

Герасимчук Василий Валерьевич

Кандидатская диссертация по теме «Новые подходы к созданию устойчивых рециклизуемых аминокатализаторов асимметрических альдольных реакций на основе амидов α -аминокислот, модифицированных ионными группами»

02.00.03

Химические науки

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

Предполагаемая дата защиты диссертации: 24 октября 2017 года

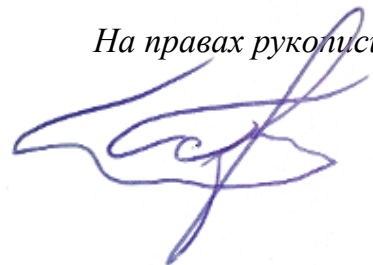
Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>:
08 августа 2017 года

Дата приема к защите 11 августа 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru 14 августа 2017 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



**ГЕРАСИМЧУК
Василий Валерьевич**

**Новые подходы к созданию устойчивых рециклизуемых аминокатализаторов
асимметрических альдольных реакций на основе α -аминокислот,
модифицированных ионными группами**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2017

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

Научный руководитель:

Злотин Сергей Григорьевич

Доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией тонкого
органического синтеза №11
ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Официальные оппоненты:

Гаврилов Константин Николаевич

Доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой химии
РГУ им. С.А. Есенина

Перекалин Дмитрий Сергеевич

Доктор химических наук,
старший научный сотрудник ИНЭОС
им. А.Н. Несмеянова РАН

Ведущая организация:

Российский химико-технологический
университет имени Д.И. Менделеева

Защита диссертации состоится «24» октября 2017 г. в 12:30 час. на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу:
119991 Москва, Ленинский проспект, 47.


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

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу:
119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ
РАН.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 002.222.01,
доктор химических наук

 А. Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Асимметрическая альдольная реакция встречается в природе и является одним из важнейших синтетических инструментов для образования связи углерод-углерод в органических соединениях и энантиоселективного синтеза биологически активных молекул. В последнее десятилетие были разработаны эффективные, не содержащие металла, катализаторы этой реакции, на основе амидов природных α -аминокислот. При этом строение продуктов зависит от структуры катализатора. Так, в присутствии амидов вторичных α -аминокислот (обычно, пролина) образуются *анти*-альдоли, в то время как реакции, катализируемые амидами первичных аминокислот, преимущественно приводят к альдолям *син*-строения. Оба типа катализаторов полезны для получения аналогов природных соединений (углеводов, стероидов и др.) и синтетических биоактивных веществ. Однако, для практической реализации полученных результатов в промышленных процессах получения энантимерно чистых лекарств необходимы «гетерогенные» формы катализаторов, которые можно регенерировать и использовать многократно. В последние годы были созданы (в том числе в нашей лаборатории) устойчивые гибридные формы амидов пролина, содержащие полимеры или ионные группы (фрагменты ионных жидкостей). Такая модификация значительно уменьшает растворимость катализатора в реакционной среде и делает возможной его рециклицию (более 25 циклов). Однако гибридизация пролинамидных катализаторов в ряде случаев может приводить к уменьшению их активности и энантиоселективности каталитических реакций (например, реакций с участием простейшего кетона – ацетона). Более проблематичной оказалась «гетерогенизация» амидов первичных аминокислот: ионные гибриды такого типа теряли активность уже после первой регенерации. Причины наблюдаемой дезактивации были неизвестны. Следует отметить, что в ферментативных альдольных реакциях (синтез углеводов из фосфатов глицеринового альдегида и дигидроксиацетона), катализируемых природными альдолазами, активность ферментов, содержащих в составе белков ключевые для катализа структурные фрагменты первичных аминокислот, сохраняется в тысячах каталитических циклов. Создание устойчивых аналогов природных ферментов, в том числе способных

катализировать асимметрические реакции в наиболее экологичной водной среде, является актуальной научной и практической задачей.

Цели работы

1. Разработка эффективных органокатализаторов асимметрических альдольных реакций в ряду производных пролинамида, модифицированных ионными группами, имеющих большую активность (в том числе, в водной среде) и более широкую область применения, чем известные органокатализаторы.
2. Установление причин дезактивации гибридов амидов первичных α -аминокислот и ионных жидкостей (ИЖ), в асимметрических *син*-альдольных реакциях и разработка на основе полученных данных новых, более устойчивых, катализаторов этого типа.

Научная новизна

1. Идентификация побочной *O-N* миграции ацильной спейсерной группы в катализаторе *син*-альдольных реакций на основе амида треонина, как одной из причин его дезактивации.
2. Синтез новых гибридов амидов валина / треонина и ионных жидкостей, отличающихся большей устойчивостью и способностью к рециклизации в асимметрических *син*-альдольных реакциях.
3. Разработка гибридного пролинамидного катализатора, позволяющего энантиоселективно получать линейные *бис*-альдоли, которые в присутствии известных органокатализаторов образуются лишь в следовых количествах.
4. Реализация первого одностадийного каталитического синтеза *син*-изомеров γ -лактонов в результате каскадной последовательности асимметрической *син*-альдольной реакции и лактонизации.

Практическая ценность работы

Найденные закономерности структура – свойства и разработанные гибридные катализаторы полезны для создания новых эффективных и устойчивых каталитических систем, которые могут найти применение в промышленных

технологиях получения аналогов природных соединений и энантиомерно чистых биологически активных веществ.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в признанных международных системах цитирования и 4 тезиса докладов на научных конференциях, в числе которых XVII Молодежная школа-конференция по органической химии (Москва, 2015), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016) и VII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2017).

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 98 страницах печатного текста и состоит из введения, трех частей (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов и списка использованной литературы и включает 20 рисунков, 19 схем, 14 таблиц, 143 библиографические ссылки.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез модифицированного ИЖ амида (S)-пролина и изучение его каталитических свойств в асимметрических альдольных реакциях в водной среде

Известно, что активными катализаторами асимметрических альдольных реакций являются амиды пролина. Среди них амиды пролина с хиральными β -аминоспиртами, обеспечивают наиболее высокий уровень стереоиндукции каталитической реакции, в том числе в водной среде. Однако известные рециклизуемые катализаторы этого типа имеют недостатки. Так, опубликованный ранее¹ гибридный катализатор **1**, модифицированный фрагментом ИЖ, заметно теряет активность (уменьшение конверсии) уже после третьей регенерации. Поскольку спектральные характеристики выделенного из реакционной массы катализатора **1** остаются при этом неизменными,

¹ D. E. Siyutkin, A.S. Kucherenko, S.G. Zlotin, *Tetrahedron*, 513-518, (2010)

наиболее вероятной причиной дезактивации является его «вымывание» в органический раствор при экстракции (Et₂O) из водной реакционной массы продукта, вызванное высокой липофильностью молекулы, содержащей два ароматических кольца. Мы предположили, что большей устойчивостью будет обладать близкий по структуре амфифильный катализатор **2**, содержащий связанную с катионом имидазолия гидрофильную карбоксильную группу, которая должна как якорь удерживать катализатор в водной среде (Схема 1).

