

Филатова Евгения Викторовна

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

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

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

Тел.:(499) 137-13-79

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

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

24 июля 2018 года

Дата приема к защите

26 июля 2018 года

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

26 июля 2018 года

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

На правах рукописи



Филатова Евгения Викторовна

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

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2018

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

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

Официальные оппоненты: **Вацадзе Сергей Зурабович**
доктор химических наук, профессор РАН, заместитель
заведующего кафедрой органической химии химического
факультета МГУ имени М. В. Ломоносова

Гаврилов Константин Николаевич
доктор химических наук, профессор, заведующий
кафедрой химии естественно-географического
факультета РГУ им. С. А. Есенина

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт элементоорганических соединений им.
А. Н. Несмеянова Российской академии наук

Защита диссертации состоится «31» октября 2018 г. в 11 ч. на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)
по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН
<http://zioc.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук



А. Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В последние годы интенсивно развиваются исследования, направленные на создание новых, эффективных и экологичных химических процессов («зеленая химия»). В основе этого научного направления лежат принципы экономии ресурсов и защиты окружающей среды, в том числе: разработка новых путей синтеза полезных соединений (часто это переход к каталитическим реакциям), использование возобновляемых источников сырья и энергии (полученных не из нефти) и исключение из процессов традиционных органических растворителей, требующих очистки и регенерации.

Переход от стехиометрических реакций к каталитическим процессам позволяет сократить время реакции, понизить температуру процесса, а также уменьшить количество используемого сырья (ресурсосбережение) и производимых отходов. Каталитический подход особенно перспективен для получения хиральных веществ, в том числе энантимерно чистых лекарств, обладающих более высокой фармакологической активностью и не проявляющих вредных побочных эффектов, вызываемых нежелательным энантимером. При этом наиболее привлекательными катализаторами являются небольшие, не содержащие металлов, органические молекулы (органокатализаторы), в том числе производные α -аминокислот, алкалоидов, 1,2-диаминов и других хиральных соединений, с помощью которых можно в одну стадию превратить доступные прохиральные соединения в хиральные продукты. Многие органокатализаторы обеспечивают высокую селективность и «атом-экономичность» реакций (отсутствие отходов) и, в отличие от металлокомплексных катализаторов, не загрязняют продукты следами токсичных тяжелых металлов, присутствие которых в лекарственных препаратах недопустимо.

Однако большинство органокаталитических реакции проводят до сих пор в среде токсичных органических растворителей (ароматические и хлорсодержащие углеводороды), которые также нежелательны при производстве лекарств. Актуальной является задача их замены на безопасные с точки зрения экологии «neoteric solvents» (вода, ионные жидкости, сжиженные газы, ПЭГ и т.д.). В частности, некоторые газы в жидком (ж) и сверхкритическом (ск) состоянии (СКФ) хорошо подходят для этой цели. Особенно перспективным представляется использование сжиженного диоксида углерода – доступного, нетоксичного, термически стабильного природного соединения, не

связанного с невозобновляемыми углеводородными ресурсами. Кроме того, в некоторых случаях, полезной альтернативой органическим растворителям может быть трифторметан (фтороформ), который, как и CO_2 , легко отделяется от продуктов (декомпрессия), и характеризуется более высокой полярностью и лучшей сольватирующей способностью, чем CO_2 . Уже сейчас CO_2 и CHF_3 в жидком и сверхкритическом состоянии применяют в экстракционных процессах и используют как растворители в ряде химических реакций, таких как гидрирование, гидроформилирование, полимеризация и др.

Недавно, на примере реакции энантиоселективного присоединения *C*-нуклеофилов (β -дикарбонильных соединений) к нитроолефинам, жидкий CO_2 был впервые применен в нашей лаборатории* в качестве перспективной реакционной среды для асимметрического органокатализа. При этом удалось, сохранив энантиоселективность реакции, повысить ее скорость и уменьшить требуемую загрузку катализатора по сравнению с реакцией в органических растворителях. Вместе с тем, возможность проведения реакций нитроолефинов с *P*- или *N*-нуклеофилами, используемыми для энантиоселективного получения предшественников биологически активных веществ, в среде жидкого или ск- CO_2 оставалась под вопросом, так как этот растворитель способен присоединять сильные нуклеофилы (в частности, первичные и вторичные амины) и образовывать неселективные водородные связи с катализатором, что может приводить к его дезактивации и уменьшению уровня стереоиндукции в каталитических реакциях. Сжиженный трифторметан ранее не применяли как растворитель в асимметрическом органокатализе.

Цели работы

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

* Tetrahedron Letters, 2012, Т. 53, № 27, С. 3502-3505.

Научная новизна

Развито новое направление асимметрического органокатализа, связанное с применением в качестве реакционных сред сжиженных газов (CO_2 или CHF_3).

Разработаны специфические липофильные катализаторы, содержащие длинноцепочечные алкоксильные или полифторалкоксильные группы, позволяющие существенно понизить температуру и давление в асимметрических реакциях в среде CO_2 , сохраняя их высокую энантиоселективность.

Продемонстрирована возможность использования сверхкритического диоксида углерода в качестве экстрагента для выделения продуктов асимметрических органокаталитических реакций и регенерации катализатора.

Практическая ценность работы

С помощью разработанных методов, сводящих к минимуму или исключающих использование органических растворителей, осуществлен асимметрический синтез энантиомерно обогащенных (до 99% *ee*) предшественников природных и неприродных β -аминофосфоновых кислот и тетрагидрохинолиновых алкалоидов (*angustureine* и *martinelline*), проявляющих антибактериальную активность и используемых для лечения глазных болезней. Полученные результаты могут послужить основой для создания новых экологически безопасных технологий получения наиболее активных энантиомеров соответствующих лекарств.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в признанных международных системах цитирования, 9 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях, в числе которых The 12th International Symposium on Supercritical Fluid (Antibes-Juan-les-Pins, France, 2018), 3rd EuCheMS Congress on Green and Sustainable Chemistry (York, Great Britain, 2017), IX Научно-практическая конференция с межд. участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (Сочи, 2017), Кластер конференции «ОргХим-2016» (С.-Петербург, 2016), XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), VIII Научно-практическая конференция с международным участием «Сверхкритические флюиды (СКФ): фундаментальные основы, технологии, инновации» (Зеленоградск, 2015), VI Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2014), Molecular Complexity in Modern Chemistry (Москва, 2014), VII Научно-

практическая конференция с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (Зеленоградск, 2013).

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 129 страницах печатного текста и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов и списка использованной литературы и включает 43 схемы, 4 рисунка, 14 таблиц, 183 библиографические ссылки.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

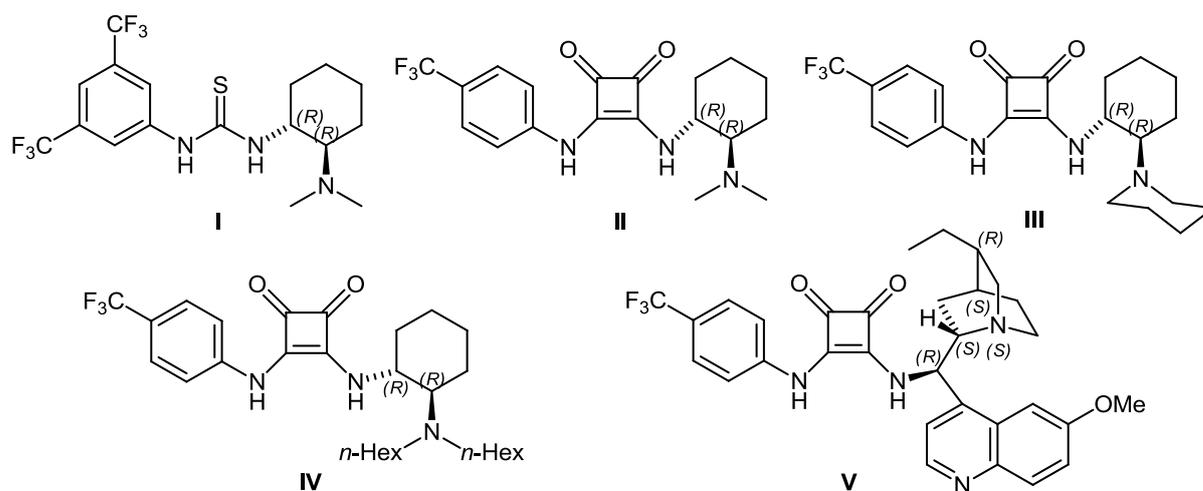
I. Асимметрическая органокаталитическая реакция дифенилфосфита с нитроолефинами в среде жидкого и $sc\text{-CO}_2$

