} = +5.4$ (с 4.78, CHCl_3), 93% *ee*.

1-(2-Хлорфенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)этанон (12fa). Светло-желтое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.91 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.61 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.46-7.20 (м, 13H, Ar), 6.98 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 6.13 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CHAr), 4.92-4.82 (м, 1H, CHNO_2), 3.32 (дд, $J = 18.5, 7.8$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 3.03-2.90 (м, 2H, CHCH_2 , $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.44 (с, 3H, CH_3). ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2S,3R,4S)-**12fa**, 13.58 мин; (2R,3S,4R)-**12fa**, 15.89 мин.

(2R,3S,4R)-**12fa** получен в присутствии катализатора **X**. Выход 42.6 мг (76%), т.пл. 130-132 °C (т.пл. лит. 85-86 °C [149]). $[\alpha]_D^{20} = -8.4$ (с 3.96, CHCl_3), 79% *ee*.

(2S,3R,4S)-**12fa** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 22.4 мг (40%), т.пл. 125-127 °C. $[\alpha]_D^{20} = +13.8$ (с 0.82, CHCl_3), 60% *ee*.

1-(4-Метоксифенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(2-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)этанон (12сс). Белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.90 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.81 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.64 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.45-7.15 (м, 8H, Ar), 6.96-6.84 (м, 3H, Ar), 6.46 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, CHAr), 5.05 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, CHNO_2), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 3.26-3.11 (м, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$, CHCH_2), 2.86 (кв, $J = 7.5$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.45 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 194.5, 164.7, 145.5, 138.1, 137.0, 135.6, 133.1, 131.2, 131.0, 130.9 (2C), 130.7 (2C), 130.5, 129.8, 129.7, 129.1, 128.3, 128.1 (2C), 127.5, 127.1, 127.0, 114.6 (2C), 92.7, 60.4, 56.3, 37.7, 36.4, 22.4. ИК (CHCl_3): 1711, 1364, 1237, 1169 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{NaO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 613.1171,

найдено 631.1161. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12cc**, 11.04 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12cc**, 12.74 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12cc** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 43.7 мг (74%), т.пл. 105-106 °С. $[\alpha]_D^{28} = -40.81$ (с 0.04, CHCl₃), 97% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12cc** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 49.1 мг (83%), т.пл. 105-107 °С. $[\alpha]_D^{28} = +36.98$ (с 0.05, CHCl₃), 91% *ee*.

1-(4-Метоксифенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(4-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)этанон (12cf). Желтое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 7.98-7.80 (м, 3H, Ar), 7.60 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.41-7.26 (м, 3H, Ar), 7.24-7.13 (м, 3H, Ar), 6.95 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, *J* = 8.7 Гц, 3H, Ar), 6.04 (д, *J* = 7.0 Гц, 1H, CHAr), 4.88 (кв, *J* = 7.0 Гц, 1H, CHNO₂), 3.88 (с, 3H, CH₃OC₆H₄CO), 3.78 (с, 3H, CH₃OC₆H₄CH), 3.29-3.17 (м, 1H, CH_aH_bCO), 3.13-3.02 (м, 1H, CHCH₂), 2.89-2.85 (м, 1H, CH_aH_bCO), 2.43 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 193.7, 163.9, 159.5, 144.5, 135.7, 135.4, 131.7 (2C), 131.5 (2C), 130.2, 129.8, 129.0, 128.3, 127.5 (2C), 127.2 (2C), 127.0, 126.9, 125.8, 114.4 (2C), 113.8 (2C), 94.4, 62.3, 55.5, 55.2, 36.6, 35.8, 21.6. ИК (CHCl₃): 1711, 1557, 1362, 1236, 1168, 1090, 1034 см⁻¹. Масс-спектр высокого разрешения: *m/z* рассчитано для C₃₂H₃₀N₂NaO₇S [M+Na]⁺ 609.1666, найдено 609.1662. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12cf**, 27.82 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12cf**, 69.97 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12cf** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 52.2 мг (89%), т.пл. 79-81 °С. $[\alpha]_D^{28} = +10.73$ (с 0.78, CHCl₃), 98% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12cf** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 44.0 мг (75%), т.пл. 79-81 °С. $[\alpha]_D^{28} = -9.41$ (с 0.36, CHCl₃), 95% *ee*.

1-(4-Метоксифенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(4-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)этанон (12cp). Коричневое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, δ, CDCl₃): 8.22 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 7.93-7.80 (м, 3H, Ar), 7.59 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.51-7.38 (м, 3H, Ar), 7.38-7.20 (м, 3H, Ar), 6.96 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, Ar), 6.13 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, CHAr), 4.89 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, CHNO₂), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 3.33-3.29 (м, 1H, CH_aH_bCO), 3.03-2.85 (м, 2H, CHCH₂, CH_aH_bCO), 2.48 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, δ, CDCl₃): 193.4, 164.2, 146.8, 145.2, 135.3, 134.8, 131.5, 130.3 (2C), 130.2 (2C), 129.0, 128.8, 127.7, 127.5 (2C), 127.4, 127.3 (2C), 125.9, 124.5 (2C), 114.1 (2C), 94.1, 62.3, 55.7, 36.2, 35.9, 29.8, 21.8. ИК (CHCl₃):

1711, 1363, 1236 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 624.1411, найдено 624.1399. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ср**, 19.42 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ср**, 29.57 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ср** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 34.9 мг (58%), т.пл. 120-121 °С. $[\alpha]_D^{28} = +8.60$ (с 0.43, CHCl_3), 93% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12ср** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 26.5 мг (44%), т.пл. 121-123 °С. $[\alpha]_D^{28} = -12.43$ (с 0.07, CHCl_3), 85% *ee*.

1-(4-Метоксифенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(3-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)этанон (12сr). Белое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.96-7.72 (м, 3H, Ar), 7.61 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ar), 7.42-7.10 (м, 5H, Ar), 7.02-6.73 (м, 6H, Ar), 6.12 (м, 1H, CHAr), 5.00-4.81 (м, 1H, CHNO_2), 3.88 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}$), 3.72 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 3.28-3.05 (м, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$, CHCH_2), 2.86-2.82 (м, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.42 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 193.7, 163.9, 160.0, 144.6, 141.1, 135.7, 135.3, 131.2, 130.2 (3C), 129.9 (2C), 129.0, 128.3, 127.2 (2C), 126.9, 126.6, 126.0, 118.3, 113.8 (3C), 111.8, 94.0, 62.3, 55.5, 55.1, 36.8, 35.7, 21.6. ИК (CHCl_3): 1711, 1557, 1363, 1238, 1169, 1090, 1049 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 609.1666, найдено 609.1657. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12сr**, 11.53 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12сr**, 19.22 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12сr** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 54.0 мг (92%), т.пл. 158-160 °С. $[\alpha]_D^{28} = +9.43$ (с 0.09, CHCl_3), 96% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12сr** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 49.3 мг (84%), т.пл. 159-160 °С. $[\alpha]_D^{28} = -5.74$ (с 0.28, CHCl_3), 93% *ee*.

1-(4-Метоксифенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(2-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)этанон (12сq). Желтое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.98 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.79 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.67 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.43-7.20 (м, 5H, Ar), 7.14 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 6.98-6.74 (м, 5H, Ar), 6.47 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H, CHAr), 4.99 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H, CHNO_2), 3.89 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}$), 3.61 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 3.26-3.09 (м, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$, CHCH_2), 2.90-2.75 (м, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.42 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 193.9, 163.8, 156.0, 144.3, 136.6, 135.6, 130.5, 130.2 (2C), 129.7 (2C), 129.6, 129.4, 129.1, 128.0,

127.8, 127.4 (2C), 126.3, 126.2, 126.0, 120.8, 113.8 (2C), 110.7, 92.0, 58.9, 55.5, 54.8, 37.4, 35.8, 21.6. ИК (CHCl_3): 1711, 1363, 1236, 1167, 1089, 1045 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 609.1666, найдено 609.1655. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12cq**, 14.36 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12cq**, 21.43 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12cq** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 48.7 мг (83%), т.пл. 166-167 °C. $[\alpha]_D^{28} = -49.22$ (с 0.75, CHCl_3), 89% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12cq** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 40.5 мг (69%), т.пл. 164-165 °C. $[\alpha]_D^{28} = +57.26$ (с 0.06, CHCl_3), 94% *ee*.

