

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Десяткин Виктор Григорьевич

**ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ И РЕЦИКЛИЗУЕМЫЕ
КАТАЛИЗАТОРЫ R-BOX·Cu(OTf)₂ В АСИММЕТРИЧЕСКОЙ
РЕАКЦИИ ФРИДЕЛЯ-КРАФТСА**

02.00.03 – органическая химия

18 ОКТ 2017

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук



Москва – 2017

008710846

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель:

Белецкая Ирина Петровна
д.х.н., академик РАН, профессор

Официальные оппоненты:

Клиночкин Юрий Николаевич
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВПО «Самарский государственный
технический университет», заведующий кафедрой
органической химии

Злотин Сергей Григорьевич
доктор химических наук, профессор,
ФГБУН «Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова Российской
Академии Наук», заведующий лабораторией
экологической химии

Осипов Сергей Николаевич
доктор химических наук,
ФГБУН «Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова Российской
Академии Наук», заведующий лабораторией
экологической химии

22
Защита диссертации состоится 18 ноября 2017 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

E-mail: tvm@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»:
<https://istina.msu.ru/dissertations/78211283/>

Автореферат разослан 6 октября 2017 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета МГУ.02.01
доктор химических наук, профессор



Магдесиева Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Получение энантиомерно чистых органических соединений – одна из важнейших задач современной органической химии, продиктованная, прежде всего, фармацевтической промышленностью. Наиболее эффективным инструментом решения этой задачи является асимметрический катализ.

На сегодняшний день можно выделить несколько групп так называемых «привилегированных» лигандов и катализаторов. Прежде всего, речь идёт о бис(оксазолиновых) лигандах (BOX) и их пиридиновых аналогах (PyBOX), комплексы которых с кислотами Льюиса способны катализировать целый ряд превращений, таких как асимметрическое циклопропанирование, азиридинирование, альдольная и нитроальдольная (реакция Непгу) конденсации, реакция Михаэля, Мукаямы-Михаэля.

Несмотря на достигнутые успехи в области асимметрического катализа, остаётся нерешённым ряд практических и теоретических задач, главной из которых является многократное использование катализатора и его лёгкое отделение от продуктов реакции. Современным инструментом для решения этой задачи является иммобилизация лигандов/катализаторов на различного рода носители — мезопористые материалы, оксиды металлов, графит, графен и полимеры.

Цель работы. Создание эффективных рециклируемых каталитических систем на основе иммобилизованных на полимерные носители комплексов Cu(II) с бис(оксазолиновыми) лигандами для асимметрического алкилирования индолов по Фриделя-Крафтсу различными активированными алкенами.

Научная новизна. Впервые получены эффективные и рециклируемые катализаторы на основе Cu(OTf)₂ и бис(оксазолиновых) лигандов R-BOX (R = Ph, 'Pr, 'Bu). Разработан метод иммобилизации лиганда на твёрдую подложку (смолу Меррифилда, PEG-модифицированный латекс и мицеллообразующие сополимеры) с использованием «click»-реакции. Катализатор PS-'Pr-BOX-Cu(OTf)₂ позволяет в реакциях индолов с бензилиденмалонатами, ненасыщенным α -кетоэфиром, метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноатом и производными кумарина проводить процесс без потери катализитической активности не менее чем в трёх циклах. Во всех случаях реакции протекали с высокими выходами, а в некоторых и с высокой энантиоселективностью.

Практическая значимость. Полученные иммобилизованные катализаторы могут быть использованы в фармацевтической промышленности для получения энантиомерно чистых биологически активных соединений. Данные катализаторы могут быть многократно использованы в синтезе без потери активности и селективности, что помогает решить экономические и экологические проблемы.

Положения, выносимые на защиту.

- Синтез пропартилизамещённых бис(оксазолиновых) лигандов.
- Получение полимерных подложек и их физико-химические характеристики.
- Иммобилизация синтезированных лигандов на различные полимерные подложки.
- Получение комплексов иммобилизованных лигандов с Cu(II).
- Изучение полученных катализаторов в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса индолов с субстратами, содержащими активированные C=C и C=O связи. Исследование влияния заместителей на выход и энантиоселективность реакции. Изучение влияния природы растворителя в гетерогенной реакции индола с акцепторами Михаэля и α -кетоэфиром.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ (3 статьи [1-3] и 9 тезисов докладов на конференциях [4-12]).

Аннотация работы. Основные результаты диссертации были доложены на следующих международных и национальных конференциях: 247th ACS National Meeting

(Даллас, США, 2014) [4]; Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений» (Санкт-Петербург, 2014) [5]; Третья Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014) [6]; Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014) [7]; International conference “Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014” (Москва, 2014) [8]; 6-th International Conference of Young Scientists on Organic Chemistry InterCYS-2014 «Organic Chemistry Today» Organic Synthesis 20 Years later (Санкт-Петербург, 2014) [9]; XXVI-th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry (Казань, 2014) [10], X Международная конференция молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» (Санкт-Петербург, 2017) [11], Fourth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2017) [12].

Личный вклад автора. Лично соискателем выполнены вся синтетическая часть работы, включая синтез, выделение и анализ продуктов, а также анализ и обработка экспериментальных данных. Автор участвовал в постановке задачи и разработке плана исследований, обсуждении результатов, формулировании выводов и подготовке публикаций по теме диссертационной работы.

Объём и структура диссертационной работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Материал диссертации изложен на 185 страницах печатного текста, содержит 77 схем, 27 рисунков и 18 таблиц. Список цитируемой литературы включает 278 наименований. Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели исследования и основные положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы анализируются известные данные об асимметрическом алкилировании индола и его производных с использованием активированных алканов (акцепторов Михаэля) в условиях катализа хиральными комплексами металлов, в первую очередь $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ с бис(оксазолинами) и другими оптически активными лигандами, а также различные методы иммобилизации бис(оксазолиновых) лигандов на различных типах подложек. Обсуждение результатов посвящено ключевым результатам диссертационной работы, а именно обсуждению получения бис(оксазолиновых) лигандов, полимерных подложек, иммобилизации лигандов и использованию полученных катализаторов в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса. В экспериментальной части изложены экспериментальные результаты работы, приведены методики синтеза целевых соединений и их физико-химические характеристики.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В процессе исследования асимметрической реакции Фриделя-Крафтса с использованием иммобилизованных рециклируемых катализаторов нами было выполнено следующее:

- 1) Разработаны оптимальные методы получения хиральных пропаргилзамещённых бис(оксазолиновых) лигандов R-BOX с различными R-заместителями.
- 2) Получены полимерные подложки, такие как поли-4-азидометилстирол, PEG-модифицированный латекс, содержащий азидогруппу, и сополимер полиэтиленгликоля и 4-азидометилстирола.
- 3) Осуществлён процесс иммобилизации лигандов на полимерные подложки с использованием «click»-методологии с получением полимерных комплексов R-BOX- $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Установлено, что катализатор, иммобилизованный на смолу Меррифилда, устойчив при хранении, легко отделяется от реакционной смеси, легко очищается от продуктов реакции и исходных реагентов и может быть использован многократно.

4) Полученные комплексы иммобилизованных лигандов с $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ изучены в асимметрическом присоединении индолов к различным акцепторам Михаэля и по карбонильной группе α -кетоэфиров. Найдены оптимальные условия реакции для получения максимального выхода и энантиоселективности.

5) Исследовано влияние заместителей в реагентах на выход и энантиоселективность реакций. Изучено влияние растворителей.

Для иммобилизации катализаторов на полимерные подложки, проводимой с использованием медь-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам («click»-методология), в связи с удобством получения исходных соединений был выбран путь, предполагающий реакцию лигандов, содержащих фрагмент с тройной связью, с полимерными подложками, содержащими азидогруппы.

Получение лигандов

Пропаргилзамещенные бис(оксазолиновые) лиганды с фенильными, изо-пропильными и *трем-бутильными* заместителями синтезировали, исходя из диметил-2-(проп-2-инил)малоната 2 и доступных хиральных аминокислот – L-а-фенилглицина 3а и L-валина 3в, а также (S)-*трем-лейцинола* 5с (Схема 1).

Для получения диметилпропаргилмалоната 2 диметилмалонат 1 обрабатывали метилатом натрия с последующим добавлением к образующемуся $\text{NaCH}(\text{COOMe})_2$ раствора пропаргилхлорида в метаноле. В связи с побочным образованием бис(пропаргил)малоната и близких температур кипенияmono- и дипропаргилзамещенных производных потребовалась тщательная очистка целевого продукта посредством медленной перегонки, в результате чего соединение 2 было выделено с выходом 52% (Схема 1).

Синтез аминоспиртов 5а,б из соответствующих аминокислот 3а,б проводили через стадию получения гидрохлоридов эфиров 4а,б с последующим восстановлением NaBH_4 и гидролизом (Схема 1). Из (S)-2-амино-2-фенилуксусной кислоты 3а был получен гидрохлорид этилового эфира 4а, а из L-валина 3в – гидрохлорид метилового эфира 4в путём добавления SOCl_2 к суспензии кислоты в соответствующем спирте и последующим кипячением образовавшейся смеси. Гидрохлорид этил-(S)-2-амино-2-фенилацетата 4а был непосредственно восстановлен в (S)-2-амино-2-фенилэтанол 5а кипячением с NaBH_4 в 50% водном этаноле с выходом 71%. Прямое восстановление гидрохлорида метил-L-валината 4в до (S)-2-амино-3-метилбутан-1-ола 5в происходит с невысоким выходом (39%). В связи с этим аминоспирт 5в из гидрохлорида метил-L-валината 4в был получен в две стадии: сначала обработкой Et_3N был получен метил-L-валинат, который затем был восстановлен NaBH_4 в метаноле до (S)-2-амино-3-метилбутан-1-ола 5в. В отличие от непосредственного восстановления гидрохлорида эфира до спирта двухстадийный способ позволяет получить более высокий выход (91%) и использовать меньшее количество NaBH_4 (Схема 1).