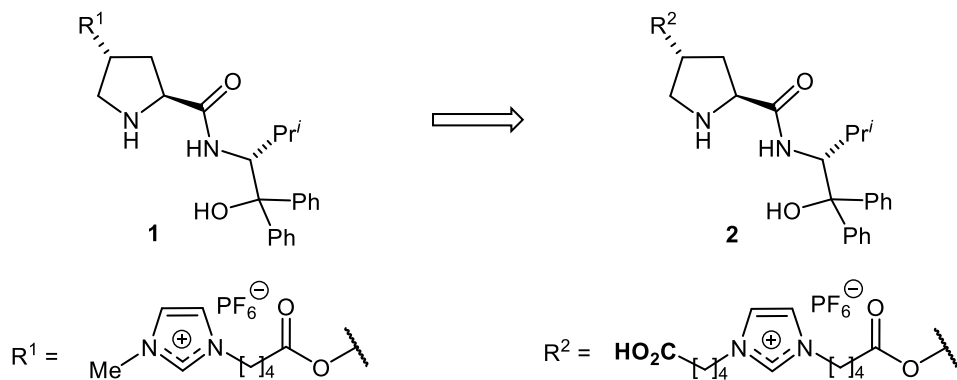


Схема 1. Стратегия синтеза катализатора **2**.

Чтобы проверить это предположение, мы синтезировали новый катализатор **2** по схеме, включающей *N*-алкилирование 1-[(1-бензилоксикарбонил)бут-4-ил]имидазола **4** производным гидроксипролина **3**, замену аниона Br⁻ на анион PF₆⁻ и каталитическое гидрирование (депротекцию) соединения **5** (Схема 2).

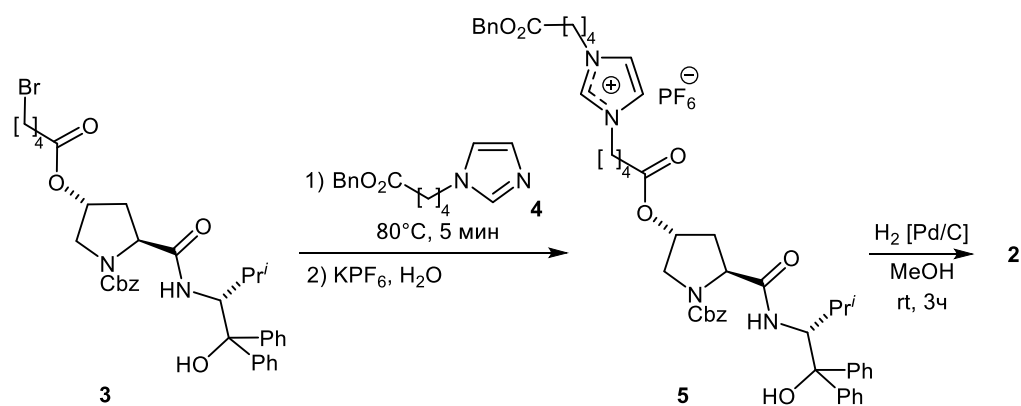
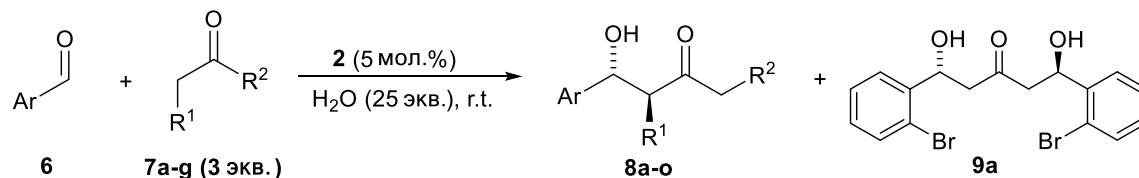


Схема 2. Синтез катализатора **2**.

Оказалось, что полученный амид **2** эффективно катализирует асимметрические альдольные реакции между ароматическими альдегидами **6** и кетонами **7** в водной

среде при загрузке катализатора 5 мол.% (Табл. 1). Во всех случаях соответствующие альдоли **8a-o** были получены с выходами от умеренных до высоких и высокой энантио- и диастереомерной чистотой (основным являлся *анти*-диастереомер альдоля).

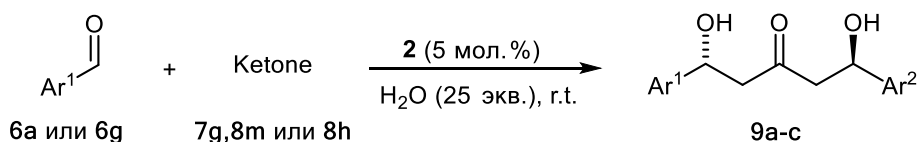
Таблица 1. Катализируемые пролинамидом **2** альдольные реакции кетонов **7a-g** с ароматическими альдегидами **6** в водной среде.



№	Ar	R ¹ , R ²	τ, час	8, 9a		
				Выход, %	dr (<i>анти</i> / <i>син</i>)	ee (<i>анти</i>), %
1	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	-(CH ₂) ₄ - (7a)	4	99 (8a)	96/4	92
2	3-PhOC ₆ H ₄ (6b)	-(CH ₂) ₄ - (7a)	24	47 (8b)	96/4	95
3	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	-CH ₂ -CH(Me)- (CH ₂) ₂ - (7b)	24	99 (8c)	96/4	90
4	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	-CH ₂ -O-CH ₂ - (7c)	24	86 (8d)	92/8	94
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	H, <i>n</i> -пропил (7d)	24	73 (8e)	-	94
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	H, <i>n</i> -гексил (7e)	24	92 (8f)	-	92
7	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	H, -CH ₂ -циклопропил (7f)	48	16 (8g)	-	>99
8	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	H, CH ₃ (7g)	24	93 (8h)	-	91
9	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	H, CH ₃ (7g)	24	60 (8h)	-	91
10	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	H, CH ₃ (7g)	24	40 (8h)	-	95
11	2-NO ₂ C ₆ H ₄ (6c)	H, CH ₃ (7g)	24	96 (8i)	-	98
12	2-FC ₆ H ₄ (6d)	H, CH ₃ (7g)	24	93 (8j)	-	87
13	2-Pyridyl (6e)	H, CH ₃ (7g)	24	80 (8k)	-	92
14	4-BrC ₆ H ₄ (6f)	H, CH ₃ (7g)	24	85 (8l)	-	81
15	2-BrC ₆ H ₄ (6g)	H, CH ₃ (7g)	24	97 (8m + 9a)	-	91
16	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	CH ₃ , H (7h)	24	95 (8n)	80/20	97
17	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (6a)	<i>i</i> -пропил, H (7i)	24	68 (8o)	82/18	91

Более того, в реакции альдегида **6g** с ацетоном **7g**, помимо ожидаемого альдоля **8m**, был выделен линейный *бис*-альдоль **9a**, что свидетельствует о возросшей активности пролинамида **2** в сравнении с его аналогом **1**, в присутствии которого *бис*-альдоли не образовывались. Оптимизировав мольное соотношение **7/6** нам удалось синтезировать соответствующие *бис*-альдоли **9a-c** с приемлемыми выходами и отличной энантиоселективностью (Табл. 2). Строение соединения **9a** однозначно доказано методом РСА (Рис. 1). *Бис*-альдоли ранее образовывались в органокаталитических реакциях лишь в следовых количествах и никогда – в водной среде.

Таблица 2. Катализируемый пролинамидом **2** асимметрический синтез *бис*-альдолей **9a-c** из кетонов **7g,8m,8h** и альдегидов **6a,g** в водной среде.