1-(4-Метоксифенил)-2-(1-(4-метилфенилсульфонил)-3-нитро-2-(3-

(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)этанон

(**12ct**). Желтое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl_3): 7.92-7.74 (м, 3H, Ar), 7.68-7.55 (м, 2H, Ar), 7.42-7.23 (м, 3H, Ar), 7.23-7.10 (м, 1H, Ar), 6.98-6.66 (м, 6H, Ar), 6.18-6.07 (м, 1H, CHAr), 5.02-4.90 (м, 1H, CHNO_2), 4.59 (уш.с, 1H, CH циклопент.), 3.89 (с, 3H, 3- $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$ -4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3\text{CH}$), 3.80 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}$), 3.29-3.13 (м, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$, CHCH_2), 2.90-2.74 (м, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CO}$), 2.42 (с, 3H, CH_3), 1.95-1.47 (м, 8H, 4 CH_2 циклопент.). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl_3): 193.9, 163.9, 149.7, 148.0, 144.5, 135.7, 135.6, 131.7, 131.0, 130.2 (2C), 129.8 (2C), 129.0, 128.2, 127.3 (2C), 126.7, 126.2, 126.1, 118.3, 113.8 (2C), 112.4, 112.0, 93.7, 80.2, 62.0, 56.0, 55.5, 37.2, 35.6, 32.7, 32.6, 24.0 (2C), 21.6. ИК (CHCl_3): 1711, 1557, 1362, 1236, 1169 cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 693.2241, найдено 693.2234. ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 мл/мин, 254 нм, t_R): (2*S*,3*R*,4*S*)-**12ct**, 10.03 мин; (2*R*,3*S*,4*R*)-**12ct**, 16.85 мин.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ct** получен в присутствии катализатора **XIVa**. Выход 49.6 мг (74%), т.пл. 88-90 °C. $[\alpha]_D^{28} = +19.41$ (с 0.29, CHCl_3), 98% *ee*.

(2*R*,3*S*,4*R*)-**12ct** получен в присутствии катализатора **XIVb**. Выход 52.3 мг (78%), т.пл. 89-90 °C. 97% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12ct** получен в присутствии катализатора **XIIIa**. Выход 38.9 мг (58%), т.пл. 88-90 °C. $[\alpha]_D^{28} = -13.28$ (с 0.26, CHCl_3), 95% *ee*.

(2*S*,3*R*,4*S*)-**12ct** получен в присутствии катализатора **XIIIb**. Выход 43.6 мг (65%), т.пл. 89-91 °C. 89% *ee*.

**Селективное восстановление нитро-группы рацемической формы
тетрагидрохинолина 12аа**

2-(3-Амино-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (*rac*-18) К перемешиваемому раствору *rac*-12аа (40 мг, 0.076 ммоль) в безводном MeOH (0.3 мл) последовательно добавляли NiCl $\cdot$ 6H $_2$ O (18 мг, 0.076 ммоль) и NaBH $_4$ (17 мг, 0.456 ммоль). Через 3 ч добавляли дополнительную порцию NaBH $_4$ (17 мг, 0.456 ммоль) и перемешивали еще в течение 3 ч. После окончания реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь экстрагировали CH $_2$ Cl $_2$ (3 $\times$ 20 мл) и объединенные органические фазы сушили безводным Na $_2$ SO $_4$. Растворитель упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (*n*-гексан/EtOAc, 3/1) с получением ***rac*-18** (0.027 г, 73%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, δ , CDCl $_3$): 8.05 (д, J = 8.0 Гц, 1H, Ar), 7.98 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.64 (д, J = 8.0 Гц, 3H, Ar), 7.58-7.42 (м, 4H, Ar), 7.40-7.17 (м, 5H, Ar), 7.16-7.04 (м, 2H, Ar), 6.92 (д, J = 7.5 Гц, 1H, Ar), 5.86 (дд, J = 36.6, 7.1 Гц, 1H, CHAr), 4.49 (д, J = 7.1 Гц, 1H, CH $_a$ H $_b$ CO), 3.43-3.17 (м, 2H, CHCH $_2$, CH $_a$ H $_b$ CO), 2.98 (уш.с, 1H, CHNH $_2$), 2.40 (с, 3H, CH $_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, δ , CDCl $_3$): 196.2, 144.6, 143.8, 137.5, 136.2, 135.3, 134.0, 129.6, 128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.3, 127.2, 127.2, 126.3, 125.9, 125.7, 124.2, 72.5, 62.3, 39.5, 29.8, 21.6. ИК (CHCl $_3$): 3351, 1711, 1169 см $^{-1}$. Масс-спектр высокого разрешения: m/z рассчитано для C $_{30}$ H $_{29}$ N $_2$ O $_3$ S [M+H] $^+$ 495.1737, найдено 495.1736.

5. ВЫВОДЫ

1. Установлено, что диоксид углерода и трифторметан в жидком или сверхкритическом состоянии являются перспективными реакционными средами для проведения асимметрических реакций *P*- и *N*-нуклеофилов с нитроолефинами, катализируемых бифункциональными третичными аминами (в том числе алкалоидного ряда).
2. Разработан эффективный экологичный метод синтеза оптических антиподов (до 94% *ee*) β -нитрофосфонатов различного строения – предшественников биологически активных природных и неприродных β -аминофосфоновых кислот, взаимодействием дифенилфосфита с нитроолефинами в присутствии псевдо-энантиомерных бифункциональных третичных аминов, содержащих фрагмент амида квадратной кислоты, в среде сверхкритического диоксида углерода.
3. Осуществлена эффективная асимметрическая домино-реакция в сверхкритических флюидах (CO_2 и CHF_3) – каталитический синтез ценных для фармакологии функционально замещенных хиральных тетрагидрохинолинов из *орто*-(*N*-тозиламино)халконов и нитроолефинов с исключительно высокой диастерео- (*dr* >99:1) и энантиоселективностью (до 98% *ee*).
4. Разработаны методы синтеза « CO_2 -фильных» органокатализаторов на основе хиральных третичных аминов, содержащих длинноцепочечную алкоксильную или полифторалкоксильную группу, которые, благодаря лучшей растворимости в CO_2 , способны катализировать домино-реакции в этом растворителе при значительно меньших значениях температуры и давления (75 бар, 35 °C), чем известные катализаторы (200 бар, 75 °C), делая процессы менее ресурсо- и энергозатратными при сохранении их энантиоселективности.
5. Продемонстрирована возможность использования сверхкритического диоксида углерода в качестве экстрагента для выделения продуктов асимметрических каталитических реакций и регенерации катализатора, что позволяет полностью исключить из процесса органические растворители.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nigmatov A. G., Kuchurov I. V., Siyutkin D. E., Zlotin S. G. Enantioselective addition of carbon acids to α -nitroalkenes: The first asymmetric aminocatalytic reaction in liquefied carbon dioxide // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Т. 53, №. 27. – С. 3502-3505.
2. Yoshida M., Hara N., Okuyama S. Catalytic production of urethanes from amines and alkyl halides in supercritical carbon dioxide // *Chemical Communications*. – 2000. – №. 2. – С. 151-152.
3. Parratt A. J., Adams D. J., Clifford A. A., Rayner C. M. Manipulation of the stereochemical outcome and product distribution in the Henry reaction using CO₂ pressure // *Chemical Communications*. – 2004. – №. 23. – С. 2720-2721.
4. Rose P. M., Clifford A. A., Rayner C. M. The Baylis–Hillman reaction in supercritical carbon dioxide: enhanced reaction rates, unprecedented ether formation, and a novel phase-dependent 3-component coupling // *Chemical Communications*. – 2002. – №. 9. – С. 968-969.
5. McHugh M. A., Krukonis V.J. // *Supercritical Fluid Extraction: Principles and Practice*. Second ed. / Elsevier, Butterworth-Heinemann, Boston, 1994. – С. 608.
6. Sapkale G. N., Patil S. M., Surwase U. S., Bhatbhage P. K. Supercritical Fluid Extraction: A Review // *International Journal of Chemical Sciences*. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 729-743.
7. Machado B. A. S., Pereira C. G., Nunes S. B., Padilha F. F., Umsza-Guez M. A. Supercritical Fluid Extraction Using CO₂: Main Applications and Future Perspectives // *Separation Science and Technology*. – 2013. – Т. 48, № 18. – С. 2741-2760.
8. Cummings S., Trickett K., Enick R., Eastoe J. CO₂: a wild solvent, tamed // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2011. – Т. 13, №. 4. – С. 1276-1289.
9. Fiirstner A., Koch D., Langemann K., Leitner W., Six C. Olefin Metathesis in Compressed Carbon Dioxide // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1997. – Т. 36, № 22. – С. 2466-2496.
10. Wittmann K., Wisniewski W., Mynott R., Leitner W., Kranemann C. L., Rische T., Eilbracht P., Kluwer S., Ernsting J. M., Elsevier C. J. Supercritical Carbon Dioxide as Solvent and Temporary Protecting Group for Rhodium-Catalyzed

