

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

На правах рукописи



**ТУХВАТШИН
РИНАТ ШАКИРЬЯНОВИЧ**

**СИНТЕЗ И КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЕЦИКЛИЗУЕМЫХ
ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ХИРАЛЬНЫХ ТРЕТИЧНЫХ
АМИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук.

Научный руководитель:
С.н.с., к.х.н. Кучеренко А.С.

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1. Иммобилизация аминокатализаторов	9
1.1.1. Иммобилизованные формы первичных и вторичных аминов	10
1.1.1.1. Иммобилизованные формы первичных аминов	11
1.1.1.2. Иммобилизованные формы вторичных аминов	15
1.1.1.3. Химическое «отравление» первичных и вторичных аминокатализаторов	20
1.1.2. Органокатализаторы, содержащие третичный атом азота	23
1.1.2.1. Имобилизация на неорганических подложках	24
1.1.2.2. Имобилизация на органических полимерных подложках	31
1.1.2.3. Имобилизация на гибридных материалах	39
1.1.2.4. Прочие регенерируемые формы третичных аминов	40
1.1.2.5. Имобилизованные органокатализаторы в проточных реакторах	45
1.2. Заключение	54
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	56
2.1. Синтез C_1 -симметричных органокатализаторов на основе транс-1,2-диаминоциклогексана, содержащих скварамидные и ионные фрагменты	56
2.2. Изучение влияние строения катализаторов I , II и оптимизация условий проведения реакции Михаэля между нитроалкенами и СН-кислотами	59

2.3. Регенерация катализатора II в реакции Михаэля 1,3-дикетонов с нитроалкенами	64
2.4. Влияние природы аниона на энантиоселективность	65
2.5. Применение энантиомерно-обогащённых продуктов реакции Михаэля	66
2.6. Стереоселективный синтез тетрагидрохиолинов	67
2.7 Синтетическое применение замещённых тетрагидрохиолинов 14	70
2.8. Регенерация катализатора II в асимметрической Аза- Михаэль/Михаэль домино реакции	72
2.9 Реакция Михаэля между 4-гидроксикумарином и β,γ - ненасыщенными α -кетоефирами	73
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	84
ВЫВОДЫ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Brine	насыщенный раствор хлорида натрия
Cbz	бензилоксикарбонил
DCC	1,3-дициклогексилкарбодиимид
DMAP	4-диметиламинопиридин
<i>dr</i>	соотношение диастереомеров
<i>ee</i>	энантиомерный избыток
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
IG	иммобилизующая группа
MR	смола Меррифильда
Ns	2-нитросульфонил
ppm	миллионная доля
PS	полистирол
r.t.	комнатная температура
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TON	число оборотов
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМСО	диметилсульфоксид
ПЭМ	просвечивающая электронная микроскопия
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Энантиомеры многих хиральных органических соединений имеют различную биологическую активность. Известны трагические последствия применения лекарственных препаратов (*S*)-талидомида, (*S,S*)-этамбутола и некоторых других, содержащих примесь соответствующих (*R*)-изомеров. В более простых случаях соединение с определенной конфигурацией стереоцентра обладает значительно большей активностью (например, (*S*)-варфарин, (*S*)-ибупрофен) и, следовательно, требуется его меньшая концентрация для фармацевтического применения, что значительно снижает возможные риски передозировок. Таким образом, получение энантиомерно чистых веществ – актуальная задача для современного органического синтеза.

Асимметрический органокатализ является удобной стратегией получения хиральных соединений различных классов. Эффективными органокатализаторами являются бифункциональные хиральные третичные амины, содержащие в своем составе скварамидные (амиды квадратной кислоты) или тиомочевинные фрагменты. Такое сочетание функциональных групп является определяющим фактором, обеспечивающим их высокую активность, диастерео- и энантиоселективность. Особенный интерес вызывает органокаталитическая асимметрическая реакция Михаэля в качестве ключевого процесса для образования новых C – C связей. Многие биологически активные вещества и лекарственные препараты (в частности, (*R*)-баклофен, (*R*)-фенибут и (*S*)-прегабалин) и их предшественники получают именно таким способом.

Однако серьезной проблемой, затрудняющей промышленное применение органокатализаторов, остается необходимость большой загрузки (до 30 моль % и более) этих дорогостоящих соединений. Остаются нерешенными также вопросы регенерации и многократного использования катализаторов, а также создания

технологичных процессов, включающих применение «зеленых» реакционных сред (например, воды).

Существует несколько подходов к созданию стабильных регенерируемых форм органокатализаторов, способных осуществлять стереоиндукцию в воде. Одним из них является прикрепление катализаторов к органическим или неорганическим полимерным подложкам. Основными недостатками данного подхода являются: небольшая концентрация активных групп на поверхности полимера, сложность аналитического контроля состава и строения иммобилизованного катализатора, крайне низкая растворимость в органических растворителях и воде, а также способность полимерной матрицы сорбировать основные и побочные продукты реакций, что приводит к необратимой дезактивации поверхности каталитической системы.

В нашей лаборатории успешно развивается альтернативный подход к иммобилизации простых органокатализаторов (аминокислот, аминов, амидов и т.д.) при помощи ионных фрагментов (прежде всего, на основе катионов 1,3-диалкилимидазолия с различными анионами). К несомненным преимуществам данного подхода относится возможность придания катализатору требуемых физико-химических свойств (в частности, растворимости) путем варьирования природы катиона и аниона. Однако модифицированные ионными группами бифункциональные третичные амины, содержащие скварамидные фрагменты, до начала нашей работы не были получены. В связи с этим, актуальным представляется их синтез и тестирование в асимметрических реакциях Михаэля и родственных процессах, используемых для получения биологически активных веществ, в том числе в условиях, отвечающих критериям «зеленой химии».

Задачами диссертационной работы явились:

1. Разработка способов синтеза иммобилизованных органокатализаторов, на основе хиральных третичных аминов, содержащих скварамидный фрагмент и ионную группу.

2. Изучение каталитических свойств полученных соединений в практически важных асимметрических реакциях, основной стадией которых является присоединение по Михаэлю. Отработка процедуры регенерации и многократного использования органокализаторов.

3. Синтез энантиомерно обогащенных биологически активных веществ и предшественников лекарственных препаратов с использованием полученных органокализаторов.

Научная новизна и практическая значимость работы.

В диссертационной работе впервые предложен новый способ введения ионного фрагмента в бифункциональные третичные амины, содержащие скварамидную группу, обеспечивающий высокий уровень стереоиндукции полученных катализаторов. Асимметрические реакции Михаэля, катализируемые иммобилизованными бифункциональными третичными аминами, впервые осуществлены с высокой энантиоселективностью в водной среде. Разработаны простые и удобные методы регенерации иммобилизованных органокализаторов на основе третичных аминов, позволяющие 30-кратно использовать их в изученных реакциях. Разработан простой способ получения хиральных производных тетрагидрохинолина, аннелированных с пирролидиновым циклом – перспективных синтонов для получения хиральных биологически активных веществ. С помощью спектроскопии ЯМР ^1H впервые получены количественные данные о кольчато-цепной таутомерии аддуктов асимметрических реакций Михаэля циклических β -дикарбонильных соединений с β,γ -ненасыщенными α -кетозфирами. Разработанные методы применены для энантиоселективного синтеза широкого круга полифункциональных органических соединений, в том числе ключевых предшественников лекарственных препаратов (*R*)-баклофен, (*R*)-фенибут и (*S*)-прегабалин.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Регенерируемые органокализаторы на основе хиральных аминов

Асимметрический органокализ охватывает большую область органической химии. К настоящему времени получено большое количество разнообразных органокализаторов (хиральных производных аминокислот, амидов, аминоспиртов, аминов, замещенных фосфорных кислот, тиомочевин, сварамидов и т.д.) которые применяются для получения ряда лекарственных препаратов и некоторых биологически активных веществ [1]. Несмотря на это органокализаторов на основе природных и синтетических аминов (первичных, вторичных или третичных) и их производных подавляющее большинство. Это связано с их высокой каталитической эффективностью, относительной доступностью (особенно в случае природных биогенных аминов) а также возможностью для дополнительных модификаций (например, для 1,2-диаминов). Среди аминокаталитизаторов наибольшим потенциалом, эффективностью и областью применения для проведения различных асимметрических реакций обладают более основные третичные амины. Однако, вопрос их промышленного применения еще не решен. Это связано, по-видимому, с необходимостью их иммобилизации на различные неорганические (гибридные) или органические матрицы. Этот подход позволит существенно упростить выделение (регенерацию) каталитизатора из реакционной среды и будет способствовать его многократному использованию, в том числе в очень популярных в настоящее время проточных реакторах. В настоящем литературном обзоре рассмотрены известные методы иммобилизации и регенерируемые органокализаторы на основе хиральных третичных аминов. Кроме того, в виду общности подходов кратко приведены соответствующие данные о регенерируемых формах органокализаторов на основе первичных и вторичных аминов.

1.1 Иммобилизация аминокатализаторов.

К настоящему времени получено и описано большое количество хиральных органокатализаторов, но многие из них сложны в синтезе и являются коммерчески недоступными соединениями. Следовательно, их многократное использование является актуальной задачей. Исторически первой предпринимались попытки нековалентной иммобилизации органокатализаторов [2]. В этом случае органокатализатор не имеет ковалентных связей с подложкой и просто адсорбируется на поверхности какого-либо материала. Основным недостатком данного подхода является личинг, при котором активные молекулы катализаторы механически вымываются от цикла к циклу [3]. Несмотря на простоту описанного подхода, он не получил серьезного распространения из-за нерешенной проблемы вымывания катализатора из реакционной среды.

Более современные методы заключаются в следующем, в молекулу органокатализатора вводятся дополнительные функциональные группы, к которым ковалентно прикрепляется спейсер, посредством которого осуществляется иммобилизация каталитической системы к поверхности полимера. Существует несколько наиболее распространённых подходов к созданию таких регенерируемых форм органокатализаторов.

Наиболее эффективные из них включают в себя иммобилизацию органокатализатора на различных подложках: неорганических материалах (поликремниевые соединения, наночастицы оксида железа), органических полимерах (производные полистиролов, полиэтиленгликоли) или их композициях (гибридные материалы) [4].

Применение неорганических материалов для иммобилизации органокатализаторов описано в ряде работ [4]. Данная стратегия является довольно привлекательной по нескольким причинам. Такой нерастворимый катализатор можно отфильтровать, но при этом может происходить его механическая потеря. Дальнейшее развитие данного подхода — введение в

молекулу аминокатализатора магнитных наночастиц [5-7]. Данная стратегия обладает существенным преимуществом. Катализатор может удерживаться магнитным полем, что уменьшает его механические потери во время экстракции продуктов реакции.

Введение в органические полимерные материалы хиральных молекул катализатора – является наиболее часто встречающейся стратегией иммобилизации [8]. Инертный полимер значительно снижает растворимость катализатора, что позволяет осаждать его или фильтровать.

1.1.1 Иммобилизованные формы первичных и вторичных аминов

Иммобилизованные органокатализаторы с первичной [9] и вторичной [10] аминогруппой промотируют энантиоселективное присоединение по Михаэлю, Анри [11], а также альдольную [12-14] и прочие родственные реакции [15], в том числе в водных средах [16-17].

В литературе описан более перспективный подход к иммобилизации хиральных первичных и вторичных аминов с участием ионно - жидкостных фрагментов [3, 18]. Такие соединения, как правило, нерастворимы в большинстве органических растворителей. Эта особенность также позволяет их регенерировать и использовать многократно.

1.1.1.1 Имобилизованные формы первичных аминов

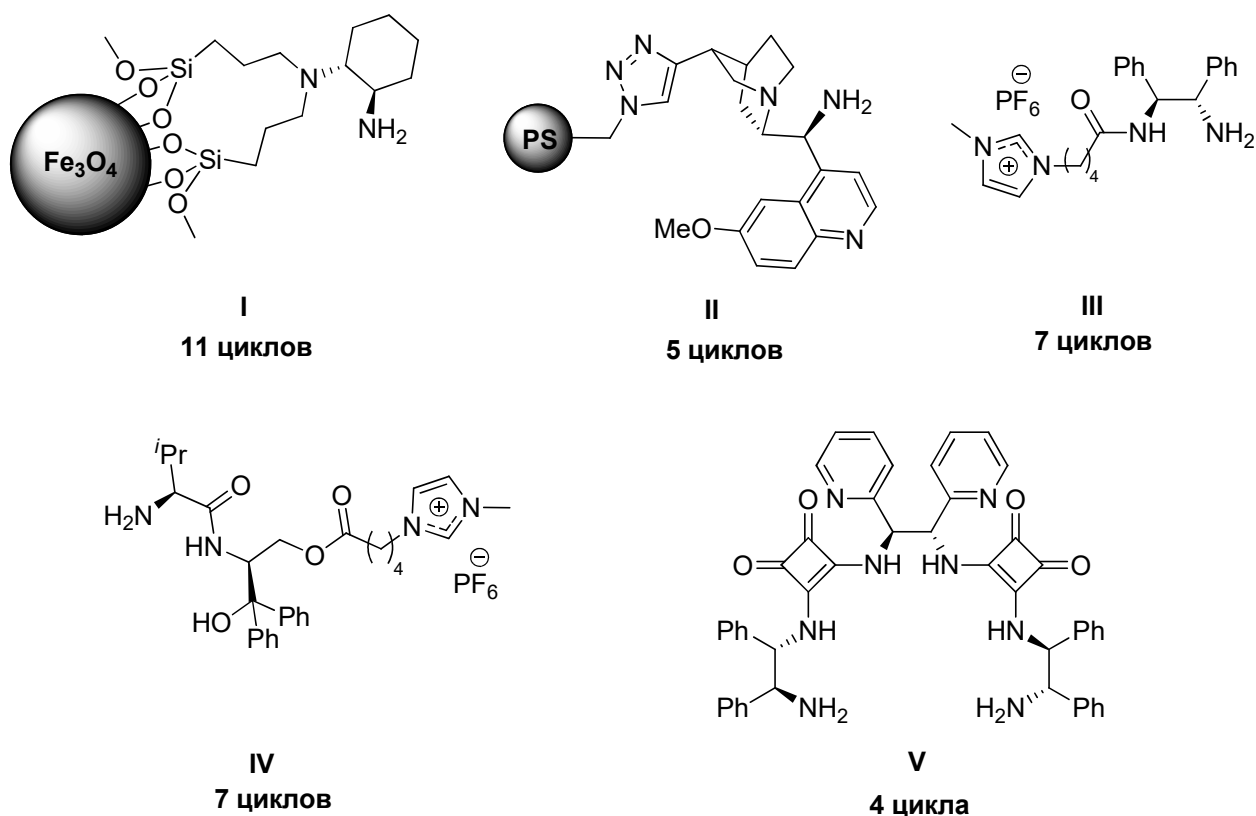
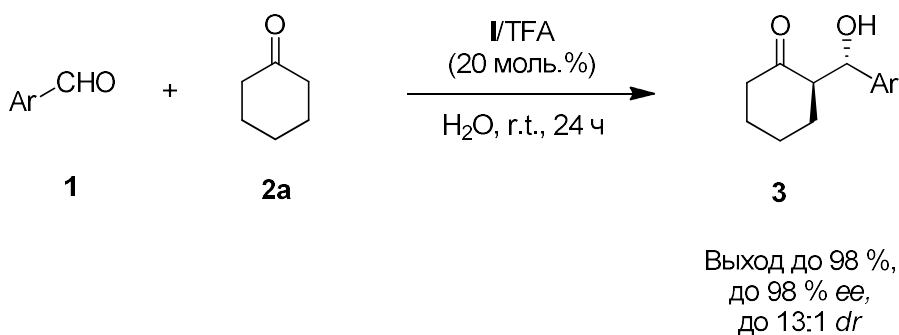


Рис. 1. Имобилизованные формы первичных аминов

Так, Ченга с соавторами получили катализатор **I** иммобилизованный на наночастицах Fe_3O_4 [19]. Функционализация хирального производного диаминоциклогексана **I** на подложке составляла 1.42 ммоль/г. Под действием катализатора **I** протекала альдольная реакция между альдегидами **1** и циклогексаноном **2a** в воде.

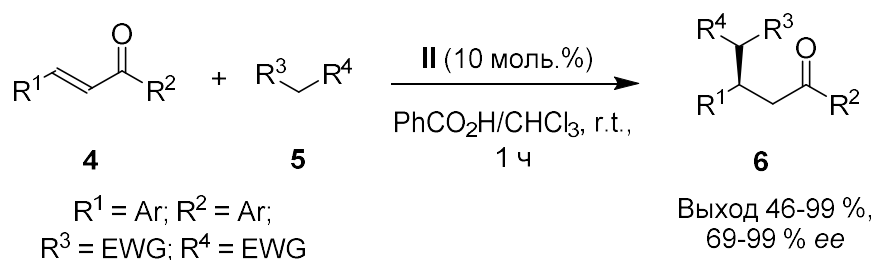
Схема 1.



Энантиосективность реакции достигала 98 % *ee* при выходе продукта **3** 98 %. Авторам удалось провести 11 циклов реакции. Катализатор **I** удерживался магнитным полем, а продукты реакции экстрагировались органическим растворителем – этилацетатом. Затем к остатку добавлялись новые порции реагентов **1** и **2a**, и процесс проводился вновь. К 11 циклу наблюдалось небольшое снижение выхода продукта **3** и его энантиоселективности (около 10 %). Соотношение син/анти диастереомеров менялось от 11:1 в 1-ом цикле, до 4:1 в 11-ом цикле.

В литературе известны примеры иммобилизации первичных хиральных аминов на полистирольной подложке [20]. Эпихинин с терминальной тройной связью посредством клик – реакции был прикреплен к полистиролу. Степень сшивки **II** составляла 0.87 ммоль на грамм полимера. Катализатор **II** (10 моль %) был протестирован в асимметрической реакции Михаэля между этилнитроацетатом **5a** и сопряжёнными кетонами **4** в присутствии бензойной кислоты.

Схема 2.

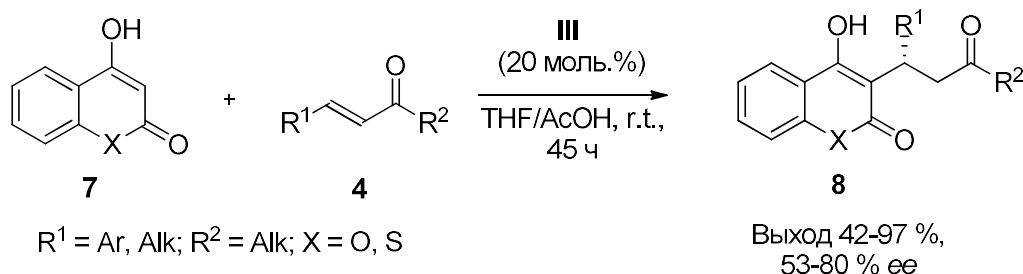


За 4 ч конверсия достигала 99 % при 99 % *ee* и невысоким *dr* 1:1. Катализатор **II** отфильтровывали после реакции и промывали хлороформом. После сушки на вакууме при 30 °C его использовали повторно. После 5 цикла отмечалось резкое падение конверсии до 50 %. Для интенсификации процесса был использован проточный реактор. Раствор реагентов в CHCl₃ пропускали через колонку (500 мкл/мин), наполненную **II**. Когда колонка заполнялась реакционным раствором, скорость потока снижали до 50 мкл/мин. После 1 ч собирали фракцию с

продуктом **6**, а систему промывали хлороформом в течение ещё 1 часа. Таким образом, было проведено 5 циклов реакции и получено 5 разных продуктов **6**. Производительность реактора составляла от 0.6 до 1.39 ммоль/г·ч.

В литературе описаны иммобилизованные на ионной жидкости катализаторы с первичной аминогруппой. На основе хирального 1,2-диаминодифенилэтана был синтезирован органокатализатор **III**, содержащий ионный фрагмент [21]. Под действием **III** протекала асимметрическая реакция между 4-гидроксикумарином **7a** и ненасыщенными кетонами **4**.

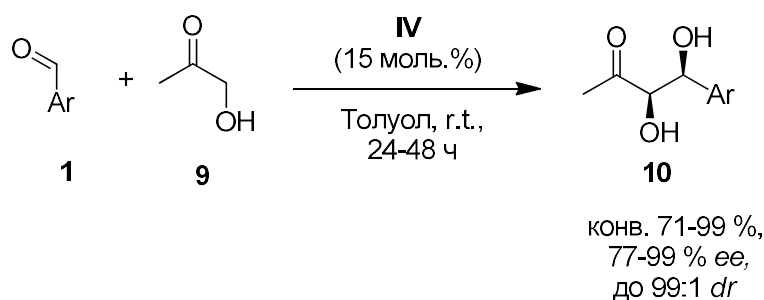
Схема 3.



Аддукты **8** получались с хорошими выходами (до 97 %) и показателями стереоселективности (до 80 % ee). Учитывая нерастворимость катализатора в Et₂O, удалось регенерировать катализатор из 7 циклов реакции. Растворимый в эфире продукт **8**, выделяли экстракцией. С каждым новым циклом реакции наблюдалось небольшое падение выхода и ee продукта **8**. С помощью мониторинга HRMS были зафиксированы продукты отравления катализатора. Обработка отработавшего 6 циклов катализатора **III** раствором AcOH в THF позволила практически полностью реактивировать его.

Ещё одним удачным примером регенерируемого первичного катализатора может служить соединение **IV** [22]. Синтезированный на основе валина, органокатализатор **IV** содержал ионный фрагмент. Под действием **IV**, в асимметрическую альдольную реакцию с альдегидами **1** вступал гидроксиацетон **9**.

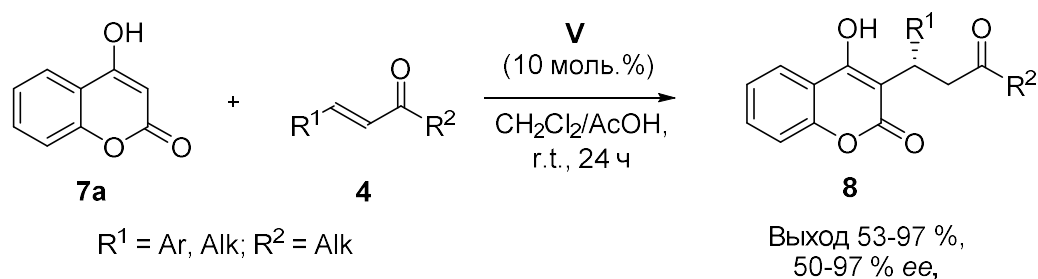
Схема 4.



За 24-48 ч конверсия составляла 71-99 % при энантиоселективности 77-99 % *ee*. После завершения реакции растворитель упаривался, продукт **10** экстрагировался диэтиловым эфиром, а катализатор **IV**, нерастворимый в эфире, использовался вновь. Таким образом, катализатор **IV** (15 моль %) был регенерирован из 7 циклов реакции. Конверсия продуктов уменьшалась от цикла к циклу, а диастереоселективность оставалась на высоком уровне (96:4 *dr*).

Злотиным и соавторами был синтезирован C_2 -симметричный органокатализатор **V** на основе хирального диамина [23]. Содержание двух скварамидных фрагментов обеспечивает мощное водородное связывание катализатора с молекулами реагентов. Реакция 4-гидроксикумарина **7a** с α,β -енонами **4** под действием **V** (10 моль %) протекала за 24 ч в CH_2Cl_2 .

Схема 5.



Авторы отмечают особое влияние добавки уксусной кислоты, которая протонирует пиридиновый азот, что создает дополнительный центр водородного связывания. Для данной реакции отмечается высокое значение энантиоселективности (96 % *ee*) при количественном выходе. Благодаря низкой

растворимости **V** в большинстве органических растворителей, удалось провести 4 цикла реакции. После каждого цикла растворитель упаривался, и продукты **8** экстрагировались диэтиловым эфиром. Конверсия в 4 цикле снижалась до 50 %. Причиной дезактивации катализатора являются побочные реакции иминиевых ионов, характерные для первичных аминов.

1.1.1.2 Имобилизованные формы вторичных аминов.

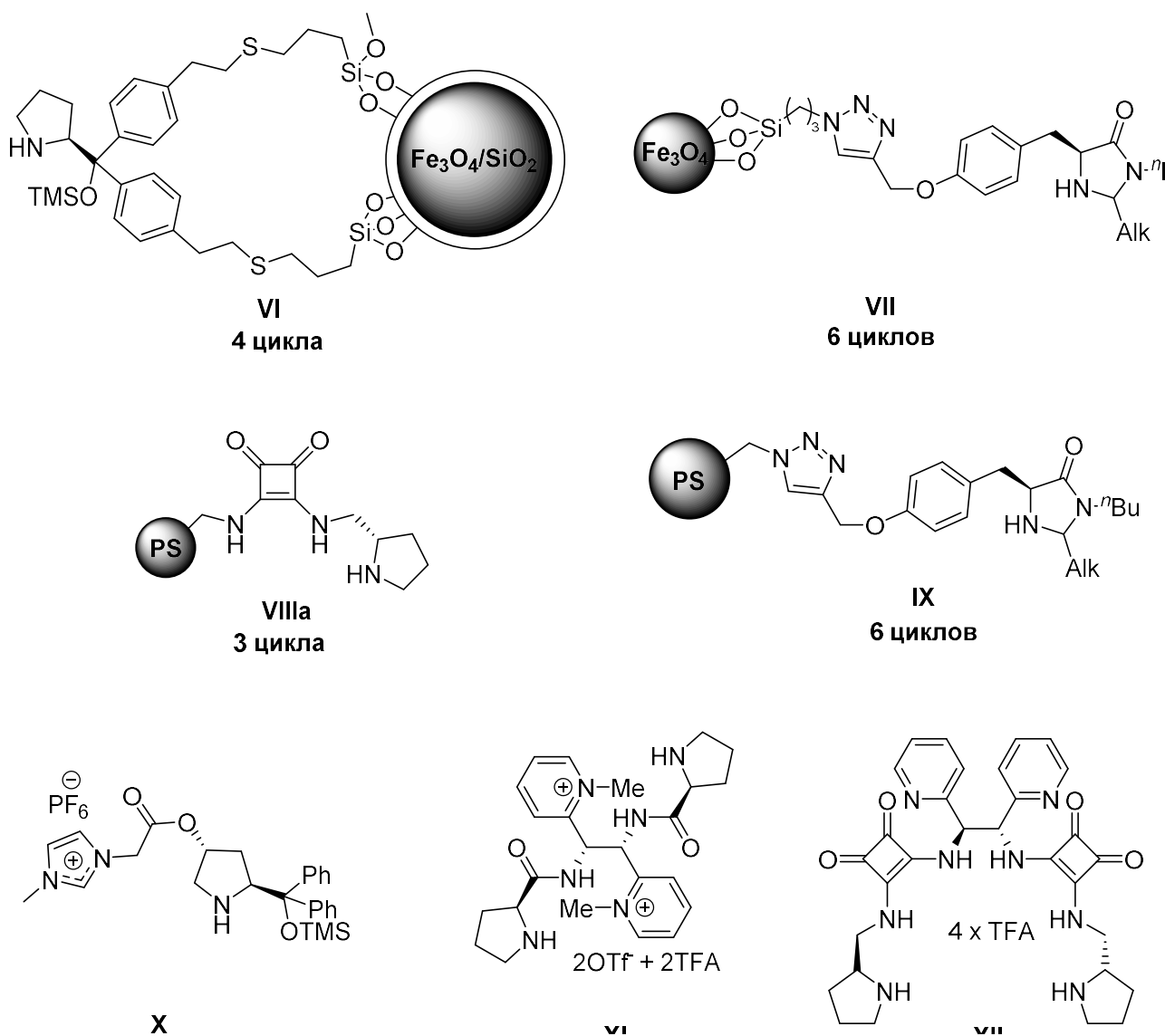


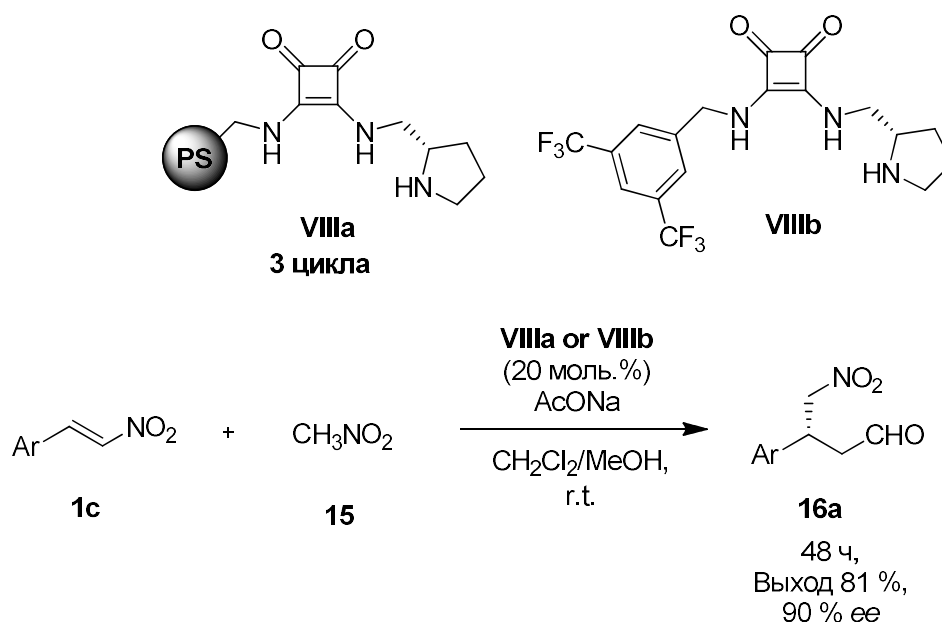
Рис. 2. Имобилизованные формы вторичных аминов.

Отдельное место среди вторичных аминов занимает катализатор Йоргенсена (TMSO-1,1'-дифенилпролинол) и его аналоги. Так, в работе Ванга

Катализатор **VII** (10 моль %) отработал шесть циклов. В результате наблюдалось снижение выхода продукта **14** в два раза. Энантиселективность при этом, оставалась на том же уровне: 75 %. Схожие результаты были получены для реакции *N*-метилиндола **17a** с коричневым альдегидом **1b** под действием **VII**.

В ряде случаев неиммобилизованные наиболее предпочтительны, чем их полимерные аналоги [29]. Так, использование катализатора **VIIIa** в реакции 4-хлоркоричного альдегида **1c** с нитрометаном **15** приводило к высокому выходу продукта **16a** (до 92 %) при 70 % *ee*.

Схема 8.

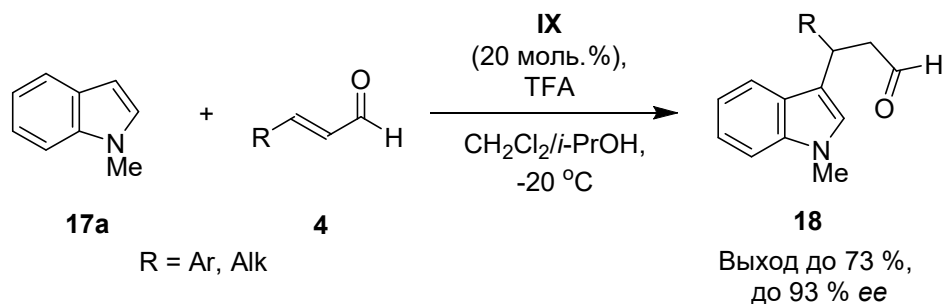


Себесте и соавторам удалось провести 3 цикла реакции с помощью одной порции органокализатора **VIIIa**, при этом не наблюдалось снижения показателей конверсии и *ee* продукта. Однако, показатель энантиселективности был ниже на 20% *ee*, чем у неиммобилизованного катализатора **VIIIb** в той же реакции, что является критичным для процессов, приводящих к ценным прекурсорам БАВ.

Перикас и соавторы синтезировали полимерный аналог катализатора [27-28] **VII**. В качестве подложки был выбран полистирол. Функционализация

синтезированного катализатора **IX** (0.91 ммоль/г) почти в 3 раза превышала тот же показатель у **VII** и составляла (0.34 ммоль/г). В качестве тестовой, была выбрана реакция между *N*-метилиндолом **17a** и коричневым альдегидом **1b**.

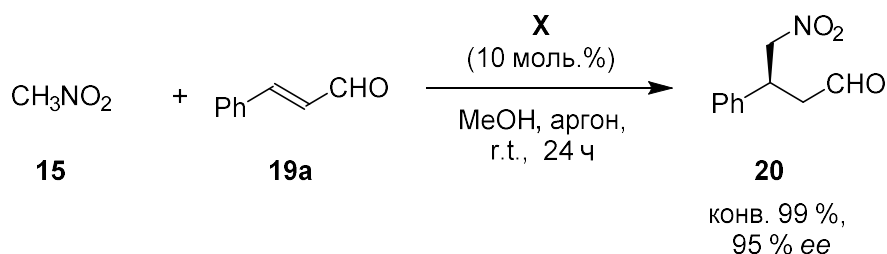
Схема 9.



Катализатор **IX** (10 моль %) был регенерирован в шести циклах. Энантиоселективность на протяжении всей рециклизации оставалась на уровне 93%, при этом наблюдалось резкое падение выхода продукта **18**.

Ещё одним примером органокатализатора на основе пролина является катализатор **X** [26]. В данном случае в хиральную молекулу был введён ионный фрагмент. При проведении реакции между нитрометаном **15** и коричневым альдегидом **1b** продукт **20** образовывался с конверсией до 99 % и энантиоселективностью до 99 % ee.

Схема 10.

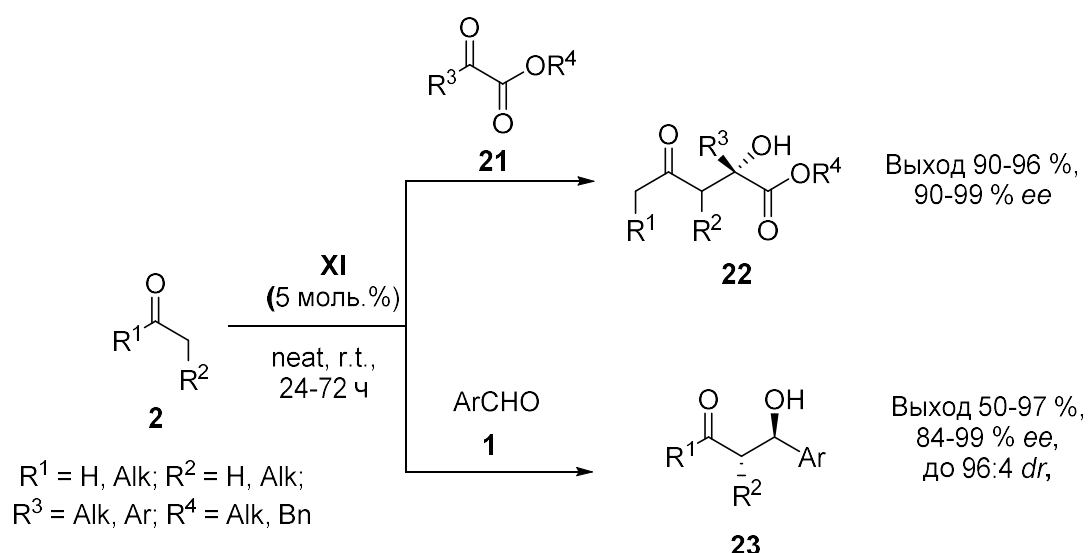


Авторами отмечается, что на воздухе катализатор дезактивируется с образованием большого количества побочных продуктов, которые были выделены и охарактеризованы. Для предотвращения побочных процессов реакция проводилась в инертной среде (атмосфера аргона). Под действием **X** (10 моль %)

удалось провести 10 циклов реакции без потери конверсии и энантиоселективности. Повидимому, это является общим для катализаторов такого типа (см. кат VI, Рис. 2). Продукты реакции **20** экстрагировались диэтиловым эфиром, и процесс проводили повторно.

Одним из удачных подходов к ионной иммобилизации является органокатализатор **XI**. [31]. В роли каталитических центров выступали фрагменты пролинамида, а пиридиновый атом азота был кватернизован, поэтому молекула существовала в виде трифлатной соли. Под действием **XI** (5 моль %) во взаимодействие с кетонами **2** вступали кетоэфиры **21** и альдегиды **1**.

Схема 11.

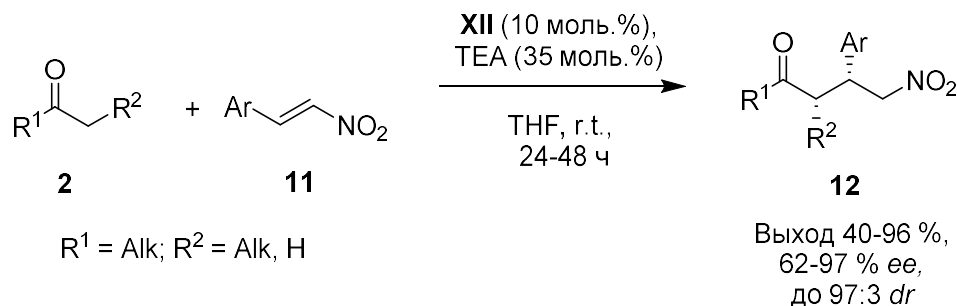


Показатели выхода и энантиоселективности продуктов реакции были на высоком уровне 97% при 99% *ee*. Поскольку органокатализатор **XI** малорастворим в большинстве органических растворителей, продукты реакции **22** и **23** легко извлекались экстракцией диэтиловым эфиром, а катализатор сушился и использовался повторно. На протяжении 25 циклов реакции не было отмечено падения конверсии и энантиоселективности. Таким образом, органокатализатор отработал 840 ч, что говорит о его высокой эффективности и стабильности.

В литературе описан C_2 -симметричный катализатор **XII**, содержащий скварамидные фрагменты, который был синтезирован из доступных хиральных

(*R,R*)-/(*S,S*)-1,2-ди(пиридин-2-ил)этан-1,2-диаминов [32]. В присутствии каталитической системы **XII**/TEA, производные циклогексанона **2** реагировали с β -нитростиролами **11** в тетрагидрофуране.

Схема 12.



Аддукты Михаэля **12** получались с высокими выходами (до 96 %) и показателями энантиоселективности (до 97 % *ee*). При добавлении к катализатору **XII** трифторуксусной кислоты, образовывалась нерастворимая в тетрагидрофуране соль. Продукты **12** экстрагировались, и катализатор мог быть использовался вновь.

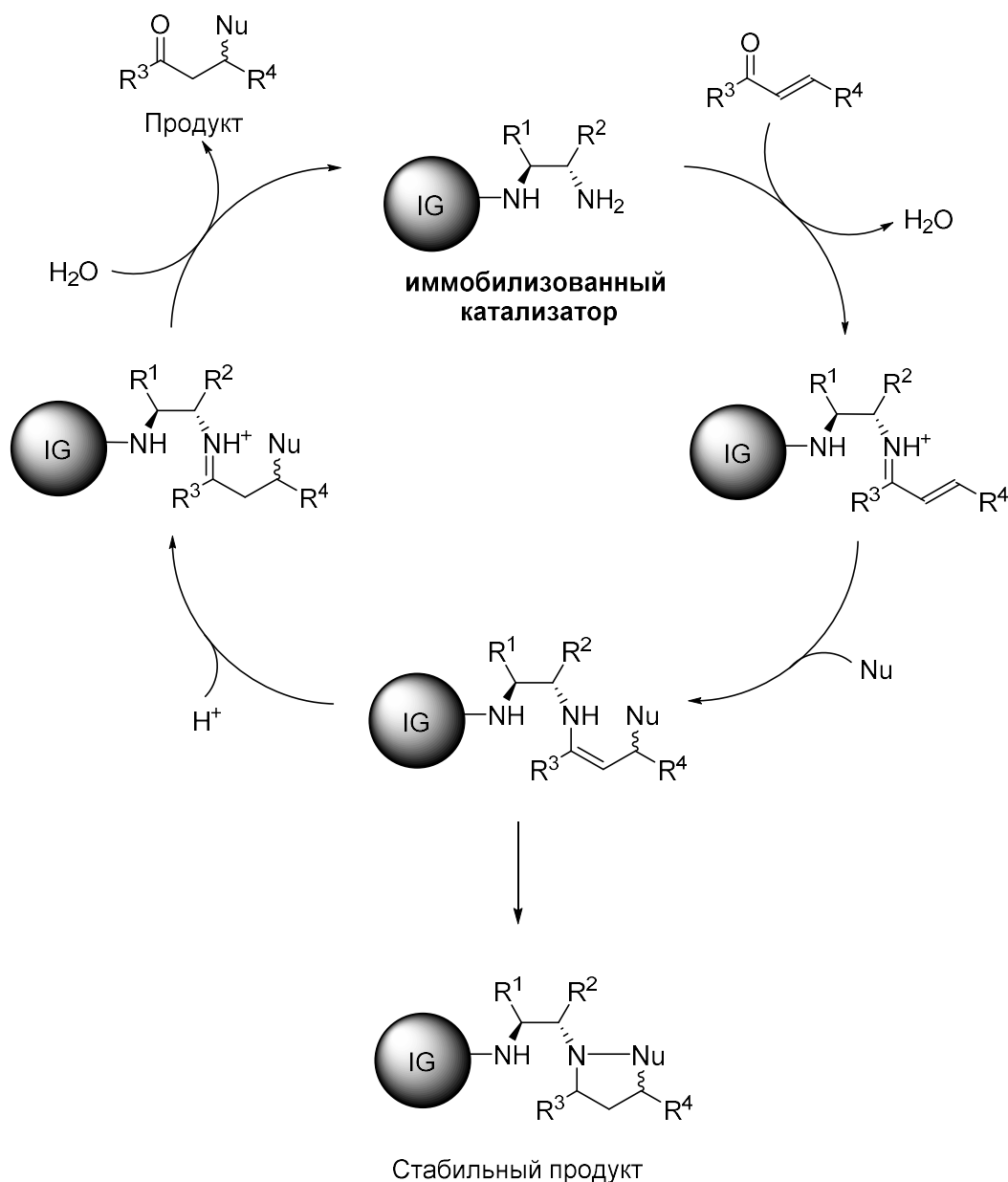
1.1.1.3. Химическое «отравление» первичных и вторичных аминокатализаторов.

В переходном состоянии происходит ковалентное связывание хирального аминокатализатора с молекулой субстрата. К образовавшемуся комплексу стереоселективно присоединяется реагент. Затем катализатор высвобождается путем гидролитического разрыва связи C–N, и образуется энантиомерно обогащенный продукт реакции.

В зависимости от субстрата и строения аминокатализатора, активация может происходить по двум основным механизмам: иминевому (характерен для первичных аминов) или енаминному (характерен для вторичных аминов). В первом случае (схема 13), молекула катализатора взаимодействует с α,β -ненасыщенным карбонильным соединением с образованием имина. На

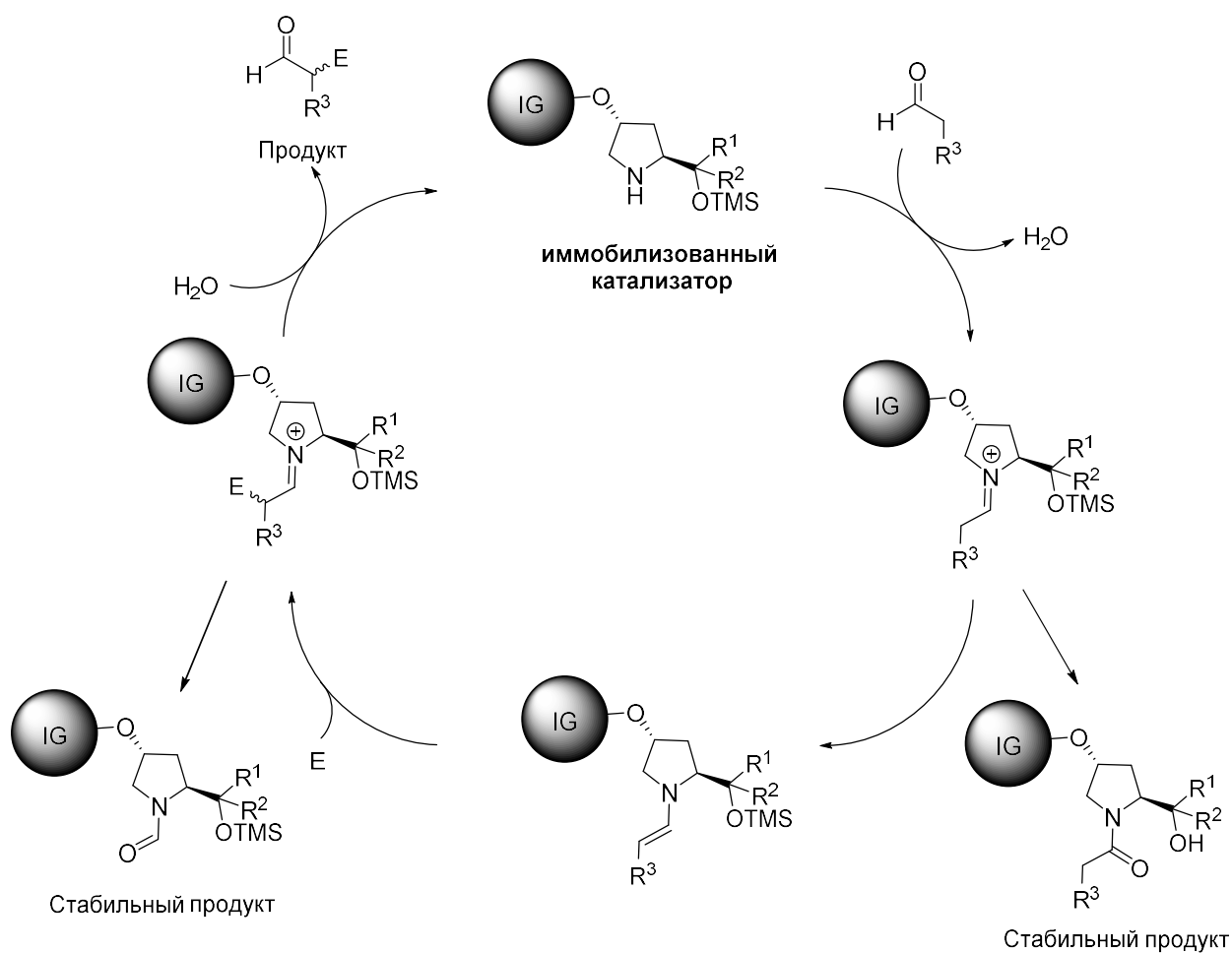
завершающем этапе процесса происходит присоединение нуклеофила, и высвобождение катализатора.

Схема 13.



Для органокатализаторов с вторичной аминогруппой наиболее характерно образование енамина в переходном состоянии, в том случае, если возможна миграция двойной связи (схема 14). Активированный таким образом кетон или альдегид присоединяет электрофил. При этом образование продукта реакции происходит стереоселективно, а катализатор возвращается в первоначальной форме.

Схема 14.



