

Суханова Анна Андреевна

«Асимметрический синтез производных изопреноидных кислот с помощью хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

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

Тел.:(499) 137-13-79

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

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института
<http://zioc.ru/education/dissertations/d-00222201/2018/syhanova-anna>

24 июля 2018 года

Дата приема к защите

26 июля 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru

26 июля 2018 года

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

На правах рукописи



Суханова Анна Андреевна

**Асимметрический синтез производных изопреноидных кислот с помощью
хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2018

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

Научный руководитель: **Злотин Сергей Григорьевич**
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза ИОХ РАН

Официальные оппоненты: **Малеев Виктор Иванович**
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией асимметрического катализа Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук

Кудрявцев Константин Викторович
доктор химических наук, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение профессионального образования «Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева».

Защита диссертации состоится «31» октября 2018 г. в 12³⁰ ч. на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук

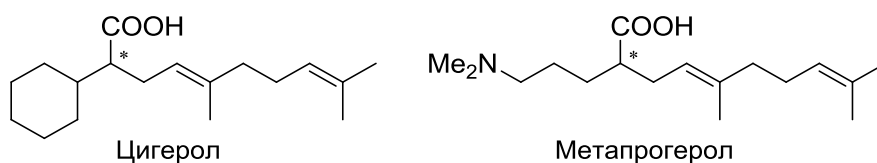
 А. Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Производные карбоновых кислот, содержащие в своем составе углеводородные цепи, построенные из родственных изопрену фрагментов C_5 , часто проявляют полезные виды биологической активности. В ряду ациклических изопреноидных кислот синтезированы вещества, обладающие свойствами феромонов насекомых, инсектициды, соединения, характеризующиеся ранозаживляющей, антиязвенной, противоопухолевой и рядом других типов фармакологической активности. Лекарственные препараты на основе синтетических изопреноидов, как правило, сочетают ценные лечебные свойства с отсутствием вредных побочных эффектов, что, по-видимому, объясняется структурным сходством этих соединений с природными веществами, в частности, с витаминами групп А, Е и К.

Являясь аналогами природных соединений, некоторые синтетические изопреноиды, в том числе производные геранилуксусной кислоты цигерол и метапрогерол, обладают ранозаживляющим и антибактериальным действием и применяются для лечения травматических и ожоговых повреждений тканей и острого инфаркта миокарда. Кроме того, недавно было обнаружено, что метапрогерол или его аналоги ускоряют регенерацию тканей и лечение травм различных органов с помощью инъекций мезенхимальных стволовых клеток (клеточная терапия).



Однако цигерол и метапрогерол, несмотря на то, что они хиральны, получают и используют в виде рацематов. Поскольку известны примеры различной биологической активности энантиомеров лекарственных препаратов, актуальной является задача получения энантиоочищенных форм указанных соединений и отдельное изучение их биологических свойств. Проблема осложняется тем, что содержащие протяженные изопреноидные углеводородные цепи соли геранилуксусных кислот с хиральными аминами, как правило, представляют собой маслообразные вещества и их разделение на диастереомеры с помощью кристаллизации невозможно. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенных α,α -диалкилзамещенных производных уксусной кислоты,

содержащих геранильную или пренильную группу, трудно реализовать с помощью весьма эффективного в других случаях метода энантиоселективного каталитического гидрирования соответствующих производных акриловой кислоты. Этот метод обычно не отличается высокой хемоселективностью и не позволяет сохранить другие, присутствующие в молекуле, кратные связи.

В качестве возможных путей получения энантиомерно обогащенных препаратов цигерол и метапрогерол и их аналогов, мы решили применить другие химические способы формирования хиральности в α -положении к карбоксильной группе, такие как стереоселективное α -алкилирование производных карбоновых кислот, кинетическое разделение рацемических карбоновых кислот на энантиомеры, а также хроматографическое разделение диастереомерных продуктов взаимодействия рацемических кислот с вспомогательными хиральными реагентами. Кроме того, весьма перспективным представляется подход, включающий предварительное создание стереогенного центра в β -положении к сложноэфирной группе с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля и последующие реакции диастереоселективного α -алкилирования. Энантиомеры медицинских препаратов цигерол и метапрогерол и их близких структурных аналогов ранее не были известны.

Цель работы

1. Разработка методов разделения ранозаживляющего препарата цигерол на энантиомеры путем введения в его состав хиральных вспомогательных групп.
2. Разработка методов синтеза энантиомерно обогащенных аналогов метапрогерола с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля.

Научная новизна

Впервые получены геометрически однородные (*S*)- и (*R*)-энантиомеры 2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты (цигерола), в которых интернальная двойная связь в изопреноидной группе имеет *E*- или *Z*-конфигурацию, и определена их абсолютная конфигурация.

Осуществлен энантиоселективный синтез неизвестных ранее циклических аналогов метапрогерола – производных пирролидин-2-она, содержащих изопреноидные группы в положениях 1 и/или 3 пирролидинового кольца, ключевой стадией которого является асимметрическое присоединение эфиров малоновой кислоты к

α -нитроолефинам, катализируемое хиральным третичным амином, содержащим фрагмент 1,2-диаминоциклогексана и тиомочевинную группу.

Практическая ценность работы

Разработанные методики разделения цигерола на энантиомеры и асимметрического синтеза аналогов метапрогерола можно использовать для их получения в количествах, необходимых для детального изучения фармакологических свойств энантиомеров. Кроме того, эти методы могут быть полезны для получения других энантиомерно чистых карбоновых кислот изопреноидного ряда, в том числе аналогов природных соединений и хиральных биологически активных веществ.

Апробация работы

Результаты работы докладывались на Российских и международных конференциях. В их числе: Международная конференция «Molecular Complexity in Modern Chemistry» (Москва, 2014), IV Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2015), Всероссийская молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в Web of Science. Полученные результаты доложены на 3-х научных конференциях.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 134 страницах печатного текста и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов и списка использованной литературы и включает 6 рисунков, 72 схемы, 3 таблицы, 189 библиографических ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. Кинетическое разделение рацемической (*E,Z*)-5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты (*E/Z* ~3:1) с помощью (*S*)- и (*R*)-энантимеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола (BINOL)

(*E,Z*)-5,9-Диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновая кислота (**1**) является активным компонентом ранозаживляющего препарата, разработанного в середине прошлого века в ИОХ АН СССР (ныне ИОХ РАН) и выпускавшегося фармацевтической промышленностью в виде рацемата под торговой маркой «Цигерол». Основным сырьем для препарата являлся природный линалоол, из которого получали смесь геранил- и нерилхлоридов, различающихся конфигурацией двойной связи в положении 2 изопреноидной цепи. Последующий синтез через малоновые эфиры **3** давал *rac*-**1** (цигерол), представляющий собой смесь рацемических *E,Z* изомеров (*E/Z* ~ 3:1). Ключевой стадией здесь является алкилирование циклогексилмалоната **2**. Ранее эту реакцию вели в системах Na-толуол, NaN-ДМФА или NaOEt-EtOH с выходами до 65%. Мы модифицировали методику синтеза *rac*-**1**, проведя алкилирование в условиях межфазного катализа в системе КОН-ДМФА-ТЭБА-Cl (хлорид триэтилбензил-аммония), в результате чего выход **3** удалось поднять до 86% в расчете на вступивший в реакцию циклогексилмалонат **2**. Последующие стадии щелочного гидролиза и термического декарбоксилирования (150°C) проводили в одном реакторе без очистки промежуточной дикислоты, что значительно упростило методику (Схема 1).