Hydroaminomethylation // Chemistry—A European Journal. – 2001. – T. 7, №. 21. – C. 4584-4589.

11. Laserna V., Fiorani G., Whiteoak C. J., Martin E., Escudero-Adan E., Kleij A. W. Carbon Dioxide as a Protecting Group: Highly Efficient and Selective Catalytic Access to Cyclic *cis*-Diol Scaffolds // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – T. 53, №. 39. – C. 10416-10419.
12. Rayner C. M., Rose P. M., Barnes D. C. Synthetic Organic Chemistry in Supercritical Fluids // *Handbook of Green Chemistry, Volume 4: Supercritical Solvents* / Wiley-VCH, Weinheim, 2010. – C. 189-241.
13. Brookhart M., Grant B., Volpe Jr. A. F. [(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄B][H(OEt)₂]⁺: a convenient reagent for generation and stabilization of cationic, highly electrophilic organometallic complexes // *Organometallics*. – 1992. – T. 11, №. 11. – C. 3920-3922.
14. Burk M. J., Feng S., Gross M. F., Tumas W. Asymmetric catalytic hydrogenation reactions in supercritical carbon dioxide // *Journal of the American Chemical Society*. – 1995. – T. 117, №. 31. – C. 8277-8278.
15. Consan K. A., Smith R. D. Observations on the solubility of surfactants and related molecules in carbon dioxide at 50°C // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 1990. – T. 3, №. 2. – C. 51-65.
16. Adams D. J., Chen W., Hope E. G., Lange S., Stuart A. M., West A., Xiao J. Asymmetric hydrogenation with perfluoroalkylated monodentate phosphorus (III) ligands in supercritical CO₂ and CH₂Cl₂ // *Green Chemistry*. – 2003. – T. 5, №. 2. – C. 118-122.
17. Hu Y., Birdsall D. J., Stuart A. M., Hope E. G., Xiao J. Ruthenium-catalysed asymmetric hydrogenation with fluoroalkylated BINAP ligands in supercritical CO₂ // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2004. – T. 219, №. 1. – C. 57-60.
18. Francio G., Wittmann K., Leitner W. Highly efficient enantioselective catalysis in supercritical carbon dioxide using the perfluoroalkyl-substituted ligand (*R,S*)-3-H²F⁶-BINAPHOS // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2001. – T. 621, №. 1-2. – C. 130-142.

19. Burgemeister K., Francio G., Hugl H., Leitner W. Enantioselective hydrogenation of polar substrates in inverted supercritical CO₂/aqueous biphasic media // *Chemical Communications*. – 2005. – №. 48. – C. 6026-6028.
20. Burgemeister K., Francio G., Gego V. H., Greiner L., Hug, H., Leitner W. Inverted Supercritical Carbon Dioxide/Aqueous Biphasic Media for Rhodium-Catalyzed Hydrogenation Reactions // *Chemistry-A European Journal*. – 2007. – T. 13, №. 10. – C. 2798-2804.
21. Jessop P. G., Ikariya T., Noyori R. Homogeneous catalysis in supercritical fluids // *Chemical Reviews*. – 1999. – T. 99, №. 2. – C. 475-494.
22. Pigaleva M. A., Elmanovich I. V., Kononevich Y. N., Gallyamov M. O., Muzafarov A. M. A biphasic H₂O/CO₂ system as a versatile reaction medium for organic synthesis // *RSC Advances*. – 2015. – T. 5, №. 125. – C. 103573-103608.
23. Aghosseini A., Ren W., Scurto A. M. Understanding biphasic ionic liquid/CO₂ systems for homogeneous catalysis: hydroformylation // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2009. – T. 48, №. 9. – C. 4254-4265.
24. Paninho A. B., Ventura A. L., Branco L. C., Pombeiro A. J., da Silva M. F. C. G., da Ponte M. N., Mahmudov K. T., Nunes, A. V. CO₂ + ionic liquid biphasic system for reaction/product separation in the synthesis of cyclic carbonates // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2018. – T. 132. – C. 71-75.
25. Koeller K. M., Wong C. H. Enzymes for chemical synthesis // *Nature*. – 2001. – T. 409, №. 6817. – C. 232-240.
26. Nestl B. M., Hammer S. C., Nebel, B. A., Hauer B. New generation of biocatalysts for organic synthesis // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – T. 53, №. 12. – C. 3070-3095.
27. Cao C., Matsuda T. Biocatalysis in Organic Solvents, Supercritical Fluids and Ionic Liquids // *Organic Synthesis Using Biocatalysis Chapter 3* / Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2016. C. 67-97.
28. Knez Z. Enzymatic reactions in subcritical and supercritical fluids // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2018. – T. 134. – C. 133-140.
29. Pupo G., Properzi R., List B. Asymmetric Catalysis with CO₂: The Direct α -Allylation of Ketones // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – T. 55, №. 20. – C. 6099-6102.

30. Jang H. G., Kim G. R., Kim G. J. Synthesis of chiral propylene carbonate via asymmetric ring opening of racemic propylene oxide by carbon dioxide on immobilized cobalt salen catalyst // *Catalysis Today*. – 2012. – T. 185, №. 1. – C. 306-312.
31. Xiao J., Nefkens S. C., Jessop P. G., Ikariya T., Noyori R. Asymmetric hydrogenation of α , β -unsaturated carboxylic acids in supercritical carbon dioxide // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – T. 37, №. 16. – C. 2813-2816.
32. Minder B., Mallat T., Pickel K. H., Steiner K., Baiker A. Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate in supercritical fluids // *Catalysis Letters*. – 1995. – T. 34, №. 1-2. – C. 1-9.
33. Jessop P. G., Leitner W. // *Chemical Synthesis using Supercritical Fluids* / Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1999. – C. 480.
34. Jessop P. G. Asymmetric Catalysis in Supercritical Fluids // *Supercritical Fluid Technology for Drug Product Development* / Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 2004. C. 427-459.
35. Leitner W. Carbon dioxide as an environmentally benign reaction medium for chemical synthesis // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2000. – T. 14, №. 12. – C. 809-814.
36. Beckman E. J. Supercritical and near-critical CO₂ in green chemical synthesis and processing. // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2004. – T. 28, №. 2-3. – C. 121-191.
37. Chouchi D., Gourgouillon D., Courel M., Vital J., Nunes da Ponte M. The influence of phase behavior on reactions at supercritical conditions: The hydrogenation of α -pinene // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2001. – T. 40, №. 12. – C. 2551-2554.
38. Phiong H. S., Lucien F. P., Adesina A. A. Three-phase catalytic hydrogenation of α -methylstyrene in supercritical carbon dioxide // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2003. – T. 25, №. 2. – C. 155-164.
39. Xi C., Cheng H., Hao J., Cai S., Zhao F. Hydrogenation of *o*-chloronitrobenzene to *o*-chloroaniline over Pd/C in supercritical carbon dioxide // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2008. – T. 282, №. 1-2. – C. 80-84.