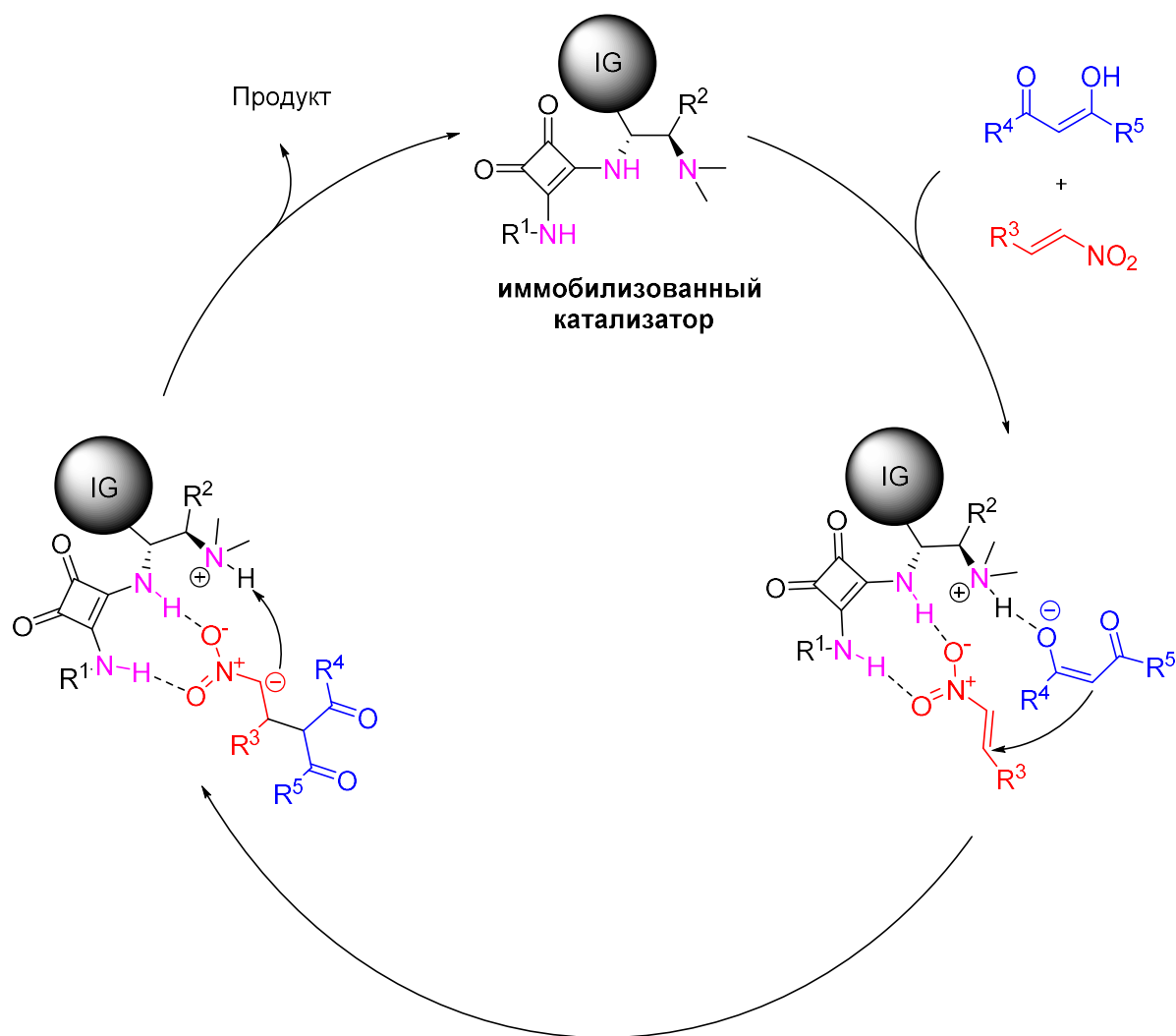
В некоторых случаях реакция может проходить по двум конкурирующим механизмам или кооперативно [33-35].

Основным недостатком представленных выше органокализаторов является их отравление путем образования устойчивых соединений, как с реагентами, так и с продуктами. Более детально эти процессы описаны Злотиным и соавторами, которые впервые методом HRMS зафиксировали основные побочные продукты, являющиеся причиной отравления первичных и вторичных аминокатализаторов [21, 26, 30].

1.1.2. Органокатализаторы, содержащие третичный атом азота

Основной тенденцией в современном асимметричном катализе является применение би- и полифункциональных органокатализаторов на основе третичных аминов, содержащих Н-донорные фрагменты (сульфониламиды, тиомочевины, скварамиды и др.). Они способны к активации реагентов в переходном состоянии (схема 15) за счет образования сильных водородных связей [36-43]. Эти универсальные органокатализаторы эффективно промотируют различные асимметрические реакции (Михаэля, Анри, Фриделя-Крафтса и некоторые родственные процессы, домино и тандемные процессы) в том числе и протекающие в водных средах [44-46].

Схема 15.

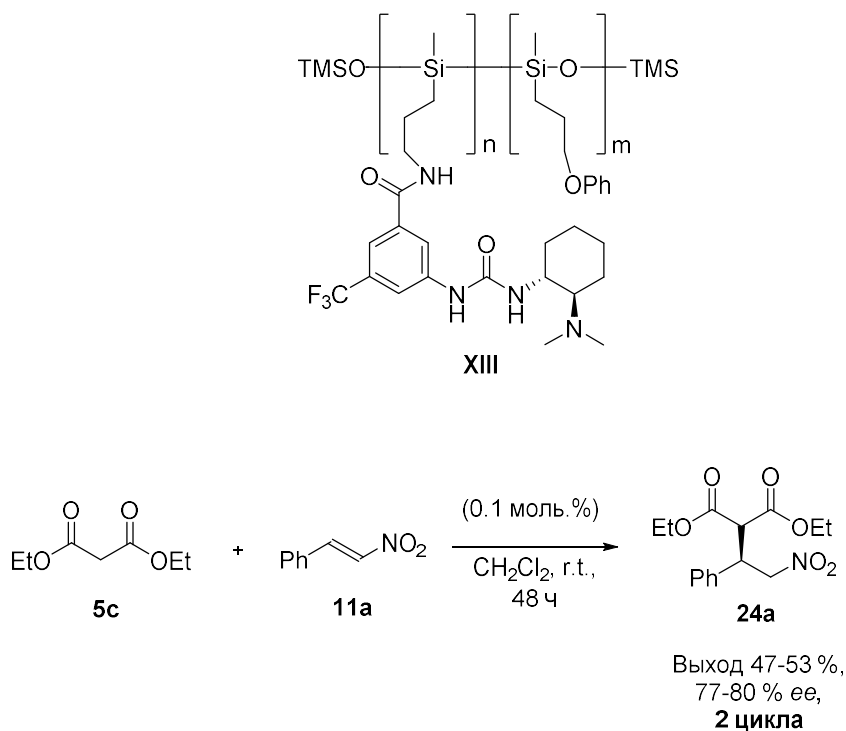


Среди этих катализаторов особый интерес представляют бифункциональные скварамиды и тиомочевины [47-64]. В частности, они эффективно катализируют присоединение различных СН – кислот к соединениям с активированной двойной связью, что позволяет получить энантиомерно обогащенные соединения - ценные предшественники биологически активных соединений (фенибут, пароксетин, баклофен, ролипрам, прегабалин и т. д.) [1, 65-70]. Однако органокатализаторы на основе хиральных третичных аминов, содержащих скварамидные и тиомочевинные фрагменты довольно дороги и труднодоступны. Поэтому иммобилизованные формы этих катализаторов очень перспективны для коммерческого применения в фармацевтике и синтезе веществ с практически полезными свойствами.

1.1.2.1 Иммобилизация на неорганических подложках

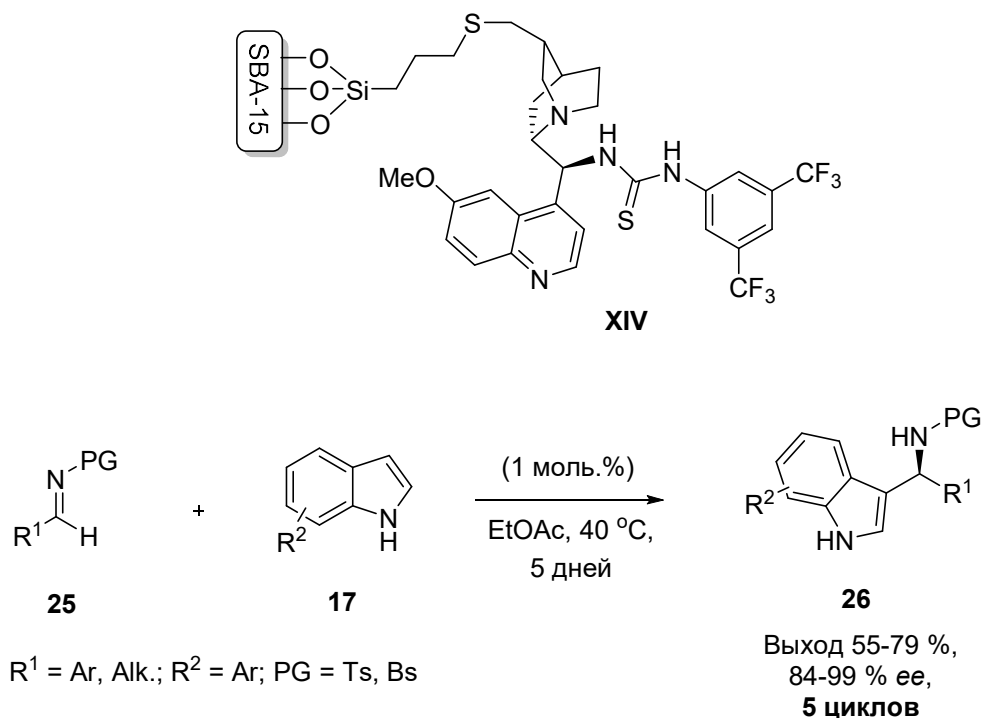
Органокатализатор **XIII**, на основе (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана, иммобилизованный на полиметилгидросилоксановой подложке (схема 16), промотировал асимметрическую реакцию Михаэля между β -нитростиролом **11a** и диэтилмалонатом **5c** [71]. Катализатор **XIII** был успешно регенерирован, и после второго цикла значительного снижения показателей выхода продукта **24a** и энантиоселективности не наблюдалось, однако, в целом из-за довольно умеренных показателей энантиоселективности (до 80 % *ee*) и конверсии (до 53%), авторы не приводят данные по его регенерации в большем количестве циклов.

Схема 16.



Гуо и соавторы получили более сложный катализатор **XIV** иммобилизованный на коммерчески доступном мезопористом силикагеле (SBA-15) [72]. Органокатализатор **XIV** был синтезирован из алкалоида – эпихинина, в состав которого был введен тиомочевинный фрагмент (схема 17). Функционализация материала составляла 0.11 ммоль каталитических фрагментов на 1.0 грамм полимера. Для протекания асимметрической реакции Фриделя-Крафтса иминов **25** с индолами **17** было достаточно 1 моль % **XIV**. Плохая растворимость органокатализатора **XIV** позволяла использовать его многократно. Так, авторам статьи удалось провести 5 реакционных циклов, при этом **XIV** отфильтровывался, промывался и мог быть использован вновь. Однако уже в 4 цикле наблюдалось снижение выхода продукта **26** и энантиоселективности примерно на 10%. Авторы предполагают, что это вызвано адсорбцией реагентов или продуктов на активных центрах катализатора.

Схема 17.



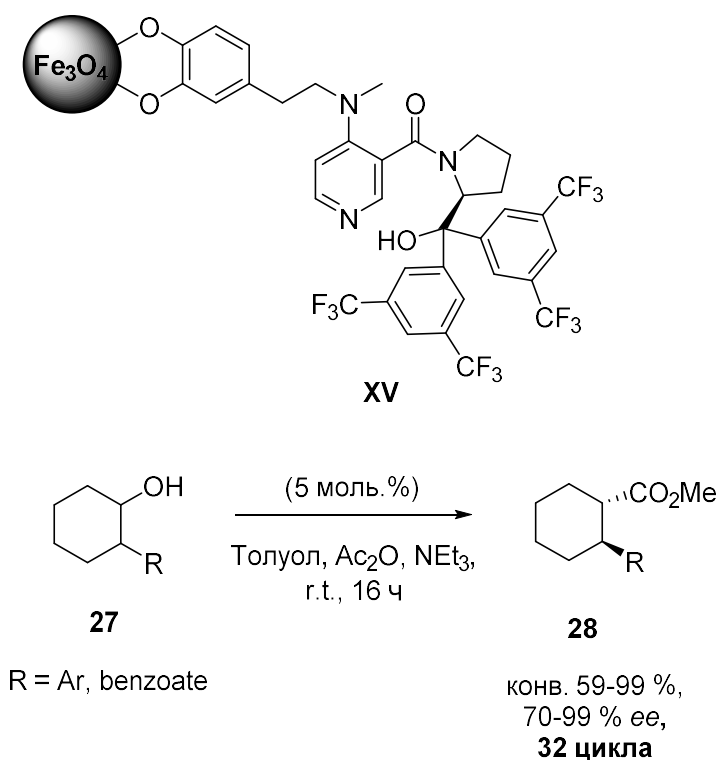
После более интенсивной промывки органическими растворителями, катализатор **XIV** повторно был использован в модельной реакции между **25** и **17**. При этом энантиоселективность вернулась к прежним высоким значениям, однако, выход продукта **26** продолжал уменьшаться от цикла к циклу.

Наиболее изучено применение наночастиц Fe_3O_4 в качестве подложки для иммобилизации. Благодаря магнитным свойствам смешанного оксида железа (II,III), катализаторы могут быть выделены из реакционной среды при помощи обычного магнита.

Так, в работе Коннона ДМАП-содержащий диарилпролинол был прикреплен к наночастицам Fe_3O_4 . [73]. Органокатализатор **XV** (функционализация 0.08 ммоль/г) был протестирован в асимметрической реакции десимметризации вторичных спиртов **27** (схема 18). Благодаря высокой стабильности, **XV** (5 моль.%) удалось регенерировать более чем в 30 реакционных циклов. При этом, продукты **28** отделяли декантацией а катализатор удерживаемый магнитным полем, оставался в реакционном сосуде. Следует отметить, что в процедуре

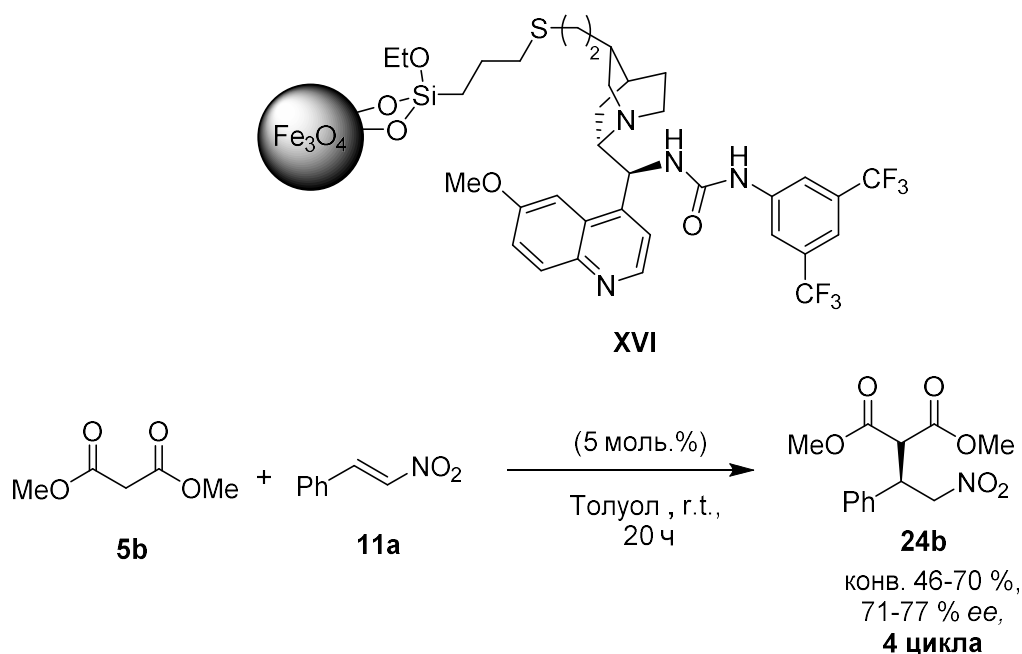
регенерации применялись спирты **27** различного строения, при этом показатели конверсии (59-99%) и энантиоселективности (70-99% *ee*) оставались на высоком уровне до конца эксперимента.

Схема 18.



Стратегия использования наночастиц оксида железа, в качестве подложки для органокатализаторов, получила дальнейшее развитие в работах Коннона [74]. Так, полифункциональный алкалоидный органокатализатор был иммобилизован на оксиде железа с образованием **XVI** (схема 19). Степень функционализации составила 0.1 ммоль на 1 г материала. Асимметрическая реакция между диметилмалонатом **5b** и β -нитростиролом **11a** под действием катализатора **XVI** (5 моль %) с образованием продукта **24b** проходила за 20 ч с умеренными показателями конверсии и энантиоселективности. Регенерация проводилась методом, описанным выше.

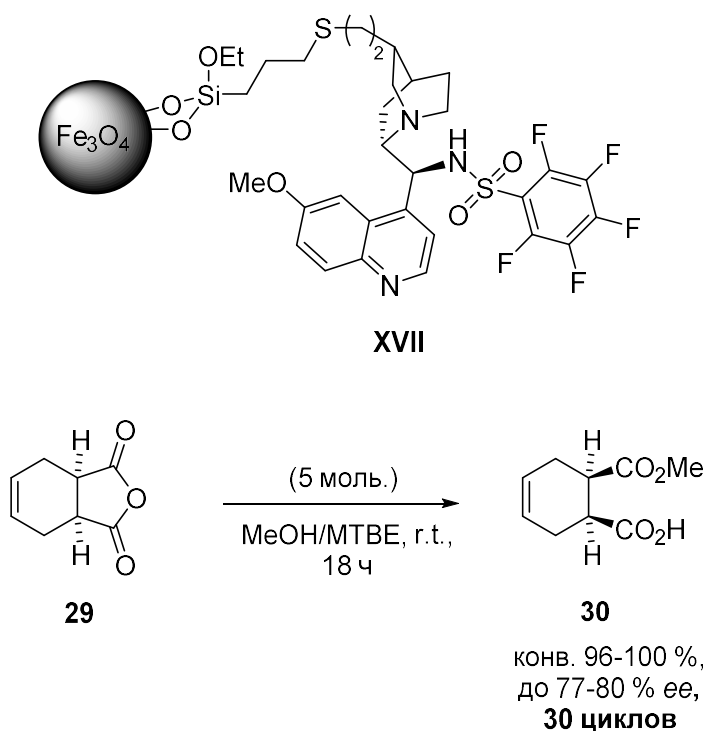
Схема 19.



В 4 цикле наблюдалось резкое снижение конверсии. Авторы предположили, что падение активности **XVI** вызвано слипанием наночастиц в более крупные агрегаты, и, как следствие, уменьшением количества активных центров. Однако, исследования, выполненные при помощи просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), не выявили увеличение размера частиц катализатора. После проведения термогравиметрического анализа (ТГА) было зафиксировано увеличение массы органического остатка на катализаторе после регенерации. Авторы предполагают, что это может быть связано с отравлением активных центров **XVI** побочными продуктами реакции.

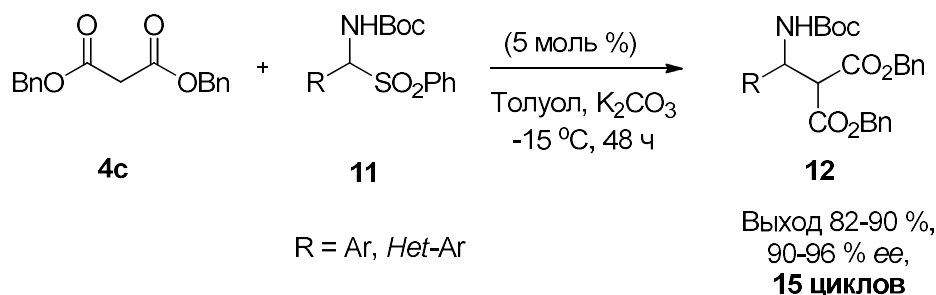
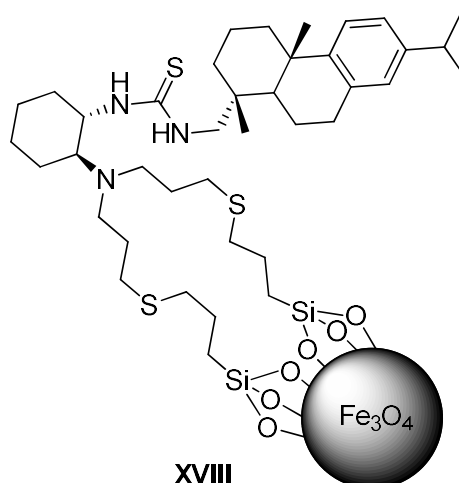
После внесения небольших изменений в структуру **XVI** Конноном и соавторами был получен аналогичный катализатор **XVII** [74]. Используя 5 моль % органокатализатора **XVII**, авторам удалось провести 30 циклов реакции десимметризации ангидрида **29**. При этом не наблюдалось потери активности катализатора в 30 циклах (схема 20).

Схема 20.



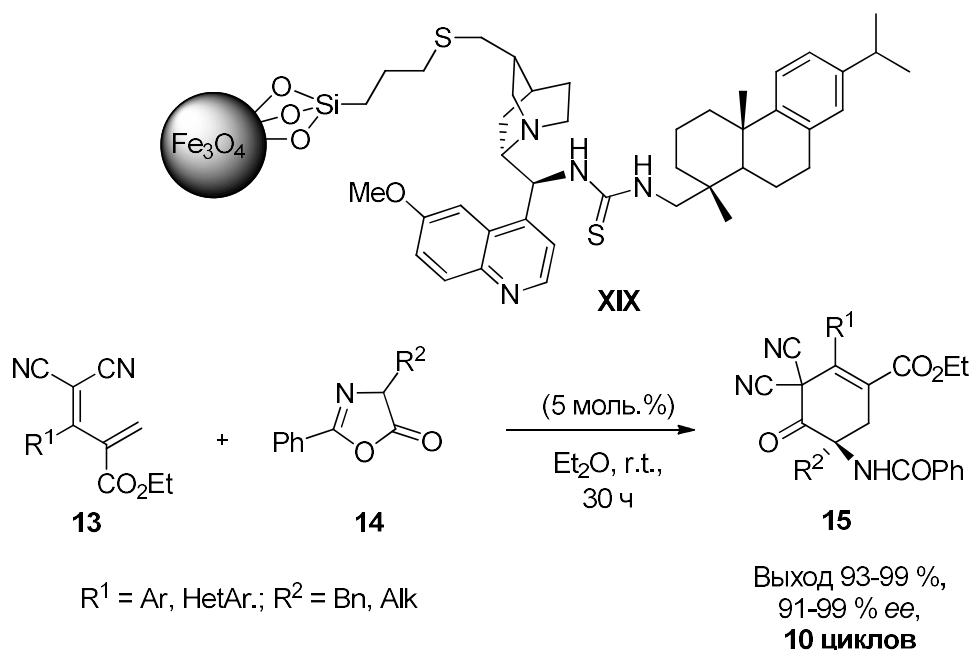
Ли и соавторы синтезировали иммобилизованный катализатор **XVIII** (схема 21) на основе дегидроабиетиновой кислоты, хирального диаминоциклогексана и тиомочевины [75]. Степень функционализации материала достигала 0.13 ммоль/г. Протестировав **XVIII** в асимметрической реакции Манниха между **5d** и **31**, были подобраны оптимальные условия. Так, при температуре $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ в системе толуол:вода (20:1), с добавкой K_2CO_3 , под действием **XVIII** реакция проходила за 48 ч с образованием **32** с выходом 82-90 % и 90-96 % *ee*. Авторам удалось провести 15 циклов реакции. За весь период регенерации не отмечалось падения показателей выхода продукта и энантиоселективности **12**. На изображениях отработавшего 15 циклов **XVIII**, полученных при помощи ПЭМ, не было выявлено изменения морфологии каталитического материала.

Схема 21.



Иммобилизованный на наночастицах Fe_3O_4 катализатор **XIX** (схема 22), содержащий хинидиновый фрагмент и тиомочевину в своем составе, эффективно промотировал асимметрическую реакцию Дильса – Альдера между диеном **33** и азлактоном **34**. [76]. Под действием 5 моль % **XIX**, эта реакция за 30 часов проходила с хорошими выходами (93-99 %) и высокой стереоселективностью продукта **35** (91-99 % ee). Регенерация катализатора производилась уже описанным выше способом при помощи магнита. Так, **XIX** удалось регенерировать 10 кратно. В 10 цикле наблюдалось небольшое снижение активности катализатора. Согласно данным ПЭМ, это может быть связано с более агрегированным состоянием отработавшего катализатора.

Схема 22.



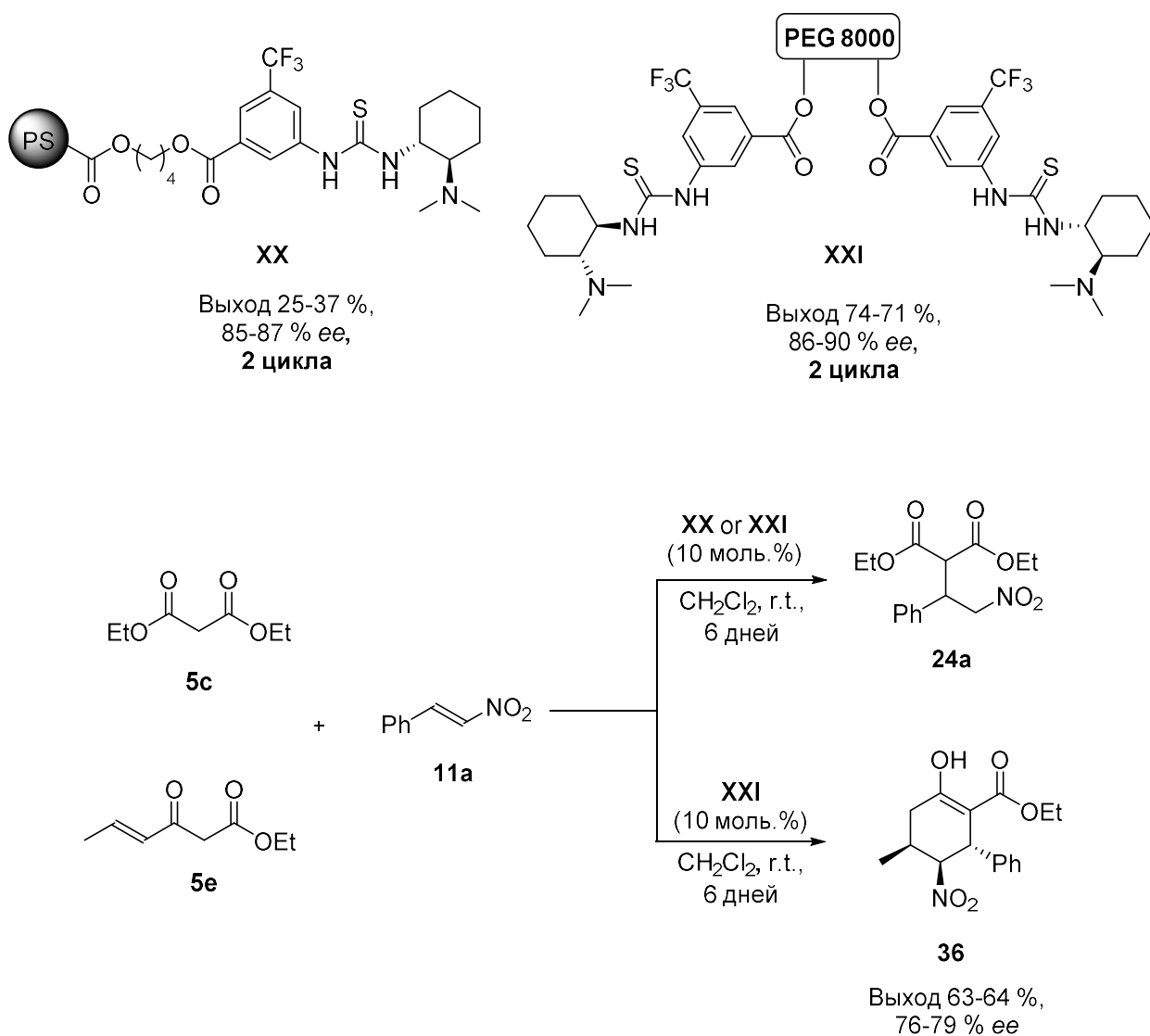
1.1.2.2. Иммобилизация на органических полимерных подложках

Введение спейсерных групп в структуру органокатализатора, и последующая иммобилизация их на органических полимерах открывает широкие перспективы для создания новых каталитических материалов. Относительная инертность и низкая растворимость позволяют использовать такие катализаторы многократно.

Такемото и соавторами был предложен иммобилизованный катализатор **XX** (схема 23) на основе хирального $(1R,2R)$ -диаминоциклогексана и тиомочевины. [77]. Катализатор **XX** показал умеренную активность в асимметрической реакции между диэтилмалонатом **5c** и β -нитростиролом **11a**. За 6 дней выход продукта **24a** составил всего 37 % при 87 % ee в первом цикле. После регенерации конверсия уменьшалась, а показатель энантиоселективности оставался на том же уровне.

Замена подложки на полиэтиленгликоль (PEG 8000) приводила к образованию органокатализатора **XXI**, растворимого в CH_2Cl_2 [78].

Схема 23.

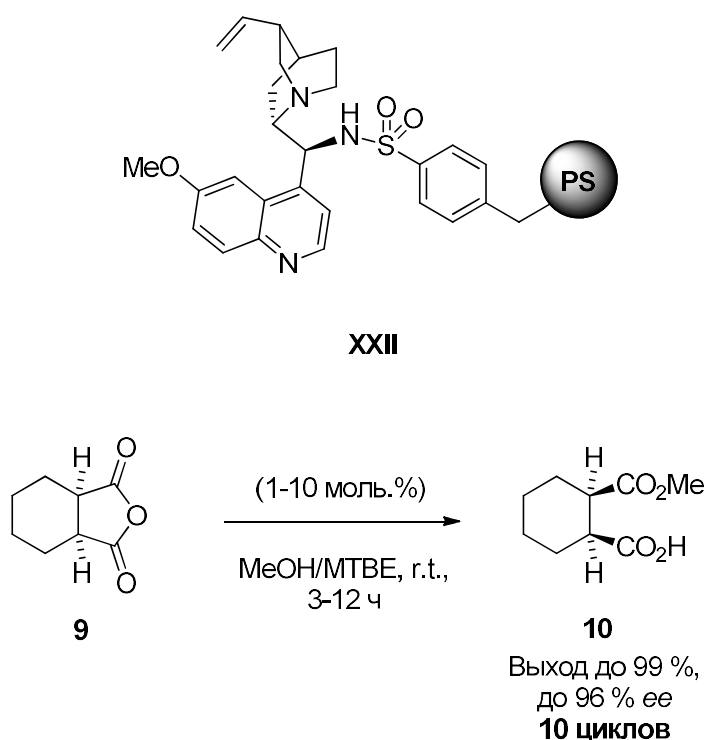


Как отмечают авторы, гомогенный катализ для реакции между 1,3-дикарбонильными соединениями **5** и сопряженными акцепторами Михаэля **11a** наиболее предпочтителен. Действительно, при использовании катализатора **XXI** в той же реакции, выход продукта составлял 71% и оставался на том же уровне во втором цикле. Энантиомерная чистота продукта **24a** достигала 90 % *ee*. Поскольку катализатор **XXI** растворим в хлористом метиле, его высаживали диэтиловым эфиром и отфильтровывали для дальнейшего использования. Тандемная реакция между **11a** и **5e** также легко протекала с умеренным выходом

(64 %) и оптической чистотой (79%) продукта **36**. Удалось провести 3 цикла реакции, при этом существенного падения конверсии и *ee* не наблюдалось.

Ли и соавторами был получен бифункциональный органокатализатор **XXII** (схема 24) иммобилизованный на полистироле с высокой степенью функционализации (0.41 ммоль/г). [79]. Реакция десимметризации ангидрида **29**, катализируемая **XXII**, протекала с отличными показателями выхода продукта (до 99 %) и энантиоселективности (до 99 % *ee* после перекристаллизации). Нерастворимый полимерный катализатор легко отделялся фильтрованием и использовался в новом цикле. В общей сложности, удалось провести 10 циклов реакции. Следует отметить, что при уменьшении загрузки **XXII** до 1 моль %, время реакции увеличивалось с 3 до 12 ч, однако, это не влияло на выход продукта и его энантиоселективность.

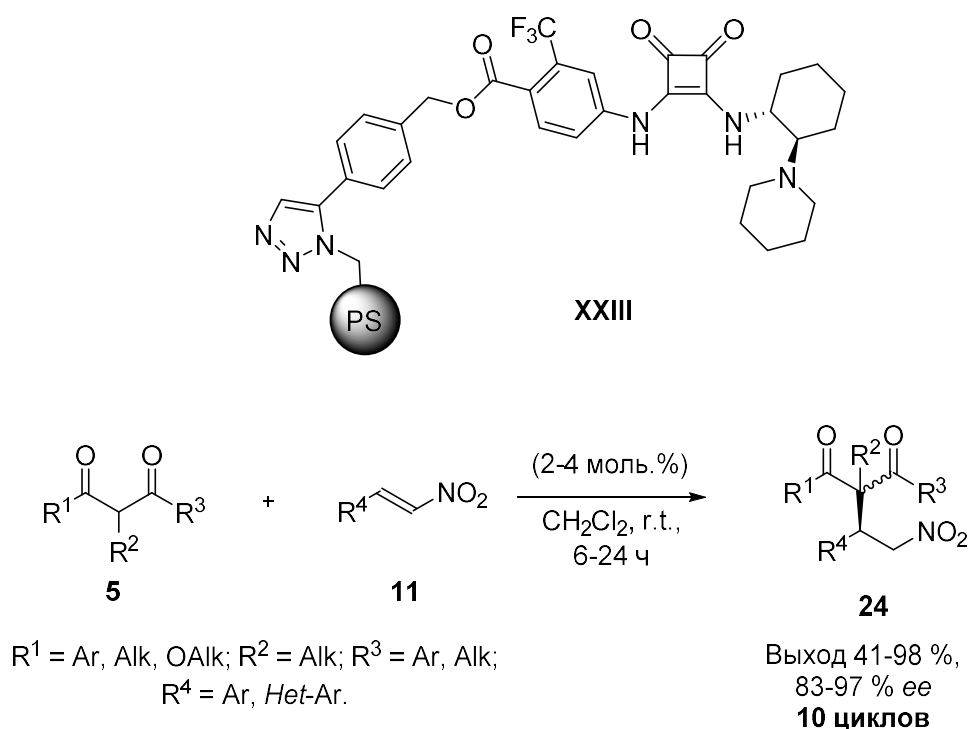
Схема 24.



Катализаторы на основе хиральных 1,2-диаминов с пиперидиновым и скварамидным фрагментами довольно эффективно промотируют различные асимметрические реакции. Перикасом и соавторами был синтезирован

иммобилизованный катализатор **XXIII** на полистирольной подложке. [80]. Сшивание полимера с хиральным фрагментом происходило посредством медь – катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (клик-реакция) (схема 25). Степень функционализации полимера составляет 0.35 ммоль/г. Под действием **XXIII** (2 моль %) 1,3-дикарбонильные соединения **5** взаимодействовали с замещенными β -нитростиролами **11**. При этом, аддукты **24** выделялись с хорошими выходами (до 98%) и энантиоселективностью (до 97 % *ee*). Поскольку полимерный катализатор **XXIII** нерастворим в органических растворителях, после каждого цикла реакции он отделялся простым фильтрованием и использовался вновь. Таким образом, удалось провести 10 циклов реакции. К десятому циклу наблюдалось снижение конверсии.

Схема 25.

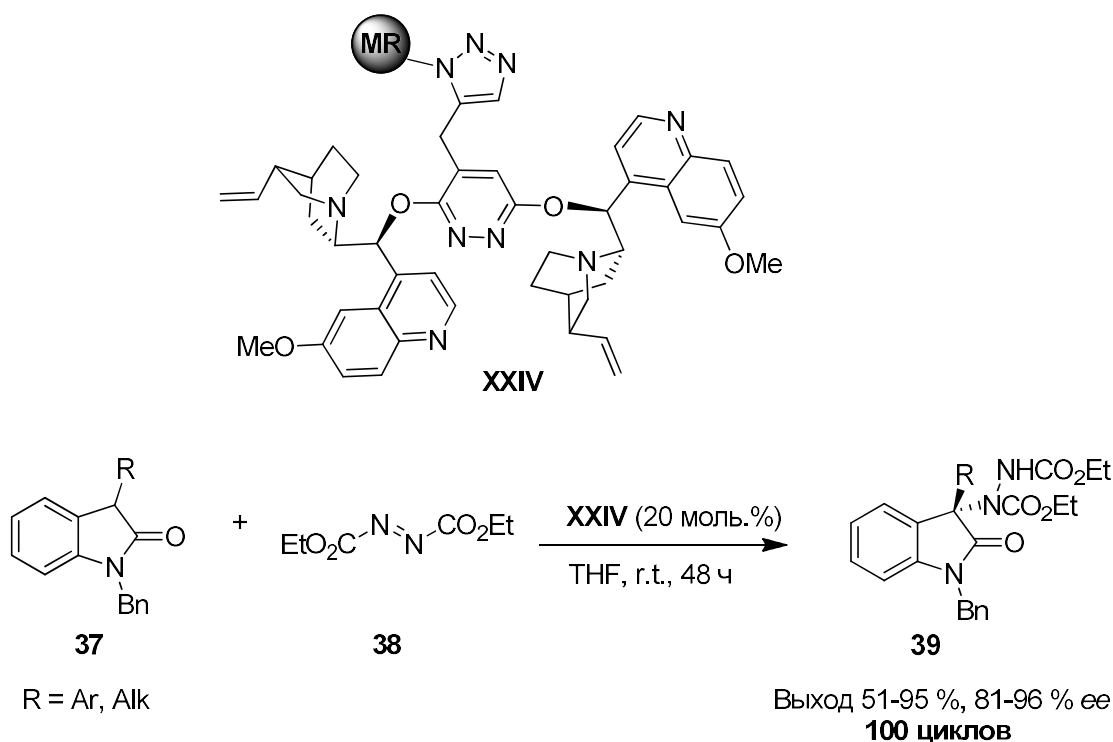


Авторы связывают это с невозможностью полного извлечения катализатора, который мог оставаться на стенках колбы, фильтре или магнитных якорьках, из-за чего загрузка **XXIII** падала от цикла к циклу, а, соответственно, и снижался выход

продукта **24** за то же время (6 ч). Интересно отметить, что энантиоселективность оставалась на исходном высоком уровне.

Применение клик – химии для пришивания органических молекул к полимеру – часто используемая стратегия для иммобилизации. Так, Мандоли с соавторами инкорпорировали хиральный алколоидный фрагмент на смолу Меррифильда (MR) с образованием органокализатора **XXIV** [81]. Полученный катализатор был протестирован в асимметрической реакции α -аминирования в ряду производных 2-оксиндолов **37** (схема 26). Высокие показатели энантиоселективности (81-96 % *ee*) и выхода продукта сохранялись на протяжении 100 циклов реакции. Время жизни используемого катализатора (20 моль %) составило более 5300 часов, что подтверждает высочайшую эффективность **XXIV**. Авторы отмечают, что потери катализатора после каждого цикла реакции составляли меньше 1 %. После дополнительной перекристаллизации продукта **39** из МТВЕ значение энантиомерного избытка составило 99 % *ee*.

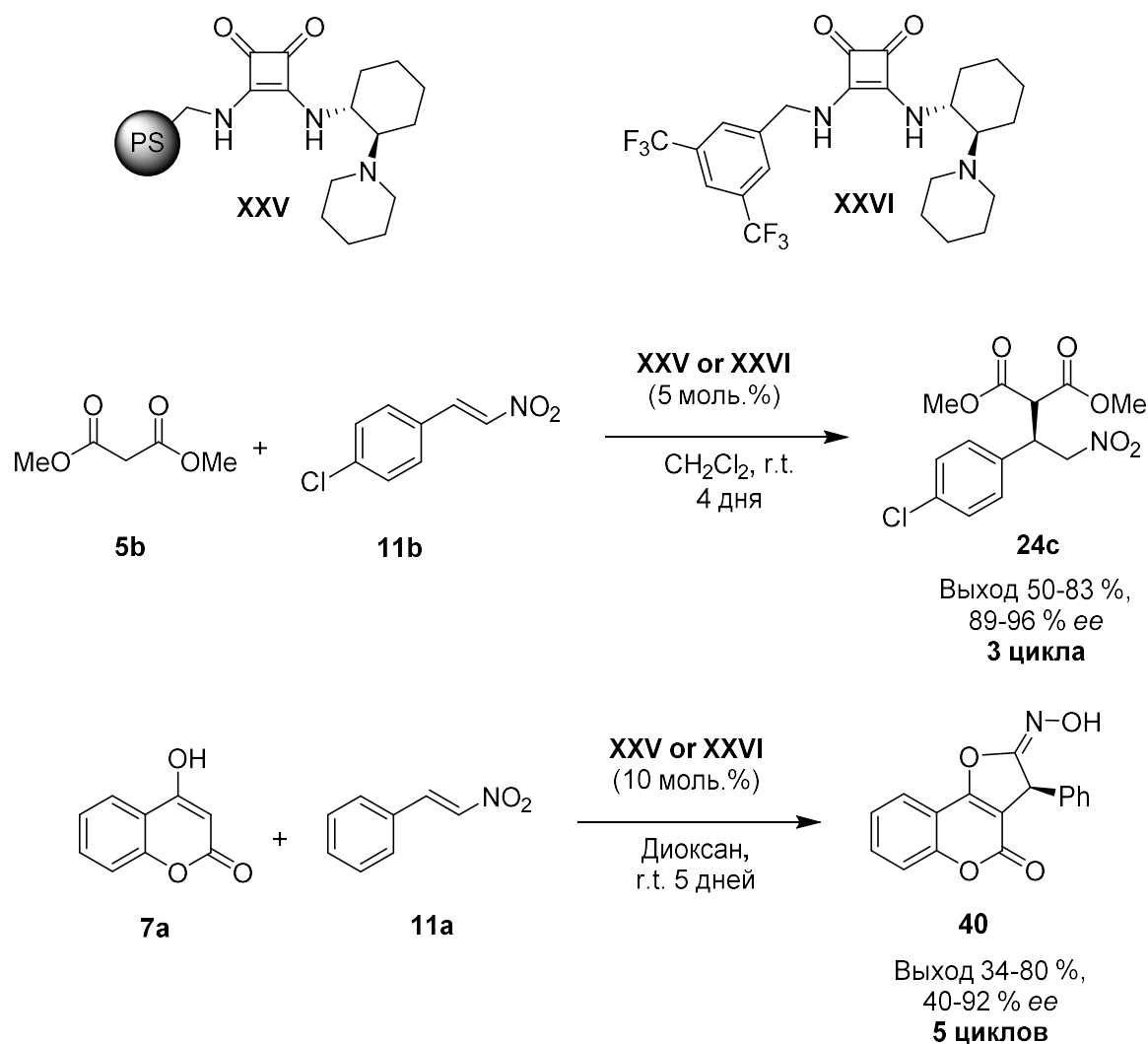
Схема 26.



Модифицированный аминогруппами полистирол является удобным материалом для иммобилизации катализаторов. Так, Себеста опубликовал синтез органокатализатора **XXV** на основе полистирола и хирального диаминоциклогексана [29], содержащего скварамидный фрагмент. Функционализация получившегося материала составила 1.04 ммоль органокатализатора на 1 г полимера. Для сравнения **XXV** с неиммобилизованным аналогичным катализатором **XXVI** была выбрана асимметрическая реакция Михаэля между 4-хлор- β -нитростиро́лом **11b** и диметилмалонатом **5b**. В обоих случаях, при использовании 5 моль % органокатализатора показатели энантиоселективности (≈ 95 % *ee*) и выхода продукта (≈ 50 %) были сопоставимы. Катализатор **XXV** удалось регенерировать из трех циклов реакции. При этом *ee* продукта **24c** оставалось неизменным, а конверсия резко падала к третьему циклу. Авторы связывают этот факт с адсорбцией продукта на свободных аминогруппах **XXV**, которые перекрывают каталитические центры. Использование ультразвукового излучения не приводило к увеличению выходов и *ee*.

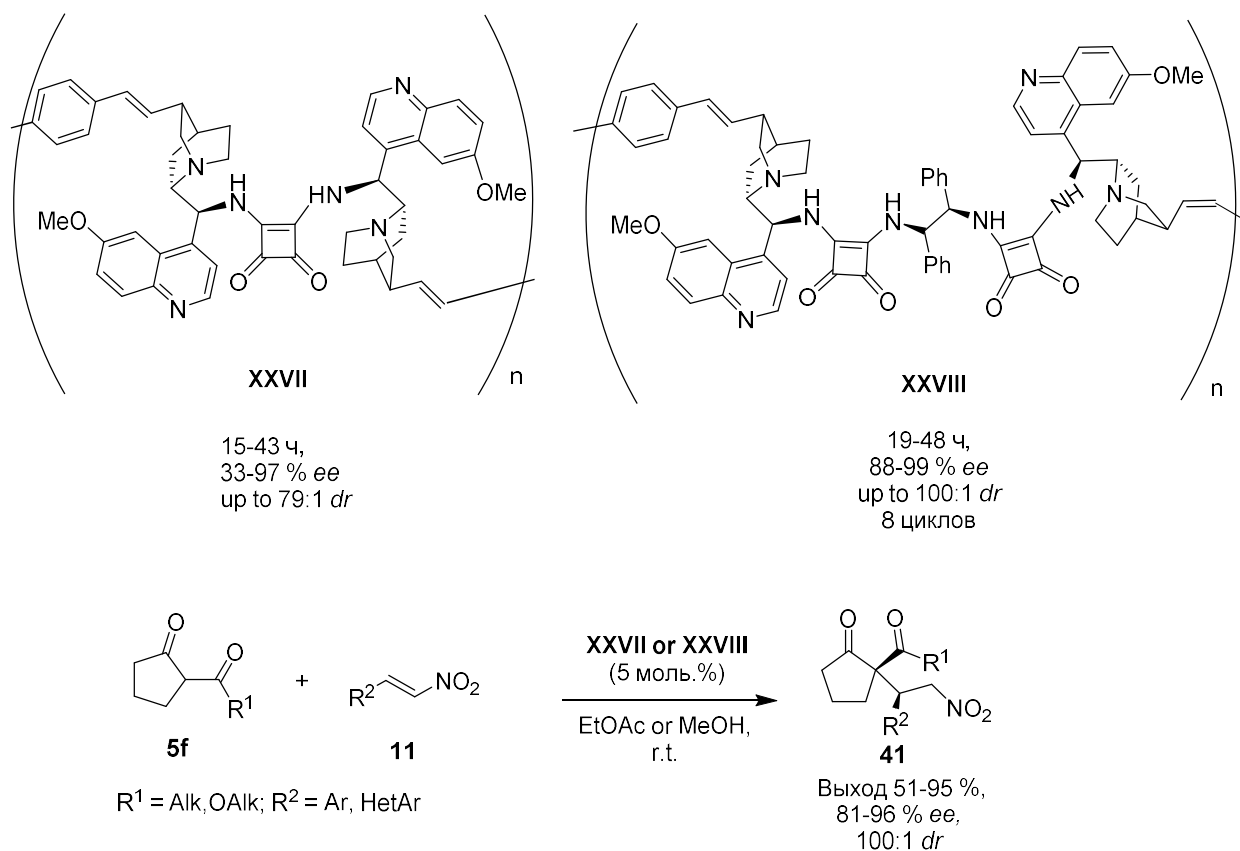
Органокатализатор **XXV** (схема 27) был использован в реакции 4-гидроксикумарина **7a** с β -нитростиро́лом **11a** [82]. В данном случае иммобилизованный органокатализатор **XXV** работал эффективнее, чем **XXVI**, с точки зрения стереоиндукции (94 % против 84 % *ee*), однако, уступал последнему по показателю выхода продукта. В эксперименте по рециклизации было зафиксировано резкое падение энантиоселективности к пятому циклу. Предполагается, что причиной снижения активности катализатора являлось отравление катализатора продуктами полимеризации β -нитростиро́ла **11a** или разложением **XXV** в данных условиях.