Далее нагреванием расплава смеси соответствующего аминоспирта 5а-с и диметилпропаргилмалоната 2 до 120°C были получены дигидроксиамиды 6а-с (Схема 1). После завершения реакции продукты выделяли из реакционной смеси высаживанием гептаном. Реакция диметилпропаргилмалоната 2 с *трем-лейцинолом* 5с протекает с более низким выходом (86%), чем с L-валинолом 5в (95%) и (S)-2-амино-2-фенилэтанолом 5а (100%), что, скорее всего, обусловлено стерическими препятствиями и возможными потерями при выделении продукта высаживанием гептаном ввиду его большей растворимости из-за наличия двух липофильных *трем-бутильных* групп.

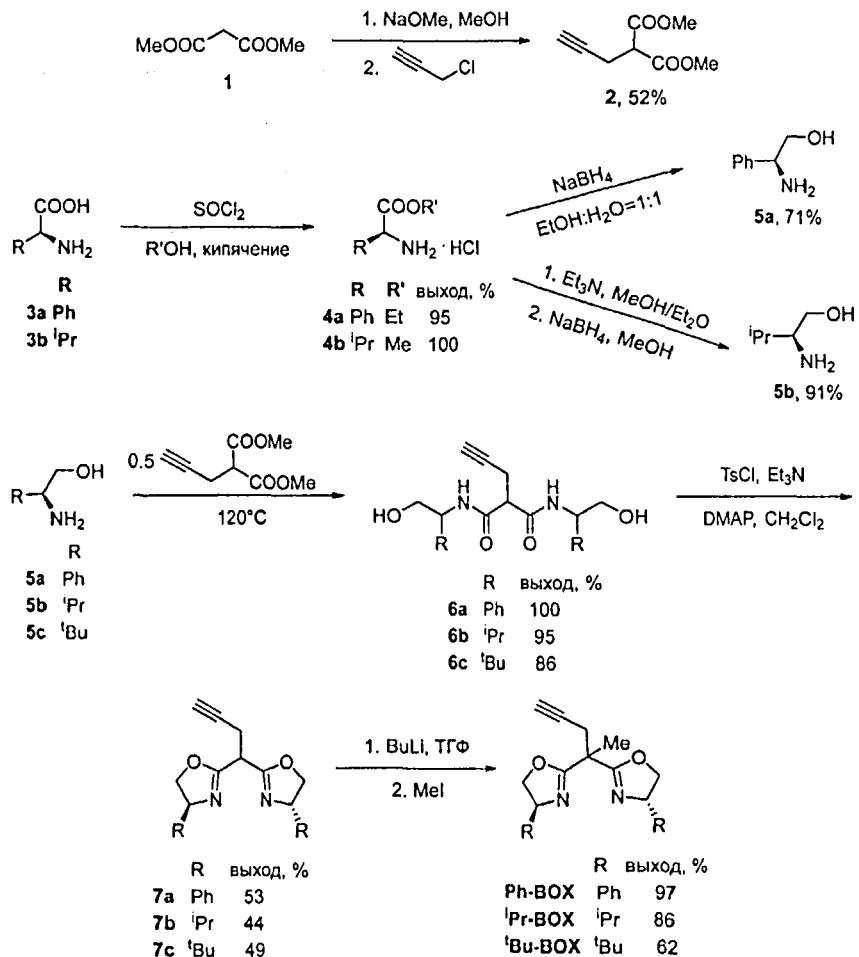


Схема 1. Получение пропаргилзамещенных бис(оксазолиновых) лигандов: Ph-BOX, iPr-BOX и iBu-BOX.

Путём обработки дигидроксиамидов **6a-c** тозилхлоридом в присутствии Et₃N и DMAP были синтезированы бис(оксазолиновые) лиганды **7a-c** с умеренными выходами (44–53%), что может быть обусловлено протеканием побочных реакций. Образование бис(оксазолиновых) лигандов **7a-c** протекает в две стадии. Сначала дигидроксиамиды реагируют с TsCl с образованием хорошо уходящих тозилатных групп на месте гидроксильных. На второй стадии происходит внутримолекулярная реакция замещения тозилатной группы атомом кислорода амидной группы. Для предотвращения возможной побочной межмолекулярной реакции использовались разбавленные растворы. Реакцию проводили в течение 4 суток в CH₂Cl₂ при комнатной температуре с последующим кипячением в течение 8 ч. Литирирование полученных таким образом бис(оксазолиновых) лигандов **7a-c** в TGF и последующая реакция с тремя эквивалентами MeI позволили

получить требуемые соединения R-BOX (R = Ph, *i*Pr, *i*Bu), представляющие собой бесцветные или жёлтые вязкие жидкости, с выходами до 97% (Схема 1).

Получение полимерных подложек

Для иммобилизации полученных пропаргилзамещённых бис(оксазолиновых) лигандов требовалась полимерные подложки, содержащие азидогруппы. В качестве таких подложек нами были синтезированы несколько полимеров различного типа.

Сначала из коммерчески доступного циклооктадиена 8 был получен ряд мономеров, представляющих собой 5,6-дизамещенные циклооктены 14 (Схема 2). На первой стадии было проведено эпоксидирование циклооктадиена 8 с использованием *m*-хлорпербензойной кислоты, в результате чего с высоким выходом был получен эпоксид 9. Использование 25 мол% избытка циклооктадиена 8 по отношению к *m*-хлорпербензойной кислоте позволило уменьшить побочное образование продукта эпоксидирования по двум двойным связям. Моно- и диэпоксидные производные имеют близкие точки кипения, которые значительно выше температуры кипения циклооктадиена 8, что позволило легко отделить их от исходного соединения вакуумной перегонкой. Разделить моно- и диэпоксидные производные удалось колончной хроматографией.

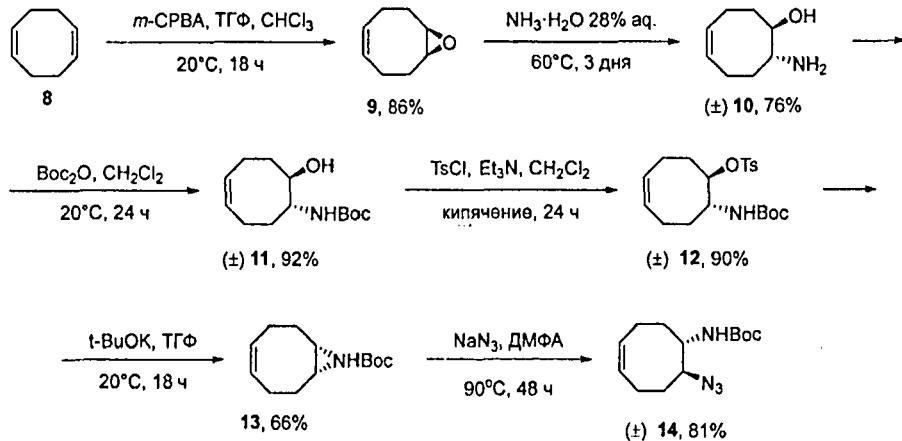


Схема 2. Получение мономеров на основе циклооктена.

Для раскрытия эпоксидного цикла соединение 9 нагревали при 60°C в течение 3 суток в 28% водном растворе амиака (Схема 2). Нуклеофильная атака NH₃ (Sn₂-реакция) позволяет получить с 76% выходом аминоспирт 10 с *транс*-конфигурацией гидрокси- и аминогрупп. Далее для аминогруппы была использована Boc-защита, и получено соединение 11 с выходом 92%. Кипячение последнего в течении 24 ч с TsCl и Et₃N в CH₂Cl₂ привело с 90% выходом к продукту 12 (Схема 2), в котором прямое замещение тозилатной группы на азидогруппу провести не удалось из-за нестабильности соединения 12. Поэтому сначала посредством обработки соединения 12 сильным основанием (*t*-BuOK) в ТГФ при комнатной температуре в течение 18 ч и последующей очисткой перегонкой было получено производное азидрина 13. Раскрытие азидридинового цикла азидом натрия проводили при нагревании реакционной смеси при 90°C в ДМФА в течении 48 ч, в результате чего с 81% выходом был выделен

продукт 14, содержащий азидо- и защищённую аминогруппы в *транс*-конфигурации (Схема 2).

Производные циклооктена – (*Z*)-8-((*трет*-бутилсикарбонил)амино)циклоокт-4-ен-1-ил-4-метилбензосульфонат 12, *трет*-бутил-(*Z*)-9-азабицикло[6.1.0]нон-4-ен-9-карбоксилат 13 и *трет*-бутил-(*Z*)-(8-азидоциклоокт-4-ен-1-ил)карбамат 14 – были введены в реакцию метатезисной полимеризации с раскрытием цикла (ROMP) в присутствии коммерчески доступных катализаторов (Схема 3). На основе этой реакции была разработана общая стратегия получения функционализированных олиго(циклооктенов).

Для полимеризации были применены катализаторы Граббса и Ховейды-Граббса 1-го и 2-го поколений. В качестве растворителей использовали ДМФА, CH_2Cl_2 и толуол. Реакции проводили при 60°C в закрытых сосудах в атмосфере аргона (Схема 3). Полимеризация мономеров 12 и 13 приводила к полимерам с низкими молекулярными массами (до 1500 Да для 13) и низкими выходами. Полимеризацией мономера 14 удалось с количественным выходом получить нерастворимый полимер с высокой молекулярной массой. (Схема 3).

