

8



УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН (ИОХ РАН)

---

*На правах рукописи*

СИЮТКИН Дмитрий Евгеньевич

**ПРОИЗВОДНЫЕ  $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИЕ  
ФРАГМЕНТ ИОННОЙ ЖИДКОСТИ – РЕГЕНЕРИРУЕМЫЕ  
ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРЫ АСИММЕТРИЧЕСКОЙ  
АЛЬДОЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ВОДНОЙ СРЕДЕ**

02.00.03 – Органическая химия



АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2009

Работа выполнена в лаборатории тонкого органического синтеза Учреждения Российской Академии Наук Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор химических наук, профессор  
**Злотин Сергей Григорьевич**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор химических наук, профессор  
**Виноградов Максим Гаврилович**  
(ИОХ РАН)  
доктор химических наук  
**Малеев Виктор Иванович**  
(ИНЭОС РАН)

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Московский государственный университет  
Химический факультет

Защита диссертации состоится « 6 » октября 2009 г. в 10<sup>00</sup> час. на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Учреждении Российской Академии Наук Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан « 7 » сентября 2009 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 002.222.01,  
доктор химических наук



Л.А. Родиновская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Асимметрический органический катализ (органокатализ) является перспективной и быстро развивающейся областью современной синтетической органической химии. Если в 2000 году количество публикаций по этой теме не превышало 10, то в 2008 году оно составило более 600. Термин «асимметрический органокатализ» обозначает способ получения хиральных органических соединений из ахиральных предшественников в присутствии каталитического количества небольших, не содержащих металлов асимметрических органических молекул, играющих роль хиральных индукторов и не изменяющихся в ходе процесса. Некоторые из них по активности и энантиоселективности не уступают металлокомплексным катализаторам. К числу важнейших органокаталитических реакций относится альдольная реакция, распространенная в природе и широко применяемая для формирования С-С связи химиками-органиками. В природе эта реакция протекает под действием альдолаз (тип I и II). В лабораторных условиях их действие способны моделировать природные аминокислоты и их производные, некоторые хиральные амины и простейшие ди- и трипептиды. При этом не требуется предварительной активации карбонильных соединений путем образования соответствующих енолятов, что является важным достоинством органокаталитического метода.

До недавнего времени органокаталитические альдольные реакции, в отличие от реакций, протекающих в живых системах, проводили главным образом в органических растворителях, многие из которых токсичны и пожароопасны, и лишь недавно были опубликованы примеры их эффективного осуществления в воде. Катализаторы для проведения альдольных реакций в воде имеют свои особенности. Как правило, они содержат в своем составе гидрофобные структурные фрагменты, в том числе длинноцепные алкильные, бинафтильные, триалкил(арил)-силильные или полимерные группы. Синтез таких катализаторов достаточно трудоемок и дорог, что делает актуальной разработку методов их регенерации. К числу органокатализаторов, эффективных в водной среде, и обладающих способностью к регенерации, относятся производные пролина, модифицированные полимерными

200

или дендримерными группами. Их недостатками являются незначительная доля каталитически активных центров в общей массе макромолекулы и сложность аналитического контроля их синтеза, обусловленная исключительно плохой растворимостью катализаторов и полупродуктов в органических растворителях.

Можно было предположить, что этих недостатков будут лишены производные  $\alpha$ -аминокислот, содержащие в своем составе специфические ионные группы, в том числе, объемные органические катионы и фторсодержащие анионы (фрагменты ионных жидкостей – ИЖ). Эти группы не только облегчают регенерацию катализаторов, уменьшая до определенного предела их растворимость в органических растворителях и/или воде, но и могут позволить в широких пределах регулировать гидрофобные свойства катализаторов, и следовательно, влиять на эффективность катализа в водной среде. Однако, известные до нашей работы производные пролина, содержащие фрагмент ИЖ, были хорошо растворимы в воде и не катализировали альдольные реакции в этих условиях. Отсутствовала информация о модифицированных ионными группами органокатализаторах на основе  $\alpha$ -аминокислот с первичными аминогруппами. Не были получены регенерируемые формы амидов  $\alpha$ -аминокислот, содержащих в своем составе несколько хиральных центров, которые относятся к наиболее эффективным органокатализаторам альдольной реакции.

Таким образом, разработка высокоэффективных регенерируемых катализаторов асимметрической альдольной реакции в водной среде, в ряду содержащих фрагменты  $\alpha$ -аминокислот хиральных ионных жидкостей, является актуальной задачей.

### Цели работы.

Задачами диссертационной работы являются:

- 1) Разработка подходов к синтезу хиральных  $\alpha$ -аминокислот и их амидов, модифицированных ионными группами с гидрофобными катионами и/или анионами.
- 2) Изучение асимметрических кросс-альдольных реакций между кетонами и альдегидами различного строения в водной среде в присутствии разработанных органокатализаторов.

### Научная новизна.

1. Получены новые эффективные регенерируемые органокатализаторы асимметрической альдольной реакции в присутствии воды на основе (4R)-гидрокси-(S)-пролина, модифицированного катионами имидазолия и пиридиния, содержащими длинноцепные алкильные группы, и гидрофобными фторсодержащими анионами.
2. Впервые синтезированы содержащие фрагмент ионных жидкостей производные  $\alpha$ -аминокислот с первичными аминогруппами – (S)-серина и (S)-треонина, способные катализировать энантиоселективные альдольные реакции в водной среде.
3. Предложен подход к синтезу неизвестных ранее органокатализаторов на основе амидов (4R)-гидрокси-(S)-пролина, модифицированных ионными группами, отличающихся большей активностью и более широкой областью применения, чем известные регенерируемые органокатализаторы асимметрической альдольной реакции в водной среде.

### Практическая значимость.

Разработанные органокатализаторы могут найти практическое применение при разработке новых технологий получения энантиомерно чистых форм практически важных природных соединений и хиральных биологически активных веществ. Применение водных сред и многократное использование катализаторов сделает процессы менее ресурсозатратными и более привлекательными с экологической точки зрения.

### Апробация работы.

Результаты работы докладывались на двух международных конференциях: 3<sup>rd</sup> International Conference on Green and Sustainable Chemistry (Netherlands, Delft, July 01 – 05, 2007 г.); 2<sup>nd</sup> International IUPAC Conference on Green Chemistry, Moscow – St. Petersburg (September 14 – 19, 2008 г.).

### Публикации.

Основное содержание работы изложено в 3 опубликованных статьях и 2 тезисах докладов на конференциях.