Схема 27.



Итсуно и соавторами были синтезированы катализаторы **XXVII** [83] и **XXVIII** [84] на основе алкалоида – эпихинина (схема 28). Хиральный фрагмент был внедрен в структуру полимера посредством реакции Мизороки – Хека с использованием ароматических диодидов. Каталитическая активность была исследована в асимметрической реакции Михаэля между β -кетозэфирами **5f** и α -нитроалкенами **11**. Наиболее эффективным оказался органокатализатор **XXVIII**, продемонстрировавший высокие показатели энантиоселективности (до 99 % *ee*) и диастереоселективности (до 100:1 *dr*). Авторами показана возможность многократного использования катализатора на протяжении 8 циклов реакции без потери его активности.

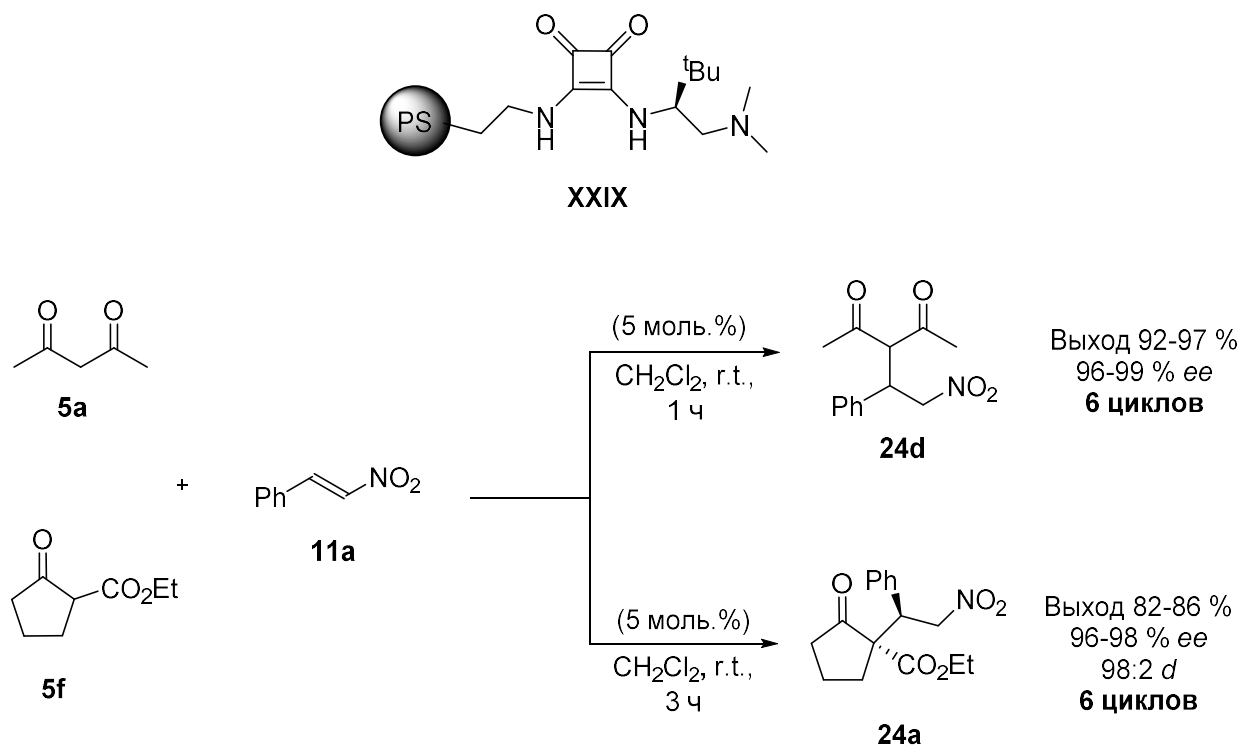
Схема 28.



Довольно простой иммобилизованный катализатор **XXIX** на основе (*S*)-4,4-диметилпентан-1,2-диамина был получен Педрозой и соавторами [85]. В данном случае использовалась, хорошо зарекомендовавшая себя, полистирольная подложка. Под действием катализатора **XXIX** проходила асимметрическая реакция Михаэля между β -нитростиролом **11a** и 1,3-дикарбонильными соединениями **5**, аддукты **24** получались с высокими выходами (до 97 %) и *ee* (до 99 %). Авторам удалось провести по 6 циклов реакции **11a** с **5a** и **5f** (схема 29). После каждого цикла катализатор отфильтровывался, промывался органическими растворителями и использовался повторно. Несмотря на то, что потери катализатора после каждого цикла реакции составляли от 2 до 16%, его активность оставалась на высоком уровне. Степень функционализации отработавшего 6 циклов **XXIX** и свежего материала одинакова, т.е. личинг не

наблюдается, а имеет место механическое вымывание самого каталитического материала.

Схема 29.



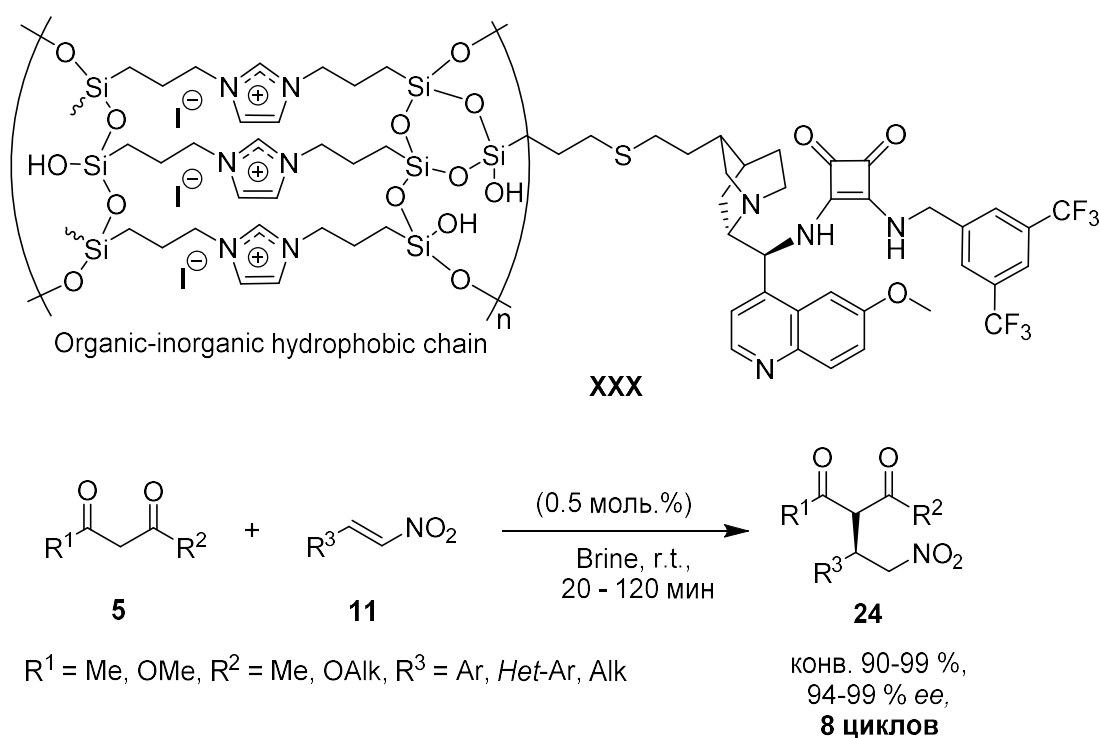
1.1.2.3. Иммобилизация на гибридных материалах

Иммобилизация катализаторов на гибридных органически-неорганических материалах – синергетическое развитие описанных выше подходов. Описанные в литературе иммобилизованные подложки такого типа используются для инкорпорирования катализаторов различного типа [86].

Лиу с соавторами синтезировали хиральный скварамид-функционализированный катализатор **XXX** на основе хинина, иммобилизованный на органо-неорганическом гибридном кремниевом полимере [87]. Авторы с помощью спектральных и структурных методов анализа полностью доказали строение гибридного органо-неорганического материала (Схема 30). Бифункциональный гетерогенный катализатор **XXX** показал превосходную

каталитическую активность и высокие показатели энантиоселективности (94-98% *ee*) в асимметрической реакции Михаэля между 1,3-дикарбонильными соединениями **5** и α -нитроалкенами **11**. Процесс проводился в насыщенном растворе хлорида натрия (*brine*). Показатели диастереоселективности **24** были на умеренном уровне (от 1.2-1 до 1.8/1 *dr*). Гибридный катализатор **XXX** оказался более эффективным, по сравнению с органокатализатором иммобилизованным на наночастицах SiO₂. Кроме того, органо-неорганический гибридный катализатор **XXX** удалось повторно использовать не менее восьми раз без потери активности. Авторы отмечают, что проведение реакций в водной среде отвечает требованиям зеленой химии.

Схема 30.



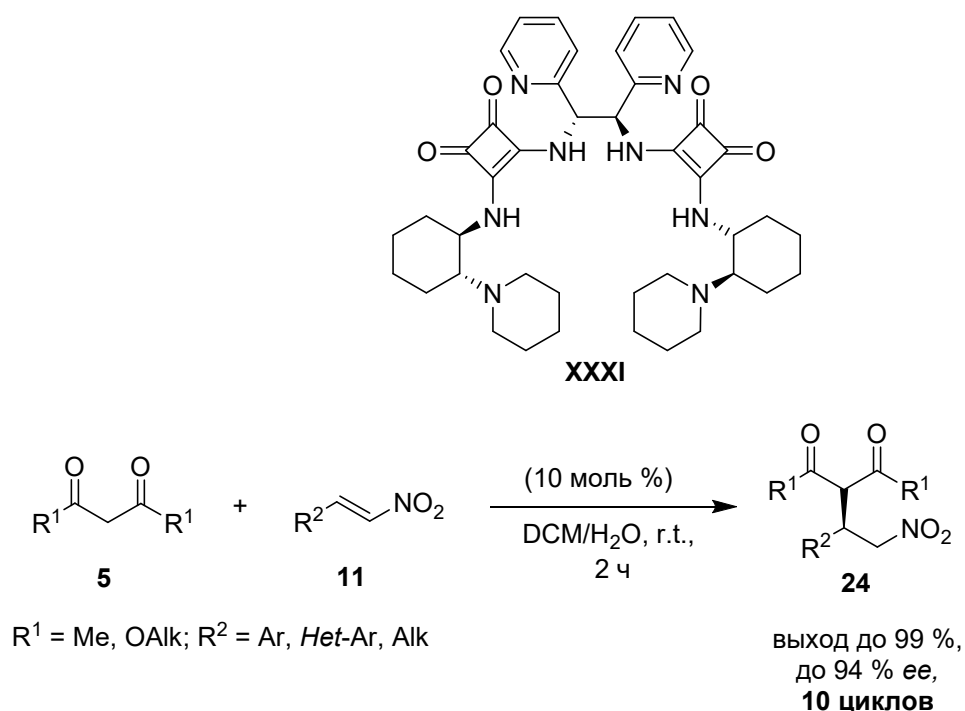
1.1.2.4. Прочие регенерируемые формы третичных аминов

Некоторые неиммобилизованные органокатализаторы также возможно регенерировать. В литературе описано ограниченное количество таких примеров.

Злотиным и соавторами была синтезирована серия C₂-симметричных катализаторов (схема 31). На основе хирального 1,2-диаминоэтана с

пиридиновыми фрагментами был синтезирован катализатор XXXI, который эффективно катализировал асимметрическое присоединение β -дикарбонильных соединений **5** к нитроолефинам **11** [88]. Реакция протекала за 2 часа в дихлорметане с добавкой воды (20 экв.). Соответствующие аддукты Михаэля **24** были получены с высокими выходами (до 99%) и энантиомерными избытками (до 94% *ee*). Из-за плохой растворимости в органических растворителях и воде, катализатор легко отделялся от реакционной смеси и повторно использовался в реакции более 10 раз без ущерба для энантиомерного обогащения и выхода продукта.

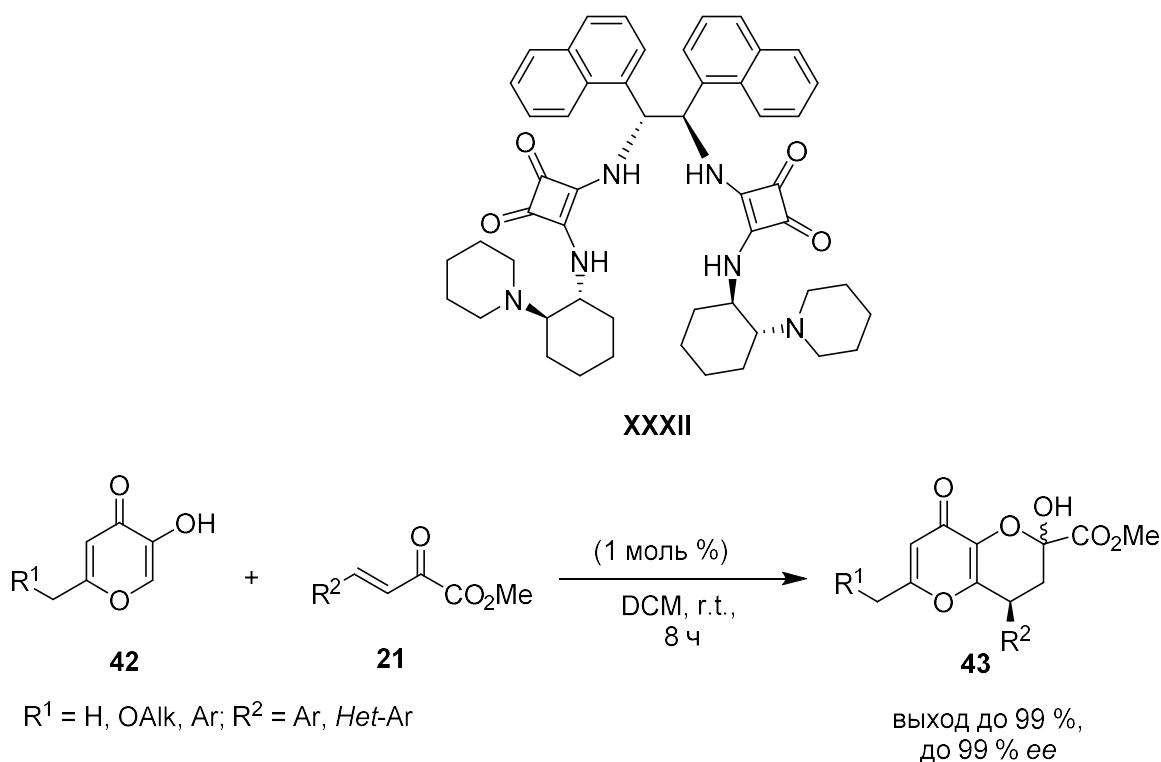
Схема 31.



В дальнейшем, теми же авторами был разработан эффективный стерически затрудненный C_2 -симметричный бифункциональный третичный амин-скварамидный органокатализатор XXXII (схема 32) и применён в асимметрической реакции Михаэля между производными койевой кислоты **42** и β, γ -ненасыщенными α -кетозэфирами **21** [89]. Фармакологически важные функционализированные производные 2,3,4,8-тетрагидропирано[3,2-*b*] пирана **43** были получены под действием всего 1 мол % XXXII с выходами до 99% (99% *ee*).

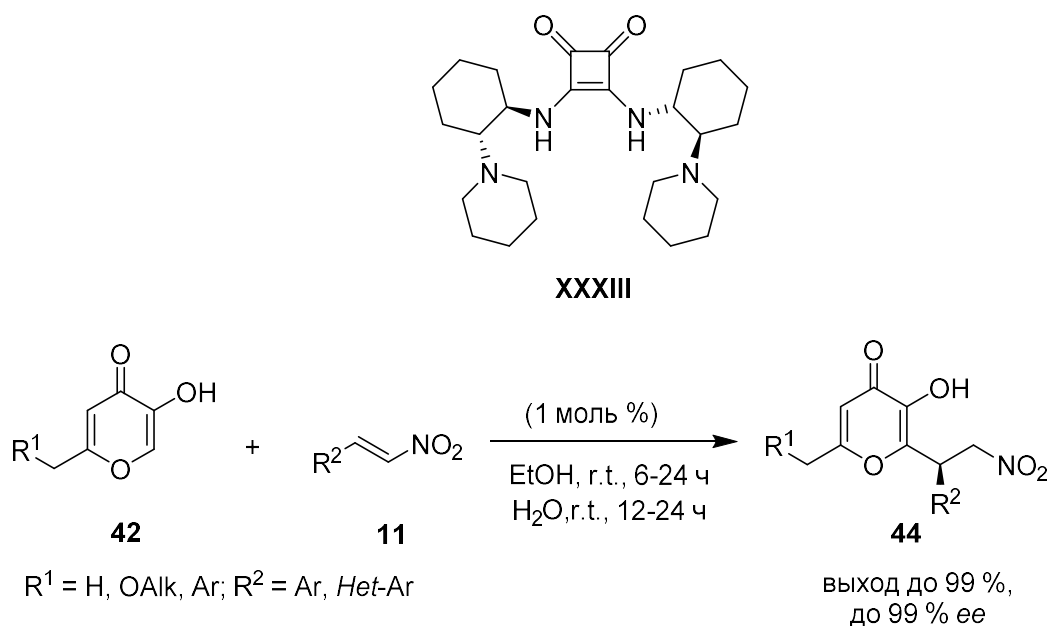
Авторы отмечают, что процедура масштабируется не менее чем в 30 раз. Органокатализатор легко выделялся из реакционной смеси посредством кислотно-щелочной экстракции и использовался повторно.

Схема 32.



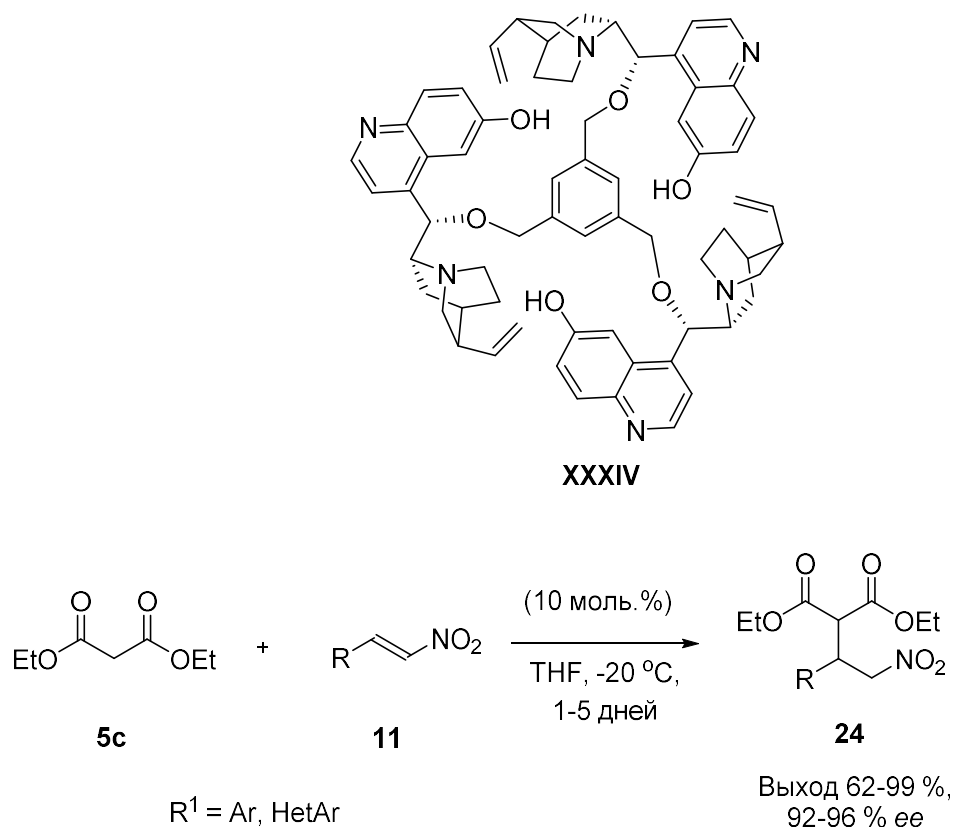
Синтезирован высокоэффективный C₂-симметричный третичный амин – скварамидный органокатализатор **XXXII** (схема 32) для проведения асимметрических реакций Михаэля [90]. В присутствии только 1 мол % этого катализатора производные койевой кислоты **42** реагировали с нитроолефинами **11**, соответствующие аддукты **44** были получены с количественными выходами (до 99%) и энантиоселективностью до 99% *ee*. Аддукты **44** были получены в «зеленых» условиях (в 96% EtOH или чистой воде). Кроме того, из-за очень низкой растворимости в органических растворителях, разработанный неиммобилизованный катализатор легко извлекался и повторно использовался в каталитических реакциях до 7 раз.

Схема 33.



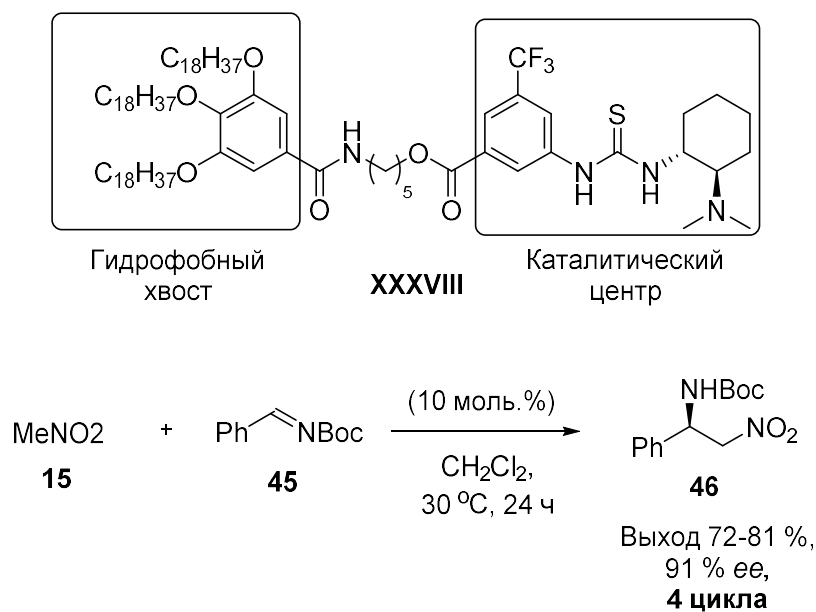
Ливингстоном и соавторами был синтезирован сферический катализатор **XXXIV** (схема 34) на основе хинидина [91]. Под размер данной молекулы подобрали соответствующую мембрану. Для продуктов реакции **24** также была подобрана мембрана, при этом **5c** и **11** свободно проникали сквозь неё. Реактор для проведения реакции диэтилмалоната **5c** с нитроалкенами **11** включал в себя 2 зоны рециркуляции. Растворенные в THF реагенты перемешивались с катализатором **XXXIV**, который затем задерживался посредством диафильтрации. Процесс занимал от 1 до 5 дней. На следующей стадии происходило отделение продуктов реакции **24**, а непрореагировавшие **5c** и **11** возвращались на первую стадию. После завершения процесса было регенерировано до 96% растворителя. Катализатор **XXXIV** извлекался из установки и использовался вновь. При повторном использовании **XXXIV** показатели выхода продукта и энантиоселективности оставались на том же уровне.

Схема 34.



Интересный подход к регенерации был предложен Отакой и соавторами [92]. Они предложили гидрофобный катализатор **XXXV** (схема 35), состоящий из каталитического фрагмента и длинного алифатического заместителя. Эксперименты показали, что **XXXV** отлично растворим в менее полярных растворителях (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , толуол и THF) и практически нерастворим в полярных CH_3CN и MeOH. Под действием **XXXV** β -нитростирол **11a** вступает реакцию с различными 1,3-дикарбонильными соединениями **5**. Принимая во внимание то, что продукт реакции растворим в CH_3CN , в отличие от катализатора **XXXV**, последний можно отфильтровать и использовать повторно. В асимметрической аза-Анри реакции N-Вос имина **45** с нитрометаном **15**, протекающей под действием **XXXV** (10 моль.%), катализатор удалось регенерировать 4 раза, при этом не наблюдалось падение показателей выхода продукта и энантиоселективности **46** (77-79 % при 91 % ee). Следует отметить, что потери катализатора после каждого цикла не превышают 3%.

Схема 35.



1.1.2.5. Имобилизованные органокализаторы в проточных реакторах

Основной процедурой регенерации иммобилизованных на полимерах органокализаторов является их фильтрование с целью последующего использования. Дальнейшее развитие этого направления – использование проточных реакторов [93], что более предпочтительно для промышленного синтеза. В литературе такие системы носят название флоу-реакторы (Flow reactor) и используются для получения фармацевтических субстанций [94]. Нанесенный катализатор помещают в колонку, через которую пропускают растворенные реагенты и на выходе собирают продукты реакции.

Существует несколько типов флоу-реакторов. Самые простые схемы включают в себя насос для подачи растворенных реагентов, колонку с катализатором и приёмник для сбора продуктов реакции (Рис. 3, тип А). В этом случае продукт реакции должен дополнительно проходить процедуру очистки. В реакторах типа Б осуществлена циклическая схема циркуляции растворителя через проточный реактор с нанесённым катализатором. Процесс проводится до тех пор, пока конверсия исходных веществ не достигнет 100 %. В ряде работ описаны

установки (тип С), в которых осуществляется несколько последовательных циклов: катализ, диафильтрация продуктов реакции от непрореагировавших веществ, и их возврат в реактор. При этом можно регенерировать растворитель.

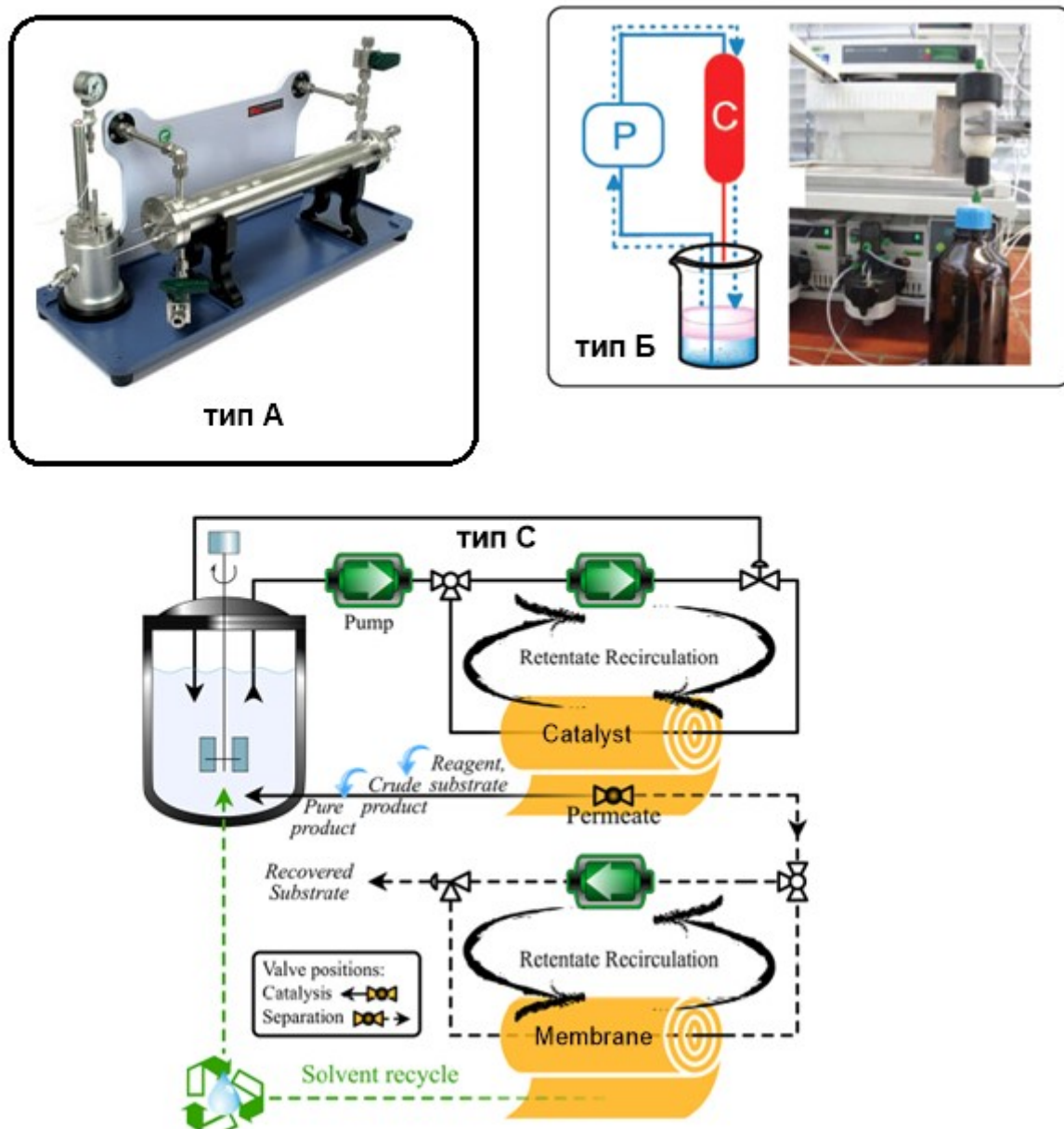
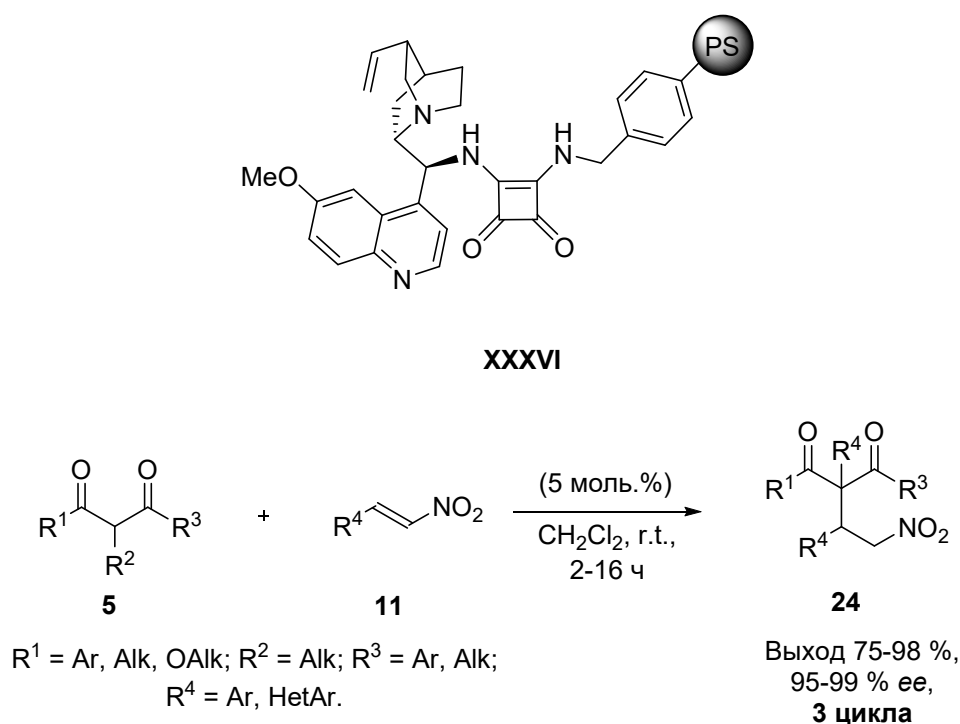


Рис. 3. Типы флоу-реакторов.

Проточный реактор типа А был описан Соосом (схема 36) с соавторами [95]. Установка для лабораторных испытаний довольно проста в эксплуатации. Через колонку, заполненную хинин-скварамидным катализатором **XXXVI** привитым на аминотетилполистирол (функционализация полимера 0.1 ммоль/г), пропускают чистый CH_2Cl_2 (скорость потока 730 мкл/мин) в течение 10 мин. Затем в систему

поступают растворенные реагенты **5** и **11**, и скорость потока уменьшают в 10 раз. Через 1000 мин снова увеличивают скорость потока и собирают растворенный продукт **24**. В реакции ацетилаcetона **5a** с β -нитростиролом **11a** выход продукта составил 89 % при 97 % *ee*. Далее процедуру проводили снова с другими субстратами. Авторы провели три реакционных цикла без потери эффективности органокатализатора.

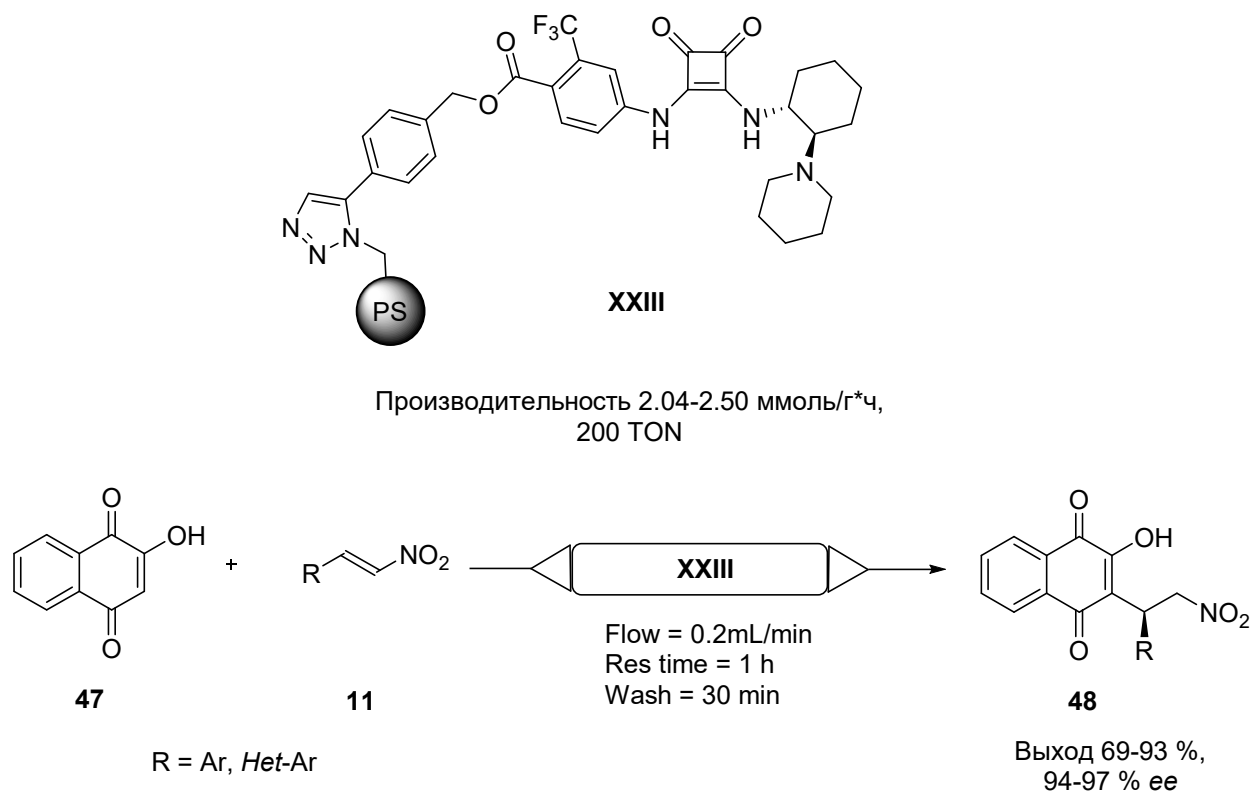
Схема 36.



Ранее описанный катализатор **XXIII** был использован в реакции 2-гидрокси-1,4-нафтохинона **47** с α -нитроалкенами **11**. [96]. Нерастворимый органокатализатор легко отделялся от реакционной массы фильтрованием и использовался повторно. С каждым новым циклом время реакции увеличилось с 20 мин в 1 цикле до 90 минут в 10 цикле, а выход продукта **48** уменьшился с 96 до 67 %. При этом энантиоселективность оставалась на высоком уровне (96 % *ee*) на протяжении всех 10 циклов, что говорит об высокой эффективности **XXIII**, учитывая его небольшую загрузку (4 моль.%).

Для увеличения производительности процесса был собран проточный реактор, состоящий из помпового насоса (0.2 мл/мин), колонки, заполненной **XXIII**, и приёмного сосуда (схема 37). Сначала через систему прокачивали смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (10/1) в течение получаса. Затем в реактор подавался раствор реагентов **11** и **47** в том же растворителе. В течение 1 часа был собран продукт реакции, после чего реактор промывали полчаса, и процедуру повторяли заново. Таким образом, последовательно было получено шесть продуктов **48** с высокими показателями выхода продукта (69-93 %), энантиоселективности (94-97 % *ee*). Производительность установки составила 2.04-2.50 ммоль/г*ч.

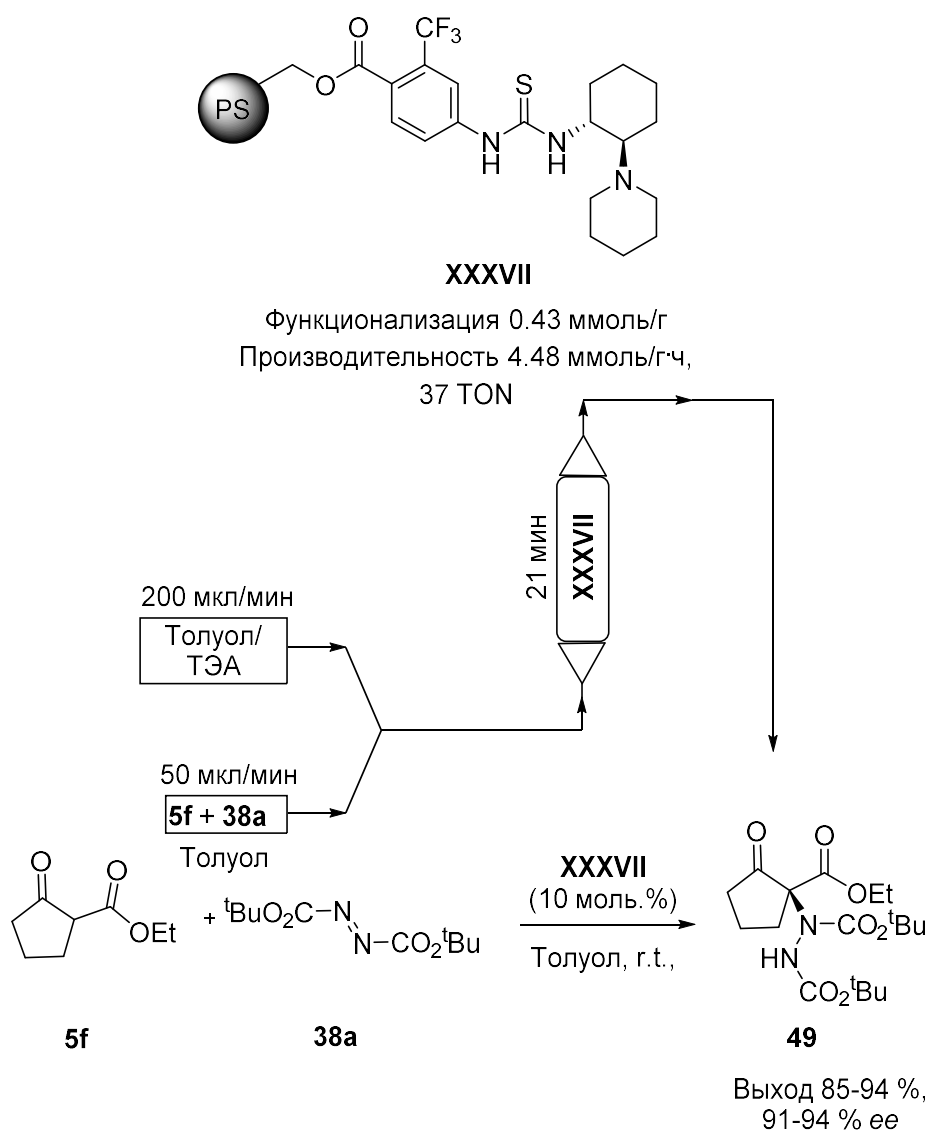
Схема 37.



Катализатор **XXXVII** (схема 38) является дальнейшим развитием **XXIII**. Скварамидный фрагмент был заменен тиомочевинной, но главное отличие – отсутствие спейсера, что упрощает синтез органокатализатора [97]. Сначала **XXXVII** был протестирован в реакции 1,3-дикарбонила **5f** с азодикарбоксилатом **38a**. В толуоле при комнатной температуре под действием 10 моль.% катализатора реакция проходила за 5 ч. После окончания взаимодействия **XXXVII**

отфильтровывался и использовался повторно. К 10 циклу наблюдалось падение показателя выхода продукта. При этом *ee* реакции оставалось на уровне 91%. Основываясь на литературных данных [25-26], авторы выдвинули предположение о деактивации катализатора. Первый путь – нуклеофильная деактивация тиомочевины азодикарбоксилатами, с другой стороны может происходить протонирование третичного азота катализатора.

Схема 38.

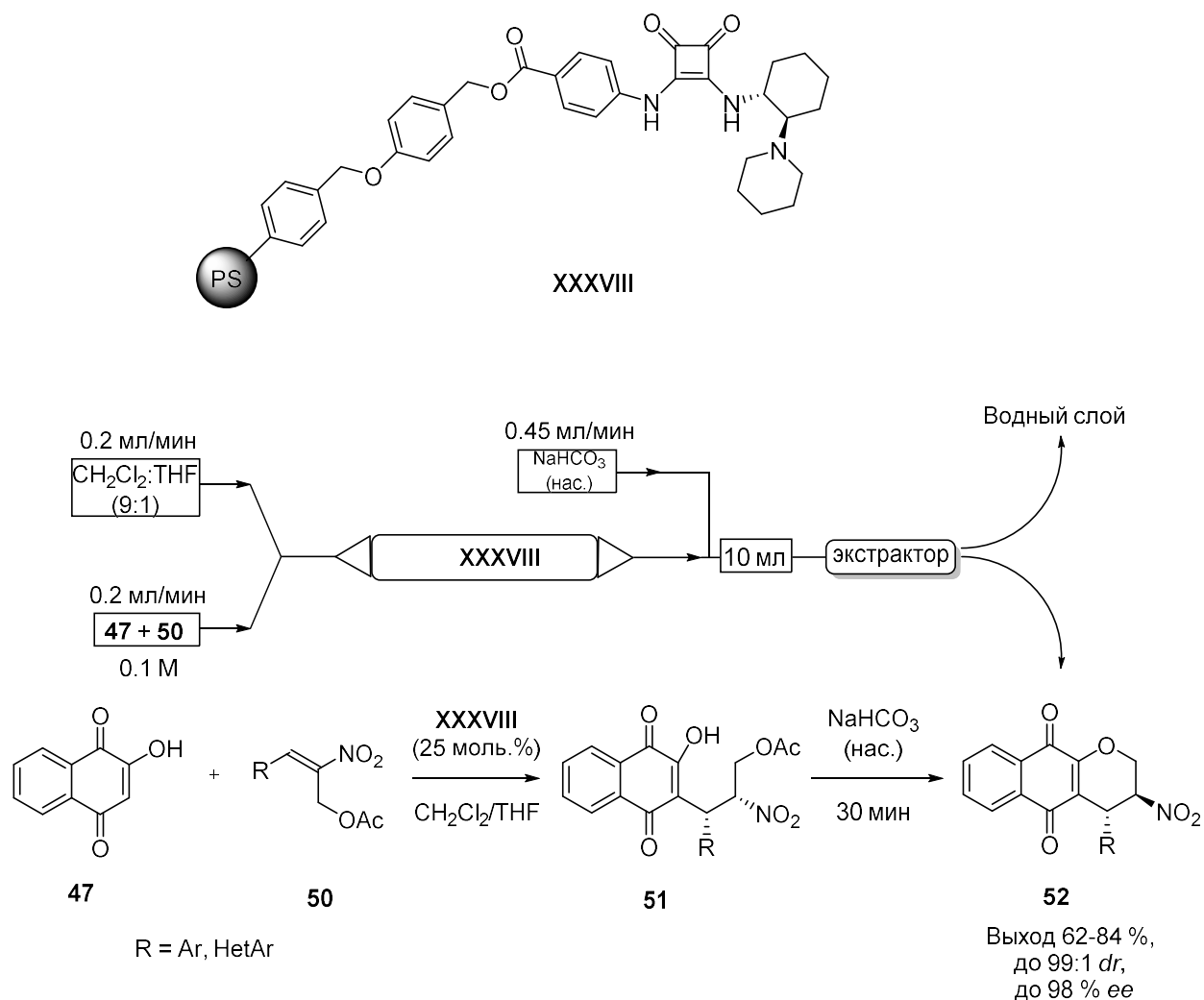


Следующий этап исследования – проведение реакции между **5f** и **38a** в проточном реакторе. Катализатор **XXXVII** был помещён в колонку через которую пропускали раствор реагентов в толуоле со скоростью 50 мкл/мин. Рабочий цикл

составлял 1 ч, при времени удержания 21 мин. Для того, чтобы исключить протонирование катализатора, после двух реакционных циклов, систему промывали ТЭА в толуоле (200 мкл/мин) в течение 20 мин. Таким образом, удалось провести 7 циклов реакции в реакторе с производительностью 4.88 ммоль/ммоль·ч. Продукт **49** получался с высоким выходом и энантиоселективностью (до 99 % при 94 % *ee*). Однако, к 7 циклу наблюдалось снижение конверсии до 88 %. Возможно, это связано с высокой нуклеофильностью тиомочевины, что могло приводить к побочным процессам и деактивации **XXXVII** по первому пути.