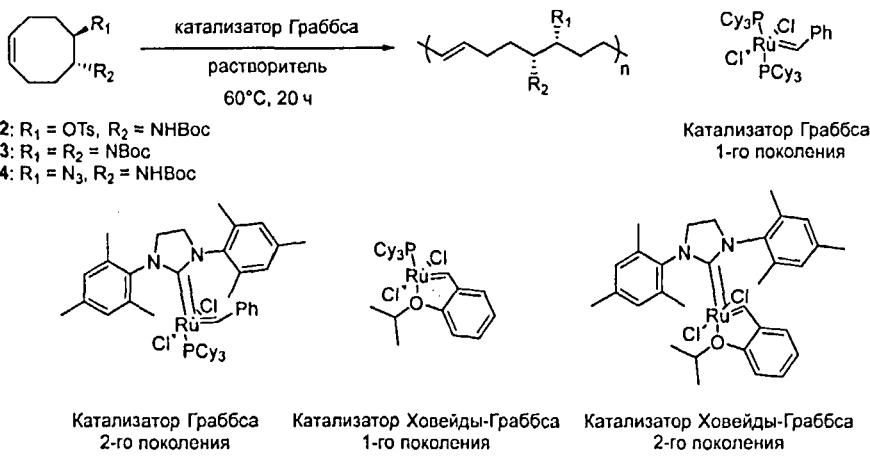


Схема 3. Проведение реакции полимеризации производных циклооктена.

Полученные низкомолекулярные полимеры оказались легко растворимы в органических растворителях. Их не удается выделить высаживанием, что затрудняет использование таких соединений в качестве полимерной подложки. В то же время полученный высокомолекулярный полимер ввиду его нерастворимости сложно очистить, что также не позволяет его использовать для иммобилизации лигандов.

В связи с этим мы решили получить содержащий азидогруппы полимер на основе смолы Меррифилда (поли-4-хлорметилстирол). Последняя весьма широко используется, в том числе и в промышленности, выступая в качестве экономичной и инертной гетерогенной подложки, не содержащей групп, которые могут образовывать комплексы с ионами металлов. Исходная смола Меррифилда ($M_w = 100000$) содержит 1% сшивок дивинилбензолом. Содержание хлора составляет 1.6 ммоль/г. Нуклеофильным замещением хлора в поли-4-хлорметилстироле (PS-Cl) на азидогруппу был получен поли-4-азидометилстирол (PS-N₃) (Схема 4). Реакцию с NaN₃ проводили в течение 24 ч при 60°C в ДМФА. Данные элементного анализа полученного поли-4-азидометилстирола (вычислено С (85.60%), Н (7.75%), N (6.65%), найдено С (85.51%), Н (7.67%), N (6.82%)) подтвердили полноту протекания реакции и позволили установить содержание азидогрупп, которое составило 1.62 ммоль/г.

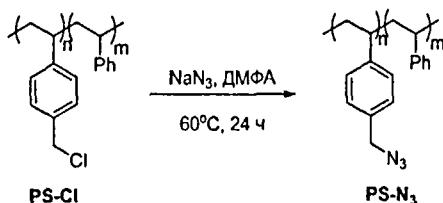


Схема 4. Получение поли-4-азидометилстирола PS-N₃.

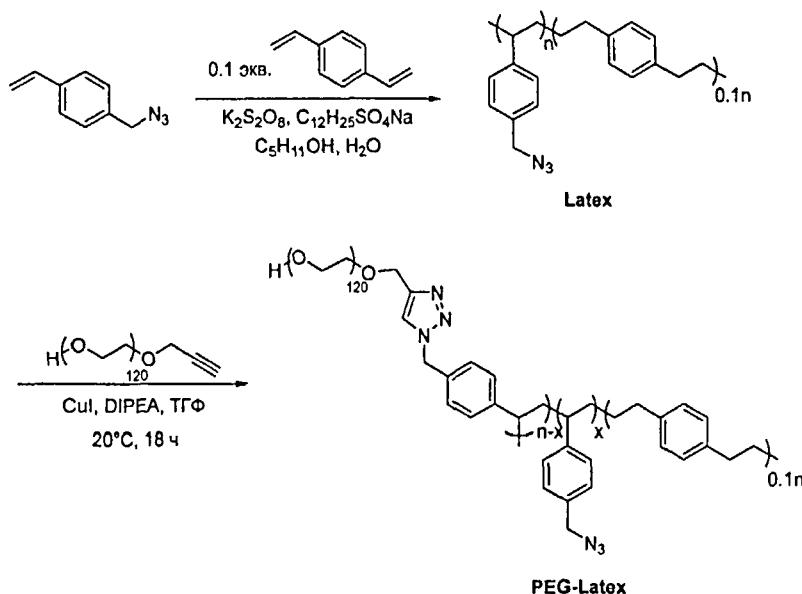


Схема 5. Получение полимера PEG-Latex.

В качестве другого типа подложки, содержащей азидогруппы, был выбран разветвлённый сополимер дивинилбензола, 4-азидометилстирола и полиэтиленгликоля (PEG-Latex) (Схема 5). Сначала сополимеризацией 4-азидометилстирола и 10 мол% дивинилбензола был получен разветвлённый сополимер (Latex). Далее с помощью «click»-реакции сополимера Latex с полиэтиленгликолем, содержащим концевую пронаргильную группу, был получен PEG-модифицированный латекс PEG-Latex (Схема 5). Введение полиэтиленгликольных групп предотвращает «слипание» латекса и способствует повышению его растворимости. С помощью ИК-спектроскопии было определено остаточное содержание азидогрупп (которое оказалось равным 5.47%), необходимых для проведения «click»-реакции с BOX-лигандами.

Для возможности проведения реакции в водных растворах необходимо было получить полимерный катализатор, способный образовывать мицеллы. Такой полимер должен содержать гидрофильную и гидрофобную части. В этом случае органические гидрофобные реагенты могли бы реагировать внутри мицеллы, находящейся в водном растворе. Нами были получены водорастворимые сополимеры PEG-(StN₃)_n (n = 3, 5), содержащие в качестве

гидрофильной части фрагмент полиэтилсигноколя, а в качестве гидрофобной – тример или пентамер 4-азидометилстирола (Схема 6).

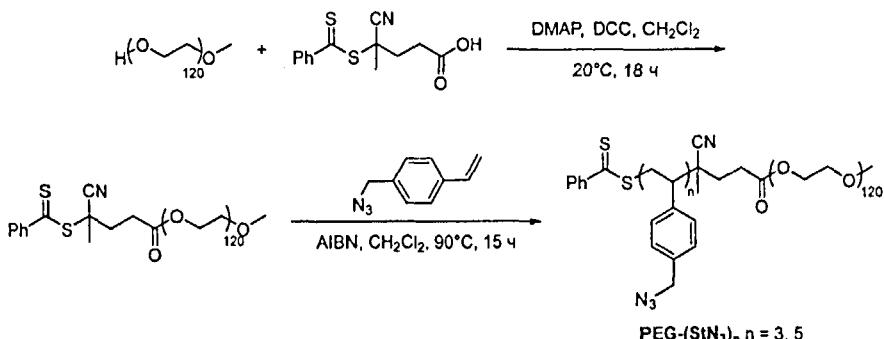


Схема 6. Получение водорастворимого полимера $\text{PEG-(StN}_3\text{)}_n$.

Таким образом, было получено три типа полимерных подложек, подходящих для иммобилизации лигандов: нерастворимый поли-4-азидометилстирол (PS- N_3), растворимый в органических растворителях PEG-модифицированный латекс (PEG-Latex) и мицеллообразующие сополимеры $\text{PEG-(StN}_3\text{)}_n$ ($n = 3, 5$).

Иммобилизация лиганда

Существует два подхода к синтезу иммобилизованных металлокомплексных катализаторов: (а) иммобилизация лиганда с последующим получением комплекса с ионом металла; (б) иммобилизация предварительно полученного комплекса лиганда с ионом металла. Мы выбрали первый подход, предполагая проведение иммобилизации лиганда посредством медь-катализирующей реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам («click»-реакция). «Click»-реакция является хорошо изученным, простым и эффективным способом для ковалентного связывания катализаторов, в том числе Cu(II)-BOX комплексов и Cu(II)-AzaBOX комплексов, с различными типами подложек.

На первом этапе нами с высокими выходами (85-87%) были синтезированы содержащие триазольный фрагмент бис(оксазолиновые) лиганды Bn-Ph-BOX и $\text{Bn-}^{\text{t}}\text{Pr-BOX}$, используя реакцию алкинилзамещенных BOX-лигандов Ph-BOX и $^{\text{t}}\text{Pr-BOX}$ с бензилазидом в присутствии катализитической системы $\text{Cu(OAc)}_2/\text{NaAsc/TTTA}$ (TTTA – трис[(1-*tert*-бутил-1,1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин) (Схема 7). Применение лиганда TTTA позволяет избежать координации Cu(I) с BOX-лигандами. Взаимодействием Bn-Ph-BOX и $\text{Bn-}^{\text{t}}\text{Pr-BOX}$ с Cu(OTf)_2 были получены комплексы $\text{Bn-Ph-BOX-Cu(OTf)}_2$ и $\text{Bn-}^{\text{t}}\text{Pr-BOX-Cu(OTf)}_2$, которые использовались без выделения в качестве катализаторов для оптимизации условий алкилирования по Фридллю-Крафтсу и выявления влияния образующегося в процессе 1,3-диполярного циклоприсоединения триазольного фрагмента на протекание данной реакции. Следует отметить, что для соединений 7a-c без метильной группы в узловом положении BOX-лиганды (Схема 1) провести «click»-реакцию не удается.