№	6	7,8	7/6 (мол.)	τ, час	Ar¹, Ar²	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	6g	7g	1:2	24	2-BrC ₆ H ₄ , 2-BrC ₆ H ₄ (9a)	29	> 99
2	6g	7g	1:1	48	2-BrC ₆ H ₄ , 2-BrC ₆ H ₄ (9a)	34	> 99
3	6g	7g	1:0.5	48	2-BrC ₆ H ₄ , 2-BrC ₆ H ₄ (9a)	41	> 99
4	6g	7g	1:0.33	60	2-BrC ₆ H ₄ , 2-BrC ₆ H ₄ (9a)	58	> 99
5	6a	7g	1:0.33	60	4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (9b)	49	> 99
6	6g	8m	1:0.33	60	2-BrC ₆ H ₄ , 2-BrC ₆ H ₄ (9a)	51 ^[d]	> 99 ^[d]
7	6g	8h	1:0.33	60	2-BrC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (9c)	55	84

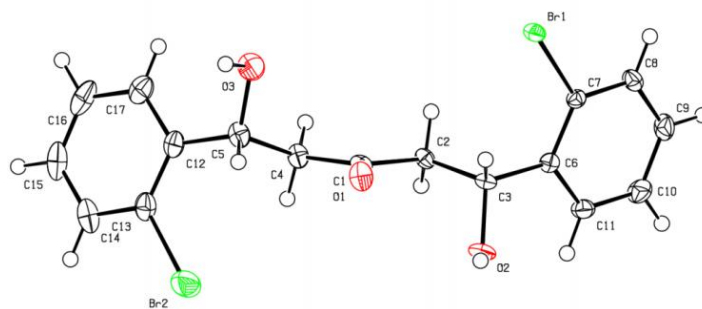


Рисунок 1. Структура **9a** по данным РСА.

Каталитическая система карбоксилированный пролинамид **2** – вода полностью сохраняет каталитические свойства после экстракции продуктов диэтиловым эфиром и может быть многократно (не менее 10 раз) использована в реакции между 4-нитробензальдегидом **6a** и ацетоном **7g**.

Таблица 3. Рециклизация катализатора **2** в асимметрической альдольной реакции ацетона **7g** с 4-нитробензальдегидом **6a** в водной среде.

O=Cc1ccc([N+](=O)[O-])cc1 (**6a**) + CC(=O)C (**7g**, 3 экв.) $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O (25 экв.), r.t.}]{\text{2 (5 мол. \%)}}$ CC(=O)C(O)Cc1ccc([N+](=O)[O-])cc1 (**8h**)

№	τ, час	Конв., % ^a	ee (8h), %
1	24	93 (85)	91 (40)
2	24	96 (82)	91 (40)
3	24	99 (64)	92 (39)
4	24	96	92
5	24	96	94
6	24	98	93
7	24	96	94
8	24	97	93
9	24	90	93
10	30	93	94

^a В скобках указаны значения для катализатора **1**

Инкорпорированная в структуру катализатора **2** карбоксигруппа играет важную роль. Так, в аналогичной реакции между **6a** и **7g**, катализируемой бимолекулярными системами «**1** + кислотный активатор» (уксусная или стеариновая кислоты), продукт (**8h**) образовывался с высоким выходом, но значительно меньшей энантиоселективностью (40-50% *ee*), чем при катализе гибридом **2** (до 94% *ee*). По-видимому, включенная в состав катализатора карбоксигруппа, действуя как манипулятор, «переносит» с помощью водородной связи молекулы ацетона из водного раствора на границу раздела органической водной фаз, где располагаются активные центры амфифильного катализатора (пирролидиновые циклы) и альдегид. Удачное пространственное расположение реагентов и катализатора ускоряет процесс образования ключевых енаминных интермедиатов и обеспечивает высокую энантиоселективность каталитической реакции.

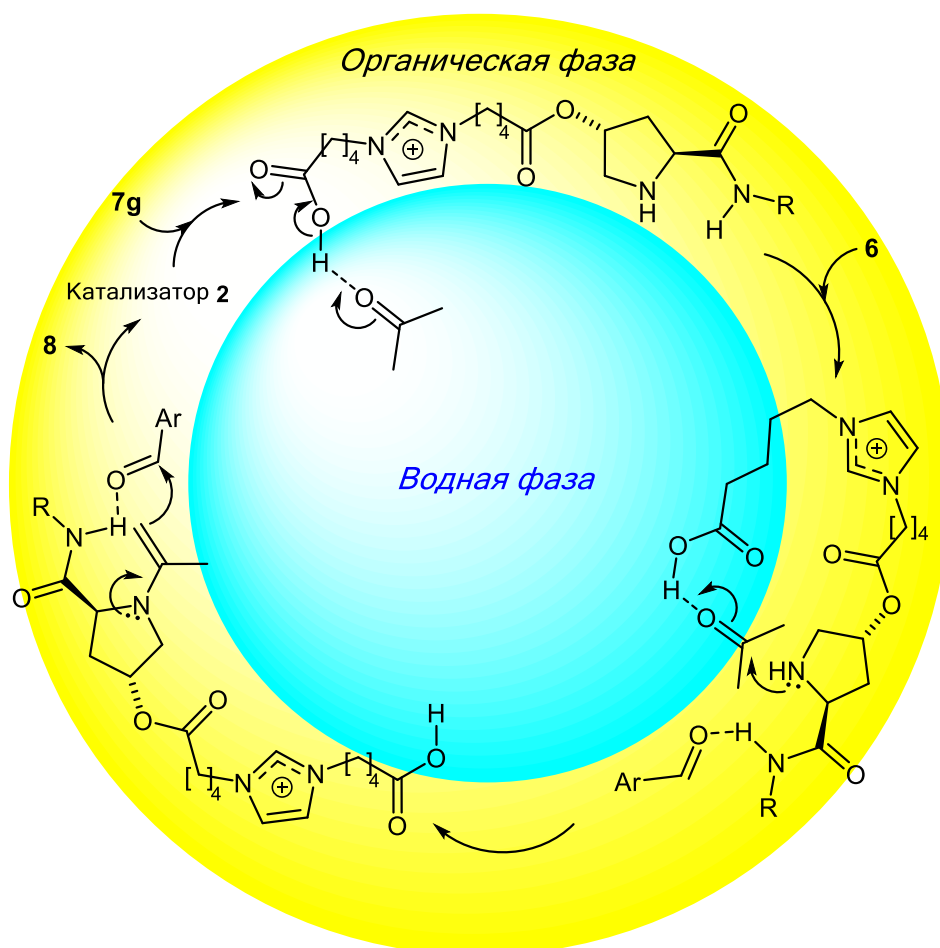


Схема 3. Предполагаемый механизм каталитического действия гибрида 2.

2. Изучение путей дезактивации гибридных амидов первичных α -аминокислот и ИЖ и создание на основе полученных данных более устойчивых органокализаторов асимметрических *син*-альдольных реакций

В отличие от производных пролина, производные первичных α -аминокислот могут, как и их прототипы – альдозазы, направлять катализируемые ими альдольные реакции по пути, приводящему к образованию *син*-альдолей. Однако, полученные до нашей работы немногочисленные иммобилизованные катализаторы этого типа (2 примера) почему-то теряли активность уже после первой регенерации. Мы решили выяснить причину этой дезактивации и выбрали в качестве объекта исследования полученный ранее в нашей лаборатории амид треонина **10**, содержащий структурные фрагменты α,α -дифенилвалинола и катиона *N*-метилимидазолия (Рис. 2). Первый из них обеспечивал образование многоцентровой системы стереодифференцирующих

водородных связей в переходном состоянии каталитической реакции, способствующих повышению ее энантиоселективности, а второй – играл роль ионного «якоря», удерживающего катализатор в реакционной среде при экстракции продукта.

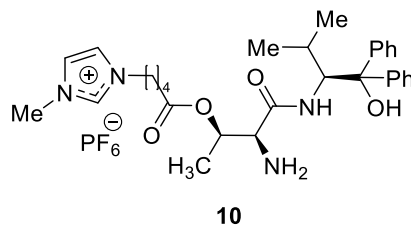


Рисунок 2. Амид треонина **10**, содержащий структурные фрагменты α,α -дифенилвалинола и катиона имидазолия.