40. Arai M., Fujita S. I., Shirai, M. Multiphase catalytic reactions in/under dense phase CO₂ // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2009. – T. 47, №. 3. – C. 351-356.
41. Dong X., Erkey C. Enantioselective hydrogenation of tiglic acid in methanol and in dense carbon dioxide catalyzed by a ruthenium–BINAP complex substituted with OCF₃ groups // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2004. – T. 211, №. 1-2. – C. 73-81.
42. Smart N. G., Carleson T., Kast T., Clifford A. A., Burford M. D., Wai C. M. Solubility of chelating agents and metal-containing compounds in supercritical fluid carbon dioxide // *Talanta*. – 1997. - T. 44, № 2. – C. 137-150.
43. Wai C. M., Wang S., Yu J.-J. Solubility Parameters and Solubilities of Metal Dithiocarbamates in Supercritical Carbon Dioxide // *Analytical Chemistry*. – 1996. – T. 68, № 19. – C. 3516-3519.
44. Ashraf-Khorassani M., Combs M. T., Taylor L. T. Solubility of metal chelates and their extraction from an aqueous environment via supercritical CO₂ // *Talanta*. – 1997. – T. 44, №. 5. – C. 755-763.
45. Shen Z., McHugh M. A., Lott K. M., Wright M. E. Solubility of semi-fluorinated and nonfluorinated alkyl dichlorobenzoates in supercritical CO₂ // *Fluid Phase Equilibria*. – 2004. – T. 216, № 1. – C. 1-12.
46. Hamdi R. M., Bocquet J. F., Chhor K., Pommier C. Solubility and decomposition studies on metal chelates in supercritical fluids for ceramic precursor powders synthesis // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 1992. – T. 5, № 1. – C. 55-59.
47. Laintz K. E., Wai C. M., Yonker C. R., Smith R. D. Solubility of Fluorinated Metal Diethyldithiocarbamates in Supercritical Carbon Dioxide // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 1991. – T. 5, № 3. – C. 194-198.
48. Kitamura M., Tokunaga M., Ohkuma T., Noyori R. Convenient preparation of binap-ruthenium(II) complexes catalyzing asymmetric hydrogenation of functionalized ketones // *Tetrahedron Letters*. – 1991. – T. 32, №. 33. – C. 4163-4166.
49. Lange S., Brinkmann A., Trautner P., Woelk K., Bargon J., Leitner W. Mechanistic aspects of dihydrogen activation and transfer during asymmetric hydrogenation in supercritical carbon dioxide // *Chirality: The Pharmacological, Biological, and Chemical Consequences of Molecular Asymmetry*. – 2000. – T. 12, №. 5-6. – C. 450-457.

50. Leeuwen P. W. V., Kamer P. C., Claver C., Pamies O., Dieeguez, M. Phosphite-containing ligands for asymmetric catalysis // *Chemical Reviews*. – 2010. – T. 111, №. 3. – C. 2077-2118.
51. Lyubimov S. E., Tyutyunov A. A., Kalinin V. N., Said-Galiev E. E., Khokhlov A. R., Petrovskii, P. V., Davankov V. A. Carboranylphosphites—new effective ligands for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of dimethyl itaconate // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – T. 48, №. 46. – C. 8217-8219.
52. Lyubimov S. E., Kuchurov I. V., Tyutyunov A. A., Petrovskii P. V., Kalinin V. N., Zlotin S. G., Davankov V. A., Hey-Hawkins E. The use of new carboranylphosphite ligands in the asymmetric Rh-catalyzed hydrogenation // *Catalysis Communications*. – 2010. – T. 11, №. 5. – C. 419-421.
53. Lyubimov S. E., Said-Galiev E. E., Khokhlov A. R., Loim N. M., Popova L. N., Petrovskii P. V., Davankov V. A. The use of monodentate phosphites and phosphoramidites as effective ligands for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation in supercritical carbon dioxide // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2008. – T. 45, №. 1. – C. 70-73.
54. Lyubimov S. E., Davankov V. A., Said-Galiev E. E., Khokhlov A. R. Chiral phosphoramidites as inexpensive and efficient ligands for Rh-catalyzed asymmetric olefin-hydrogenation in supercritical carbon dioxide // *Catalysis Communications*. – 2008. – T. 9, №. 9. – C. 1851-1852.
55. Lyubimov S. E., Kuchurov I. V., Davankov V. A., Zlotin S. G. Synthesis of chiral amino acid derivatives in supercritical carbon dioxide using Rh-PipPhos catalyst // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2009. – T. 50, №. 2. – C. 118-120.
56. Lyubimov S. E., Olshevskaya V. A., Petrovskii P. V., Rastorguev E. A., Verbitskaya T. A., Kalinin V. N., Davankov V. A. Asymmetric hydrogenation with the use of chiral carborane amidophosphite derivatives in supercritical carbon dioxide and CH_2Cl_2 // *Russian Chemical Bulletin*. – 2010. – T. 59, №. 9. – C. 1836-1839.
57. Lyubimov S. E., Rastorguev E. A., Petrovskii, P. V., Davankov V. A. Rh-Catalyzed asymmetric hydrogenation of (Z)-ethyl 3-acetamido-2-butenate in supercritical carbon dioxide: the effect of cosolvents // *Russian Chemical Bulletin*. – 2011. – T. 60, №. 3. – C. 587.

58. Lyubimov S. E., Rastorguev E. A., Davankov V. A. Application of a new amidophosphite ligand to Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of β -dehydroamino acid derivatives in supercritical carbon dioxide: Activation effect of protic co-solvents // *Chirality*. – 2011. – T. 23, №. 8. – C. 624-627.
59. Ozolin D. V., Lyubimov S. E., Davankov V. A. Asymmetric hydrogenation of diethyl 1-phenylvinylphosphonate by metal complexes in CH_2Cl_2 and in supercritical carbon dioxide using phosphite-type ligands // *Russian Chemical Bulletin*. – 2014. – T. 63, №. 3. – C. 693-695.
60. Thomas J. C., Burich M. D., Bandeira P. T., de Oliveira A. R. M., Piovan L. Biocatalysis in continuous-flow mode: A case-study in the enzymatic kinetic resolution of secondary alcohols via acylation and deacylation reactions mediated by Novozym 435® // *Biocatalysis*. – 2017. – T. 3, №. 1. – C. 27-36.
61. Garcia-Verdugo E., Altava B., Burguete M. I., Lozano P., Luis S. V. Ionic liquids and continuous flow processes: a good marriage to design sustainable processes // *Green Chemistry*. – 2015. – T. 17, №. 5. – C. 2693-2713.
62. Francio G., Hintermair U., Leitner, W. Unlocking the potential of supported liquid phase catalysts with supercritical fluids: low temperature continuous flow catalysis with integrated product separation // *Philosophical Transactions of The Royal Society A*. – 2015. – T. 373, №. 2057. – C. 20150005.
63. Song C. E. Immobilisation of chiral catalysts: easy recycling of catalyst and improvement of catalytic efficiencies // *Annual Reports Section "C"(Physical Chemistry)*. – 2005. – T. 101. – C. 143-173.
64. Stephenson P., Licence P., Ross S. K., Poliakoff M. Continuous catalytic asymmetric hydrogenation in supercritical CO_2 // *Green Chemistry*. – 2004. – T. 6, №. 10. – C. 521-523.
65. Stephenson P., Kondor B., Licence P., Scovell K., Ross S. K., Poliakoff, M. Continuous asymmetric hydrogenation in supercritical carbon dioxide using an immobilised homogeneous catalyst // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2006. – T. 348, №. 12-13. – C. 1605-1610.
66. Kolding H., Fehrmann R., Riisager A. CO_2 Capture technologies: Current status and new directions using supported ionic liquid phase (SILP) absorbers // *Science China Chemistry*. – 2012. – T. 55, №. 8. – C. 1648-1656.