Производные β -аминофосфоновых кислот встречаются в природе и обладают полезными видами биологической активности. Однако их асимметрический синтез до сих пор остается серьезной проблемой. Перспективный подход к ее решению основан на энантиоселективном получении β -нитрофосфонатов и их последующем хемоселективном восстановлении в β -аминофосфонаты. Удобным методом синтеза β -нитрофосфонатов является реакция асимметрического присоединения диарил- или диалкилфосфитов к нитроолефинам в присутствии органокатализаторов. Однако до настоящего времени ее проводили в среде токсичных хлоруглеводородов, в которых был достигнут максимальный уровень асимметрической индукции. На примере фосфорилирования нитроолефинов мы впервые показали, что асимметрические органокаталитические реакции Михаэля с участием гетеро-нуклеофилов можно эффективно проводить в среде $sc\text{-CO}_2$.

Сначала, для выбора подходящего хирального катализатора и оптимальных параметров процесса, мы изучили в среде жидкого и $sc\text{-CO}_2$ модельную реакцию присоединения дифенилфосфита (**1**) к β -нитростиролу (**2a**). Мы протестировали в этой реакции бифункциональные производные (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана **I-III**, содержащие ключевую для катализа третичную аминогруппу, связанную с одним из стереоцентров, и фрагмент тиомочевины или квадратной кислоты, образующий стереодифференцирующие водородные связи с реагентами, при втором стереоцентре (Рис. 1). Следует отметить, что катализатор **II**, имеющий, в отличие от известного, (*R,R*)-конфигурацию, был синтезирован впервые. Такие катализаторы, в отличие от первичных

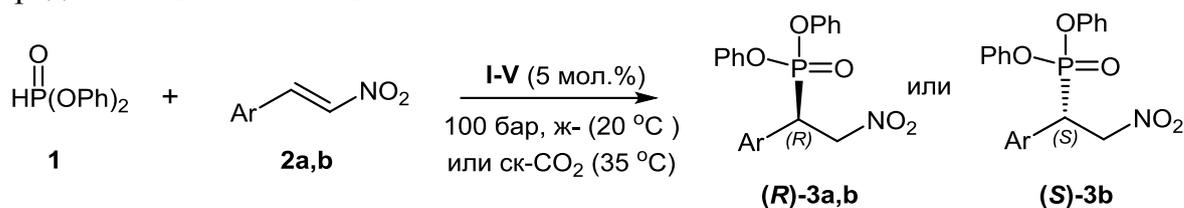
или вторичных аминов, не вступают в побочные реакции с CO_2 , приводящие к образованию солей карбаминной кислоты, которые выводят катализатор из каталитического цикла. Кроме того, мы синтезировали и изучили новые органокализаторы этого типа **IV** и **V**. Соединение **IV** с липофильными *n*-гексановыми группами имело более высокую растворимость в малополярном CO_2 , чем соответствующий аналог **II**, а производное дигидрохинолина **V** имело отличную от соединений **I-IV** (*S*)-конфигурацию ключевого стереоцентра при третичном атоме азота.

Рисунок 1. Изученные хиральные органокализаторы



В среде жидкого CO_2 (100 бар, 20 °С) производное тиомочевинны **I** оказалось малоэффективным катализатором: в его присутствии (5 мол.%) выход продукта **3a** через 24 ч не превышал 30%, а энантиомерный избыток – 63% (Табл. 1, опыт 1). Соединение **II**, содержащее вместо тиомочевинной группы фрагмент квадратной кислоты, более активно и селективно катализировало реакцию в указанных условиях: через 12 ч выход **3a** составил 51% при энантиоселективности 71% (опыт 2). Наилучшие каталитические свойства в модельной реакции в жидком CO_2 продемонстрировало модифицированное пиперидиновым циклом производное квадратной кислоты **III**, в присутствии которого значения выхода и энантиомерной чистоты фосфоната **3a** уже через 6 ч после начала реакции составили 91 и 94% *ee*, соответственно (опыт 3). Выход **3a** удалось увеличить до 97% при меньшей продолжительности реакции (2 ч) и сохранении энантиомерной чистоты 94% *ee*, проведя реакцию в среде ск- CO_2 (100 бар, 35 °С) (опыт 4). Важно отметить, что требуемая загрузка катализатора при проведении реакций в жидком или ск- CO_2 была вдвое ниже (5 мол.%), чем в CH_2Cl_2 (10 мол.%). Введение в реакцию 10 мол.% катализатора **III** повысило его энантиоселективность (опыт 5).

Таблица 1. Реакция дифенилфосфита (**1**) с β -нитростиролами **2a** и **2b**, катализируемая **I-V**, в среде ж- CO_2 или ск- CO_2



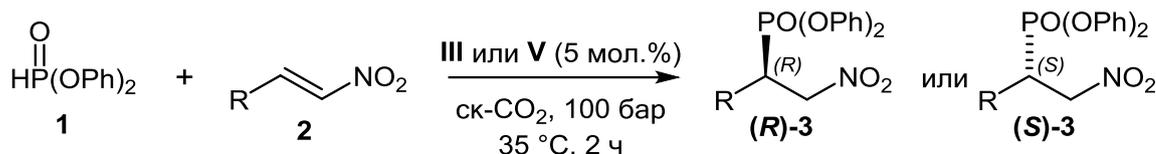
Опыт	2,3	Ar	Катализатор	T, °C	Время, ч	Выход,%	ee, %
1	a	Ph	I	20	24	30	63 (R)
2	a	Ph	II	20	12	51	71 (R)
3	a	Ph	III	20	6	91	94 (R)
4	a	Ph	III	35	2	97	94 (R)
5 ^a	a	Ph	III	35	1	92 (97 ^b)	96 (R) (96 ^b)
6	b	4-ClC ₆ H ₄	III	20	6	86	82 (R)
7	b	4-ClC ₆ H ₄	III	35	2	93	92 (R)
8	b	4-ClC ₆ H ₄	IV	35	2	91	78 (R)
9	b	4-ClC ₆ H ₄	V	35	2	59	92 (S)

^a10 мол.% катализатора **III**. ^bCH₂Cl₂, 35 °C (1 ч), 10 мол.% катализатора **III**.

Плохо растворимый в неполярном ж- CO_2 *n*-хлор- β -нитростирол **2b** реагировал с фосфитом **1** в присутствии катализатора **III** менее эффективно (выход **3b** 86%, 82% *ee*, Табл. 1, опыт б), чем более липофильный нитростирол **2a** (опыт 3). Однако результат реакции заметно улучшился в сверхкритических условиях (100 бар, 35 °C). При этом уже через 2 ч проведения реакции выход **3b** составил 93%, а значение *ee* – 92% (опыт 7). Эксперименты в автоклаве, снабженном сапфировыми стеклами, показали, что реакционная масса в ск- CO_2 в течение всего процесса оставалась гетерогенной, а асимметрическая реакция, по-видимому, протекала в основном на границе раздела фаз между ск- CO_2 и реагентом/катализатором. Более высокую каталитическую активность катализатора **III** в ск- CO_2 , по сравнению с ж- CO_2 , по-видимому, можно объяснить более эффективным массопереносом в гетерогенной реакционной системе в сверхкритических условиях. Мы попытались гомогенизировать реакционную массу, применив в качестве катализатора специально синтезированный для этой цели катализатор **IV** с липофильными длинноцепочечными алкильными группами (Рис. 1). Однако выход (91%) и, особенно, энантиомерная чистота продукта **3b** (78% *ee*) в этом случае (опыт 8) оказались ниже, чем в случае гетерогенного катализатора **III**, по-видимому, из-за экранирования активных центров катализатора **IV** (аминной и амидных групп) соседними конформационно гибкими алкильными группами. Значительно более селективным промотором реакции между соединениями **1** и **2b** в ск- CO_2 оказалось производное

дигидрохинидина **V**, имеющее в отличие от соединений **I-IV**, (*S*)-конфигурацию ключевого стереоцентра. В результате образовывался, хотя и с умеренным выходом (59%), (*S*)-энантиомер* фосфоната **3b** с энантиомерной чистотой 92% *ee* (опыт 9). Насколько нам известно, это первый пример энантиодивергентного органокаталитического синтеза в среде *sc*-CO₂.

