

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук**

**Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-
квалификационной работы (диссертации) по теме**

**«Синтез и каталитические свойства рециклизуемых органокатализаторов на основе
хиральных третичных аминов»**

**04.06.01 – «Химические науки»
02.00.03 – «Органическая химия»**

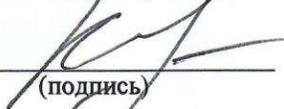
Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Исполнитель:
Тухватшин Ринат Шакирьянович



(подпись)

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



(подпись)

Заведующий лабораторией:
Злотин С. Г., д.х.н., профессор



(подпись)

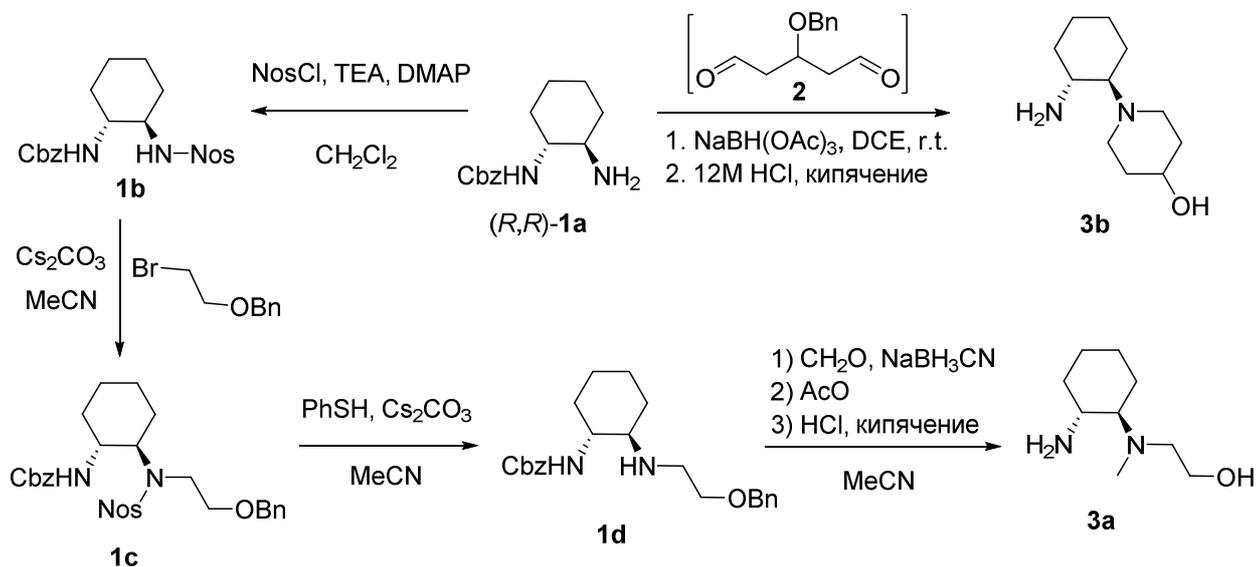


Москва 2018 г.

Известно, что органокатализаторы, содержащие в своём составе третичный атом азота, являются эффективными промоторами реакции Михаэля. Основным ядром данных соединений выступают, как правило, хиральные диамины или природные сложные хиральные молекулы. Фрагмент амида квадратной кислоты отвечает за водородное связывание с молекулой субстрата, что определяет высокие показатели энантиоселективности.

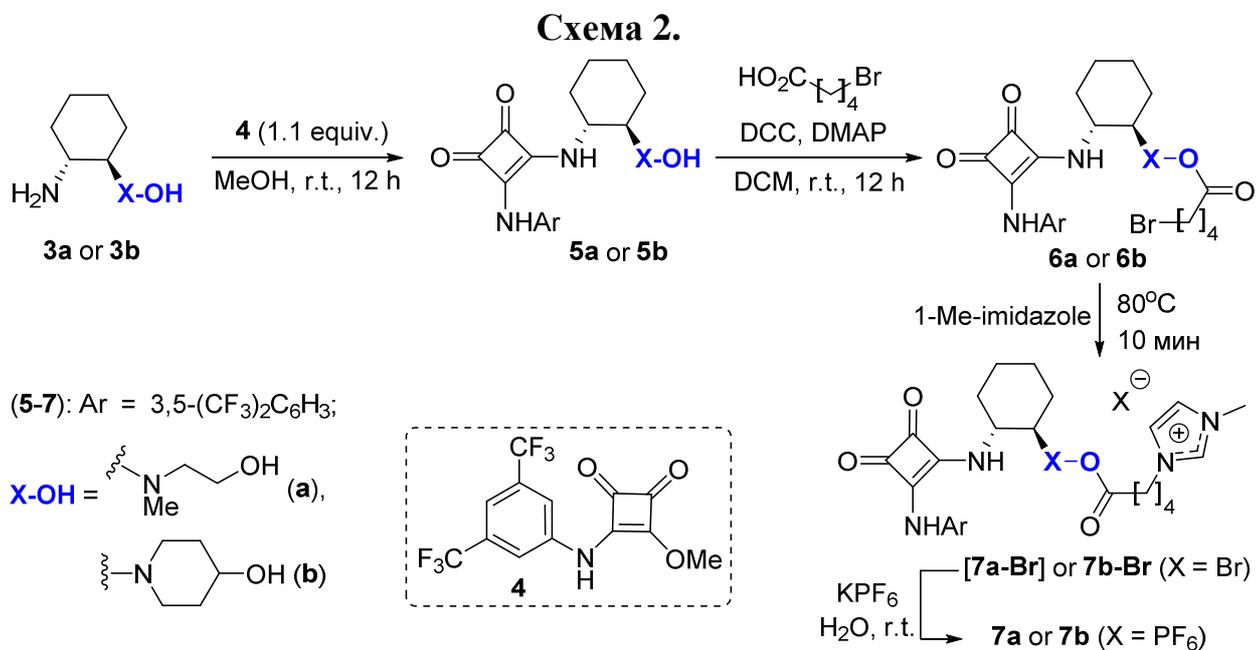
В качестве остова нашего катализатора мы выбрали моно Cbz-защищенный *R,R*- или *S,S*-1,2-диаминоциклогексан **1a**. Формирование N-каталитического центра было осуществлено следующими превращениями (Схема 1). В первом случае была введена активирующая Nos-группа с образованием продукта **1b**, алкилирование которого протекало исключительно селективно (продукта алкилирования второго атома азота не наблюдалось). Затем проводилась депротекция защитной группы **1c** посредством тиофенола и карбоната цезия в ацетонитриле. Завершался синтез восстановительным аминированием соединения **1d** и кипячением в соляной кислоте с образованием полупродукта **3a**. Во втором случае мы использовали защищенный диальдегид **2** для получения соединения **3b**.