### Структура и объем работы.

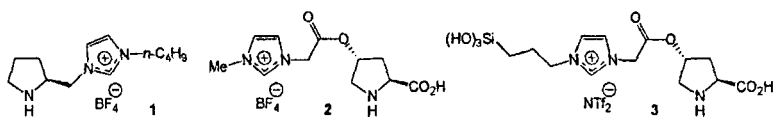
Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 128 наименований. Работа изложена на 107 страницах.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез модифицированных ИЖ $\alpha$ -аминокислот со свободной карбоксильной группой и изучение их в качестве катализаторов асимметрических альдольных реакций в водной среде

В 2006-2008 гг. опубликованы синтезы нескольких производных пирролидина (в т.ч., пролина), содержащих фрагмент ИЖ (Рис. 1). Соединение 1 катализирует альдольные реакции в водной среде с невысокой диастерео- (*anti/syn* 1/4.8 – 1.9/1) и энантиоселективностью (*ee* 5-63%). При этом, для предотвращения образования продуктов кротеновой конденсации необходимо добавление в систему АсОН. Катализаторы 2 и 3,<sup>1</sup> содержащие карбоксильную группу в пирролидиновом цикле, показывают неплохую активность и селективность в альдольных реакциях (2 – в среде реагентов или ДМСО, 3 – в воде). Однако, ИЖ 2 не катализирует альдольную реакцию в водной среде, а соединение 3 теряет активность уже после второй регенерации.

Рисунок 1.



#### 1.1. Модифицированные ИЖ катализаторы на основе (4R)-гидрокси-(S)-пролина

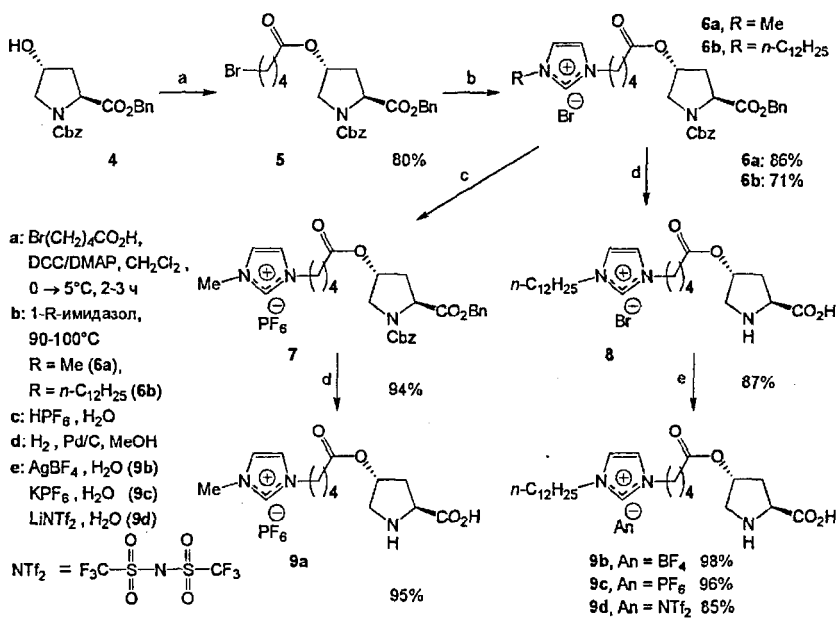
Мы предположили, что повысить активность и селективность производных пролина, содержащих фрагмент ИЖ, в альдольных реакциях в водной среде

<sup>1</sup> Синтез производного пролина 3 описан итальянскими исследователями [*Org. Biomol. Chem.*, 6, 4224-4229, (2008)] после публикации наших данных.

позволит введение в их состав длинноцепных алкильных групп, уменьшающих растворимость катализаторов в воде.

Чтобы проверить это предположение, мы синтезировали производные (4R)-гидрокси-(S)-пролина **9a-d**, содержащие различные ионные группы (Схема 1). В качестве катионов мы использовали 1-метилимидазол и 1-*n*-додецилимидазол, в качестве противоионов – анионы тетрафторборной (BF<sub>4</sub>), гексафторфосфорной (PF<sub>6</sub>) и N,N-бис(трифторметилсульфонил)азовой (NTf<sub>2</sub>) кислот. Роль спейсера играла 5-бромпентаановая кислота.

Схема 1.



Синтетическая схема включала этерификацию Cbz, Bn-защищенного (4R)-гидрокси-(S)-пролина (**4**) 5-бромпентаановой кислотой в присутствии системы DCC/DMAP и взаимодействие образующегося бромэфира **5** с соответствующим алкилимидазолом. Трансформацию соединений **6a, b** в производные N-метил- (**9a**) и N-додецилимидазолов (**9b-d**) проводили двумя способами. В первом случае бромид **6a** превращали в гексафторфосфат **7**, из которого удаляли защитные Cbz- и Bn-

группы каталитическим гидрированием над Pd/C. Во втором последовательность превращений была обратной: сначала удаление Cbz- и Bn-групп, и затем метатезис аниона в соединении 8. Оба способа имеют свои достоинства. Обмен аниона в защищенной аминокислоте 6a можно проводить при помощи не только соли, но и соответствующей более доступной кислоты (HPF<sub>6</sub>). С другой стороны, предварительное удаление защитных групп в соединении 6b позволяет получать из общего предшественника 8 катализаторы 9b-d с различными анионами. Модифицированные фрагментом ИЖ аминокислоты 9a-d имели различную растворимость в воде: 9a,b образовывали 5% водный раствор при комнатной температуре, в то время как смеси 9c/вода и 9d/вода в указанных условиях представляли собой суспензии. Температуры плавления соединений 9a-c не превышают 158°C, а 9d представляет собой маслообразное соединение, что по современной классификации позволяет отнести их к ионным жидкостям.<sup>2</sup>

Таблица 1. Реакции между циклогексаном (10a) и 4-нитробензальдегидом (11a) в присутствии катализаторов 9a-d в водной среде.

№	Кат.	Фрагмент ИЖ (IL)	Конв., %	<i>dr</i> ( <i>anti/syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ), %
1	9a		<5	-	-
2	9b		<5	-	-
3	9c		>95	98:2	99
4 <sup>a</sup>			95	96:4	99
5 <sup>b</sup>			>95	88:12	94
6	9d		>95	98:2	98

<sup>a</sup> Соотношение кетон/альдегид/вода = 3/1/25

<sup>b</sup> Реакцию проводили в среде реагентов без добавления воды

<sup>2</sup> H.L. Ngo, K. LeCompte, L. Hargens, A.B. McEwen, *Thermochim. Acta*, 357-358, pp. 97-102, (2000)

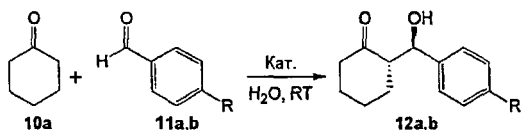


Прежде всего мы изучили полученные соединения в качестве катализаторов в модельной реакции между циклогексаноном (10a) и 4-нитробензальдегидом (11a) в водной среде (Табл. 1). Реакции проводили в присутствии 15 мол. % катализатора, мольное соотношение кетон/альдегид/вода составляло 3/1/100.