Таблица 2. Область применения катализируемой третичными аминами **III** или **V** асимметрической реакции между соединениями **1** и **2** в среде *sc*-CO₂ (100 бар, 35 °С, 2 ч)



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

^{*a*}Реакцию проводили в течение 6 ч.

Далее мы оценили область применения катализируемой третичными аминами **III** или **V** асимметрической реакции между соединениями **1** и **2** в среде *sc*-CO₂. Оказалось, что в реакцию вступают производные β-нитростирола (**2b-i**), содержащие акцепторные или донорные заместители в различных положениях ароматического ядра, а также

* Абсолютную конфигурацию известных соединений **3a,b,d,f,j,k,l** определяли путем сравнения значений их углов и знаков с литературными данными: *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2011, Т. 9, №. 8, С. 2777-2783; *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, Т. 49, № 1, С. 153-156. В случае новых соединений **3c,e,g,h,i,m** (*R*)- или (*S*)-конфигурации были приписаны им по аналогии, в зависимости от типа используемого органокатализатора (**III** или **V**).

нитроолефины гетероциклического (**2j,k**) и алифатического (**2l**) рядов и (2-нитроэтил)ферроцен (**2m**) (Табл. 2). Соответствующие β -нитрофосфонаты **3b-m** образуются, как правило, с высокими выходами и с энантиоселективностью до 94% *ee*. При этом, используя различные катализаторы (**III** или **V**), можно получать (*R*)- или (*S*)-энантиомеры аддуктов Михаэля **3**.

Мы обнаружили, что ск-СО₂ является не только перспективной средой для проведения органокаталитической реакции, но также может быть использован как экстрагент для выделения продукта **3a**. Как оказалось, исходные соединения **1** и **2a** растворяются в ск-СО₂ лучше, чем продукт реакции **3a** и органокатализатор **III** (**1-2a** > **3a** > **III**). После завершения реакции через автоклав в течение 1 ч пропускали поток ск-СО₂ (100 бар, 35 °С, 2 г/мин). Таким путем удалось полностью отделить от реакционной массы непрореагировавшие исходные соединения **1** и **2a** с небольшой (~5%) примесью продукта **3a**. Второй этап сверхкритической экстракции проводили при более высоком давлении (200 бар) в течение 4 ч, в результате чего был выделен чистый продукт **3a** с выходом 79%. При этом в реакторе остался катализатор **III**, который мог быть вновь введен в реакцию.

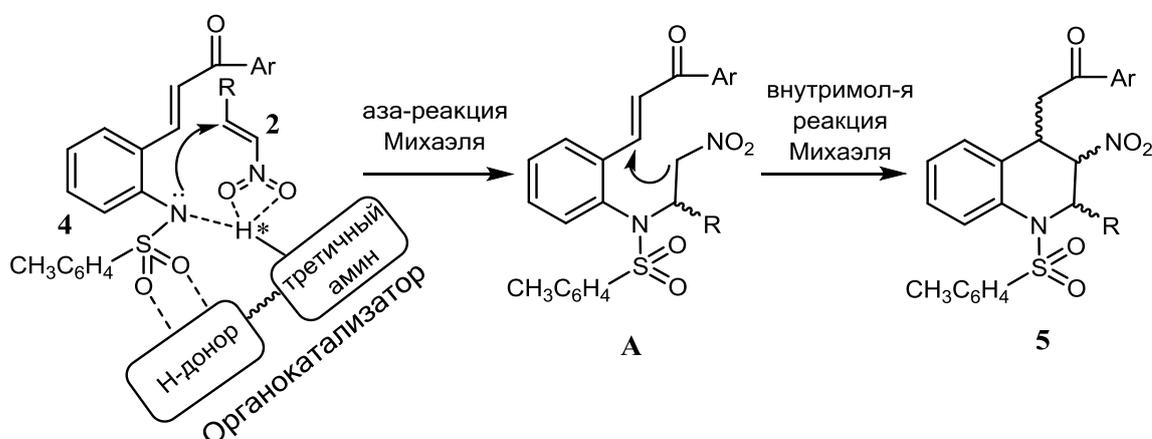
II. Асимметрическая органокаталитическая каскадная реакция *o*-(тозиламино)халконов с нитроолефинами в среде ск-СО₂ и ск-CHF₃

Разработанные в последние годы «атом-экономичные» органокаталитические домино-реакции, позволяющие энантиоселективно получать сложные органические соединения из двух или более простых ахиральных предшественников в одну экспериментальную стадию, чрезвычайно перспективны с точки зрения концепции «зеленой химии». Однако в литературе описан лишь один пример применения ск-СО₂ в качестве растворителя в таких реакциях: катализируемый пролином синтез (*R*)-2-фенил-2*H*-тиохромон-3-карбальдегида из 2-меркаптобензальдегида и коричневого альдегида*, в котором выход продукта не превышал 30%. Поэтому мы решили более детально изучить потенциал сверхкритических флюидов, в частности в ск-СО₂ и ск-CHF₃, как перспективных реакционных сред для проведения энантиоселективных органокаталитических домино-реакций. Мы ожидали, что сравнение двух различающихся по параметрам критической точки (31.1 °С/73.8 бар для ск-СО₂,

* Russian Journal of Organic Chemistry. – 2013. – Т. 49, №. 12. – С. 1854-1856.

25.9 °C/48.2 бар для ск-CHF₃) и полярности ($\epsilon \approx 1.3 \div 1.6$ для ск-CO₂, $\epsilon \approx 3.0 \div 6.0$ для ск-CHF₃ при одинаковых соотношениях плотностей) сред позволит получить экспериментальную информацию о влиянии физико-химических свойств СКФ на протекание домино-реакции и найти оптимальные условия ее проведения. В качестве объекта исследования нами была выбрана разработанная китайскими и корейскими химиками* асимметрическая домино-реакция *o*-(тозиламино)халконов **4** с нитроолефинами **2** с образованием нитропроизводного тетрагидрохинолина **5**. Эта реакция включает присоединение активированной катализатором тозиламиногруппы халкона **4** к электронодефицитной двойной связи нитроолефина **2** (аза-реакция Михаэля) и спонтанную циклизацию образующегося интермедиата **A** с помощью диастереоселективной внутримолекулярной реакции Михаэля (Схема 1). Входящий в состав продуктов **5** тетрагидрохинолиновый фрагмент присутствует во многих биологически активных веществах, в том числе природных алкалоидах (angustureine и martinelline), проявляющих антибактериальную активность и используемых для лечения глазных болезней.