67. Hintermair U., Hofener T., Pullmann T., Francio G., Leitner W. Continuous enantioselective hydrogenation with a molecular catalyst in supported ionic liquid phase under supercritical CO₂ flow // ChemCatChem. – 2010. – T. 2, №. 2. – C. 150-154.
68. Blanchard L. A., Hancu D., Beckman E. J., Brennecke J. F Green processing using ionic liquids and CO₂ // Nature. – 1999. – T. 399, №. 6731. – C. 28-29.
69. Hintermair U., Francio G., Leitner W. A Fully Integrated Continuous-Flow System for Asymmetric Catalysis: Enantioselective Hydrogenation with Supported Ionic Liquid Phase Catalysts Using Supercritical CO₂ as the Mobile Phase // Chemistry-A European Journal. – 2013. – T. 19, №. 14. – C. 4538-4547.
70. Zhang Z., Franciò G., Leitner W. Continuous-Flow Asymmetric Hydrogenation of an Enol Ester by using Supercritical Carbon Dioxide: Ionic Liquids versus Supported Ionic Liquids as the Catalyst Matrix // ChemCatChem. – 2015. – T. 7, №. 13. – C. 1961-1965.
71. Wang S., Kienzle F. The syntheses of pharmaceutical intermediates in supercritical fluids // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 2000. – T. 39, №. 12. – C. 4487-4490.
72. Turova O. V., Kuchurov I. V., Starodubtseva E. V., Ferapontov V. A., Ikonnikov N. S., Zlotin S. G., Vinogradov M. G. Ru–BINAP-catalyzed asymmetric hydrogenation of keto esters in high pressure carbon dioxide // Mendeleev Communications. – 2012. – T. 22, №. 4. – C. 184-186.
73. Kitamura M., Ohkuma T., Takaya H., Noyori R. A practical asymmetric synthesis of carnitine. Tetrahedron Letters. – 1988. – T. 29, №. 13. – C. 1555-1556.
74. Theuerkauf J., Francio G., Leitner W. Continuous-Flow Asymmetric Hydrogenation of the β -Keto Ester Methyl Propionylacetate in Ionic Liquid–Supercritical Carbon Dioxide Biphasic Systems // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2013. – T. 355, №. 1. – C. 209-219.
75. Nugent T. C., El-Shazly M. Chiral amine synthesis—recent developments and trends for enamide reduction, reductive amination, and imine reduction // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2010. – T. 352, №. 5. – C. 753-819.

76. Fleury-Bregeot N., de la Fuente V., Castillon S., Claver C. Highlights of Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Imines // ChemCatChem. – 2010. – T. 2, №. 11. – C. 1346-1371.
77. Ferraccioli R. Asymmetric Hydrogenation Catalyzed by Bifunctional Knolker Type Complexes // Letters in Organic Chemistry. – 2017. – T. 14, №. 7. – C. 461-471.
78. Blaser H. U., Spindler F. Enantioselective catalysis for agrochemicals. The case histories of (*S*)-metolachlor, (*R*)-metalaxyl and clozylacon // Topics in Catalysis. – 1997. – T. 4, №. 3-4. – C. 275-282.
79. Togni A. Planar-Chiral Ferrocenes: Synthetic Methods and Applications // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1996. – T. 35, №. 13-14. – C. 1475-1477.
80. Andrushko N., Andrushko V. Chapter 30: Asymmetric hydrogenation of C=O and C=N bonds in stereoselective synthesis // Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products 2 Volume Set / John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2013. C. 909-960.
81. Kainz S., Brinkmann A., Leitner W., Pfaltz A. Iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of imines in supercritical carbon dioxide // Journal of the American Chemical Society. – 1999. – T. 121, №. 27. – C. 6421-6429.
82. Solinas M., Pfaltz A., Cozzi P. G., Leitner W. Enantioselective hydrogenation of imines in ionic liquid/carbon dioxide media // Journal of the American Chemical Society. – 2004. – T. 126, №. 49. – C. 16142-16147.
83. Lyubimov S. E., Rastorguev E. A., Petrovskii P. V., Kelbysheva E. S., Loim N. M., Davankov V. A. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of imines in supercritical carbon dioxide using phosphite-type ligands // Tetrahedron Letters. – 2011. – T. 52, №. 12. – C. 1395-1397.
84. Ungvary F. Application of transition metals in hydroformylation: Annual survey covering the year 2006 // Coordination Chemistry Reviews. – 2007. - T. 251, № 15-16. – C. 2087–2102.
85. Kainz S., Leitner W. Catalytic asymmetric hydroformylation in the presence of compressed carbon dioxide // Catalysis Letters. – 1998. - T. 55, № 3-4. – C. 223-225.

86. Francio G., Leitner W. Highly regio- and enantio-selective rhodium-catalysed asymmetric hydroformylation without organic solvents // Chemical Communications. – 1999. – C.1663-1664.
87. Shibahara F., Nozaki K., Hiyama T. Solvent-Free Asymmetric Olefin Hydroformylation Catalyzed by Highly Cross-Linked Polystyrene-Supported (*R,S*)-BINAPHOS–Rh(I) Complex // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – T. 125, №. 28 – C. 8555-8560.
88. Nottingham C., Benson R., Muller-Bunz H., Guiry P. J. Synthesis of Ferrocene Oxazoline N, O ligands and Their Application in Asymmetric Ethyl-and Phenylzinc Additions to Aldehydes // The Journal of Organic Chemistry. – 2015. – T. 80, №. 20. – C. 10163-10176.
89. Jessop P. G., Brown R. A., Yamakawa M., Xiao J., Ikariya T., Kitamura M., Tucker S. C., Noyori, R. Pressure-dependent enantioselectivity in the organozinc addition to aldehydes in supercritical fluids // The Journal of Supercritical Fluids. – 2002. - T. 24, № 2. – C. 161-172.
90. Talawar M. B., Sivabalan R., Mukundan T., Muthurajan H., Sikder A. K., Gandhe B. R., Rao A. S. Environmentally compatible next generation green energetic materials (GEMs) // Journal of Hazardous Materials. – 2009. – T. 161, №. 2-3. – C. 589-607.
91. Lu Z., Ma S. Metal-Catalyzed Enantioselective Allylation in Asymmetric Synthesis // Angewandte Chemie International Edition. – 2008. – T. 47, №. 2. – C. 258-297.
92. Qian J., Jiang G. Recent Advances in Pd-Catalyzed Tsuji-Trost-Type Allylic Alkylation with Allylic Alcohols // Current Catalysis. – 2017. – T. 6, №. 1. – C. 25-30.
93. Starkov P., Moore J. T., Duquette D. C., Stoltz B. M., Marek I. Enantioselective construction of acyclic quaternary carbon stereocenters: palladium-catalyzed decarboxylative allylic alkylation of fully substituted amide enolates // Journal of the American Chemical Society. – 2017. – T. 139, №. 28. – C. 9615-9620.
94. Yoshida M. Asymmetric α -Allylation of α -Substituted β -Ketoesters with Allyl Alcohols // The Journal of Organic Chemistry. – 2017. – T. 82, №. 23. – C. 12821-12826.
95. Lyubimov S. E., Kuchurov I. V., Vasilev A. A., Zlotin S. G., Davankov V. A. Asymmetric allylic alkylation in supercritical carbon dioxide using P*-chiral

