



УДК 66.047

О.В. Мальцев, А.С. Кучеренко, А.Л. Чимишкян, С.Г. Злотин

Российский химико-технологический университет им. Д.М. Менделеева, Москва, Россия  
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, Россия

## **ХИРАЛЬНЫЕ ИОННЫЕ ЖИДКОСТИ – РЕГЕНЕРИРУЕМЫЕ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРЫ АСИММЕТРИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ МИХАЭЛЯ: ДИЗАЙН И ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ ХИРАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

A novel type of chiral ionic liquids bearing a  $\alpha,\alpha$ -diphenylprolinol motif has been developed. In the presence of prepared compounds asymmetric Michael reactions of  $\alpha,\beta$ -enals with carbon acids (dialkyl malonates or nitroalkanes) afford chiral adducts in high yields and with excellent enantioselectivities. Moreover, the catalysts can be easily separated from products and reused up to 5 times showing the same performance. The developed method was applied to the key steps for the synthesis of the most active enantiomers of medications for curing CNS disorders.

Разработан новый тип хиральных ионных жидкостей, содержащих фрагмент –  $\alpha,\alpha$ -дифенилпролинола. В присутствии некоторых из полученных соединений асимметрические реакции Михаэля  $\alpha,\beta$ -еналей с С-Н кислотами (диалкилмалонатами и нитроалканами) приводят к образованию хиральных аддуктов с высоким выходом и энантиоселективностью. При этом катализаторы легко отделяются от продуктов и могут быть использованы до пяти раз с той же эффективностью. Метод использован на ключевых стадиях синтеза наиболее активных энантиомеров препаратов для лечения болезней ЦНС.

Одной из задач современной органической химии является получение лекарственных препаратов, которые селективно воздействуют на мишени-рецепторы организма и не проявляют вредных побочных эффектов. Такие препараты обычно хиральны, при этом часто лишь один из энантиомеров проявляет требуемые свойства, а второй неактивен и даже токсичен.

До недавнего времени было известно два каталитических метода получения энантиомерно обогащенных соединений из ахиральных предшественников: ферментативный катализ и катализ хиральными комплексами металлов. В 2000 году был открыт третий тип асимметрического катализа – органокатализ, основанный на способности некоторых не содержащих металлов хиральных органических молекул (органокатализаторов) стереодифференцированно ускорять химические реакции [1]. При этом отсутствует присущий металлокомплексному катализу риск попадания тяжелых металлов, часто токсичных, в продукты, что недопустимо при получении лекарственных препаратов. Органокатализаторы, однако, менее активны, чем металлокомплексные катализаторы и ферменты, их нужно вводить в реакции в большем количестве (до 100 мольн. %) и, с учетом относительно высокой стоимости, желательно регенерировать.

Одним из перспективных способов иммобилизации органокатализаторов является введение в их состав ионных групп, которые уменьшают растворимость катализатора в органических растворителях и позволяют отделить его от продуктов (Рис. 1). Кроме того, варьируя строение катиона и аниона, можно влиять на свойства катализатора. Такие соединения обычно



имеют температуру плавления  $<150^{\circ}\text{C}$  и относятся к классу ионных жидкостей (ИЖ). Целью нашей работы стал синтез ранее неизвестных хиральных ИЖ, содержащих в качестве хирального индуктора фрагмент  $\alpha,\alpha$ -дифенилпролинола [2], и изучение их каталитических свойств в практически важных реакциях СН-кислот с активированными алкенами.

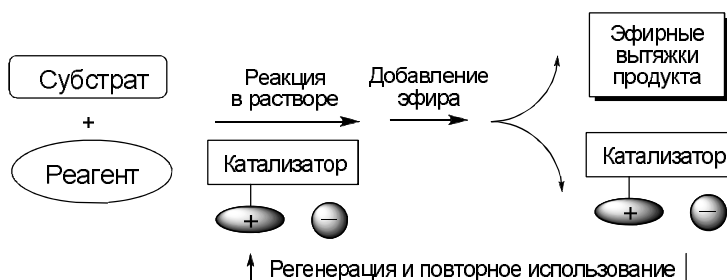


Рис. 1. Концепция ИЖ-иммобилизованного катализа.