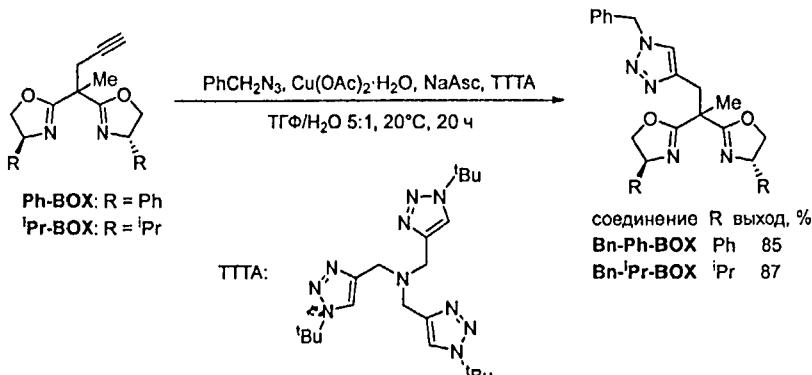


Схема 7. Получение лигандов Bn-Ph-BOX и Bn-ⁱPr-BOX.

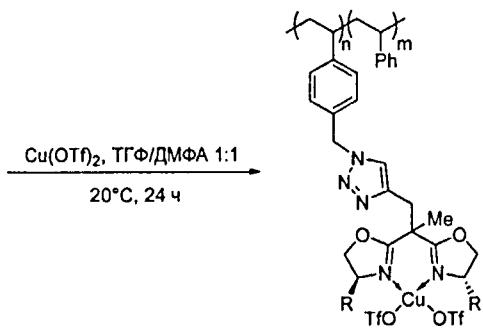
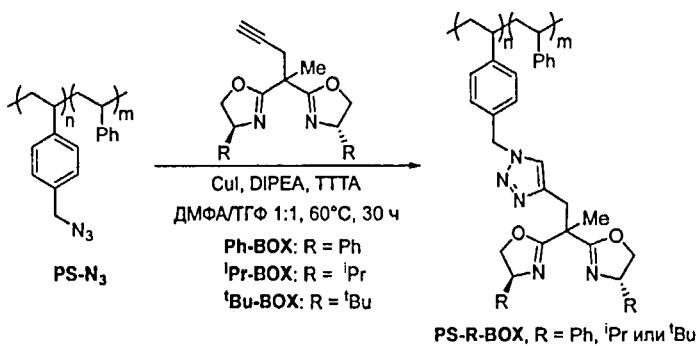


Схема 8. Получение комплексов PS-R-BOX·Cu(OTf)₂ (R = Ph, ⁱPr или ^tBu).

Иммобилизация полученных пропаргилзамещенных лигандов R-BOX, где R = Ph, ⁱPr и ^tBu, на смолу Меррифилда была проведена с помощью «click»-реакции с поли-4-азидометилстиролом PS-N₃ (Схема 8). В отличие от «click»-реакции лигандов с бензилазидом

реакция с PS-N₃ потребовала более жёстких условий (60°C, 30 ч) и использования смеси ДМФА/ТГФ 1:1, поскольку ТГФ является хорошим растворителем для PS-N₃ (в нём происходит набухание полимера), а ДМФА необходим для растворения CuI. Контроль за ходом «click»-реакции осуществляли методом ИК-спектроскопии по исчезновению полосы поглощения азидогруппы при 2094 см⁻¹ и появлению полосы поглощения C=N при 1658 см⁻¹. Для полученных таким образом иммобилизованных лигандов PS-R-BOX (R = Ph, ¹Pr, ²Bu) был проведён элементный анализ, позволивший установить содержание BOX-лигандов в полимере.

Далее к иммобилизованным лигандам PS-R-BOX в эквимольном количестве добавляли Cu(OTf)₂ в смеси ДМФА/ТГФ 1:1 (Схема 8). В результате были получены соответствующие комплексы PS-R-BOX·Cu(OTf)₂ (R = Ph, ¹Pr, ²Bu) в виде порошков зелёного цвета. По данным элементного анализа и ICP-MS комплексы с точным соотношением лиганд/Cu 1:1 удалось получить только для R = Ph и ¹Pr, тогда как для R = ²Bu был получен комплекс PS-²Bu-BOX·Cu(OTf)₂ с соотношением лиганд/Cu 1:0.3. Увеличение температуры реакции при получении комплекса PS-²Bu-BOX·Cu(OTf)₂ до 60°C в течение 3 суток позволило увеличить соотношение лиганд/Cu до 1:0.7, но достичь соотношения 1:1 не удалось. Возможно, это связано с наличием объёмных ²Bu групп лигандов, пришитого к полимеру, что затрудняет образование комплекса. Было установлено, что полученные полимерные комплексы PS-R-BOX·Cu(OTf)₂ (R = Ph, ¹Pr, ²Bu) устойчивы на воздухе и могут храниться без особых предосторожностей.

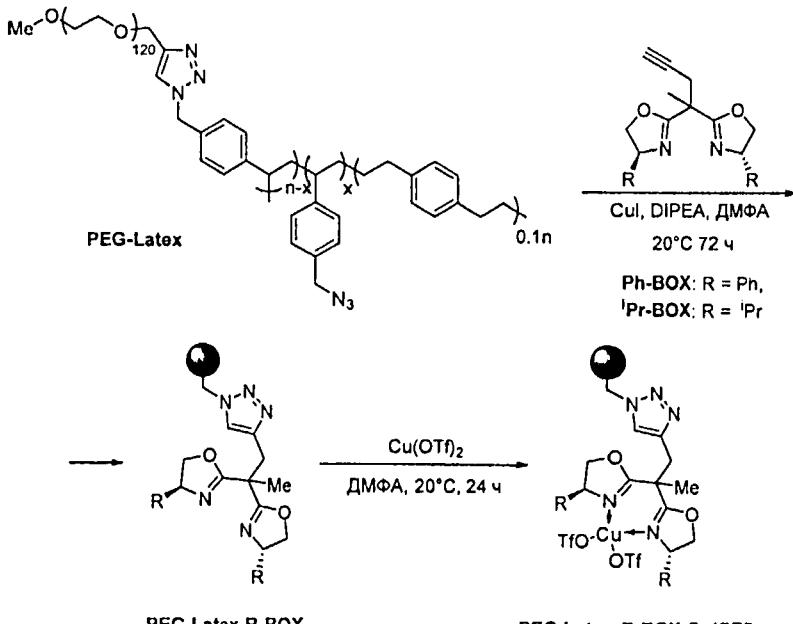
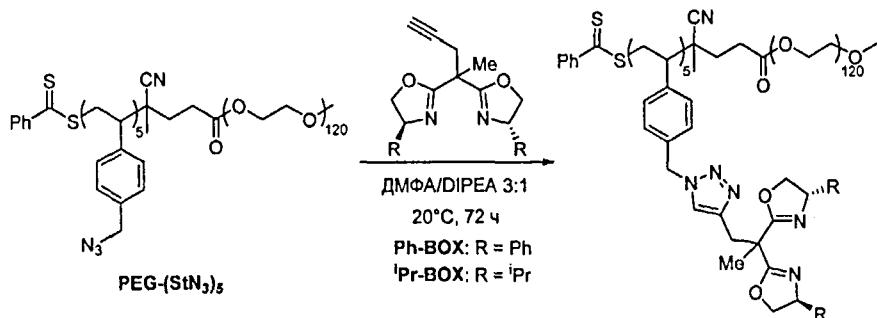


Схема 9. Получение комплексов PEG-Latex-R-BOX·Cu(OTf)₂ (R = Ph, ¹Pr).

По аналогичной методике была проведена иммобилизация лигандов, содержащих Ph и ¹Pr группы, на PEG-Latex (Схема 9) и мицеллообразующий сополимер PEG-(StN₃)₅ (Схема 10). Контроль за реакцией осуществлялся по исчезновению полосы поглощения азидогруппы (2094 см⁻¹) в ИК-спектрах. Реакций иммобилизованных лигандов PEG-Latex-

R-BOX с Cu(OTf)₂ были получены комплексы PEG-Latex-R-BOX·Cu(OTf)₂ (R = Ph, ⁱPr) в виде светло-зелёных порошков (Схема 9). Комплексы PEG-(StN₃)₅-R-BOX (R = Ph, ⁱPr) с Cu(OTf)₂ получали *in situ* непосредственно перед реакцией.



PEG-(StN₃)₅-R-BOX

Схема 10. Получение иммобилизованных лигандов PEG-(StN₃)₅-R-BOX, где R = Ph, ⁱPr.

Таким образом, были получены иммобилизованные лиганды и комплексы Bn-R-BOX (R = Ph, ⁱPr), PS-R-BOX·Cu(OTf)₂ (R = Ph, ⁱPr, ^tBu), PEG-Latex-R-BOX·Cu(OTf)₂ (R = Ph, ⁱPr) и PEG-(StN₃)₅-R-BOX (R = Ph, ⁱPr), которые в дальнейшем были исследованы в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса на примере присоединения индола к различным акцепторам Михаэля.

Реакция присоединения индолов к бензилиденмалонатам

Для выяснения каталитической активности катализаторов на основе полученных иммобилизованных лигандов и сравнения их с иссммобилизованными аналогами была исследована хорошо изученная в гомогенном варианте реакция индолов с бензилиденмалонатами.

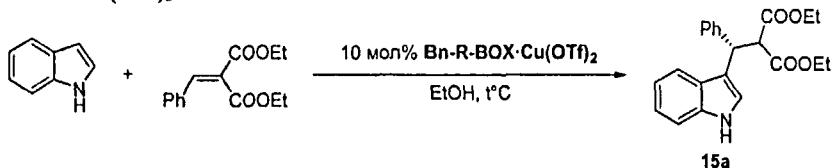
Оптическая чистота продуктов асимметрического алкилирования индолов по Фриделю Крафтсу зависит от многих факторов: природы реагентов и катализатора, концентрации катализатора, соотношения метал/лиганд и условий реакции (температуры и растворителя). При использовании в качестве катализаторов комплексов R-BOX·Cu(II) (R = Ph, ⁱPr, ^tBu) не только природа R, но и природа заместителей у «узлового» атома углерода существенно влияет на результат реакции.