Оказалось, что в изученных условиях растворимые в воде соли 9a и 9b не катализируют модельную реакцию. В то же время в присутствии соединений 9c и 9d, образующих суспензию в воде в условиях реакции, альдоль 12a образовывался с высоким выходом и прекрасной диастерео- и энантиоселективностью.

Для того, чтобы выбрать наилучший катализатор, мы изучили возможность регенерации соединений 9c и 9d и поведение регенерированных катализаторов в реакциях между циклогексаноном (10a) и метил-4-формилбензоатом (11b) (для 9c) или 4-нитробензальдегидом (11a) (для 9d) (Табл. 2). После завершения каждого цикла продукты 12a и 12b экстрагировали эфиром, в систему добавляли новые порции реагентов 10a и 11a/11b и процесс проводили вновь. Основные показатели реакций под действием катализатора 9c, содержащего в своем составе анион  $PF_6^-$ , сохранялись не менее пяти циклов, в то время как катализатор 9d с более липофильным анионом  $NTf_2^-$  терял активность уже в третьем цикле из-за его вымывания при экстракции продукта эфиром.

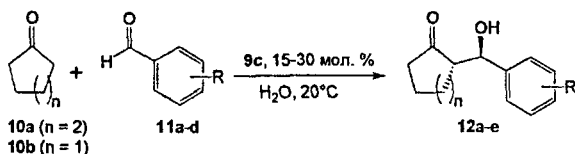
Таблица 2. Альдольные реакции циклогексаноном (10a) с метил-4-формилбензоатом (11b) или 4-нитробензальдегидом (11a) в водной среде в присутствии регенерированных катализаторов 9c и 9d.



Кат.	9c ( $PF_6^-$ ), R = $CO_2Me$			9d ( $NTf_2^-$ ), R = $NO_2$		
	Конв., %	<i>dr</i> ( <i>anti/syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ), %	Конв., %	<i>dr</i> ( <i>anti/syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ), %
1	86	97:3	>99	>99	98:2	98
2	88	97:3	99	>99	98:2	>99
3	86	96:4	98	58	97:3	>99
4	85	96:4	99			
5	83	97:3	99			

Показавший наилучшие результаты в модельной реакции катализатор **9c** был использован в альдольных реакциях циклогексанона (**10a**) и циклопентанона (**10b**) с ароматическими альдегидами **11a-d**, содержащими различные заместители в кольце (Табл. 3). Во всех случаях были выделены соответствующие альдоли **12a-e**. Наибольшие значения конверсии, диастерео- и энантиоселективности были достигнуты в реакциях с участием альдегидов **11a** и **11b**, содержащих электроноакцепторные заместители, в то время как бензальдегид (**11c**) и 4-метоксибензальдегид (**11d**) оказались менее активными. Обращает на себя внимание тот факт, что в присутствии воды циклопентанон образует альдоль **12e** с достаточно высокой анти-диастереоселективностью, в то время, как аналогичная реакция без участия воды протекает с преимущественным образованием син-диастереомера.<sup>3</sup>

Таблица 3. Альдольные реакции между циклоалканами **10a,b** и ароматическими альдегидами **11a-d** в водной среде в присутствии **9c**.



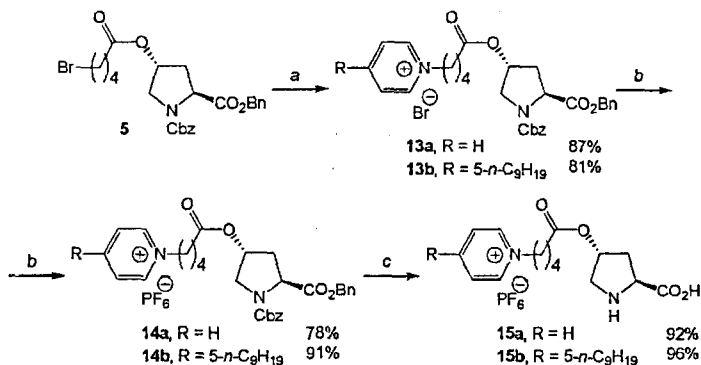
№	10	11 (R)	12	$\tau$ , час	Конв., %	<i>dr</i> ( <i>anti/syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ), %
1	a	a (4-NO <sub>2</sub> )	a	10	>95 (93) <sup>a</sup>	97:3	>99
2	a	b (4-CO <sub>2</sub> Me)	b	10	86 (81) <sup>a</sup>	97:3	>99
3	a	c (H)	c	36	67 (60) <sup>a</sup>	93:7	88
4	a	d (4-OMe)	d	64	20	84:16	80
5	b	a (4-NO <sub>2</sub> )	e	10	>95	85:15	91

<sup>a</sup> Выход

С целью изучения влияния природы гетероцикла в катионоидном фрагменте катализатора на его активность и селективность, мы синтезировали также производные (4R)-гидрокси-(S)-пролина **15a** и **15b**, содержащие катионы пиридиния и 4-(1-(бутил)-пентил)пиридиния (Схема 2).

<sup>3</sup> Kucherenko A.S., Struchkova M.I., Zlotin S.G., *Eur. J. Org. Chem.*, 2000-2004, (2006)

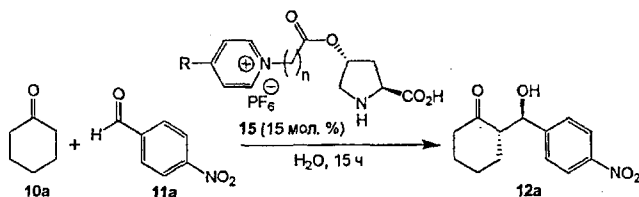
## Схема 2.



a: 4-R-пиридин, 90-100°C, R = H (13a), R = 5-*n*-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub> (13b); b: HPF<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>O; c: H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH

Алкилированием соответствующих пиридинов бромэфиром 5 были получены бромиды 13a и 13b, которые с помощью реакции метатезиса аниона переводили в гексафторфосфаты 14a и 14b. Каталитическое гидрирование последних приводило к производным пролина 15a и 15b.