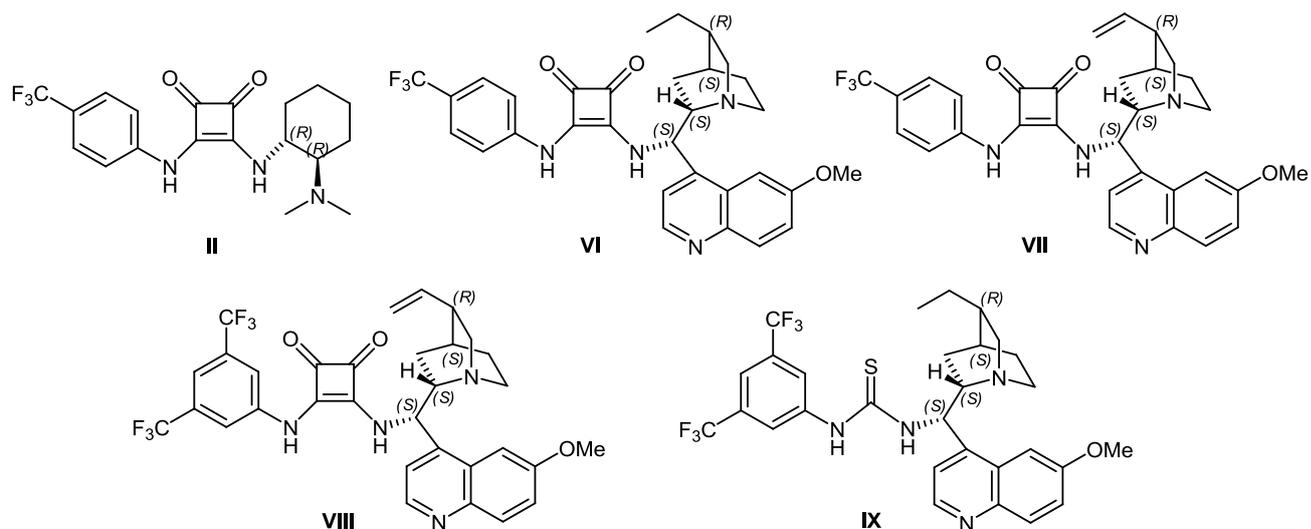
Схема 1.



В качестве возможных катализаторов мы протестировали ряд полученных нами бифункциональных хиральных третичных аминов (Рис. 2), в том числе производных алкалоидов хининового ряда, содержащих структурный фрагмент квадратной кислоты (**II**, **VI-VIII**) и тиомочевины (**IX**) в модельной реакции *o*-(тозиламино)халкона **4a** с β -нитростиролом **2a** в жидком или ск-CHF₃ при 70 бар и 20-35 °C (Табл. 3, опыты 1-6).

* Advanced Synthesis & Catalysis. – 2013. – Т. 355, №. 18. – С. 3670-3678; Tetrahedron. – 2014. – Т. 70, № 34. – С.5114-5121.

Рисунок 2. Изученные органокатализаторы



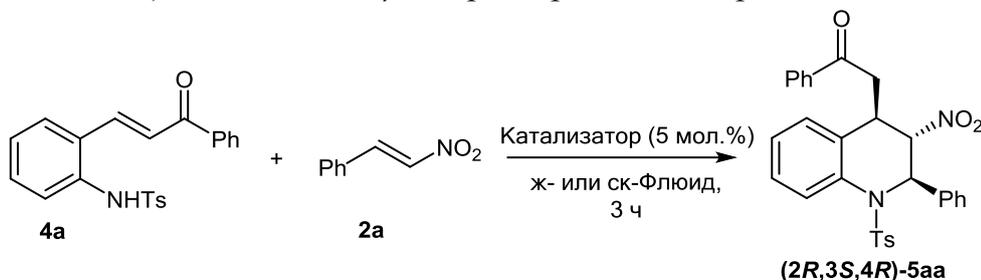
Во всех случаях образовывалось нитропроизводное тетрагидрохинолина **5aa** в виде единственного диастереомера*. При этом в сверхкритических условиях реакция протекала быстрее (3 ч) и требовала меньшей загрузки ценного хирального катализатора (5 мол.%), чем в среде жидкого CHF_3 (10 мол.%) (опыты 1 и 2). Компромисс между энантиоселективностью и продуктивностью был достигнут при применении в качестве катализатора производного хинина и квадратной кислоты **VII** (опыт 3). Мы попытались улучшить каталитические свойства **VII**, применив в качестве со-катализаторов протонсодержащие добавки, которые, как известно, могут оказывать благоприятное влияние на скорость и/или селективность каталитических реакций за счет установления водородных связей между органокатализатором и реагентами в переходном состоянии.

Действительно, добавление к ск- CHF_3 95%-ного EtOH (15 мол.%) повысило выход и энантиомерный избыток продукта **5aa** до значений (88% и 98% *ee*, соответственно), сопоставимых с соответствующими показателями модельной реакции в органических растворителях (опыт 9 в скобках). Однако добавление 95%-ного EtOH к ск- CO_2 , являющемуся акцептором протонов, оказало противоположное влияние, значительно понизив выход продукта **5aa** (опыты 10 и 11). Значительно повысить продуктивность

* *транс,транс*-Геометрия стереоцентров была определена для этого продукта на основе эксперимента ^1H ЯМР NOESY. Абсолютная (2*R*,3*S*,4*R*) конфигурация тетрагидрохинолинов **5aa-ac**, **5an**, **5af**, **5ap-as**, **5ba-fa** и (2*S*,3*S*,4*R*) для **5aj-ak**, определена на основании соответствия измеренных величин их оптического вращения литературным данным: *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2013, Т. 355, №. 18, С. 3670-3678; *Tetrahedron*, 2014, Т. 70, № 34, С.5114-5121. Остальным продуктам **5ad**, **5ae**, **5ah**, **5al**, **5ao** конфигурация приписана по аналогии.

реакции в этом растворителе удалось, проведя ее при бóльших значениях давления и температуры (200 бар и 75 °С, соответственно). При этом продукт **5aa** образовывался с практически количественным выходом, хотя и с несколько меньшей энантиомерной чистотой (93% *ee*) (опыт 13).

Таблица 3. Тестирование катализаторов и оптимизация условий модельной реакции между *o*-(тозиламино)халконом **4a** и β -нитростиролом **2a** в среде ск-CHF₃ и ск-CO₂



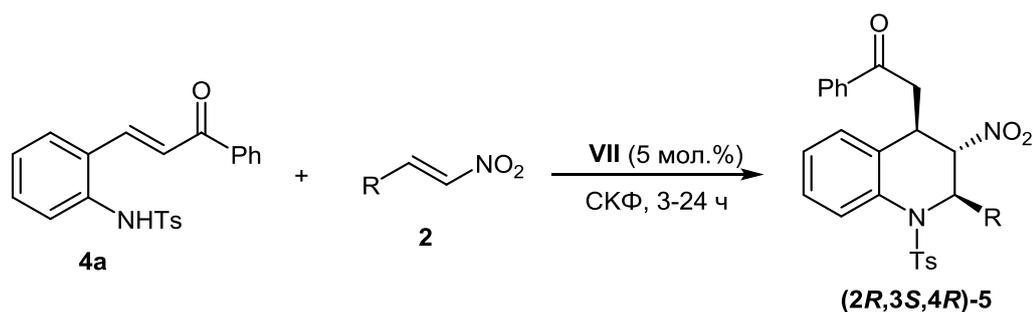
Опыт	Кат-р	Флюид	Добавка	Р, бар	Т, °С	Выход 5aa , %	<i>ee</i> , %
1 ^a	VI	CHF ₃ (ж)	–	70	20	26	94
2	VI	CHF ₃ (ск)	–	70	35	66	95
3	VII	CHF ₃ (ск)	–	70	35	76	95
4	VIII	CHF ₃ (ск)	–	70	35	44	97
5	II	CHF ₃ (ск)	–	70	35	64 ^b	73 ^b
6	IX	CHF ₃ (ск)	–	70	35	30	94
7	VII	CHF ₃ (ск)	AcOH	70	35	43	93
8	VII	CHF ₃ (ск)	H ₂ O	70	35	91	91
9	VII	CHF ₃ (ск)	95% EtOH	70	35	88 (99 ^c)	98 (97 ^c)
10	VII	CO ₂ (ск)	–	75	35	64	96
11	VII	CO ₂ (ск)	95% EtOH	75	35	22	93
12	VII	CO ₂ (ск)	–	200	55	95	93
13	VII	CO ₂ (ск)	–	200	75	99	93

^a10 мол.% катализатора **VI**, 20 °С, 6 ч. ^bОбразуется (2*S*,3*R*,4*S*)-**5aa**. ^cВ скобках приведены данные для аналогичной реакции без добавок в системе растворителей дихлорэтан/толуол (1:1) при 20 °С*.