На первом этапе нами было исследовано алкилирование индола бензилиденмалонатом в гомогенном варианте в условиях катализа комплексами Bn-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂ и Bn-Ph-BOX·Cu(OTf)₂ (Схема 7). Реакции проводились в EtOH при температурах 20°C и 0°C.

Было установлено, что применение комплекса Bn-Ph-BOX·Cu(OTf)₂ приводит к более низкой энантиоселективности реакции (Таблица 1, оп. 1,2), чем при использовании комплекса Bn-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂ (оп. 3,4). Вместе с тем при понижении температуры до 0°C в случае Bn-Ph-BOX·Cu(OTf)₂ происходит более существенное снижение выхода продукта, чем для комплекса Bn-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂. Таким образом, использование в исследуемой реакции лиганда, содержащего ⁱPr-группы, оказалось предпочтительнее. При этом удалось

получить продукт с высоким выходом (88%) и высокой энантиоселективностью (89% *ee*) (оп. 4).

Таблица 1. Реакция индола с дистилбензилиденмалонатом, катализируемая $\text{Bn-R-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$.



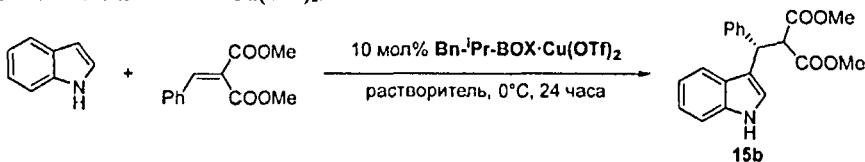
№	R	Температура, °C	Время, ч	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	Ph	20	24	85	53
2	Ph	0	48	68	54
3	ⁱ Pr	20	20	92	83
4	ⁱ Pr	0	24	88	89 (>99) ^a

^a после перекристаллизации.

При замене дистилбензилиденмалоната на диметилбензилиденмалонат произошло небольшое уменьшение энантиоселективности реакции (Таблица 2, оп. 1), а применение в качестве растворителя изобутанола вместо этанола привело к незначительному снижению как выхода, так и энантиомерного избытка (оп. 2).

Высокая энантиоселективность исследуемых реакций позволяет предположить, что триазольный linker, вероятно, не является конкурентным координационным центром для Cu(II). Таким образом, соотношение Cu/лиганд 1:1 (найденное согласно элементному анализу) можно рассматривать как свидетельство полного связывания иона металла BOX-лигандом, что является необходимым условием для достижения максимальной величины энантиоселективности.

Таблица 2. Реакция индола с диметилбензилиденмалонатом, катализируемая комплексом $\text{Bn-}^i\text{Pr-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$.



№	Растворитель	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	EtOH	89	86
2	ⁱ BuOH	83	83

Далее в реакциях индола с дистилбензилиденмалонатом в найденных оптимальных условиях (этиловый спирт, 0°C) в качестве катализаторов были использованы комплексы иммобилизованных бис(оксазолиновых) лигандов $\text{PS-}^i\text{Pr-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{PEG-Latex-}^i\text{Pr-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$ и $\text{PEG-(StN}_3)_5\text{-}^i\text{Pr-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Для $\text{PEG-(StN}_3)_5\text{-}^i\text{Pr-BOX}$ комплекс с $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ получали непосредственно перед реакцией.

Попытки применить катализатор $\text{PEG-(StN}_3)_5\text{-}^i\text{Pr-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в воде, EtOH и в смеси EtOH-TГФ (1:1) оказались неуспешными (Таблица 3, оп. 1-3), что, по-видимому, обусловлено связыванием меди входящей в состав полимера серой. При использовании в качестве катализатора комплекса $\text{PEG-Latex-}^i\text{Pr-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в этаноле при -30°C энантиомерный избыток понизился до 64% по сравнению с $\text{Bn-}^i\text{Pr-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$, выход при

этом остался на прежнем уровне и составил 86% (оп. 4). При проведении реакции в условиях катализа комплексом $PS\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$ в чистом этиловом спирте выход продукта несколько уменьшился по сравнению с катализом $Bn\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$ (Таблица 1, оп. 4) и составил 74%, при этом энантиоселективность реакции снизилась незначительно и составила 87% (Таблица 3, оп. 5). Таким образом, катализатор $PS\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$ оказался предпочтительнее $PEG\text{-Latex-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$, так как энантиоселективность реакции при его использовании была выше.

В одних и тех же условиях реакция, катализируемая комплексом $PS\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$ (Таблица 3, оп. 5), протекала, как и следовало ожидать, гораздо медленнее, чем при гомогенном катализе комплексом $Bn\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$ (Таблица 1, оп. 4). При этом для достижения близкого выхода потребовалось 7 суток вместо 24 ч. Такое уменьшение скорости реакции является общим недостатком всех гетерогенных реакций, так как существенная доля реакционных центров на полимерной подложке малодоступна для находящихся в растворе реагентов. Этот недостаток нужно учитывать при переходе от гомогенного катализа к гетерогенному. Однако главную цель применения иммобилизованных катализаторов - сохранение высокой энантиоселективности и рециклируемость катализатора, как будет показано ниже, нам удалось достичь. В нашем случае оптический выход, полученный для гетерогенного катализатора, действительно был сопоставим с оптическим выходом в условиях гомогенного катализа.

Таблица 3. Реакция индола и диэтилбензилидисималоната с использованием иммобилизованных лигандов.

№	Катализатор	Растворитель	Температура, $^{\circ}\text{C}$	Время, суток	Выход, %	ee , %
1	$PEG\text{-}(StN_3)_5\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$	H_2O	20	7	0	-
2	$PEG\text{-}(StN_3)_5\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$	EtOH	20	7	0	-
3	$PEG\text{-}(StN_3)_5\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$	EtOH-TGФ (1:1)	0	7	0	-
4	$PEG\text{-Latex-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$	EtOH	-30	14	86	64
5	$PS\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$	EtOH	0	7	74	87

Далее эффективность показавшего наилучшие результаты среди полученных иммобилизованных катализаторов комплекса $PS\text{-}^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$ была изучена при проведении исследуемой реакции в различных растворителях при -30°C : ацетоне (Таблица 4, оп. 1), EtOAc (оп. 2), толуоле (оп. 3), ацетонитриле (оп. 4), CH_2Cl_2 (оп. 5) и в смеси EtOH/TGФ 1:1 (оп. 6). Практически во всех растворителях, кроме толуола, энантиоселективность оказалась высокой (82-93% ee), а в CH_2Cl_2 и смеси EtOH/TGФ были получены также высокие выходы (оп. 5, 6). Энантиомерный избыток продукта, выделенного из реакции в EtOH/TGФ 1:1, после перекристаллизации составил $>99\%$. (оп. 6). Почти идентичная энантиоселективность, наблюдаемая при протекании реакций в различных растворителях, говорит о стабильности и единобразии каталитических центров в этих условиях. Это является очень важным фактором для возможности рециклизации. С другой стороны, реакция в EtOAc , толуоле и MeCN протекает значительно медленнее. Вероятно, это связано с тем, что в этих растворителях смола набухает в меньшей степени и, как следствие, количество доступных реакционных центров уменьшается.

В отличие от гомогенного варианта исследуемой реакции, протекающей в условиях катализа комплексом $^i\text{Pr-BOX}\text{-Cu(OTf)}_2$, в нашем случае конфигурация продукта не изменилась при переходе от EtOH к CH_2Cl_2 . Более того, при проведении реакции в

присутствии иммобилизованного комплекса $PS-\text{Pr-BOX-Cu(OTf)}_2$ во всех исследованных растворителях конфигурация продукта оставалась одной и той же. Возможно, это связано с нивелированием влияния природы растворителя при осуществлении реакции на поверхности катализатора.

Таблица 4. Реакция индола и диэтилбензилиденмалоната с использованием $PS-\text{Pr-BOX-Cu(OTf)}_2$ в качестве катализатора.^a

№	Растворитель	Выход, %	ee, %
1	Ацетон	66 (93) ^b	93
2	EtOAc	31 (68) ^b	82
3	PhMe	25 (71) ^b	64
4	MeCN	25 (83) ^b	87
5	CH ₂ Cl ₂	91	87
6	EtOH-TГФ (1:1)	83	92 (>99) ^c

^a 10 мол% катализатора, -30°C, 21 день.

^b Выход в скобках рассчитан на прореагировавший диэтилбензилиденмалонат.

^c После перекристаллизации.

Таким образом, при понижении температуры до -30°C нам удалось добиться высокого энантиомерного избытка, хотя и за счёт дальнейшего понижения скорости реакции. Вероятно, что при низких температурах из-за меньшего набухания смолы активны только хорошо открыты катализитические центры, в то время как катализитические центры, находящиеся глубже в беспорядочно сложенном попечечно-сшитом полимере, просто недоступны для реагентов. Тем не менее, проведение реакций в течение длительного времени при -30°C в отсутствии пересмешивания (во избежание механического разрушения катализатора) позволило нам достичь высокого выхода и энантиоселективности. Следует отметить, что смола при использовании во всех исследованных растворителях остаётся в набухшем состоянии даже при таких низких температурах.

Поскольку в реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом среди синтезированных иммобилизованных катализаторов лучший результат показал гетерогенный катализатор $PS-\text{Pr-BOX-Cu(OTf)}_2$, далее именно он был исследован в других реакциях. Комплекс $PS-\text{Pr-BOX-Cu(OTf)}_2$ легко отделялся фильтрованием и после промывки ТГФ и высушивания был использован в 5 последовательных циклах (Таблица 5). Снижение выхода наблюдалось только при первой рециклизации, что может быть обусловлено вымыванием слабо связанных активных катализитических центров, после чего катализатор оставался стабильным по отношению к повторяющимся процедурам фильтрации, промывки и сушки и демонстрировал практически постоянную активность и энантиоселективность как минимум в 5 циклах.