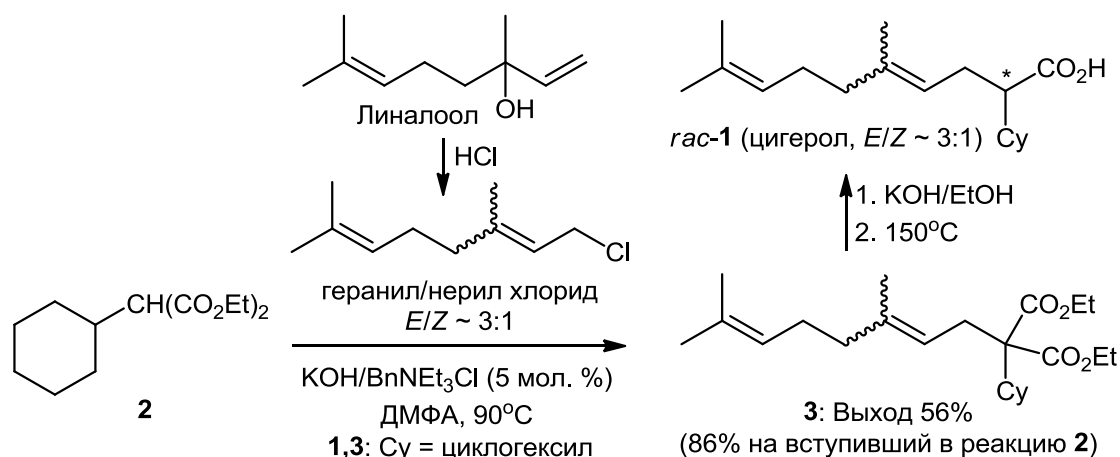


Схема 1

В качестве одного из подходов для разделения полученного рацемического цигерола на энантиомеры мы применили метод кинетического разделения, полагая, что скорость взаимодействия энантиомеров *rac-1* с хиральным реагентом может быть различной. В качестве вспомогательного хирального агента был выбран 1,1'-бинафтил-2,2'-диол (BINOL), так как мы ожидали, что значительный объем бинафтильного фрагмента улучшит диастереоселективность реакции этерификации *rac-1*. Реакции этерификации хиральными спиртами широко используют для десимметризации циклических ангидридов *мезо*-дикарбоновых кислот. Однако, примеры кинетического разделения таким путем монокарбоновых кислот в основном ограничиваются реакциями с участием α -арилзамещенных карбоновых кислот.

Мы провели реакции этерификации геометрически неоднородного *rac-1* (*E/Z* ~ 3:1) под действием рацемического спирта BINOL, а также под действием его (*S*)- или (*R*)-энантиомеров в присутствии ДЦК (дициклогексилкарбодиимид) и ДМАП (диметиламинопиридин). Оказалось, что даже при использовании двух эквивалентов кислоты, в реакции участвует лишь одна из присутствующих в молекуле BINOL гидроксильных групп, давая моноэфир **4**, содержащий стереоцентр в α -положении к сложноэфирной группе. В отличие от реакции с участием рацемического спирта BINOL, в соответствующих реакциях (*S*)- и (*R*)-энантиомеров BINOL преимущественно образовывался один из двух возможных диастереомеров, то есть происходило кинетическое разделение. При этом в эфире **4'**, полученном из (*S*)-BINOL, соотношение диастереомеров составило 10:90, а в эфире **4''**, полученном из (*R*)-BINOL, – 87:13 (данные ВЭЖХ) (Схема 2).

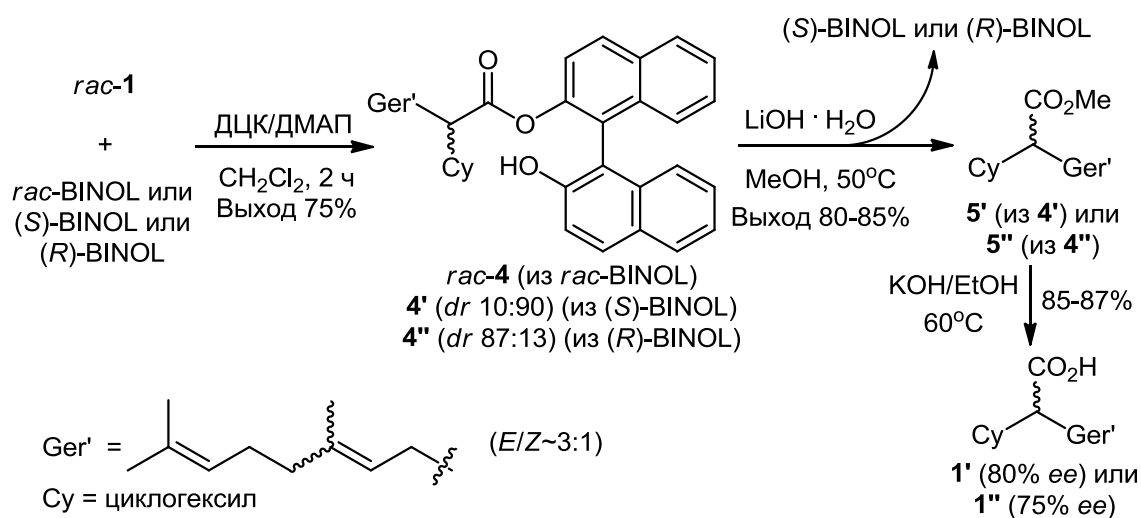


Схема 2

Дальнейшая синтетическая последовательность, включающая переэтерификацию эфиров **4'** и **4''** под действием LiOH в метаноле и последующий гидролиз метиловых эфиров **5'** и **5''**, привела к обогащенным цигеролам (*E/Z* ~ 3:1) **1'** и **1''** с энантиомерной чистотой 80% и 75% *ee* соответственно. К сожалению, неоднородность геометрического состава полученных соединений (присутствие *E* и *Z*-изомеров) не позволяет оценить с их помощью влияние пространственного строения изомеров цигерола на их фармакологические свойства. Кроме того, она существенно затрудняет определение абсолютной конфигурации стереоцентра в полученных обогащенных изопреноидных кислотах **1'** и **1''**.

II. Синтез *E*- и *Z*-изомеров 5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты и их разделение на энантиомеры с помощью (*R*)-(BINOL)

Для получения конфигурационно чистых *E*- и *Z*-изомеров 5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты мы решили использовать в качестве алкилирующих агентов галоидпроизводные гераниола и нерола со строго фиксированной конфигурацией двойной связи. Кроме того, мы модифицировали методику синтеза кислоты **1** таким образом, чтобы исключить проводимую в жестких условиях (150°C) стадию термического декарбоксилирования, которая могла привести к *E/Z* изомеризации двойной связи в изопреноидной цепи. В качестве исходного субстрата был выбран этиловый эфир циклогексилуксусной кислоты **6**. Алкилирование последнего геранил- или нерилхлоридом с применением диизопропиламида лития (ЛДА) при -78°C дало *E*- и *Z*-изомеры **7a** и **7b**, которые с помощью щелочного гидролиза были превращены в соответствующие рацемические кислоты *rac*-**1a** и *rac*-**1b** (Схема 3). Привносимая алкилирующими агентами *E*- и *Z*-конфигурация двойной связи в изопреноидной цепи сохраняется в продуктах *rac*-**1a** и *rac*-**1b**, что подтверждается их спектрами ЯМР на атомах углерода, в которых положение сигналов C⁶ (39.9 ppm (**1a**) и 32.0 ppm (**1b**)) и C^{Me} (16.0 (**1a**) и 23.5 (**1b**)) хорошо коррелирует с соответствующими данными для геранилхлорида (δ_{C^6} 39.5, δ_{Me} 16.1) и нерилхлорида (δ_{C^6} 31.9, δ_{Me} 23.4).