Схема 1.



В несколько стадий были получены искомые органокатализаторы **7** (Схема 2). В результате взаимодействия полупродукты **3a** или **3b** с соединением **4** в метаноле образовывались производные амиды квадратной кислоты **5**, которые вступали в реакцию этерификации в присутствии **DCC/DMAP**. Бромэфиры **6** вводили в реакцию N-алкилирования с N-

метилимидазолом при нагревании. Таким образом, были получены катализаторы **7a-Br** и **7b-Br**, содержащие в своем составе анионы брома. Добавлением водного гексафторфосфата калия происходила замена аниона брома на анион гексафторфосфата с образованием второй пары катализаторов **7a** и **7b**.



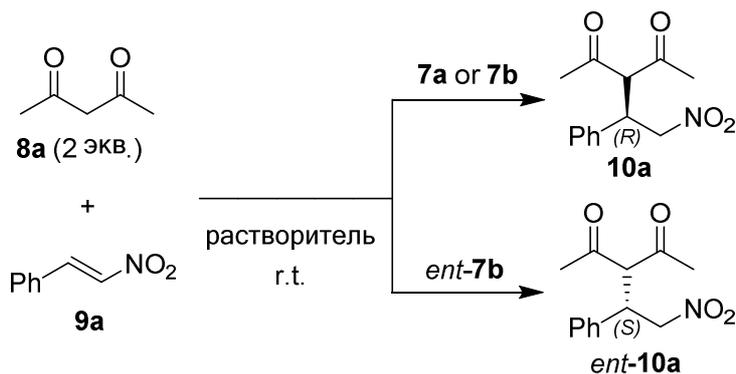
2. Влияние строения катализатора **7** и оптимизация условий проведения реакции Михаэля между α -нитроалкенами и СН-кислотами

Для тестирования наших катализаторов **7** была выбрана реакция между ацетилацетоном и β -нитростиролом (Таблица 1). При проведении реакции в толуоле выяснилось, что катализатор **7b** эффективнее, чем катализатор **7a** (90% против 71% *ee*). В различных органических растворителях, а также в чистом ацетилацетоне катализатор **7b** показал отличные результаты. Продукт **10a** образовывался с выходом 90-99% (№3-9) и энантиоселективностью 83-96% *ee* за 3 часа. Однако выяснилось, что в водной среде реакция протекает в 6 раз быстрее (30 минут). При этом показатель энантиомерного избытка возрастает до 98%. Следует отметить, что наряду с катализаторами **7**, реакцию также катализирует соединение **6b** (№13) с умеренными показателями выхода и энантиоселективности. Интересные результаты были получены для катализатора **7b-Br**: при сохраняющейся скорости реакции и выходе, продукт **10a** образуется в качестве рацемической смеси.

Для протекания реакции было определено оптимальное количество катализатора **7b** (10 моль.%), однако, при использовании 5 моль.%, 1 моль.%

и даже 0.1 моль.% реакция, хотя и протекала дольше, но показатели выхода и энантиоселективности оставались высокими(№17-19). Для проверки стереодивергенции был получен продукт *ent-10a* *S*-конфигурации с 97%*ee*.

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



| № | Катализатор | Растворитель | t, ч | Выход 10a (%) | <i>ee</i> 10a (%) |
|-----------|---------------|--------------------------------------|------------|----------------------|--------------------------|
| 1 | 7a | Toluene | 3 | 99 | 71 |
| 2 | 7b | Toluene | 3 | 99 | 90 |
| 3 | 7b | THF | 3 | 99 | 88 |
| 4 | 7b | CH ₂ Cl ₂ | 3 | 97 | 96 |
| 5 | 7b | CHCl ₃ | 3 | 98 | 90 |
| 6 | 7b | <i>i</i> PrOH | 3 | 99 | 85 |
| 7 | 7b | EtOAc | 3 | 90 | 90 |
| 8 | 7b | (CF ₃) ₂ CHOH | 3 | 97 | 83 |
| 9 | 7b | neat | 3 | 98 | 94 |
| 10 | 7b | brine | 0.5 | 98 | 90 |
| 11 | 7b | H₂O | 0.5 | 99 | 98 |
| 12 | 7a | H ₂ O | 0.5 | 65 | 60 |
| 13 | 6b | H ₂ O | 0.5 | 69 | 86 |
| 14 | 7b-Br | H ₂ O | 0.3 | 98 | 4 |
| 15 | 7b | H ₂ O (5 °C) | 0.5 | 90 | 87 |
| 16 | 7b | H ₂ O (50 экв.) | 0.5 | 99 | 92 |
| 17 | 7b | H ₂ O | 1 | 98 | 96 |
| 18 | 7b | H ₂ O | 5 | 96 | 94 |
| 19 | 7b | H ₂ O | 5 | 93 | 95 |
| 20 | <i>ent-7b</i> | H ₂ O | 0.5 | 99 | 97 (<i>ent-10a</i>) |

Абсолютная конфигурация соединения **10a** была определена по данным рентгеноструктурного анализа.