- diamidophosphite ligands // *Mendeleev Communications*. – 2010. – T. 20, №. 3. – C. 143-144.
96. Bosmann A., Francio G., Janssen E., Solinas M., Leitner W., Wasserscheid P. Activation, Tuning, and Immobilization of Homogeneous Catalysts in an Ionic Liquid/Compressed CO₂ Continuous-Flow System // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2001. – T. 40, №. 14. – C. 2697-2699.
97. Rodriguez L. I., Rossell O., Seco M., Orejon, A., Masdeu-Bulto A. M. Palladocarbosilane dendrimers as catalysts for the asymmetric hydrovinylation of styrene in supercritical carbon dioxide // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2008. – T. 693, №. 10. – C. 1857-1860.
98. Rodriguez L. I., Rossell O., Seco M., Orejon, A., Masdeu-Bulto A. M. Palladocarbosilane dendrons in supercritical carbon dioxide. Catalytic behaviour in the asymmetric hydrovinylation of styrene // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2011. – T. 55, №. 3. – C. 1023-1026.
99. Van Eldik R., Klärner F.-G. // *High Pressure Chemistry: Synthetic, Mechanistic, and Supercritical Applications* / Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, 2002. – C. 458.
100. Fukuzawa S. I., Matsuzawa H., Metoki K. Scandium (III) triflate/isopropyl-pybox complex as an efficient catalyst for asymmetric Diels-Alder reaction // *Synlett*. – 2001. – №. 5. – C. 709-711.
101. Wynne D. C., Olmstead M. M., Jessop P. G. Supercritical and Liquid Solvent Effects on the Enantioselectivity of Asymmetric Cyclopropanation with Tetrakis [1-[(4-*tert*-butylphenyl)-sulfonyl]-(2*S*)-pyrrolidinecarboxylate]dirhodium (II) // *Journal of the American Chemical Society*. – 2000. – T. 122, №. 32. – C. 7638-7647.
102. Burguete M. I., Cornejo A., Garcia-Verdugo E., Gil M. J., Luis S. V., Mayoral J. A., Martinez-Merino V., Sokolova M. Pybox monolithic miniflow reactors for continuous asymmetric cyclopropanation reaction under conventional and supercritical conditions // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – T. 72, №. 12. – C. 4344-4350.
103. Burguete M. I., Cornejo A., Garcia-Verdugo E., Garcia, J., Gil M. J., Luis S. V., Martinez-Merino V., Mayoral J. A., Sokolova M. Bisoxazoline-functionalised enantioselective monolithic mini-flow-reactors: development of efficient processes

- from batch to flow conditions // *Green Chemistry*. – 2007. – T. 9, №. 10. – C. 1091-1096.
104. Aranda C., Cornejo A., Fraile J. M., Garcia-Verdugo E., Gil M. J., Luis S. V., Mayoral J. A., Martinez-Merino V., Ochoa, Z. Efficient enhancement of copper-pyridineoxazoline catalysts through immobilization and process design // *Green Chemistry*. – 2011. – T. 13, №. 4. – C. 983-990.
 105. Castano B., Gallo E., Cole-Hamilton D. J., Dal Santo V., Psaro, R., Caselli A. Continuous flow asymmetric cyclopropanation reactions using Cu(I) complexes of Pc-L* ligands supported on silica as catalysts with carbon dioxide as a carrier // *Green Chemistry*. – 2014. – T. 16, №. 6. – C. 3202-3209.
 106. Bohm C., Reiser O. Enantioselective synthesis of (–)-roccellaric acid // *Organic Letters*. – 2001. – T. 3, №. 9. – C. 1315-1318.
 107. Mikami K., Matsukawa S., Kayaki Y., Ikariya T. Asymmetric Mukaiyama aldol reaction of a ketene silyl acetal of thioester catalyzed by a binaphthol–titanium complex in supercritical fluorooform // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – T. 41, №. 12. – C. 1931-1934.
 108. Liu L., Liu Z. T., Liu Z. W., Xue D. L-Proline catalyzed aldol reactions between acetone and aldehydes in supercritical fluids: An environmentally friendly reaction procedure // *Science China Chemistry*. – 2010. – T. 53, №. 7. – C. 1586-1591.
 109. Cassaro R. F., de Oliveira L. C., Gariani R. A., do Nascimento C. A. O., Bazito R. C. Proline derivatives as organocatalysts for the aldol reaction in conventional and non-conventional reaction media // *Green Processing and Synthesis*. – 2013. – T. 2. – C. 43-50.
 110. Qin L., Zhang L., Jin Q., Zhang J., Han B., Liu M. Supramolecular Assemblies of Amphiphilic L-Proline Regulated by Compressed CO₂ as a Recyclable Organocatalyst for the Asymmetric Aldol Reaction // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – T. 52, №. 30. – C. 7761-7765.
 111. Gao C. J., Shin W. S., Han J. M., Han D. Y., Adharvana C., Kim H. D., Ahn K. HA green protocol for asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by carbon dioxide soluble chiral salen-Mn (III) complexes in supercritical CO₂ // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 2009. – T. 30, №. 3. – C. 541-542.

112. Erdem O., Guzel B. Synthesis of new perfluorinated binaphthyl Mn(III) complexes and epoxidation of styrene in supercritical carbon dioxide // The Journal of Supercritical Fluids. – 2014. – T. 85 – C. 6-10.
113. Teoh E., Jackson W. R., Robinson A. J. Cyclic α -amino acids via enantioselective metal-catalyzed cascade reactions of dienamides in supercritical carbon dioxide // Australian Journal of Chemistry. – 2005. – T. 58, № 1. – C. 63-65.
114. Li Z., Chen J.-G., Song L.-P., Liu Z.-W., Xue D., Liu Z.-T. Highly enantioselective catalytic domino reaction: Synthesis of (*R*)-2-phenyl-2*H*-thiochromene-3-carbaldehyde in supercritical carbon dioxide // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2013. – T. 49, № 12. – C. 1854-1856.
115. Okino T., Hoashi Y., Takemoto Y. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – T. 125, № 42. – C. 12672–12673.
116. Okino T., Hoashi Y., Furukawa T., Xu X., Takemoto Y. Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea // Journal of the American Chemical Society. – 2005. – T. 127, № 1. – C. 119-125.
117. Noyori R. Pursuing practical elegance in chemical synthesis // Chemical Communications. – 2005. – № 14. – C. 1807-1811.
118. Olpe H. R., Demieville H., Baltzer V., Bencze W. L., Koella W. P., Wolf P., Haas H. L. The biological activity of d-baclofen (Lipresal®) // European Journal of Pharmacology. – 1978. – T. 52, № 1. – C. 133-136.
119. Medina I. Determination of diffusion coefficients for supercritical fluids // Journal of Chromatography A. – 2012. – T. 1250. – C. 124-140.
120. Zabalo M. S., Vasquez V. R., Macedo E. A. Viscosity of pure supercritical fluids // The Journal of Supercritical Fluids. – 2005. – T. 36, № 2. – C. 106-117.
121. Chandler K., Culp C. W., Lamb D. R., Liotta C. L., Eckert C. A. Phase-Transfer Catalysis in Supercritical Carbon Dioxide: Kinetic and Mechanistic Investigations of Cyanide Displacement on Benzyl Chloride // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 1998. – T. 37, № 8. – C. 3252-3259.