Мы изучили методом ЯМР-спектроскопии свежеприготовленный образец катализатора **1** и полностью дезактивированный образец того же катализатора, который был трижды введен в асимметрическую альдольную реакцию гидроксиацетона с 4-нитробензальдегидом (продолжительность каждого цикла составляла 24 ч). К нашему удивлению, рутинные спектры ^1H ЯМР этих образцов были практически идентичны. Однако более детальное изучение с использованием двумерных методик ЯМР-спектроскопии ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HSQC выявило существенные различия между образцами. Так, в ^1H - ^{13}C HMBC спектре образца отработавшего катализатора мы не наблюдали константы $^3J_{\text{H}_2-^{13}\text{C}_1}$, характерной для «свежего» образца катализатора (Схема 4), но была обнаружена константа $^3J_{\text{H}_3-^{13}\text{C}_1}$, которой в спектре соединения **10** быть не может. Также, в дополнение к ожидаемому взаимодействию амидного протона при $\delta = 7.47$ м.д. с углеродом C_4 , было выявлено взаимодействие нового амидного сигнала при $\delta = 7.95$ м.д. с углеродом C_1 . Более того, согласно данным ^1H - ^{13}C HSQC одновременно с отсутствием сигнала первичной аминогруппы было обнаружено два сигнала, соответствующих двум гидроксилам. Полученные данные строго доказывают, что в ходе каталитической реакции исходный катализатор **10** практически нацело превратился в каталитически неактивное изомерное соединение **11** в результате O - N миграции ацильной спейсерной группы, блокирующей ключевую для катализа первичную аминогруппу катализатора (Схема 4). Более того, оказалось, что эта нежелательная побочная реакция протекает за 72 часа даже в отсутствие реагентов.

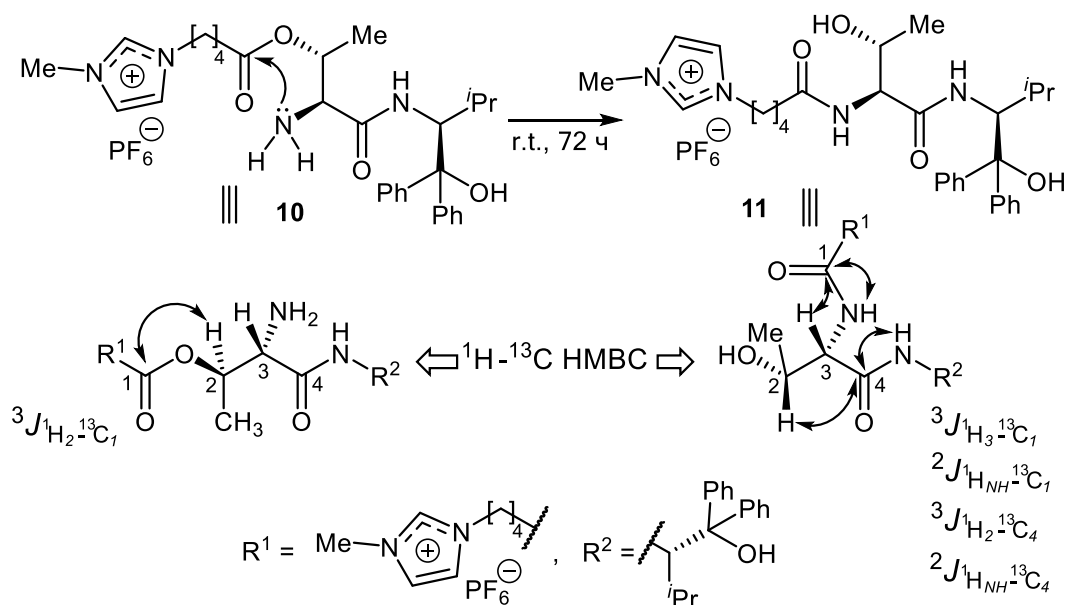


Схема 4. Побочная *O-N* миграция ацильной группы катализатора **10**, приводящая к дезактивации каталитического центра.

Мы предположили, что уменьшить скорость внутримолекулярной *O-N* миграции может позволить введение в состав катализатора фрагмента кислоты Бренстеда, уменьшающего нуклеофильность первичной аминогруппы, или перенесение сложноэфирной функции в более удаленное от аминогруппы положение молекулы катализатора.

2.1. Гибрид (S)-треонина, (S)- α,α -дифенилвалинола и ионной жидкости.

Для того, чтобы проверить первое предположение, мы синтезировали аналог **17** катализатора **10**, содержащий карбоксильную группу, связанную с катионом имидазолия с помощью алкильного спейсера. Схема синтеза включала амидирование Cbz-защищенного (S)-треонина (**12**) α,α -дифенилвалинолом (**13**) и этерификацию амида **14** 5-бромпентановой кислотой в присутствии DCC/DMAP (Схема 5). Бромэфир **15** вводили далее в реакцию *N*-алкилирования с 1-[(1-бензилоксикарбонил)бут-4-ил]имидазолом (**4**) и превращали образующийся бромид, без выделения и очистки, в гексафторфосфат **16**. Каталитическое гидрирование (депротекция) соединения **16** над Pd/C привело к целевому продукту **17**.

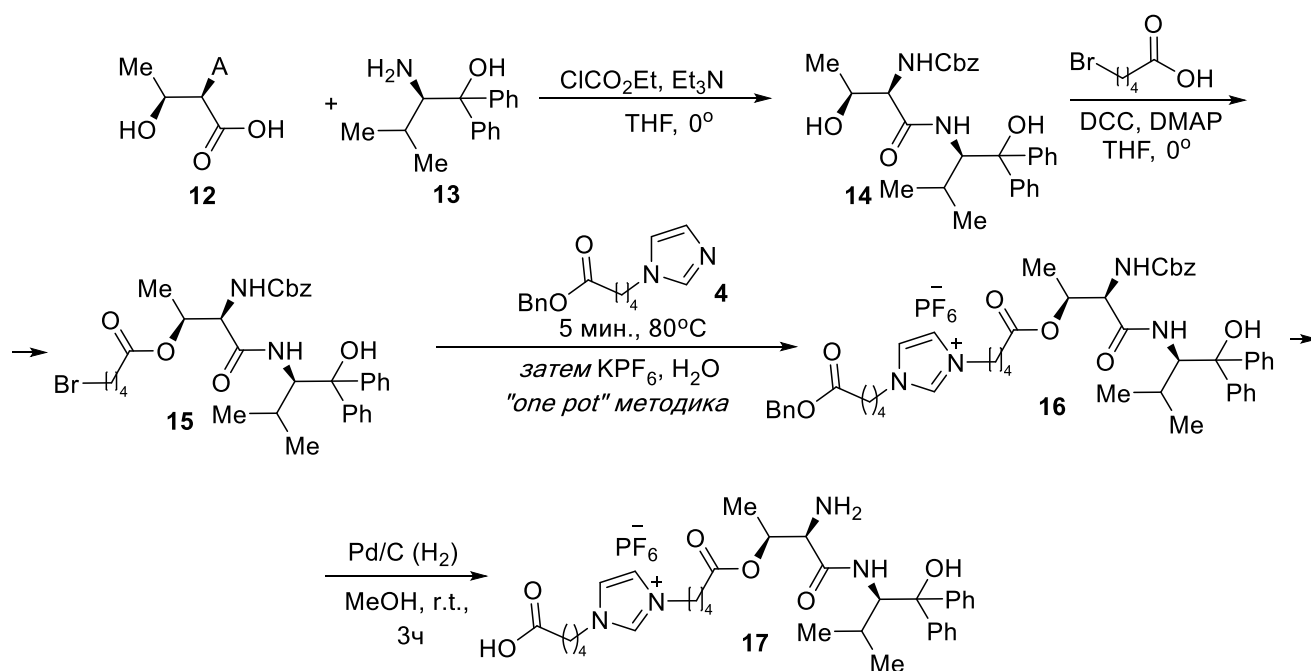
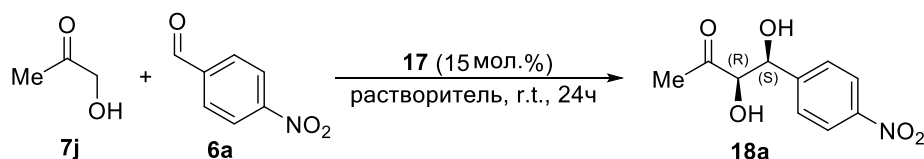


Схема 5. Синтез катализатора 17.