Таблица 4. Сравнение эффективности катализаторов 15a и 15b в реакции между циклогексаноном (10a) и 4-нитробензальдегидом (11a) в присутствии воды.\*



Цикл	Кат.	R	Конв., %	<i>dr</i> (anti/syn)	<i>ee</i> (anti), %
1	15a	H	<5	-	-
2	15b	5- <i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	97	97:3	99
3	-/-	-/-	98	97:3	>99
4	-/-	-/-	95	97:3	>99
5	-/-	-/-	98	96:4	99
6	-/-	-/-	98	97:3	99
7	-/-	-/-	96	97:3	99
8	-/-	-/-	94	97:3	99
9	-/-	-/-	96	97:3	99

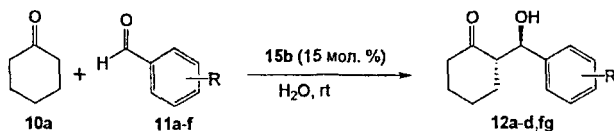
\* Мольное соотношение 10:11:H<sub>2</sub>O = 3:1:100

Соединения **15a** и **15b** были изучены как катализаторы модельной реакции между циклогексаноном (**10a**) и 4-нитробензальдегидом (**11a**) в водной среде в указанных выше условиях (Табл. 4).

И в этом случае оказалось, что в присутствии водорастворимого соединения **15a** реакция не протекала, в то время как нерастворимая в воде хиральная ИЖ **15b** катализировала ее с высокой конверсией, диастерео- и энантиоселективностью. При этом катализатор мог быть использован не менее восьми раз с прежней эффективностью.

Как и производное имидазола **9c**, соединение **15b** катализировало реакции между циклогексаноном (**10a**) и различными ароматическими альдегидами **11a-f** в предложенных условиях (Табл. 5). При этом значения конверсии, диастерео- и энантиомерной чистоты образующихся альделей **12a-d,f,g** были сопоставимы или несколько превышали достигнутые под действием соли имидазолия **9c** (Табл. 3).

Таблица 5. Альдольные реакции между циклогексаноном (**10a**) и ароматическими альдегидами **11a-f** в водной среде в присутствии **15b**.<sup>a</sup>



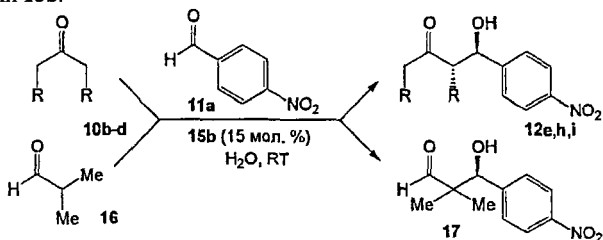
№	11 (R)	12	τ, час	Конв., %	dr (anti/syn)	ee (anti), %
1	a (4-NO <sub>2</sub> )	a	15	97 (93) <sup>b</sup>	97:3	99
2	b (4-CO <sub>2</sub> Me)	b	15	>95 (92) <sup>b</sup>	97:3	98
3	c (H)	c	40	75 (68) <sup>b</sup>	95:5	97
4	d (4-OMe)	d	110	38 (25) <sup>b</sup>	90:10	93
5	e (4-CN)	f	15	86	97:3	99
6	f (3-OPh)	g	90	87	96:4	>99

<sup>a</sup> Мольное соотношение 10:11:H<sub>2</sub>O = 3:1:100; <sup>b</sup> Выход

Кроме циклогексанона (**10a**) и циклопентанона (**10b**) в реакцию в присутствии катализатора **15b** вступали циклические кетоны с гетероатомами в цикле: тетрагидрофуран-4-он (**10c**) и тетрагидротиопиран-4-он (**10d**, Табл. 6). На примере изобутаналь (**16**) и 4-нитробензальдегида (**11a**) продемонстрирована способность

соединения **15b** катализировать асимметрические кросс-альдольные реакции между двумя различными альдегидами.

Таблица 6. Альдольные реакции циклических кетонов **10b-d** и изобутиральдегида (**16**) с 4-нитробенальдегидом (**11a**) в водной среде в присутствии **15b**.<sup>a</sup>



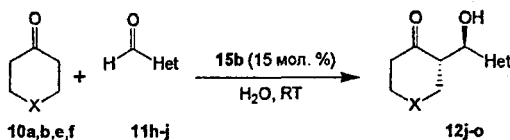
№	Донор (R,R)	Альдоль	$\tau$ , час	Конв., %	<i>dr</i> ( <i>anti/syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ), %
1	<b>10b</b> (-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -)	<b>12e</b>	15	>95	80:20	92
2	<b>10c</b> (-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -)	<b>12h</b>	20	66 (60) <sup>b</sup>	97:3	97
3	<b>10d</b> (-CH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> -)	<b>12i</b>	20	78 (73) <sup>b</sup>	98:2	99
4	<b>16</b>	<b>17</b>	96	40	-	99


<sup>a</sup> Мольное соотношение **10(16):11a:H<sub>2</sub>O** = 3:1:100; <sup>b</sup> Выход

Реакции с участием аналогов циклогексанона **10c** и **10d**, содержащих гетероатомы в цикле, протекали с высокими диастерео- и энантиоселективностью, хотя эти кетоны оказались несколько менее активны, чем циклогексанон (Табл. 5, № 1). Реакция 4-нитробенальдегида (**11a**) с изобутиральдегидом (**16**) протекала с исключительно высокой энантиоселективностью, хотя для достижения умеренной степени конверсии (40%) требовалось 96 часов.

Катализатор **15b** оказался эффективен и в альдольных реакциях циклических (гетероциклических) кетонов **10a,b,e,f** с альдегидами гетероциклического ряда, в том числе 3-пиридинкарбальдегидом (**11h**), 5-нитрофурил-2-карбальдегидом (**11i**) и 5-нитротриенил-2-карбальдегидом (**11j**, Табл. 7)

Таблица 7. Альдольные реакции между циклическими кетонами 10a,b,e,f и гетероароматическими альдегидами 11h-j в присутствии 15b.<sup>a</sup>



№	10 (X)	11 (Het)	12	$\tau$ , час	Выход, %	<i>dr</i> ( <i>anti/syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ), % <sup>b</sup>
1	a (-CH <sub>2</sub> -)	h (3-Py)	j	8	62	88:12	88
2	-//-	i (2-(5-NO <sub>2</sub> -Fu)) <sup>c</sup>	k	8	94	86:14	92 (75)
3 <sup>d</sup>	-//-	j (2-(5-NO <sub>2</sub> -Th)) <sup>e</sup>	l	4	83, 85, 81, 80, 82	96:4 – 97:3	98-99 (74-75)
4	b (-)	-//-	m	20	92	62:38	90 (52)
5	e (-N(Cbz)-)	-//-	n	20	87	93:7	93
6	f 	-//-	o	20	90	93:7	98 (50)

<sup>a</sup> Мольное соотношение 10:11:H<sub>2</sub>O = 3:1:100

<sup>b</sup> В скобках дано значение *ee* син-изомера

<sup>c</sup> Fu – фурил

<sup>d</sup> Выходы, *dr* и *ee* в пяти циклах

<sup>e</sup> Th – тиенил

Соответствующие альдоли 12j-o были получены с выходами от умеренных (12j) до высоких, причем альдоли 12l-o, содержащие фрагмент 5-нитротифена, синтезированы впервые. Синтез хиральных альдолей гетероциклического ряда 12j-o имеет принципиальное значение, поскольку фрагменты пиридина, фурана и тиофена входят в состав ряда биологически активных веществ. Предложенный подход открывает простой и эффективный путь получения энантиомерно обогащенных соединений в ряду указанных гетероциклов.