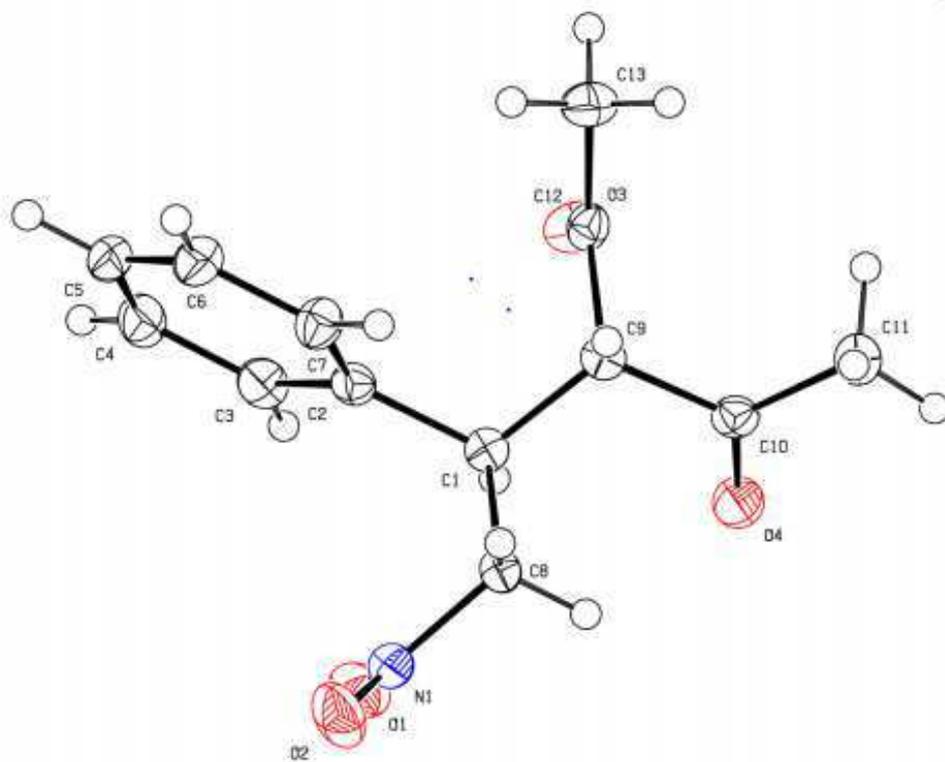


Рисунок 1. Структура **10a** по данным РСА.

В реакцию с ацетилацетоном вступали различные замещенные α -нитроалкены **9** в присутствии воды (100 экв.). Алифатические субстраты **10k-10n** взаимодействовали с ацетилацетоном с меньшей скоростью и различными показателями энантиоселективности (79-99% *ee*). Отдельно следует отметить, что в реакцию удалось ввести α -нитроалкены с ферроцинильным и цимантренильным заместителями (**10p** и **10q**). Следует отметить, что реакция масштабируется в граммовых количествах, для этого требуется большее время (5 против 0.5 часов). Диметилмалонат, малононитрил, а также СН-кислоты **8u-v** также реагировали с α -

нитроалкенами с умеренными показателями энантиоселективности, однако аддукты **10t** и **10v** стали исключениями из этого ряда (98% и 97% *ee*).