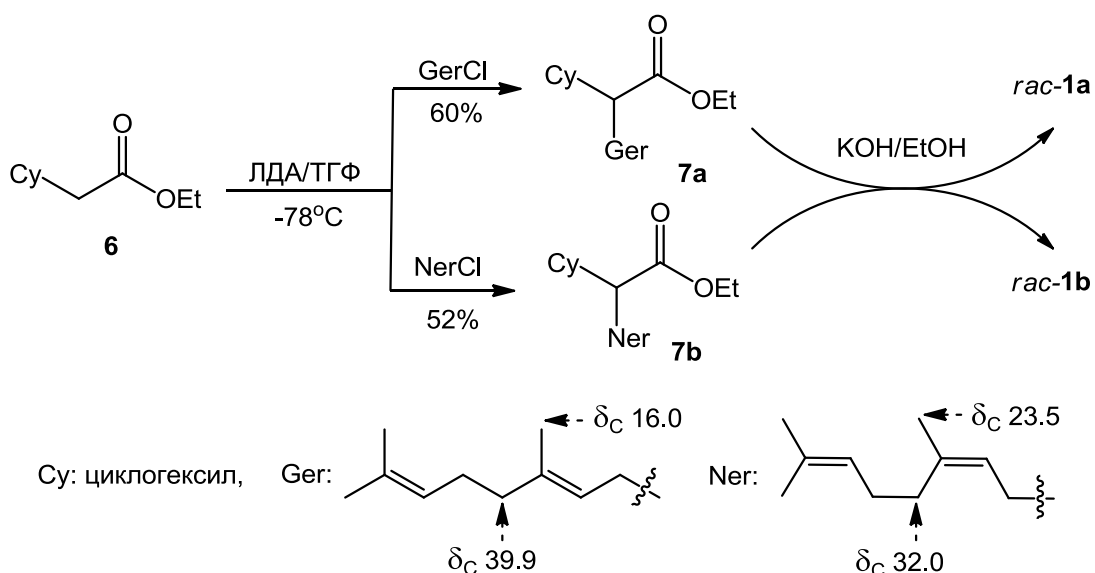


Схема 3

Сначала для получения энантиомеров соединений **1a** и **1b** мы решили использовать рассмотренный выше подход, оказавшийся полезным для получения их энантиомерно обогащенной смеси (~3:1). Однако, к нашему удивлению, реакция конфигурационно чистых кислот *rac*-**1a** (*E*-) и *rac*-**1b** (*Z*-) с (*R*)-BINOL шла нестереоселективно, давая соответствующие диастереомерные продукты этерификации (*R,S*)-**8a**/*(R,R)*-**8a** и (*R,S*)-**8b**/*(R,R)*-**8b** в соотношении 1:1 (Схема 4). Тем не менее, нам удалось разделить смесь *Z*-эфиров (*R,S*)-**8b** и (*R,R*)-**8b** на индивидуальные компоненты (*dr* 90:10 и 95:5 соответственно) с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Их щелочной гидролиз привел к соответствующим энантиомерно обогащенным кислотам (*S*)-**1b** и (*R*)-**1b**. К сожалению, оптическая чистота продуктов (по данным ВЭЖХ анализа соответствующих динитрофениловых эфиров) не превышала 64-67% *ee*, что свидетельствует о частичной рацемизации стереоцентра в ходе переэтерификации ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) и последующего гидролиза метиловых эфиров. Разделить на индивидуальные компоненты смесь диастереомерных эфиров (*R,S*)-**8a**/*(R,R)*-**8a**, содержащих геранильные фрагменты с *E*-конфигурацией интернальной двойной связи, варьируя компоненты хроматографической системы (носитель и/или элюент), нам не удалось.

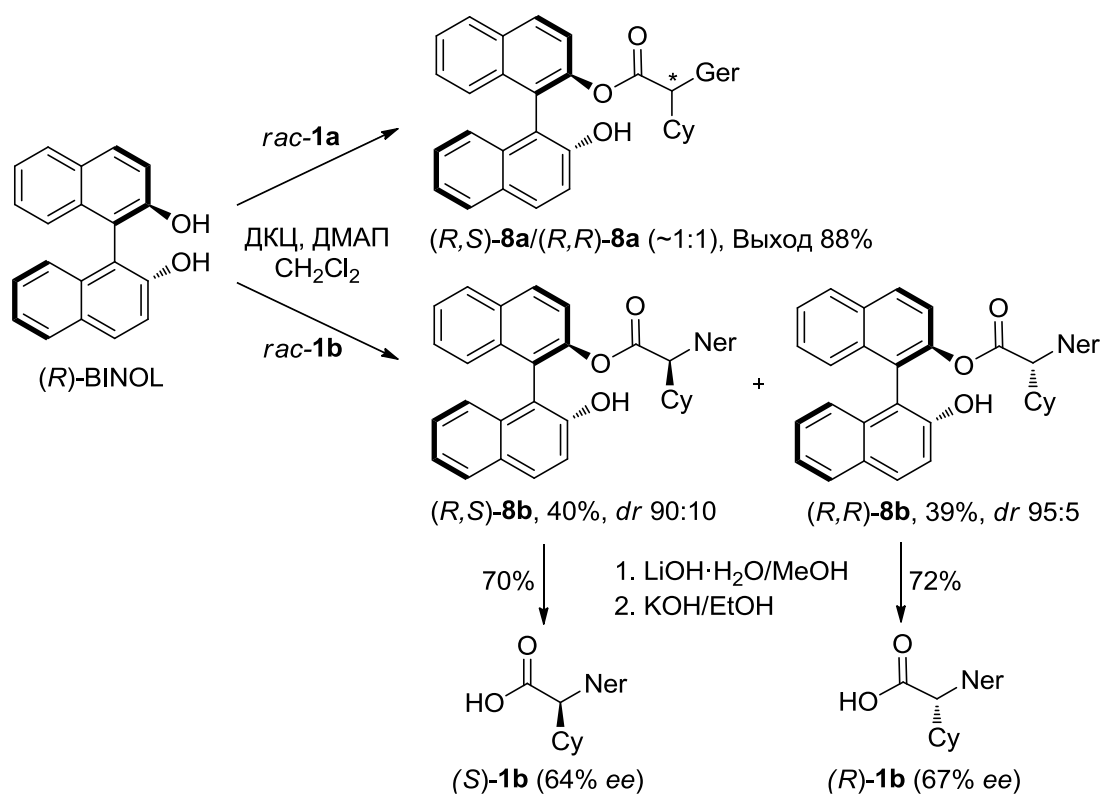


Схема 4

III. Разделение на энантиомеры *E*- и *Z*-изомеров 5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты с помощью (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она и определение их абсолютной конфигурации

Другим весьма популярным реагентом, используемым для разделения α -замещенных рацемических карбоновых кислот на оптические антиподы, является (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-он (**9**), который может быть легко получен из природного фенилаланина. Оказалось, что реакции хлорангидридов кислот *rac-1a* и *rac-1b* с оксазолидин-2-оном (*S*)-**9**, как и реакции этерификации этих кислот с (*R*)-BINOL, протекают неселективно, давая эквимольные смеси диастереомерных имидов **10a** и **10b** соответственно (Схема 5). Однако, в данном случае, в отличие от эфиров (*R*)-BINOL, не только производные нерола **10b**, но и производные гераниола **10a** легко разделялись на индивидуальные диастереомеры с помощью хроматографии. Мягкие условия гидролиза имидов **10a** и **10b** ($\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{TГФ}$) позволили превратить их в соответствующие кислоты (*S*)-**1a**, (*R*)-**1a**, (*S*)-**1b** и (*R*)-**1b** с высокой энантиомерной чистотой (до 99% *ee* по данным ВЭЖХ анализа соответствующих динитрофениловых эфиров).

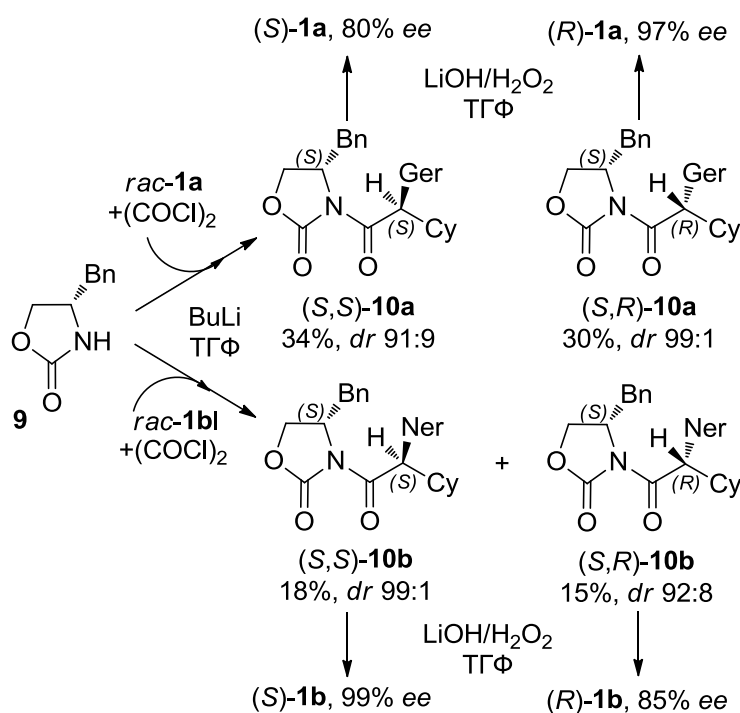
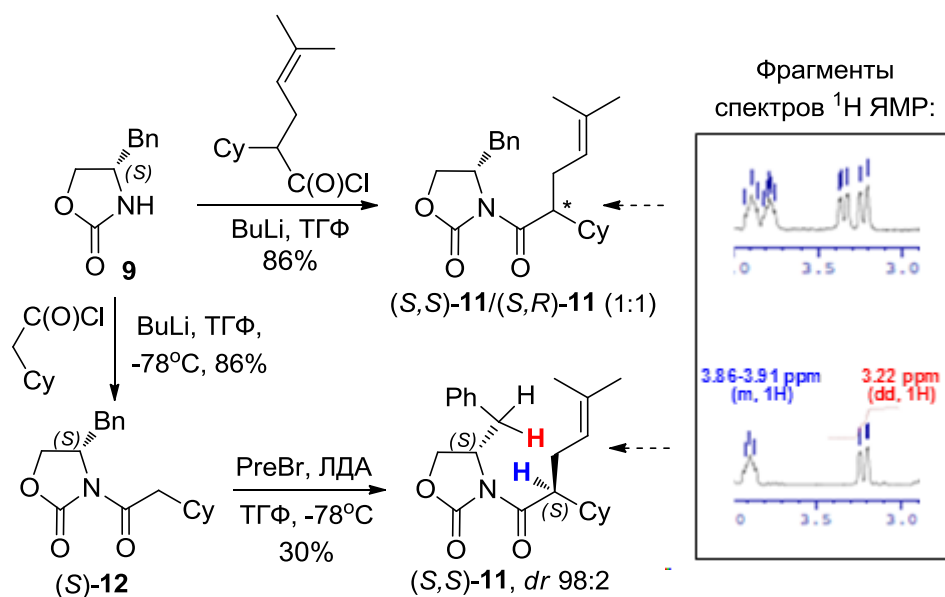