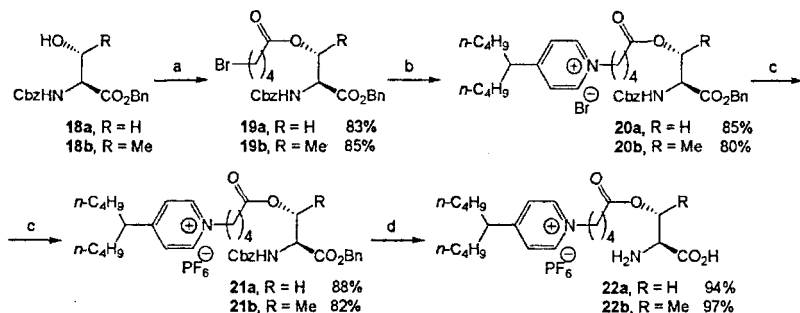
Таким образом, нами разработан общий алгоритм синтеза гидрофобных производных пролина, содержащих специфические фрагменты ИЖ, в том числе фторсодержащие анионы и катионы имидазолия или пиридиния с длинноцепными алкильными группами. На основе предложенного подхода синтезированы соединения 9c и 15b, обладающие свойствами эффективных регенерируемых органокатализаторов асимметрических альдольных реакций между различными альдегидами и кетонами в водной среде.

## 1.2. Модифицированные ИЖ катализаторы на основе (S)-серина и (S)-треонина

В ходе выполнения настоящей работы появились сообщения о том, что производные  $\alpha$ -аминокислот с первичной аминогруппой, содержащие гидрофобные структурные фрагменты, в частности, эфиры серина и треонина, этерифицированные по гидроксильной группе аминокислоты, способны катализировать асимметрические альдольные реакции в водной среде. При этом, их активность и селективность близки к соответствующим показателям пролинсодержащих катализаторов. В связи с этим мы решили синтезировать, используя разработанный подход, модифицированные ИЖ катализаторы на основе первичных аминокислот и исследовать их поведение в альдольной реакции. Следует отметить, что такого типа органокатализаторы ранее не были известны.

Взаимодействием Cbz, Bn-защищенных серина (18a) и треонина (18b) с 5-бромпентановой кислотой были получены соответствующие бромэфиры 19a и 19b. Нагревание последних с 4-(1-(бутил)пентил)пиридином привело к образованию бромидов пиридиния 20a и 20b. Замена аниона Br<sup>-</sup> на PF<sub>6</sub><sup>-</sup> под действием HPF<sub>6</sub> и удаление защитных групп из гексафторфосфатов 21a и 21b привело к искомым производным серина и треонина 22a и 22b, содержащим фрагменты ИЖ (Схема 3). Полученные соединения, независимо от используемой аминокислоты, оказались нерастворимы в воде.

Схема 3.



a: Br(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H, DCC/DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 → 5°C, 2-3 ч

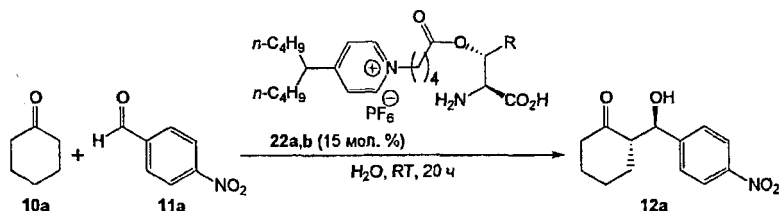
b: 4-(1-(*n*-бут-1-ил)-*n*-пент-1-ил)-пиридин, 90-100°C

c: HPF<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>O

d: H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH

Соединения **22a** и **22b** были исследованы как катализаторы асимметрической альдольной реакции между циклогексаноном (**10a**) и 4-нитробензальдегидом (**11a**) в водной среде (Табл. 8).

Таблица 8. Реакции между циклогексаноном (**10a**) и 4-нитробензальдегидом (**11a**) в присутствии катализаторов **22a** и **22b** в водной среде.<sup>a</sup>



№	Кат. (R)	Конв., %	<i>dr</i> ( <i>anti/syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ), %
1	<b>22a</b> (H)	84	87:13	91
2	<b>22b</b> (Me)	89	90:10	97

<sup>a</sup> Мольное соотношение **10a**:**11a**:H<sub>2</sub>O = 3:1:100

Производное (S)-треонина **22b** проявило лучшие каталитические свойства, чем производное (S)-серина **22a**. В присутствии катализатора **22b** альдоль **12a** образовывался с энантиоселективностью, сопоставимой с полученной под действием катализаторов **9c** и **15b**. В целом, однако, по скорости и диастереоселективности реакций в водной среде катализаторы **22a,b** с первичной аминогруппой уступают соответствующим производным (S)-пролина **9c** и **15b**.

Таким образом, нами впервые показано, что в ряду модифицированных ионными группами первичных α-аминокислот возможно создание эффективных органокатализаторов альдольной реакции в водной среде. Однако, синтез эффективных катализаторов этого ряда требует оптимизации входящих в их состав структурных фрагментов.