Нами впервые разработан алгоритм синтеза хиральных ИЖ указанного типа, включающий последовательность реакций этерификации, алкилирования и метатезиса (Схема 1). Все реакции протекают с высоким выходом и с сохранением конфигурации атома С-2 пирролидинового цикла. Выход соединений **5** и **6** в расчете на исходное соединение **1** составил 68 и 77%, соответственно [3].

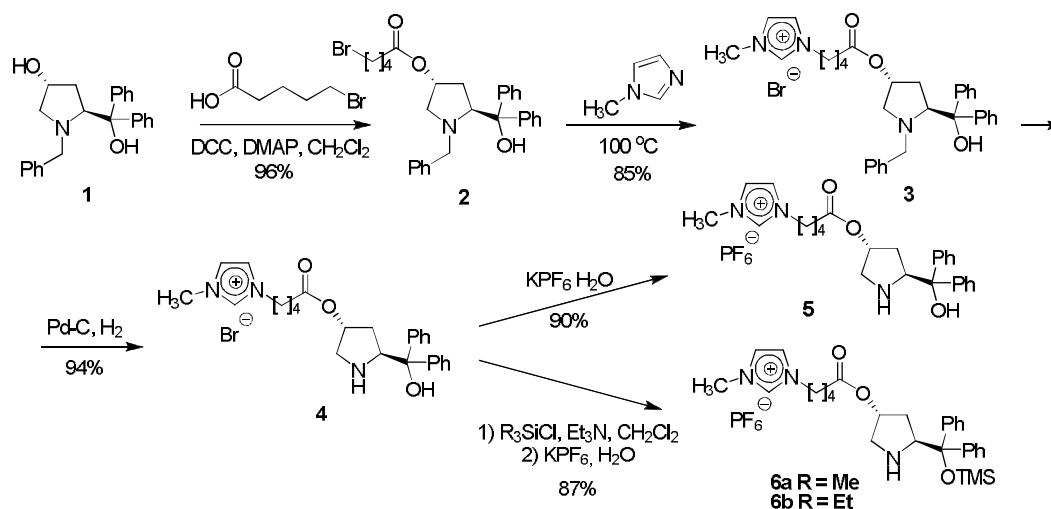


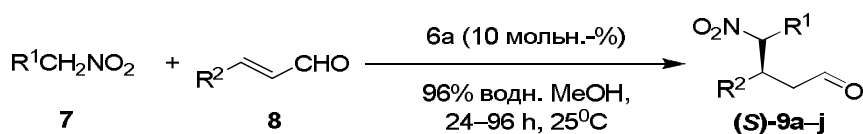
Схема 1. Получение производных  $\alpha,\alpha$ -дифенилпролинола **5** и **6**.

Каталитические свойства хиральных ИЖ **5** и **6** изучены на примере взаимодействия нитроалканов **7** с  $\alpha,\beta$ -енонами **8** [4]. Эта реакция приводит к образованию нитроальдегидов (**S**)-**9**, в том числе полупродуктов для получения лекарств для лечения болезней ЦНС (Паркинсона и Вильямсона), являющихся производными важнейшего нейромедиатора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК).



Установлено, что оптимальными условиями проведения этой реакции являются: загрузка катализатора **6a** 10 мольн. %, соотношение нитроалкан: альдегид 3:1, проведение реакции в 96% метаноле при 20°C. В этих условиях в реакцию с нитроалканами **7** вступают альдегиды **8**, имеющие донорные или акцепторные заместители в ароматическом ядре, давая аддукты Михаэля (**S**)-**9** с выходом 51–95% и энантиомерным избытком 85–99% (Таблица 1). Органокатализатор **6a** легко отделяется от продуктов и может быть введен в реакцию до 5 раз без уменьшения выхода и энантиоселективности. Катализаторы **5** и **6b** значительно менее активны и селективны, чем ИЖ **6a** в изученной реакции [4].