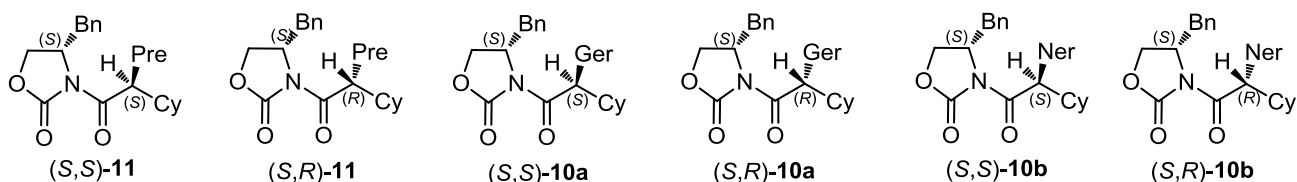
Схема 5

Для доказательства строения диастереомерных имидов **10** мы дополнительно получили их пренилзамещенный аналог – соединение **11**, как в виде смеси (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров, так и как индивидуальный (*S,S*)-диастереомер. Смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-**11** получали по той же методике, – взаимодействием литиевой соли оксазолидинона **9** с хлорангидридом пренилциклогексилуксусной кислоты (Схема 6). Индивидуальный (*S,S*)-**11** (*анти*-изомер) нам удалось синтезировать с выходом 30% путем стереоселективного алкилирования по Эвансу хирального имида (*S*)-**12**, полученного из оксазолидин-2-она (*S*)-**9** и хлорангидрида циклогексилуксусной кислоты. Было замечено, что диастереомеры (*S,S*)-**11** и (*S,R*)-**11** имеют характеристичные сигналы в спектрах ¹H ЯМР. Так, сигналы протона, расположенного в α-положении к карбонильной группе, и одного из метиленовых протонов бензильной группы имеют различные химические сдвиги в спектрах ¹H ЯМР диастереомеров (*S,S*)-**11** и (*S,R*)-**11**. При этом их сравнение с соответствующими значениями для индивидуального (*S,S*)-**11** позволило однозначно идентифицировать эти сигналы.



Оказалось, что химические сдвиги соответствующих сигналов в спектрах ^1H ЯМР геранил- и нерилзамещенных диастереомерных имидов **10a** и **10b** хорошо коррелируют со значениями, наблюдаемыми для изомеров соединения **11**, содержащего пренильную группу, что позволяет с большой вероятностью приписать диастереомерным соединениям **10** абсолютные конфигурации, приведенные на схеме **5** (см. Таблицу **1**).

Таблица 1. Химические сдвиги характеристичных сигналов протонов $\alpha\text{-CH}$ и CH_2Ph в спектрах ^1H ЯМР изомеров соединений **10** и **11**



Соединение	$\delta_{\text{CH}} (\alpha\text{-CH}), \text{ppm}$		$\delta_{\text{CH}} (\text{CH}_2\text{Ph}), \text{ppm}$	
	(<i>S,S</i>)-Изомер	(<i>S,R</i>)-Изомер	(<i>S,S</i>)-Изомер	(<i>S,R</i>)-Изомер
10a	3.85-3.93	3.78-3.85	3.30	3.36
10b	3.85-3.92	3.76-3.83	3.24	3.39
11	3.86-3.91	3.75-3.82	3.22	3.35

Для однозначного доказательства абсолютной конфигурации стереогенного центра в энантиомерах *E*- и *Z*-карбоновых кислотах **1a** и **1b**, полученных при гидролизе диастереомерных имидов **10a** и **10b**, мы превратили геранил- и нерилсодержащие кислоты (*S*)-**1a** и (*S*)-**1b** в описанное соединение: диэтил (*S*)-2-циклогексилсукцинат (*S*)-**15**, для которого известен угол и знак оптического вращения. Схема синтеза (*S*)-**15**

включала озонлиз этиловых эфиров (*S*)-**7a** и (*S*)-**7b**, окисление альдегидной группы в альдегидоэфире (*S*)-**13** и этерификацию карбоксильной группы в (*S*)-**14** (Схема 7). В обоих случаях были получены правовращающие образцы 2-циклогексилсукцината **15**, что доказывает его (*S*)-конфигурацию [J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebeck, P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7007] и, следовательно, (*S*)-конфигурацию использованных для его синтеза кислот (*S*)-**1a** и (*S*)-**1b**. Энантиомеры соединений (*S*)-**1a** и (*S*)-**1b**, очевидно, имеют (*R*)-конфигурацию. Несколько меньшие экспериментальные значения углов оптического вращения (*S*)-**15** по сравнению с литературными данными, по-видимому, объясняются частичной рацемизацией стереоцентра в процессе дериватизации. Действительно, по данным ВЭЖХ-контроля дибензоата (*S*)-**17**, полученного из (*S*)-**15**, энантиомерное обогащение соединения (*S*)-**17** на 12-15% меньше, чем у соответствующих кислот (*S*)-**1a** и (*S*)-**1b**.

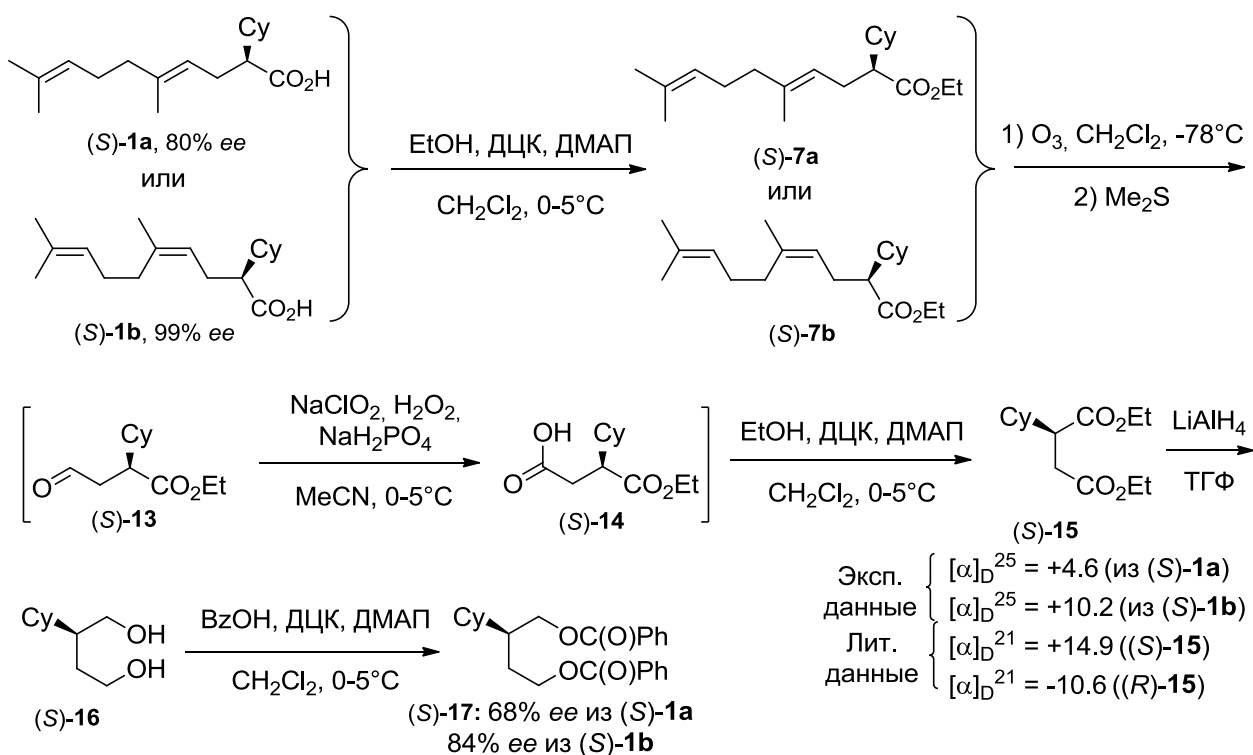


Схема 7

Таким образом, впервые нами синтезированы ранее неизвестные энантиомеры цигерола, имеющие *E*- и *Z*-конфигурацию двойной связи в изопреноидной цепи, и однозначно установлена их абсолютная конфигурация.