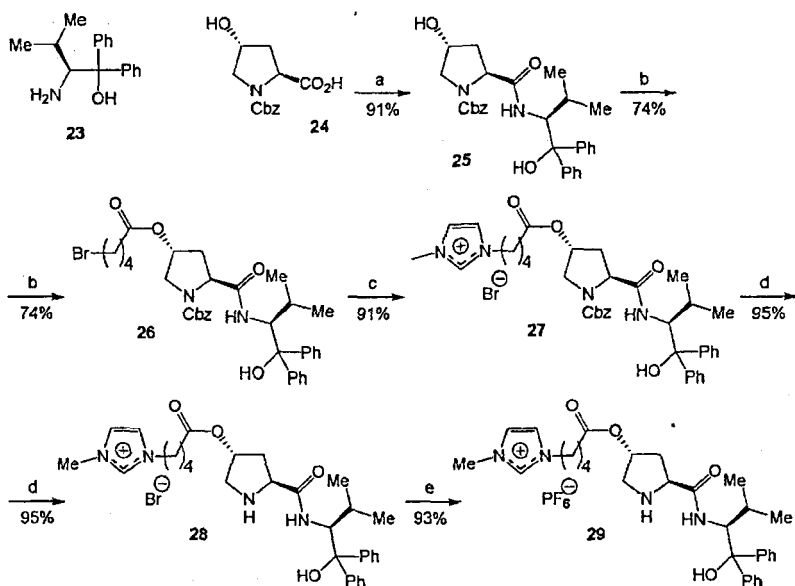
## 2. Синтез модифицированных ИЖ амидов пролина и их изучение в качестве катализаторов асимметрических альдольных реакций в водной среде

Как известно, хорошими каталитическими свойствами (активностью, селективностью) в альдольной реакции обладают амиды пролина, особенно соединения, полученные на основе хиральных  $\beta$ -аминоспиртов. В таких соединениях реализуются условия эффективной координации альдегидной группы электрофила с катализатором с помощью прочных водородных связей с NH- и OH-группами пролинамида. В качестве аминной компоненты катализатора мы выбрали  $\alpha, \alpha$ -дифенил-(S)-валинол (23), который обладает объемной пространственной архитектурой хирального центра и может быть синтезирован из доступной  $\alpha$ -аминокислоты (S)-валина. Следует отметить, что модифицированные фрагментами ИЖ амиды  $\alpha$ -аминокислот, содержащие несколько хиральных центров в составе молекулы, ранее не были известны.

С целью синтеза иммобилизованной формы амидного катализатора, Cbz-защищенный (4R)-гидрокси-(S)-пролин (24) был превращен взаимодействием с  $\alpha, \alpha$ -дифенил-(S)-валинолом (22) в амид 25. Дальнейшая схема синтеза напоминала описанные выше схемы получения катализаторов 9, 15 и 22, содержащих свободную карбоксильную группу. Этерификацией амида 25 5-бромпентановой кислотой был получен бромэфир 26, взаимодействие которого с 1-метилимидазолом привело к бромиду 27. Реакциями каталитического гидрирования и метатезиса аниона защищенная форма амида 27 была превращена в активные формы катализаторов 28 и 29, содержащих катион метилимидазолия и анионы  $\text{Br}^-$  и  $\text{PF}_6^-$  соответственно.

Как и модифицированные  $\alpha$ -аминокислоты со свободной карбоксильной группой 9, 15, 22, соединения 28 и 29 представляют собой кристаллические вещества, однако их т.пл. (103-105°C и 98-100°C соответственно) располагаются в интервале т.пл. соединений, относящихся к классу ионных жидкостей. Пропинамиды 28 и 29 обладают различной растворимостью в воде: бромид 28 образует 7% водный раствор при 0-20°C, в то время как система гексафторфосфат 29/вода представляет собой суспензию в этих условиях.

Схема 4.



a: 23,  $\text{Et}_3\text{N}/\text{ClCO}_2\text{Et}$ , ТГФ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ,

b:  $\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{DCC}/\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 5^\circ\text{C}$ , 6 ч

c: 1-метилимидазол,  $90\text{--}100^\circ\text{C}$

d:  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}/\text{C}$ ,  $\text{MeOH}$

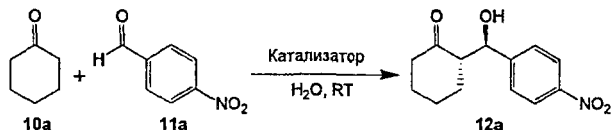
e:  $\text{KPF}_6$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

Прежде всего, мы исследовали поведение соединений 28 и 29 как катализаторов в модельной реакции между циклогексаноном (10a) и 4-нитробензальдегидом (11a). Реакцию проводили в водной среде при комнатной температуре (Табл. 9).

В результате реакции был выделен альдоль 12a. При этом, скорость и селективность реакций под действием гидрофобного катализатора 29 была выше, чем в реакциях, катализируемых водорастворимым бромидом 28. Однако, сам факт каталитической активности гидрофильного пролинамида 28 в изученных условиях является неожиданным и отличает катализаторы амидного типа от водорастворимых производных  $\alpha$ -аминокислот 9a,b,15a со свободной карбоксильной группой, которые не катализируют альдольную реакцию в водной

среде. Кроме того, обращает на себя внимание высокая активность пролинамида 29, позволяющая проводить реакции в мягких условиях при существенно меньшей загрузке катализатора. Так, в отличие от катализаторов на основе  $\alpha$ -аминокислот, эффективная загрузка которых составляла не менее 15 мол. % при комнатной температуре, пролинамид 29 катализировал модельную реакцию в количестве 1 мол. % при +3°C, что позволило повысить диастереоселективность и энантиомерную чистоту альдоля 12а.

Таблица 9. Альдольная реакция между циклогексаноном (10а) и 4-нитробензальдегидом (11а) в водной среде в присутствии пролинамидов 28 и 29.<sup>a</sup>



№	Кат. (мол. %)	$\tau$ , час	Конв., %	<i>dr</i> ( <i>antisyn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ), %
1	29 (10)	4	>99	88/12	84
2	29 (5)	4.5	>99	94/6	89
3	29 (1)	4.5	>99	97/3	97
4 <sup>b</sup>	29 (1)	8	99 (97) <sup>c</sup>	96/4	98
5 <sup>d</sup>	29 (1)	18	98	99/1	99
6 <sup>e</sup>	28 (5)	15	>99	81/19	81
7	28 (5)	20	>99	85/15	89

<sup>a</sup> Мольное соотношение 10а:11а:H<sub>2</sub>O = 3:1:100

<sup>b</sup> Масштабирование: загрузка альдегида 7 ммоль (70х)

<sup>c</sup> Выход альдоля 12а

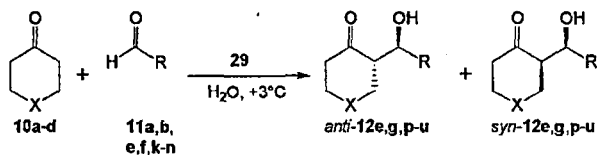
<sup>d</sup> Реакцию проводили при +3°C

<sup>e</sup> Мольное соотношение 10а:11а:H<sub>2</sub>O = 3:1:25

Далее мы применили пролинамид 29, показавший наилучшие результаты, в альдольных реакциях между циклоалканами 10а-d и ароматическими альдегидами 11а,b,e,f,k-n в водной среде (Табл. 10). Реакции проводили в оптимальных условиях при +3°C.

Во всех случаях были получены соответствующие альдоли 12e,g,p-и, имеющие высокую энантиомерную чистоту, при этом требуемое количество катализатора определялось строением альдегида.