Табл. 1. Реакция Михаэля нитроалканов **7** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными альдегидами **8**.



n/n	Катализатор	Время, ч	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> / Продукт	Выход, %	ee, %
1	<b>6a</b>	24	H, Ph / ( <b>S</b> )- <b>9a</b>	84	94
2	<b>cis-6a</b>	24	H, Ph / ( <b>R</b> )- <b>9a</b>	86	94
3	<b>6a</b>	24	H, 4-Cl-Ph / ( <b>S</b> )- <b>9b</b>	91	90
4	<b>cis-6a</b>	24	H, 4-Cl-Ph / ( <b>R</b> )- <b>9b</b>	92	92
5	<b>6a</b>	24	H, 4-Br-Ph / ( <b>S</b> )- <b>9c</b>	95	91
6	<b>6a</b>	24	H, 4-NO <sub>2</sub> -Ph / ( <b>S</b> )- <b>9d</b>	64	93
7	<b>6a</b>	48	H, 4-MeO-Ph / ( <b>S</b> )- <b>9e</b>	87	93
8	<b>6a</b>	24	H, 4-F-Ph / ( <b>S</b> )- <b>9f</b>	80	93
9	<b>6a</b>	24	H, 3-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> <sup>c</sup> O-4-MeO-Ph / ( <b>S</b> )- <b>9g</b>	80	90
10	<b>cis-6a</b>	24	H, 3-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> <sup>c</sup> O-4-MeO-Ph / ( <b>R</b> )- <b>9g</b>	83	89
11	<b>6a</b>	48	H, Ferrocenyl / ( <b>S</b> )- <b>9h</b>	51	99
12	<b>6a</b>	96	H, Me / ( <b>S</b> )- <b>9i</b>	55	85
13	<b>6a</b>	48	Et, Ph / ( <b>S</b> )- <b>9j</b>	94	syn 94 / anti 98 (dr 1 / 1.25)

Для получения (*R*)-изомеров соединений **9** нами был синтезирован иммобилизованный катализатор **cis-6a** из соединения **cis-1** по схеме, аналогичной Схеме 1 (Рисунок 2). Суммарный выход ИЖ **cis-6a** в расчете на **cis-1** составил 57%. Следует отметить, что катализатор **cis-6a** не энантиомерен катализатору **6a** и поэтому стереохимический результат катализируемых им реакций *a priori* был не очевиден.

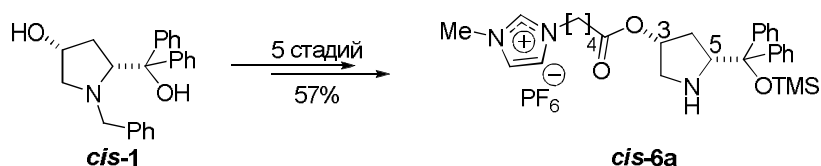


Рис. 2. Иммобилизованный пролинол **cis-6a**.



Оказалось, однако, что в присутствии *cis*-**6a** реакция между соединениями **7** и **8** приводила к аддуктам **9a**, **9b**, **9g** с противоположной (*R*)-конфигурацией, выход которых достигал 83–92%, а энантиомерный избыток 89–94%. При этом катализатор *cis*-**6a** по регенеративной способности не уступал катализатору **6a**.

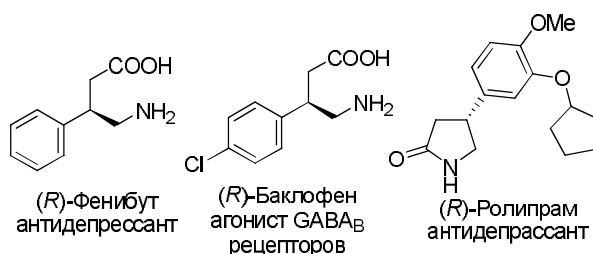


Рис. 3. Препараты для лечения заболеваний ГАМК-эргической системы.

Соединения (*R*)-**9a**, (*R*)-**9b**, (*R*)-**9g** являются непосредственными предшественниками наиболее активных (*R*)-энантиомеров медицинских препаратов для лечения расстройств ГАМК-эргической системы Фенибут, Баклофен и Ролипрам. В частности, аддукт (*R*)-**9a** был превращен в (*R*)-Фенибут с помощью тривиальной последовательности реакций окисления и восстановления (Схема 2).