IV. Получение энантиомерно обогащенных аналогов метапрогерола с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля

К сожалению, успешно реализованная нами стратегия синтеза энантиомеров цигерола оказалась неприменима для синтеза энантиомерно обогащенных производных (*E*)-2-(3-диметиламинопропил)-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты (метапрогерола), аминокислотное строение которой значительно усложняло дериватизацию карбоксильной группы с помощью хиральных дериватирующих агентов, в том числе производных BINOL и оксазолидин-2-она. В связи с этим мы решили исследовать альтернативные подходы к асимметрическому синтезу линейных и циклических аналогов метапрогерола **I** и **II**, в основе которых лежит формирование асимметрического центра в β -положении к карбоксильной группе с помощью реакций асимметрического присоединения эфиров малоновой кислоты к α,β -ненасыщенным альдегидам или α -нитроолефинам соответственно (Схема 8). Такой подход дает ряд преимуществ. Во-первых, он позволяет энантиоселективно получать широкий круг аддуктов Михаэля, имеющих различную конфигурацию стереоцентра, используя в качестве стереоиндукторов доступные и легко трансформируемые хиральные органокатализаторы, не содержащие, в отличие от металлокомплексных катализаторов, нежелательные в лекарствах тяжелые металлы. Кроме того, мы надеялись, что сформированный таким образом стереоцентр в β -положении к сложноэфирной функции, действуя как вспомогательная хиральная группа, позволит провести последующие реакции по α -углеродному атому (в частности, реакции декарбоксилирования и алкилирования) диастереоселективно, что может открыть путь к асимметрическому синтезу аналогов метапрогерола.

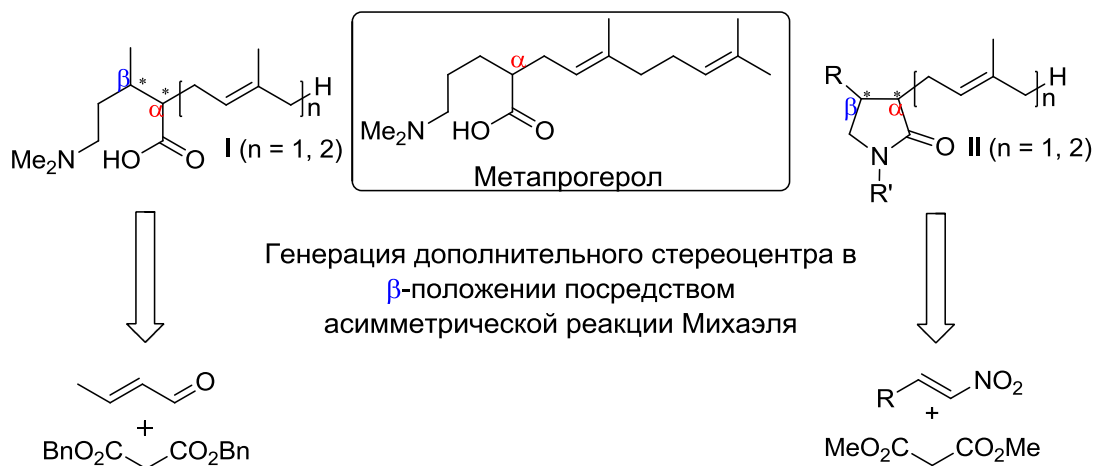


Схема 8

IV.1. Асимметрический синтез β -метилзамещенных карбоновых кислот I, содержащих изопреноидные группы

Ретросинтетический анализ показал, что асимметрический синтез соединений I может быть осуществлен с помощью последовательности превращений, включающей стадии асимметрического присоединения малоната к кротоновому альдегиду (1), алкилирования защищенного аддукта Михаэля пренил- или геранилгалогенидами (2), декарбоксилирования (3) и аминирования (4) (Схема 9).

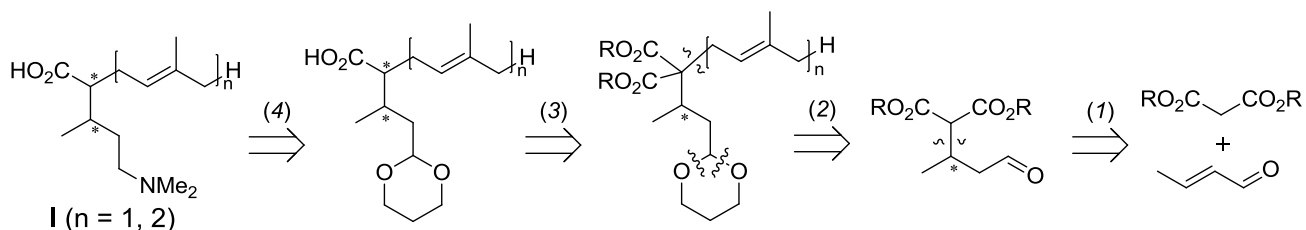
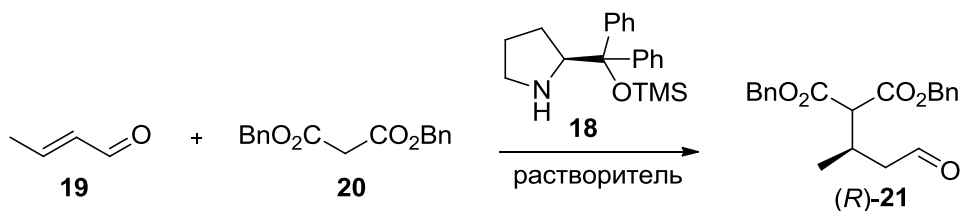


Схема 9

Эффективным катализатором реакции асимметрического присоединения малоновых эфиров к α,β -енальям является (*S*)-*O*-TMS-дифенилпролинол **18**, получаемый из *L*-пролина. Мы изучили взаимодействие кротонового альдегида **19** с дибензилмалонатом **20** в присутствии **18**, варьируя условия проведения реакции (Таблица 2).

Оптимальным оказалось проведение реакции в этаноле (96%) при 2°C (оп. 3 и 4). При этом в течение трех суток достигается конверсия 94%, а энантиомерный избыток получаемого эфира (*R*)-**21** составляет 90% *ee*. Использование других растворителей (MeOH, *i*PrOH, толуол) отрицательно сказывается как на конверсии, так и на энантиоселективности (оп. 8-10). Уменьшение температуры до -20°C значительно замедляет реакцию, не увеличивая ее энантиоселективность (оп. 13-15). Добавки уксусной кислоты (оп. 11) или ацетата лития (оп. 12) несколько повышают конверсию, однако энантиомерный избыток продукта при этом уменьшается. Важно, что реакцию в оптимальных условиях можно масштабировать, хотя и с некоторой потерей энантиоселективности (до 86% *ee*). Продукт (*R*)-**21** был получен таким путем в количестве 1.75 г (выход 75%) за одну экспериментальную операцию.

Таблица 2. Оптимизация условий катализируемой амином **18** асимметрической реакции **19** с **20**.



Опыт	Растворитель	18 , мол. %	Температура, °С	Время, ч	Конверсия, % ^в	<i>ee</i> , % ^г
1	EtOH	10	21	40	100	78
2	EtOH	5	21	40	81	77
3	EtOH	10	2	48	88	90
4	EtOH	10	2	72	94	90
5	EtOH	5	2	48	76	84
6	EtOH	5	2	72	85	84
7	EtOH	5	2	96	89	84
8	MeOH	10	2	72	85	78
9	<i>i</i> PrOH	10	2	72	80	76
10	толуол	10	2	72	46	64
11	EtOH ^а	10	2	48	93	80
12	EtOH ^б	10	2	48	94	78
13	EtOH	10	-20°С	96	70	90
14	EtOH	10	-20°С	162	74	90
15	EtOH	10	-20°С	330	90	90

а – с добавкой 20 мол. % уксусной кислоты, **б** – с добавкой 20 мол. % ацетата лития, **в** – по данным ¹H ЯМР, **г** – определен методом ВЭЖХ (колонка Chiralpak AS-H, *n*-гексан/изопропиловый спирт 9:1, 254 нм, 0.7 мл·мин⁻¹, *t*_{мин} = 14.2 мин, *t*_{маж} = 15.7 мин)

Ацетальная защита альдегидной группы в соединении (*R*)-**21** (1,3-пропандиол/TsOH, кипячение в толуоле) и последующее алкилирование ацеталя **22** геранилбромидом дало замещенный дибензилмалонат **23** выходом 42% (Схема **10**). К сожалению, нам не удалось селективно удалить бензильную защиту в соединении **23** ни в условиях каталитического гидрирования на Pd, ни при использовании других мягких восстановителей: в первом случае, по данным спектров ¹H ЯМР процесс сопровождался восстановлением присутствующих в изопреноидной цепи двойных связей, а во втором – было выделено исходное соединение.