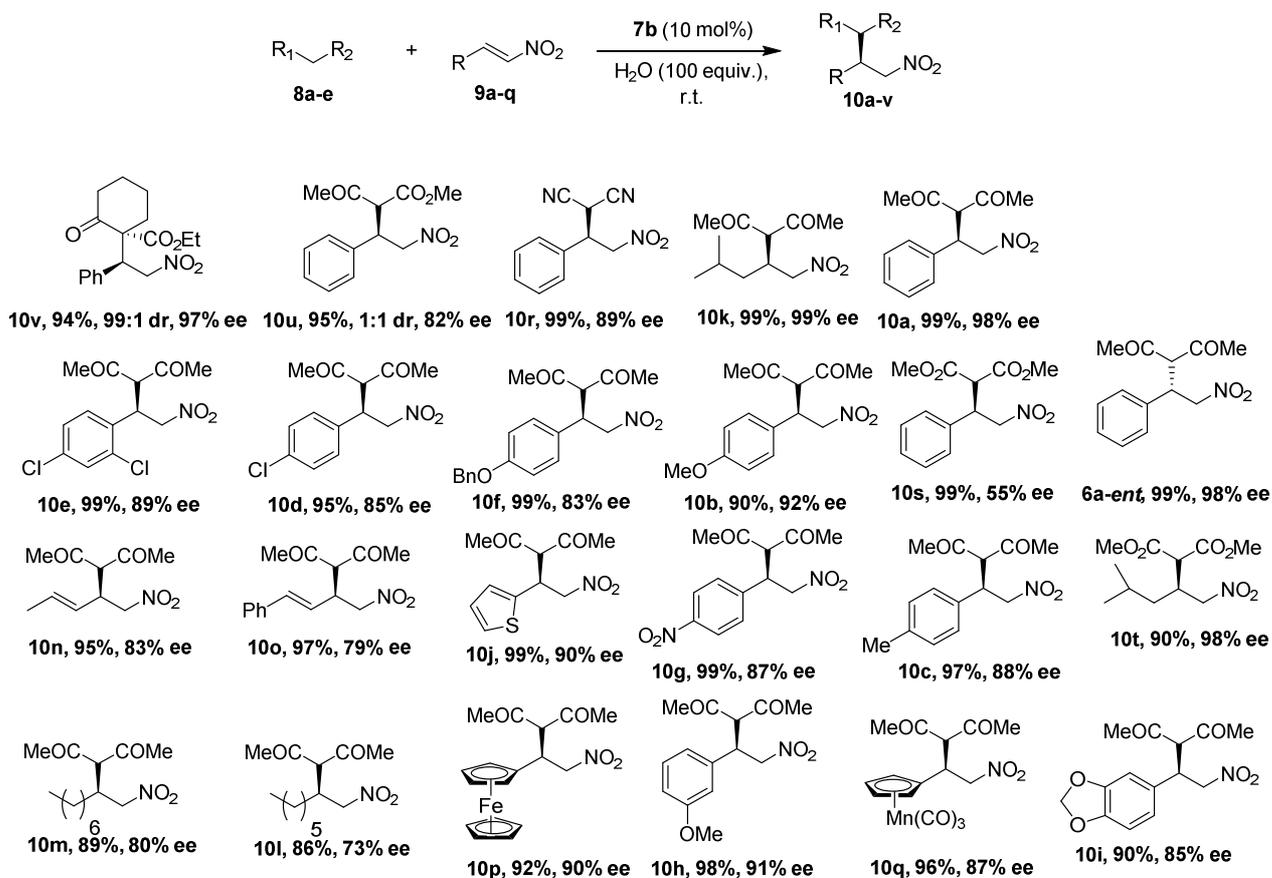


Рисунок 2. Полученные хиральные аддукты реакции Михаэля.

2.1 Изучение регенерация катализатора **7b** в реакции Михаэля 1,3-дикетонов с α -нитроадкенами.

Катализатор **7b** имеет крайне низкую растворимость в диэтиловом эфире, в отличие от продуктов реакции. Таким образом нам удалось провести 11 циклов реакции одной порцией катализатора (**Рисунок 3**). Продукты реакции экстрагировались диэтиловым эфиром после центрифугирования, что позволяло катализатору выпадать в осадок. Затем реагенты загружались снова. Следует отметить, что в реакцию вводились разные субстраты. К сожалению, катализатор в виде взвеси вымывался от цикла к циклу. Нам удалось зафиксировать потерю 20% катализатора после 11 циклов реакции. Несомненно, этот фактор объясняет снижение активности катализатора.

Для предотвращения личинга мы повторили эксперимент на модельной реакции между ацетилацетоном и β -нитростиролом. Для экстракции использовалась более гидрофобная система гексан/диэтиловый эфир (2/8).

Таким образом нам удалось провести более 30 циклов реакции одной порцией катализатора без значительного снижения конверсии и энантиоселективности (**Рисунок 4**). Масс-спектр высокого разрешения катализатора **7b** после регенерации был идентичен масс-спектру чистого катализатора. Можно сделать вывод, что катализатор не отравляется в процессе рециклизации. (добавить про выход и скорость в 1 и 30 цикле)

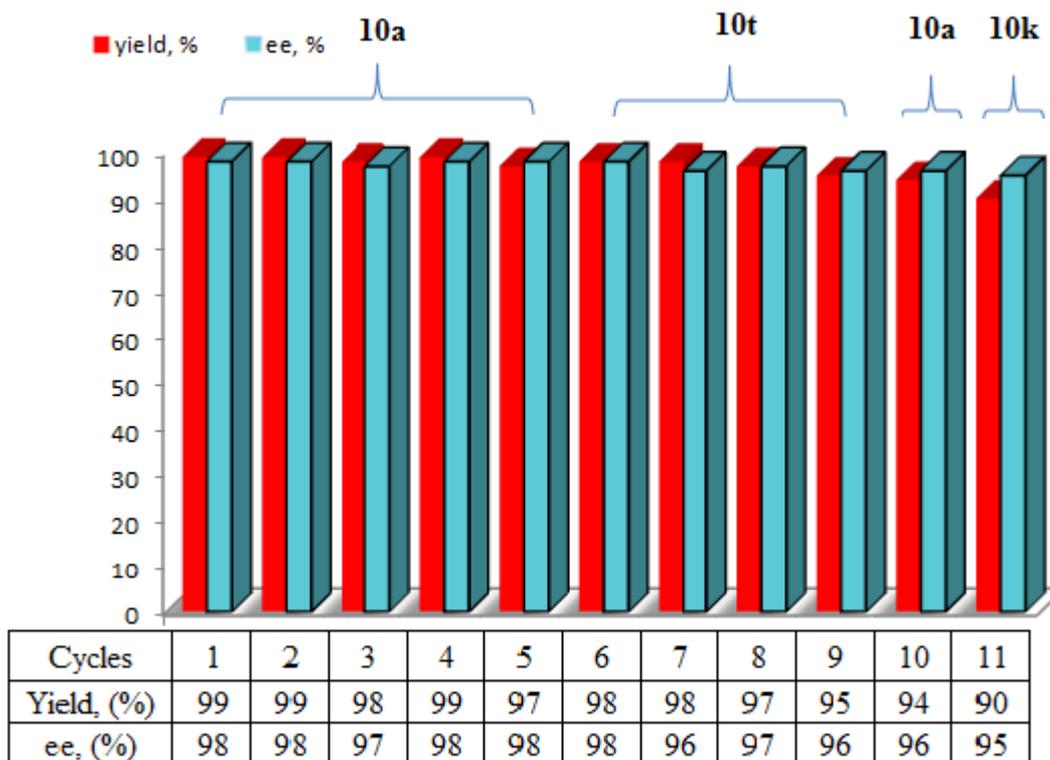


Рисунок 3. Рециклизация катализатора **7b** в реакции Михаэля с 3 субстратами.