Перикасом и коллегами был предложен проточный реактор для синтеза хиральных пиранонафтохинонов [98]. Синтез **XXXVIII** (схема 38) основан на сшивании скварамидного диаминоциклогексана с полимером Ванга. Степень функционализации катализатора **XXXVIII** составила 0.52 ммоль/г. Реакция 2-гидрокси-1,4-нафтохинона **47** с 2-нитро-3-фенилаллил ацетатом **50** протекала в две стадии. Под действием 5 моль.% **XXXVIII** в CH_2Cl_2 проходила асимметрическая реакция Михаэля с образованием продукта **51**. Затем, в насыщенном растворе NaHCO_3 осуществлялась циклизация по типу реакции окса-Михаэля с образованием **52**. Для проточного реактора каждая стадия проходила отдельную оптимизацию. Затем был собран реактор для последовательного протекания двух процессов. Реагенты в растворе подавались в колонку с **XXXVIII** со скоростью 0.2 мл/мин. Далее, в реактор поступал насыщенный раствор NaHCO_3 (0.45 мл/мин), и реакционная смесь проходила через змеевик объемом 10 мл. На выходе был установлен сепаратор, разделяющий водный слой и органический, содержащий продукт **52**. Было проведено 7 реакционных циклов, каждый по 30 мин. После окончания процедуры, реактор промывался в течение 1 ч смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (0.2 мл/мин). Авторы отмечают, что эффективность катализатора **XXXVIII** оставалась на высоком уровне как в первом (83 %, 97 % *ee*), так и в седьмом цикле (81 %, 99 % *ee*). Диастереоселективность напрямую зависела от субстрата и колебалась от 78:22 до 99:1 *dr*.

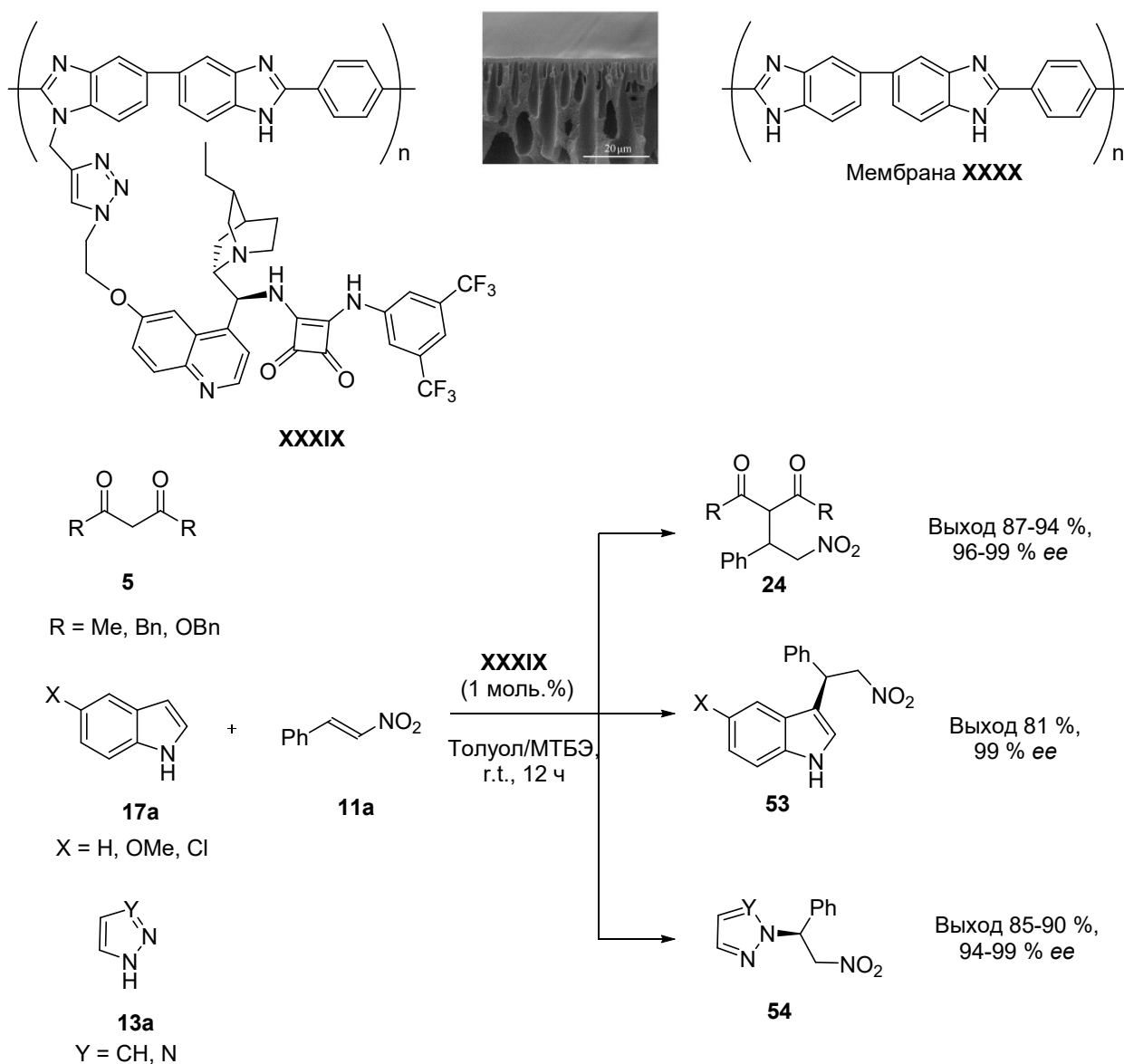
Схема 39.



Секели и соавторы разработали схему реактора, включающую стадию диафильтрации (схема 40) [99]. Мембрана **XXXX** была подобрана таким образом, чтобы размер пор соответствовал двум условиям: задерживал продукт реакции и пропускал исходные реагенты. Схема проточного реактора представлена на рисунке 3 (Тип С). На первой стадии процесса растворенные в толуоле реагенты поступали в реактор замкнутого цикла. В течении 12 ч осуществлялась их рециркуляция через каталитическую мембрану **XXXIX**, которая была получена сшиванием алколоидного производного и полимера **XXXV**. После этого реакционная смесь поступала на стадию очистки. Все растворенные вещества проходят процедуру диафильтрации через **XXXX**. При этом продукты остаются на мембране, а регенерированные субстраты возвращаются на первую стадию.

После завершения процедуры очищенные продукты подвергались перекристаллизации. При этом достигался замкнутый цикл растворителя. Потеря регенерированных реагентов не превышала 2 %. После перекристаллизации показатель оптическая чистота продуктов **24**, **53** и **54** реакции доходила до 99% *ee*.

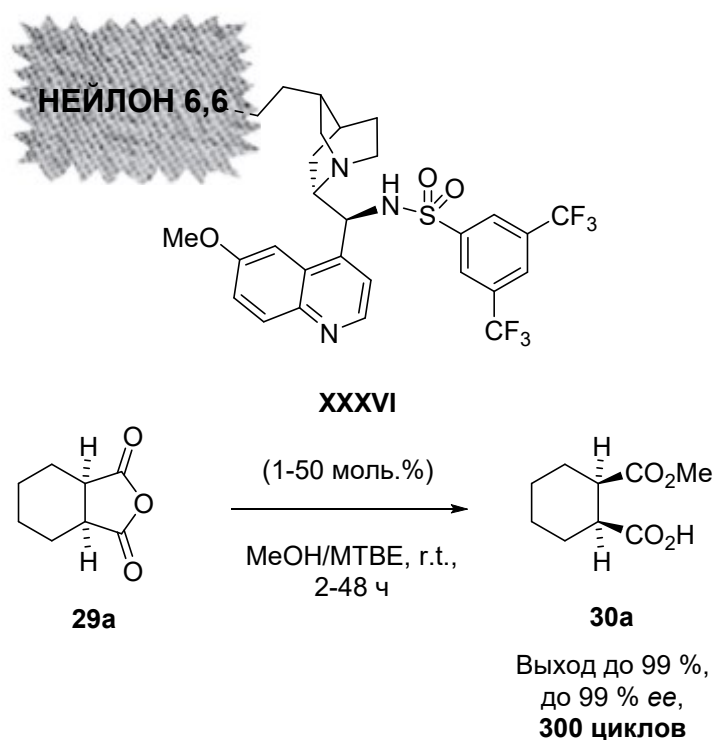
Схема 40.



Лист и соавторы предложили синтез алкалоидного органокатализатора **XXXXI** (схема 41), который был прикреплен к нейлоновой ткани с помощью фотохимической реакции [100]. Исследования показали высокую стабильность данного материала, что позволяло использовать его многократно. Полученный таким образом катализатор **XXXXI** позволил провести более 300 циклов реакции

десимметризации **29a**, что говорит о его феноменальной стабильности. Катализатор был помещен в картридж, через который прокачивался раствор реагента. Для оптимального процесса достаточная загрузка **XXXXI** составляла 4 моль.%, однако, после 200-го цикла пришлось увеличить этот параметр до 10 моль.%. А к 300-му циклу началось снижение показателя *ee*. По-видимому, часть каталитических центров отслоилась от материала, т.к. анализ материала не выявил изменения химической структуры **XXXXI**. На протяжении всей рециклизации показатель энантиоселективности оставался на уровне 90% при полной конверсии.

Схема 41.



1.2 Заключение.

Как видно из рассмотренного выше материала, Небольшие органические молекулы стали такими же универсальными катализаторами, как и комплексы переходных металлов [101-103]. Наиболее эффективные органокатализаторы, как правило, содержат фрагменты, способные образовывать водородные связи, что обеспечивает высокие показатели энантио- и диастереоселективности. В качестве доноров водородной связи выступают мочевины и тиомочевины. В литературе описаны методы дезактивации тиомочевин, связанные с её высокой нуклеофильностью [25-26]. Самыми стабильными донорами водородной связи являются производные амида квадратной кислоты. Органокатализаторы, содержащие в своём составе первичные и вторичные аминогруппы, образуют ковалентные связи с молекулами субстратов в переходном состоянии. Такие интермедиаты могут вступать в побочные реакции, с образованием стабильных молекул. В результате происходит дезактивация органокатализатора. Катализаторы с третичным азотом наиболее предпочтительны, т.к. не образуют прочных ковалентных связей с молекулами субстратов. Поскольку органокатализаторы получают из хиральных диаминов, алкалоидов и других сложных молекул в несколько стадий, их стоимость довольно высока. Перспективной задачей является создание регенерируемых форм катализаторов. Условно можно разделить этот подход на несколько направлений. Иммобилизация органокатализатора на наночастицах и неорганических материалах. Такие катализаторы могут использоваться повторно, но от цикла к циклу происходит агрегация материала, что приводит к уменьшению активных центров и, как следствие, падению активности. Более широкое распространение получили хиральные молекулы, подшитые на полимерные материалы. Функционализация такого рода органокатализаторов невелика, и, как следствие, наличие балласта в виде полимера. Такие системы используются преимущественно в гетерогенном катализе. В этом случае неизбежны механические потери органокатализатора. Дальнейшим развитием этого

направления является создание проточных реакторов. Катализатор помещается в колонку, через которую пропускают реагенты. Из литературных данных следует, что после определенного числа циклов процесса наблюдается снижение показателей конверсии и энантиоселективности. Возможно, это связано с уменьшением числа каталитических центров, либо из-за отравления или личинга. Использование флоу-реакторов предполагает определенную инструментальную сложность, что делает данным метод дорогостоящим. Также следует отметить, что для ряда процессов подходит только гомогенный катализ. Универсальный органокатализатор должен обладать настраиваемой растворимостью. Этого можно добиться введением ионного фрагмента в молекулу катализатора. Ещё одним преимуществом данного подхода, по сравнению с полимерными материалами, является высокая концентрация активных каталитических центров. Из рассмотренного обзора следует, что в литературе недостаточно информации по хиральным третичным аминам, содержащим ионные группы в своём составе.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Синтез C₁-симметричных органокализаторов на основе транс-1,2-диаминоциклогексана, содержащих скварамидные и ионные фрагменты

Как следует из литературного обзора, органокализаторы, содержащие в своём составе третичный атом азота, являются эффективными промоторами различных реакций Михаэля. В роли стереоиндуктора в таких соединениях выступают, как правило, хиральные 1,2-диамины (в основном, 1,2-диаминоциклогексан) или некоторые природные более сложные хиральные амины (в основном, алкалоиды и их производные). Присутствие скварамидного фрагмента в составе органокализатора необходимо для осуществления эффективного водородного связывания с молекулой/молекулами исходных соединений, что определяет высокие показатели активности диастерео- и энантиоселективности. Присутствие ионных фрагментов влияет на растворимость органокализатора в органических и водных средах, способствуя его регенерации и многократному использованию.

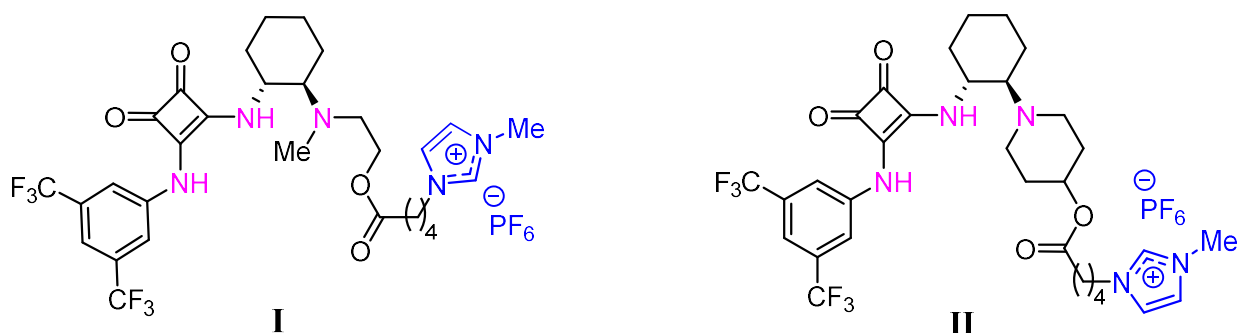


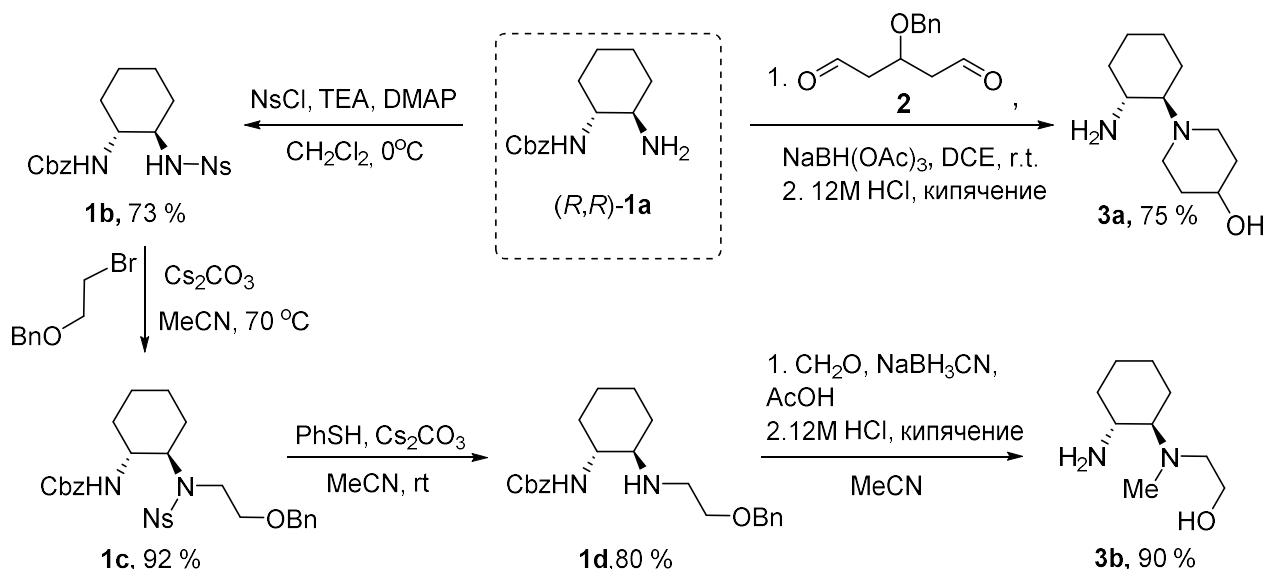
Рис. 1. Структуры органокализаторов

В качестве исходных соединений для синтеза новых ионных органокализаторов **I** и **II** (Рис. 1) мы выбрали энантиомерно чистые транс-карбобензилокси - (1*R*,2*R*)- и - (1*S*,2*S*)- диаминоциклогексаны **1a** [21] (Схема 1).

Синтез первично-третичного диамина **3a** проводили из (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана и защищенного диальдегида **2** путем последовательного восстановительного аминирования и удаления Cbz-защитной группы. Для

формирования первично-третичного диамина **3b** потребовалось дополнительное введение активирующей защитной Ns (2-нитросульфонильной) группы с образованием соответствующего Cbz-сульфаниламида **1b**, алкилирование которого 2-бром-1-бензилоксиэтаном в присутствии неорганического основания (Cs_2CO_3 или K_2CO_3) протекало хемиоспецифично по более кислому N-H – фрагменту с образованием соединения **1c**. Следует, отметить, что продукта алкилирования по менее кислому N-H – фрагменту при Cbz – группе не образовывалось (по данным ЯМР). Депротекция Nos – группы в соединении **1c** осуществлялась под действием раствора тиофенола в ацетонитриле в присутствии Cs_2CO_3 , что давало соответствующий вторичный амин **1d**. Последующее его восстановительное аминирование (в системе 50% водный раствор $\text{CH}_2\text{O}/\text{NaBH}_3\text{CN}$) и удаление оставшейся Cbz-группы кипячением в концентрированном растворе HCl после подщелачивания (10M NaOH) приводило к искомому амину **3b**.

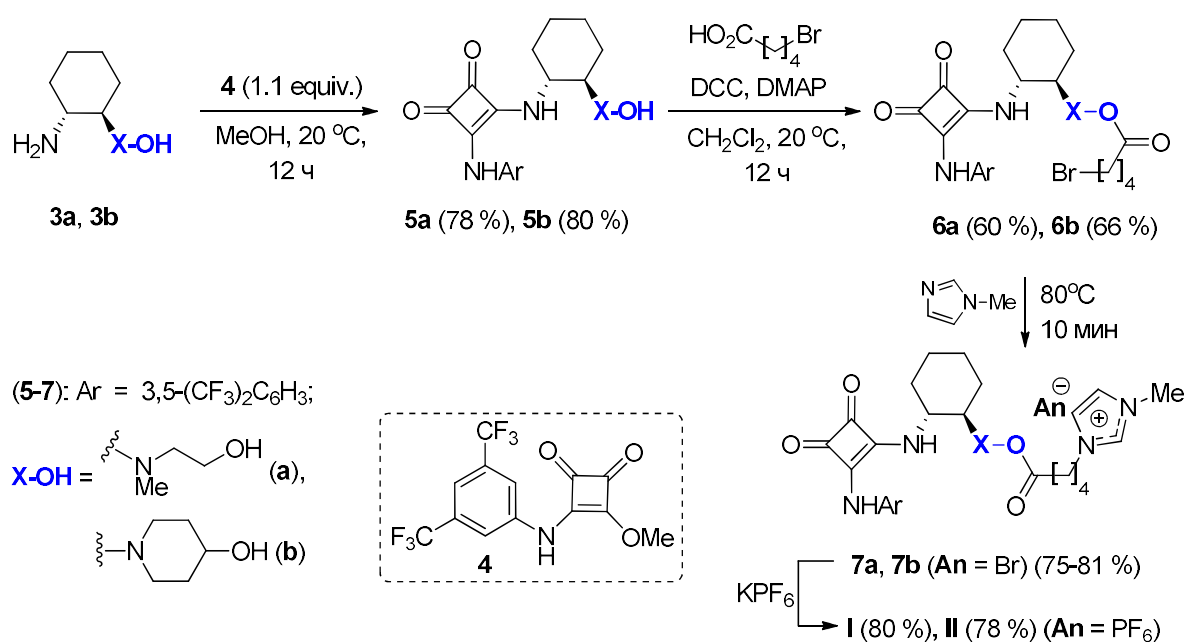
Схема 1. Синтез исходных диаминов **3a,b**.



Полученные таким образом ключевые исходные диамины **3** были трансформированы в органокатализаторы **I** и **II** (Схема 2). Схема синтеза заключалась в последовательном взаимодействии между **3** и моно – амидом метилового эфира **4** в метаноле образовывались соответствующие производные квадратной кислоты **5**, которые затем легко вступали в реакцию этерификации с

5-бромвалериановой кислотой под действием DCC в присутствии каталитического количества DMAP. Полученные (60-66%) бромэфиры **6** далее вводились в реакцию кватернизации с избытком N-метилимидазола (6 эквив.) при нагревании (80 °C). Таким образом, были получены соли **7a** и **7b**, содержащие в своем составе анионы брома. Метатезис бромид иона осуществляли под действием водного раствора гексафторфосфата калия с образованием катализаторов **I** и **II**.

Схема 2. Синтез органокатализаторов **I** и **II**.



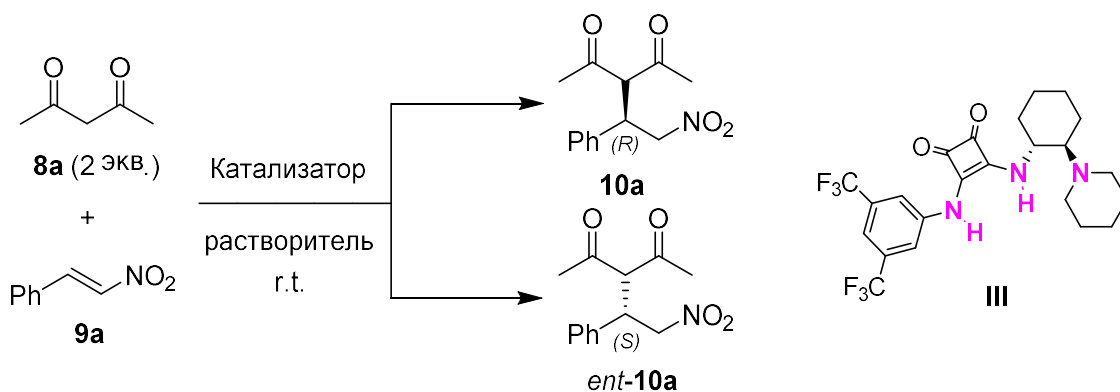
Таким образом, были получены новые иммобилизованные органокатализаторы **I** и **II** в виде белых порошков с температурами плавления 100 – 120 °C, что позволяет отнести их к классу ионных жидкостей. Полученные соединения были полностью охарактеризованы современными физико-химическими методами (¹H, ¹³C, ³¹P ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения).

2.2. Изучение влияние строения катализаторов I, II и оптимизация условий проведения реакции Михаэля между нитроалкенами и СН-кислотами

Для тестирования полученных органокатализаторов I и II была выбрана реакция между ацетилацетоном (2 эквив.) и β -нитростиролом (Таблица 1). В оптимальных (ср. оп.1-3 и 4-10) условиях (толуол, 20 °С) мы обнаружили, что катализатор II, содержащий симметричный пиперидиновый фрагмент гораздо более эффективен, по сравнению с несимметричным катализатором I и неиммобилизованным аналогом III. В водной среде реакция протекала намного быстрее, при этом энантиомерный избыток продукта **10a** возрастал до 98% *ee* (оп. 13). При использовании водорастворимого бромида **7b** продукт **10a** образуется в практически рацемическом виде (4 % *ee*, оп. 15).

Оптимальное количество катализатора II составляет 10 моль %. При снижении его количества до 5 моль %, 1 моль % и даже 0.1 моль %, соответственно, показатели выхода и энантиоселективности оставались на высоком уровне (оп. 18-20). При использовании энантиомера (*S,S*)-II был получен продукт *ent*-**10a** с противоположной (*S*)-конфигурацией (оп. 21) с высоким выходом (99 %) и *ee* (97%).

Таблица 1. Оптимизация условий проведения модельной реакции между ацетилацетоном и β -нитростиролом.^a



Опыт	Катализатор	Растворитель	t, ч	Выход 10a (%) ^b	ee 10a (%) ^c
1	I	Толуол	3	99	71
2	II	Толуол	3	99	90
3	III	Толуол	3	98	94
4	II	ТГФ	3	99	88
5	II	CH ₂ Cl ₂	3	97	96
6	II	CHCl ₃	3	98	90
7	II	^t PrOH	3	99	85
8	II	EtOAc	3	90	90
9	II	(CF ₃) ₂ CHOH	3	97	83
10	II	-	3	98	94
11	II	NaCl/H ₂ O	0.5	98	90
12	I	H ₂ O	0.5	65	60
13	II	H₂O	0.5 (5)^d	99 (96)^d	98 (94)^d
14	III	H ₂ O	3	98	95
15	7b	H ₂ O	0.3	98	4
16 ^e	II	H ₂ O	0.5	90	87
17 ^f	II	H ₂ O	0.5	99	92
18 ^g	II	H ₂ O	1	98	96

19 ^h	II	H ₂ O	5	96	94
20 ⁱ	II	H ₂ O	5	93	95
21	<i>ent</i> - II	H ₂ O	0.5	99	97 (<i>ent</i> - 10a)

^aУсловия реакции: **8a** (24.0 мг, 0.25 ммоль), **9a** (18.0 мг, 0.12 ммоль), соответствующий катализатор (10 моль %) и органический растворитель (200 мкл) или H₂O (220 мкл, 12 ммоль) при комнатной температуре.

^b Выделенный выход после колоночной хроматографии на силикагеле.

^c Данные ВЭЖХ на хиральной фазе (Chiralpak AD-H, AS-H и Chiralcel OD-H).

^d Масштабирование реакции: **8a** (1.30 г, 13.4 ммоль), **9a** (1.00 г, 6.70 ммоль), **II** (55.0 мг, 0.06 ммоль), и H₂O (12 мл).

^e Реакция проводилась при 5°C.

^f Реакция проводилась в присутствии 110 мкл (6 ммоль) H₂O.

^g Данные для 5 моль % **II**.

^h Данные для 1 моль **II**.

ⁱ Данные для 0.1 моль **II**.

Абсолютная (*R*)-конфигурация соединения **10a** была определена по данным рентгеноструктурного анализа (Рис. 2).

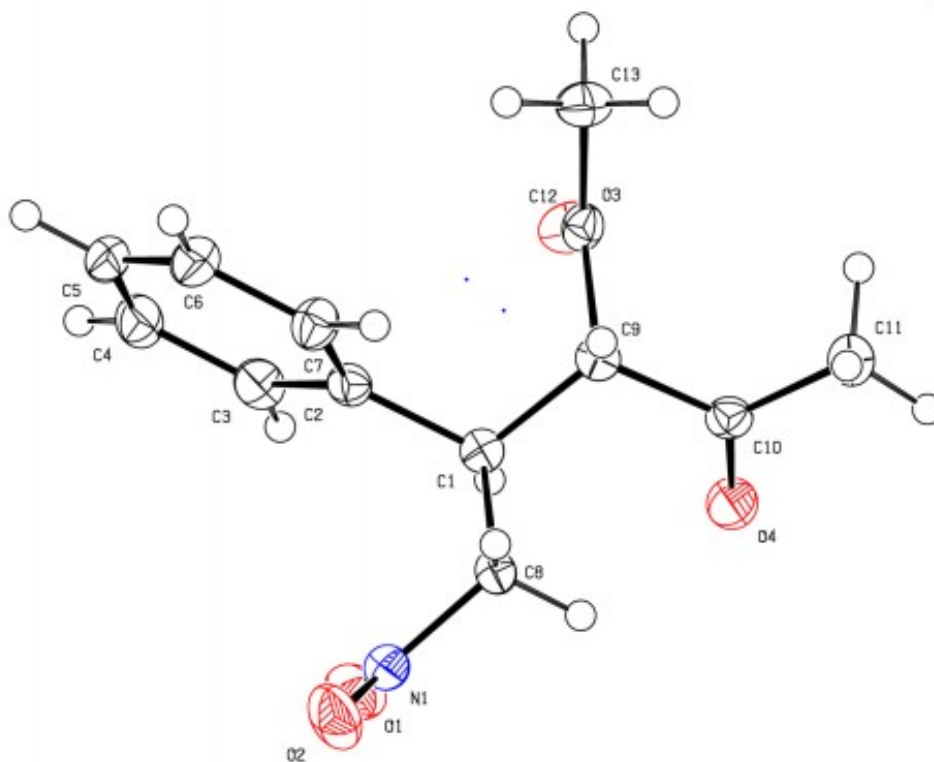
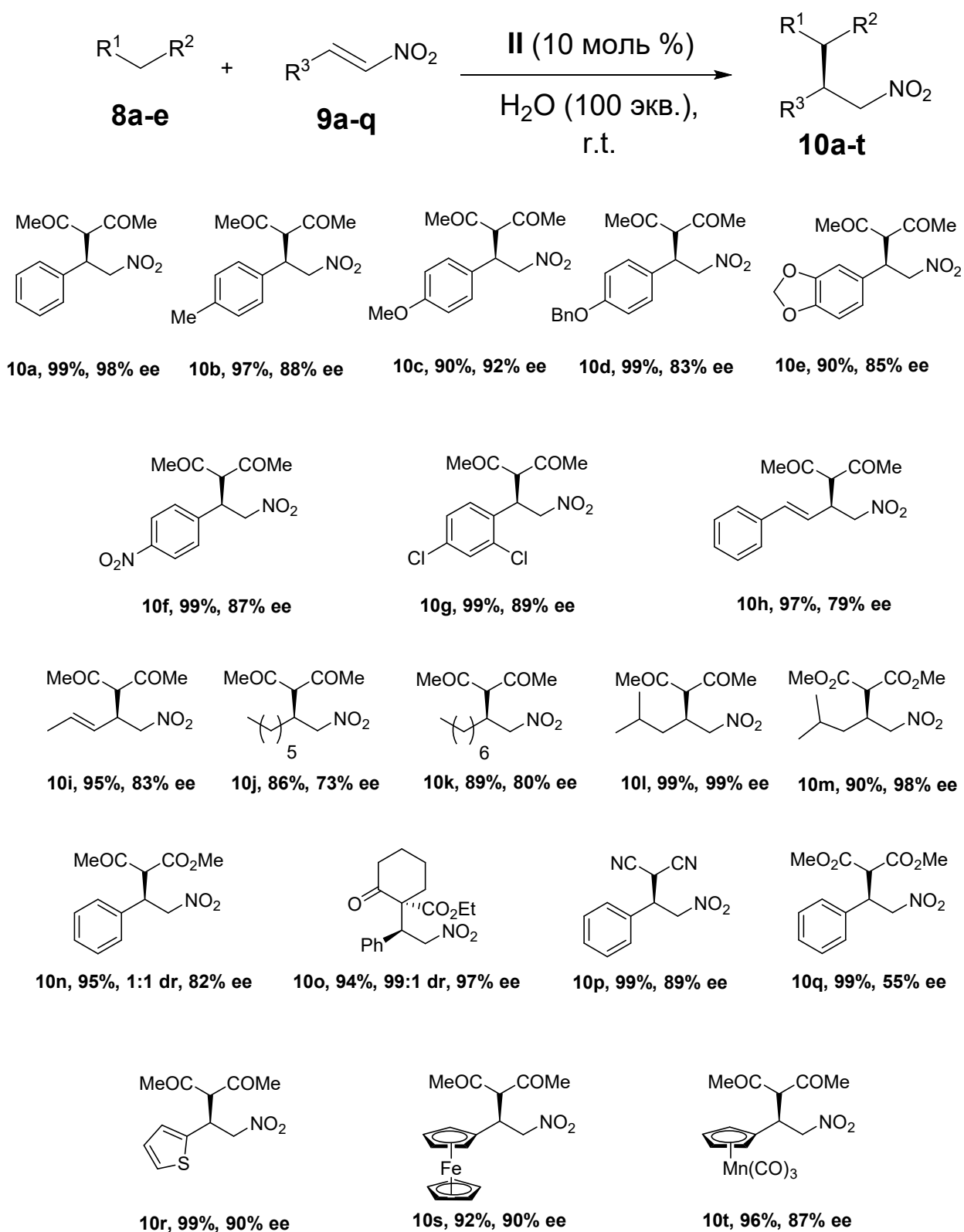


Рис. 2. Структура (*R*)-**10a** по данным РСА

Далее, в реакцию с ацетилацетоном **8a** под действием **II** были введены различные замещенные нитроалкены **9** в присутствии воды. Все изученные ароматические производные β -нитростирола, содержащие как донорные, так и акцепторные заместители реагировали с ацетилацетоном с образованием соответствующих аддуктов **10a-h** с высокими выходами (более 90%) и энантиоселективностью (83-98% *ee*). Алифатические нитроалкены **9i-9m** менее активны этой в реакции, однако, показатели энантиоселективности также оставались на высоком уровне (79-99% *ee*) (схема 3, **10i-m**). Отдельно следует отметить, что впервые в реакцию Михаэля удалось ввести нитроалкены с ферроценильным (**10s**) и цимантренильным заместителями (**10t**) (Схема 3).

К достоинствам предложенной нами методики относится возможность масштабирования каталитической реакции в граммовых (не менее 1 г) количествах. При этом количественные выходы и высокая энантиоселективность достигаются за несколько большее время (оп. 13, Таблица 1). Менее кислые СН – кислоты такие как диметилмалонат **8m**, малондинитрил **8p** и некоторые другие **8n-o** также реагировали с нитроалкенами с различными показателями энантиоселективности, которая достигала максимального значения (98% и 97% *ee*) для продуктов **10m** и **10o**, соответственно (Схема 3).

Схема 3.



2.3. Регенерация катализатора II в реакции Михаэля 1,3-дикетонс с нитроалкенами

Органокатализатор II в отличие от продуктов реакции имеет крайне низкую растворимость в органических растворителях. Так, нам удалось провести 11 циклов различных реакций Михаэля, используя одну и ту же порцию катализатора (Рис. 3). Для этого, реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт центрифугировали (3500 об./мин), что приводило к практически полной седиментации катализатора. Надосадочную жидкость декантировали и к предварительно высушенному (60 °С, 50 Торр) твердому остатку добавляли новые порции реагентов **8** и **9**. Особо следует отметить, что в регенерацию от цикла к циклу можно вводились различные субстраты. Незначительное снижение активности катализатора наблюдали после 10-11 циклов, при этом его масса уменьшилась примерно на 20 %. При этом по данным масс-спектрометрии высокого разрешения его структура не изменялась. По-видимому, происходила механическая потеря катализатора, за счёт его постепенного вымывания.

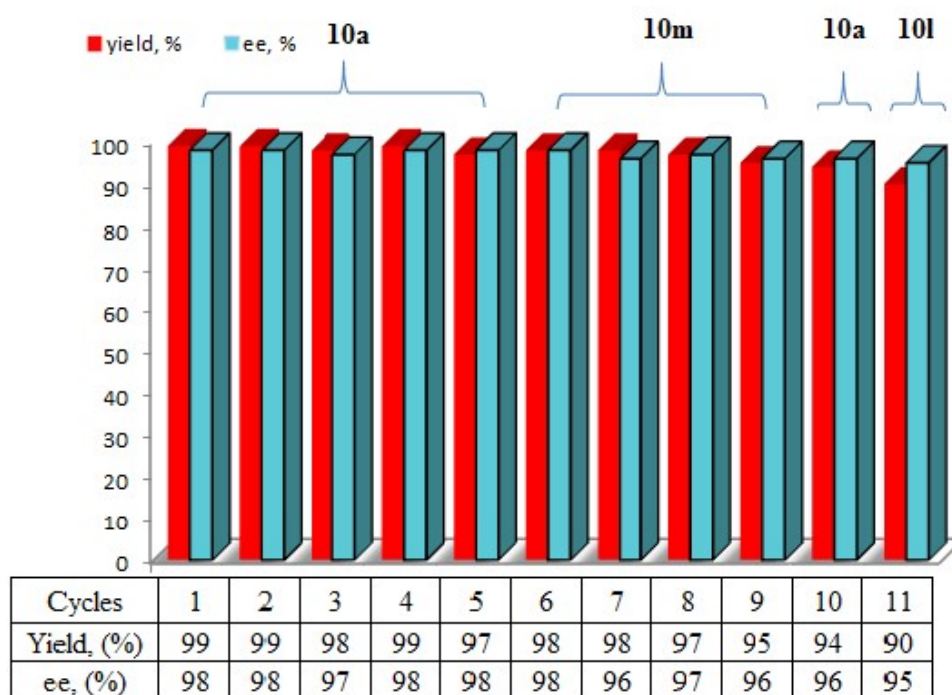


Рис. 3. Рециклизация катализатора II в реакции Михаэля.

Для предотвращения возможных потерь катализатора мы повторили эксперимент регенерации для модельной реакции между ацетилацетоном **8a** и β -нитростиролом **9a**. В этом случае, для экстракции использовалась смесь диэтиловый эфир/гексан (80/20 по объёму). Таким образом, нам удалось провести более 30 циклов реакции без значительного снижения конверсии и энантиоселективности (Рис. 4).

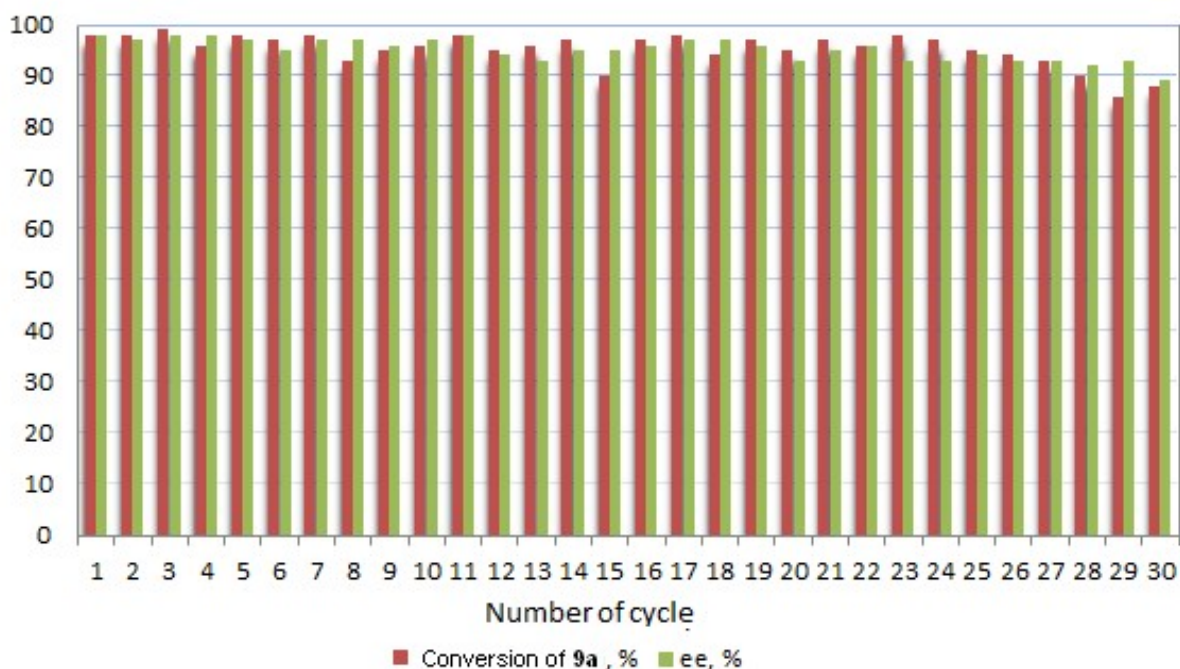


Рис. 4. Регенерация **II** в реакции Михаэля между **8a** и **9a**.

2.4. Влияние природы аниона на энантиоселективность

Амфифильный катализатор **II**, содержащий гидрофильный (имидазолиевый) катион и гидрофобный (гексафторфосфатный) анион, способен располагаться на границе органической и водной фаз (Рис. 5). Мы предполагаем, что в этом случае реализуется так называемый «гидрофобный карман», когда реакция протекает в полости катализатора из-за двойного электростатического и гидрофобного эффекта. В случае водорастворимого бромида **7b** такой эффект не наблюдается, и продукт **10a** образуется в рацемическом виде (оп. 15, Таблица 1), что также является дополнительным подтверждением нашей гипотезы.

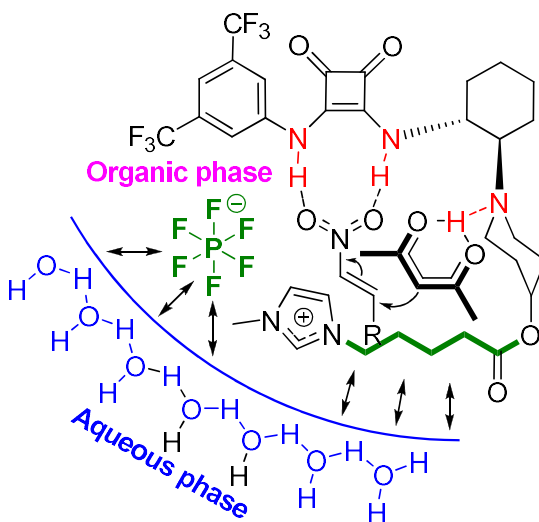


Рис. 5. Предполагаемое переходное состояние для катализатора II.

2.5. Применение энантиомерно-обогащённых продуктов реакции Михаэля

Реакция Михаэля имеет большое значение для получения прекурсоров целого ряда лекарственных препаратов, например производных ГАМК. Так, соединения **10q** и **10m** являются прямыми полупродуктами таких медицинских препаратов как (*R*)-**баклофен** (миорелаксант), (*R*)-**фенибут** (ноотропный препарат) и (*S*)-**прегабалин** (противоэпилептическое средство). Также, соединения **10** в несколько простых синтетических стадий могут быть трансформированы в β -**аминокислоты** и хиральные гетероциклические производные ряда **пиразола** и **изоксазола** (Рис. 6).

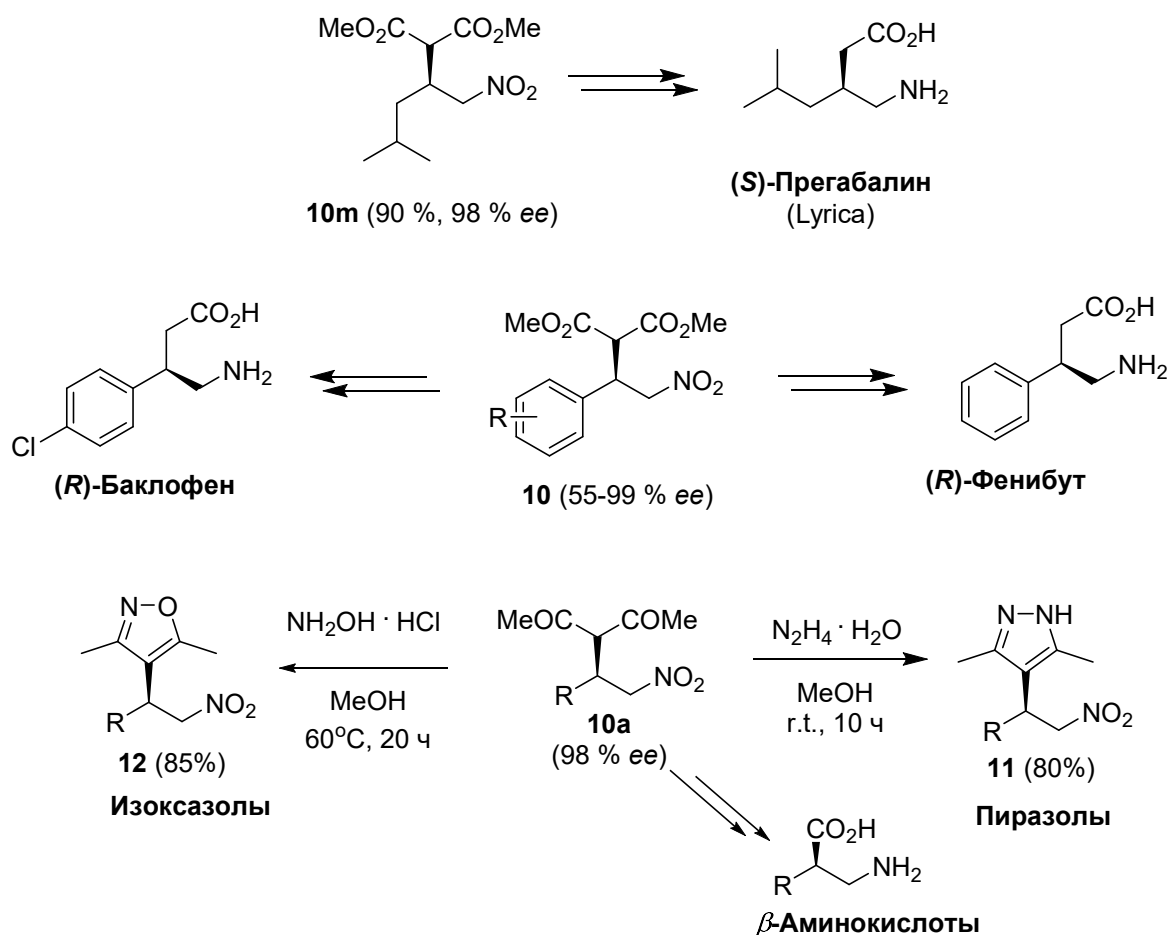


Рис. 6. Аддукты асимметрической реакции Михаэля - прекурсоры лекарственных препаратов и ценных хиральных веществ.

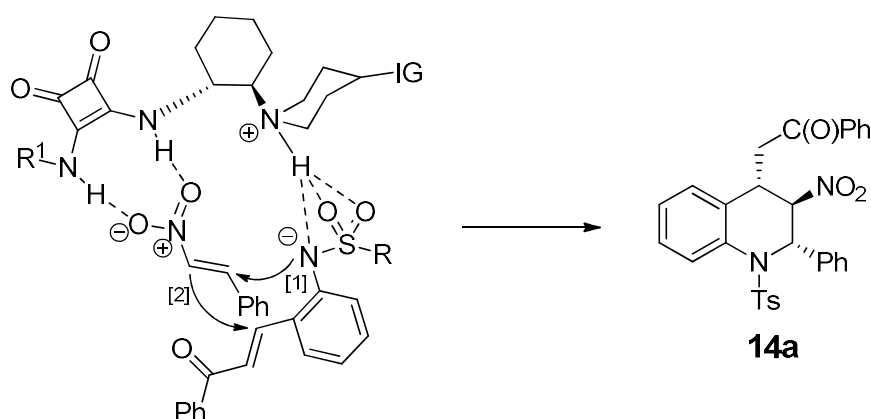
2.6. Стереоселективный синтез тетрагидрохиолинов

Отдельное место в органическом синтезе занимают домино реакции и тандемные процессы, особенно в асимметрическом варианте. Мы протестировали катализаторы **I** и **II** в аза-Михаэль/Михаэль реакции между халконом **13a** и β -нитростиролом **9a**. Тетрагидрохиолиновые фрагменты входят в состав многих природных соединений, обладающих биологической активностью. Получение этих соединений в энантиомерно чистой форме – довольно непростая задача. Создание регенерируемых форм катализаторов для проведения тандемных процессов является актуальной проблемой на сегодняшний день.