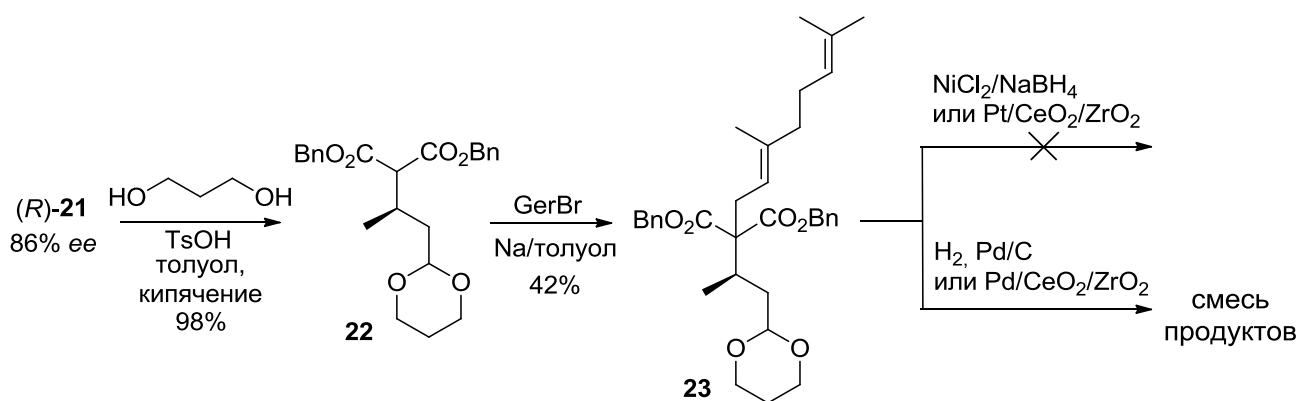


Схема 10

Мы попытались решить возникшую проблему, заменив бензильные группы в соединении **22** на этильные группы. Путем последовательности реакций каталитического гидрирования и переэтерификации мы превратили дибензилмалонат **22** в диэтилмалонат **24** с практически количественным выходом (Схема 11). Однако алкилирование диэтилового эфира **24** геранилбромидом в системе натрия/толуол протекало с неудовлетворительной конверсией, что затрудняло хроматографическое выделение продукта **25**. В результате нам удалось выделить лишь 10% соединения **25**, загрязненного исходным субстратом **24**. Мы попытались оптимизировать условия алкилирования в модельной реакции малоната **24** с пренилбромидом. Наибольший выход пренильного производного **26** составил 58% при использовании в качестве основания диизопропиламида лития. Продукт был преобразован в производное пренилуксусной кислоты **27** с помощью последовательности реакции гидролиза и декарбоксилирования. Однако процесс декарбоксилирования протекал неселективно, давая практически эквимольную смесь диастереомерных кислот **27**. Хотя энантиомерная чистота каждого из диастереомеров была высокой (82% ee), нам не удалось разделить их на индивидуальные соединения с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

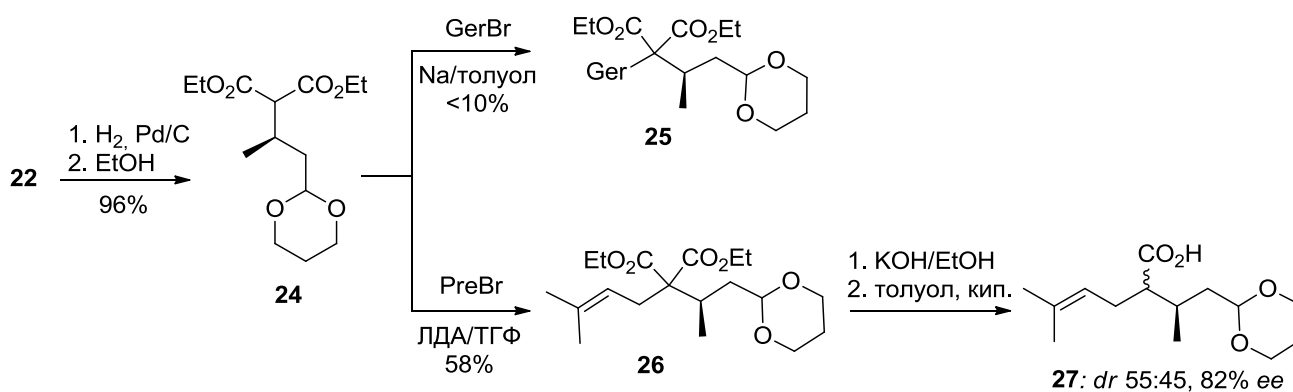


Схема 11

Учитывая низкую стереоселективность реакции декарбосилирования соответствующей малонату **26** хиральной дикислоты, мы предположили, что более эффективным подходом к энантиоселективному синтезу аналогов метапрогерола может быть стереоселективное α -алкилирование производных хиральных дикарбоновых кислот, уже содержащих в своем составе присутствующую в метапрогероле аминогруппу. При этом, согласно литературным данным, наиболее высокую стереоселективность реакции алкилирования можно было ожидать в случае лактамов типа **II** (см. схему **8**).

IV.2. Асимметрический синтез пирролидин-2-онов **II**, содержащих изопреноидные группы

Анализ показал, что рациональным путем синтеза соединений **II** является синтетическая последовательность, которая включает следующие стадии: формирование связи между атомами C³ и C⁴ гетероцикла с одновременным введением подходящего функционального заместителя в β -положение к сложноэфирной группе (1), внутримолекулярное амидирование последней (2) и, наконец, введение изопреноидного заместителя в α -положение к сложноэфирной группе с последующим декарбосилированием (3). Следует отметить, что выбранные для синтеза пирролидин-2-оны **II** являются близкими структурными аналогами не только метапрогерола, но также ряда ноотропных препаратов (фенибут, ролипрам, фенотропил) и противоэпилептического препарата прегабалин (Схема **12**).

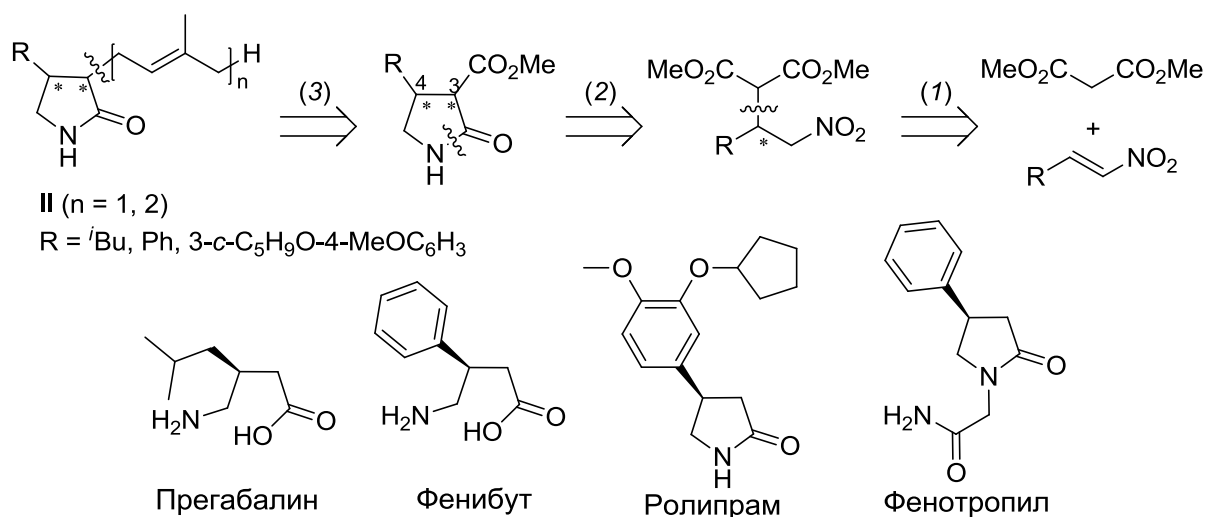
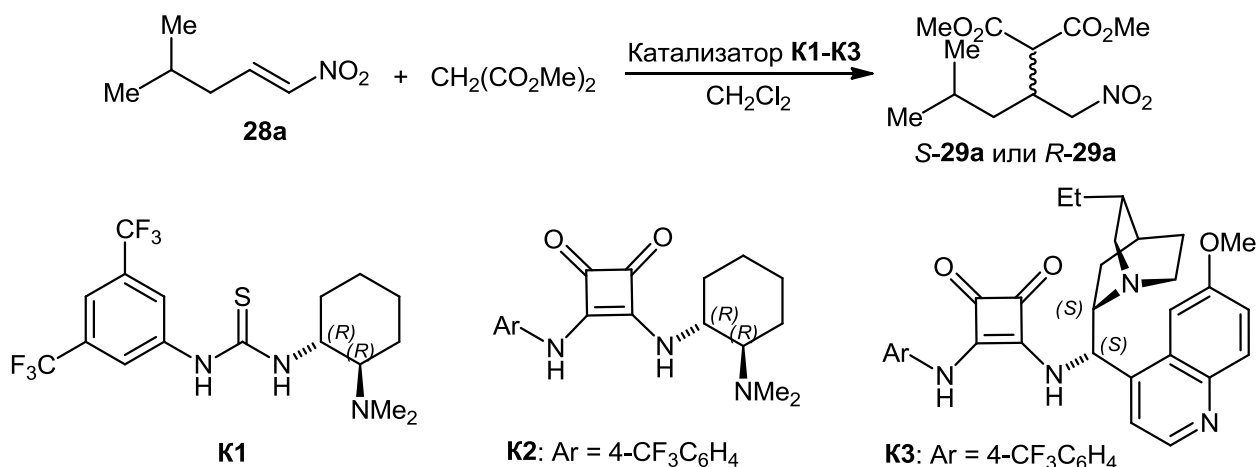