122. Loris A., Perosa A., Selva M., Tundo P. Nucleophilic Displacements in Supercritical Carbon Dioxide under Phase-Transfer Catalysis Conditions. 2. Effect of Pressure and Kinetics // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – T. 68, № 10. – C. 4046-4051.
123. Malerich J. P., Hagihara K., Rawal V. H. Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – T. 130, № 44. – C. 14416-14417.
124. Palacios F., Alonso C., Santos J. M. Synthesis of β -Aminophosphonates and – Phosphinates // *Chemical Reviews*. – 2005. – T. 105, № 3. – C. 899-932.
125. Ordonez M., Rojas-Cabrera H., Cativiela C. An overview of stereoselective synthesis of α -aminophosphonic acids and derivatives // *Tetrahedron*. – 2009. – T. 65, № 1. – C. 17-49.
126. Zhu Y., Malerich J. P., Rawal V. H. Squaramide-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Diphenyl Phosphite to Nitroalkenes // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2010. – T. 49, № 1. – C. 153-156.
127. 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.
128. Siau W.-Y., Wang J. Asymmetric organocatalytic reactions by bifunctional amine-thioureas // *Catalysis Science & Technology*– 2011. – T. 1, № 8. – C. 1298-1310.
129. Aleman J., Parra A., Jiang H., Jorgensen K. A. Squaramides: Bridging from Molecular Recognition to Bifunctional Organocatalysis // *Chemistry – A European Journal*. – 2011. – T. 17, № 25. – C. 6890-6899.
130. Yu X., Wang W. Hydrogen-Bond-Mediated Asymmetric Catalysis // *Chemistry An Asian Journal*. – 2008. – T. 3, № 3. – C. 516-532.
131. Smith C. J., Tsang M. W. S., Holmes A. B., Danheiser R. L., Tester J. W. Palladium catalysed aryl amination reactions in supercritical carbon dioxide // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2005. – T. 3, № 20. – C. 3767-3781.
132. Lozano P., Diego T., Gmouh S., Vaultier M., Iborra J. L. Criteria to Design Green Enzymatic Processes in Ionic Liquid/Supercritical Carbon Dioxide Systems // *Biotechnology Progress*. – 2004. – T. 20, № 3. – C. 661-669.

133. Teoh W. H., Mammucari R., Foster N. R. Solubility of organometallic complexes in supercritical carbon dioxide: A review // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2013. – T. 724. – C. 102-116.
134. Romero Diaz M. D., Gomez J. M., Diaz-Suelto B. Enzymatic synthesis of short-chain esters in *n*-hexane and supercritical carbon dioxide: Effect of the acid chain length // *Engineering in Life Sciences*. – 2010. – T. 10, №. 2. – C. 171-176.
135. Alcaine A., Marques-Lopez E., Merino P., Tejero T., Herrera R. P. Thiourea catalyzed organocatalytic enantioselective Michael addition of diphenyl phosphite to nitroalkenes // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2011. – T. 9, №. 8. – C. 2777-2783.
136. Edwards P. R., Hiscock J. R., Gale P. A., Light M. E. Carbamate complexation by urea-based receptors: studies in solution and the solid state // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2010. – T. 8, №. 1. – C. 100-106.
137. Renault B., Cloutet E., Cramail H., Tassaing T., Besnard M. On the Perturbation of the Intramolecular H-Bond in Diols by Supercritical CO₂: A Theoretical and Spectroscopic Study // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2007. – T. 111, №. 20. – C. 4181-4187.
138. Reverchon E., De Marco I. Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2006. – T. 38, №. 2. – C. 146-166.
139. Pereira C. G., Meireles M. A. A. Supercritical Fluid Extraction of Bioactive Compounds: Fundamentals, Applications and Economic Perspectives // *Food and Bioprocess Technology*. – 2010. – T. 3, №. 3. – C. 340-372.
140. Bhusnure O. G., Gholve S. B., Giram P. S., Borsure V. S., Jadhav P. P., Satpute V. V., Sangshetti J. N. Importance of Supercritical Fluid Extraction Techniques in Pharmaceutical Industry: A Review // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. – 2015. – T. 5, №. 12. – C. 3785-3801.
141. Akalın M. K., Tekin K., Karagoz S. Supercritical fluid extraction of biofuels from biomass // *Environmental Chemistry Letters*. – 2017. – T. 15, №. 1. – C. 29-41.
142. Pourmortazavi S. M., Hajimirsadeghi S. S. Supercritical fluid extraction in plant essential and volatile oil analysis // *Journal of Chromatography A*. – 2007. – T. 1163, №. 1-2. – C. 2-24.

143. Waseem R., Low K. H. Advanced analytical techniques for the extraction and characterization of plant-derived essential oils by gas chromatography with mass spectrometry // *Journal of Separation Science*. – 2015. – T. 38, №. 3. – C. 483-501.
144. Sheldon R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – T. 41, №. 4. – C. 1437-1451.
145. Volla C. M. R., Atodiresei I., Rueping M. Catalytic C–C Bond-Forming Multi-Component Cascade or Domino Reactions: Pushing the Boundaries of Complexity in Asymmetric Organocatalysis // *Chemical Reviews*. – 2014. – T. 114, №. 4. – C. 2390-2431.
146. Pellissier H. // *Asymmetric Domino Reactions* / RSC: Cambridge, UK, 2013. - C. 502.
147. Alba A.-N., Companyo X., Viciano M., Rios R. Organocatalytic Domino Reactions // *Current Organic Chemistry*. – 2009. – T. 13, №. 14. – C. 1432-1474.
148. Yang W., He H.-X., Gao Y., Du D.-M. Organocatalytic Enantioselective Cascade Aza-Michael/Michael Addition for the Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydroquinolines and Tetrahydrochromanoquinolines // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013. – T. 355, №. 18. – C. 3670-3678.
149. Kim S., Kang K.-T., Kim S.-G. Asymmetric domino aza-Michael–Michael reaction of *o*-*N*-protected aminophenyl α,β -unsaturated ketones: construction of chiral functionalized tetrahydroquinolines // *Tetrahedron*. – 2014. – T. 70, № 34. – C. 5114-5121.
150. Jacquemond-Collet I., Hannedouche S., Fabre N., Fouraste I., Moulis C. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis* // *Phytochemistry*. – 1999. – T. 51, №. 8. – C. 1167-1169.
151. Jacquemond-Collet I., Benoit-Vical F., Mustofa, Valentin A., Stanislas E., Mallie M., Fouraste I. Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Galipinine and other Tetrahydroquinolines from *Galipea officinalis* // *Planta Medica*. – 2002. – T. 68, №. 1. – C. 68-69.
152. Witherup K. M., Ransom R. W., Graham A. C., Bernard A. M., Salvatore M. J., Lumma W. C., Anderson P. S., Pitzenberger S. M., Varga S. L. Martinelline and Martinellic Acid, Novel G-Protein Linked Receptor Antagonists from the Tropical

- Plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae) // Journal of the American Chemical Society. – 1995. – T. 117, №. 25. – C. 6682-6685.
153. Pullmann T., Engendahl B., Zhang Z., Holscher M., Zanotti-Gerosa A., Dyke A., Francio G., Leitner W. Quinaphos and Dihydro-Quinaphos Phosphine–Phosphoramidite Ligands for Asymmetric Hydrogenation // Chemistry - A European Journal. – 2010. – T. 16, №. 25. – C. 7517-7526.
 154. Maltsev O. V., Beletskaya I. P., Zlotin S. G. Organocatalytic Michael and Friedel–Crafts reactions in enantioselective synthesis of biologically active compounds // Russian Chemical Reviews. – 2011. – T. 80, №. 11. – C. 1067-1113.
 155. Li L., Fang Z., Fang J., Zhou J., Xiang Y. D-Fructose-derived β -amino alcohol catalyzed direct asymmetric aldol reaction in the presence of *p*-nitrophenol // RSC Advances. – 2013. – T. 3, №. 43. – C. 21084-21091.
 156. Burugupalli S., Qiao Y., Headley A. D. Highly enantioselective organocatalysis of the Michael addition of benzyloxyacetaldehyde to nitroolefins // Tetrahedron: Asymmetry. – 2017. – T. 28, №. 11. – C. 1608-1611.
 157. Электронный ресурс NIST ChemistryWebBook
<http://webbook.672nist.gov/chemistry/fluid>
 158. Matsuda T., Harada T, Nakamura K. Organic synthesis using enzymes in supercritical carbon dioxide // Green Chemistry. – 2004. – T. 6, № 9. – C.440-444.
 159. Wimmer Z., Zarevucka M. A Review on the Effects of Supercritical Carbon Dioxide on Enzyme Activity // International Journal of Molecular Sciences. – 2010. – T. 11, № 1. – C.233-253.
 160. Klaui W., Bongards J., Reib G. J. Novel Nickel(II) Complexes for the Catalytic Copolymerization of Ethylene and Carbon Monoxide: Polyketone Synthesis in Supercritical Carbon Dioxide // Angewandte Chemie International Edition. – 2000. – T. 39, № 21. – C.3894-3896.
 161. Aschenbrenner O., Kemper S., Dahmen N., Schaber K., Dinjus E. Solubility of β -diketonates, cyclopentadienyls, and cyclooctadiene complexes with various metals in supercritical carbon dioxide // The Journal of Supercritical Fluids. – 2007. - T. 41, № 2. – C. 179-186.
 162. Andersen W. C., Sievers R. E., Lagalante A. F., Bruno T. J. Solubilities of Cerium(IV), Terbium(III), and Iron(III) β -Diketonates in Supercritical Carbon

- Dioxide // Journal of Chemical & Engineering Data. – 2001. - T. 46, № 5. – C. 1045-1049.
163. Haruki M., Kobayashi F., Okamoto M., Kihara S.-I., Takishima S. Solubility of β -diketonate complexes for cobalt(III) and chromium(III) in supercritical carbon dioxide // Fluid Phase Equilibria. - 2010. - T. 297, № 2. – C. 155-161.
 164. He J., Lion U., Sattler I., Gollmick F. A., Grabley S., Cai J., Meiners M., Schünke H., Schaumann K., Dechert U., Krohn M. Diastereomeric Quinolinone Alkaloids from the Marine-Derived Fungus *Penicillium janczewskii* // Journal of Natural Products. – 2005. – T. 68, №. 9. – C. 1397-1399.
 165. Kusano M., Koshino H., Uzawa J., Fujioka S., Kawano T., Kimura, Y. Nematicidal alkaloids and related compounds produced by the fungus *Penicillium* cf. *simplicissimum* // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. – 2000. – T. 64, №. 12. – C. 2559-2568.
 166. Beusker P. H., De Groot F. M. H., Tietze L. F., Major F., Joosten J. A. F., Spijker H. J. Water-Soluble CC-1065 Analogs and Their Conjugates // US Patent US 2009/318668 A1. 2009.
 167. Amarasinghe N. R., Turner P., Todd M. H. The First Catalytic, Enantioselective Aza-Henry Reaction of an Unactivated Cyclic Imine // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2012. – T. 354, № 16. – C. 2954-2958.
 168. Li L., Wang F., Wu Y., Davidson G., Levkin P. A. Combinatorial Synthesis and High-Throughput Screening of Alkyl Amines for Nonviral Gene Delivery // Bioconjugate Chemistry. – 2013. – T. 24, № 9. – C. 1543-1551.
 169. Vakulya B., Varga S., Csampai A., Soos T. Highly Enantioselective Conjugate Addition of Nitromethane to Chalcones Using Bifunctional Cinchona Organocatalysts // Organic Letters. – 2005. – T. 7, № 10. – C. 1967-1969.
 170. Solovyeva V. A., Vu K. B., Merican Z., Sougrat R., Rodionov V. O. One-Pot Synthesis of Au@SiO₂ Catalysts: A Click Chemistry Approach // ACS Combinatorial Science. – 2014. – T. 16, № 10. – C. 513-517.
 171. Yang W., Du D.-M. Highly Enantioselective Michael Addition of Nitroalkanes to Chalcones Using Chiral Squaramides as Hydrogen Bonding Organocatalysts // Organic Letters. – 2010. – T. 12, № 23. – C. 5450-5453.

172. Morana F., Basso A., Bella M., Riva R., Banfi L. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of β -Aryl- β -isocyano Esters // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2012. – T. 354, № 11-12. – C. 2199-2210.
173. Lopchuk J. M., Hughes R. P., Gribble G. W. What Controls Regiochemistry in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Münchnones with Nitrostyrenes? // *Organic Letters*. – 2013. – T. 15, № 20. – C. 5218-5221.
174. Bock M. G., Gaul C., Gummadi V. R., Moebitz H., Sengupta S. 17 α -Hydroxylase/C_{17,20}-Lyase Inhibitors // WO Patent WO2012/035078 A1. 2012.
175. Sabbatini P., Wellendorph P., Hog S., Pedersen M. H. F., Brauner-Osborne H., Martiny L., Frolund B., Clausen R. P. Design, Synthesis, and in Vitro Pharmacology of New Radiolabeled γ -Hydroxybutyric Acid Analogues Including Photolabile Analogues with Irreversible Binding to the High-Affinity γ -Hydroxybutyric Acid Binding Sites // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – T. 53, № 17. – C. 6506-6510.
176. Rohlmann R., Daniliuc C.-G., Mancheno O. G. Highly enantioselective synthesis of chiral 7-ring O- and N-heterocycles by a one-pot nitro-Michael–cyclization tandem reaction // *Chemical Communications*. – 2013. – T. 49, № 99. – C. 11665-11667.
177. Branch S. J., Jones B. Kinetics and mechanism of aromatic halogenation by hypohalous acids. Part II. Directive effects of substituents in the bromination of aromatic ethers by hypobromous acid // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1955. – C. 2921-2926.
178. Nodzu R., Watanabe H., Kuwata S., Nagaishi C., Teramatsu T. Chemotherapy of tuberculosis. IV. Syntheses of m- and paminophenol alkyl ethers and their bacteriostatic actions on *Mycobacterium tuberculosis* // *Yakugaku Zasshi*. – 1954. – T. 74. – C. 872–875.
179. Su Q., Zhao Z.-J., Xu F., Lou P.-C., Zhang K., Xie D.-X., Shi L., Cai Q.-Y., Peng Z.-H., An D.-L. One-Pot Preparation of Arylethynyl Sulfides and Bis(arylethynyl) Sulfides // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – № 8. – C. 1551-1557.
180. Belmessieri D., Morrill L. C., Simal C., Slawin A. M. Z., Smith A. D. Organocatalytic Functionalization of Carboxylic Acids: Isothiourea-Catalyzed Asymmetric Intra- and Intermolecular Michael Addition–Lactonizations // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – T. 133, № 8. – C. 2714-2720.

181. Karami K., Salah M. M. Oxygen-versus carbon-coordination of the alpha-stabilized phosphorus ylide $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{H})\text{R}$ in palladacycles bearing secondary amines // *Transition Metal Chemistry*. – 2011. – T. 36, № 4. – C. 363-367.
182. Terada M., Ikehara T., Ube H. Enantioselective 1,4-Addition Reactions of Diphenyl Phosphite to Nitroalkenes Catalyzed by an Axially Chiral Guanidine // *Journal of the American Chemical Society*. – 2007. – T. 129, № 46. – C. 14112-14113.
183. Jiang Z., Zhang Y., Ye W., Tan C.-H. P–C Bond formation via direct and three-component conjugate addition catalyzed by 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – T. 48, № 1. – C. 51-54.