На первой стадии происходит межмолекулярное присоединение **13a** к **9a** под действием катализатора **II**, который затем депротонирует атом азота [стрелка 1,

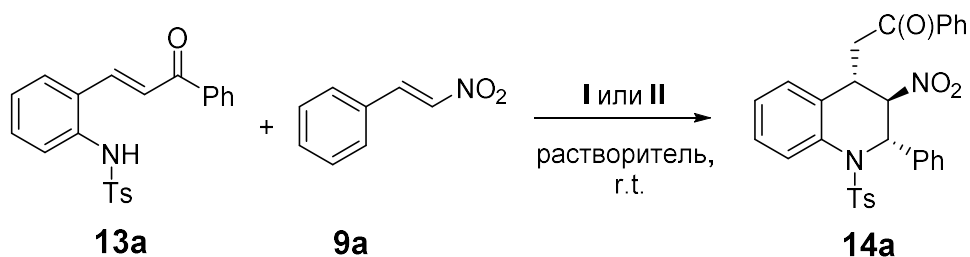
Схема 4] халкона, с образованием активной частицы (аналогично СН-кислоте) и последующей её атакой нитроалкена **9a** по наиболее активному α -положению при двойной связи (схема 4). Следом за этим происходит очень быстрое внутримолекулярное присоединение [стрелка 2, Схема 4] по типу реакции Михаэля с образованием целевого продукта **14a**.

Схема 4. Переходное состояние домино реакции между **9a** и **13a**.



При проведении реакции в хлористом метиле, катализатор **II** показал лучшие результаты: выход продукта за 12 часов составил 99% при 98% *ee*. При использовании катализатора **I** выход (72 %) и энантиоселективность (74 % *ee*) оставались на низком уровне (таблица 2, оп. 1). Замена хлористого метилена на другие апротонные (толуол, этилацетат) или протонные (2-пропанол, вода) растворители негативно повлияла на выход и энантиоселективность реакции (оп. 4-7). Нам удалось снизить загрузку катализатора **II** до 5 моль % при сохранении выходов и *ee* продукта **14a** на высоком уровне, что говорит о высокой активности катализатора. Следует отметить, что реакция протекала и при 1 и 0.5 моль % **II** с несколько меньшей скоростью (оп. 9,10). Катализатор (*S,S*)-**II** приводил к антиподу *ent*- **14a** с аналогичной селективностью (оп. 11).

Таблица 2. Оптимизация условий модельной реакции между халконом **13a** и β -нитростиролом **9a**.^a



Опыт	Катализатор	Растворитель	t, ч	Выход 13a (%) ^b	ee 13a (%) ^c
1	I (10)	CH ₂ Cl ₂	20	72	74
2	II (10)	CH ₂ Cl ₂	12	99	98
3	III (10)	CH ₂ Cl ₂	12	94	96
4	II (10)	Толуол	18	99	95
5	II (10)	EtOAc	12	75	85
6	II (10)	<i>i</i> -PrOH	12	46	90
7	II (10)	H ₂ O	120	50	97
8	II (5)	CH₂Cl₂	12	98	98
9	II (1)	CH ₂ Cl ₂	24	93	94
10	II (0.5)	CH ₂ Cl ₂	24	90	93
11	<i>ent</i> - II (5)	CH ₂ Cl ₂	12	98	97

^a Условия реакции: **13a** (9.0 мг, 0.024 ммоль), **9a** (5.2 мг, 0.036 ммоль), соответствующий катализатор и растворитель (100 мкл) при комнатной температуре.

^b Выделенный выход после флеш-хроматографии на силикагеле.

^c Данные ВЭЖХ на хиральной фазе (Chiralpak AD-H и Chiralcel OD-H).

В реакцию с халконом **13** вступали различные нитроалкены **2** с ароматическими, гетероароматическими заместителями. Отдельно следует отметить, что аддукты **14k** и **14l**, содержащие ферроценовый и цимантреновый фрагменты получены нами впервые. Замещенные тетрагидрохинолины **14a-o** были получены с высокими выходами (87-99%) и показателями энантиомерной чистоты (92-99% *ee*). Все соединения **14** по данным ЯМР спектроскопии получались в виде единственного диастереомера (*Dr* >>99/1).

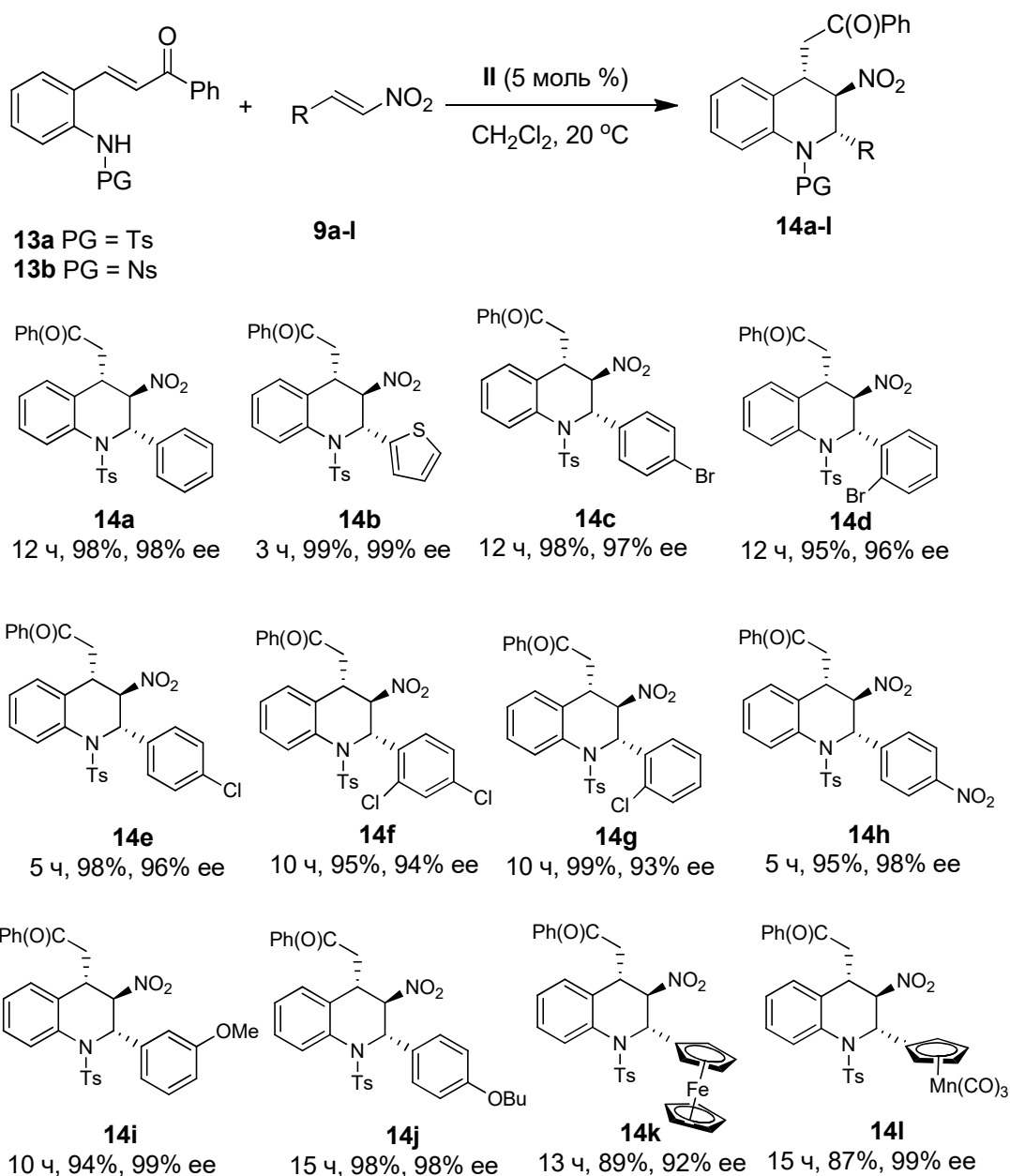


Рис. 7. Продукты асимметрической Аза – Михаэль/Михаэль домино реакции.

2.7 Синтетическое применение замещенных тетрагидрохинолинов 14

Тозильные производные **14a-l** (Схема 6) довольно сложно трансформировать, поскольку требуется применение специфических и довольно жестких условий для удаления этой группы. Мы обнаружили, что более подходит для дальнейшей трансформации нозильная группа (Ns), которая обладает сильными электроноакцепторными свойствами и легко удаляется в мягких условиях.

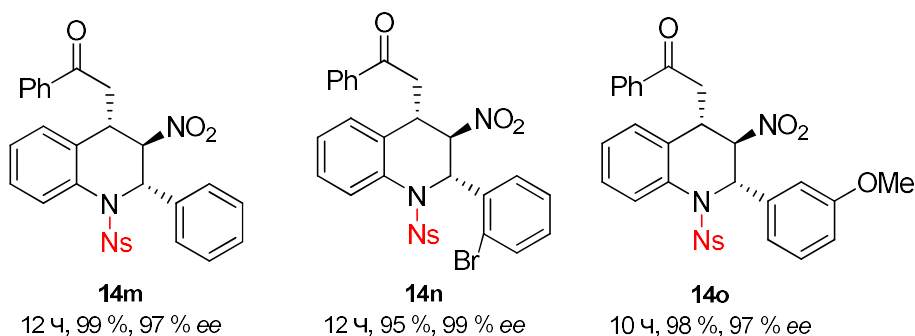


Рис. 8. Полученные замещенные тетрагидрохинолины **14**.

Так, соединения **14m-o** (Рис. 3) под действием тиофенола в присутствии карбоната цезия в мягких условиях и при комнатной температуре превращались в NH – тетрагидрохинолины **15a-c** с высокими выходами (до 95%) (Схема 5). Абсолютная (2*S*,3*R*,4*S*)-конфигурация диастереомерно индивидуального соединения **15a** была установлена методом PCA (Рис. 9).

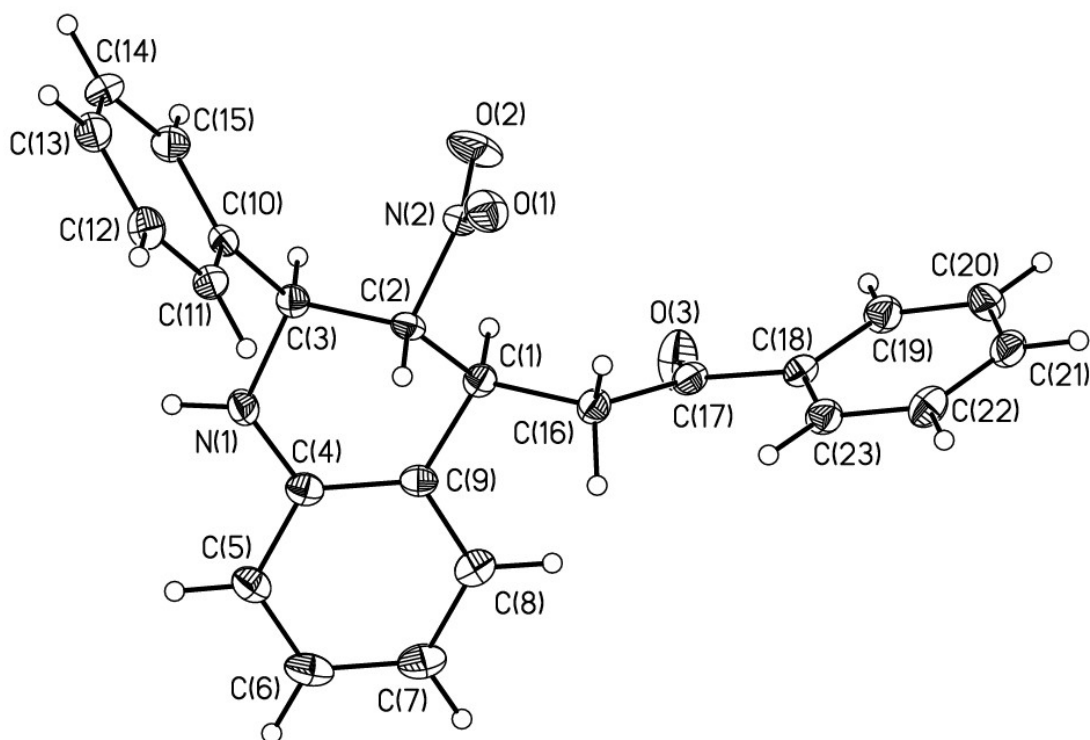
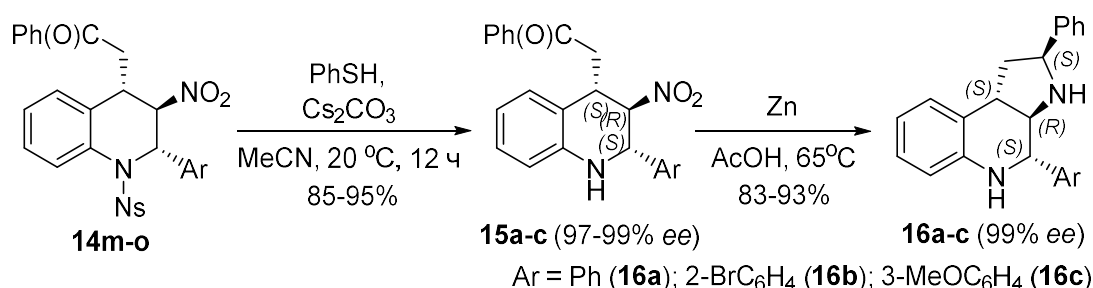


Рис. 9. Структура (2*S*,3*R*,4*S*)-**15a** по данным PCA.

После восстановления нитрогруппы цинком в уксусной кислоте происходила внутримолекулярная атака аминогруппы по карбонильному атому углерода с

образованием энантиомерно чистых трициклических соединений (Схема 5) **16a-c** с высокими выходами (83-93 %).

Схема 5.



2.8. Регенерация катализатора II в асимметрической Аза-Михаэль/Михаэль домино реакции

Основываясь на низкой растворимости органокализатора II, нам удалось провести 20 циклов реакции между халконом **13a** и β -нитростиролом **9a**, используя одну и ту же порцию органокализатора (Рис. 10). Продукты реакции экстрагировали ранее зарекомендовавшей себя смесью диэтиловый эфир/гексан (80/20 по объёму). Экстракт центрифугировали (3500 об./мин) для седиментации органокализатора II. Надосадочную жидкость декантировали и к предварительно высушенному твердому остатку добавляли новые порции реагентов. К 21-му циклу наблюдалось незначительное снижение показателей выхода продукта и энантиоселективности, что связано, по-видимому, с частичным вымыванием катализатора. Таким образом, удалось провести 20 циклов (Рис. 10) реакции, что составляет приблизительно 230 часов его работы. Масс-спектры высокого разрешения II до реакции и после – практически идентичны.

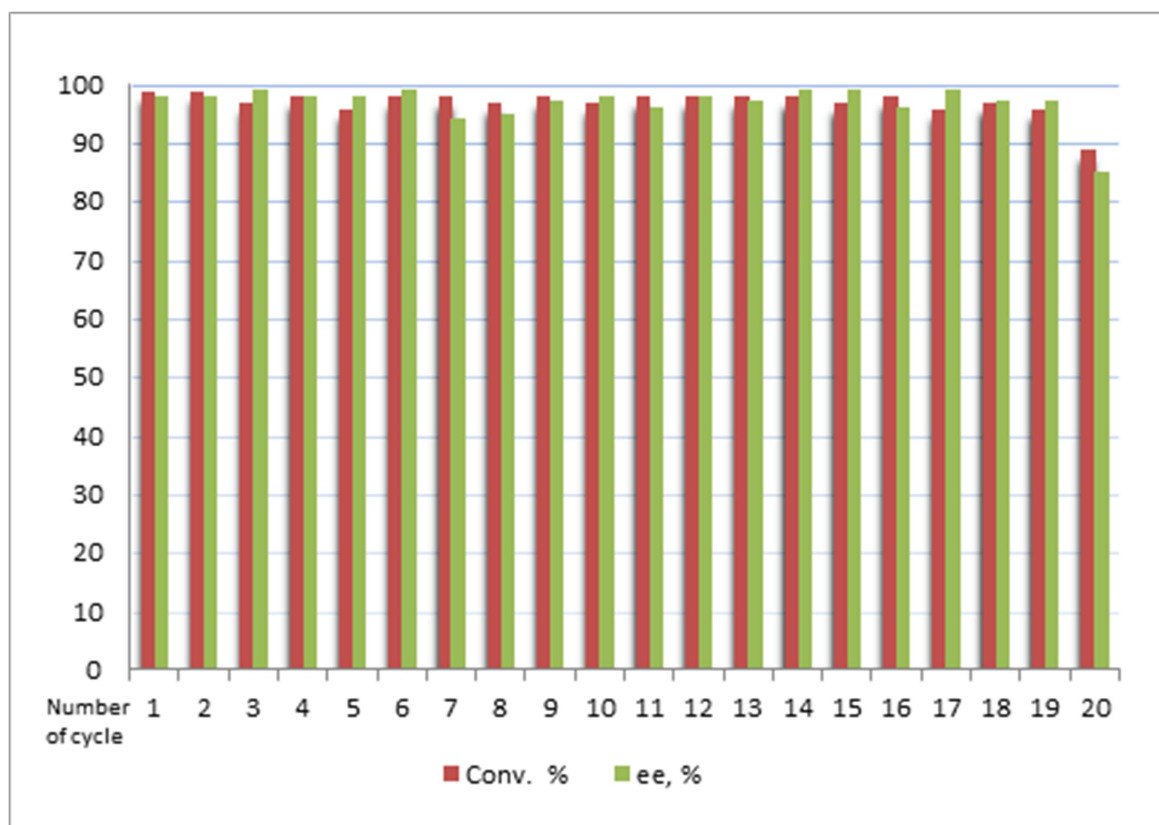


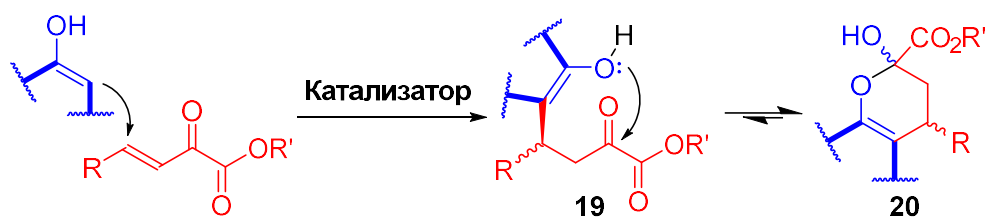
Рис. 10. Рециклизация катализатора **II** в модельной Аза-Михаэль/Михаэль реакции.

2.9 Реакция Михаэля между 4-гидроксикумарином и β,γ -ненасыщенными α -кетозфирами

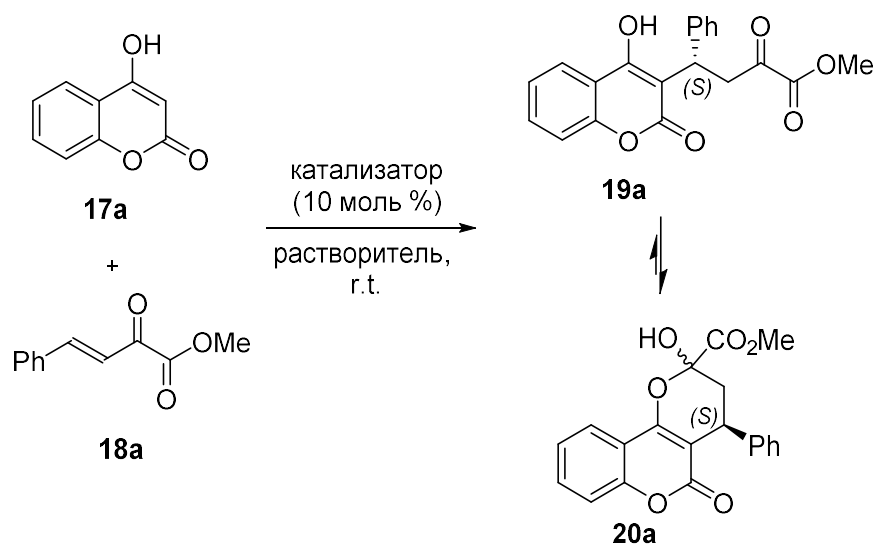
Энантиоселективная реакция между 4-гидроксикумаринами и различными α,β -енонами представляет большой интерес для исследований, поскольку среди продуктов этого процесса присутствует множество предшественников и аналогов лекарственных препаратов, таких как **Варфарин** (антикоагулянт), **Бромадилон** (антикоагулянт), **Фенпрокумон** (антикоагулянт), **Кумахлор** (антикоагулянт и родентицид), **Калоналид А** (противоопухолевый препарат) и некоторых других.

Особенностью этих реакций является то, что аддукты Михаэля **19** подвергаются в дальнейшем обратимой внутримолекулярной циклизации с образованием полукеталей **20** (Схема 6).

Схема 6. Реакция СН-кислоты с α -кетозэфиром.



Реакцию между 4-гидроксикумарином **17** и кетозэфиром **18** проводили под действием 10 моль % катализатора **II**, что давало смесь линейного (**19a**) и циклического (**20a**) продуктов. Использование полярных растворителей (CH₂Cl₂, THF, MeCN) способствовало получению аддукта **20a/19a** с высоким выходом (93-99 %) и *ee* (83-91 %). Вода значительно ускоряла протекание реакции, однако в этом случае продукт представлял собой рацемическую смесь. Уменьшение загрузки **II** (до 5 моль %) приводило к снижению энантиоселективности (оп. 8). Понижение температуры (до 0 °C) увеличивало время реакции (оп. 9). Реакция легко масштабируется в граммовых количествах (оп. 10) с сохранением показателей выхода продукта и энантиоселективности, при этом время реакции незначительно возрастает. Энантиомер (*S,S*)-**II** показал схожие результаты с образованием продукта (*R*)- конфигурации (оп. 11).

Таблица 3. Оптимизация условий модельной реакции между **17a** and **18a**.^a

Опыт	Катализатор	Растворитель	Время, ч	Выход 19a+20a , % ^b	<i>ee</i> 19a+20a , % ^c
1	II	ТГФ	2	99	91
2	II	CH ₂ Cl ₂	2	96	83
3	II	Et ₂ O	3	97	87
4	II	MeCN	2	99	86
5	II	Толуол	3	93	64
6	II	<i>n</i> -Гексан	3	20	41
7	II	H ₂ O	1	95	21
8 ^d	II	ТГФ	2	95	80
9 ^e	II	ТГФ	12	95	91
10 ^f	II	ТГФ	5	97	90
11	<i>ent</i> - II	ТГФ	2	98	91

^a Условия реакции: **17a** (32.4 мг, 0.20 ммоль), **18a** (38.0 мг, 0.20 ммоль), соответствующий катализатор (10 моль %) и растворитель (0.3 мл) при комнатной температуре.

^b Выделенный выход после флеш-хроматографии на силикагеле.

^c Данные ВЭЖХ на хиральной фазе (Chiralpak AD-H).

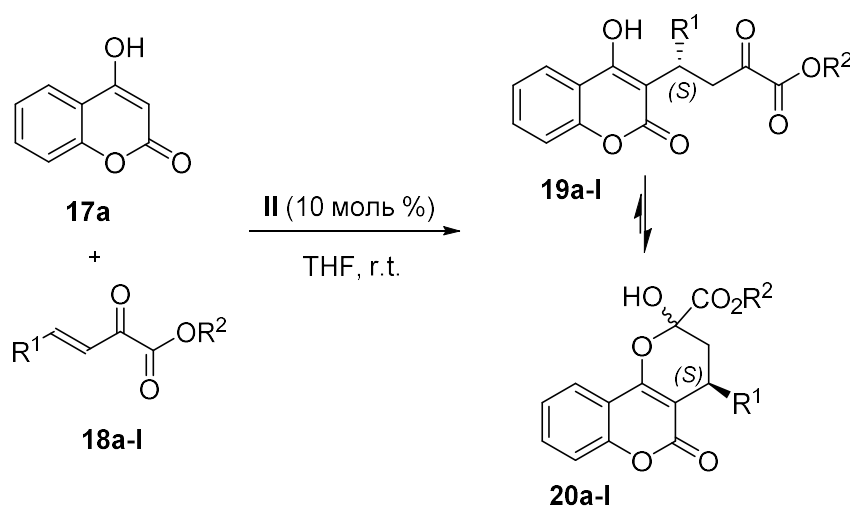
^d Данные для 5 моль % **II**.

^e Реакция проводилась при 0 °C.

^f Масштабирование: **17a** (0.93 г, 5.78 ммоль), **18a** (1.00 г, 5.26 ммоль), **II** (0.42 мг, 0.52 ммоль), и THF (4.0 мл).

В оптимальных условиях в реакцию с 4-гидроксикумарином **17a** вступали кетозэфиры **18a-l**, содержащие различные (гет)-ароматические заместители. В результате образовывались смеси соответствующих линейных **19** и циклических **20** продуктов с количественными выходами (91-99%). При этом стереоцентр, содержащий заместитель R^1 , формируется с высокой энантиоселективностью (89-97% *ee*). Варьирование спиртовой компоненты в сложноэфирной группе (Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu) мало влияло на энантиомерную чистоту продуктов (Таблица 4).

Таблица 4. Реакция 4-гидроксикумарина с β,γ -ненасыщенными α -кето-эфирами **18a-l** под действием II.^a



Опыт	R^1, R^2	Время, ч	Равновесное соотношение ^b	Выход (19+20), % ^c	<i>ee</i> (19+20), % ^d
1	Ph, Me (18a)	2.0	2.1 : 1 (20a/19a)	99	91
2	4-MeC ₆ H ₄ , Me (18b)	2.5	1.9 : 1 (20b/19b)	91	90
3	4-F ₃ CC ₆ H ₄ , Me (18c)	2.5	1.8 : 1 (20c/19c)	98	89
4	4-NCC ₆ H ₄ , Me (18d)	2.5	2.3 : 1 (20d/19d)	94	89
5	2-Furyl, Me (18e)	2.0	1.1 : 1 (20e/19e)	97	94
6	2-Thienyl, Me (18f)	2.0	1.2 : 1 (20f/19f)	99	90

7	2-ClC ₆ H ₄ , Et (18g)	3.0	1.5 : 1 (20g/19g)	95	91
8	4-NCC ₆ H ₄ , Et (18h)	3.0	3.2 : 1 (20h/19h)	96	93
9	4-MeC ₆ H ₄ , <i>i</i> -Pr (18i)	2.5	2.3 : 1 (20i/19i)	97	91
10	4-F ₃ CC ₆ H ₄ , <i>i</i> -Pr (18j)	2.5	1.8 : 1 (20j/19j)	98	93
11	4-NCC ₆ H ₄ , <i>i</i> - Pr (18k)	2.5	1.8 : 1 (20k/19k)	98	90
12	Ph, <i>t</i> -Bu (18l)	6.0	1.9 : 1 (20l/19l)	89	89

^a Условия реакции: **17a** (37.2 мг, 0.20 ммоль), **18a-l** (0.20 ммоль), **II** (16.3 мг, 0.02 ммоль, 10 моль %) и THF (0.3 мл) при комнатной температуре.

^b ¹H ЯМР данные для смеси **19/20**.

^c Выделенный выход после флеш-хроматографии на силикагеле.

^d ВЭЖХ-данные на хиральной фазе (Chiralpak AD-H, AS-H).

Обнаруженное таутомерное равновесие представляет собой динамический процесс. Так, в ¹H NMR спектре раствора циклического соединения **20b** в CDCl₃, зарегистрированном через 2 часа, появились сигналы протонов метильных групп соединения **19b** (рис. 4, синие пики), интенсивность которых со временем постепенно увеличивалась. Равновесное соотношение **20b/19b** ~2 : 1 было достигнуто через 16 часов и не изменялось в дальнейшем. Общность процесса подтверждается тем, что кристаллический продукт **20e**, полученный из системы **20e/19e** также постепенно (16 ч) превращался в растворе в смесь таутомеров с соотношением (2/1).

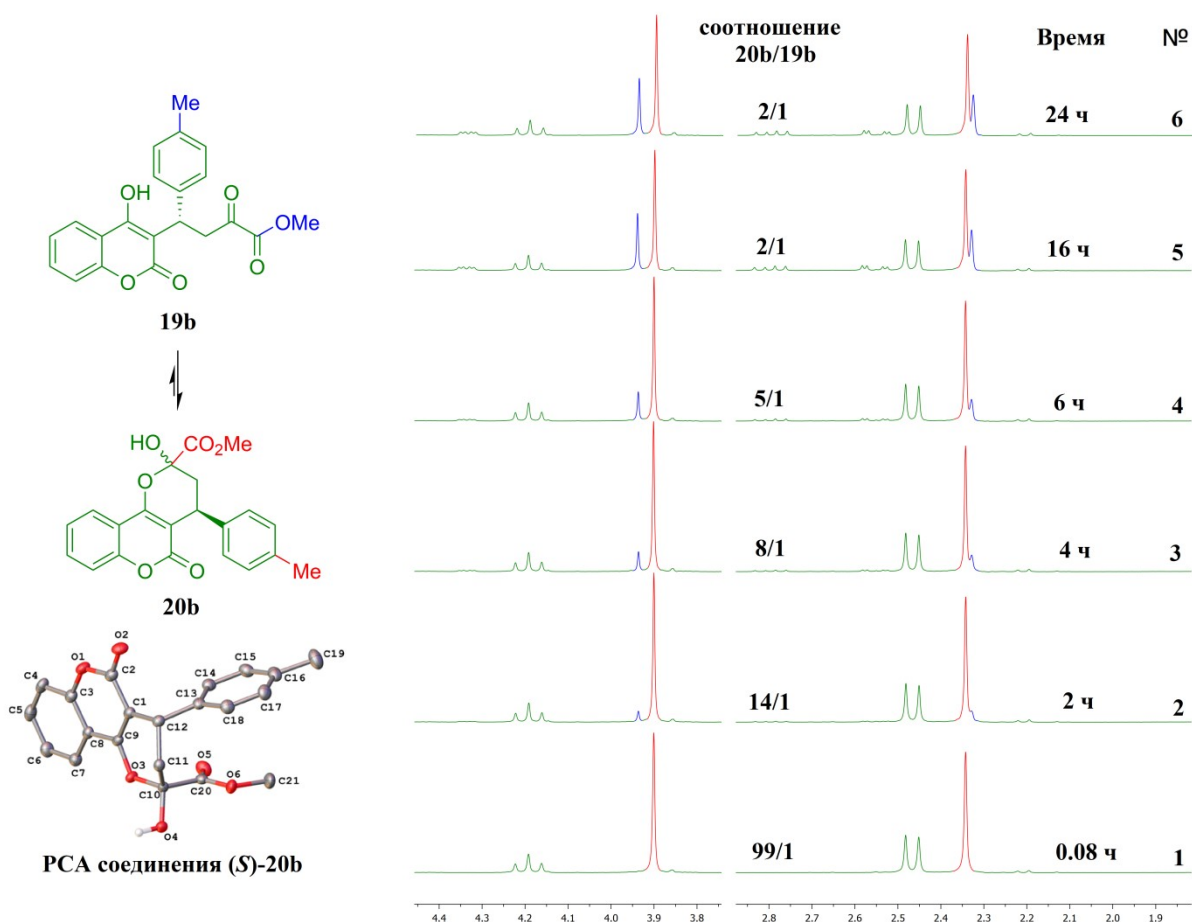


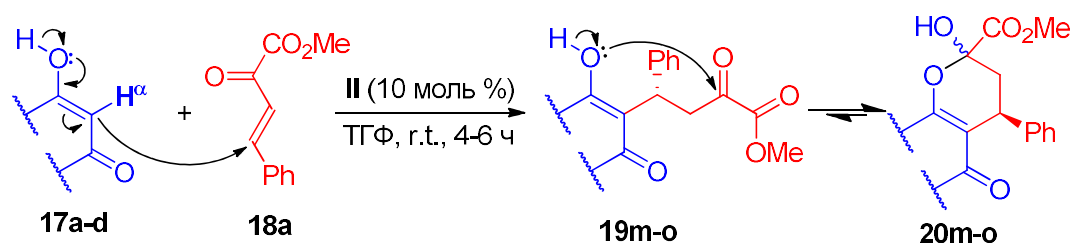
Рис. 11. PCA кристаллического продукта **20b** и часть ^1H NMR спектров для соединения **20b** в растворе CDCl_3 снятых через разные промежутки времени. (сигналы протонов CH_3 группы соединений **20b** и **19b** окрашены в красный и синий цвет соответственно).

Подобно 4-гидроксикумарину **17a**, в катализируемые **II** асимметрические реакции с кетозфирами **18a** вступают циклические 1,3-дикарбонильные соединения **17b-d**, что приводит к образованию смесей соответствующих таутомеров **20m-o/19m-o** с практически количественными выходами (97-99%) и 90-97% *ee* (Схема 9). Мы обратили внимание на то, что доля циклической формы **20** в полученных соединениях возрастала с увеличением химического сдвига протона H^α в спектрах ^1H ЯМР соответствующих субстратов **17**.

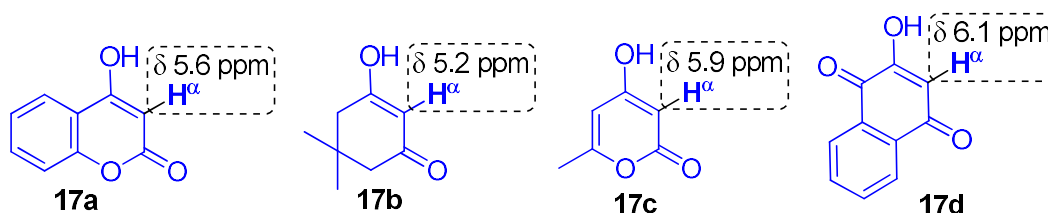
Так, по данным ЯМР ^1H , для продукта **20m/19m** (δH^α (**17b**) 5.2 ppm) она составляла 1.7 : 1, для продукта **20a/19a** (δH^α (**17a**) 5.6 ppm) – 2.1 : 1, для продукта **20n/19n** (δH^α (**17c**) 5.9 ppm) – 3.4:1, а для продукта **20o/19o** (δH^α (**17d**) 6.1 ppm) –

3.9:1. По-видимому, этот ряд соответствует порядку повышения полярности (схема 10) как субстратов **17**, так и аддуктов Михаэля **19**.

Схема 7.



20a/19a (2.1 : 1): 98%, 90% ee
20m/19m (1.7 : 1): 99%, 93% ee
20n/19n (3.4 : 1): 98%, 90% ee
20o/19o (4.4 : 1): 97%, 93% ee

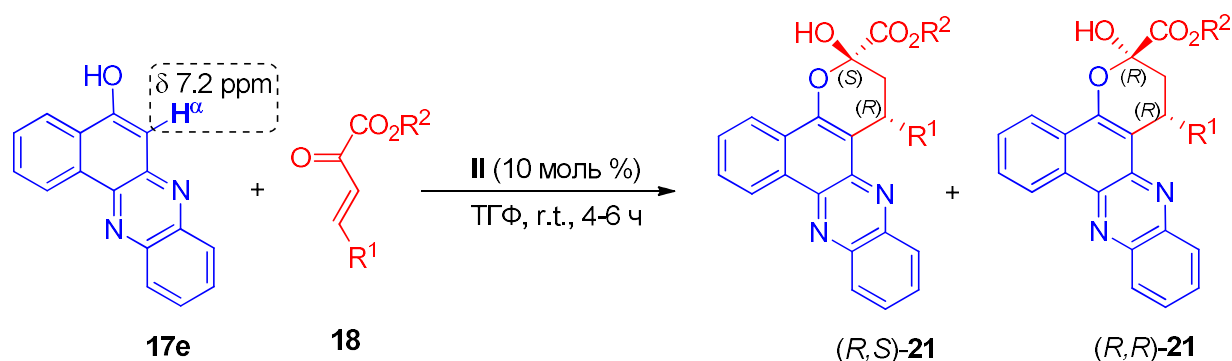


Вероятно, сдвиг электронной плотности в сторону циклического остова молекул **17** и **19**, фиксируемый ЯМР-спектрами, дополнительно поляризует гидроксильную группу этих соединений, что повышает ее склонность вступать во внутримолекулярную реакцию кетализации с образованием аннелированных производных тетрагидропирана **20** (Схема 7). Для кристаллического аддукта **20o**, также удалось зафиксировать индивидуальную циклическую **20o** форму и равновесную **20o/19o** смесь.

Мы предположили, что использование более сильных СН – кислот позволит еще более повысить хемоселективность их реакций с β,γ -ненасыщенными α -кетозфирами **18**. Для проверки этого предположения, мы вовлекли в катализируемую **II** реакцию с кетозфирами **18** в качестве нуклеофила benzo[a]phenazin-5-ol **17e**, химический сдвиг α -атома водорода енольной группы в котором составляет 7.2 ppm. Действительно, в данном случае, независимо от заместителей R^1 and R^2 в кетозфире **18**, реакция приводила исключительно к

образованию циклических хемикеталей **21** с выходом 85-95% (Схема 8). По данным ^1H NMR и хирального ВЭЖХ анализа, гетероциклы **21** представляли собой смесь диастереоизомеров в соотношении от 1 : 1 к 1.5 : 1.

Схема 8.



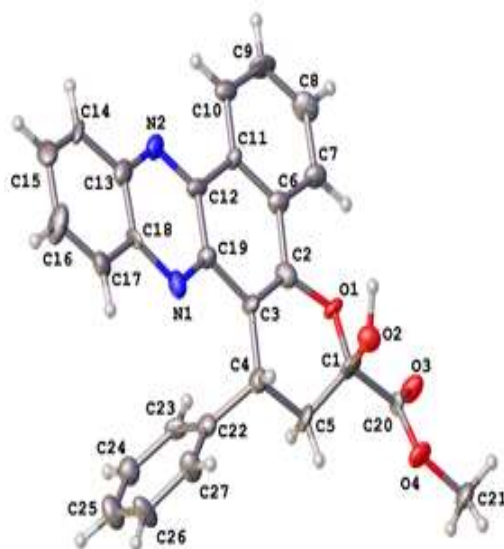
21a ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$): 85%, $R,S/R,R$ 1.3 : 1, ee 97% (R,S), 97% (R,R);

21b ($R^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Et}$): 91%, $R,S/R,R$ 1 : 1, ee 97% (R,S), 96% (R,R);

21c ($R^1 = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Et}$): 90%, $R,S/R,R$ 1.3 : 1, ee 98% (R,S), 96% (R,R);

21d ($R^1 = 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$, $R^2 = i\text{Pr}$): 93%, $R,S/R,R$ 1.5 : 1, ee 95% (R,S), 99% (R,R);

21e ($R^1 = 2\text{-Thienyl}$, $R^2 = i\text{Pr}$): 95%, $R,S/R,R$ 1.4 : 1, ee 92% (R,S), 94% (R,R);

PCA (R,S)-**21a**

Нам удалось выделить преобладающий диастереомер продукта **21a** путем кристаллизации неочищенного продукта из системы гексан-этиацетат (5 : 1) и установить его абсолютную (R,S)- конфигурацию с помощью PCA. По аналогии, преобладающим диастереомерам продуктов **21b-e** также приписана (R,S) -

конфигурация. В отличие от соединений **20**, циклические полукетали **21** не превращались в соответствующие линейные аддукты Михаэля (не происходило раскрытие тетрагидропиранового цикла). ЯМР спектры соединения **21a** в свежеприготовленном растворе CDCl_3 и в растворе, выдержанном в течение недели при комнатной температуре, были идентичны. Насколько нам известно, это первый пример стабильных хиральных циклических полукеталей. Следует отметить, что структурный феназиновый фрагмент встречается во многих природных соединениях и лекарственных препаратах. При этом, используемый в качестве субстрата бензо[*a*]феназин-5-ол **17e** является мощным противораковым препаратом, широко известным под кодовым названием sAJM589.

Полезным свойством модифицированного ионной группой катализатора **II** является легкость его отделения от продуктов каталитических реакций, обусловленная его крайне низкой растворимостью в органических растворителях. Так, после завершения реакции между **17a** и **18a** растворитель (ТГФ) упаривали (50 °C, 50 Torr), к остатку добавляли диэтиловый эфир и полученную суспензию центрифугировали. Раствор продукта **19a** в Et_2O отделяли от осажденного катализатора методом декантации. Катализатор **II** сушили в вакууме (60 °C, 50 Torr), добавляли к нему новую порцию исходных реагентов **17a** и **18a** и реакцию проводили вновь. В результате 11-кратного использования катализатора наблюдалось лишь незначительное снижение конверсии и ее продукта **19a** в 9 – 11 циклах (Рис. 12). По-видимому, это связано с постепенным механическим «вымыванием» катализатора (~ 30-35% от исходной массы к 11 циклу) вместе с раствором продукта в результате неполного осаждения мелких частиц при центрифугировании. По данным масс-спектрометрии высокого разрешения, 11-кратно рециклизованный катализатор **II** был идентичен свежеприготовленному образцу. Это предположение подтверждается практически полным восстановлением активности и уровня стереоиндукции отработанного катализатора **II** при уменьшении (на 30%) загрузки исходных реагентов **17a**, **18a** и растворителя (Рис. 12, цикл 12). Следует отметить, что в случае более

липофильного неиммобилизованного катализатора, не содержащего ионной группы, конверсия значительно уменьшалась (до 32 %) уже во втором цикле из-за перехода катализатора в органический раствор вместе с продуктами реакции.

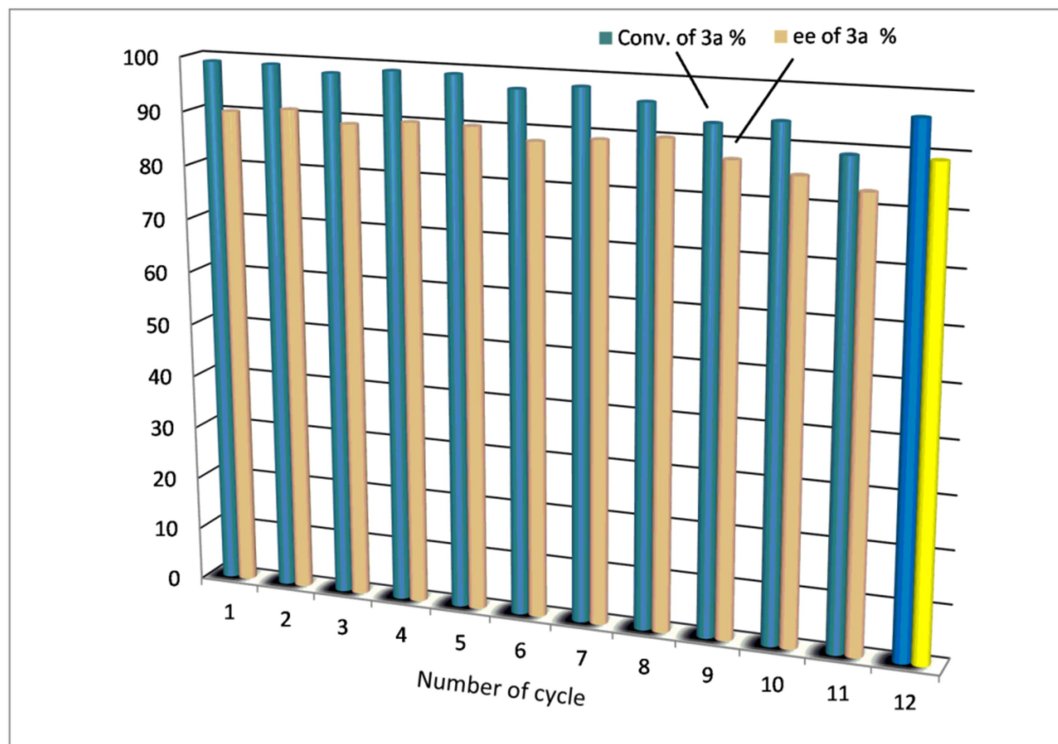


Рис. 12. Регенерация II из реакции **17a** с **18a**.

Таким образом, мы показали, что асимметрические реакции Михаэля 1,3-дикарбонильных соединений **17a-d** с β,γ -ненасыщенными α -кето-эфирами можно эффективно проводить в присутствии бифункционального ионного органокатализатора II. В предложенных условиях соответствующие аддукты **20/19** образуются с практически количественным выходом и энантиомерной чистотой до 97% *ee*, в виде равновесной смеси енольной и полукетальной форм с преобладанием циклической формы. Предложен простой способ оценки влияния строения метиленактивного субстрата на положение таутомерного равновесия продуктов каталитической реакции, основанный на измерении химических сдвигов характеристичных сигналов α -протонов в спектрах ЯМР ^1H . Обнаружено, что единственными продуктами катализируемых II реакций β,γ -ненасыщенных α -кето-эфиров с бензо[а]феназин-5-ол **17e**, противораковым препаратом фенотиазинового ряда, являются циклические полукетали,

образующиеся в виде смеси диастереомеров с высоким выходом и энантиоселективностью (до 98% *ee*). По-видимому, это первый пример устойчивых энантиомерно обогащенных циклических полукеталей. Катализатор **II** может быть 11-кратно рециклизован в изученной реакции без существенного уменьшения ее продуктивности и энантиоселективности, что делает его перспективным кандидатом для использования в фармацевтических процессах получения энантиомерно чистых лекарственных субстанций.

Таким образом, были разработаны методы синтеза новых ионных органокализаторов на основе хиральных третичных аминов. Под действием полученных органокализаторов синтезированы энантиомернообогащенные (до 99 % *ee*) прекурсоры и аналоги лекарственных препаратов: **(R)-Баклофена**, **(S)-Прегабалина**, **(R)-Фенибута**, аналоги **Варфарина** и производные **Феназина**. Был разработан новый подход к получению хиральных, содержащих несколько стереоцентров, производных тетрагидрохинолинов посредством введения и депротекции нозильной группы. Изучено равновесие между полукетальной и енольной формами продуктов реакции между 1,3-дикарбонильными соединениями и β,γ -ненасыщенными α -кетоефирами. Впервые установлено влияние кислотности енола на стабильность циклических полукеталей. Особенно следует отметить, что при введении в реакцию бензо[а]феназин-5-ола удалось получить чистые циклические продукты, содержащие структурные фрагменты противоракового препарата (sAJM589), в виде смеси диастереомеров, не содержащих примеси линейного продукта. Была продемонстрирована возможность многократного использования ионных органокализаторов (более 30 циклов) и разработана простая процедура их регенерации. Строение и абсолютная конфигурация полученных хиральных соединений подтверждена результатами рентгеноструктурного анализа.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР были зарегистрированы на спектрометрах Bruker AC200 (^1H – 200.13 МГц; ^{13}C – 50.32 МГц), Bruker AM300 (^1H – 300.13 МГц; ^{13}C – 75.47 МГц; ^{19}F – 282.40 МГц; ^{31}P – 121.49 МГц), Bruker DRX500 (^1H – 500.13 МГц; ^{13}C – 125.76 МГц) и Bruker AV600 (^1H – 600.13 МГц; ^{13}C – 150.90 МГц). Съемка проводилась в Хлороформе- d_6 и ДМСО- d_6 , сигналы которых использовались в качестве внутреннего стандарта. В качестве стандарта для ЯМР ^{31}P использовалась H_3PO_4 ($\delta = 0.0$ м.д.). Химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ , константы спин-спинового взаимодействия указаны в герцах. Принятые сокращения мультиплетности сигналов: с (синглет), уш. с (уширенный синглет), д (дублет), дд (дублет дублетов), т (триплет), тт (триплет триплетов), кв (квартет), м (мультиплет). Значения констант спин-спинового взаимодействия J приведены в герцах (Гц).

Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II с ионизацией «электроспреем» (ESI). Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре — 4500 V). Диапазон сканирования масс — m/z 50–3000 Д, калибровка — внешняя или внутренняя с помощью раствора калибранта.

Углы оптического вращения $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ были измерены на приборе Jasco DIP-360 при 589 нм с калибровкой относительно чистого растворителя.

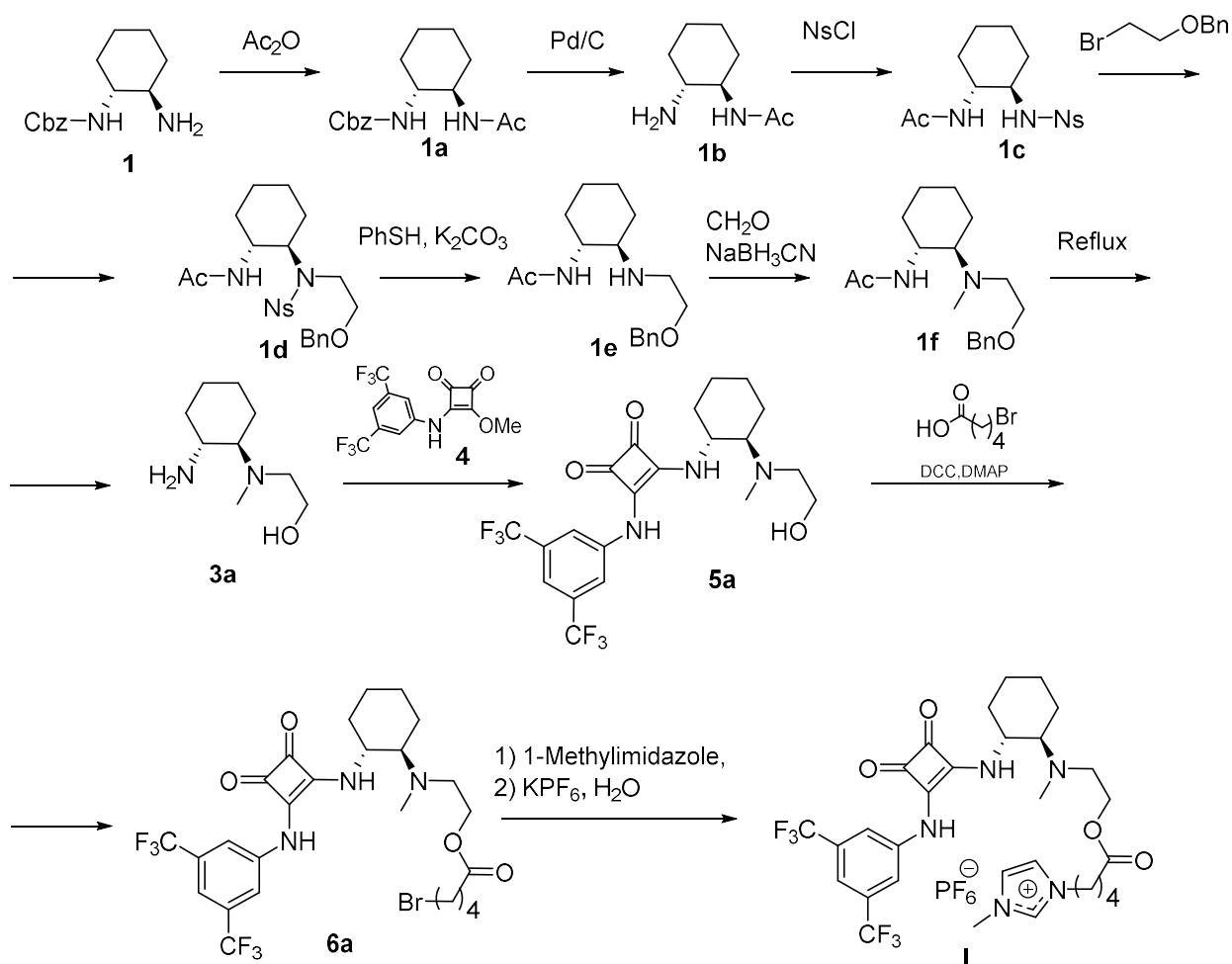
Высокоэффективная жидкостная хроматография была выполнена на хроматографе «Стайер» с использованием хиральных стационарных фаз Chiralcel OJ, Chiralcel OD-H, Chiralpak AD-H ($d = 4.6$ мм, $l = 250$ мм), УФ-детектор при длинах волн 210–254 нм. Времена удерживания хиральных образцов сопоставлялись с временами удерживания рацемических смесей.

Рентгеноструктурный анализ был выполнен на дифрактометре Bruker APEX2 DUO CCD ($\text{MoK}\alpha$, 120k).

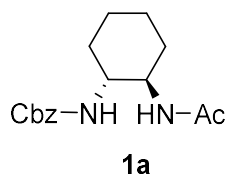
Температура плавления была измерена на приборе Кофлера.

Для тонкослойной хроматографии применялись пластины Silica gel Merck 60 F₂₅₄, проявлялись с помощью УФ, I₂, раствора K₂Cr₂O₇ в H₂SO₄. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель фирмы «Acros» (0.060-0.200 мм). Все используемые вещества и растворители являются коммерчески доступными. В особых случаях очистка осуществлялась в соответствии со стандартными методиками.

Схема синтеза органокализатора I



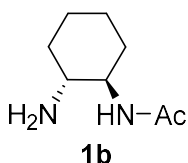
Бензил (*1R,2R*)-2-ацетамидоциклогексилкарбамат (1a**).**



Уксусный ангидрид (7.54 мл, 0.088 моль) был добавлен к раствору бензил(*1R,2R*)-2-аминоциклогексилкарбамата **1** (20.0 г, 0.080 моль в пиридине (10 мл) при комнатной температуре. Реакционная смесь активно перемешивалась в течение 30 минут. Осадок отфильтровывали, промывали эфиром (3 x 50 мл). Остаточные количества растворителя удалялись в вакууме. Вещество **1a** представляет собой белый порошок.

Выход **1a** 92% (21.4 г.), белый порошок, т. пл. 201-203 °С, $[\alpha]_D^{20}$: +34.8 (с 1.0, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.07–1.41 (m, 4H, 2(CH_2)), 1.63–1.79 (m, 2H, CH_2), 1.83 (с, 3H, CH_3), 2.04 (д, $J = 10.9$ Гц, 2H, CH_2), 3.29–3.46 (м, 1H, CH), 3.54–3.70 (м, 1H, CH), 4.97–5.16 (м, 3H, NH+ CH_2), 5.92 (м, 1H, NH), 7.33 (с, 5H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 23.2, 24.6, 24.9, 32.4, 32.5, 54.1, 55.1, 66.5, 127.8, 127.9, 128.2, 136.6, 157.1, 170.5. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.1664, найдено 291.1657.

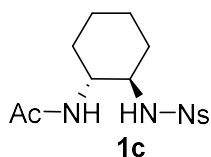
N-((*1R,2R*)-2-Аминоциклогексил)ацетамид (1b**).**



К раствору **1a** (20.0 г, 0.068 моль) в метаноле (50 мл) добавляли 5% Pd/C (6 г). Получившаяся суспензия активно перемешивалась 2 часа в атмосфере водорода. Затем катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт **1b** сушили на воздухе.

Выход **1b** 75% (7.96 г.), белый порошок, т. пл. 118-120 °С, $[\alpha]_D^{20}$: -21.0 (с 1.0, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.01–1.38 (м, 4H, 2(CH_2)), 1.65–1.75 (м, 2H, CH_2), 1.76–1.82 (с, 3H, CH_3), 1.89–2.06 (м, 4H, NH_2+CH_2), 2.37 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, CH), 3.51 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 5.64 (м, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 23.4, 24.9, 32.4, 35.0, 55.1, 55.8, 170.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 157.1296, найдено 157.1290.

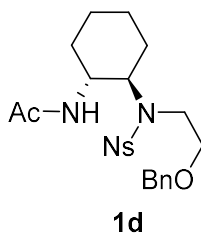
N-((1*R*,2*R*)-2-(2-Нитрофенилсульфамидо)циклогексил)ацетамид (1c).



Et_3N (10.5 мл, 0.075 моль), DMAP (0.60 г, 0.005 моль,) и 2-нитробензолсульфонилхлорид (12.2 г, 0.055 моль) были добавлены к интенсивно перемешиваемому раствору **1b** (7.84 г, 0.050 моль) в CH_2Cl_2 (50 мл) при 0°C. Реакционная смесь перемешивалась 3 часа при 0°C, промывалась HCl (1*N*) и затем насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли и сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении, и вещество очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , *n*-гексан/этилацетат 1:1), получая чистое соединение **1c**.

Выход **1c** 73% (12.5 г.), белый порошок, т. пл. 139-141 °С, $[\alpha]_D^{20}$: +42.3 (с 1.0, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.11–1.45 (м, 4H, 2(CH_2)), 1.70 (д, $J = 9.7$ Гц, 2H, CH_2), 1.82–1.92 (м, 4H, CH+ CH_3), 1.98–2.12 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H, CH), 3.15–3.32 (м, 1H, CH), 3.62–3.83 (м, 1H, CH), 5.72 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, NH), 5.82 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, NH), 7.72 (дд, $J = 9.2, 5.5$ Гц, 2H, Ar), 7.78–7.90 (м, 1H, Ar), 8.07–8.18 (м, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 23.1, 24.4, 24.7, 32.4, 33.5, 52.5, 58.8, 124.8, 130.2, 132.7, 133.4, 135.0, 147.7, 171.0. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342.1079, найдено 342.1085.

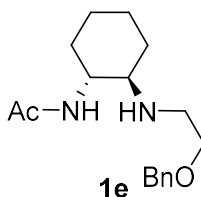
**N-((1*R*,2*R*)-2-(N-(2-(Бензилокси)этил)-4-
нитрофенилсульфамидо)циклогексил) ацетамид (1d).**



Диамид **1c** (11.9 г, 0.035 моль) и ((2-бромозтокси)метил)бензол (15.0 г, 0.070 моль) были добавлены к суспензии Cs₂CO₃ (22.8 г, 0.070 моль) в MeCN (70 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь доводили до кипения и перемешивали в течение 8 часов. Неорганический осадок отфильтровывали и промывали CH₂Cl₂ (2 x 20 мл). Растворители упаривались при пониженном давлении. Остаток хроматографировали (SiO₂, *n*-гексан/этиацетат 2:1) с получением чистого **1d**.

Выход **1d** 92% (15.3 г.), жёлтое масло, $[\alpha]_D^{20}$: +77.8 (с 1.0, MeOH). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 1.11–1.62 (м, 4H, 2(CH₂)), 1.66–1.86 (м, 3H, CH+CH₂), 1.90 (с, 3H, CH₃), 2.09–2.19 (м, 1H, CH), 3.42–3.62 (м, 4H, 2(CH₂)), 3.70 (м, 1H, CH), 3.84–4.02 (м, 1H, CH), 4.37 (м, 2H, CH₂), 5.94 (д, J = 8.5 Гц, 1H, NH), 7.21–7.39 (м, 5H, Ar), 7.49–7.67 (м, 3H, Ar), 8.06 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 23.3, 24.5, 25.5, 30.9, 33.5, 43.6, 49.8, 61.3, 69.1, 69.9, 72.9, 124.1, 127.7, 128.3, 130.9, 131.78, 133.6, 134.1, 137.8, 147.7, 169.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₃H₃₀N₃O₆S [M+H]⁺: 476.1811, найдено 476.1804.

N-((1*R*,2*R*)-2-(2-(Бензилокси)этиламино)циклогексил)ацетамид (1e).

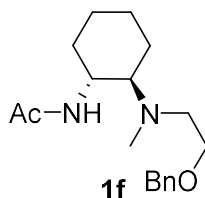


Тиофенол (3.78 г, 0.034 моль) был добавлен к суспензии **1d** (14.4 г, 0.031 моль) и Cs₂CO₃ (20.3 г, 0.062 моль) в MeCN (40 мл). Реакционная смесь

интенсивно перемешивалась 5 часов при комнатной температуре, и растворитель удалялся в вакууме. Остаток разбавлялся CH_2Cl_2 (50 мл), и неорганический осадок был отфильтрован. Растворитель упаривался при пониженном давлении, соединение **1e** было очищено с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , *n*-гексан/этиацетат 1:1).

Выход **1e** 80% (7.25 г.), жёлтый порошок, т. пл. 92-94°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +12.6 (с 1.0, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.03–1.43 (м, 4H, 2(CH_2)), 1.66–1.79 (м, 3H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.90 (с, 3H, CH_3), 1.98–2.09 (м, 1H, CH), 2.10–2.22 (м, 1H, CH), 2.25–2.38 (м, 1H, CH), 2.25–2.38 (м, 1H, CH), 2.66–2.78 (м, 1H, CH), 2.88–2.99 (м, 1H, CH), 3.52–3.68 (м, 3H, $\text{NH}+\text{CH}_2$), 4.53 (с, 2H, CH_2), 5.64 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H, NH), 7.30–7.43 (м, 5H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 23.4, 24.7, 31.3, 32.5, 45.5, 52.9, 60.4, 69.7, 73.1, 127.7, 128.4, 138.1, 170.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.2028, найдено 291.2035.

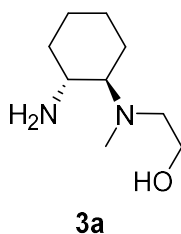
N-((1*R*,2*R*)-2-((2-(Бензилокси)этил)(метил)амино)циклогексил)ацетамид (1f).



Цианоборогидрид натрия (1.65 г, 0.026 моль) был добавлен к перемешивающемуся раствору **1e** (6.96 г, 0.024 моль) и 37% водного формальдегида (4.7 мл, 0.060 моль) в ацетонитриле (50 мл). Через 30 минут в реакционную смесь добавляют уксусную кислоту (4.4 мл) и перемешивают дополнительно 2 часа при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл), который промывали 1*N* NaOH (20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , а остатки растворителя отгонялись под вакуумом с получением **1f**.

Выход **1f** 95% (6.94 г), темно-красное масло, $[\alpha]_D^{20}$: -11.3 (с 2.0, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.12–1.42 (м, 4H, 2(CH_2)), 1.66 (м, 1H, CH), 1.83 (уш с, 4H, CH+ CH_3), 1.90–2.8 (м, 1H, CH), 2.24 (с, 3H, CH_3), 2.36 (т, $J = 10.9$ Гц, 1H, CH), 2.47–2.67 (м, 2H, CH_2), 2.70–2.84 (м, 1H, CH), 3.37–3.50 (м, 1H, CH), 3.51–3.62 (м, 2H, CH_2), 4.54 (с, 2H, CH_2), 6.38 (уш с, 1H, NH), 7.24–7.45 (м, 5H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 23.1, 23.2, 24.5, 25.3, 32.6, 36.7, 50.8, 52.6, 65.3, 68.7, 72.6, 127.3, 128.1, 138.2, 170.1 HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.2184, найдено 305.2183.

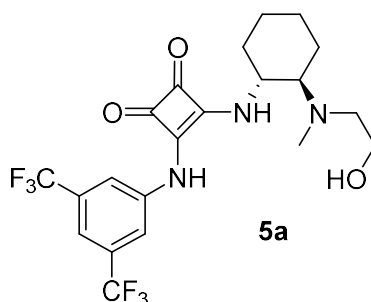
2-(((1*R*,2*R*)-2-Аминоциклогексил)(метил)амино)этанол (3a).



Раствор **1f** (6.75 г, 0.022 моль) в 36% соляной кислоте (50 мл) кипятили 6 часов. После охлаждения к реакционной смеси аккуратно приливали 1*N* NaOH до значения $\text{pH} = 10$ и разбавляли хлористым метилом. Органический слой промывали водой (3 x 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Дополнительная очистка для **3a** не требовалась.

Выход **3a** 91% (3.47 г), коричневое масло. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.29–1.08 (м, 4H, 2(CH_2)), 1.67 (уш с, 1H, CH), 1.79 (м, 2H, CH_2), 1.96 (уш с, 1H, CH), 2.17 (уш с, 1H, CH), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.47 (м, 1H), 2.60–3.08 (м, 5H, 2(CH_2)+OH), 3.50–3.67 (уш м, 2H, NH_2). HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 173.1609, найдено 173.1617.

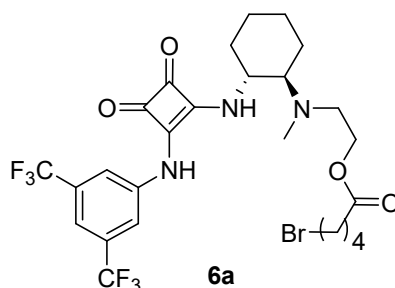
3-(3,5-Бис(трифторметил)фениламино)-4-((1*R*,2*R*)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)циклогексиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион (5a).



Амид **4** (5.12 г, 0.015 моль) был добавлен к раствору диамина **3a** (2.75 г, 0.015 моль) в ацетонитриле (80 мл). Реакционная смесь интенсивно перемешивалась в течение 24 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривался в вакууме. Продукт **5a** был очищен колоночной хроматографией (SiO₂, этиацетат/метанол 4:1).

Выход **5a** 78% (5.63 г.), жёлтый порошок, т. пл. 129-131 °C, $[\alpha]_D^{20}$: +27.4 (с 1.0, MeOH). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1.24 (м, 4H, 2(CH₂)), 1.71–1.80 (м, 1H, CH), 1.81–1.89 (м, 1H, CH), 1.90–1.99 (м, 1H, CH), 2.21–2.33 (м, 2H, CH₂), 2.46 (с, 3H, CH₃), 2.61–2.76 (м, 1H, CH), 2.80–3.0 (м, 2H, CH₂), 3.70 (м, 2H, CH₂), 4.09 (уш с, 1H, OH), 7.35 (с, 1H, Ar), 7.94 (с, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆) δ 23.6, 24.8, 24.9, 34.8, 37.8, 55.2, 55.6, 59.8, 66.9, 114.9, 118.3, 121.8, 125.4, 129.0, 131.6, 132.0, 141.7, 162.5, 170.1, 180.5, 184.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₁H₂₄F₆N₃O₃ [M+H]⁺: 480.1677, найдено 480.1680.

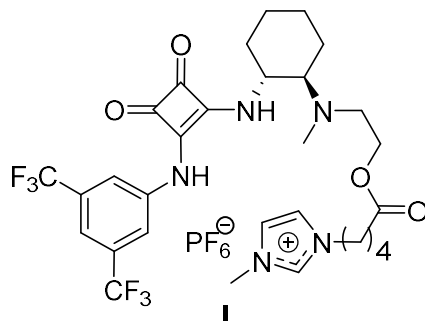
2-(((1*R*,2*R*)-2-(2-(3,5-Бис(трифторметил)фениламино)-3,4-диоксобут-1-ениламино)циклогексил)(метиламино)этил 5-бромопентаноат (6a).



5-бромвалериановая кислота (2.14 г, 0.011 моль), ДЦК (2.68 г, 0.013 моль) и ДМАП (61 мг, 0.5 ммоль) были добавлены к раствору **5a** (5.6 г, 0.011 моль) в CH_2Cl_2 (15 мл). Реакционная масса перемешивалась 24 часа при комнатной температуре. Растворитель упаривался в вакууме. Смесь хроматографировали (SiO_2 , этиацетат/метанол 10:1) с получением **6a**.

Выход **6a** 60% (4.54 г), жёлтый порошок, т. пл. 119-121 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -32.2 (с 0.6, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1.19–1.30 (м, 4H, 2(CH_2)), 1.43–1.57 (м, 2H, CH_2), 1.65–1.78 (м, 6H, 3(CH_2)), 1.91 (м, 2H, CH_2), 2.21–2.31 (м, 4H, CH_2+CH_3), 2.65–2.80 (м, 1H, CH), 3.37–3.40 (м, 2H, CH_2), 3.80–3.92 (м, 1H, CH), 4.00 (м, 1H, CH), 7.64 (с, 1H, Ar) 7.75 (уш с, 1H, NH), 8.08 (с, 2 H, Ar), 10.33 (уш с, 1H, NH). HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrF}_6\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$: 642.1397, найдено 642.1399.

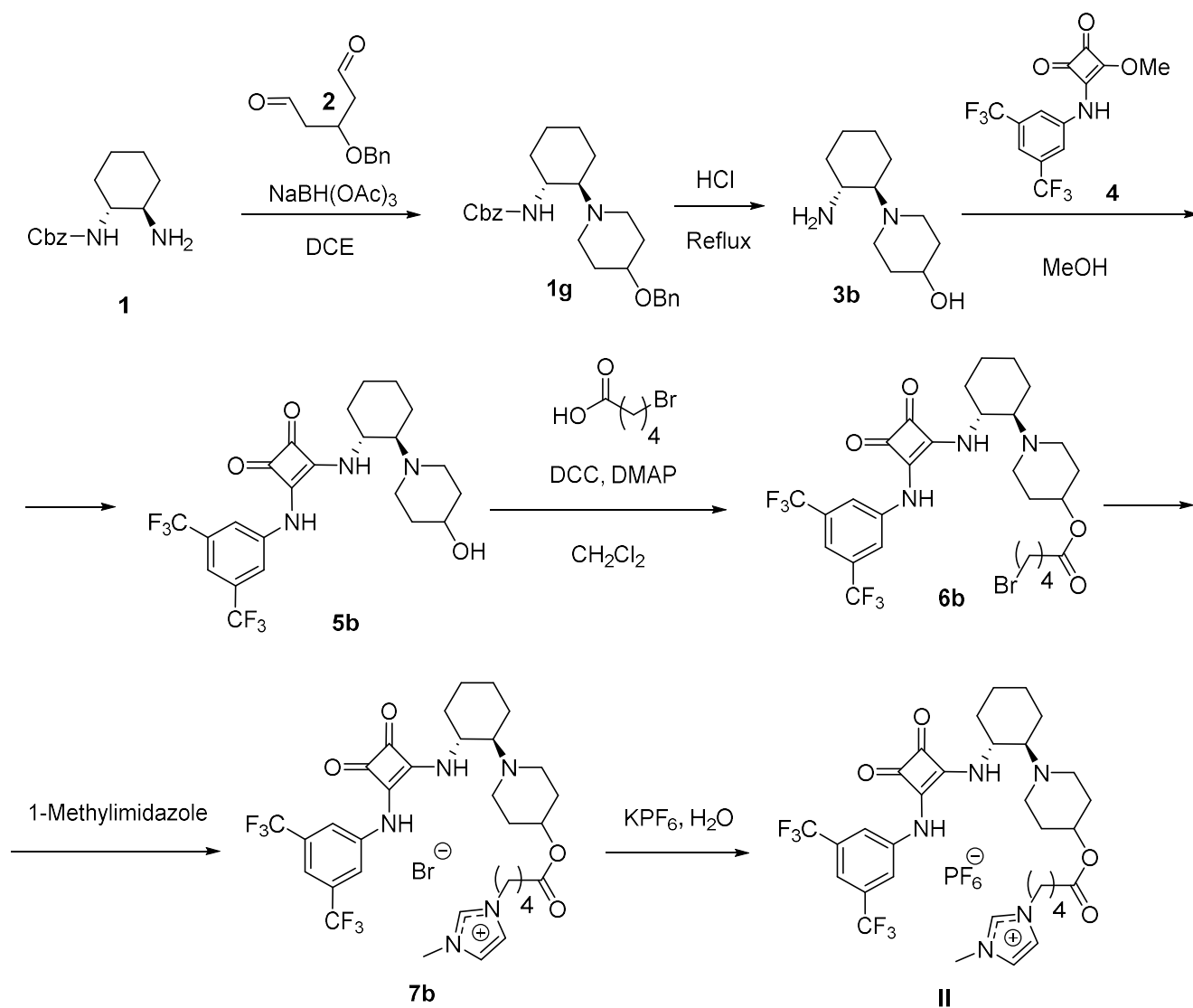
Гексафторфосфат 3-(5-(2-(((1*R*,2*R*)-2-(2-(3,5- Бис(трифторметил)фениламино)-3,4-диоксоциклобут-1-этиламино)циклогексил)(метил)амино)этокси)-5-оксопентил)-1-метил-1*H*-3-имидазолия (I).



Смесь **6a** (500 мг, 0.78 ммоль) и 1-метилимидазола (380 мг, 4.68 ммоль) кипятили в течение 10 минут, проверяя наличие продукта по ТСХ. Удаляли летучие примеси при пониженном давлении (20 Торр) и к осадку приливали 15 мл дистиллированной воды. К суспензии добавляли гексафторфосфат калия (215 мг, 1.17 ммоль) перемешивали в течение 5 минут. Водный слой аккуратно декантировали. Получившийся порошок **I** промывали водой (3 x 10 мл), диэтиловым эфиром (3 x 15 мл) и сушили под вакуумом (20 Торр, 60°C) в течение 30 минут.

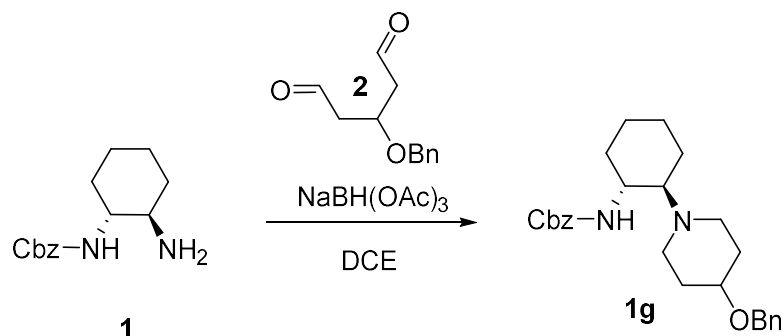
Выход **7a** 80% (0.49 г), жёлтый порошок, т. пл. 98-100 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -30.8 (с 1.0, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1.12–1.29 (м, 3H, CH+CH₂), 1.32–1.46 (м, 3H, CH+CH₃), 1.60–1.77 (м, 4H, 2(CH₂)), 1.78–1.88 (м, 1H, CH), 2.09 (м, 2H, CH₂), 2.18–2.28 (с, 4H, CH+ CH₃), 2.53–2.58 (м, 1H, CH), 2.62–2.84 (м, 1H, CH), 2.66–2.80 (м, 3H, CH+CH₂), 3.84 (с, 3H, CH₃), 3.91–4.03 (м, 2H, CH₂), 4.05–4.15 (м, 2H, CH₂), 7.59 (с, 1H, NH), 7.70 (с, 2H, Ar), 8.06 (с, 2H, Ar), 9.08 (с, 1H, Ar), 10.40 (уш с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6) δ 21.3, 24.0, 24.8, 25.1, 29.2, 32.9, 34.5, 36.2, 38.1, 48.8, 51.8, 55.2, 63.1, 67.1, 114.2, 118.5, 121.9, 122.6, 123.9, 125.5, 129.1, 131.8 (м), 136.9, 142.4, 162.9, 170.4, 172.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₃₀H₃₆F₆N₅O₄ [M]⁺: 644.2666, найдено 644.2660; m/z Рассчитано для PF₆[M]⁺: 144.9636, найдено 144.9653.

Схема синтеза органокализаторов 7b и II.



3-(Бензилокси)пентандиаль **2** был получен по описанным методикам [104-106].

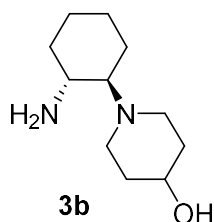
Бензил ((1*R*,2*R*)-2-(4-(бензилокси)пиперидин-1-ил)циклогексил)карбамат (1g**) и (*ent*-**1g**).**



50% Водный раствор 3-(бензилокси)пентандиаль **2** (7.9 мл, 0.020 моль) прикапывали к суспензии диамин **1** (5.0 г, 0.020 моль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (17.0 г, 0.080 моль) в 1,2-дихлоэтане (150 мл) при комнатной температуре. Реакционная смесь перемешивалась 3 часа и 1*N* NaOH (20 мл) был добавлен. Органический слой был отделен, а водный промывали CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Объединенный экстракт промывали рассолом (3 × 50 мл) и сушили над Na_2SO_4 . **1g** сушили в вакууме от следов растворителя.

Выход **1g** 85% (7.22 г), жёлтое масло. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.42 (м, 7H, $\text{CH}+3(\text{CH}_2)$), 1.56–1.75 (м, 2H, CH_2), 1.84 (д, $J = 20.8$ Гц, 1H, CH), 2.12 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, CH), 2.19–2.33 (м, 1H, CH), 2.42 (д, $J = 9.6$ Гц, 2H, CH_2), 2.47–2.65 (м, 2H, CH_2), 2.76–2.88 (м, 1H, CH), 3.14–3.32 (м, 1H, CH), 3.33–3.44 (м, 1H, CH), 4.55 (с, 2H, CH_2), 5.11 (с, 2H, CH_2), 5.61 (с, 1H, NH), 7.29–7.46 (м, 10H, Ar). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3) δ 23.2, 24.5, 25.5, 31.8, 32.0, 33.03, 44.3, 51.8, 66.2, 67.3, 69.6, 74.8, 77.8, 126.9, 127.4, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 128.5, 128.6, 136.9, 139.0, 156.7. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.2642, найдено 423.2630.

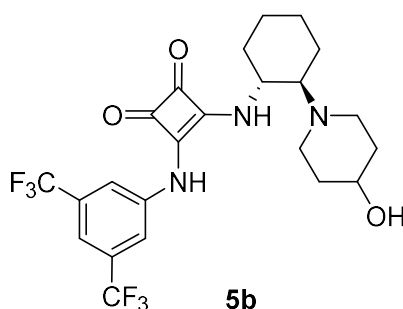
1-((1*R*,2*R*)-2-Аминоциклогексил)пиперидин-4-ол (3b**) и (*ent*-**3b**).**



Раствор карбамата **1g** (7.0 г, 0.016 моль) в 36% HCl кипятили 6 часов. После охлаждения кислоту нейтрализовали 1*N* NaOH до pH = 10. Вещество экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 30 мл). Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **3b**.

Выход **3b** 92% (3.0 г), жёлтое масло. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 1.09–1.35 (м, 6H, 3(CH₂)), 1.42–1.55 (м, 1H, CH), 1.57–1.71 (м, 2H, CH₂), 1.74–1.83 (м, 1H, CH), 1.87–2.06 (м, 1H, OH+2(CH₂)), 2.18 (уш с, 5H, NH₂+CH+CH₂), 2.49–2.86 (м, 5H), 3.59–3.74 (м, 1H, CH). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 22.7, 24.9, 25.7, 34.7, 35.5, 43.8, 50.8, 68.2, 70.3. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для C₂₆H₃₅N₂O₃[M+H]⁺: 423.2642, найдено 423.2630.

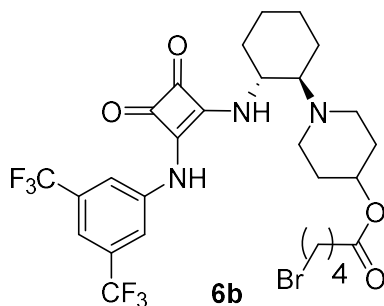
3-((3,5-Бис(трифторметил)фенил)амино)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион (5b**) и (*ent*-**5b**).**



Амид **4** (5.12 г, 0.015 моль) был добавлен к перемешивающемуся раствору амина **3b** (3.0 г, 0.015 моль) в MeCN (80 мл). Реакционная смесь интенсивно перемешивалась в течение 48 часов при комнатной температуре. Растворитель удалялся в вакууме. Продукт **5b** был очищен колоночной хроматографией (SiO₂, этиацетат/метанол 4:1).

Выход **5b** 80% (6.12 г), жёлтый порошок, т. пл. 167-169 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -177.52. (с 0.6, MeOH). ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1.00–1.30 (м, 5H, CH+2(CH₂)), 1.33–1.45 (м, 1H, CH), 1.56–1.96 (м, 5H, CH+2(CH₂)), 2.04–2.12 (м, 3H, CH+CH₃), 2.15–2.45 (м, 1H, CH), 2.57 (м, 1H, CH), 2.89 (уш с, 1H, OH), 3.15–3.25 (м, 1H, CH), 3.50–3.60 (м, 1H, CH), 3.95 (уш с, 1H, CH), 4.52 (уш с, 1H, CH), 7.60 (с, 1H, Ar), 8.13 (с, 2H, Ar), 10.39–11.05 (уш с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6) δ 24.1, 24.9, 25.0, 31.1, 34.2, 68.1, 114.8, 118.1, 122.5, 124.7, 131.7, 131.8, 141.9, 170.6, 180.3, 184.9, 206.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₃H₂₆F₆N₃O₃[M+H]⁺: 506.1873, найдено 506.1860.

1-((1*R*,2*R*)-2-((2-((3,5- Бис(трифторметил)фенил)амино)-3,4-циклобут-1-ен-1-ил)амино)циклогексил)пиперидин-4-ил 5-бромопентаноат (6b) и (ent-6b).

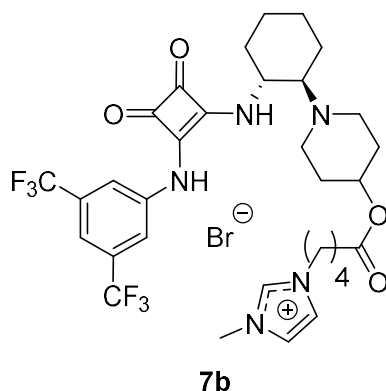


К раствору скварамида **5b** (5.96 г, 0.011 моль) в CH₂Cl₂ (15 мл) были добавлены: ДЦК (2.68 г, 0.013 моль), ДМАП (61 мг, 0.5 ммоль) и 5-бромвалериановая кислота (2.14 г, 0.011 моль). Реакционная масса перемешивалась в течение 24 часов при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт **6b** был очищен колоночной хроматографией (SiO₂, этиацетат/метанол 10:1)

Выход **6b** 66% (5.21 г), жёлтый порошок, т. пл. 162-164 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -36.0 (с 0.6, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1.11–1.35 (м, 6H, 3(CH₂)), 1.60 (м, 3H, CH+CH₂), 1.85–1.66 (м, 6H, 2(CH₂)) 1.89–2.00 (м, 1H, CH), 2.05–2.14 (м, 2H, CH₂), 2.26 (м, 2H, CH₂), 2.44 (м, 1H, CH), 3.45–3.57 (м, 2H, 2(CH)), 3.81–4.32 (м, 2H, CH₂), 4.57 (с, 1H, CH), 7.66 (с, 1H, Ar), 7.94 (уш с, 1H, NH), 8.09 (с, 2H, Ar), 10.29

(уш с, 1H, NH). HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_{28}H_{33}BrF_6N_3O_4[M+H]^+$: 668.1553, найдено 668.1540.

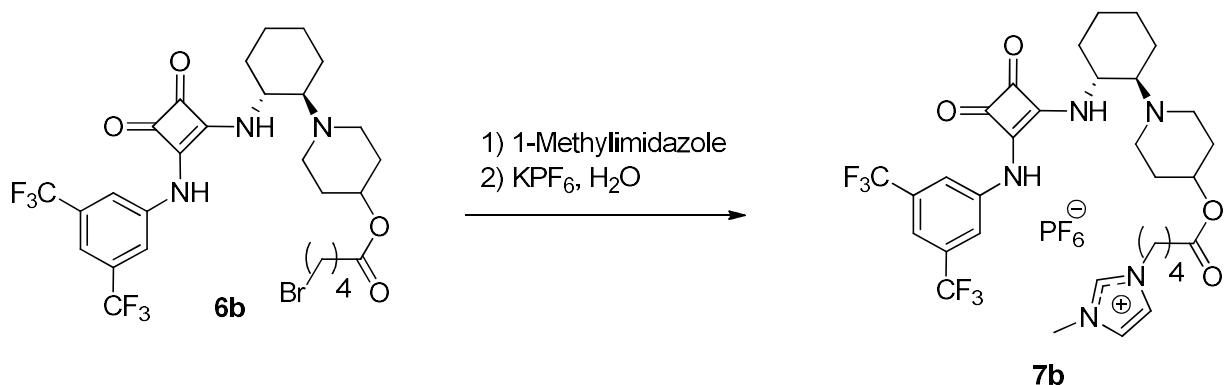
3-(5-((1-((1S,2S)-2-((2-((3,5-Бис(трифторметил)фенил)амино)-3,4-диоксобут-1-ен-1-ил)амино)циклогексил)пиперидин-4-ил)окси)-5-оксопентил)-1-метил-1H-3-имидазолий бромид **7b и (*ent*-**7b**).**



Раствор **6b** (0.10 г, 0.15 ммоль) в 1-метилимидазоле (0.074 г, 0.9 ммоль) кипятили при пониженном давлении (20 Торр) до полного исчезновения исходных веществ (мониторинг по ТСХ), примерно 15 минут. Летучие примеси удалялись в вакууме. Осадок был промывали диэтиловым эфиром (3 x 0.5 мл) и сушили на вакууме (20 Торр, 60 °C) в течение 1 часа с получением **7b**.

Выход **7b** 75% (0.84 г), жёлтый порошок, т. пл. 110-112 °C. ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1.05–1.52 (м, 8H, 4(CH₂)), 1.57 – 1.90 (м, 6H, 3(CH₂)), 1.98–2.12 (м, 1H, CH), 2.15–2.45 (м, 3H, CH+CH₂), 2.57 (уш с, 1H, CH), 2.82 (уш с, 1H, CH), 3.84 (уш с, 5H, CH₂+CH₃), 4.14 (уш с, 3H, CH+CH₂), 4.54 (уш с, 1H, CH), 7.48–8.35 (м, 6H, NH+Ar), 9.07 (с, 1H, Ar), 10.53 (уш с, 1H, NH). ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6) δ 21.4, 23.7, 24.2, 25.1, 29.2, 31.8, 32.0, 33.3, 34.1, 36.2, 44.5, 48.8, 55.0, 68.0, 70.8, 114.7, 118.5, 121.8, 122.7, 124.1, 129.1, 130.0, 131.5, 132.0, 136.9, 142.1, 162.4, 170.7, 172.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_{32}H_{38}F_6N_5O_4[M]^+$: 670.2823, найдено 670.2817.

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



Смесь **6b** (520 мг, 0.78 ммоль) и 1-метилимидазола (380 мг, 68 ммоль) кипятили 10 минут (мониторинг по ТСХ). Летучие примеси удаляли при пониженном давлении (20 Торр) и добавляли к осадку дисиллированную воду (15 мл). Затем добавляли гексафторфосфат калия (215 мг, 1.17 ммоль), и перемешивали получившуюся суспензию в течение 5 минут. Водный слой аккуратно декантировали. Продукт **II** промывали водой (3 x 10 мл) и диэтиловым эфиром (3 x 15 мл), сушили при пониженном давлении (20 Торр, 60°C).

Выход **II** 78% (0.51 г), белый порошок, т. пл. 122-124 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -21.2 (с 1.0, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1.23 (уш с, 6H, 3(CH₂)), 1.45 (уш с, 2H, CH₂), 1.74 (уш с, 3H, CH+CH₂), 1.89–2.10 (м, 4H, 2(CH₂)), 2.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 4H, 2(CH₂)), 2.58–2.89 (м, 2H, CH₂), 3.84 (уш с, 5H, 2(CH)+CH₃), 4.15 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH+CH₂), 4.51 (м, 1H, CH), 7.58–7.78 (м, 4H, NH+Ar), 8.12 (с, 2H, Ar), 9.07 (с, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6) δ 21.4, 23.7, 24.2, 25.1, 29.2, 31.8, 32.0, 33.3, 34.1, 36.2, 44.5, 48.8, 55.0, 68.0, 70.8, 114.7, 118.5, 121.8, 122.7, 124.1, 129.1, 130.0, 131.5, 132.0, 136.9, 142.1, 162.4, 170.7, 172.3. ЯМР ^{31}P (121 МГц, DMSO- d_6) δ -144.23 (септ, $J_{\text{PF}} = 711.2$ Гц, PF₆). HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₃₂H₃₈F₆N₅O₄[M]⁺: 670.2823, найдено 670.2800; m/z Рассчитано для PF₆[M]: 144.9636, найдено 144.9612.

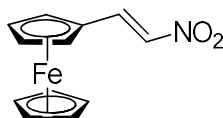
Синтез α -нитроалкенов 9.

Алифатические нитроалкены **9i-l** были получены по описанному в литературе методу [107].

Нитроалкены **9** были получены по следующей методике.

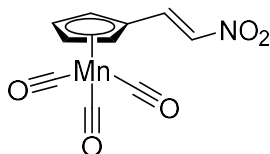
Смесь ароматического альдегида (5.0 ммоль), нитрометана (0.67 г, 11.0 ммоль), 50% водного NaOH (0.5 мл, 6.5 ммоль) и метанола (10 мл) кипятили в течение 5 часов (мониторинг по ТСХ). Твердый осадок отфильтровывался, промывался н-гексаном и сушился на воздухе.

(2-Нитровинил)ферроцен (**9s**)



Выход **9s** 76% (0.97 г), чёрный порошок, т. пл. 137-139 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 4.26 (s, 5H, Ar), 4.61 (d, $J = 16.8$ Гц, 4H, Ar), 7.24–7.34 (m, 1H, CH), 8.01 (d, $J = 13.3$ Гц, 1H, CH). HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FeNO}_2$ $[\text{M}]^+$: 257.9728, найдено 257.9724.

(2- Нитровинил)цимантрен (**9t**)



Выход **9t** 69% (0.76 г), пурпурный порошок, т. пл. 117-119 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO-d_6) δ 5.25 (s, 2H, Ar), 5.85 (s, 2H, Ar), 7.86 (d, $J = 13.1$ Гц, 1H, CH), 8.01 (d, $J = 13.4$ Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO-d_6) δ 84.9, 87.5, 88.1, 134.7, 137.0, 223.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{MnNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.9699, найдено 276.9686.

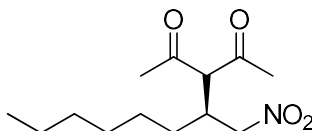
Асимметрическая реакция α -нитроалкенов **9** с 1,3-дикарбонильными соединениями **8** в воде.

Реакционная смесь нитроалкена **9** (0.12 ммоль), β -дикарбонильного соединения **8** (0.25 ммоль), органокатализатора **II** (0.012 ммоль) и H_2O (0.22 мл, 12 ммоль) перемешивалась при комнатной температуре в течение 0.5-12 ч (ТСХ-мониторинг). Продукты экстрагировались (3 x 2 мл), концентрировались при пониженном давлении (20 Торр) и очищались колоночной хроматографией (SiO_2 , н-гексан/этиацетат 4:1) с получением аддуктов Михаэля **10**. ЯМР ^1H и ^{13}C спектры для ряда соединений описаны в литературе [1, 17, 46, 80, 95, 108-110].

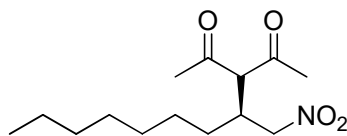
Рециклизация катализатора **II**.

После завершения реакции Михаэля продукт экстрагировался Et_2O или смесью $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-hexane}$ (8:2), выпавший в осадок катализатор **II** сушили при пониженном давлении (20 Торр, 50 °C) в течение 30 минут. Новые порции реагентов и воды добавляли к регенерированному катализатору и реакцию проводили снова.

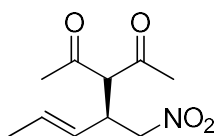
(*S*)-3-(1-Нитрооктан-2-ил)пентан-2,4-дион (**10j**).



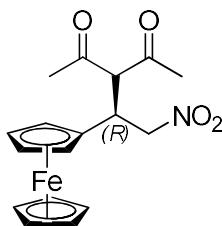
Выход **10j** 86% (26.5 мг), жёлтое масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -10.9 (с 0.4, CHCl_3). ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ 0.90 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, CH_3), 1.28 (с, 8H, 4(CH_2)), 1.48 – 1.39 (м, 2H, CH_2), 2.29 (с, 3H, CH_3), 2.30 (с, 3H, CH_3), 2.91 – 2.83 (м, 1H, CH), 4.02 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, CH), 4.59 – 4.49 (м, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 13.9, 22.5, 26.6, 28.9, 29.5, 29.8, 30.9, 31.5, 37.0, 69.3, 75.8, 202.3, 202.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 258.1661, найдено 258.1664. ВЭЖХ: Chiralcel AS-H, н-гексан/2-пропанол 95:5, скорость потока: 0.8 мл/мин, 220 нм: $t_{\text{R}}(\text{R}) = 8.6$ мин, $t_{\text{R}}(\text{S}) = 12.4$ мин (мажор).

(S)-3-(1-Нитрононан-2-ил)пентан-2,4-дион (10k).

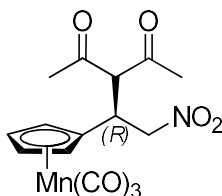
Выход **10k** 89% (28.9 мг), жёлтое масло, $[\alpha]_D^{20}$: -55.6 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 0.88 (т, J = 5.7 Гц, 3H, CH₃), 1.26 (уш с, 10H, 5(CH₂)), 1.37–1.51 (м, 2H, CH₂), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.76 – 2.92 (м, 1H, CH), 4.00 (д, J = 8.5 Гц, 1H, CH), 4.40 – 4.61 (м, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 14.0, 22.5, 26.6, 28.9, 29.2, 29.5, 29.8, 30.9, 31.6, 37.0, 69.3, 75.8, 202.3, 202.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₄H₂₆NO₄ [M+H]⁺: m/z 272.1817, найдено 272.1815. ВЭЖХ: Chiralcel AS-H, н-гексан/2-пропанол 95:5, скорость потока: 0.8 мл/мин, 220 нм: $t_R(R)$ = 7.8 мин, $t_R(S)$ = 11.2 мин (мажор).

(S)-3-(1-Нитропент-3-ен-2-ил)пентан-2,4-дион (10i).

Выход **10i** 95% (24.3 мг), коричневое масло, $[\alpha]_D^{20}$: -207.3 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 1.66 (дд, J = 6.5, 1.5 Гц, 3H, CH₃), 2.18 (с, 3H, CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.44–3.60 (м, 1H, CH), 3.94 (м, J = 9.4 Гц, 1H, CH), 4.38 – 4.48 (м, 2H, CH₂), 5.30 (ддд, J = 15.2, 9.2, 1.6 Гц, 1H, CH), 5.60–5.70 (м, 1H, CH). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 17.9, 29.7, 30.5, 40.7, 69.3, 77.6, 125.1, 132.1, 201.7, 202.1. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₀H₁₆NO₄ [M+H]⁺: m/z 214.1035, найдено 214.1029. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 98:2, скорость потока: 1.0 мл/мин, 220 нм: $t_R(R)$ = 14.1 мин, $t_R(S)$ = 26.6 мин (мажор).

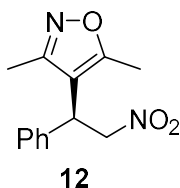
(R)-3-(2-Нитро-1-ферроценил)пентан-2,4-дион (10s).