Сначала, с целью оптимизации условий, мы изучили каталитические свойства соединения 17 в реакции гидроксиацетона (7j) с 4-нитробензальдегидом (6a), приводящей к *син*-альдолю 18a, в различных растворителях (Табл. 4). Реакции проводили в присутствии 15 мол. % 17 при мольном соотношении 6a /7j 1:3. В полярных растворителях (MeOH, NMP, CH₂Cl₂) показатели конверсии и(или) селективности были невысоки, в то время как в толуоле альдол 18a образовывался с количественным выходом и весьма высокой *син*-диастereo-и энантиоселективностью.

Таблица 4. Оптимизация условий реакции гидроксиацетона (7j) с 4-нитробензальдегидом (6a) в присутствии катализатора 17.^a

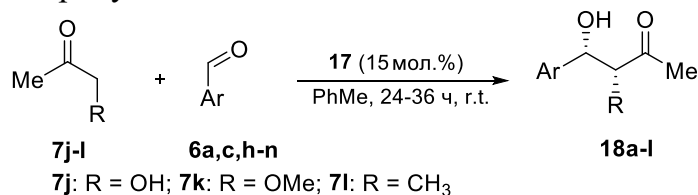


Растворитель	Конв., %	<i>dr</i> (<i>син</i> / <i>анти</i>)	<i>ee</i> (<i>син</i>), %
MeOH	88 (83)	70:30 (70:30)	79 (68)
NMP	14 (39)	90:10 (70:30)	90 (90)
CH ₂ Cl ₂	53 (91)	94:6 (80:20)	92 (88)
Toluene	99 (99)	93:7 (92/8)	95 (94)
<i>O</i> -xylene	90	90/10	88

^a В скобках указаны значения для катализатора 10.

В найденных условиях в реакцию с **7j** вступают и другие ароматические альдегиды **6a,c,h-n**. Реакции как правило протекали с высокой конверсией, при этом образующиеся альдоли **18b-i** имели высокие показатели диастерео- (*син/анти* до 96:4) и энантиомерной чистоты (до 99% *ee*), которые не уступали, либо были даже выше чем для аналогичных соединений, полученных в присутствии катализатора **10** (Табл. 5, опыты 2-9).

Таблица 5. Альдольные реакции линейных кетонов **7j-l** с ароматическими альдегидами **6a,c,h-n** в присутствии **17**.



№	Ar	R	18	Конв., %	<i>dr</i> (<i>син/анти</i>)	<i>ee</i> (<i>син</i>), %
1	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (6a)	OH	18a	99	90:10	95
2	4-MeOC ₆ H ₄ (6h)	OH	18b	90	90:10	99
3	4-MeC ₆ H ₄ (6i)	OH	18c	95	93:7	92
4	2-ClC ₆ H ₄ (6j)	OH	18d	95	93:7	92
5	2-O ₂ NC ₆ H ₄ (6c)	OH	18e	90	95:5	93
6	3-O ₂ NC ₆ H ₄ (6k)	OH	18f	91	96:4	96
7	4-FC ₆ H ₄ (6l)	OH	18g	99	85:15	90
8	2-MeC ₆ H ₄ (6m)	OH	18h	88	80:20	93
9	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ (6n)	OH	18i	69	85:15	56
10	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (6a)	OMe	18j	85	80:20	90
11	2-ClC ₆ H ₄ (6j)	OMe	18k	80	90:10	88
12	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (6a)	Et	18l	32	75:25	65

Метоксиацетон (**7k**) также образует с альдегидами **6a** и **6j** соответствующие *син*-альдоли **18j** и **18k** с хорошей диастерео- и энантиоселективностью. Однако в реакции

бутан-2-она (**7i**) с альдегидом **6a** эти показатели были существенно ниже. Из полученных соединений следует отметить неизвестный ранее альдоль **18i** (Табл. 5, опыт 9), который является структурным аналогом флаванонола **19** – ингибитора избыточного производства оксида азота (II) макрофагами.

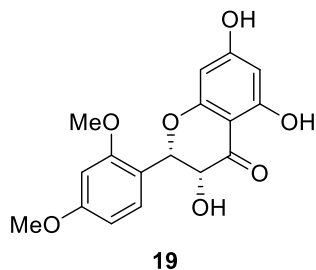
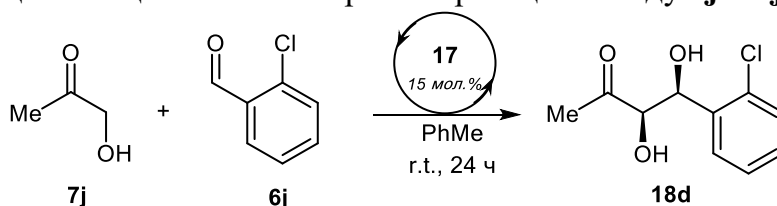


Рисунок 3. Ингибитор **19** избыточного образования оксида азота (II) макрофагами.

Возможность регенерации катализатора **19** была проверена в реакции между гидроксиацетоном (**7j**) и 2-хлорбензальдегидом (**6j**). Через 24 ч после начала реакции растворитель упаривали, продукт **18d** экстрагировали из остатка диэтиловым эфиром, затем в систему добавляли новые порции реагентов **7j** и **18d** в толуоле и повторяли процесс вновь. В отличие от аналога **10** катализатор **17** сохранял показатели *dr* и *ee* в течение 5 циклов, при этом наблюдалось лишь незначительное уменьшение конверсии, что доказывает благоприятное влияние карбоксильной группы на устойчивость разработанного катализатора (Табл. 6).

Таблица 6. Рециклизация катализатора **17** в реакции между **7j** и **6j**.



№ цикла	Конв., %	<i>dr</i> (син/анти), %	<i>ee</i> (син), %
1	99	95/5	95
2	94	95/5	95
3	89	95/5	95
4	83	95/5	95
5	79	95/5	95

2.2. Гибрид (S)-валина, (S)- α,α -дифенилсеринола и ионной жидкости.

Вторым способом предотвращения нежелательной *O-N* миграции может быть увеличение дистанции между карбонилем сложноэфирной спейсерной группы и

первичной аминогруппой катализатора, которое исключает образование термодинамически выгодного пятичленного переходного состояния, реализуемого в процессе дезактивации катализатора **10**. Желательного изменения геометрических параметров молекулы можно достичь путем перемещения ацильной спейсерной группы в удаленную от первичной аминогруппы амидную часть катализатора (Схема б).