Таблица 5. Рециклизация катализатора $PS-\text{Pr-BOX-Cu(OTf)}_2$ в реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом.^a

Цикл	1	2	3	4	5
Выход, %	83	71	72	74	73
ee, %	92 (>99) ^b	91	92	92	92

^a 10 мол% катализатора, ТГФ/EtOH 1:1, -30°C, 21 день.

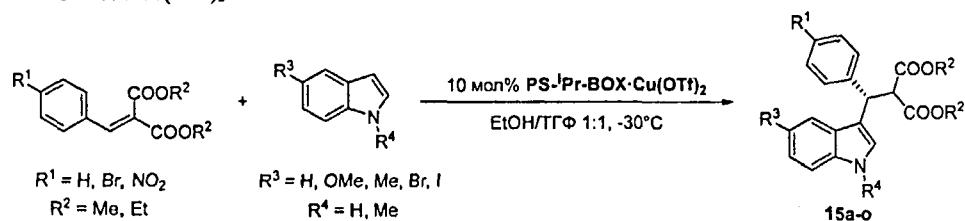
^b После перекристаллизации из этанола.

Как уж отмечалось, однократная перекристаллизация из этанола позволяет увеличить энантиомерный избыток продукта реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом с 92% до >99%. Таким образом, после одной перекристаллизации можно получить оптически чистое соединение.

В реакции, катализируемой комплексом $\text{PS-}^{\text{t-Pr-}}\text{BOX-Cu(OTf)}_2$, в отличие от рассмотренной выше гомогенной реакции (Таблица 1, оп. 4; Таблица 2, оп. 1), чрезвычайно большое влияние оказывает природа сложнозифирной группы. Введение карбоксиметильной группы вместо карбоксиэтильной привело к резкому падению выхода (с 83% до 58%) и энантиоселективности (с 92% *ee* до 38% *ee*) (Таблица 6, оп. 1, 3). Вероятно, это связано с меньшим размером карбоксиметильной группы, что уменьшает стереселективность реакции и приводит к более прочному связыванию катализатора с продуктом реакции, в результате чего выход последнего снижается.

Ранее для гомогенной реакции было показано, что введение заместителей либо в индольное кольцо, либо в олефин оказывает существенное влияние на выход продукта и его энантиочистоту. Нами было изучено влияние заместителей в 5-м положении индола, 4-м положении фенильной группы олефина, а также *N*-метильной группы в индоле на протекание гетерогенной реакции, катализируемой комплексом $\text{PS-}^{\text{t-Pr-}}\text{BOX-Cu(OTf)}_2$ (Таблица 6). Как правило, влияние заместителей в реагентах в гетерогенном и гомогенном катализе проявляется аналогично. Выходы продуктов асимметрической реакции близки или выше выходов рацематов, получаемых при катализе реакции Cu(OTf)_2 .

Таблица 6. Реакции индолов и бензилиденмалонатов, катализируемые комплексом $\text{PS-}^{\text{t-Pr-}}\text{BOX-Cu(OTf)}_2$.



№	R^1	R^2	R^3	R^4	Температура, $^{\circ}\text{C}$	Продукт	Выход, %	ee , %	Выход рацемата, %
1	H	Et	H	H	-30	15a	83	92	86
2	H	Et	H	H	0	15a	76	87	
3	H	Me	H	H	-30	15b	58	38	57
4	H	Et	OMe	H	-30	15c	73	94	
5	H	Et	OMe	H	0	15c	79	73	69
6	H	Et	Me	H	-30	15d	91	97	86
7	H	Et	Br	H	-30	15e	84	94	76
8	H	Et	H	Me	-30	15f	51	66	60
9	Br	Et	H	H	-30	15g	80	89	83
10	Br	Et	OMe	H	-30	15h	86	89	87
11	Br	Et	Me	H	-30	15i	82	91	60
12	Br	Et	Br	H	-30	15j	78	86	73
13	Br	Et	H	Me	-30	15k	46	61	40
14	Br	Et	I	H	0	15l	76	87	64
15	NO_2	Et	H	H	0	15m	99	86	78
16	NO_2	Et	OMe	H	0	15n	69	78	34
17	NO_2	Et	I	H	0	15o	81	73	75

* 5 мол% Cu(OTf)_2 , TGF , 20°C , 24 ч.

В общем случае в реакции, катализируемой гетерогенным катализатором $\text{PS-}^{\text{t-Pr-}}\text{BOX-Cu(OTf)}_2$, сохраняется та же тенденция во влиянии заместителей в индоле и олефине,

что и в реакциях, катализируемых гомогенными катализаторами R-BOX-Cu(OTf)₂. Введение метоксигруппы в молекулу индола понизило выход, но не изменило величину *ee* (оп. 4). Отметим, что понижение выхода в случае 5-метоксииндола может быть связано с его неустойчивостью в присутствии кислот Льюиса (наблюдалось осмоловение, катализатор окрашивался в бурый цвет). Введение метильной группы или атома брома в 4-е положение индола привело к увеличению энантиомерных избытков до 97% для 5-метилиндола и до 94% для 5-броминдола, а также к увеличению выходов продуктов (оп. 6,7).

В случае *N*-метилиндола были получены самые низкие выход и энантиоселективность (оп. 8), что может указывать на роль водородных связей с участием NH-фрагмента индола в образовании переходного состояния реакции. Введение атома брома в 4-е положение фенильной группы олефина мало повлияло на результат реакции как с самим индолом, так и с его замещёнными производными (оп. 9-14).

Реакции с диэтил-2-(4-нитробензилиден)малонатом из-за плохой растворимости последнего при -30°C были осуществлены при 0°C, тем не менее они также привели к высоким выходам (кроме 5-метоксииндола) и высокой энантиоселективности (оп. 15-17).

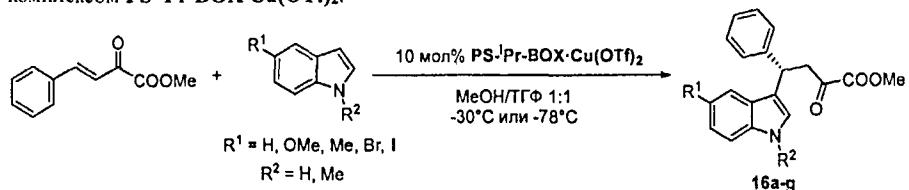
Таким образом, впервые был осуществлён асимметрический вариант алкилирования по Фридслю-Крафтсу индолов бензилиденмалонатами в условиях гетерогенного катализа. При этом удалось получить продукты с высокими выходами (до 99%) и высокой энантиоселективностью (до 97%). Кроме того, при повторном использовании катализатора в 5 циклах наблюдалось сохранение его активности и энантиоселективности. Далее полимерный катализатор PS-¹Pr-BOX-Cu(OTf)₂ был исследован в реакциях алкилирования индолов по Фридслю-Крафтсу другими реагентами.

Реакция присоединения индолов к β,γ -ненасыщенному α -кетоэфиру

Показавший наилучший результат среди полученных нами иммобилизованных катализаторов в реакции индолов с бензилиденмалонатами комплекс PS-¹Pr-BOX-Cu(OTf)₂ также был применён в реакции индолов с ненасыщенным α -кетоэфиром – метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом. Подобные реакции в условиях гомогенного катализа описаны в литературе. В нашем случае реакции индолов с метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом проводились при -30°C и -78°C в смеси MeOH-TГФ (1:1) (Таблица 7). К сожалению, в исследуемой реакции гетерогенный катализ оказался значительно менее эффективным, чем гомогенный, и это, прежде всего, отразилось на энантиоселективности реакции, которая в наших условиях значительно понизилась. Её не удалось повысить даже при снижении температуры до -78°C.

Введение донорных метокси- и метильной групп в молекулу индола (Таблица 7, оп. 3-6) привело к незначительному увеличению энантиомерного избытка по сравнению с незамещённым индолом (оп. 1,2). Следует отметить неожиданное резкое увеличение выхода реакции до 94% при -78°C для метоксизамещённого индола (оп. 4), что может быть связано с замедлением побочных процессов. Введение акцепторного заместителя Br в положении 5 индола (оп. 7,8) также способствовало увеличению энантиомерного избытка, но привело к понижению выхода продукта в сравнении с незамещённым индолом. В реакции метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноата с *N*-метилиндолом произошло существенное снижение энантиомерного избытка (оп. 9), однако при понижении температуры до -78°C энантиоселективность возросла с 6% до 37% (оп. 9,10). Для 5-индиндола при -78°C наблюдалось значительное замедление реакции (оп. 11).

Таблица 7. Реакции индолов с метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом при катализе комплексом PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂.



№	R ¹	R ²	Температура, °C	Продукт	Выход, %	ee, %	Выход рацемата ^a , %
1	H	H	-30	16a	82	34	53
2			-78	16a	77	37	
3	OMe	H	-30	16b	68	39	26
4			-78	16b	94	36	
5	Me	H	-30	16c	73	39	70
6			-78	16c	75	41	
7	Br	H	-30	16d	79	49	70
8			-78	16d	43	45	
9	H	Me	-30	16e	66	6	
10			-78	16f	68	37	59
11	I	H	-78	16g	22	30	53

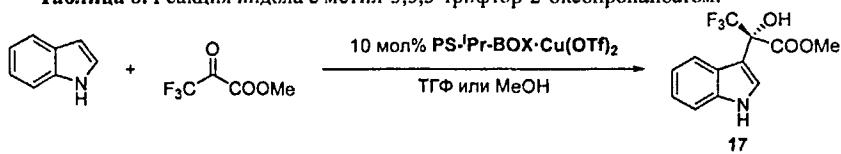
^a 5 мол% Cu(OTf)₂, ТГФ, 20°C, 24 ч.