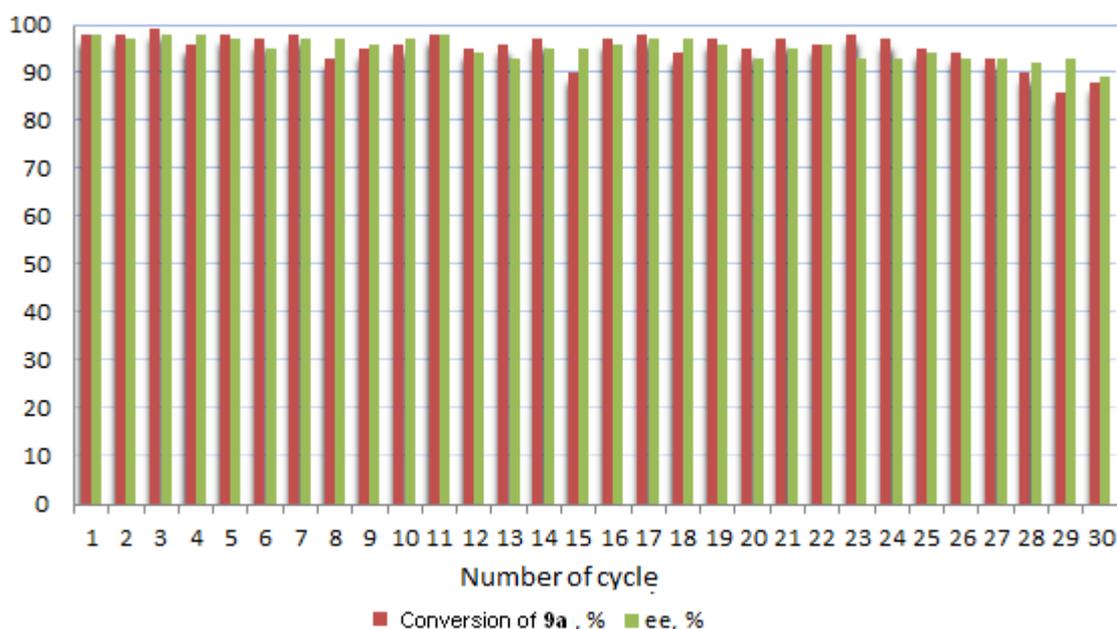


Рисунок 4. Рециклизация катализатора **7b** в модельной реакции Михаэля.

2.2 Влияние природы аниона на энантиоселективность.

Амфифильный катализатор **7b** содержит гидрофильный (третичный азот и имидазолиевый катион) и гидрофобный (ароматическое кольцо, фрагмент амида квадратной кислоты и гексафторфосфат анион) и вероятно может располагаться на границе между органической и водной фазами. Мы предполагаем, что здесь имеет место быть так называемый «гидрофобный карман», когда реакция протекает в полости катализатора из-за двойного кулоновского-гидрофобного эффекта. В случае водорастворимого катализатора **7b-Br** в модельной реакции образуется рацемат, что также может служить подтверждением нашей гипотезы.

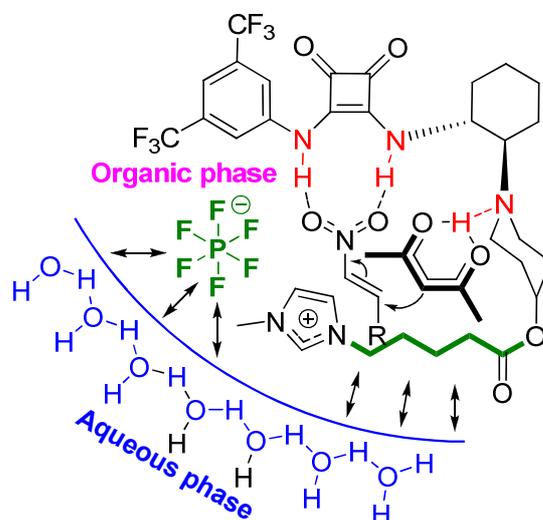


Рисунок 5. Предполагаемое переходное состояние для катализатора **7b**.

2.3 Практическое применение полученных продуктов.

Реакция Михаэля имеет большое значение для получения прекурсоров целого ряда лекарственных препаратов. Соединения **10** в несколько стадий могут быть трансформированы в хиральные β -аминокислоты, производные пиразола и изоксазола. Отдельно следует отметить **10s** и **10t**, которые являются прекурсорами таких медицинских препаратов как *R*-баклофен, *R*-фенибут и *S*-прегабалин.