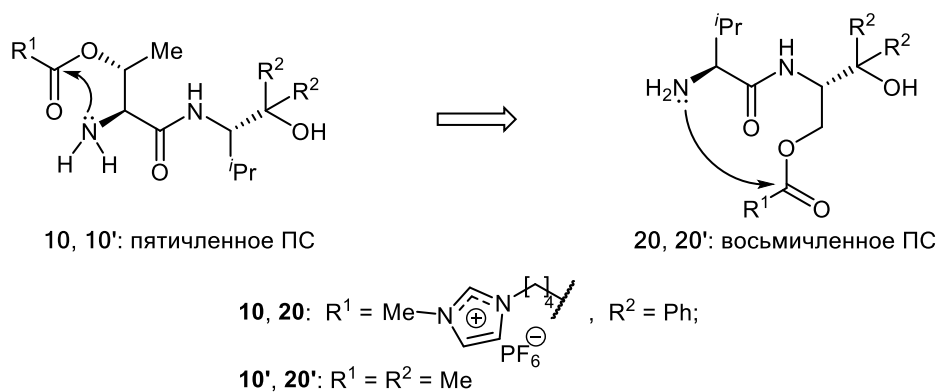


Схема 6. Подход к повышению устойчивости катализатора, основанный на перемещении ацильной спейсерной группы в удаленную часть молекулы.

Для проверки этой гипотезы мы провели квантово-химическое моделирование всех возможных конформаций модельных соединений **10'** и **20'** (упрощённые аналоги катализаторов **10** и **20**, соответственно) с помощью программного пакета ORCA в базисе PBE0/def2-TZVP с последующей RIJCOSX-аппроксимацией (Эта часть работы проводилась совместно с лабораторией рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН). Расчеты показали, что расстояние между атомом азота первичной аминогруппы и атомом углеродом ацильной группы в соединении **20'** примерно в 1.4 раза больше, чем в соединении **10'** при очень схожем стерическом окружении каталитического центра (первичной аминогруппы) (Рис. 4). Геометрическое подобие стереоцентров очень важно, так как оно позволяло ожидать подобия каталитических свойств (активности и уровня стереоиндукции) катализаторов **20** и **10** при значительно меньшей вероятности протекания нежелательной побочной реакции.

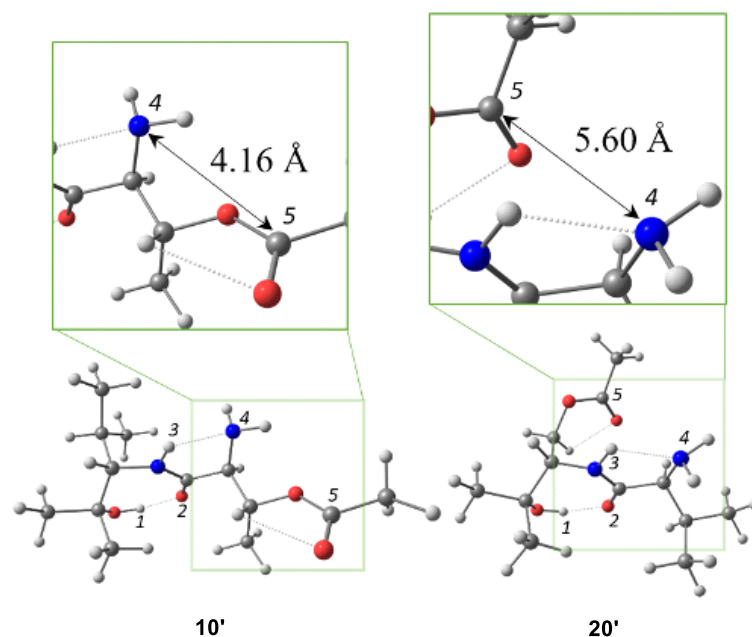


Рисунок 4. Оптимизированные геометрии соединений **10'**, **20'**.

Затем мы оптимизировали геометрию гипотетического катализатора **20** в базисе PBE0-D3/cc-pVTZ с учётом сольватационного эффекта толуола. Дальнейший QTAIM анализ и расчёт EML-корреляций для нековалентных взаимодействий позволил обнаружить, что в целевой молекуле катализатора **20** имеется не только сильная (~ 12.8 ккал·моль $^{-1}$) водородная связь между кислородом **2** и протоном **1**, но и дополнительная (~ 6.9 ккал·моль $^{-1}$) водородная связь между амидным протоном **3** и атомом азота первичной аминогруппы **4**, которая должна затруднять внутримолекулярную *O-N* миграцию ацильной группы.

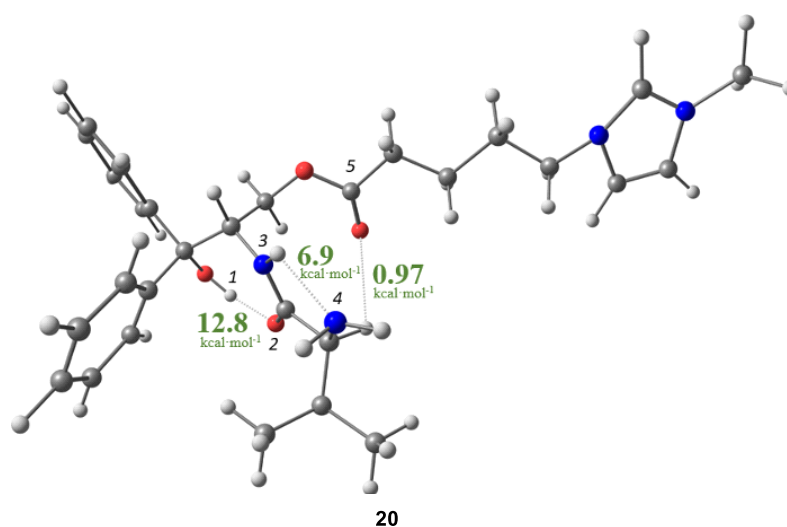


Рисунок 5. Оптимизированная геометрия соединения **20**.

Синтез катализатора **20** включал амидирование Cbz-защищенного валина под действием α,α -дифенилсеринола (**21**) и этерификацию амида **22** 5-бромпентановой кислотой в присутствии DCC/DMAP (Схема 7). Взаимодействие бромида **23** с 1-метилимидазолом и последующая замена аниона в продукте *N*-алкилирования привели к *N*-защищенному гибриду **24**, который в результате депротекции (каталитическое гидрирование над Pd/C) был превращен в искомый катализатор **20**.