Выход **10s** 92% (39.4 мг), красно-фиолетовый порошок, т. пл. 119-121 °С, $[\alpha]_D^{20}$: -21.0 (с 0.5, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO- d₆) δ 2.00 (с, 3H, CH₃), 2.04 (с, 3H, CH₃), 3.91 (д, J = 5.9 Гц, 1H, CH), 4.07 (д, J = 4.7 Гц, 2H, Ar), 4.17 (д, J = 6.6 Гц, 7H, Ar), 4.34 (д, J = 6.8 Гц, 1H, CH), 4.86 (дд, J = 13.7, 5.6 Гц, 1H, CH), 4.98 (дд, J = 13.8, 5.4 Гц, 1H, CH). ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆) δ 31.6, 37.0, 66.6, 68.2, 68.8, 69.2, 70.3, 78.4, 87.7, 203.6, 203.7. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₇H₁₉FeNO₄[M]⁺: 357.0658, найдено 357.0662. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 95:5, скорость потока: 1.0 мл/мин, 220 нм: $t_R(S)$ = 19.39 мин, $t_R(R)$ = 40.61 мин (мажор).

(R)-3-(2-Нитро-1-цимантренил)пентан-2,4-дион (10t).

Выход **10t** 96% (43.2 мг), фиолетовый порошок, т. пл. 107-109 °С, $[\alpha]_D^{20}$: -8.0 (с 0.5, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2.16 (с, 3H, CH₃), 2.20 (с, 3H, CH₃), 3.89 (дд, J = 11.1, 5.8 Гц 1H, CH), 4.48 (д, J = 6.6 Гц, 1H, CH), 4.72 (д, J = 6.1 Гц, 2H, CH₂), 4.80 (с, 1H, Ar), 4.98 (с, 1H, Ar), 5.10 (с, 1H, Ar), 5.33 (с, 1H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆) δ 31.4, 31.6, 35.0, 69.7, 77.2, 80.0, 83.7, 86.5, 86.7, 101.6, 203.2, 203.4, 225.0. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₅H₁₄MnNO₇Na [M+Na]⁺: 398.0043, найдено 398.0044. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 90:10, скорость потока: 1.0 мл/мин, 220 нм: $t_R(S)$ = 9.0 мин, $t_R(R)$ = 9.9 мин (мажор).

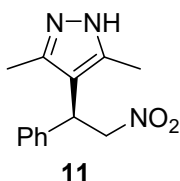
Синтез (*S*)-3,5-Диметил-4-(2-нитро-1-фенилэтил)изоксазола (**12**)



Раствор **10a** (100 мг, 0.40 ммоль), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (42 мг, 0.60 ммоль) в 96% этаноле (2 мл) кипятили в течение 20 часов. Растворитель упаривался при пониженном давлении (20 Торр). Остаток хроматографировали (SiO_2 , н-гексан/этиацетат 1:1), получая продукт **12**.

Выход **12** 80% (78 мг), красно-жёлтое масло, $[\alpha]_D^{20}$: -74.31 (с 0.33, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 2.14 (с, 3H, CH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), 4.76–4.97 (м, 2H, CH_2), 5.04 (м, 1H, CH), 7.16 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, Ar), 7.23–7.53 (м, 3H, Ar). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ 10.8, 11.7, 37.9, 77.3, 111.6, 126.9, 127.9, 129.2, 136.9, 158.9, 166.5. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$: 247.1038, найдено 247.1042.

Синтез (*S*)-3,5-Диметил-4-(2-нитро-1-фенилэтил)-1H-пиразола (**11**)



Суспензия **10a** (150 мг, 0.60 ммоль), гидразин гидрата (33 мкл, 0.66 ммоль) в MeOH (5.0 мл) перемешивалась 10 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, и продукт **11** очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , н-гексан/этиацетат 3:1).

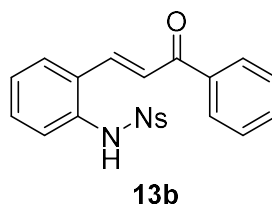
Выход **11** 86% (126 мг), жёлтое масло, $[\alpha]_D^{20}$: -37.1 (с 1.0, MeOH). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 2.22 (с, 6H, 2(CH_3)), 4.93 (м, 2H, CH_2), 5.01–5.12 (м, 1H, CH), 7.19 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, Ar), 7.41–7.24 (м, 3H, Ar), 7.68 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (125

МГц, CDCl₃) δ 11.6, 38.8, 78.1, 112.7, 127.1, 127.3, 128.9, 138.7, 142.5. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₁₃H₁₆N₃O₂[M+H]⁺: 246.1198, найдено 246.1195.

Синтез производных халконов 13.

Соединения **13a** и **13b** были получены по описанным методикам [111-113].

(*E*)-2-Нитро-*N*-(2-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)фенил)бензолсульфонамид (13b)



Выход **13b** 80% (698 мг), жёлтый порошок, т. пл. 165-167 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 7.25 (д, J = 16.0 Гц, 1H, Ar), 7.40 (уш с, 2H, Ar), 7.64 – 7.47 (м, 6H, CH+Ar), 7.70 (д, J = 7.4 Гц, 2H, Ar), 7.89 – 7.78 (м, 2H, Ar), 7.92 (д, J = 7.5 Гц, 2H, CH+Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 124.8, 125.9, 127.1, 128.4, 128.5, 128.6, 129.4, 130.8, 131.1, 132.49, 132.6, 132.6, 132.9, 133.8, 134.3, 137.6, 138.8, 164.8, 189.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₁H₁₇N₂O₅S[M+H]⁺: 409.0853, найдено 409.0848.

Асимметрическая аза-Михаэль/Михаэль каскадная реакция халконов 13 с α -нитроалкенами 9.

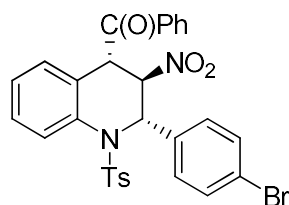
Смесь халкона **13a** или **13b** (0.08 ммоль), нитроалкена **2a-l** (0.11 ммоль), катализатора **II** (3.1 мг, 4.0 мкмоль, 5 моль%) и CH₂Cl₂ (0.2 мл) перемешивалась при комнатной температуре в течение 3-15 часов (ТСХ-мониторинг). Реакционная смесь концентрировалась в вакууме и разбавлялась 5 мл Et₂O/*n*-hexane (8:2). Катализатор **II** осаждали центрифугированием и аккуратно декантировали раствор, содержащий продукт **14a-l**. Затем, добавили новую порцию растворителя и процесс проводили 4 раза. Растворитель упаривался при пониженном давлении (20 Торр). Продукты **14a-l** были очищены колоночной хроматографией (SiO₂, н-

гексан/ этиацетат 5:1 до 1:1). ЯМР ^1H и ^{13}C спектры для ряда соединений описаны в литературе [114].

Рециклизация катализатора II.

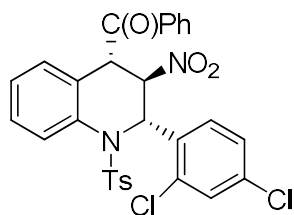
После разделения, катализатор II сушили при пониженном давлении (20 Торр, 50 °C) в течение 30 минут. Новые порции реагентов и CH_2Cl_2 добавляли к регенерированному катализатору и реакцию проводили снова.

2-((2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-Бромофенил)-3-нитро-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (14с)



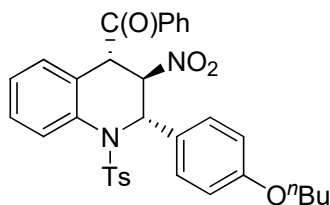
Выход **14с** 98% (46 мг), жёлтый порошок, т. пл. 95-97 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -18.0 (с 1.6, CHCl_3). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 2.45 (с, 3H, CH_3), 2.92 (дд, $J = 18.1, 3.3$ Гц, 1H, CH), 3.00 – 3.10 (м, 1H, CH), 3.31 (дд, $J = 18.1, 8.1$ Гц, 1H, CH), 4.86 (дд, $J = 10.3, 7.2$ Гц, 1H, CH), 6.04 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH), 6.83 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.11 – 7.25 (м, 3H, Ar), 7.27 – 7.35 (м, 2H, Ar), 7.36 – 7.54 (м, 5H, Ar), 7.55 – 7.67 (м, 3H, Ar), 7.86 (д, $J = 7.3$ Гц, 3H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 21.7, 35.8, 36.7, 62.2, 94.1, 122.6, 125.8, 127.2, 127.3, 127.9, 128.0, 128.6, 128.8, 130.0, 131.3, 132.3, 133.8, 135.1, 135.5, 135.9, 138.8, 144.8, 195.1. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 627.0560 и 629.0541, найдено 627.0554 и 629.0540. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_{R} (мажор) = 10.0 мин, t_{R} (минор) = 13.4 мин.

2-((2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2,4-Дихлорфенил)- 3-нитро-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (14f)



Выход **14f** 95% (44 мг), белый порошок, т. пл. 103-105 °С, $[\alpha]_D^{20}$: 11.0 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 2.46 (с, 3H, CH₃), 2.85 – 2.97 (м, 1H, CH), 3.05 – 3.16 (м, 1H, CH), 3.28 (дд, J = 18.1, 8.1 Гц, 1H, CH), 4.90 – 5.01 (м, 1H, CH), 6.35 (д, J = 7.3 Гц, 1H, CH), 6.85 (д, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.15 – 7.26 (м, 3H, Ar), 7.31 – 7.40 (м, 3H, Ar), 7.41 – 7.54 (м, 3H, Ar), 7.61 (д, J = 7.9 Гц, 3H, Ar), 7.81 – 7.94 (м, 3H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 21.7, 35.8, 59.4, 92.0, 126.0, 126.8, 127.0, 127.3, 127.9, 128.0, 128.6, 128.8, 129.9, 130.0, 130.5, 133.2, 133.8, 134.6, 135.1, 135.9, 136.1, 144.9, 195.2. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₃₀H₂₈Cl₂N₃O₅S [M+NH₄]⁺: 612.1121 и 614.1094, найдено 612.1111 и 614.1085. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (мажор) = 7.1 мин, t_R (минор) = 9.3 мин.

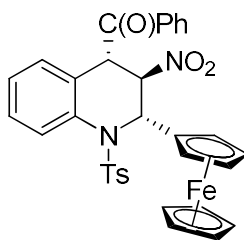
2-((2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-Бутоксифенил)- 3-нитро-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (14j)



Выход **14j** 98% (46 мг), белый порошок, т. пл. 68-70 °С, $[\alpha]_D^{20}$: -15.0 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 0.99 (т, J = 7.3 Гц, 3H, CH₃), 1.40 – 1.58 (м, 2H, CH₂), 1.69 – 1.83 (м, 2H, CH₂), 2.44 (с, 3H, CH₃), 2.89 (дд, J = 18.1, 3.6 Гц, 1H,

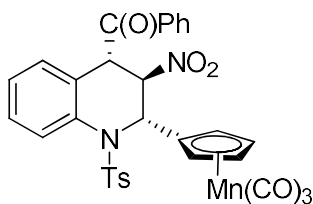
CH), 3.03 – 3.15 (м, 1H, CH), 3.30 (дд, $J = 18.1, 8.3$ Гц, 1H, CH), 3.93 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, CH₂), 4.89 (дд, $J = 10.2, 7.0$ Гц, 1H, CH), 6.05 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H, CH), 6.82 (д, $J = 8.6$ Гц, 3H, Ar), 7.18 (дд, $J = 14.6, 8.1$ Гц, 3H, Ar), 7.27 – 7.34 (м, 2H, Ar), 7.38 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.48 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.60 (д, $J = 8.0$ Гц, 3H, Ar), 7.86 (д, $J = 7.6$ Гц, 3H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 21.7, 35.8, 59.4, 92.0, 126.0, 126.8, 127.0, 127.3, 127.9, 128.0, 128.6, 128.8, 129.9, 130.0, 130.5, 133.2, 133.8, 134.6, 135.1, 135.9, 136.1, 144.9, 195.2. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₃₄H₃₅N₂O₆S[M+H]⁺: 599.2210, найдено 599.2231. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (мажор) = 8.7 мин, t_R (минор) = 17.3 мин.

2-((2S,3R,4S)-3-Нитро-2-ферроценил-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (14k)



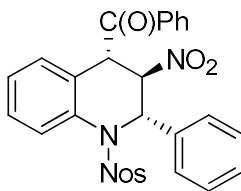
Выход **14k** 89% (44 мг), красно-фиолетовый порошок, т. пл. 68-70 °С, $[\alpha]_D^{20}$: -10.0 (с 0.7, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-d₆) δ 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.15 – 3.25 (м, 1H, CH), 3.29 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H, CH), 3.65 (дд, $J = 18.4, 6.2$ Гц, 1H, CH), 3.96 (с, 1H, Ar), 4.01 (с, 5H, Ar), 4.11 (с, 1H, Ar), 4.17 (с, 1H, Ar), 4.21 (с, 1H, Ar), 5.39 (дд, $J = 9.1, 4.4$ Гц, 1H, CH), 5.96 (д, $J = 4.5$ Гц, 1H, CH), 7.04 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.19 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.39 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.51 – 7.60 (м, 5H, Ar), 7.64 – 7.76 (м, 1H, Ar), 7.95 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆) δ 26.4, 40.3, 42.3, 63.4, 71.5, 73.2, 73.8, 74.1, 93.5, 98.5, 131.2, 131.9, 132.1, 132.3, 133.3, 134.0, 135.2, 136.3, 138.8, 140.4, 140.7, 141.4, 149.7, 201.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₃₄H₃₀N₂O₅SFe [M]⁺: 634.1220, найдено 634.1217. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 14.1 мин, t_R (мажор) = 18.3 мин.

2-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-Нитро-2-циматренил-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (14l)



Выход **14l** 87% (44 мг), фиолетовый порошок, т. пл. 130-132 °С, $[\alpha]_D^{20}$: -8.0 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.11 (уш с, 1H, CH), 3.24 (дд, J = 18.9, 3.0 Гц, 1H, CH), 3.71 (дд, J = 18.6, 6.7 Гц, 1H, CH), 4.83 (с, 1H, Ar), 5.00 (д, J = 14.2 Гц, 2H, Ar), 5.11 – 5.19 (м, 2H, CH+Ar), 5.86 (д, J = 3.6 Гц, 1H, CH), 7.03 (д, J = 7.2 Гц, 1H, Ar), 7.25 (т, J = 6.5 Гц, 1H, Ar), 7.32 – 7.44 (м, 3H, Ar), 7.49 – 7.59 (м, 5H, Ar), 7.63 – 7.73 (м, 1H, Ar), 7.93 (д, J = 7.0 Гц, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-d₆) δ 26.4, 40.2, 42.1, 61.9, 85.9, 89.3, 90.2, 90.8, 97.4, 106.6, 131.5, 132.2, 132.7, 133.2, 134.1, 135.4, 136.7, 138.9, 139.4, 140.4, 141.3, 149.9, 201.7, 229.5. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₃₂H₂₆N₂O₈SMn [M+H]⁺: 653.0785, найдено 653.0777. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (мажор) = 10.1 мин, t_R (минор) = 11.8 мин.

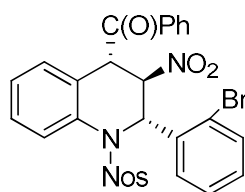
2-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-Нитро-1-((2-нитрофенил)сульфанил)-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (14m)



Выход **14m** 99% (1.8 г), бесцветный порошок, т. пл. 108-110 °С, $[\alpha]_D^{20}$: +8.7 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 3.04 (д, J = 15.0 Гц, 1H, CH), 3.39 – 3.56 (м, 2H, CH₂), 4.89 (дд, J = 10.8, 7.2 Гц, 1H, CH), 6.16 (д, J = 7.1 Гц, 1H, CH), 6.92 (д, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.20 – 7.25 (м, 1H, Ar), 7.33 (д, J = 5.2 Гц, 2H, Ar), 7.35 – 7.54 (м, 5H, Ar), 7.57 (д, J = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.60 – 7.66 (м, 2H, Ar), 7.72 (дд, J = 14.7,

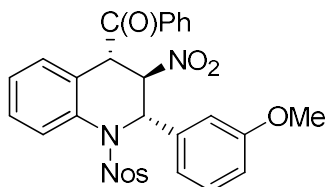
7.5 Гц, 2H, Ar), 7.77 – 7.86 (м, 2H, Ar), 7.90 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 36.4, 62.9, 94.9, 124.1, 125.5, 126.4, 127.6, 127.9, 127.9, 128.7, 128.7, 128.8, 129.1, 129.1, 129.4, 130.9, 131.3, 131.82, 131.9, 132.1, 133.8, 134.5, 135.6, 135.9, 139.0, 139.1, 195.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 575.1595, найдено 575.1598. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 13.6 мин, t_R (мажор) = 15.1 мин.

2-((2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2-Бромфенил)-3-нитро-1-((2-нитрофенил)сульфанил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (14n)



Выход **14n** 95% (2.0 г), желтый порошок, т. пл. 95-97 °С, $[\alpha]_D^{20}$: +15.2 (с 1.0, CHCl_3). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 3.07 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H, CH), 3.41 (дд, $J = 17.9, 8.3$ Гц, 1H, CH), 3.60 (т, $J = 9.1$ Гц, 1H, CH), 5.04 (дд, $J = 10.3, 7.4$ Гц, 1H, CH), 6.50 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, CH), 6.97 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.16 (дд, $J = 20.7, 7.3$ Гц, 2H, Ar), 7.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.47 (дд, $J = 13.3, 6.9$ Гц, 3H, Ar), 7.55 – 7.71 (м, 4H, Ar), 7.72 – 7.84 (м, 3H, Ar), 7.87 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 8.02 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 36.4, 62.9, 94.9, 124.1, 125.5, 126.4, 127.6, 127.9, 127.9, 128.7, 128.7, 128.8, 129.1, 129.1, 129.4, 130.9, 131.3, 131.82, 131.9, 132.1, 133.8, 134.5, 135.6, 135.9, 139.0, 139.1, 195.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{NaO}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 658.0254 и 660.0235, найдено 652.0257 и 660.0225. ВЭЖХ: Chiralcel OD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 12.5 мин, t_R (мажор) = 16.7 мин.

2-((2*S*,3*R*,4*S*)-2-(3-Метоксифенил)-3-нитро-1-((2-нитрофенил)сульфанил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (14o)

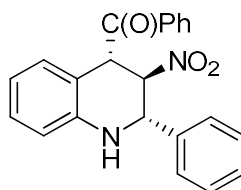


Выход **14o** 98% (1.9 г), желтый порошок, т. пл. 86-88 °С, $[\alpha]_D^{20}$: +17.0 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 3.03 (д, J = 15.0 Гц, 1H, CH), 3.39 – 3.56 (м, 2H, CH₂), 3.75 (с, 3H, CH₃), 4.89 (дд, J = 10.5, 7.1 Гц, 1H, CH), 6.13 (д, J = 7.0 Гц, 1H, CH), 6.81 (дд, J = 18.2, 10.2 Гц, 3H), 6.92 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.23 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.54 – 7.41 (м, 4H), 7.63 (дд, J = 6.7, 5.3 Гц, 2H), 7.72 (дд, J = 13.5, 7.4 Гц, 2H), 7.83 (т, J = 7.6 Гц, 2H), 7.90 (д, J = 7.5 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 36.4, 62.9, 94.9, 124.1, 125.5, 126.4, 127.6, 127.9, 127.9, 128.7, 128.7, 128.8, 129.1, 129.1, 129.4, 130.9, 131.3, 131.82, 131.9, 132.1, 133.8, 134.5, 135.6, 135.9, 139.0, 139.1, 195.4. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₃₀H₂₆N₃O₈S [M+H]⁺: 588.1435, найдено 588.1430. ВЭЖХ: Chiralcel OD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 11.7 мин, t_R (мажор) = 16.6 мин.

Синтез аминов 15a-c

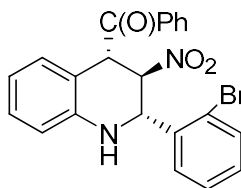
Тиофенол (0.28 мл, 2.72 ммоль) и Cs₂CO₃ (1.12 г, 4.30 ммоль) были добавлены к раствору **14** (2.50 ммоль) в MeCN (30 мл). Реакционная масса перемешивалась 12 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривался при пониженном давлении (20 Торр) и остаток разбавлялся EtOAc (20 мл). Неорганический осадок отфильтровывался, продукт **15** был очищен колоночной хроматографией (SiO₂, н-гексан/ этиацетат 3:1).

2-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-Нитро-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (15a)



Выход **15a** 85% (0.79 г), желтый порошок, т. пл. 172-174 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +41.0 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 3.42 (квд, J = 18.8, 5.3 Гц, 2H, CH₂), 4.36 – 4.52 (м, 1H, CH), 4.90 (д, J = 8.5 Гц, 1H, CH), 5.24 (т, J = 8.7 Гц, 1H, CH), 6.70 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ar), 6.77 (т, J = 7.5 Гц, 1H, Ar), 7.02 (д, J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.11 (т, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.33 – 7.40 (м, 3H, Ar), 7.46 (т, J = 7.6 Гц, 4H, Ar), 7.60 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.89 (д, J = 7.4 Гц, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 37.0, 41.1, 59.6, 90.7, 114.6, 119.2, 121.4, 127.3, 127.4, 127.8, 127.9, 128.6, 129.1, 129.1, 133.4, 136.4, 137.9, 142.9, 196.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₃H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺: 373.1547, найдено 373.1549. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_{R} (мажор) = 15.7 мин, t_{R} (минор) = 18.2 мин.

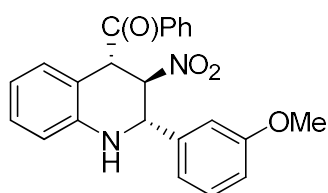
2-((2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2-Бромфенил)-3-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (15b)



Выход **15b** 89% (1.0 г), желтый порошок, т. пл. 172-174 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +151.0 (с 2.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 3.24 (д, J = 6.1 Гц, 2H, CH₂), 4.45 – 4.54 (м, 1H, CH), 5.47 – 5.59 (м, 2H, 2(CH)), 6.69 – 6.74 (м, 1H, Ar), 6.75 – 6.83 (м, 1H, Ar), 7.03 – 7.21 (м, 3H, Ar), 7.31 – 7.38 (м, 1H, Ar), 7.42 (т, J = 7.6 Гц, 2H, Ar), 7.48 – 7.58 (м, 2H, Ar), 7.66 (д, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.74 (д, J = 7.5 Гц, 2H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 37.0, 41.1, 59.6, 90.7, 114.6, 119.2, 121.4, 127.3, 127.4, 127.8,

127.9, 128.6, 129.1, 129.1, 133.4, 136.4, 137.9, 142.9, 196.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_{23}H_{20}BrN_2O_3$ $[M+H]^+$: 451.0652 и 453.0633, найдено 451.0657 и 453.0640. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (мажор) = 9.2 мин, t_R (минор) = 14.4 мин.

2-((2*S*,3*R*,4*S*)-2-(3-Метоксифенил)-3-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)-1-фенилэтанон (15с)



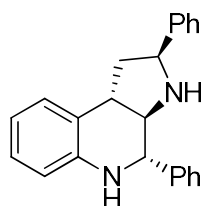
Выход **15с** 95% (0.95 г), желтый порошок, т. пл. 81-83 °С, $[\alpha]_D^{20}$: +249.2 (с 2.0, $CHCl_3$). ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3.39 (квд, $J = 18.5, 5.3$ Гц, 2H, CH_2), 3.78 (с, 3H, CH_3), 4.39 – 4.48 (м, 1H, CH), 4.90 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 5.23 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H, CH), 6.69 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.76 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 6.86 (дд, $J = 8.2, 2.1$ Гц, 1H, Ar), 6.99 – 7.06 (м, 2H, Ar), 7.11 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.24 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, Ar), 7.33 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.43 – 7.55 (м, 3H, Ar), 7.60 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 7.88 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$) δ 36.9, 41.2, 55.3, 59.4, 90.4, 112.8, 114.5, 114.7, 119.1, 119.5, 121.3, 127.2, 127.5, 127.9, 128.0, 128.6, 129.1, 130.1, 133.5, 136.4, 139.6, 142.8, 160.0, 196.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_{24}H_{23}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 403.1652, найдено 403.1647. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (мажор) = 13.7 мин, t_R (минор) = 17.2 мин.

Синтез 16а-с

Порошок цинка (30.0 экв., 0.51 г) был добавлен к раствору **15** (0.26 ммоль) в $AcOH$ (4.0 мл). Реакционная масса перемешивалась в течение 4 часов при 70 °С. Неорганический осадок был отфильтрован. Фильтрат был разбавлен этилацетатом (10 мл) и нейтрализован насыщенным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировалась этиацетатом (3 x 10 мл), промывалась рассолом и высушивалась

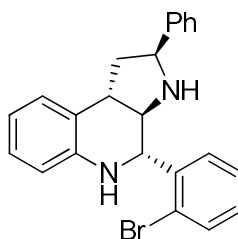
над сульфатом натрия. Растворитель удалялся при пониженном давлении (20 Торр). Остаток был очищен колоночной хроматографией (SiO₂, н-гексан/этиацетат 6:1) с получением продукта **5**.

**(2*S*,3*aR*,4*S*,9*bS*)-2,4-Дифенил-2,3,3*a*,4,5,9*b*-гексагидро-1*H*-пиррол[2,3-
с]хинолон (**16a**)**



Выход **16a** 83% (70 мг), желтый порошок, т. пл. 120-122 °С, $[\alpha]_D^{20}$: -140.0 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 2.30 – 2.47 (м, 2H, CH+CH), 3.16 – 3.32 (м, 2H, CH₂), 4.49 – 4.61 (м, 1H, CH), 4.72 (д, J = 8.8 Гц, 1H, CH), 6.58 (д, J = 7.9 Гц, 1H, Ar), 6.69 (т, J = 7.3 Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, J = 7.3 Гц, 1H, Ar), 7.08 (т, J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.24 (уш с, 1H, Ar), 7.30 – 7.42 (м, 5H, Ar), 7.45 – 7.56 (м, 4H, Ar). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 36.5, 42.1, 60.4, 62.9, 65.8, 112.0, 116.4, 122.8, 125.5, 126.6, 126.8, 127.2, 127.9, 128.1, 128.6, 142.4, 143.9, 145.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₃H₂₃N₂ [M+H]⁺: 327.1856, найдено 327.1858. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 6.8 мин, t_R (мажор) = 7.2 мин.

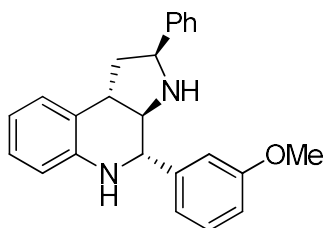
**(2*S*,3*aR*,4*S*,9*bS*)-4-(2-Бромфенил)-2-фенил-2,3,3*a*,4,5,9*b*-гексагидро-1*H*-
пиррол[2,3-с]хинолон (**16b**)**



Выход **16b** 93% (97 мг), коричневый порошок, т. пл. 94-96 °С, $[\alpha]_D^{20}$: -109.0 (с 1.0, CHCl₃). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 2.43 (дд, J = 13.2, 7.7 Гц, 2H, CH+CH), 3.25 (дд, J = 20.9, 11.2 Гц, 1H, CH), 3.37 (дд, J = 17.5, 9.2 Гц, 1H, CH), 4.56 – 4.67

(м, 2H, CH), 4.85 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, CH), 5.30 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, NH), 6.60 (дд, $J = 16.0, 8.1$ Гц, 1H, Ar), 6.73 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 6.98 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 7.07 – 7.13 (м, 1H, Ar), 7.38 (дд, $J = 14.0, 6.7$ Гц, 5H, Ar), 7.49 – 7.59 (м, 3H, Ar), 7.63 (дд, $J = 6.7, 3.2$ Гц, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 36.3, 43.1, 61.6, 66.1, 112.4, 116.9, 125.8, 126.8, 127.3, 127.4, 127.6, 128.5, 128.8, 129.5, 133.3, 141.6, 143.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405.0961 и 407.0941, найдено 405.0961 и 407.0950. ВЭЖХ: Chiralcel OD-H, н-гексан/2-пропанол 90:10, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 9.3 мин, t_R (мажор) = 12.1 мин.

(2*S*,3*aR*,4*S*,9*bS*)-4-(3-Метоксифенил)- 2-фенил-2,3,3*a*,4,5,9*b*-гексагидро-1*H*-пиррол[2,3-*c*]хинолон (16с)

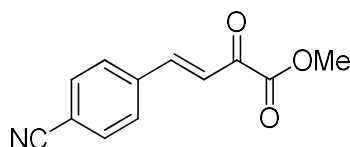


Выход **16с** 90% (83 мг), коричневый порошок, т. пл. 75-76 °С, $[\alpha]_D^{20}$: -78.0 (с 1.0, CHCl_3). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 2.38 (дд, $J = 11.5, 6.8$ Гц, 2H, CH+CH), 3.18 – 3.06 (м, 1H, CH), 3.27 (дд, $J = 20.8, 10.7$ Гц, 1H, CH), 3.82 (с, 3H, CH_3), 3.94 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H, CH), 4.45 – 4.54 (м, 1H, CH), 4.64 – 4.86 (м, 1H, CH), 6.59 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.69 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.86 (дд, $J = 8.3, 2.0$ Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.07 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 7.12 (уш с, 2H, Ar), 7.15 (уш с, 1H, Ar), 7.25 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, Ar), 7.32 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, Ar), 7.36 (уш с, 1H, Ar), 7.48 (уш с, 1H, Ar), 7.50 (д, $J = 1.0$ Гц, 1H, Ar). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 38.7, 42.4, 55.2, 65.9, 68.1, 112.4, 116.8, 119.5, 125.4, 125.8, 126.5, 127.2, 127.5, 127.7, 128.4, 128.9, 129.9, 137.4, 143.9, 144.9, 159.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 357.1961, найдено 357.1954. ВЭЖХ: Chiralcel OD-H, н-гексан/2-пропанол 90:10, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 12.1 мин, t_R (мажор) = 18.8 мин.

Синтез кетоэфиров **18**

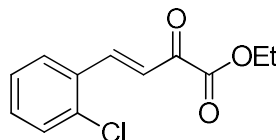
Кетоэфиры **18** были получены по описанной методике [115]. Ацетил хлорид (3.9 мл, 55 ммоль) был добавлен к соответствующему спирту (10 мл) при 0 °С. Калийная соль (5 ммоль) была добавлена и реакционная масса перемешивалась при 30 минут при 0 °С. После нагревания до комнатной температуры, смесь кипятилась в течение 12 часов. Растворитель упаривался при пониженном давлении (20 Торр), сухой остаток растворялся в дихлорметане и промывался насыщенным раствором NaHCO_3 . Затем его высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученные вещества **18** были очищены колоночной хроматографией (SiO_2 , *n*-гексан/этиацетат 5:1).

Метил 4-(4-цианофенил)-2-оксобут-3-эаноат (**18d**)



Выход **18d** 51% (561 мг), жёлтый порошок, т. пл. 149-151 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 3.97 (с, 3H, CH_3), 7.47 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, CH), 7.74 (с, 4H, Ar), 7.86 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 53.2, 114.5, 118.1, 123.3, 129.2, 132.7, 138.1, 145.5, 161.9, 181.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.0655, найдено 216.0658.

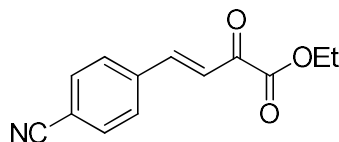
Этил 4-(2-хлорфенил)-2-оксобут-3-эаноат (**18g**)



Выход **18g** 44% (528 мг), жёлтое масло. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.40 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 4.39 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 7.27 – 7.46 (м, 4H, Ar), 7.73 (дд, $J = 7.1, 2.3$ Гц, 1H, CH), 8.27 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 13.7, 14.1, 62.6, 122.8, 127.3, 127.9, 130.4, 132.3, 136.1, 143.9, 162.1, 182.8. HRMS

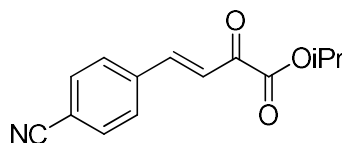
(ESI): m/z рассчитано для $C_{12}H_{12}ClO_3$ $[M+H]^+$: 239.0470 и 241.0440, найдено 239.0471 и 241.0446.

Этил 4-(4-цианофенил)-2-оксобут-3-эаноат (18h)



Выход **18h** 67% (737 мг), жёлтый порошок, т. пл. 139-141 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1.39 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 4.38 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 7.43 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H, CH), 7.71 (с, 4H, Ar), 7.81 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$) δ 8.7, 57.5, 109.1, 112.9, 118.1, 123.9, 127.5, 132.9, 140.1, 156.4, 177.0. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_{13}H_{12}NO_3$ $[M+H]^+$: 230.0812, найдено 230.0825.

Изопропил 4-(4-цианофенил)-2-оксобут-3-эаноат (18k)



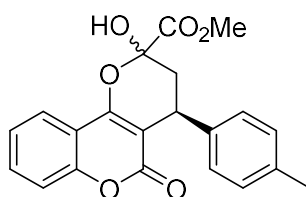
Выход **18k** 61% (732 мг), жёлтый порошок, т. пл. 93-95 °С. ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1.39 (д, $J = 6.3$ Гц, 6H, 2(CH_3)), 5.22 (септ, $J = 6.3$ Гц, 1H, CH), 7.43 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H, CH), 7.71 (с, 4H, Ar), 7.80 (д, $J = 16.2$ Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$) δ 21.6, 71.1, 114.3, 118.1, 123.5, 129.1, 132.4, 138.2, 145.1, 161.3, 182.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $C_{14}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$: 244.0968, найдено 244.0976.

Асимметрическая реакция Михаэля кетозэфиров **18** с циклическими СН-кислотами **17**. Регенерация катализатора **II**

Смесь **17** (0.2 mmol), α -кето-эфира **18** (0.21 mmol), катализатора **II** (0.02 mmol, 16.3 mg) в THF (0.3 mL) перемешивалась при комнатной температуре 2 – 6 ч (ТСХ – мониторинг). После завершения реакции растворитель удаляли в вакууме (50 °С, 50 Torr), к остатку добавляли Et_2O (6 мл) и полученную суспензию центрифугировали. Эфирный раствор отделяли от осажденного

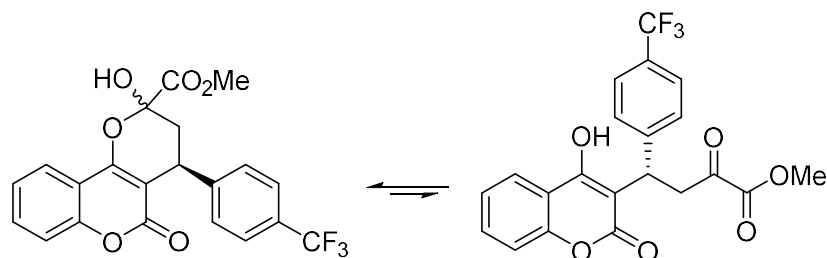
катализатора **II** путем декантации. Объединенный органический слой упаривали при пониженном давлении (20 Торр). Продукты **20/19** и **21** были очищены колоночной хроматографией (силикагель, *n*-гексан/EtOAc 1:1) Катализатор **II** дополнительно сушили в вакууме (60 °C, 50 Торр, 30 min), добавляли к нему новую порцию исходных реагентов **17** и **18** в ТГФ (0.3 мл) и реакцию проводили повторно.

(S)-Метил 2-гидрокси-5-оксо-4-(*p*-полил)-2,3,4,5-тетрагидропирано[3,2-*c*]хромен-2-карбоксилат (4b**).**



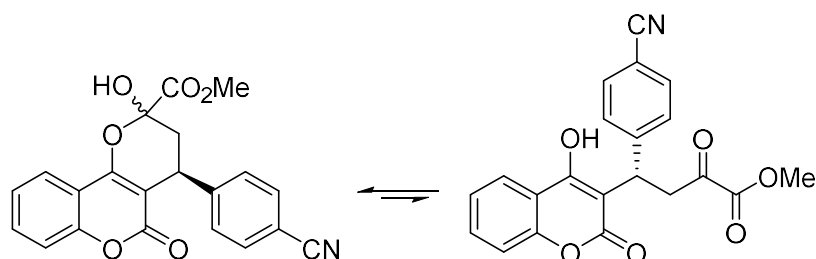
Выход **4b** 91% (70 мг), белый порошок, т. пл. 164-166 °C, $[\alpha]_D^{20}$: +20.3 (с 1.0, CH₂Cl₂). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 2.34 (с, 3H), 2.47 (д, *J* = 9.2 Гц, 2H), 3.90 (с, 3H), 4.19 (т, *J* = 9.2 Гц, 1H), 4.77 (уш с, 1H), 7.11 – 7.19 (м, 4H), 7.27 – 7.35 (м, 2H), 7.51 – 7.59 (м, 1H), 7.80 (дд, *J* = 7.8, 0.8 Гц, 1H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 21.1, 34.1, 38.2, 53.8, 95.6, 105.0, 115.3, 116.5, 122.7, 123.7, 126.9, 129.4, 131.8, 136.2, 139.2, 152.8, 157.9, 160.7, 169.0. HRMS (ESI): *m/z* рассчитано для C₂₁H₁₈O₇Na [M+Na]⁺: 405.0950, найдено 405.0947. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, *n*-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: *t_R*(минор) = 11.0 мин, *t_R*(мажор) = 19.7 мин.

(S)-Метил 2-гидрокси-5-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (4с)/ Метил (S)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)бутаноат (3с)



Выход **4с/3с** 98% (86 мг), жёлтое масло, $[\alpha]_D^{20}$: +3.0 (с 0.5, CH₂Cl₂). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 2.36 – 2.58 (м, 1.56H), 2.83 (дд, J = 14.0, 7.6 Гц, 0.44H), 3.89 (с, 1.70H), 3.92 (с, 1.05H), 4.19 – 4.44 (м, 1.14H), 4.73 (уш с, 0.27H), 4.99 (уш с, 0.51H), 7.24 – 7.43 (м, 4.19H), 7.48 – 7.64 (м, 3.39H), 7.75 – 7.87 (м, 1H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 33.6, 34.5, 35.1, 37.8, 53.9, 54.1, 95.3, 95.9, 102.1, 104.0, 115.1, 116.6, 116.7, 122.8, 122.9, 123.9, 124.1, 125.2, 125.6, 127.5, 127.9, 132.1, 132.3, 145.9, 146.6, 152.8, 158.4, 158.7, 160.6, 168.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₁H₁₆F₃O₆[M+H]⁺: 421.0893, найдено 421.0906. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 8.2 мин, t_R (мажор) = 18.6 мин.

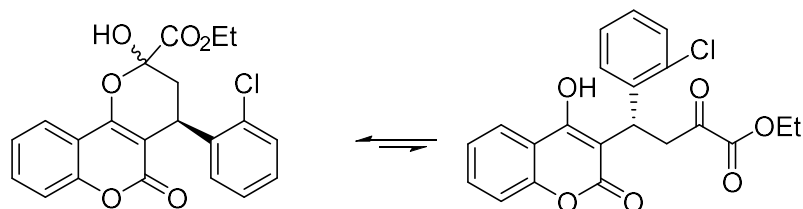
(S)-Метил 4-(4-цианофенил)-2-гидрокси-5-оксо-)-2,3,4,5-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (4d)/ Метил (S)-4-(4-цианофенил)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-2-оксобутаноат (3d)



Выход **4d/3d** 94% (74 мг), жёлтое масло, $[\alpha]_D^{20}$: +153.1 (с 1.0, CH₂Cl₂). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 2.34 – 2.56 (м, 1.64H), 2.84 (дд, J = 14.3, 7.7 Гц, 0.34H), 3.91 (с, 1.85H), 3.94 (с, 0.79H), 4.23 – 4.40 (м, 0.85H), 7.25 – 7.43 (м, 4.18H), 7.51 – 7.66

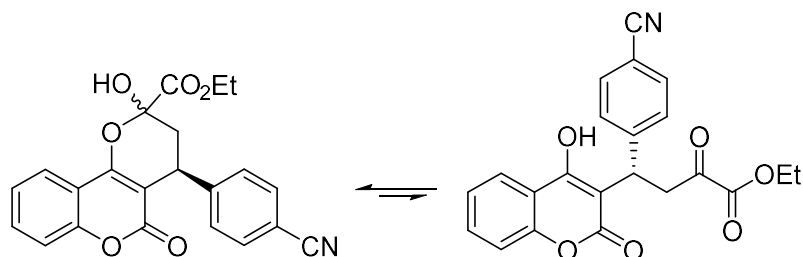
(м, 2.77H), 7.85 (дд, $J = 21.2, 8.3$ Гц, 1.11H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 33.9, 34.8, 35.1, 37.6, 53.9, 54.1, 91.9, 95.6, 96.1, 101.5, 103.3, 110.1, 110.4, 114.8, 115.1, 116.6, 118.8, 122.9, 123.5, 124.2, 124.4, 128.1, 128.5, 132.1, 132.4, 132.6, 147.7, 148.2, 152.7, 153.7, 159.1, 159.3, 161.2, 162.0, 166.5, 168.4, 168.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_6[\text{M}+\text{H}]^+$: 378.0972, найдено 378.0964. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 10.9 мин, t_R (мажор) = 20.5 мин.

(R)-Этил 4-(2-хлорфенил)-2-гидрокси-5-оксо-)-2,3,4,5-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (4g)/ Этил (R)-4-(2-хлорфенил)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-оксобутаноат (3g)



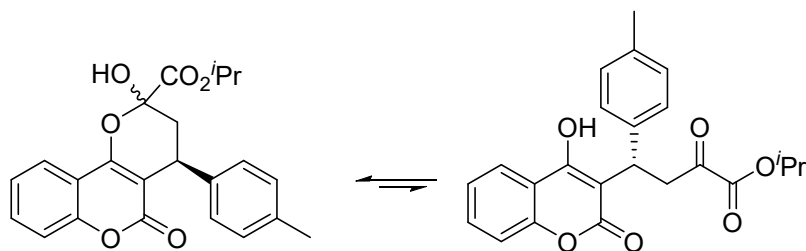
Выход **(4g)/(3g)** 95% (79 мг), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20}$: -24.6 (с 0.7, CH_2Cl_2). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.32 – 1.44 (м, 3.13H), 2.62 (дд, $J = 14.5, 2.3$ Гц, 0.57H), 2.80 (дд, $J = 14.5, 7.6$ Н Гц, 0.36H), 4.28 – 4.47 (м, 1.97H), 4.65 – 4.81 (м, 1H), 5.01 (дд, $J = 11.2, 6.5$ Гц, 0.37H), 5.46 (дд, $J = 8.2, 4.7$ Гц, 0.12H), 7.08 – 7.24 (м, 2.86H), 7.28 – 7.46 (м, 3.24H), 7.52 – 7.65 (м, 1.27H), 7.78 – 7.91 (м, 1.04H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 13.9, 14.0, 31.2, 31.5, 32.5, 63.5, 63.6, 95.5, 96.0, 102.4, 104.2, 116.5, 116.7, 122.7, 122.8, 123.8, 124.0, 126.3, 127.1, 127.9, 128.0, 129.2, 129.6, 131.9, 132.1, 133.3, 138.4, 152.8, 158.9, 160.5, 161.3, 168.3, 168.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClO}_6[\text{M}+\text{H}]^+$: 401.0786 и 403.0759, найдено 401.0780 и 403.0760. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 7.7 мин, t_R (мажор) = 9.7 мин.

(S)-Этил 4-(4-цианофенил)-2-гидрокси-5-оксо-)-2,3,4,5-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (4h)/ Этил (S)-4-(4-цианофенил)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-оксобутаноат (3h)



Выход **(4h)/(3h)** 95% (78 мг), желтое масло, $[\alpha]_D^{20}$: +100.8 (с 1.0, CH₂Cl₂). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 1.33 – 1.49 (м, 3.50H), 2.31 – 2.54 (м, 1.77H), 2.86 (дд, J = 14.3, 7.5 Гц, 0.36H), 4.27 (дд, J = 11.7, 6.8 Гц, 0.81H), 4.39 (дд, J = 14.1, 7.0 Гц, 2.56H), 7.29 – 7.43 (м, 4H), 7.53 – 7.66 (м, 3.04H), 7.77 – 7.87 (м, 1.09H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 14.0, 33.8, 34.7, 34.9, 37.5, 63.7, 95.2, 95.7, 101.6, 103.6, 110.3, 110.6, 115.1, 116.6, 116.8, 118.8, 122.8, 122.9, 124.0, 124.2, 128.0, 128.5, 132.0, 132.3, 132.5, 132.6, 147.5, 148.3, 152.8, 158.6, 158.9, 160.6, 161.6, 168.1, 168.2. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₂H₁₈NO₆[M+H]⁺: 392.1129, найдено 392.1122. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 15.8 мин, t_R (мажор) = 34.5 мин.

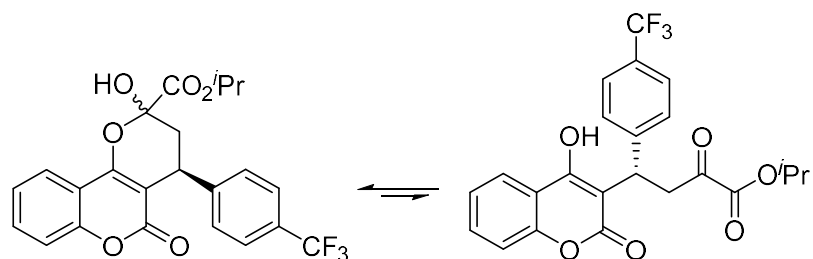
(S)- Изопропил 2-гидрокси-5-оксо-4-(п-толил)-2,3,4,5-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (4i)/ Изопропил (S)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-оксо-4-(п-толил)бутаноат (3i)



Выход **(4i)/(3i)** 97% (80 мг), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20}$: +35.3 (с 1.0, CH₂Cl₂). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 1.32 – 1.43 (м, 6.36H), 2.33 (с, 0.86H), 2.35 (с, 1.9H), 2.39 – 2.57 (м, 1.59H), 2.80 (дд, J = 14.2, 7.4 Гц, 0.32H), 4.15 – 4.25 (м, 0.66H), 4.34

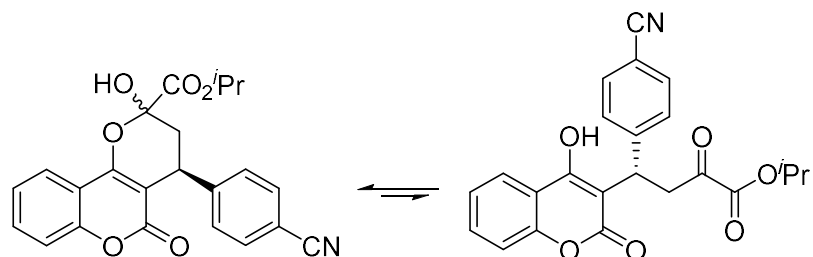
(дд, $J = 7.4, 2.8$ Гц, 0.31H), 4.60 (уш с, 0.25H), 4.84 (уш с, 0.47H), 5.15 – 5.29 (м, 1H), 7.09 – 7.23 (м, $J = 8.2$ Гц, 3.77H), 7.26 – 7.41 (м, 2.53H), 7.50 – 7.64 (м, 1.08H), 7.80 (дд, $J = 17.9, 7.7$ Гц, 0.99H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 21.1, 21.5, 21.7, 33.3, 34.3, 35.4, 38.1, 71.8, 71.9, 95.3, 96.1, 102.9, 105.1, 115.2, 115.4, 116.4, 116.6, 116.7, 122.7, 123.7, 124.0, 127.0, 127.3, 129.2, 129.5, 131.8, 132.0, 136.2, 136.3, 138.5, 139.6, 152.9, 158.0, 168.2. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$: 395.1489, найдено 395.1458. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: t_{R} (минор) = 8.8 мин, t_{R} (мажор) = 17.1 мин.