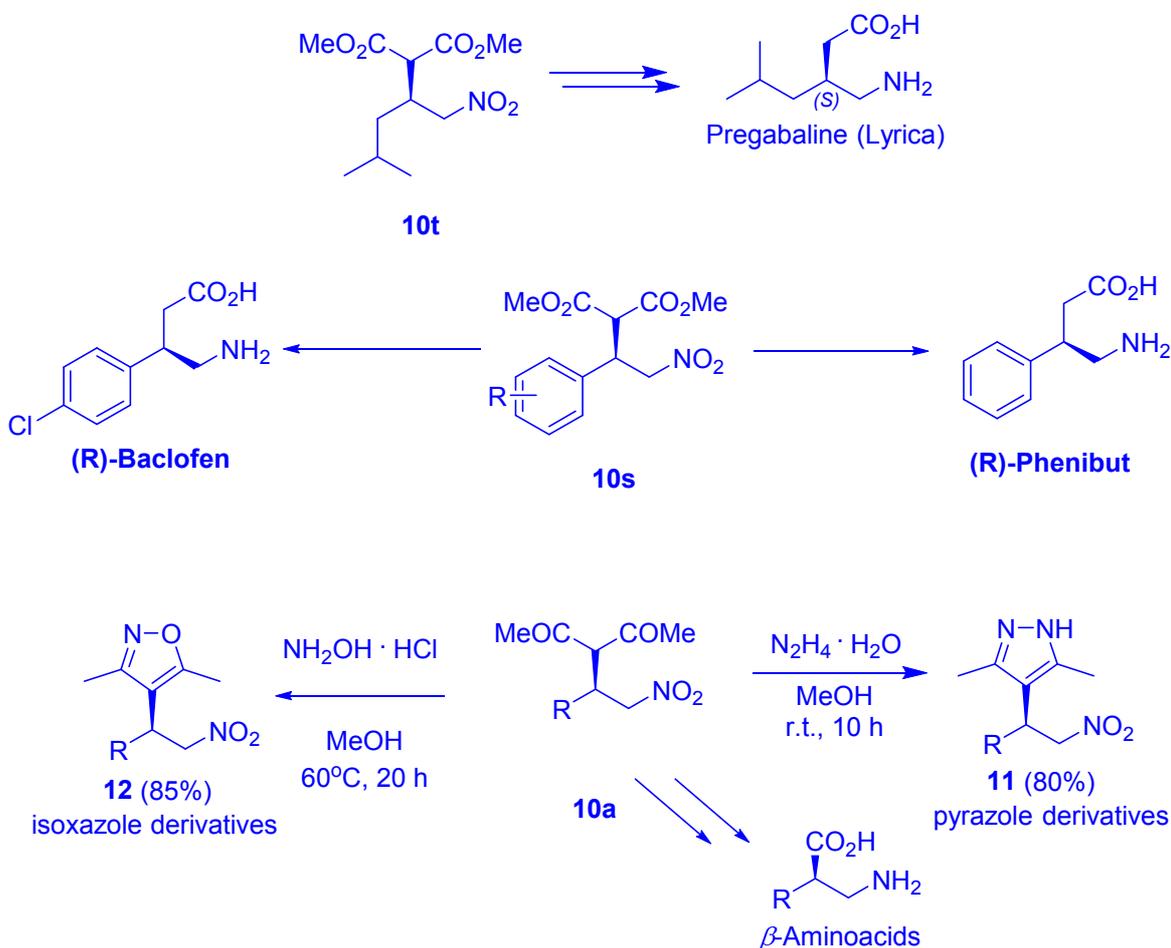


Рисунок 6. Аддукты асимметрической реакции Михаэля- ценные прекурсоры лекарственных препаратов.

3. Стереоселективный синтез тетрагидрохиолинов.

высокими выходами(87-99%) и показателями энантиомерной чистоты(92-99%). Отдельно следует отметить, что все соединения **14** получались в виде единственного диастереомера. Отдельное внимание следует уделить защитной группе на атоме азота соединения **13**. В этом случае играют роль два фактора. Защитная группа должна иметь достаточную электроноакцепторность для возможности протекания реакции. Вторым фактором – легкость депротекции PG. Субстрат со свободной аминогруппой, при использовании катализатора, содержащего вторичную аминогруппу, также вступает в реакцию Аза-Михаэль/Михаэля, но аддукт получается в виде смеси диастереомеров. В результате исследований выяснилось, что соединения **13**, защищенные Cbz и Boc-заместителями, не вступают в реакцию. Соединение **14a** содержит тозилную группу – не очень удобную для депротекции. Как оказалось, более подходящий для дальнейшей трансформации заместитель нозил((2-нитрофенил)сульфонил) удовлетворяет всем требованиям для протекания реакции.

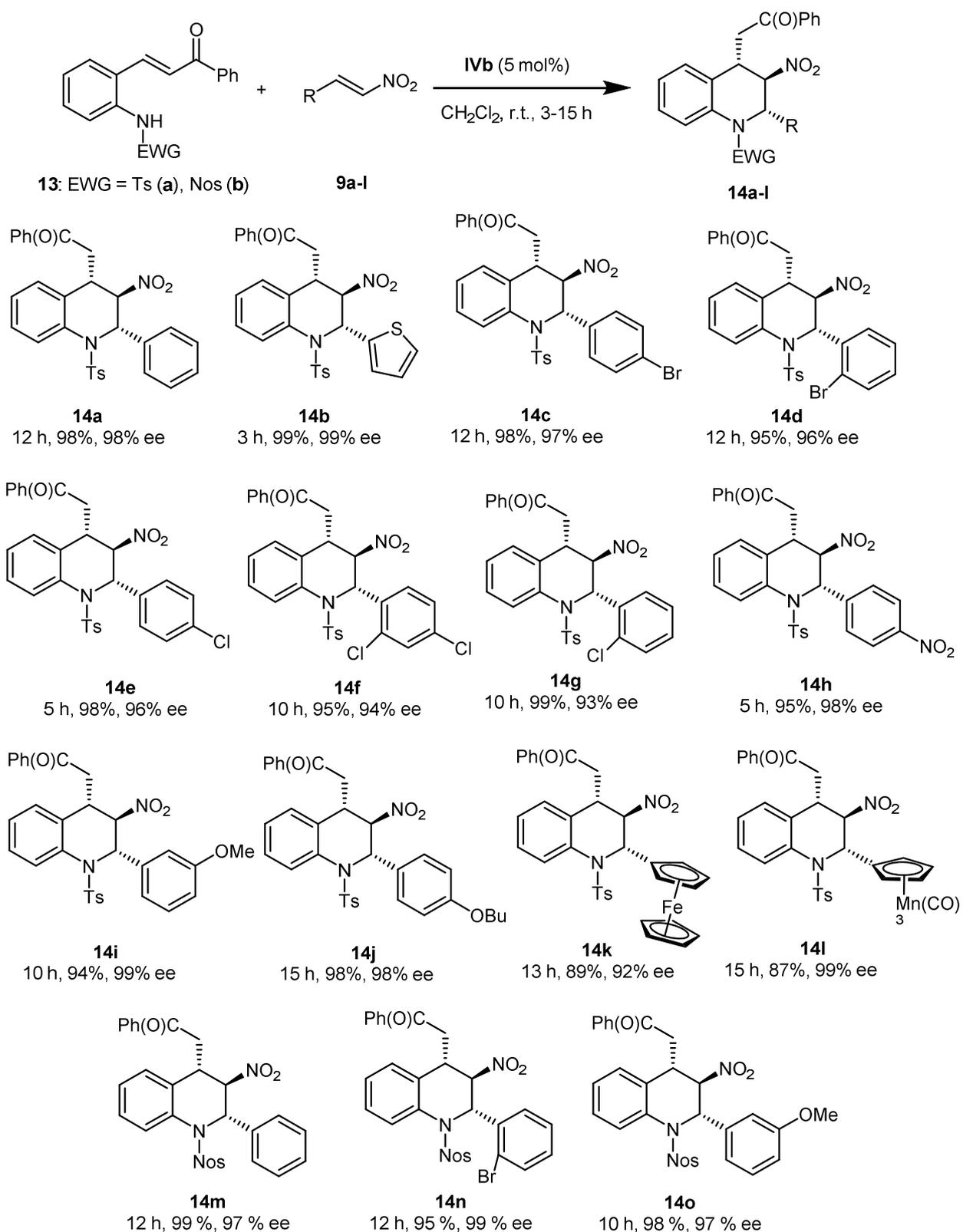


Рисунок 7. Полученные продукты асимметрической Аза-Михаэль/Михаэль реакции Халкона **13a-b** с α -нитроалкенами **2a-l**.