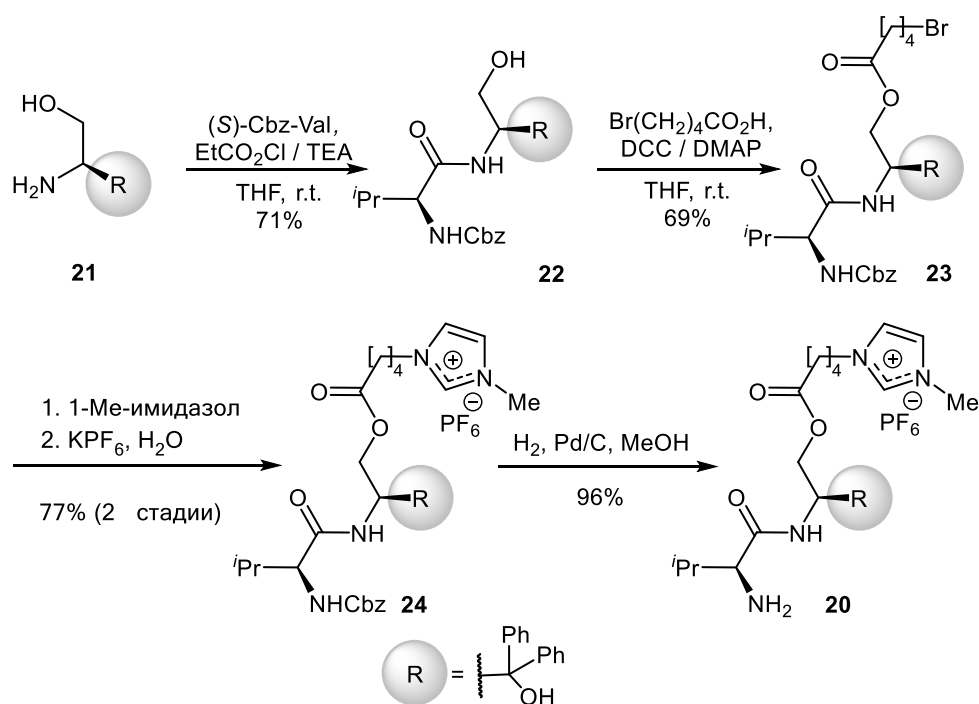
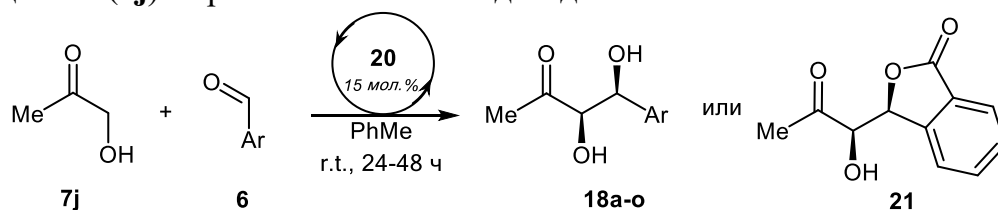
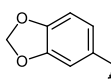


Схема 7. Синтез катализатора **20**.

Мы протестировали каталитические свойства соединения **20** в асимметрических альдольных реакциях гидроксиацетона (**7j**) с ароматическими альдегидами **6** в условиях, оптимизированных для катализатора **10**. В результате были получены соответствующие *син*-альдоли **18a-o** с хорошими выходами и с прекрасной диастерео- (*син/анти* до 96/4) и энантиоселективностью (до 99% *ee*) (Табл. 7). Ранее недоступные соединения **18n** и **18o**, содержащие в своей структуре две электронодонорные метокси-группы и диоксолановый фрагмент соответственно, образуются с несколько меньшим выходом и селективностью.

Таблица 7. Катализируемые **20** асимметрические альдольные реакции гидроксиацетона (**7j**) с ароматическими альдегидами **6**.



№	Ar	18, 21	τ, час	Конв., %	<i>dr</i> (син/анти)	<i>ee</i> (син), %
1	4-O ₂ NC ₆ H ₄ (6a)	18a	24	97	93:7	94
2	4-MeOC ₆ H ₄ (6h)	18b	24	92, 80 ^a	92:8	99
3	4-MeC ₆ H ₄ (6i)	18c	24	84, 71 ^a	90:10	90
4	2-ClC ₆ H ₄ (6j)	18d	24	99	96:4	92
5	2-O ₂ NC ₆ H ₄ (6c)	18e	24	94	95:5	95
6	3-O ₂ NC ₆ H ₄ (6k)	18f	36	98	95:5	96
7	4-FC ₆ H ₄ (6l)	18g	36	90	80:20	89
8	2-MeC ₆ H ₄ (6m)	18h	36	85	80:20	91
9	2-BrC ₆ H ₄ (6g)	18m	24	90	92:8	91
10	3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ (6o)	18n	48	95, 69 ^a	85:15	71
11	 (6p)	18o	48	92, 74 ^a	80:20	68
12	2-HO ₂ CC ₆ H ₄ (6r)	19	70	71, 40 ^b	80:20, 99:1 ^b	71, 98 ^b

^a Выход после хроматографической очистки

^b Данные после однократной перекристаллизации

Особого внимания заслуживает реакция **7j** с 2-карбоксибензальдегидом **6r**. Здесь образующийся альдоль **18p** спонтанно циклизуется с элиминированием воды в лактон **21**. Соединение **21** было получено после однократной кристаллизации из бензола в виде единственного диастереомера (оптическая чистота 98% *ee*). Абсолютная конфигурация продукта установлена методом PCA (Схема 8).

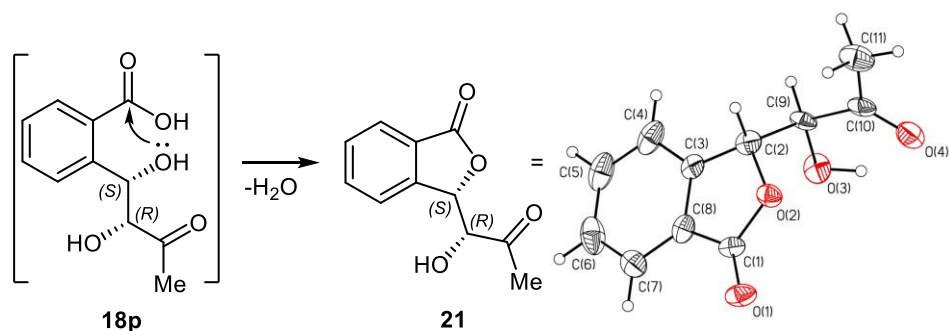


Схема 8. Лактонизация альдоля **18p**.

Данная реакция является первым примером *син*-селективного асимметрического синтеза 3-замещенного фталида, входящего в состав многих природных биологически активных соединений, таких как Вермистатин (**22**), (-)-Гидрастин (**23**), антибиотик CJ-12954 (**24**) и др. (Рис. 6).

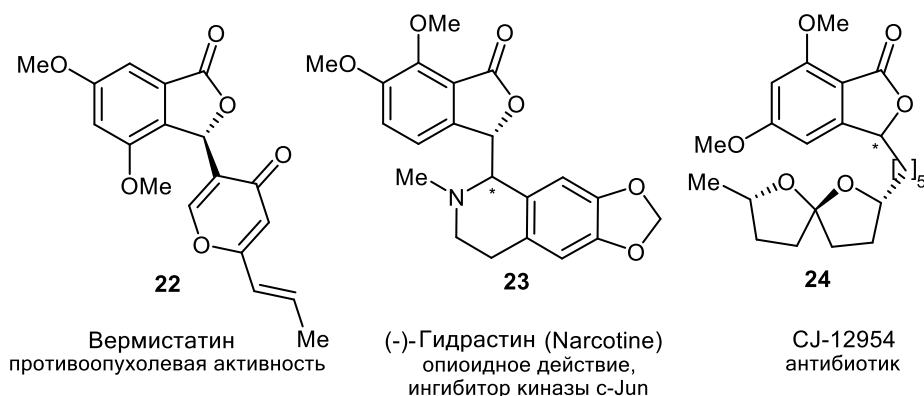
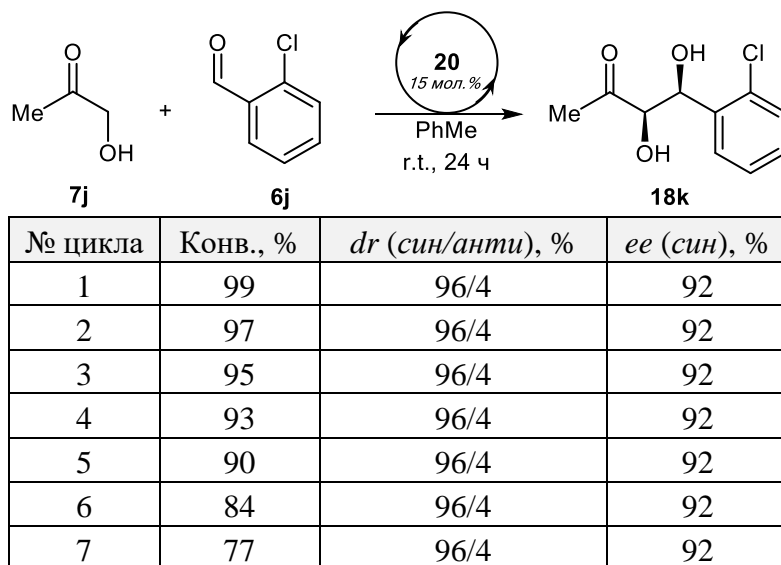


Рисунок 6. Природные 3-замещенные фталиды с подтвержденной биологической активностью

Как мы и ожидали, катализатор **20** значительно превосходил по устойчивости известный ранее аналог **10**. Уровень стереоиндукции **20** сохранялся не менее 6 циклов в реакции **7j** с 2-хлорбенальдегидом (**6j**), при этом наблюдалось лишь незначительное уменьшение конверсии (Табл. 8).