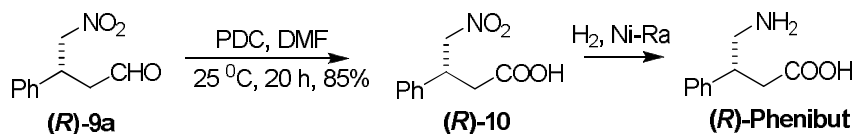


Схема 2. Получение (*R*)-Фенибута.

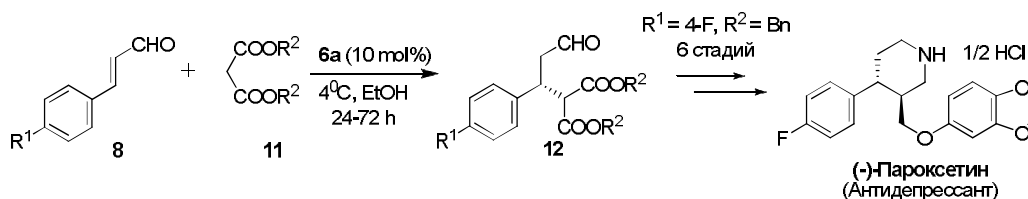
Хиральная ИЖ **6a** оказалась эффективным катализатором асимметрической реакции Михаэля  $\alpha,\beta$ -енонов **8** с диалкилмалонатами **11** [3]. В ее присутствии (10 мольн. %) аддукты **12** образовывались с высоким выходом (81–98%) и прекрасной энантиоселективностью (до 96% ee), которые не уступали достигнутому ранее под действием наиболее эффективных производных *O*-TMS- $\alpha,\alpha$ -диарилпропинола (Таблица 2) [7].

Катализатор **6a** высаживали Et<sub>2</sub>O и использовали до 4 раз без потери активности и энантиоселективности [3]. Его применение позволило значительно повысить выход (с 72 до 94%) и энантиоселективность (с 86 до 96%) соединения **12j** – ключевого интермедиата для получения антидепрессанта (–)-пароксетин по сравнению с известным методом [7].

Таким образом, нами разработан новый тип хиральных ИЖ, содержащих фрагмент  $\alpha,\alpha$ -дифенилпропинола, и исследованы их каталитические свойства в реакциях  $\alpha,\beta$ -еналей с различными C–N кислотами. В присутствии разработанных катализаторов хиральные продукты образуются с высоким химическим выходом и энантиоселективностью. Катализаторы использованы, в частности, в асимметрических синтезах лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС.



Табл. 2. Реакция Михаэля диалкилмалонатов 11 с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными альдегидами 8



n/n	R	R <sup>1</sup>	Время, ч	Продукт / Выход, %	еe, %
1	Ph	Me	24	93 / 7a	96
2	Ph	Et	48	98 / 7b	95
3	Ph	Bn	72	81 / 7c	92
4	4-Cl-Ph	Me	48	97 / 7d	91
5	4-Cl-Ph	Bn	72	95 / 7e	88
6	4-NO <sub>2</sub> -Ph	Bn	72	97 / 7f	82
7	4-MeO-Ph	Me	48	97 / 7g	76
8	4-MeO-Ph	Bn	72	98 / 7h	89
9	4-F-Ph	Me	48	95 / 7i	92
10	4-F-Ph	Bn	72	94 / 7j	96

Эффективность разработанных методов наряду с легкостью выделения продуктов и регенерации катализатора позволяет рассматривать их как возможную основу для создания новых экологически чистых химических технологий получения указанных препаратов.