3.1 Изучение регенерация катализатора **7b** в асимметрической Аза-Михаэль/Михаэль реакции.

Создание регенерируемых форм катализаторов для проведения тандемных процессов является актуальной проблемой на сегодняшний день.

Для изучения рециклизации катализатора **7b** была выбрана модельная реакция между халконом **13a** и β -нитростиролом **9a**. Продукты экстрагировались эфирно-гексановой смесью после центрифугирования, и новые порции субстратов загружались в реактор. Таким образом удалось регенерировать катализатор из 20 циклов (**Рисунок 8**) реакции, что составляет приблизительно 230 часов его работы. Масс-спектры высокого разрешения **7b** до реакции и после – идентичны. Для оценки эффективности катализатора нами была измерена конверсия за 4 часа в первом (60%) и двадцатом (45%) цикле.

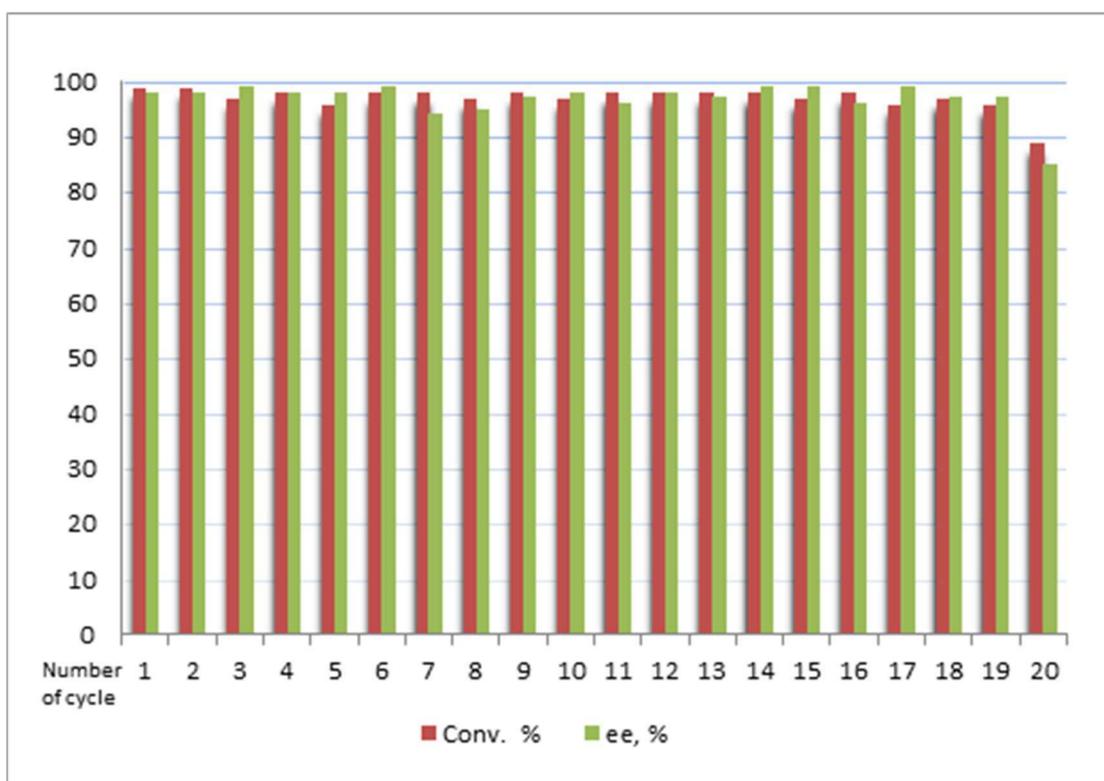


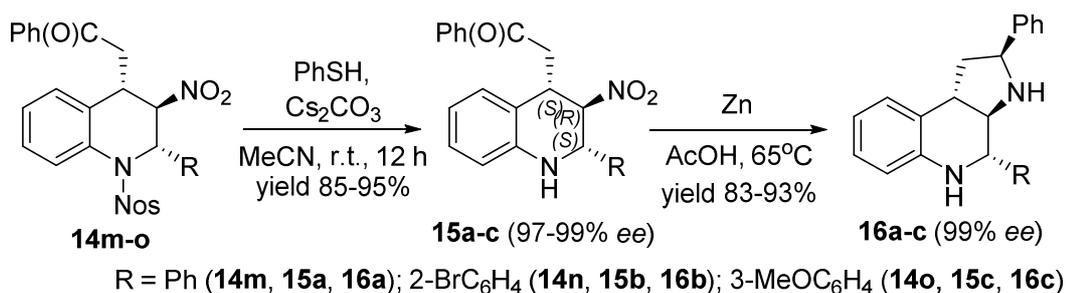
Рисунок 8. Рециклизация катализатора **7b** в модельной Аза-Михаэль/Михаэль реакции.

3.2 Синтетическая применимость продуктов замещенных тетрагидрохинолинов **14**.

Тетрагидрохинолиновые фрагменты входят в состав многих природных соединений, обладающих биологической активностью. Получение этих соединений в энантиомерно чистой форме довольно непростая задача.