Схема 12

Для асимметрического синтеза соединений **II** в первую очередь необходимо было получить энантиомерно обогащенные нитроолефины. Известно, что диалкилмалонаты энантиоселективно присоединяются к нитроолефинам в присутствии бифункциональных третичных хиральных аминов, в том числе производных 1,2-диаминоциклогексана и хинолина, содержащих в своем составе тиомочевинную группу или фрагмент диамида квадратной кислоты. Мы протестировали катализаторы **K1-K3**, из которых производные 1,2-диаминоциклогексана **K1** и **K2** имеют (*R*)-конфигурацию ключевых стереоцентров в α -положении к третичной аминогруппе, а производное дигидроцинхонина **K3** – (*S*)-конфигурацию, в реакции 4-метил-1-нитропент-1-ена **28a** с диметилмалонатом (Таблица 3).

Сначала мы сравнили каталитические свойства соединений **K1-K3** (10 мол. %) в сопоставимых условиях (комнатная температура, 96 ч, оп. 1-3). Наибольшая энантиоселективность (77% *ee*) была отмечена в присутствии катализатора **K1**. Увеличение температуры приводит к некоторому снижению *ee* и требует добавления дополнительного количества нитроалкена (оп. 4 и 5) в связи с его полимеризацией в процессе реакции. ЯМР-мониторинг реакции при комнатной температуре на различных стадиях процесса показал, что нитроолефин **28a** нацело присоединялся к диметилмалонату уже через 12 ч (оп. 6). С учетом полученных данных мы уменьшили температуру реакции до 10°C и достигли оптической чистоты продукта 81% *ee*. Это значение *ee* сохранилось и при загрузке катализатора **K1** 5 мол. % при незначительном снижении скорости реакции.

Таблица 3. Сравнение катализаторов **K1-K3** в асимметрической реакции Михаэля нитроолефина **28a** с диметилмалонатом



Опыт	Катализатор, мол. %	Температура, °C	Время, ч	Конверсия, % ^а	ee, % ^б
1	K1 (10)	24	96	76	77 (<i>S</i>)
2	K2 (10)	24	96	72	50 (<i>S</i>)
3	K3 (10)	24	96	65	48 (<i>R</i>)
4	K1 (10)	40	10	48	72 (<i>S</i>)
5	K1 (10)	40	18	74	72 (<i>S</i>)
6	K1 (10)	24	12	99	77 (<i>S</i>)
7	K1 (10)	10	30	98	81 (<i>S</i>)
8	K1 (5)	10	40	99	81 (<i>S</i>)

а – по данным ¹H ЯМР, **б** – определен методом ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропиловый спирт 98:2, 210 нм, 0.7 мл·мин⁻¹: $t_{\text{минор}}$ = 10.6 мин; $t_{\text{мажор}}$ = 11.2 мин)

Важно, что в найденных условиях (оп. 8) реакция легко масштабируется и позволяет синтезировать соединение (*S*)-**29a** в граммовых количествах за одну экспериментальную стадию с выходом 75% (после хроматографической очистки) и энантиомерной чистотой 81% *ee*.

Мы применили катализатор **K1** также для синтеза нерацемических нитроэфиров (*R*)-**29b,c**. Для получения нитроэфира **29b** мы несколько модифицировали литературную методику органокаталитической реакции (толуол, комнатная температура, 10 мол. % катализатора **K1**), проводя ее при 10°C при меньшей загрузке катализатора (5 мол. %), что позволило увеличить энантиочистоту продукта до 96% *ee* (по литературным данным 86% *ee* [T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu and Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 119]). При этом время реакции увеличилось с 9 до 16 часов. Нитроэфир (*R*)-**29c** в тех же условиях удалось получить с чистотой 90% *ee*. Необходимые для определения энантиомерной чистоты продуктов методом ВЭЖХ рацематы *rac*-**29a-c** были получены

с использованием в качестве оснований диазобикаклооктана или диазобикаклоундецена.

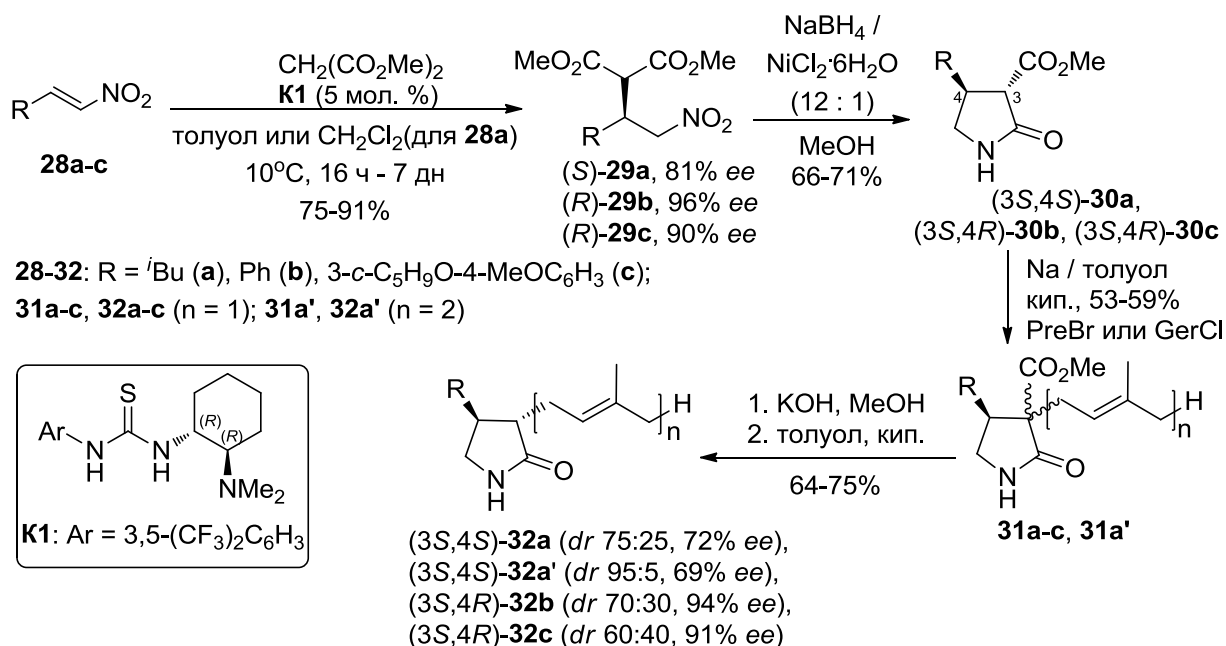


Схема 13

Полученные нитроэфиры были преобразованы в пренил- и геранилзамещенные пирролидин-2-оны **32** с помощью последовательности реакций восстановления, алкилирования, гидролиза и декарбоксилирования (Схема 13). Внутримолекулярное амидирование успешно реализуется при восстановлении нитроэфиров **29** системой NaBH₄ (12 экв.)/NiCl₂·6H₂O (1 экв.) в метаноле, приводя к соответствующим *анти*-продуктам **30**. Пренильная или геранильная группы были введены в гетероцикл **30** с помощью реакций алкилирования под действием галоидпроизводных соответствующих изопреноидов. Нам не удалось достигнуть полной конверсии **30**, используя в качестве основания KOH и проводя эти реакции в присутствии межфазного катализатора (ТЭБА-Cl) в различных растворителях (MeCN, толуол, ДМСО, ДМФА), во всех случаях процесс сопровождался осмолением исходных соединений и гидролизом эфира **30**, что значительно затрудняло выделение продуктов из реакционных смесей. Более селективно реакции алкилирования протекали при кипячении смеси субстрата и алкилирующего агента с натрием в абсолютном толуоле. Это привело к образованию соответствующих пренил- и геранилзамещенных пирролидин-2-онов **31a-c** и **31a'** с выходами 53-59% (после очистки). Последние были преобразованы далее в искомые 3,4-дизамещенные пирролидоны **32a-c, 32a'** стандартными методами гидролиза и

декарбоксилирования (без дополнительной очистки промежуточных карбоновых кислот).