Таблица 10. Альдольные реакции между циклическими кетонами 10a-d и ароматическими альдегидами 11a,b,e,f,k-n в присутствии катализатора 29.



№	10	11	Альдол	12	29, мол. %	$\tau$ , час	Конв., %	<i>dr</i> (anti/syn)	<i>ee</i> (anti), % <sup>a</sup>
1	a	f		g	5	45	77 (71) <sup>b</sup>	96/4	94
2	a	k		p	2	36	>95	98/2	99
3	a	l		q	2	40	69 (64) <sup>b</sup>	97/3	99
4	a	m		r	1	15	>99 (97) <sup>b</sup>	99/1	99
5	6 <sup>c</sup>	a		e	2	16	88	62/38	94 (9)
b		b			2	16	12	44/56	88 (57)
7	b	b		s	2	16	>99	64/36	97 (32)
8	c	e		t	2	48	97	99/1	97
9	d	n		u	2	48	88	93/7	92

<sup>a</sup> В скобках указано *ee* син-изомера; <sup>b</sup> Выход

<sup>c</sup> Реакцию проводили в среде реагентов без добавления воды

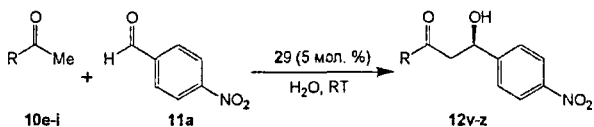
Реакции циклоалканонов 10a-d с ароматическими альдегидами 11a,b,e,l-n, содержащими электроакцепторные заместители в кольце, и с 2-нафтилальдегидом (11k) протекали с высокой конверсией под действием 1-2 мол. %

пролинамида 29. 3-Феноксисбензальдегид (11f) оказался менее активен: для достижения высокой конверсии потребовалось 5 мол. % катализатора. Уровень анти-диастереоселективности был высоким в случае шестичленных циклических кетонов 10a,c,d, в то время как циклопентанон (10b) реагировал с ароматическими альдегидами 11a и 11b в присутствии амида 29, давая смесь анти- и син-диастереомеров альдолей 12e и 12s в близких количествах.

Реакции под действием пролинамида 29 могут быть успешно масштабированы: циклогексанон (10a) и 4-нитробензальдегид (11a), взятые в количествах в 70 раз превышающих загрузки в модельных опытах, образовывали альдоль 12a с той же конверсией (выходом), диастерео- и энантиоселективностью (Табл. 9, № 3,4).

Пролинамидный катализатор 29, обладает более широкой областью применения, чем катализаторы 9, 15, 22 на основе  $\alpha$ -аминокислот. В его присутствии удалось осуществить альдольные реакции с участием широкого круга метилкетонов, в числе циклопропилметилкетона (10g), *n*-пропилметилкетона (10h), *n*-гексилметилкетона (10i), 6-метилгепт-5-ен-2-она (10j) и бензилметилкетона (10k), которые не вступали в реакцию с альдегидами под действием  $\alpha$ -аминокислот. При этом меньшая реакционная способность метилкетонов 10g-k по сравнению с циклоалканами 10a-f потребовала увеличения загрузки катализатора 29 до 5 мол. % и проведения реакции при комнатной температуре (Табл. 11).

Таблица 11. Альдольные реакции между метилкетонами 10g-k и 4-нитробензальдегидом (11a) в водной среде в присутствии пролинамида 29.<sup>a</sup>



№	10	R	12	$\tau$ , час	Выход, %	ee, %
1	g	циклопропил	v	47	48	97
2 <sup>b</sup>					38	82
3	h	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	w	38	95	82
4 <sup>b</sup>					92	75
5	i	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	x	25	94	86
6	j	Me <sub>2</sub> C=C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	y	72	65	89
7	k	Bn	z	40	77	91

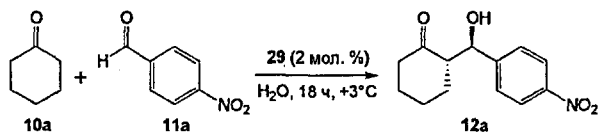
<sup>a</sup> Мольное соотношение 10:11:H<sub>2</sub>O = 3:1:50-100

<sup>b</sup> Реакция в среде реагентов без добавления воды

В предложенных условиях реакции протекали региоселективно по метильной группе кетона, приводя к образованию альделей 12v-z, в том числе неизвестного ранее соединения 12z, с высокой энантиоселективностью (82-97% *ee*). Выходы продуктов, как правило, составляли 65-95%, за исключением выхода альдоля 12v, который был несколько ниже (48%).

Система 29/вода сохраняет свои каталитические свойства после экстракции продуктов и может быть использована в реакции между циклогексаноном (10a) и 4-нитробензальдегидом (11a) не менее трех раз с прежней эффективностью. В четвертом цикле конверсия за то же время уменьшалась до 72%, хотя диастерео- и энантиоселективность оставались на исключительно высоком уровне (Табл. 12).

Таблица 12. Альдольные реакции между циклогексаноном (10a) и 4-нитробензальдегидом (11a) в присутствии регенерированного катализатора 29.



Цикл	Конв., %	<i>dr</i> ( <i>anti/syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ), %
1	98	99/1	99
2	97	99/1	99
3	95	>99/1	99
4	72	>99/1	>99

Таким образом, нами впервые синтезировали высокоэффективный регенерируемый катализатор альдольных реакций в водной среде на основе амида пролина, содержащего фрагмент ИЖ. Катализатор 29 обладает высокой активностью и широкой областью применения в энантиоселективных синтезах хиральных β-гидроксикетонов различного строения.

### 3. Влияние воды на протекание асимметрических альдольных реакций в присутствии разработанных органокализаторов

В изученных реакциях вода является не инертной добавкой, а компонентом каталитической системы, играющим важную роль в изученных реакциях. Так, значения *dr* и *ee* продукта **12a** катализируемой аминокислотой **9c** альдольной реакции между циклогексаноном (**10a**) и 4-нитробензальдегидом (**11a**) уменьшаются с 98:2 до 88:12 и с 99% до 94% соответственно при ее проведении в среде реагентов без добавления воды (Табл. 1, №4-6). Уменьшение *ee* альдолей **12v** и **12w** с 97% до 82% и с 82% до 75% соответственно отмечается и в катализируемых пролинамидом **29** реакциях 4-нитробензальдегида (**11a**) с ацетилциклопропаном (**10g**) и 2-пентаноном (**10h**) при их проведении в безводных условиях (Табл. 11, №1-4). Ещё более выражена роль воды в катализируемой пролинамидом **29** реакции между циклопентаноном (**10b**) и 4-нитробензальдегидом (**11a**, Табл. 10, №5,6). В ее отсутствие резко уменьшалась конверсия (с 88% до 12%), и терялась диастереоселективность реакции. При этом энантиомерная чистота анти-диастереомера уменьшалась с 94% до 88% *ee*, а син-диастереомера увеличивалась с 9% до 57% *ee*.