Используя тиофенол с карбонатом цезия проводилась депротекция защитной группы (нозил) соединения **14m-o**, приводящая к образованию производных тетрагидрохинолинов **15a-c**. Следует отметить, что данные соединения содержат три стереоцентра. Для соединения **15a** был выполнен рентгеноструктурный анализ (**Рисунок 9**), с помощью которого удалось установить точную конфигурацию продукта единственного диастереомера (*2S,3R,4S*). Далее мы восстанавливали нитрогруппу цинком в уксусной кислоте. На последнем этапе происходила атака аминогруппы по карбонильному центру с образованием гетероцикла **16a-c**. Таким образом были получены соединения **16a-c** энантиомерно чистого соединения с четырьмя стереоцентрами.

Схема 3.



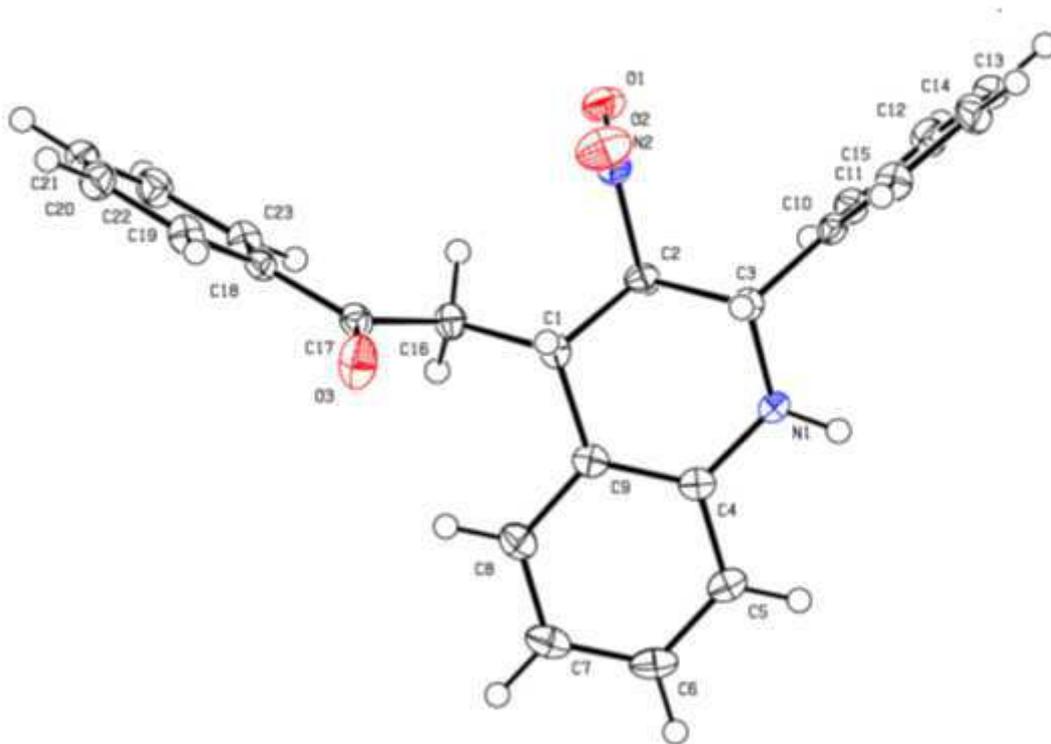


Рисунок 9. Структура 15а по данным РСА.

Выводы:

- 1) Получены иммобилизованные хиральные катализаторы, содержащие фрагмент амида квадратной кислоты, третичный атом азота и ионные фрагменты.
- 2) Изучено влияние воды в переходном состоянии реакции.
- 3) Продемонстрирована стабильность данного катализатора при его многократном использовании на протяжении 30 циклов реакции.
- 4) Получены аддукты реакции нитроалкенов с 1,3-дикарбонильными соединениями и продемонстрировано их синтетическое применение.
- 5) Получены производные тетрагидрохинолинов, содержащих три и четыре стереоцентра в энантиомерно и диастереомерно чистых формах.

Основные результаты работы изложены в следующих статьях и тезисах:

1. Tukhvatshin R. S. Tertiary amine-derived ionic liquid-supported squaramide as a recyclable organocatalyst for noncovalent “On Water” catalysis / Tukhvatshin R. S., Kucherenko A. S., Nelyubina Y. V., Zlotin S. G. // ACS Catalysis – 2017. – V. 7 – I. 4 – P. 2981–2989.
2. Tukhvatshin R. S. Stereoselective synthesis of tetrahydroquinolines via asymmetric domino reaction catalyzed by recyclable ionic-liquid-supported bifunctional tertiary amine / Tukhvatshin R. S., Kucherenko A. S., Nelyubina Y. V., Zlotin S. G. // DOI 10.1002/ejoc.201801423
3. Тухватшин Р. Ш. Хиральная ионная жидкость на основе амида квадратной кислоты и (1R,2R)-диаминоциклогексана—эффективный регенерируемый органокатализатор асимметрических реакций в воде / Р.Ш. Тухватшин, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // Сборник тезисов докладов кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016», Санкт-Петербург – 2016. – С. 225.
4. Тухватшин Р. Ш. Производные аминов квадратной кислоты и хиральных диаминов — перспективные регенерируемые органокатализаторы асимметрических реакций в воде / Р.Ш. Тухватшин, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // Сборник тезисов докладов VII Молодёжной конференции ИОХ РАН, Москва, – 2017. – С. 37.
5. Тухватшин Р. Ш. Хиральные амины – регенерируемые органокатализаторы для асимметрических реакций в воде / Р.Ш. Тухватшин, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // Сборник тезисов докладов XX Молодёжной школы конференции по органической химии «Пчёлка», Казань, – 2017. С. – 68.
6. Тухватшин Р. Ш. Хиральный C1-симметричный третичный амин, содержащий фрагмент квадратной кислоты – эффективный органиккатализатор реакции михаэля / Р.Ш. Тухватшин, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // Сборник тезисов докладов V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии, Владикавказ, – 2018. С. – 486.