Реакция присоединения индола по карбонильной группе α -кетоэфира

Поскольку CF₃-группа входит в состав многих важных лекарственных препаратов, в качестве α -кетоэфира мы выбрали метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноат.

Присоединение индола по карбонильной группе метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата происходит самопроизвольно, без добавления катализатора, поэтому для получения высокой энантиоселективности реакцию следует проводить при низких температурах. Это ранее было показано при проведении реакции в условиях гомогенного катализа.

Таблица 8. Реакция индола с метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноатом.



№	Время, ч	Температура, °C	Растворитель	Выход, %	ee, %
1	6	-90	ТГФ	81	6.3
2	6	-78	ТГФ	75	0.8
3	2	-78	MeOH	73	2.0

Исследование данной реакции с иммобилизованным катализатором **PS-¹Pr-BOX-Cu(OTf)₂** показало, что понижение температуры приводит лишь к незначительному увеличению энантиомерного избытка для продукта реакции 17 (с 0.8% при -78°C до 6.3% при -90°C, Таблица 8, оп. 1,2), поскольку гомогенное некаталитическое присоединение идёт значительно быстрее гетерогенного катализитического процесса даже при весьма низких температурах (-78°C и -90°C). Замена ТГФ на MeOH не оказывает существенного влияния на выход и на значение энантиомерного избытка (оп. 3).

N-метилиндол быстрее индола реагирует с метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноатом без катализатора при комнатной температуре, что делает затруднительным проведение асимметрической гетерогенной реакции.

Использование защищённых (Boc, Ts) индолов приводит к подавлению не только некаталитического присоединения, но и катализитического. Так не удалось провести реакцию для *N*-Boc- и *N*-Ts-замещённых индолов в ТГФ как в отсутствии, так и в присутствии Cu(OTf)₂.

Таким образом, осуществление энантиоселективного присоединения индола к метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноату в присутствии иммобилизованного катализатора **PS-¹Pr-BOX-Cu(OTf)₂** в наших условияхказалось невозможным.

При попытке присоединения индола по карбонильной группе этилового эфира пировиноградной кислоты в условиях катализа Cu(OTf)₂ был выделен продукт двойного присоединения индола. Это, по-видимому, связано с неустойчивостью промежуточно образующегося спирта. В связи с этим использование хиальных катализаторов в данной реакции не изучалось.

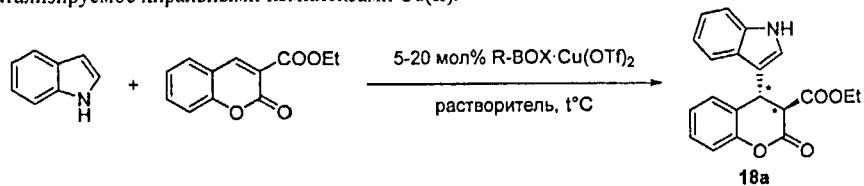
Реакция присоединения индолов и пирролов к карбоалкоксикумаринам

Соединения, содержащие фрагмент индола и 3,4-дигидрокумарина, представляют большой интерес для медицины, поскольку они входят в состав многих биологически активных природных соединений. Неудивительно, что делаются попытки объединить эти структуры в одну молекулу, используя реакцию Фриделя-Крафтса/Михаэля. Такие реакции проводят как в катализитическом, так и некатализитическом вариантах.

Нами впервые было исследовано асимметрическое алкилирование индола по Фриделю-Крафтсу производными кумарина с использованием в качестве катализатора хиальных кислот Льюиса.

Прежде всего был изучен гомогенный вариант реакции алкилирования индола по Фриделю-Крафтсу 3-карбоэтоксикумарином при катализе комплексами Cu(OTf)₂ с бис(оксазолиновыми) лигандами R-BOX (R = Bn, Ph, ¹Pi, ¹Vi) в ТГФ при комнатной температуре (Таблица 9). К сожалению, выходы за 7 суток не превышали 59%, тогда как при катализе Cu(OTf)₂ без лиганда в аналогичных условиях выход составил 76% (оп. 1). Энантиоселективность также была невысокой, и наибольшее значение *ee* (50% *ee*, оп. 5) достигалось при R = ¹Vi, однако выход при этом уменьшился до 29%. Далее мы увеличили количество катализатора до 10 мол% и снизили температуру до 0°C (оп. 6). В этом случае удалось увеличить как выход продукта 18a, так и энантиоселективность (до 56%). Применение иммобилизованного катализатора **PS-¹Pr-BOX** привело к высокому выходу продукта 18a (80%) и низкой энантиоселективности (*ee* 10%, оп. 7).

Таблица 9. Энантиоселективное присоединение индола к 3-карбозотоксикумарину, катализируемое хиральными комплексами Cu(II).



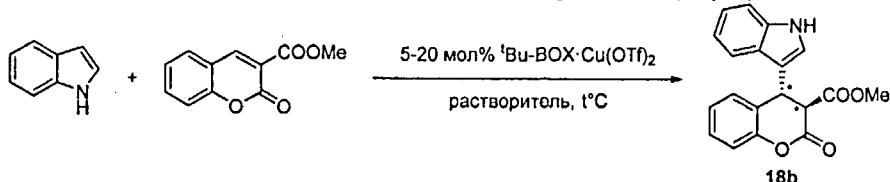
№	R	мол% кат.	Растворитель	Температура, °C	Время, суток	Выход, %	ee, %
1 ^a	-	5	ТГФ	20	1	76	-
2	Bn	5	ТГФ	20	7	59	10
3	Ph	5	ТГФ	20	7	47	28
4	iPr	5	ТГФ	20	7	7	6
5	'Bu	5	ТГФ	20	7	29	50
6	'Bu	10	ТГФ	0	6	52	56
7	PS-iPr	10	ТГФ	20	7	80	10
8	'Bu	5	ТГФ	-30	22	7	74
9	Ph	5	ТГФ	-30	22	3	37
10	PS-iPr	10	ТГФ	-30	22	29	11
11	'Bu	10	EtOH	0	6	66	22
12	'Bu	10	CH ₂ Cl ₂	0	3	49	66
13	'Bu	10	МТБЭ	0	3	46	65
14	'Bu	20	ТГФ	-30	3 (+ 4 при 0°C)	47	69

^a 5 мол% Cu(OTf)₂.

Попытка увеличить энантиоселективность реакции за счёт понижения температуры до -30°C привела к резкому снижению скорости реакции и уменьшению выхода продукта до нескольких процентов за 22 дня, но позволила увеличить ee для R = 'Bu до 74% (оп. 8), для R = Ph до 37% (оп. 9). Однако в случае иммобилизованного катализатора PS-iPr-BOX снижение температуры почти не повлияло на величину энантиоселективности, но при этом резко уменьшило выход продукта 18a с 80% до 29% (оп. 10).

С наиболее эффективным катализатором 'Bu-BOX-Cu(OTf)₂ было исследовано влияние природы растворителя на ход реакции: ТГФ (Таблица 9, оп. 6), EtOH (оп. 11), CH₂Cl₂ (оп. 12) и МТБЭ (метил-*трет*-бутиловый эфир) (оп. 13). Выходы во всех случаях были сравнимы, достигая 66% для EtOH. Энантиоселективность увеличилась в CH₂Cl₂ и в МТБЭ до 66% и 65% соответственно, а в случае EtOH снизилась до 22%. Увеличив загрузку катализатора (R = 'Bu) до 20 мол% и понизив температуру до -30°C, удалось повысить энантиомерный избыток до 69%, при этом выход оставался невысоким (47%, оп. 14).

Таблица 10. Реакция присоединения индола к 3-карбометоксикумарину.



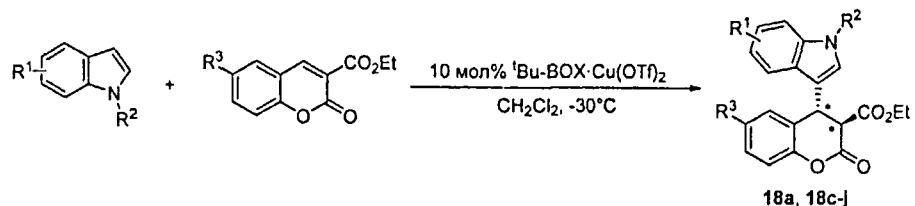
№	мол% кат.	Растворитель	Температура, °C	Время, суток	Выход, %	ee, %
1 ^a	5	ТГФ	20	1	73 (100)	-
2	10	ТГФ	-30	7	41 (93)	70
3	10	CH ₂ Cl ₂	-30	7	27	70
4	10	МТБЭ	-30	7	12 (38)	66
5	20	ТГФ	-30	3 (4 при 0°C)	51 (89)	64

^a 5 мол% Cu(OTf)₂, ТГФ, 20°C, 24 ч.

^b В скобках указан выход на прореагировавший 3-карбометоксикумарин.

Далее при использовании того же катализатора ¹Bu-BOX-Cu(OTf)₂ при -30°C была проведена реакция индола с 3-карбометоксикумарином в различных растворителях: ТГФ (Таблица 10, оп. 2), CH₂Cl₂ (оп. 3) и МТБЭ (оп. 4). Выходы продукта реакции существенно понизились по сравнению с катализом Cu(OTf)₂ при комнатной температуре (оп. 1). Максимальный выход продукта 18b (41%, оп. 2) был достигнут в ТГФ, при этом энантиоселективность во всех случаях была сравнима (ee 66-70%). Увеличение количества катализатора до 20 мол% привело к увеличению выхода до 51% и незначительному снижению энантиоселективности (до 64%, оп. 5), селективность реакции при этом оставалась высокой.