Для выяснения области применения указанных сверхкритических сред в каскадной реакции мы провели в них реакции халкона **4a** с различными нитроолефинами **2**, содержащими электронодонорные или электроноакцепторные атомы и группы в различных положениях ароматического кольца и имеющими различную растворимость в СКФ (Табл. 4).

Оказалось, что оптимальные условия модельной реакции с участием **2a** в ск-CHF₃ не применимы к хлорированному нитростиролу **2c**, по-видимому, из-за его меньшей растворимости в этом флюиде. И в этом случае активировать процесс позволило повышение давления и температуры CHF₃ (до 100-120 бар и 55-75 °С, соответственно), в результате чего реакционная масса становилась гомогенной (опыты 1 и 2).

Таблица 4. Область применения катализируемой третичным амином **VII** реакции *o*-(тозиламино)халкона **4a** с нитроолефинами **2** в среде ск-CHF₃^a или ск-CO₂



Опыт	2	R	СКФ	P, бар	T, °C	t, ч	5	Выход, %	ee, %
1	c	2-ClC ₆ H ₄	CHF ₃	70	35	3	ac	29	93
2				100	55	3		86	94
3			CO ₂	200	75	3		84	89
4	b	4-ClC ₆ H ₄	CHF ₃	100	55	12	ab	85	93
5			CO ₂	200	75	3		73	96
6	d	4-BrC ₆ H ₄	CHF ₃	120	75	12	ad	92	92
7			CO ₂	200	75	3		94	94
8	n	2-BrC ₆ H ₄	CHF ₃	120	75	3	an	63	92
9			CO ₂	200	75	3		87	91
10	o	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	CHF ₃	120	75	12	ao	22	90
11			CO ₂	200	75	3		97	90
12	j	2-Фурил	CHF ₃	120	75	12	aj	57	93
13			CO ₂	200	75	3		89	93
14	k	2-Тиенил	CHF ₃	120	75	3	ak	99	93
15			CO ₂	200	75	3		77	92
16	l	ⁱ Bu	CHF ₃	120	75	24	al	8	65
17			CO ₂	200	75	3		35	72
18	e	3-O ₂ NC ₆ H ₄	CO ₂	200	75	12	ae	19	81
19	p	4-O ₂ NC ₆ H ₄	CO ₂	200	75	3	ap	74	88
20	f	4-MeOC ₆ H ₄	CO ₂	200	75	3	af	93	90
21	q	2-MeOC ₆ H ₄	CO ₂	200	75	3	aq	71	86
22	r	3-MeOC ₆ H ₄	CO ₂	200	75	3	ar	96	89
23	h	3-BuOC ₆ H ₄	CO ₂	200	75	3	ah	88	90
24	s	4-MeC ₆ H ₄	CO ₂	200	75	3	as	96	91

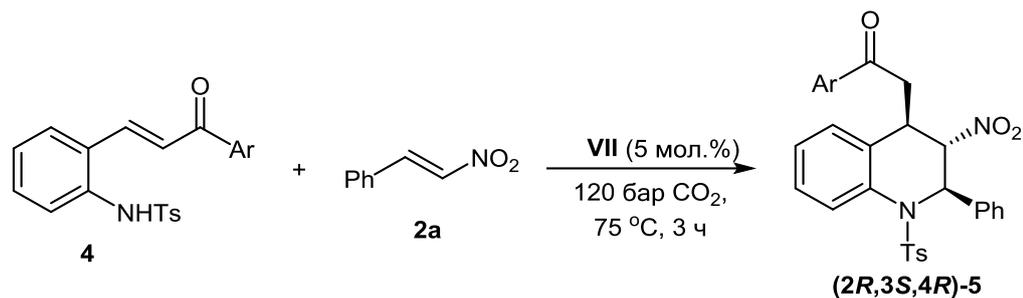
^aРеакцию проводили в присутствии 95%-ного EtOH (15 мол.%).

Таким путем, соответствующие продукты **5ab-ad**, **5an**, **5ao** были получены, как правило, с высокими выходами и достаточно высокой энантиоселективностью (90-95% *ee*) (опыты 2, 4, 6, 8, 10). Аналогичные или даже лучшие результаты были достигнуты при проведении этих реакций в среде ск-СО₂ (200 бар, 75 °С): выходы **5ab-ad**, **5an**, **5ao** оказались здесь даже выше, чем в ск-CHF₃ при сопоставимой энантиоселективности реакций (опыты 3, 5, 7, 9, 11). Учитывая это, мы расширили субстратную область реакции в ск-СО₂ путем вовлечения в нее производных β-нитростиролов, содержащих алкокси- (**2f**, **2q**, **2r**, **2h**), метильную- (**2s**) или нитрогруппы (**2e**, **2p**) в различных положениях бензольного кольца, и получили соответствующие функционализированные тетрагидрохинолины **5** с выходами до 96% и энантиомерной чистотой до 91% *ee* (опыты 18-24). Используя реактор высокого давления, оборудованный сапфировыми стеклами, мы имели возможность наблюдать изменения фазового состава реакционной массы. Будучи гетерогенной в начале реакции, она становилась гомогенной при достижении оптимальных условий (200 бар, 75 °С). Затем, образующийся в ходе реакции продукт **5**, не растворимый в ск-СО₂, выпадал в осадок. Такая визуализация позволяла точно определить время завершения реакции.

В каскадную реакцию с **4a** в оптимальных условиях вступают нитроолефины фуранового (**2j**) и тиофенового ряда (**2k**), давая соответствующие тетрагидрохинолины **5aj** и **5ak** с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (опыты 12-15). Нитроалкен **2l**, не содержащий ароматических или гетероароматических групп, оказался менее активным и селективным субстратом в изученных условиях (опыты 16 и 17).

В катализируемую третичным амином VII реакцию с β-нитростиролом **2a** в среде ск-СО₂ вступают также халконы **4b-f**, содержащие заместители в ароматическом ядре, связанном с карбонильной группой (Табл. 5). При этом *para*-замещенные халконы **4b-e** образуют соответствующие продукты **5ba-ea** с высокими выходами и хорошей энантиоселективностью (опыты 1-4). В случае халкона **4f**, содержащего заместитель в *ortho*-положении к карбонильной группе, энантиомерная чистота продукта **5fa** была ниже (опыт 5).