Постепенное уменьшение конверсии, по-видимому, обусловлено взаимодействием первичной аминогруппы катализатора **20** с альдегидом **6j**. Образующееся при этом основание Шиффа **25** необратимо присоединяет кетон **7j** (реакция Манниха), давая побочный продукт **26** (Схема 9).

Таблица 8. Рециклизация катализатора **20** в реакции между **6j** и **7j**.



В ESI-MS спектрах регенерированного катализатора наблюдались интенсивные пики побочных продуктов **26** и **27**, интенсивность которых увеличивалась от цикла к циклу. Описанная в литературе тримеризация гидроксиацетона **7j** в гемацеталь **27** также может приводить к постепенной дезактивации катализатора **20** из-за адсорбции тримера **27** на поверхности катализатора (увеличение массы катализатора **20**, регенерированного после 7-го цикла составило 17%).

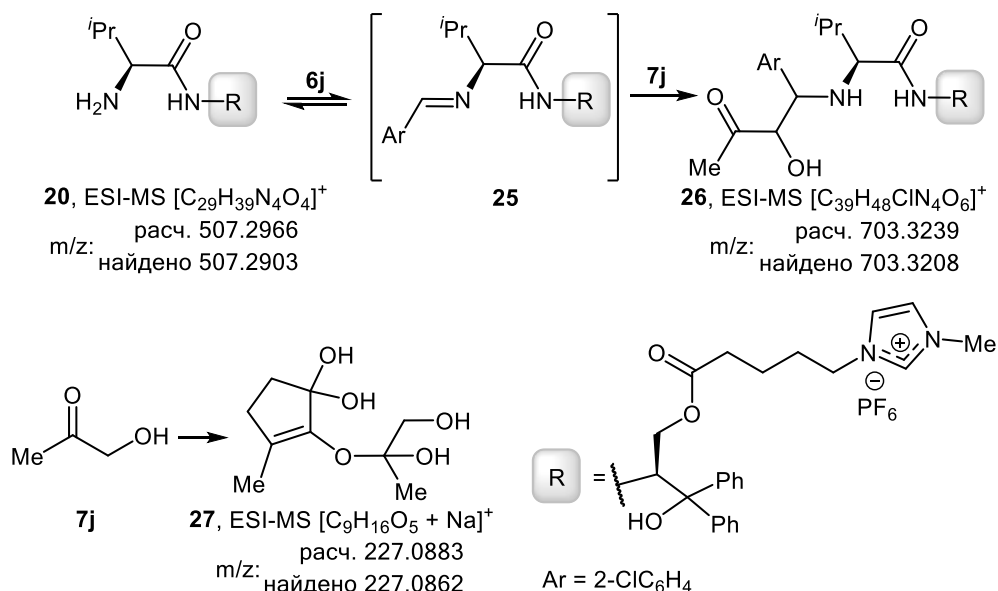


Схема 9. Побочные продукты, обнаруженные в 7-кратно регенерированном катализаторе **20** (в реакции между **6j** и **7j**) с помощью ESI-MS.

Таким образом, полученные данные вносят вклад в исследование малоизученной области органокатализа, связанной с исследованием механизмов деактивации органокатализаторов в условиях длительной работы. Разработанные гибридные катализаторы и их аналоги могут быть полезны для создания новых эффективных и устойчивых каталитических систем для получения аналогов природных соединений и энантиомерно чистых биологически активных веществ.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружена побочная *O-N* миграция ацильной спейсерной группы в модифицированном ионной группой амиде треонина, приводящая к блокировке активного центра катализатора (аминогруппы) и его быстрой деактивации.
2. Разработаны методы синтеза новых, содержащих карбоксильную группу или реструктурированных, гибридных амидов пролина и первичных α -аминокислот, модифицированных ионными группами, которые превосходят по устойчивости известные органокатализаторы.
3. Установлено, что полученные соединения эффективно катализируют асимметрические кросс-альдольные реакции различной стереонаправленности (*анти* и *син*) и могут быть многократно (5-10 раз) использованы в них с сохранением уровня стереоиндукции и минимальной потерей активности.
4. С помощью разработанных катализаторов осуществлен асимметрический каталитический синтез альдолов различного строения, в том числе *бис*-альдолов, которые никогда не получали ранее в присутствии органокатализаторов, и *син*-альдолов, являющихся структурными аналогами углеводов и предшественниками лактонов, структурный фрагмент которых входит в состав многих биологически активных веществ.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Kucherenko A.S. Prolinamide-Derived Ionic-Liquid-Supported Organocatalyst for Asymmetric Mono- and Bis-Aldol Reactions in the Presence of Water / A.S. Kucherenko, V.V. Gerasimchuk, V.G. Lisnyak, Y.V. Nelyubina, S.G. Zlotin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015 – P. 5649-5654

2. 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** – P. 2540-2544
3. Gerasimchuk V.V. Novel L-threonine-based ionic liquid supported organocatalyst for asymmetric *syn*-aldol reaction: activity and recyclability design / V.V. Gerasimchuk, R.R. Romanov, G. H.-T. Woo, I.A. Dmitriev, A.S. Kucherenko, S.G.Zlotin // *Arkivoc* – **2017** – III – P. 241-249
4. Герасимчук В.В. Модифицированное ионной группой производное (S)-Pro-(S)-Val – рециклизуемый катализатор асимметрических альдольных реакций в воде / В.В. Герасимчук, А.С. Кучеренко, О.Ю. Кузнецова, С.Г. Злотин // XVII Молодежная школа-конференция по органической химии: сб. тез. докл. Москва. – **2015** – С. 130.
5. Герасимчук В.В. [3,3']-Сигматропная перегруппировка – новый подход к энантиоселективному синтезу 1,2-дипиридилдииминоэтанов / В.В. Герасимчук, И.А. Дмитриев, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016»: сб. тез. докл. Санкт-Петербург. – **2016** – С. 82.
6. Кучеренко А.С. Имобилизованные органокатализаторы для синтеза хиральных биологически активных веществ / А.С. Кучеренко, В.Г. Лисняк, С.В. Кочетков, В.В. Герасимчук, С.Г. Злотин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: программа Екатеринбург – **2016** – Т. 3 - С. 32.
7. Герасимчук В.В. Модифицированный ионным фрагментом амид (S)-Val-(S)-Ser – рециклизуемый органокатализатор син-альдольной реакции / В.В. Герасимчук, А.С. Кучеренко, С.Г. Злотин // VII Молодежная конференция ИОХ РАН: сб. тез. докл. Москва – **2017** – С. 74.