Таблица 11. Энантиоселективное присоединение индола к 3-карбометоксикумарину, катализируемое комплексом ¹Bu-BOX-Cu(OTf)₂.

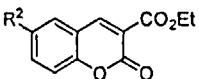
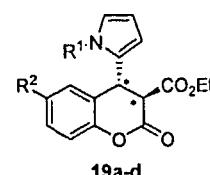


№	R ¹	R ²	R ³	Продукт ^a	Выход, %	ee, %
1	H	H	H	18a	40	66
2	5-OMe	H	H	18c	47	67
3	5-Me	H	H	18d	44	60
4	4-OMe	H	H	18e	следы	-
5	H	H	Cl	18f	46	78
6	H	H	NO ₂	18g	43	83
7	H	Me	H	18h	81	63
8	H	Me	Cl	18i	59	70
9	H	Me	NO ₂	18j	41	80

^a Во всех реакциях получен только *транс*-диастереомер.

На примере асимметрической реакции индола с 3-карбоэтоксикумарином, катализируемой комплексом $^t\text{Bu-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$, при -30°C в CH_2Cl_2 нами было изучено влияние заместителей в реагентах на результат реакции (Таблица 11). Было установлено, что природа заместителей в положении 5 индола не оказывает существенного влияния на выход продукта, составляющий 40-47%, и энантиоселективность реакции, изменяющейся в пределах 60-67% (оп. 1-3). Введение метоксигруппы в положение 4 индола способствовало значительному замедлению реакции (оп. 4). Использование в реакции *N*-метилиндола привело к резкому повышению выхода до 81%, при этом энантиоселективность незначительно уменьшилась и составила 63% (оп. 7). Введение акцепторных заместителей (Cl , NO_2) в шестое положение 3-карбоэтоксикумарина привело к росту энантиоселективности до 70-83% (оп. 5,6,8,9), при этом выходы оставались на уровне 41-46%, и только в реакции *N*-метилиндола и 3-карбоэтокси-6-хлоркумарина выход продукта составил 59% (оп. 8).

Таблица 12. Присоединение пиррола и *N*-метилпиррола к 3-карбоэтоксикумарину и его производным.

 $+ \text{R}^2$ 				$\xrightarrow[10 \text{ мол\% } ^t\text{Bu-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2]{\text{CH}_2\text{Cl}_2, -30^\circ\text{C}(48 \text{ ч}) \rightarrow 0^\circ\text{C}(48 \text{ ч})}$ 				
№	R^1	R^2	Продукт	Выход, %	$dr, \%$	$ee, \%$	Выход рацемата^b	dr рацемата
1	H	H	19a	46 (27) ^a	89: 11 (83:17) ^a	60	59	55: 45
2	Me	H	19b	57	58: 42	82	58	91: 9
3	Me	Cl	19c	77	66: 34	82	94	92: 8
4	Me	NO_2	19d	62	79: 21	76	65	93: 7

^a При -30°C 2 дня. ^b 5 мол% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, ТГФ, 20°C , 24 ч.

В аналогичных условиях были проведены реакции присоединения пиррола и *N*-метилпиррола к 3-карбоэтоксикумарину и его 6-замещенным производным (Таблица 12, оп. 1-4). При этом наблюдалось образование смеси диастереомеров с преобладанием образованием *транс*-изомера. Для *N*-метилпиррола выходы в асимметрическом варианте достигали 77% (оп. 3), а энантиоселективность 82% (оп. 2,3).

Таким образом, для асимметрического алкилирования индолов и пирролов по Фриделю-Крафтсу замещенными кумаринами удаётся достичь энантиомерного избытка до 83%. Выходы при этом остаются умеренными или низкими, что связано с низкой активностью производных кумарина. Следует отметить, что в литературе описан лишь несимметрический вариант реакции индола с 3-карбоэтоксикумарином и 3-карбометоксикумарином.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны оптимальные методы получения хиральных пропаргилзамещенных бис(оксазолиновых) лигандов с различными заместителями.
2. Синтезирован ряд полимерных подложек: нерастворимый поли-4-азидометилстирол, растворимый в органических растворителях PEG-модифицированный латекс и мицеллообразующий сополимер полиэтиленгликоля и 4-азидометилстирола. Полученные подложки были использованы для иммобилизации бис(оксазолиновых) лигандов.
3. Проведена иммобилизация лигандов на полимерные подложки с использованием «click»-методологии. Получены иммобилизованные комплексы R-BOX·Cu(OTf)₂. Изучено влияние триазольного цикла на протекание реакции Фриделя-Крафтса с участием индола и диэтилбензилденмалоната.
4. Впервые осуществлен асимметрический вариант алкилирования по Фриделю-Крафтсу в реакции индолов с бензилиденмалонатами с применением гетерогенного катализатора PS-¹Pr-BOX·Cu(OTf)₂, иммобилизованного на смолу Меррифилда. Продукты получены с высокими выходами (до 99%) и высокими энантиомерными избытками (до 97%). При использовании катализатора в пяти циклах наблюдалось полное сохранение энантиоселективности.
5. Изучено влияние заместителей и растворителей на выход и энантиоселективность асимметрического алкилирования индолов по Фриделю-Крафтсу в присутствии гетерогенного катализатора и проведено сравнение с гомогенным катализом.
6. Впервые осуществлена реакция индолов и пирролов с производными кумарина в асимметрическом варианте. Для этой реакции удалось достичь энантиомерного избытка 83%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Bukhryakov K.V., Desyatkin V.G., O'Shea J.P., Almandali S.R., Solovyeva V., Rodionov V.O. Cooperative Catalysis With Block Copolymer Micelles: A Combinatorial Approach // *Acs Comb Sci.* – 2015. – V. 17, № 2. – P. 76-80.
2. Десяткин В.Г., Анохин М.В., Родионов В.О., Белецкая И.П. Иммобилизованный и рециклируемый катализатор Cu(II)-R-Box-полистирол в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса // *Журнал органической химии*. – 2016. – Т. 52, № 12. – С. 1727-1737.
3. Desyatkin V.G., Beletskaya I.P. Asymmetric Friedel-Crafts/Michael Reaction of Indoles and Pyrroles with Coumarin-3-carboxylates // *Synthesis*. – 2017. – V. 49, № 18. – P. 4327-4334.
4. Bukhriakov K., O'Shea J.P., Desyatkin V., Solovyeva V., Rodionov V. Catalysis with block-copolymer micelles: A combinatorial study // 247th ACS National Meeting. Dallas, TX, United States. 16-20 March 2014. – P. ORGN-244.
5. Десяткин В.Г., Анохин М.В., Белецкая И.П. Асимметрический вариант реакции Фриделя-Крафтса с использованием иммобилизованного рециклируемого катализатора Cu(II)-Box-полистирол // Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений». Сборник тезисов докладов. Санкт-Петербург. 26-28 марта 2014. – С. 60.
6. Десяткин В.Г., Анохин М.В., Белецкая И.П. Алкилирование по Фриделю-Крафтсу с использованием иммобилизованного рециклируемого катализатора Cu(II)-Box-полистирол // Третья Всероссийская научная конференция с международным

- участием «Успехи синтеза и комплексообразования». Сборник тезисов докладов. Москва. 21-25 апреля 2014. – С. 154.
- 7. Десяткин В.Г., Анохин М.В., Белецкая И.П. Иммобилизованный и рециклируемый катализатор в асимметрической реакции присоединения индолов к активированным алканам // Уральский научный форум. «Современные проблемы органической химии». Сборник тезисов докладов. Екатеринбург. 8-12 июня 2014. – С. 141.
 - 8. Desyatkin V.G., Anokhin M.V., Beletskaya I.P. The immobilized and recycle catalyst for asymmetric Friedel-Crafts reaction // International conference "Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014". Book of Abstracts. Moscow. September 13-19 2014. – P. 309.
 - 9. Desyatkin V.G., Anokhin M.V., Beletskaya I.P. Asymmetric Friedel-Crafts reaction is catalysed by oxazoline-functionalised Merrifield resin // 6-th International Conference of Young Scientists on Organic Chemistry InterCYS-2014 «Organic Chemistry Today» (Organic Synthesis 20 Years later). Book of Abstracts. Saint Petersburg, Russia. September 23-25, 2014. – P. 43-44.
 - 10. Desyatkin V.G., Anokhin M.V., Beletskaya I.P. Preparation of the oxazoline-functionalised Merrifield resin as catalyst for Friedel-Crafts reaction // XXVI-th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry. Book of Abstracts. Kazan. October 6-10, 2014. – P. 584.
 - 11. Desyatkin V.G., Beletskaya I.P. Asymmetric Friedel-Crafts Addition of Coumarin-3-carboxylates with Indoles and Pyrroles // The 10-th International Conference for Young Chemists "Mendeleev-2017". Book of Abstracts. Saint Petersburg. April 4-7, 2017. – P. 363.
 - 12. Desyatkin V.G., Beletskaya I.P. Asymmetric Friedel-Crafts Reaction Indoles with Coumarin-3-Carbonylates // Fourth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing». Book of Abstracts. Moscow. April 24-28, 2017. – P. 119.

Автор выражает благодарность к.х.н. В.О. Родионову, к.х.н. Е.А. Тарасенко и коллективу лаборатории ЭОС за помощь в осуществлении этой работы.

Отпечатано в копи-центре « СТ ПРИНТ »
Москва, Лепинские горы, МГУ, 1 Гуманитарный корпус.
e-mail: globus939338@yandex.ru тел.: 8 (495) 939-33-38
Тираж 170 экз. Подписано в печать 04.10.2017 г.

10