Таблица 5. Взаимодействие *o*-(тозиламино)халконов **4b-f** с β -нитростиролом **2a** в среде scCO_2



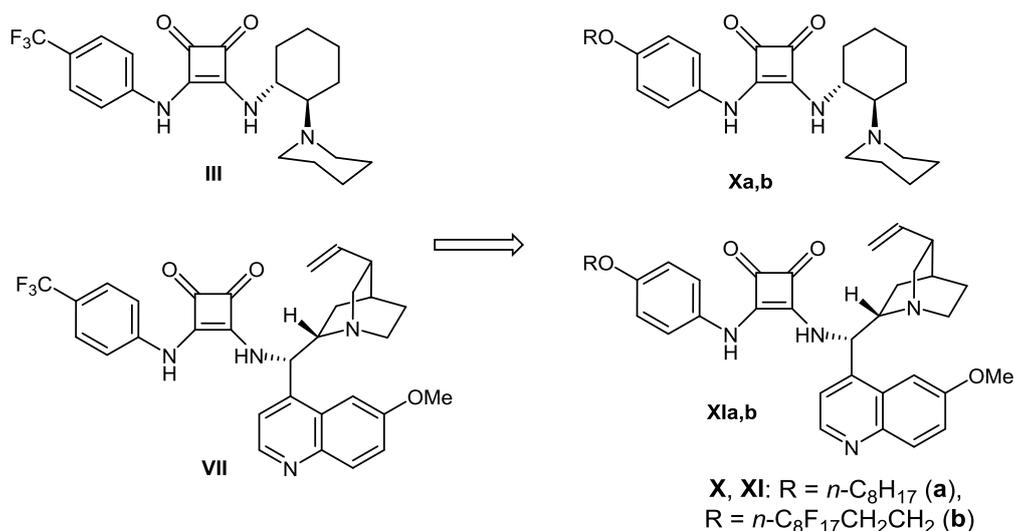
Опыт	4	Ar	5	Выход, %	ee, % ^c
1	b	4-MeC ₆ H ₄	ba	95	95
2	c	4-MeOC ₆ H ₄	ca	76	96
3	d	4-BrC ₆ H ₄	da	88	93
4	e	4-ClC ₆ H ₄	ea	81	93
5	f	2-ClC ₆ H ₄	fa	76	79

III. Сверхкритическая реакция *o*-(тозиламино)халконов с нитроолефинами в присутствии липофильных бифункциональных третичных аминов

Описанные в разделе II результаты показывают, что бифункциональный катализатор VII, содержащий структурные фрагменты хинина и амида квадратной кислоты, эффективно катализирует домино-реакции *N*-тозиламинохалконов **4** с нитроолефинами **2** в среде sc-CO_2 лишь при высоких значениях давления и температуры (200 бар, 75 °C). В более мягких условиях реакции значительно замедлялись из-за уменьшения плотности диоксида углерода и связанного с этим снижения растворимости в нем катализатора VII и реагентов. Известно, что введение в органические соединения липофильных структурных фрагментов, например, длинноцепочечных алкильных или полифторалкильных групп, значительно повышает их растворимость в неполярном диоксиде углерода.* Поэтому мы решили заменить трифторметильную группу в катализаторах III и VII на алкоксигруппу или полифторалкоксигруппу с длинной цепью, полагая, что такая замена повысит растворимость модифицированных катализаторов в среде диоксида углерода и позволит проводить каталитические реакции при более низком давлении, сделав их менее ресурсо- и энергозатратными.

* Journal of Organometallic Chemistry, 2013, T. 724, C. 102-116.

Рисунок 3. Стратегия синтеза липофильных органокатализаторов



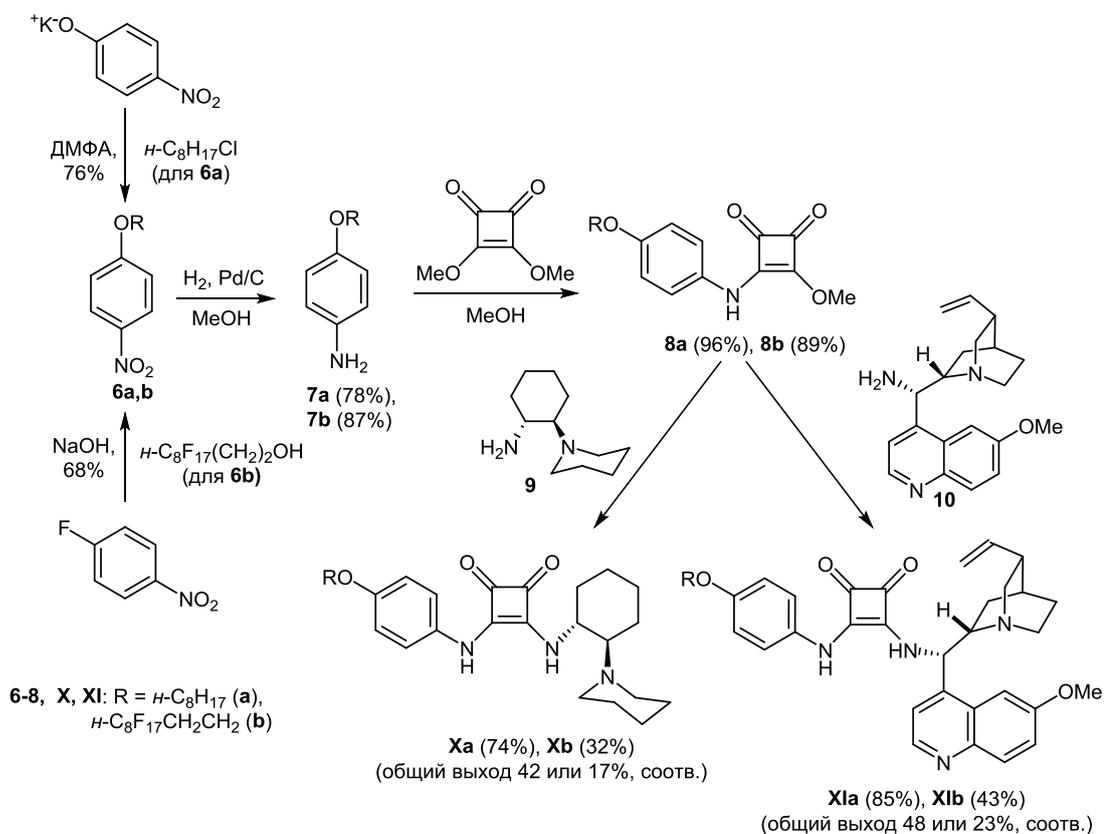
Для проверки этого предположения мы синтезировали новые хиральные бифункциональные третичные амины **X** и **XI**, содержащие *n*-октилокси- или полифторированную *n*-децилокси-группы в *para*-положении ароматического кольца, связанного с фрагментом квадратной кислоты (Рис. 3).

1-Нитро-4-октилоксибензол **6a** был синтезирован (выход 76%) взаимодействием свежеприготовленного *n*-нитрофенолята калия с 1-хлороктаном в ДМФА (Схема 2). Однако получить таким путем фторированный аналог **6b** нам не удалось, по-видимому, из-за дезактивации соответствующего полифторалкилгалогенида атомами фтора. В данном случае более продуктивной оказалась реакция 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордеканола с 4-фторнитробензолом в присутствии щелочи, позволившая синтезировать нитроарен **6b** с выходом 68%.

Каталитическое (H_2 , Pd/C) гидрирование соединений **6a** и **6b** привело к соответствующим производным анилина **7a** и **7b** (выходы 78 и 87%, соответственно). Последние вовлекали в реакции с эквимолярным количеством метилового эфира квадратной кислоты в метаноле. Образующиеся при этом моноамиды квадратной кислоты **8a** и **8b** выпадали в осадок и легко отделялись от реакционной массы фильтрованием (выходы 96 и 89%). Синтетическую последовательность завершало взаимодействие **8a** и **8b** с (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамином **9** или с производным хинина **10**, содержащим первичную аминогруппу в положении 9, с получением целевых липофильных бифункциональных катализаторов **Xa,b** и **XIa,b**. Стоит отметить, что последнюю стадию амидирования сильно осложняла низкая растворимость фторсодержащего моноамида **8b** в большинстве органических растворителей (Et_2O ,

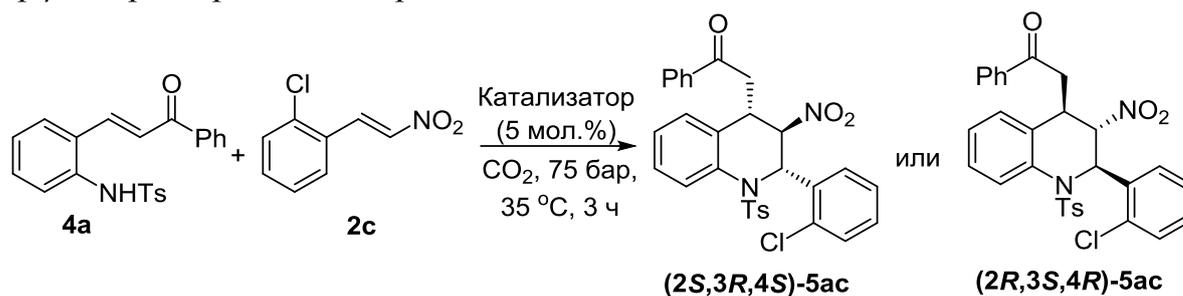
гексан, этилацетат, ацетонитрил, диоксан, MeOH, ДМФА, ДМСО и др.) и образование гелеподобной системы в ТГФ, что затрудняло массообмен и значительно снижало выход продуктов **Xb** и **XIb** (32 и 43%, соответственно). При этом суммарные выходы катализаторов **Xa** и **XIa** составили 42 и 48%, соответственно, а катализаторов **Xb** и **XIb** – 17 и 23%, соответственно (в расчете на исходные *para*-замещенные нитробензолы). Катализаторы **X** и **XI** и полупродукты **6-8** охарактеризованы методом ЯМР (^1H , ^{13}C) и, в случае новых соединений, данными HRMS и ИК-спектроскопии, а также величинами углов оптического вращения.