(S)-Изопропил 2-гидрокси-5-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)-)-2,3,4,5-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (4j)/ Изопропил (S)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-оксо-4-(4-(трифторметил)фенил)бутаноат (3j)



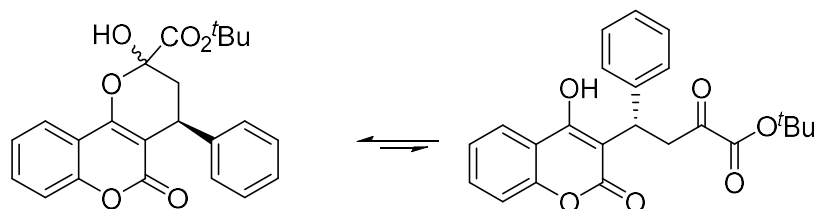
Выход **(4j)/(3j)** 98% (92 мг), желтое масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +10.1 (с 0.5, CH_2Cl_2). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.32 – 1.46 (м, 6H), 2.32 – 2.55 (м, 1.46H), 2.86 (дд, $J = 14.2, 7.4$ Гц, 0.38H), 4.29 (дд, $J = 11.5, 7.0$ Гц, 0.68H), 4.36 – 4.43 (м, 0.38H), 5.16 – 5.29 (м, 1H), 7.31 – 7.46 (м, 3.51H), 7.50 – 7.68 (м, 3.42H), 7.76 – 7.88 (м, 1.06H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 21.5, 33.6, 34.6, 34.8, 37.7, 72.1, 72.2, 95.2, 95.7, 104.1, 115.2, 116.6, 116.7, 122.7, 123.9, 124.1, 125.1, 125.7, 125.7, 127.5, 127.9, 132.1, 132.3, 146.8, 152.9, 158.4, 160.6, 167.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$: 449.1206, найдено 449.1201. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: t_{R} (минор) = 8.9 мин, t_{R} (мажор) = 12.8 мин.

(S)-Изопропил 4-(4-цианофенил)-2-гидрокси-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (4k)/ Изопропил (S)-4-(4-цианофенил)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-оксобутаноат (3k)



Выход **(4k)/(3k)** 98% (83 мг), желтое масло, $[\alpha]_D^{20}$: +85.8 (с 0.5, CH₂Cl₂). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 1.31 – 1.43 (м, 6.53H), 2.26 – 2.53 (м, 1.81H), 2.84 (дд, J = 14.2, 7.5 Гц, 0.39H), 4.27 (дд, J = 11.8, 6.6 Гц, 0.70H), 4.36 (д, J = 6.4 Гц, 0.40H), 4.89 (уш с, 0.33H), 5.15 – 5.28 (м, 1.40H), 7.29 – 7.44 (м, 3.77H), 7.51 – 7.66 (м, 3.28H), 7.74 – 7.86 (м, 1.05H). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃) δ 21.5, 33.8, 34.7, 34.9, 37.4, 72.1, 95.2, 95.8, 101.6, 103.6, 110.2, 110.5, 114.9, 115.1, 116.6, 116.8, 118.8, 118.9, 122.8, 124.0, 124.2, 128.1, 128.5, 132.0, 132.3, 132.5, 132.6, 147.7, 148.4, 152.8, 158.7, 159.1, 160.7, 161.6, 167.6, 167.7. HRMS (ESI): m/z рассчитано для C₂₃H₂₀NO₆[M+H]⁺: 406.1285, найдено 406.1280. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: t_R (минор) = 7.3 мин, t_R (мажор) = 15.0 мин.

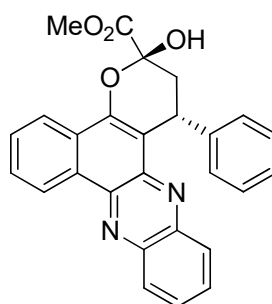
(S)-Трет-бутил 2-гидрокси-5-оксо-4-фенил-2,3,4,5-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (4l)/ Трет-бутил (S)-4-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (3l)



Выход **(4l)/(3l)** 89% (73 мг), желтое масло, $[\alpha]_D^{20}$: +13.8 (с 0.5, CH₂Cl₂). ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ 1.55 (с, 2.87H), 1.58 (с, 5.33H), 2.28 – 2.57 (м, 1.57H), 2.79 (дд, J = 14.3, 7.4 Гц, 0.27H), 4.21 (дд, J = 11.5, 7.2 Гц, 0.71H), 4.30 – 4.40 (м, 0.33H),

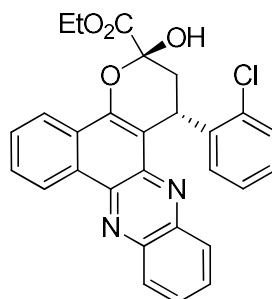
4.95 (уш с, 0.46H), 7.20 – 7.44 (м, 7.10H), 7.47 – 7.67 (м, 1.33H), 7.81 (дд, $J = 17.9$, 7.7 Гц, 1H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 27.7, 29.7, 34.1, 34.8, 35.5, 38.1, 85.0, 85.1, 95.4, 96.2, 103.0, 105.0, 115.5, 116.5, 116.6, 122.7, 122.7, 123.7, 123.9, 126.6, 126.7, 127.1, 127.4, 128.3, 128.7, 131.7, 131.9, 141.8, 142.7, 152.8, 158.2, 160.6, 167.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$: 395.1489, найдено 395.1484. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 1.0 мл/мин, 254 нм: $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 10.6$ мин, $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 15.6$ мин.

(1*R*,3*S*)-Метил 3-гидрокси-1-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[а]пирано[2,3-с]феназин-3-карбоксилат (6а)



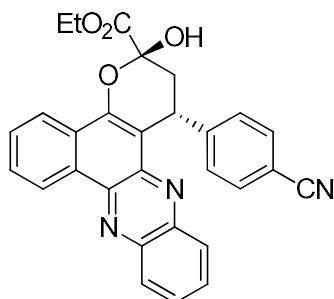
Выход **6а** 85% (59 мг), желтый порошок, т. пл. 196-197 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 2.68 – 2.87 (м, 1.56H), 3.03 (дд, $J = 14.1$, 7.2 Гц, 0.44H), 3.89 (с, 1.6H), 3.94 (с, 1.27H), 4.35 (с, 1H), 4.78 (уш с, 0.44H), 5.10 (т, $J = 9.0$ Гц, 0.57H), 5.37 – 5.47 (м, 0.43H), 7.05 – 7.31 (м, 5.17H), 7.57 – 7.89 (м, 4.6H), 7.96 (д, $J = 8.0$ Гц, 0.46H), 8.15 – 8.42 (м, 2.01H), 9.29 – 9.48 (м, 0.99H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 33.5, 35.6, 35.8, 38.9, 53.5, 53.6, 95.1, 95.9, 112.2, 114.2, 122.3, 122.6, 125.1, 125.2, 125.6, 125.9, 127.8, 128.1, 128.2, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 128.8, 129.1, 129.3, 129.3, 129.4, 129.6, 129.8, 131.1, 131.1, 139.9, 140.1, 140.4, 141.7, 142.4, 142.8, 142.8, 143.9, 145.9, 150.3, 150.4, 169.9. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$: 437.1496, найдено 437.1487. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: диастереомер (*R,S*): $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 6.39$ мин, $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 7.05$ мин; диастереомер (*R,R*): $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 8.51$ мин, $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 9.39$ мин.

(1*S*,3*S*)-Этил 1-(2-хлорфенил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*a*]пирано[2,3-*c*]феназин-3-карбоксилат (6b**)**



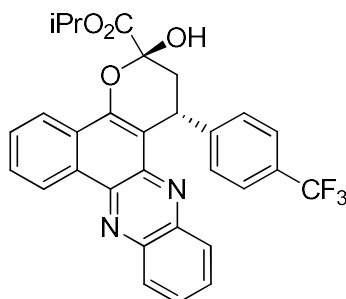
Выход **6b** 91% (70 мг), желтый порошок, т. пл. 196-198 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.36 – 1.48 (м, 3.1H), 2.62 – 2.75 (м, 0.5H), 2.76 – 2.87 (м, 0.89H), 3.02 (дд, $J = 14.3, 7.7$ Гц, 0.44H), 4.37 – 4.49 (м, 1.88H), 4.55 (с, 0.42H), 4.76 (уш с, 0.36H), 5.49 – 5.60 (м, 0.46H), 5.62 – 5.71 (м, 0.44H), 6.27 – 6.34 (м, 0.23H), 6.78 – 6.97 (м, 1.75H), 7.01 – 7.12 (м, 0.95H), 7.32 (уш с, 0.4H), 7.48 (д, $J = 7.8$ Гц, 1.09H), 7.61 – 7.88 (м, 4.15H), 7.92 (д, $J = 8.2$ Гц, 0.46H), 8.21 – 8.40 (м, 1.85H), 9.32 – 9.39 (м, 0.46H), 9.40 – 9.48 (м, 0.45H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 14.1, 31.4, 32.6, 36.3, 63.2, 67.1, 95.1, 95.6, 112.1, 114.3, 115.9, 117.9, 122.3, 122.5, 125.2, 125.2, 125.8, 126.7, 126.8, 127.2, 128.0, 128.2, 128.4, 128.8, 128.8, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 129.7, 129.8, 130.4, 130.9, 131.0, 133.4, 133.9, 139.9, 140.0, 140.3, 141.3, 142.0, 142.4, 142.6, 143.7, 150.5, 150.7, 169.4, 169.6. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$: 485.1263 и 487.1236, найдено 485.1254 и 487.1236. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: диастереомер (*R,S*): $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 10.04$ мин, $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 11.57$ мин; диастереомер (*R,R*): $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 15.09$ мин, $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 16.44$ мин.

**(1*R*,3*S*)-Этил 1-(4-цианофенил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-
бензо[а]пирано[2,3-с]феназин-3-карбоксилат (6с)**



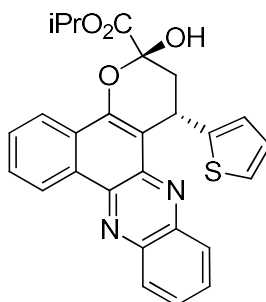
Выход **6с** 90% (68 мг), желтый порошок, т. пл. 189-191 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.34 – 1.48 (м, 3H), 2.55 – 2.77 (м, 1.5H), 3.07 (дд, $J = 14.0$, 7.7 Гц, 0.47H), 4.36 – 4.50 (м, 1.95H), 4.55 (с, 0.4H), 4.88 (уш с, 0.4H), 5.09 (дд, $J = 11.5$, 7.3 Гц, 0.54H), 5.34 – 5.41 (м, 0.41H), 7.31 – 7.42 (м, 1.97H), 7.49 (т, $J = 8.7$ Гц, 1.86H), 7.62 – 7.94 (м, 5.02H), 8.19 – 8.27 (м, 1.01H), 8.28 – 8.36 (м, 0.86H), 9.29 – 9.37 (м, 0.5H), 9.39 – 9.46 (м, 0.43H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 14.1, 34.0, 34.7, 36.4, 38.3, 63.3, 63.3, 94.7, 95.3, 109.3, 109.4, 110.9, 112.9, 119.1, 119.2, 122.3, 122.5, 125.2, 125.3, 127.8, 128.1, 128.5, 128.7, 128.9, 129.0, 129.1, 129.1, 129.2, 129.3, 129.7, 129.8, 129.8, 129.9, 131.1, 131.6, 132.1, 140.1, 140.1, 140.2, 140.5, 141.5, 142.2, 142.2, 142.4, 150.4, 150.6, 150.7, 152.3, 169.1, 169.3. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$: 476.1605, найдено 476.1615. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: диастереомер (*R,S*): $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 11.53$ мин, $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 12.65$ мин; диастереомер (*R,R*): $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 14.62$ мин, $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 21.06$ мин.

(1*R*,3*S*)-Изопропил 3-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[а]пирано[2,3-с]феназин-3-карбоксилат (6d)



Выход **6d** 93% (79 мг), желтый порошок, т. пл. 246-248 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.11 – 1.54 (м, 6H), 2.57 – 2.79 (м, 1.43H), 3.07 (дд, $J = 13.9, 7.6$ Гц, 0.48H), 4.52 (с, 0.57H), 4.75 (уш с, 0.47H), 5.05 – 5.16 (м, 0.7H), 5.19 – 5.34 (м, 1.02H), 5.44 (д, $J = 6.2$ Гц, 0.45H), 7.34 – 7.58 (м, 4.31H), 7.62 – 7.78 (м, 2.45H), 7.79 – 7.90 (м, 1.86H), 7.96 (д, $J = 8.4$ Гц, 0.43H), 8.19 – 8.40 (м, 1.79H), 9.34 – 9.41 (м, 0.45H), 9.42 – 9.50 (м, 0.41H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 21.6, 33.7, 34.8, 36.1, 38.5, 71.4, 71.6, 84.1, 94.7, 95.4, 111.5, 113.4, 122.3, 122.5, 124.6, 124.7, 125.0, 125.1, 125.2, 125.3, 128.1, 128.4, 128.5, 128.9, 128.9, 129.1, 129.3, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 131.1, 139.9, 140.2, 140.4, 141.6, 142.2, 142.5, 148.6, 150.8, 168.8. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$: 533.1683, найдено 533.1674. ВЭЖХ: Chiralcel AS-H, н-гексан/2-пропанол 90:10, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: диастереомер (*R,S*): $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 17.74$ мин, $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 23.86$ мин; диастереомер (*R,R*): $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 21.0$ мин, $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 29.87$ мин.

**(1*S*,3*S*)-Изопропил 3-гидрокси-1-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-
бензо[а]пирано[2,3-с]феназин-3-карбоксилат (6e)**



Выход **6e** 95% (71 мг), желтый порошок, т. пл. 167-169 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 1.35 – 1.35 (м, 6H), 2.74 – 2.96 (м, 1.46H), 3.03 (дд, $J = 14.1, 6.6$ Гц, 0.62H), 4.58 (с, 0.61H), 4.84 (уш с, 0.25H), 5.17 – 5.33 (м, 1.06H), 5.44 (дд, $J = 9.9, 7.9$ Гц, 0.4H), 5.70 (д, $J = 5.4$ Гц, 0.58H), 6.76 (д, $J = 3.3$ Гц, 0.56H), 6.80 – 6.91 (м, 1.4H), 7.06 (д, $J = 4.8$ Гц, 0.35H), 7.13 (д, $J = 4.6$ Гц, 0.59H), 7.68 – 7.89 (м, 4H), 7.93 – 7.98 (м, 0.4H), 8.09 – 8.15 (м, 0.55H), 8.20 – 8.28 (м, 0.77H), 8.30 – 8.37 (м, 1.17H), 9.31 – 9.37 (м, 0.36H), 9.40 – 9.46 (м, 0.56H). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3) δ 21.6, 21.6, 28.9, 31.1, 35.4, 39.3, 71.1, 71.4, 95.0, 95.6, 112.3, 113.9, 122.4, 122.5, 122.6, 123.4, 124.4, 124.9, 125.1, 125.2, 126.2, 126.3, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 129.1, 129.3, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 131.0, 131.1, 139.9, 140.0, 140.5, 141.6, 142.3, 142.6, 142.7, 147.9, 149.5, 150.1, 168.6, 168.7. HRMS (ESI): m/z рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$: 471.1373, найдено 471.1362. ВЭЖХ: Chiralcel AD-H, н-гексан/2-пропанол 80:20, скорость потока: 0.8 мл/мин, 254 нм: диастереомер (*R,S*): $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 13.06$ мин, $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 14.25$ мин; диастереомер (*R,R*): $t_{\text{R}}(\text{минор}) = 16.02$ мин, $t_{\text{R}}(\text{мажор}) = 23.61$ мин.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые методы синтеза иммобилизованных органокализаторов на основе бифункциональных третичных аминов, содержащих скварамидные и ионные фрагменты.
2. Полученные органокализаторы применены в асимметрических реакциях между различными СН-кислотами и нитроолефинами, в воде. Синтезированы с высокими выходами α -нитрокарбонильные соединения различных типов, в том числе энантиомерно обогащенные (до 99 % *ee*) предшественники лекарственных препаратов баклофен, прегабалин и фенибут.
3. Разработан стереоселективный ($Dr > 20:1$, до 99% *ee*) метод получения хиральных тетрагидрохинолинов на основе асимметрической домино реакции между халконами и нитроолефинами в присутствии иммобилизованного катализатора. Продукты реакции трансформированы в ценные хиральные гексагидро-1Н-пиролло[2,3-*c*]хинолины.
4. Изучено равновесие между циклической и енольной формами 2-гидроксидигидопирано[3,2-*c*]хроменов—продуктов реакции 1,3-дикарбонильных соединений с β,γ -ненасыщенными α -кетозфирами. Обнаружена прямая зависимость между кислотностью енола и стабильностью циклических полукеталей. Впервые синтезированы стабильные циклические полукетали, содержащие структурный фрагмент противоракового препарата бензо[*a*]феназин-5-ол (sAJM589).
5. Разработан универсальный способ регенерации иммобилизованного органокализатора, и продемонстрирована возможность его многократного использования (более 30 циклов) в изученных реакциях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bae H. Y. Unprecedented Hydrophobic Amplification in Noncovalent Organocatalysis “on Water”: Hydrophobic Chiral Squaramide Catalyzed Michael Addition of Malonates to Nitroalkenes / H. Y. Bae, C. E. Song // *ACS Catal.* – 2015. – V. 5. – Issue 6. – P. 3613-3619.
2. Zhang L. Non-covalent immobilization of asymmetric organocatalysts / L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng // *Catal. Sci. Technol.* – 2011. – V. 1. – Issue 4. – P. 507-516.
3. Qiao Y. Ionic Liquid Immobilized Organocatalysts for Asymmetric Reactions in Aqueous Media / Y. Qiao, A. D. Headley // *Catalysts* – 2016. – V. 3. – Issue 3. – P. 709-725.
4. Salvo A. M. P. Advances in Organic and Organic-Inorganic Hybrid Polymeric Supports for Catalytic Applications / A. M. P. Salvo, F. Giacalone, M. Gruttadauria // *Molecules* – 2016. – V. 21. – Issue 10. – P. 1288
5. Angamuthu V. Asymmetric reactions of chiral organo-magnetic nanoparticles / V. Angamuthu, D.-F. Tai // *Appl. Catal. Gen.* – 2015. – V. 506. – Issue 1. – P. 254-260.
6. Dalpozzo R. Magnetic nanoparticle supports for asymmetric catalysts / R. Dalpozzo // *Green Chem.* – 2015. – V. 17. – Issue 7. – P. 3671-3686.
7. Mrówczyński R. Magnetic nanoparticle-supported organocatalysts – an efficient way of recycling and reuse / R. Mrówczyński, A. Nan, J. Liebscher // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – Issue 12. – P. 5927-5952.
8. Kristensen T. E. Polymer Supported Chiral Organocatalysts: Synthetic Strategies for the Road Towards Affordable Polymeric Immobilization / T. E. Kristensen, T. Hansen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – V. 18. – Issue 7. – P. 3179-3204.
9. Serdyuk O. V. Bifunctional primary amine-thioureas in asymmetric organocatalysis / O. V. Serdyuk, Christina M. Heckel, S. B. Tsogoeva // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 1. – Issue 11. – P. 7051-7071.

10. Tsakos M. Primary and secondary amine-(thio)ureas and squaramides and their applications in asymmetric organocatalysis / M. Tsakos, C. G.Kokotos // *Tetrahedron* – 2013. – V. 69. – Issue 48. – P. 10199-10222.
11. Marcelli T. Asymmetric Organocatalytic Henry Reaction / T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45. – Issue 6. – P. 939-931.
12. Northrup A. B. The First Direct and Enantioselective Cross-Aldol Reaction of Aldehydes / A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – Issue 24. – P. 6798-6799.
13. Storer R.I. Enantioselective organocatalytic aldehyde–aldehyde cross-aldol couplings. The broad utility of α -thioacetal aldehydes / R.I. Storer, D. W.C.MacMillan // *Tetrahedron* – 2004. – V. 60. – Issue 35. – P. 7705-7714.
14. Trost B. M. The direct catalytic asymmetric aldol reaction / B. M. Trost, C. S. Brindle // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – Issue 5. – P. 1600-1632.
15. Peng F. Advances in asymmetric organocatalytic reactions catalyzed by chiral primary amines / F. Peng, Z. Shao // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2008. – V. 285. – Issue 1. – P. 1-13.
16. Raj M. Organocatalytic reactions in water / M. Raj, V. K. Singh // *Chem. Commun.* – 2009. – V. 45. – Issue 44. – P. 6687-6703.
17. Bae H. Y. Hydrogen bonding mediated enantioselective organocatalysis in brine: significant rate acceleration and enhanced stereoselectivity in enantioselective Michael addition reactions of 1,3-dicarbonyls to β -nitroolefins / H. Y. Bae, S. Some, J. S. Oh, Y. S. Lee, C. E. Song // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – Issue 34. – P. 9621-9623.
18. Ni B. Ionic Liquid Supported (ILS) Catalysts for Asymmetric Organic Synthesis / B. Ni, A. D. Headley // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V. 16. – Issue 15. – P. 4426-4436.
19. Luo S. Asymmetric bifunctional primary aminocatalysis on magnetic nanoparticles / S. Luo, X. Zheng, J.-P. Cheng // *Chem. Commun.* – 2008. – V. 44. – Issue 44. – P. 5719-5721.

20. Izquierdo J. A polystyrene-supported 9-amino(9-deoxy)*epi* quinine derivative for continuous flow asymmetric Michael reactions / J. Izquierdo, C. Ayats, A. H. Henseler, M. A. Pericàs // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – Issue 14. – P. 4204-4209.
21. Kucherenko A. S. Chiral Primary Amine Tagged to Ionic Group as Reusable Organocatalyst for Asymmetric Michael Reactions of C-Nucleophiles with α,β -Unsaturated Ketones / A. S. Kucherenko, D. E. Siyutkin, A. G. Nigmatov, A. O. Chizhov, S. G. Zlotin // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – V. 354. – Issue 16. – P. 3078-3086.
22. Gerasimchuk V. V. Towards Sustainable Amino Acid Derived Organocatalysts for Asymmetric *syn*-Aldol Reactions / V. V. Gerasimchuk, A. S. Kucherenko, A. N. Fakhrutdinov, M. G. Medvedev, Y. V. Nelyubina, S. G. Zlotin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017. – Issue 17. – P. 2500-2544.
23. Kochetkov S. V. Asymmetric synthesis of warfarin and its analogs catalyzed by C_2 -symmetric squaramide-based primary diamines / S. V. Kochetkov, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16. – Issue 35. – P. 6423-6429.
24. Wang B. G. Superparamagnetic Nanoparticle Supported (*S*)-Diphenyl- prolinol Trimethylsilyl Ether as a Recyclable Catalyst for Asymmetric Michael Addition in Water / B. G. Wang, B. C. Ma, Q. Wang, W. Wang // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – V. 352. – Issue 17. – P. 2923-2928.
25. Xu X. Organocatalytic Enantioselective Hydrazination of 1,3-Dicarbonyl Compounds: Asymmetric Synthesis of α,α -Disubstituted α -Amino Acids / X. Xu, T. Yabuta, P. Yuan, Y. Takemoto // *Synlett* – 2006. – No. 1. – P. 0137-0140.
26. Maltsev O. V. Chiral Ionic Liquid/ESI-MS Methodology as an Efficient Tool for the Study of Transformations of Supported Organocatalysts: Deactivation Pathways of Jørgensen–Hayashi-Type Catalysts in Asymmetric Michael Reactions / O. V. Maltsev, A. O. Chizhov, S. G. Zlotin // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – Issue 22. – P. 6109-6117.

27. Riente P. A Click Strategy for the Immobilization of MacMillan Organocatalysts onto Polymers and Magnetic Nanoparticles / P. Riente, J. Yadav, M. A. Pericàs // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – Issue 14. – P. 3668-3671.
28. Ranjbar S. Polystyrene or Magnetic Nanoparticles as Support in Enantioselective Organocatalysis? A Case Study in Friedel–Crafts Chemistry / S. Ranjbar, P. Riente, C. Rodríguez-Esrich, J. Yadav, K. Ramineni, M. A. Pericàs // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – Issue 7. – P. 1602-1605.
29. Veverková E. Squaramide-Catalyzed Michael Addition as a Key Step for the Direct Synthesis of GABAergic Drugs / E. Veverková, S. Bilka, R. Baran, R. Šebesta // *Synthesis* – 2016. – V. 48. – Issue 10. – P. 1474-1482.
30. List B. The Catalytic Asymmetric α -Benzylation of Aldehydes / B. List, I. Čorić, O. O. Grygorenko, P. S. J. Kaib, I. Komarov, A. Lee, M. Leutzsch, S. Chandra Pan, A. V. Tymtsunik, M. van Gemmeren // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – Issue 1. – P. 282-285.
31. Lisnyak V. G. (1,2-Diaminoethane-1,2-diyl)bis(*N*-methylpyridinium) Salts as a Prospective Platform for Designing Recyclable Prolinamide-Based Organocatalysts / V. G. Lisnyak, A. S. Kucherenko, E. F. Valeev, S. G. Zlotin // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – Issue 19. – P. 9570-9577.
32. Kucherenko A. S. C_2 -Symmetric pyrrolidine-derived squaramides as recyclable organocatalysts for asymmetric Michael reactions / A. S. Kucherenko, V. G. Lisnyak, A. A. Kostenko, S. V. Kochetkov and S. G. Zlotin // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – Issue 41. – P. 2500-2544.
33. Erkkilä A. Iminium Catalysis / A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107. – Issue 12. – P. 5416-5470.
34. Mangion I. K. The Importance of Iminium Geometry Control in Enamine Catalysis: Identification of a New Catalyst Architecture for Aldehyde–Aldehyde Couplings / I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – Issue 48. – P. 6722-6724.

35. Uria U. 'On Water' Iminium/Enamine Catalysis / U. Uria, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, A. Pesquera // *Synthesis* – 2010. – V. 2010. – Issue 4. – P. 701-713.
36. Liu X. An effective and catalytic oxidation using recyclable fluorous IBX / X. Liu, L. Lin, X. Feng // *Chem. Commun.* – 2009. – V. 2009. – Issue 41. – P. 6145-6158.
37. Chen X. H. The role of double hydrogen bonds in asymmetric direct aldol reactions catalyzed by amino amide derivatives / X. H. Chen, J. Yu, L. Z. Gong // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – Issue 35. – P. 6437-6448.
38. Lu L. Q. Dual Activation in Organocatalysis: Design of Tunable and Bifunctional Organocatalysts and Their Applications in Enantioselective Reactions / L. Q. Lu, X. L. An, J. R. Chen, W. J. Xiao // *Synlett* – 2012. – V. 2012. – Issue 4. – P. 490-508.
39. Asymmetric Organocatalysis 1: Lewis Base and Acid Catalysts / List B. // Stuttgart: Thieme – 2012.
40. Lu T. Origin of the Superior Performance of (Thio)Squaramides over (Thio)Ureas in Organocatalysis / T. Lu, S.E. Wheeler // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – Issue 45. – P. 15141-15147.
41. Kótai B. On the Mechanism of Bifunctional Squaramide Catalyzed Organocatalytic Michael Addition: A Protonated Catalyst as an Oxyanion Hole / B. Kótai, G. Kardos, A. Hamza, V. Farkas, I. Pápai, T. Soós // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – Issue 19. – P. 5631-5639.
42. Ni X. Squaramide Equilibrium Acidities in DMSO / X. Ni, X. Li, Z. Wang, J.-P. Cheng // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – Issue 6. – P. 1786-1789.
43. Ho J. Quantum Chemical Prediction of Equilibrium Acidities of Ureas, Deltamides, Squaramides, and Croconamides / J. Ho, V. E. Zwickler, K. K. Y. Yuen, K. A. Jolliffe // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – Issue 19. – P. 10732-10736.

44. Hernández J. G. Recent efforts directed to the development of more sustainable asymmetric organocatalysis / J. G. Hernández, E. Juaristi // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – Issue 44. – P. 5396-5409.
45. Yamaoka Y. Catalytic Enantioselective Petasis-Type Reaction of Quinolines Catalyzed by a Newly Designed Thiourea Catalyst / Y. Yamaoka, H. Miyabe, Y. Takemoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 129. – Issue 21. – P. 6686-6687.
46. Wang J. Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of 2,4-Pentandione to Nitroolefins / J. Wang, H. Li, W. Duan, L. Zu, W. Wang // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – Issue 21. – P. 4713-4716.
47. Malerich J. P. Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts / J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – Issue 44. – P. 14416-14417.
48. Konishi H. Enantioselective α -Amination of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using Squaramide Derivatives as Hydrogen Bonding Catalysts / H. Konishi, T. Y. Lam, J. P. Malerich, V. H. Rawal // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – Issue 9. – P. 2028-2031.
49. Qian Y. Squaramide-catalyzed enantioselective Friedel–Crafts reaction of indoles with imines / Y. Qian, G. Ma, A. Lv, H. L. Zhu, J. Zhao, V. H. Rawal // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – Issue 17. – P. 3004-3006.
50. Zhu, Y. Squaramide-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Diphenyl Phosphite to Nitroalkenes / Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – V. 49. – Issue 1. – P. 153-156.
51. Wang Y. F. Highly Enantioselective Organocatalytic Michael Addition of 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone to β,γ -Unsaturated α -Oxo Esters / Y. F. Wang, W. Zhang, S. P. Luo, G. C. Zhang, A. B. Xia, X. S. Xu, D. Q. Xu // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – V. 2010. – Issue 26. – P. 4981-4985.
52. Yang W. Highly Enantioselective Michael Addition of Nitroalkanes to Chalcones Using Chiral Squaramides as Hydrogen Bonding Organocatalysts / W. Yang, D. M. Du // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – Issue 23. – P. 4981-4985.

53. Dai L. Chiral Squaramide-Catalyzed Enantioselective Conjugate Michael Addition of Various Thiols to α,β -Unsaturated *N*-Acylated Oxazolidin-2-ones / L. Dai, H. Yang, F. Chen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – V. 2011. – Issue 26. – P. 5071-5076.
54. Yang W. Chiral Squaramide-Catalyzed Highly Enantioselective Michael Addition of 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinones to Nitroalkenes / W. Yang, D. M. Du // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – V. 353. – Issue 8. – P. 1241-1246.
55. Yang W. Chiral squaramide-catalyzed highly diastereo- and enantioselective direct Michael addition of nitroalkanes to nitroalkenes / W. Yang, D. M. Du // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – Issue 47. – P. 12706-12708.
56. Aleman J. Squaramides: Bridging from Molecular Recognition to Bifunctional Organocatalysis / J. Aleman, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – Issue 25. – P. 6890-6899.
57. Storer R. I. Squaramides: physical properties, synthesis and applications / R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – Issue 5. – P. 2330-2346.
58. Albrecht L. Asymmetric Organocatalytic Formal [2 + 2]-Cycloadditions via Bifunctional H-Bond Directing Dienamine Catalysis / L. Albrecht, G. Dickmeiss, F. C. Acosta, C. Rodriguez-Esrich, R. L. Davis, K. A. Jørgensen // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – Issue 5. – P. 2543-2546.
59. Meninno S. Straightforward Enantioselective Access to γ -Butyrolactones Bearing an All-Carbon β -Quaternary Stereocenter / S. Meninno, T. Fuoco, C. Tedesco, A. Lattanzi // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – Issue 18. – P. 4746-4749.
60. Chauhan P. Bifunctional Amine-Squaramides: Powerful Hydrogen-Bonding Organocatalysts for Asymmetric Domino/Cascade Reactions / P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357. – Issue 2. – P. 253-281.
61. Rao K. S. Chiral squaramide catalyzed synthesis of C4 substituted chiral pyrazol-3-ol derivatives via a facile asymmetric Michael addition of 3-methyl-2-

- pyrazolin-5-one to β -nitrostyrenes / K. S. Rao, P. Ramesh, R. Trivedi, M. L. Kantam, // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – Issue 11. – P. 1227-1231.
62. Bera K. Enantioselective Synthesis of Quaternary α -Amino Acids via 1-*tert*-Leucine-Derived Squaramide-Catalyzed Conjugate Addition of α -Nitrocarboxylates to Enones / K. Bera, N. S. Satam, I. N. N. Namboothiri // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – Issue 13. – P. 5670-5680.
 63. Alegre-Requena J. V. Trifunctional Squaramide Catalyst for Efficient Enantioselective Henry Reaction Activation / J. V. Alegre-Requena, E. Marques-Lopez, R. P. Herrera // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358. – Issue 11. – P. 1801-1809.
 64. Kowalczyka R. Stereoselective thia-Michael 1,4-Addition to Acyclic 2,4-Dienones and 2-En-4-ynones / R. Kowalczyka, P. J. Boratynski // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358. – Issue 8. – P. 1289-1295.
 65. Maltsev O. V. Organocatalytic Michael and Friedel–Crafts reactions in enantioselective synthesis of biologically active compounds / O. V. Maltsev, I. P. Beletskaya, S. G. Zlotin // *Russ. Chem. Rev.* – 2011. – V. 80. – Issue 11. – P. 1067-1113.
 66. Aitken L. S. Asymmetric Organocatalysis and the Nitro Group Functionality / L. S. Aitken, N. R. Arezki, A. Dell’Isola, A. Cobb // *Synthesis* – 2013. – V. 45. – Issue 19. – P. 2627-2648.
 67. Halimehjani A. Z. Nitroalkenes in the synthesis of carbocyclic compounds / A. Z. Halimehjani, I. N. N. Namboothiri, S. E. Hooshmand // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – Issue 59. – P. 2627-2648.
 68. Halimehjani A. Z. Part I: Nitroalkenes in the synthesis of heterocyclic compounds / A. Z. Halimehjani, I. N. N. Namboothiri, S. E. Hooshmand // *RSC Adv.* – 2014. – V. 89. – Issue 59. – P. 48022-48084.
 69. S. G. Zlotin. Novel approaches to pharmacology-oriented and energy rich organic nitrogen–oxygen systems / S. G. Zlotin, A. M. Churakov, O. A. Luk’yanov, N. N. Makhova, A. Yu. Sukhorukov, V. A. Tartakovsky // *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25. – Issue 6. – P. 399-409.

70. 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, Zlotin, S. G. // *Tetrahedron* – 2016. – V. 82. – Issue 21. – P. 6191-6281.
71. Puglisi A. Immobilization of Chiral Bifunctional Organocatalysts on Poly(methylhydrosiloxane) / A. Puglisi, M. Benaglia, R. Annunziata, J. S. Siegel // *ChemCatChem* – 2012. – V. 4. – Issue 7. – P. 972-975.
72. Yu P. 9-Thiourea Cinchona alkaloid supported on mesoporous silica as a highly enantioselective, recyclable heterogeneous asymmetric catalyst / P. Yu, J. He, C. Guo // *Chem. Commun.* – 2008. – V. 2008. – Issue 20. – P. 2355-2357.
73. Gleeson O. The First Magnetic Nanoparticle-Supported Chiral DMAP Analogue: Highly Enantioselective Acylation and Excellent Recyclability / O. Gleeson, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon // *Chem. Eur. J.* – 2009. – V. 15. – Issue 23. – P. 5669-5673.
74. Gleeson O. The immobilisation of chiral organocatalysts on magnetic nanoparticles: the support particle cannot always be considered inert / O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Pesciulli, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, Stephen J. Connon // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – Issue 22. – P. 7929-7940.
75. Zhu H. Highly Enantioselective Synthesis of N-Protected β -Amino Malonates Catalyzed by Magnetically Separable Heterogeneous Rosin-Derived Amino Thiourea Catalysts: A Stereocontrolled Approach to β -Amino Acids / H. Zhu, X. Jiang, X. Li, C. Hou, Y. Jiang, K. Hou, R. Wang, Y. Li // – 2013. – V. 5. – Issue 8. – P. 2187-2190.
76. Jiang X. Heterogeneous Bifunctional Catalytic, Chemo-, Regio- and Enantioselective Cascade Inverse Electron Demand Diels–Alder Reaction / X. Jiang, H. Zhu, X. Shi, Y. Zhong, Y. Li, R. Wang // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – V. 355. – Issue 2. – P. 308-314.
77. Miyabe H. Reaction of Nitroorganic Compounds Using Thiourea Catalysts Anchored to Polymer Support / H. Miyabe, S. Tuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto // *Synthesis* – 2006. – V. 2006. – Issue 19. – P. 3295-3297.

78. Hideto M. Discovery and Application of Asymmetric Reaction by Multi-Functional Thioureas / M. Hideto, T. Yoshiji // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2008. – V. 81. – Issue 7. – P. 785-795.
79. Youk S. H. A polymer-supported *Cinchona*-based bifunctional sulfonamidecatalyst: a highly enantioselective, recyclable heterogeneous organocatalyst / S. H. Youk, S. H. Oh, H. S. Rho, J. E. Lee, J. W. Lee, C. E. Song // *Chem. Commun.* – 2009. – V. 2009. – Issue 16. – P. 2220-2222.
80. Kasaplar P. A Polystyrene Supported, Highly Recyclable Squaramide Organocatalyst for the Enantioselective Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to β -Nitrostyrenes / P. Kasaplar, P. Riente, C. Hartmann, M. A. Pericàs // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – V. 354. – Issue 16. – P. 2905-2910.
81. Jumde R. P. Long-Lived Polymer-Supported Dimeric Cinchona Alkaloid Organocatalyst in the Asymmetric α -Amination of 2-Oxindoles / R. P. Jumde, A. Mandoli // *ACS Catal.* – 2012. – V. 6. – Issue 7. – P. 4281-4285.
82. Modrocká V. Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydrofurocoumarins by Squaramide-Catalyzed Michael Addition/Cyclization of 4-Hydroxycoumarins with β -Nitrostyrenes / V. Modrocká, E. Veverková, R. Baran, R. Šebesta // *ChemistrySelect* – 2018. – V. 3. – Issue 5. – P. 1466-1471.
83. Ullah M. S. Synthesis of cinchona alkaloid squaramide polymers as bifunctional chiral organocatalysts for the enantioselective michael addition of β -ketoesters to nitroolefins / M. S. Ullah, S. Itsuno // *Molecular Catalysis* – 2017. – V. 438. – Issue 1. – P. 239-244.
84. Ullah M. S. Cinchona Squaramide-Based Chiral Polymers as Highly Efficient Catalysts in Asymmetric Michael Addition Reaction / M. S. Ullah, S. Itsuno // *ACS Omega* – 2018. – V. 3. – Issue 4. – P. 4573-4582.
85. Andrés J. M. Supported and Unsupported Chiral Squaramides as Organocatalysts for Stereoselective Michael Additions: Synthesis of Enantiopure Chromenes and Spirochromanes / J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – Issue 16. – P. 8444-8454.

86. Jumde R. P. Long-Lived Polymer-Supported Dimeric Cinchona Alkaloid Organocatalyst in the Asymmetric α -Amination of 2-Oxindoles / R. P. Jumde, A. Mandoli // *ACS Catal.* – 2016. – V. 6. – Issue 7. – P. 6229-6235.
87. Xu X. Chiral Squaramide-Functionalized Imidazolium-Based Organic–Inorganic Hybrid Silica Promotes Asymmetric Michael Addition of 1,3-Dicarbonyls to Nitroalkenes in Brine / X. Xu, T. Cheng, X. Liu, J. Xu, R. Jin, G. Liu // *ACS Catal.* – 2014. – V. 4. – Issue 7. – P. 2137-2142.
88. Kostenko A. A. Recyclable C_2 -symmetric tertiary amine-squaramide organocatalysts: Design and application to asymmetric synthesis of γ -nitrocarbonyl compounds / A. A. Kostenko, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin // *Tetrahedron* – 2018. – V. 74. – Issue 36. – P. 4769-4776.
89. Kostenko A. A. Asymmetric Michael addition between kojic acid derivatives and unsaturated ketoesters promoted by C_2 -symmetric organocatalysts / A. A. Kostenko, A. S. Kucherenko, A. N. Komogortsev, B. V. Lichitsky, S. G. Zlotin // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16. – Issue 48. – P. 9314-9318
90. Kucherenko A. S. C_2 -Symmetric Chiral Squaramide, Recyclable Organocatalyst for Asymmetric Michael Reactions / A. S. Kucherenko, A. A. Kostenko, A. N. Komogortsev, B. V. Lichitsky, M. Y. Fedotov, S. G. Zlotin // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 34. – Issue 7. – P. 4304-4311.
91. Siew W. E. Efficient and productive asymmetric Michael addition: development of a highly enantioselective quinidine-based organocatalyst for homogeneous recycling *via* nanofiltration / W. E. Siew, C. Ates, A. Merschaert, A. G. Livingston // *Green Chem.* – 2013. – V. 15. – Issue 3. – P. 663-674.
92. Jichu T. A Recyclable Hydrophobic Anchor-Tagged Asymmetric Amino Thiourea Catalyst / T. Jichu, T. Inokuma, K. Aihara, T. Kohiki, K. Nishida, A. Shigenaga, Ki. Yamada, A. Otaka // *ChemCatChem* – 2018. – V. 10. – Issue 16. – P. 3402-3405.
93. Rodríguez Escrich C. Catalytic Enantioselective Flow Processes with Solid-Supported Chiral Catalysts / C. Rodríguez Escrich, M. A. Pericàs // *Chem. Rec.* – 2018. – V. 18. – Issue 1. – P. 2137-2142.

94. Porta R. Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products / R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi // *Org. Process Res. Dev.* – 2016. – V. 20. – Issue 1. – P. 2-25.
95. Kardos G. Tether-Free Immobilized Bifunctional Squaramide Organocatalysts for Batch and Flow Reactions / G. Kardos, T. Soós // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 2013. – Issue 21. – P. 4490-4494.
96. Kasaplar P. Continuous Flow, Highly Enantioselective Michael Additions Catalyzed by a PS-Supported Squaramide / P. Kasaplar, C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericàs // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – Issue 14. – P. 3498-3501.
97. Kasaplar P. Enantioselective α -amination of 1,3-dicarbonyl compounds in batch and flow with immobilized thiourea organocatalysts / P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericàs // *Green Chem.* – 2015. – V. 17. – Issue 5. – P. 3122-3129.
98. Osorio-Planes L. Removing the superfluous: a supported squaramide catalyst with a minimalistic linker applied to the enantioselective flow synthesis of pyranonaphthoquinones / L. Osorio-Planes, C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericàs // *Catal. Sci. Technol.* – 2016. – V. 6. – Issue 13. – P. 4686-4689.
99. Didaskalou C. Membrane-Grafted Asymmetric Organocatalyst for an Integrated Synthesis–Separation Platform / C. Didaskalou, J. Kupai, L. Cseri, J. Barabas, E. Vass, T. Holtzl, G. Szekely // *ACS Catal.* – 2018. – V. 8. – Issue 8. – P. 7430-7438.
100. Lee J.-W. Organotextile Catalysis / J.-W. Lee, T. Mayer-Gall, K. Opwis, C. E. Song, J. S. Gutmann, B. List // *Science* – 2013. – V. 341. – Issue 6151. – P. 1225-1229.
101. Katsuki T. The first practical method for asymmetric epoxidation / T. Katsuki, K. B. Sharpless // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V. 102. – Issue 18. – P. 5974-5976.
102. Berrisford D. J. Ligand-Accelerated Catalysis / D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1995. – V. 34. – Issue 10. – P. 1059-1070.

103. Zhu Y. Organocatalytic Asymmetric Epoxidation and Aziridination of Olefins and Their Synthetic Applications / Y. Zhu, Q. Wang, R. G. Cornwall, Y. Shi // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. – Issue 16. – P. 8199-8256.
104. Adlhart C. Mechanistic Studies of Olefin Metathesis by Ruthenium Carbene Complexes Using Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry / C. Adlhart, C. Hinderling, H. Baumann, P. Chen // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – Issue 34. – P. 8204-8214.
105. Yamauchi T. Concise Total Synthesis of (–)-Deoxocuscohygrine and (–)-Dihydrocuscohygrine / T. Yamauchi, S. Hagiwara, K. Higashiyama // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – Issue 24. – P. 9784-9787.
106. Dalmizrak D. A facile synthesis of vicinal *cis*-diols from olefins catalyzed by *in situ* generated Mn_xO_y nanoaggregates / D. Dalmizrak, H. Göksu, M. S. Gültekin // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – Issue 27. – P. 20751-20755.
107. Meisterhans C. Stereoselective Access to γ -Nitro Carboxylates, Precursors for Highly Functionalized γ -Lactams / C. Meisterhans, A. Linden, M. Hesse // *Helv. Chim. Acta* – 2013. – V. 86. – Issue 3. – P. 644-656.
108. Li H. Stereocontrolled Creation of Adjacent Quaternary and Tertiary Stereocenters by a Catalytic Conjugate Addition / H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 44. – Issue 1. – P. 105–108.
109. Rao K. S. Ferrocene Analogues of Hydrogen-Bond-Donor Catalysts: An Investigative Study on Asymmetric Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes / K. S. Rao, R. Trivedi, M. L. Kantam // *Synlett* – 2015. – V. 26. – Issue 2. – P. 221–227.
110. Gao P. Sugar Derived Bifunctional Thiourea Organocatalyzed Asymmetric Michael Addition of Acetylacetone to Nitroolefins / P. Gao, C. Wang, Y. Wu, Z. Zhou, C. Tang // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – V. 2008. – Issue 27. – P. 4563–4566.
111. Cin G. T. Synthesis of novel ferrocenyl-containing pyrazolo[4,3-*c*]quinolones / *J. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 696. – Issue 2. – P. 613–621.

112. Jiang L. Rh(II)/Brønsted Acid Cocatalyzed Intramolecular Trapping of Ammonium Ylides with Enones: Diastereoselective Synthesis of 2,2,3-Trisubstituted Indolines / L. Jiang, R. Xu, Z. Kang, Y. Feng, F. Sun, W. Hu // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – Issue 17. – P. 8440–8446.
113. Varela-Fernández A. Formation of Indoles, Dihydroisoquinolines, and Dihydroquinolines by Ruthenium-Catalyzed Heterocyclizations / A. Varela-Fernández, J. A. Varela, C. Saa // *Synthesis* – 2012. – V. 44. – Issue 21. – P. 3285–3295.
114. Yang W. Organocatalytic Enantioselective Cascade Aza-Michael/Michael Addition for the Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydroquinolines and Tetrahydrochromanoquinolines / W. Yang, H. X. He, Y. Gao, D.M. Du // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – V. 355. – Issue 18. – P. 3670–3678.
115. Belmessieri D. Organocatalytic Functionalization of Carboxylic Acids: Isothiourea-Catalyzed Asymmetric Intra- and Intermolecular Michael Addition–Lactonizations / D. Belmessieri, L. C. Morrill, C. Simal, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – Issue 8. – P. 2714–2720.