По данным ^1H ЯМР продукты **32a-c** и **32a'** состоят из двух диастереомеров в соотношениях 60:40 – 75:25 и 95:5 соответственно (определены на основании интегральных интенсивностей сигналов протонов группы CH_2 пирролидинового кольца). Диастереомерия возникает, по-видимому, на стадии алкилирования эфира **30** галогенидами, при этом высокая диастереоселективность реакции с геранилхлоридом, вероятно, объясняется существенной разницей в энергиях альтернативных переходных состояний из-за пространственного взаимодействия между объемной геранильной группой и соседним *изо*-бутильным заместителем.

анти-Конфигурация полученных пирролидин-2-онов **32** была доказана посредством рентгеноструктурного анализа (РСА) основного изомера соединения *rac*-**32c**, который нам удалось выделить из смеси диастереомеров колоночной хроматографией на силикагеле и перекристаллизовать из смеси гексан/диэтиловый эфир (Рис 1).

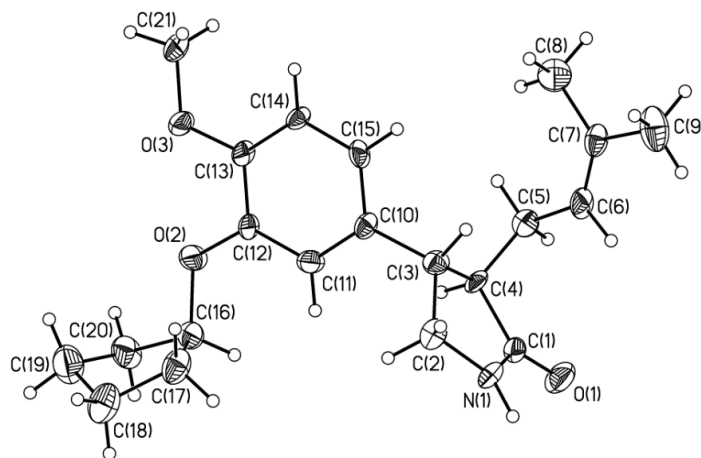


Рис 1 Строение пирролидин-2-она *rac*-**32c** по данным РСА

Нам не удалось получить подходящий для РСА монокристалл энантиомерно обогащенного соединения **32c**. Однако сходство значений энантиомерных избытков ключевых промежуточных нитроэфиров **29** и основных изомеров соответствующих соединений **32** свидетельствует о сохранении абсолютной конфигурации стереоцентра C_4 в ходе последовательности реакций алкилирования/гидролиза/декарбоксилирования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что преобладающие изомеры соединений **32a** и **32a'** имеют абсолютную конфигурацию (*3S,4S*), а преобладающие изомеры соединений **32b,c** – абсолютную конфигурацию

(3*S*,4*R*). Следует отметить, что конфигурация стереоцентра C⁴ в полученных продуктах **32** соответствует наиболее активным энантиомерам препаратов фенибут, ролипрам и прегабалин.

ВЫВОДЫ

1. Продемонстрирована возможность получения энантиомеров производившейся промышленностью рацемической (*E,Z*)-5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты (активный компонент цигерола) (*E/Z* ~ 3:1) путем ее диастереоселективной этерификации (*S*)- или (*R*)-энантиомерами 1,1'-бинафтил-2,2'-диола (BINOL) и последующего гидролиза образующихся эфиров.
2. Разработан метод синтеза индивидуальных энантиомерно обогащенных (80-99% *ee*) *E*- и *Z*-изомеров 2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты. Метод включает низкотемпературное алкилирование этилового эфира 2-циклогексилуксусной кислоты под действием геранил- или нерилхлорида, взаимодействие хлорангидридов полученных рацематов *E*- и *Z*-цигерола с (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-оном или хиральным спиртом (*R*)-BINOL, разделение образующихся диастереомеров на индивидуальные компоненты с помощью колоночной хроматографии и их селективный гидролиз в условиях, исключающих рацемизацию.
3. Установлена абсолютная конфигурация оптических антиподов (*S*)-2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты с (*E*)- и (*Z*)-конфигурацией двойной связи в изопреноидной цепи на основании анализа характеристичных сигналов в ¹H ЯМР спектрах соответствующих диастереомерных имидов, содержащих фрагмент (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она, и путем их дериватизации в диэтил (*S*)-2-циклогексилсукцинат с известным углом оптического вращения.
4. Разработаны методы асимметрического синтеза неизвестных ранее циклических структурных аналогов метапрогерола – производных пирролидин-2-она, содержащих изопреноидные группы в положении 3 пирролидинового кольца. Метод включает асимметрическое присоединение диметилмалоната к α-нитроолефинам, катализируемое бифункциональным третичным амином, содержащим тиомочевинную группу, восстановительную циклизацию

образующихся аддуктов Михаэля и введение изопреноидной группы в α -положение к сложноэфирной группе с помощью стереоселективного алкилирования.

5. Установлено, что реакция термического декарбоксилирования производных пренилмалоновой кислоты, содержащих стереоцентр в β -положении к карбоксильным группам, протекает нестереоселективно и не может быть использована для асимметрического синтеза аналогов метапрогерола.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Zlotin S.G. Kinetic resolution of racemic (cyclohexyl)(geranyl)acetic acid / S.G. Zlotin, G.V. Kryshstal, G.M. Zhdankina, A.A. Sukhanova, A.S. Kucherenko, B.B. Smirnov, V.A. Tartakovskiy // *Mendeleev Commun.* – **2014.** – Vol. 24. – Issue 5. – P. 257-259
2. Sukhanova A.A. Asymmetric synthesis of 3-prenyl-substituted pyrrolidin-2-ones / A.A. Sukhanova, Y.V. Nelyubina, S.G. Zlotin // *Mendeleev Commun.* – **2016.** – Vol. 26. – Issue 6. –P. 471-473
3. Sukhorukov A.Yu. Stereoselective reactions of nitro compounds in the synthesis of natural compound analogs and active pharmaceutical ingredients / A.Yu. Sukhorukov, A.A. Sukhanova, S.G. Zlotin // *Tetrahedron* – **2016.** – Vol. 72. – Issue 41. –P. 6191-6281
4. Sukhanova A.A. Synthesis and stereochemical assignment of geraniol- and nerol-derived Cygerol enantiomers / A.A. Sukhanova, I.A. Puchkin, A.A. Vasil'ev, S.G. Zlotin // *Tetrahedron: Asymmetry* – **2017.** – Vol. 28. – Issue 12. –P. 1834-1841
5. Zlotin S.G. Kinetic resolution of racemic geranylcyclohexylacetic acid to enantiomers / S.G. Zlotin, G.V. Kryshstal, G.M. Zhdankina, A.A. Sukhanova, A.S. Kucherenko, B.B. Smirnov, V.A. Tartakovskiy // International Conference «Molecular Complexity in Modern Chemistry»: Book of Abstracts. Moscow – **2014,** – P. 270.
6. Суханова А.А. Стерео- и энантиоселективный синтез пренилзамещенных пирролидин-2-онов / А.А. Суханова, С.Г. Злотин // IV Всероссийская конференция по органической химии: сб. тез. докл. Москва. – **2015.** – С. 248.
7. Суханова А.А. Синтез и определение абсолютной конфигурации энантиомеров Цигерола, полученных из гераниола и нерола / А.А. Суханова, И.А. Пучкин, А.А. Васильев, С.Г. Злотин // Всероссийская молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии": сб. тез. докл. Новосибирск. – **2018.** – С. 79