Схема 2.



Мы сравнили каталитические свойства липофильных аминов **X** и **XI** и соединений **III** и **VII**, использованных на первом этапе работы, в модельной реакции халкона **4a** и *o*-хлор- β -нитростирола **2c**. Эксперименты проводили в среде ск-СО₂ (критическая точка диоксида углерода 72.8 бар, 31.1 °С) в присутствии 5 мол.% катализатора при 75 бар, 35 °С, то есть в значительно более мягких условиях по сравнению с условиями, в которых проводился первоначальный скрининг катализаторов **III** и **VII** (200 бар, 75 °С).

Таблица 6. Сравнение катализаторов в модельной реакции *o*-(тозиламино)халкона **4a** с *o*-хлор- β -нитростиролом **2c** в среде ск- CO_2



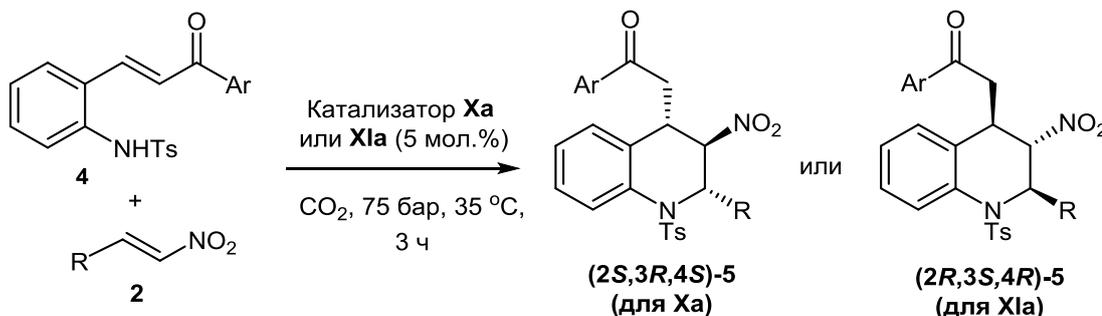
Опыт	Катализатор	5ac	Выход, %	ee, %
1	III	(2S,3R,4S)	9	90
2	VII	(2R,3S,4R)	13	91
3	Xa	(2S,3R,4S)	81	88
4	Xb	(2S,3R,4S)	83	74
5	XIa	(2R,3S,4R)	58	93
6	XIb	(2R,3S,4R)	59	90

Полученные результаты подтвердили наши предположения. Трифторметилированные соединения **III** и **VII** оказались наименее эффективными из изученных катализаторов: при проведении реакций в течение 3 ч выход продуктов (2S,3R,4S)-**5ac** и (2R,3S,4R)-**5ac** не превышал 13% (Табл. 6, опыты 1 и 2). Значительно более высокий выход (2S,3R,4S)-**5ac** (81%) при относительно высокой энантиоселективности процесса (88% ee) был достигнут в тех же условиях в присутствии производного (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина **Xa**, содержащего *n*-октилокси группу. Соответствующее производное хинина **XIa** дало (2R,3S,4R)-**5ac** с выходом 58% и более высокой энантиомерной чистотой (93% ee), чем в присутствии **Xa** (опыт 5). Катализаторы **Xb** и **XIb**, содержащие фторированные *n*-децилокси группы, показали более низкую стереоиндукцию в модельной реакции (74 и 90% ee, соответственно, опыты 4 и 6), чем их несодержащие фтора аналоги **Xa** и **XIa**. Это обстоятельство, а также сложность получения катализаторов **Xb** и **XIb** и высокая стоимость фторсодержащего реагента делают использование катализаторов **Xa** и **XIa**, содержащих алкоксильные группы, более предпочтительным.

Катализаторы **Xa** и **XIa** (5 мол.%) были изучены далее в асимметрических домино-реакциях халконов **4** с нитроалкеном **2l** и производными β -нитростирола **2a-c**, **2f**, **2p-r**, **2t**, содержащими электронодонорные или электроноакцепторные группы в различных положениях ароматического кольца. Во всех случаях были получены

функционализированные тетрагидрохинолины (2*S*,3*R*,4*S*)-**5** или (2*R*,3*S*,4*R*)-**5** в виде единственного диастереомера с *транс,транс*-расположением заместителей (*dr* >99:1 по данным ¹H ЯМР) и энантиоселективностью 81-94% *ee* (Табл. 7). При этом в присутствии катализаторов **X** образуется (2*S*,3*R*,4*S*)-**5**, а в присутствии **XI** – (2*R*,3*S*,4*R*)-**5**.

Таблица 7. Область применения липофильных катализаторов **Xa** и **XIa** в асимметрических реакциях **4a** с нитроолефинами **2** в среде ск-СО₂



Опыт	2	R	4	Ar	5*	Катализатор Xa		Катализатор XIa	
						Выход 5 , %	<i>ee</i> , %	Выход 5 , %	<i>ee</i> , %
1	c	2-ClC ₆ H ₄	a	Ph	ac	81	88	58	93
2	a	Ph	a	Ph	aa	93	92	14	88
3	b	4-ClC ₆ H ₄	a	Ph	ab	69	87	82	90
4	q	2-MeOC ₆ H ₄	a	Ph	aq	56	95	75	91
5	f	4-MeOC ₆ H ₄	a	Ph	af	87	92	85	93
6	r	3-MeOC ₆ H ₄	a	Ph	ar	95	86	98	94
7	p	4-O ₂ NC ₆ H ₄	a	Ph	ap	71 (76 ^a)	82 (75 ^a)	67 (88 ^b)	81 (83 ^b)
8	t	3- <i>c</i> -C ₅ H ₉ O-4-MeOC ₆ H ₃	a	Ph	at	58	90	83	94
9	l	^{<i>i</i>} Bu	a	Ph	al	45	75	55	78
10	c	2-ClC ₆ H ₄	c	4-MeOC ₆ H ₄	cc	83	91	74	97
11	a	Ph	c	4-MeOC ₆ H ₄	ca	81	94	81	97
12	q	2-MeOC ₆ H ₄	c	4-MeOC ₆ H ₄	cq	69	94	83	89
13	f	4-MeOC ₆ H ₄	c	4-MeOC ₆ H ₄	cf	75	95	89	98
14	r	3-MeOC ₆ H ₄	c	4-MeOC ₆ H ₄	cr	84	93	92	96
15	p	4-O ₂ NC ₆ H ₄	c	4-MeOC ₆ H ₄	cp	44	85	58	93
16	t	3- <i>c</i> -C ₅ H ₉ O-4-MeOC ₆ H ₃	c	4-MeOC ₆ H ₄	ct	58 (65 ^a)	95 (89 ^a)	74 (78 ^b)	98 (97 ^b)
17	a	Ph	f	2-ClC ₆ H ₄	fa	40	60	–	–

^aКатализатор **Xb** (5 мол.%); ^bкатализатор **XIb** (5 мол.%).