На результат реакции влияет не только сам факт присутствия воды в системе, но и ее количество. Так, увеличение содержания воды в катализируемой пролинамидом **28** реакции между циклогексаноном (**10a**) и 4-нитробензальдегидом (**11a**) с 25 экв. до 100 экв. по отношению к альдегиду **11a** сопровождается ростом транс-диастереоселективности с 81:19 до 85:15 и энантиомерного избытка альдоля **12a** с 81% до 89% *ee* (Табл. 9, №6,7).

Асимметрические альдольные реакции в изученных условиях протекают в гетерогенных системах органическая фаза (фаза реагентов) / вода. Вероятно, амфифильные катализаторы, содержащие фрагмент ИЖ, располагаются при этом на границе раздела фаз, где и протекает каталитическое превращение. В отличие от гидрофобных катализаторов **9c,d**, **15b**, **22a,b**, **29** и водорастворимого амида **28**, растворимые в воде производные  $\alpha$ -аминокислот со свободной карбоксильной группой **9a,b** и **15a**, вероятно, полностью сольватированы и/или существуют в виде внутренних солей (цивтеррионов), не обладающих каталитическими свойствами.

Более высокая эффективность катализа под действием гидрофобного катализатора 29 по сравнению с гидрофильным амидом 28, вероятно, объясняется тем, что он, в отличие от пролинамида 28, располагается в условиях реакции на границе раздела фаз и, частично, в органической фазе.

Ещё одним фактором, способствующим увеличению скорости и селективности реакций, протекающих в гетерогенных условиях в присутствии воды, может быть испытываемое нерастворимыми в воде органическими соединениями давление когезии воды, эквивалентное 23кБар (энергия когезии воды составляет  $550 \text{ кКал} \cdot \text{см}^{-3}$ , органических растворителей –  $60\text{-}380 \text{ кКал} \cdot \text{см}^{-3}$ ).<sup>4</sup> При этом в большей степени ускоряются те стереоконтролируемые реакции, которые характеризуются большими по абсолютной величине отрицательными объемами активации, результатом чего является повышение энантиоселективности процесса.

Таким образом, нами начато исследование новой перспективной области органического катализа, связанной с использованием органокатализаторов, модифицированных фрагментами ионных жидкостей, для осуществления энантиоселективных реакций органических соединений в водной среде. Дальнейшее развитие работ в этом направлении поможет глубже понять механизмы протекающих процессов, роль воды в изученных реакциях, а также в родственных им биохимических превращениях, протекающих в природе под действием ферментов. Тем не менее, полученные нами экспериментальные данные позволяют уже сейчас планировать условия синтеза практически важных хиральных соединений с использованием разработанных катализаторов и могут оказаться полезными при разработке новых, безвредных для окружающей среды технологий получения практически важных природных соединений и хиральных биологически активных веществ.

---

<sup>4</sup> M. Pittung, *Chem. Eur. J.*, 12, 1312-1317, (2006).



## ВЫВОДЫ

1. Предложены подходы к созданию нового типа регенерируемых органокатализаторов асимметрической альдольной реакции в водной среде, содержащих в своем составе фрагменты ионных жидкостей (ИЖ). На их основе синтезированы производные (4R)-4-гидрокси-(S)-пролина, (S)-серина, (S)-треонина со свободными карбоксильными группами, а также амиды (4R)-4-гидрокси-(S)-пролина с  $\alpha,\alpha$ -дифенил-(S)-валинолом, содержащие алкилзамещенные катионы имидазолия или пиридиния и различные, в том числе фторсодержащие, анионы.

2. Установлено, что синтезированные  $\alpha$ -аминокислоты, содержащие анионы  $\text{PF}_6^-$  и  $\text{NTf}_2^-$  наряду с длинноцепными алкильными заместителями, а также амиды пролина, модифицированные фрагментами ИЖ, эффективно катализируют асимметрические альдольные реакции в водной среде, что позволило осуществить на их основе диастерео- и энантиоселективный синтез широкого круга хиральных  $\beta$ -гидроксикарбонильных соединений различного строения.

3. Обнаружено, что разработанные катализаторы легко регенерируются и могут быть использованы в изученных реакциях многократно (до 8 раз) без уменьшения их диастерео- и энантиоселективности.

4. На основании полученных экспериментальных данных высказано предположение о том, что в предложенных условиях реакции под действием катализаторов, содержащих фрагменты ИЖ, протекают преимущественно на границе раздела водной и органической фаз (фазы реагентов), где, благодаря своей амфифильной структуре, располагается модифицированный ИЖ катализатор.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:**

1. Siyutkin, D. E. A novel (S)-proline-modified task-specific chiral ionic liquid – an amphiphilic recoverable catalyst for direct asymmetric aldol reactions in water / D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, M. I. Struchkova, S. G. Zlotin // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1212-1216.
2. Siyutkin, D. E. Hydroxy- $\alpha$ -amino acids modified by ionic liquid moieties: recoverable organocatalysts for asymmetric aldol reactions in the presence of water / D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – P. 1366-1372.
3. Сиюткин, Д. Е. Энантиоселективный синтез  $\beta$ -гидроксикетонов из гетероциклических альдегидов в воде под действием регенерируемого органокатализатора, содержащего фрагмент ионной жидкости / Д. Е. Сиюткин, А. С. Кучеренко, С. Г. Злотин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2009. – №9. – С. 1839-1842.
4. Zlotin, S. G. Recycling of Inorganic, Organic and Organometal Catalysts via Immobilization in (on) Organic Salts with Fluorinated Anions: a New Approach to Green Sustainable Processes / S. G. Zlotin, G. V. Kryshstal, G. M. Zhdankina et al. // 3<sup>rd</sup> International Conference on Green and Sustainable Chemistry, Netherlands, Delft, 1-5 July 2007: Book of abstracts. – 22 p.
5. Zlotin, S. G. Regio-, Stereo- and Enantioselective CH-Acid Reactions Catalyzed by Recoverable Organic Catalysts Bearing Ionic Liquid Moieties / S. G. Zlotin, G. V. Kryshstal, G. M. Zhdankina et al. // 2<sup>nd</sup> International IUPAC Conference on Green Chemistry, Moscow - St. Petersburg, 14-19 September 2008: Book of abstracts. – 117 p.

Подписано в печать: 03.09.2009

Заказ № 2434 Тираж - 75 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)