#### Библиографические ссылки

1. S. Mukherjee. Asymmetric Enamine Catalysis. / S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List. //Chem. Rev., 2007. 107. P. 5471–5569.
2. A. Mielgo.  $\alpha,\alpha$ -Diarylprolinol Ethers: New Tools for Functionalization of Carbonyl Compounds/ A. Mielgo, C. Palomo.// Chem. Asian J., 2008. 3. P. 922–948.
3. Maltsev O.V. O-TMS- $\alpha,\alpha$ -diphenyl-(S)-prolinol Modified with an Ionic Liquid Moiety: A Recoverable Organocatalyst for the Asymmetric Michael Reaction between  $\alpha,\beta$ -Enals and Dialkyl Malonates/ O.V. Maltsev, A.S. Kucherenko, S.G. Zlotin.// Eur. J. Org. Chem., 2009. P. 5134–5137.
4. Maltsev O.V. Chiral Ionic Liquids Bearing O-Silylated  $\alpha,\alpha$ -Diphenyl (S)- or (R)-Prolinol Units: Recoverable Organocatalysts for Asymmetric Michael Addition of Nitroalkanes to  $\alpha,\beta$ -Enals./ O.V. Maltsev, A.S. Kucherenko, I.P. Beletskaya, V.A. Tartakovsky, S.G. Zlotin.//Eur. J. Org. Chem., 2010, DOI: 10.1002/ejoc.201000239.
5. L. Zu. Highly Enantioselective Organocatalytic Conjugate Addition of Nitromethane to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes: Three-Step Synthesis of Optically Active Baclofen/ L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang.//Adv. Synth. Catal., 2007. 349. P. 2660–2664.
6. C. Palomo. Water-Compatible Iminium Activation: Organocatalytic Michael Reactions of Carbon-Centered Nucleophiles with Enals./ C. Palomo, A. Landa, A.



Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007. 46. P. 8431–8435.

7. S. Brandau. Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes: Asymmetric Formal Synthesis of (–)-Paroxetine, Chiral Lactams, and Lactones/ S. Brandau, A. Landa, J. Franzen, M. Marigo, K.A. Jorgensen.// *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006. 45. P. 4305–4309.

УДК 547.232+547.77.31+547.793

И.А. Велиган<sup>а</sup>, М.А. Бафраков<sup>б</sup> А.М. Старосотников<sup>б</sup>

<sup>а</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.М. Менделеева, Москва, Россия

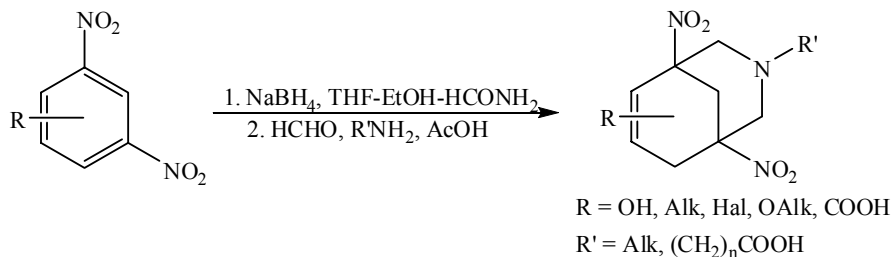
<sup>б</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, Россия

### СИНТЕЗ 3-R-1,5-ДИНИТРО-3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВ НА ОСНОВЕ ДИНИТРОБЕНЗОТИАЗОЛОВ

The previously unknown derivatives of 3-R-1,5-dinitro-3-azabicyclo[3.3.1]nonane possessing useful biological activity were synthesized via reductive cyclization of the corresponding dinitrobenzothiazoles.

Новые производные ряда 3-R-1,5-динитроазобицикло[3.3.1]нонаны с потенциальной полезной биологической активностью синтезированы путем восстановительной циклизации соответствующих динитробензотиазолов

Гетероаналоги бицикло[3.3.1]нонанов входят в состав терпеноидных алкалоидов и находят применение в качестве биологически активных веществ [1]. В последнее время выявлена эффективная антиаритмическая активность у производных 1,5-динитро-3-азобицикло[3.3.1]нонана [2]. Некоторые из этих соединений были синтезированы ранее [2-5] на основе замещенных 1,3-динитробензолов. Метод их синтеза заключается в восстановлении двойных С-С-связей бензольного кольца, активированных метарасположенными нитрогруппами, под действием  $\text{NaBH}_4$  или  $\text{KBH}_4$  с последующей двойной реакцией Манниха с формальдегидом и первичными аминами.



Недавно нами сообщалось о первом примере подобных превращений мета-динитробензанилированных пятичленных гетероциклов [6]. Было показано, что взаимодействие мета-динитробензоазолов (триазолов, пиразо-