* В случае известных соединений **5aa-ac**, **5af**, **5ap-ar**, **5ca**, **5fa** абсолютная конфигурация была установлена на основе сравнение данных анализа ВЭЖХ с литературными данными: *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2013, Т. 355, №. 18, С. 3670-3678, *Tetrahedron*, 2014, Т. 70, № 34, С.5114-5121. Абсолютная конфигурация новых соединений **5at**, **5al**, **5cc**, **5cf**, **5cp-cr**, **5ct** была установлена по аналогии, в зависимости от используемого катализатора.

Следует отметить высокую активность катализаторов **Xa** и **XIa** в реакциях с участием производных нитростирола **2f**, **2q**, **2r** и **2t**, содержащих электронодонорные метоксигруппы в ароматическом кольце (опыты 12-14, 16). Продуктами этих реакций являются алкоксипроизводные тетрагидрохинолина, структурный фрагмент которых присутствует в ряде природных соединений и фармацевтических препаратов.

В некоторых случаях фторированные производные квадратной кислоты **Xb** и **XIb** также могут служить эффективными промоторами асимметрических домино-реакций в среде диоксида углерода (опыты 7, 16). Так, тетрагидрохинолины **5ap** и **5ct** были получены с более высокими выходами, чем в присутствии аналогичных длинноцепочечных катализаторов **Xa** и **XIa**, не содержащих фтора, при сопоставимой энантиоселективности реакций.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что диоксид углерода и трифторметан в жидком или сверхкритическом состоянии являются перспективными реакционными средами для проведения асимметрических реакций *P*- и *N*-нуклеофилов с нитроолефинами, катализируемых бифункциональными третичными аминами (в том числе алкалоидного ряда).
2. Разработан эффективный экологичный метод синтеза оптических антиподов (до 94% *ee*) β -нитрофосфонатов различного строения – предшественников биологически активных природных и неприродных β -аминофосфоновых кислот, взаимодействием дифенилфосфита с нитроолефинами в присутствии псевдоэнантиомерных бифункциональных третичных аминов, содержащих фрагмент амида квадратной кислоты, в среде сверхкритического диоксида углерода.
3. Осуществлена эффективная асимметрическая домино-реакция в сверхкритических флюидах (CO_2 и CHF_3) – каталитический синтез ценных для фармакологии функционально замещенных хиральных тетрагидрохинолинов из *o*-(*N*-тозиламино)халконов и нитроолефинов с исключительно высокой диастерео- (*dr* >99:1) и энантиоселективностью (до 98% *ee*).
4. Разработаны методы синтеза « CO_2 -фильных» органокатализаторов на основе хиральных третичных аминов, содержащих длинноцепочечную алкоксильную или полифторалкоксильную группу, которые, благодаря лучшей растворимости в CO_2 ,

способны катализировать домино-реакции в этом растворителе при значительно меньших значениях температуры и давления (75 бар, 35 °C), чем известные катализаторы (200 бар, 75 °C), делая процессы менее ресурсо- и энергозатратными при сохранении их энантиоселективности.

5. Продемонстрирована возможность использования сверхкритического диоксида углерода в качестве экстрагента для выделения продуктов асимметрических органокаталитических реакций и регенерации катализатора, что позволяет полностью исключить из процесса органические растворители.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. E.V. Filatova, O.V. Turova, A.G. Nigmatov, S.G. Zlotin, Green asymmetric synthesis of tetrahydroquinolines in carbon dioxide medium promoted by lipophilic bifunctional tertiary amine – Squaramide organocatalysts, *Tetrahedron*, 2018, 74, 157-164.
2. E.V. Filatova, O.V. Turova, I.V. Kuchurov, A.A. Kostenko, A.G. Nigmatov, S.G. Zlotin, Asymmetric catalytic synthesis of functionalized tetrahydroquinolines in supercritical fluids. *J. of Supercritical Fluids*, 2016, 109, 35-42.
3. I.V. Kuchurov, A.G. Nigmatov, E.V. Kryuchkova (E.V. Filatova), A.A. Kostenko, A.S. Kucherenko, S.G. Zlotin, Stereodivergent Michael addition of diphenylphosphite to α -nitroalkenes in the presence of squaramide-derived tertiary amines: an enantioselective organocatalytic reaction in supercritical carbon dioxide. *Green Chem.*, 2014, 16, 1521-1526.
4. I.V. Kuchurov, E.V. Filatova, O.V. Turova, S.G. Zlotin. Asymmetric organocatalysis in liquid or supercritical carbon dioxide media. The 12th International Symposium on Supercritical Fluid, Antibes-Juan-les-Pins, France, April 22-25, 2018, Book of Abstracts, p. 143.
5. S.G. Zlotin, A.S. Kucherenko, I.V. Kuchurov, E.V. Filatova. Sustainable asymmetric organocatalysis in water and sub- or supercritical CO₂. 3rd EuCheMS Congress on Green and Sustainable Chemistry. York (GB), 3-6 September 2017, Programme Booklet, O-24.
6. С.Г. Злотин, И.В. Кучуров, М.Н. Жарков, Е.В. Филатова, О.В. Турова, Новые подходы к синтезу и модификации нитросоединений с использованием суб- и сверхкритических флюидов, IX Научн.-практ. конф. с межд. участием «Сверхкритич. флюиды: фонд. основы, технол., инновации», Сочи, 09-14 окт. 2017 г., Тез. докл., с. 28, КЛ2.

7. С.Г. Злотин, Е.В. Филатова, В.В. Герасимчук, И.В. Кучуров, А.С. Кучеренко. Асимметрический синтез биоактивных веществ в присутствии гибридных органокатализаторов и флюидных растворителей. Кластер конф. орг. хим. «ОргХим-2016», С.-Петербург (п. Репино), 27.06 – 01.07. 2016 г., Тез. докл., с. 26-27.
8. Е.В. Филатова, О.В. Турова, И.В. Кучуров, А.А. Костенко, А.Г. Нигматов, С.Г. Злотин. Энантиоселективный каталитический синтез тетрагидрохинолинов в сверхкритических флюидах. XX Менд. съезд по общ. и прикл. хим, Екатеринбург, 26-30 сентября 2016 г., Тез. докл., т. 1, с. 354.
9. О.В. Турова, Е.В. Филатова, И.В. Кучуров, А.Г. Нигматов, С.Г. Злотин. Энантиоселективный синтез нитропроизводных тетрагидрохинолина: первый пример асимметрической «домино» реакции в среде суб- и сверхкритических флюидов. VIII Научно-практическая конференция с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации», г. Зеленоградск, Калининградской обл., 14-19 сентября 2015 г., Тез. докл., УД-4.
10. Е.В. Крючкова (Филатова), И.В. Кучуров, А.Г. Нигматов, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин, Стереоселективное присоединение дифенилфосфита к α -нитроалкенам в присутствии хирального третичного амина, содержащего фрагмент квадратной кислоты – первая органокаталитическая реакция в сверхкритическом диоксиде углерода. VI Молодежная конференция ИОХ РАН, 16–17 апреля 2014 г. Москва, Тез. докл., с.186.
11. E.V. Kryuchkova (Filatova), I.V. Kuchurov, A.G. Nigmatov, A.S. Kucherenko, S.G. Zlotin The first enantioselective organocatalytic reaction in supercritical carbon dioxide: asymmetric Michael addition of diphenylphosphite to α -nitroalkenes. Molecular Complexity in Modern Chemistry Moscow, Russia, September 13-19, 2014. Тез. докл., с 190.
12. И.В. Кучуров, А.Г. Нигматов, Е.В. Крючкова (Филатова), С.Г. Злотин Энантиоселективное присоединение С- и Р-нуклеофилов к α -нитроалкенам в среде жидкого и сверхкритического диоксида углерода. VII Научно-практическая конференция с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации», Зеленоградск, Калининградская обл., 16 - 21 сентября 2013 г., Тез. докл. с. 63-64.