

УДК 547.744 + 544.473 + 544.122.3

(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідин – ЕФЕКТИВНИЙ ОРГАНОКАТАЛІЗАТОР АСИМЕТРИЧНОГО СИНТЕЗУ

В.М.Ткачук, В.М.Шоба, В.А.Сукач, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

Ключові слова : асиметричний органокаталіз; 2-(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідин; альдольна конденсація; реакції Міхаеля та Манніха

Вперше систематизовані та узагальнені літературні джерела, які відносяться до сфери застосування 2-(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідину як ефективного органокаталізатора асиметричних реакцій. Визначена роль залишку третинного аміну в структурі даного каталізатора, яка полягає у створенні асиметричного оточення в перехідному стані ключової стадії формування нового хірального центру. Відзначена важливість кислот Бренстеда як промоторів (добавок), які протонують основний атом нітрогену, перетворюючи його на донорну систему. Детально розглянута каталізована 2-(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідином альдольна конденсація, яка по праву є одним із найважливіших інструментів у синтезі різноманітних типів оптично активних органічних сполук. Продемонстровано потужний каталітичний потенціал (S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідину в асиметричній версії реакції Міхаеля, яка не тільки дозволяє утворювати одинарні C – C зв'язки, але й генерувати нові асиметричні центри в органічних молекулах. Значна увага в огляді зосереджена на використанні (S)-(+)-1-(2-піролідинілметил) піролідину в реалізації асиметричного варіанту реакції Манніха як зручного методу синтезу оптично активних β-амінокетонів та естерів, які є попередниками ряду важливих нітрогеномісних природних сполук.

(S)-(+)-1-(2-PYRROLIDINYLMETHYL)PYRROLIDINE – AN EFFECTIVE CATALYST OF ASYMMETRIC SYNTHESIS

V.M.Tkachuk, V.M.Shoba, V.A.Sukach, M.V.Vovk

Key words: asymmetric organocatalyst; (S)-(+)-1-(pyrrolidinylmethyl)-pyrrolidine; aldol condensation; Michael reaction, Mannich reaction

The literature sources concerning application of 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyrrolidine as an effective organocatalyst of asymmetric reactions have been reviewed and systematized. The role of the tertiary amine fragment in the structure of the catalyst has been emphasized; it makes an asymmetric arrangement in the transition state of the key step during the new C-C bond formation. The importance of Bronsted acid as a promoter (additive), which protonates the basic nitrogen atom transforming it to the N-H-donor system, has been noted. Aldol condensation catalyzed by 1-(pyrrolidinyl-2-ylmethyl)pyrrolidine that can be undoubtedly considered as one the most valuable tools in asymmetric synthesis and construction of various optically active organic frameworks has been reviewed in details. A powerful catalytic activity of 1-(pyrrolidinyl-2-ylmethyl)pyrrolidine in the Mannich reaction leading to a new C-C bond and chiral centre creation has been demonstrated. A significant attention in the review is devoted to application of 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyrrolidine in the asymmetric version of the Mannich reaction as a convenient approach for the synthesis of chiral β-amino ketones and β-amino esters being well known as useful building blocks and precursors for important nitrogen-containing natural products and heterocycles.

(S)-(+)-1-(2-ПИРОЛИДИНИЛМЕТИЛ)ПИРОЛИДИН – ЭФФЕКТИВНЫЙ КАТАЛИЗАТОР АСИМЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

В.Н.Ткачук, В.М.Шоба, В.А.Сукач, М.В.Вовк

Ключевые слова: асимметрический органокаталіз; 2-(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідин; альдольная конденсація; реакции Михаэля и Манниха

Впервые систематизированы и обобщены литературные источники, которые относятся к сфере применения 2-(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)-піролідина как эффективного органокаталізатора асиметрических реакций. Определена роль остатка третичного амина в структуре каталізатора, которая состоит в создании асиметрического окружения в переходном состоянии ключевой стадии формирования нового хірального центра. Отмечена важность кислот Бренстеда как промоторов (добавок), которые протонируют основной атом азота, превращая его в N-H-донорную систему. Подробно рассмотрена каталізованная 2-(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил) піролідином альдольная конденсація, которая по праву является одним из наиболее важных инструментов в синтезе разнообразных типов оптически активных органических соединений. Продемонстрирован мощный каталітический потенциал 2-(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідина в асиметрической версии реакции Михаэля, которая не только позволяет образовывать одинарные C-C связи, но и генерировать новые асиметрические центры в органических молекулах. Значительное внимание сосредоточено на использовании 2-(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідина в реализации асиметрического варианта реакции Манниха как удобного метода синтеза оптически активных β-амінокетонів и эфиров, которые являются предшественниками важных азотсодержащих природных соединений.

Асиметричний органокатализ – новий перспективний напрямок тонкого органічного синтезу, пов'язаний із використанням для прискорення перебігу асиметричних хімічних реакцій низькомолекулярних органічних сполук, які не містять у своєму складі елементів металів. Системні дослідження органокаталітичних реакцій розпочались приблизно 15 років тому, а сам термін «органокатализ» був запропонований МакМілланом у 2000 р. [1]. З того часу предметом вивчення стало понад 150 різноманітних типів реакцій, які ефективно каталізуються у присутності низькомолекулярних хіральных органічних сполук і дозволяють розробляти нові методики синтезу енантіомерно чистих продуктів. Перевага органокаталізу над класичним енантіоселективним металоорганічним катализом очевидна: він є більш зручним, економічно вигідним та екологічно безпечнішим методом. Разом з тим, одним із недоліків органокаталізу є потреба у відносно великій кількості катализатора (5-20%) та чутливість до структури субстратів.

Функціональна роль органокатализатора полягає як в активації електрофільного або нуклео-

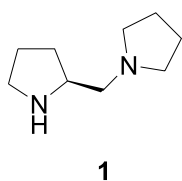


Схема 1

фільного субстрату, так і у створенні асиметричного середовища, відповідального за надання хіральності цільовим продуктам. За характером взаємодії із субстратом органокатализатори класифікують на ковалентні та нековалентні. В першому випадку спостерігається утворення ковалентного зв'язку між катализатором та субстратом, а в другому активація субстрату відбувається через формування водневих або іонних зв'язків. Типовими представниками ковалентних катализаторів є аміносполуки та карбени, а нековалентних – тіосечовини, органофосфорні кислоти та цинхонові алкалоїди.

Серед найвідоміших ковалентних хіральных органокатализаторів безперечним лідером за спектром застосування є амінокислота пролін та її похідні. Каталітичні реакції за їх участю стали предметом дослідження значної кількості оригінальних праць, декількох важливих оглядових статей [2-8] та монографії [9].

Разом з тим варто зазначити, що за останні 5 років значно зросло застосування як органокатализаторів оптично активних похідних піролідину. Для подальшого інтенсивного розвитку цієї області органокаталізу виникла об'єктивна потреба в узагальненні та систематизації значної кількості наявних літературних джерел.

Саме тому предметом поданого огляду є аналіз асиметричних органокаталітичних перетворень під дією найефективнішого катализатора із ряду 2-гетерилметилпіролідинів – 2-(S)-(+)-1-(2-пі-

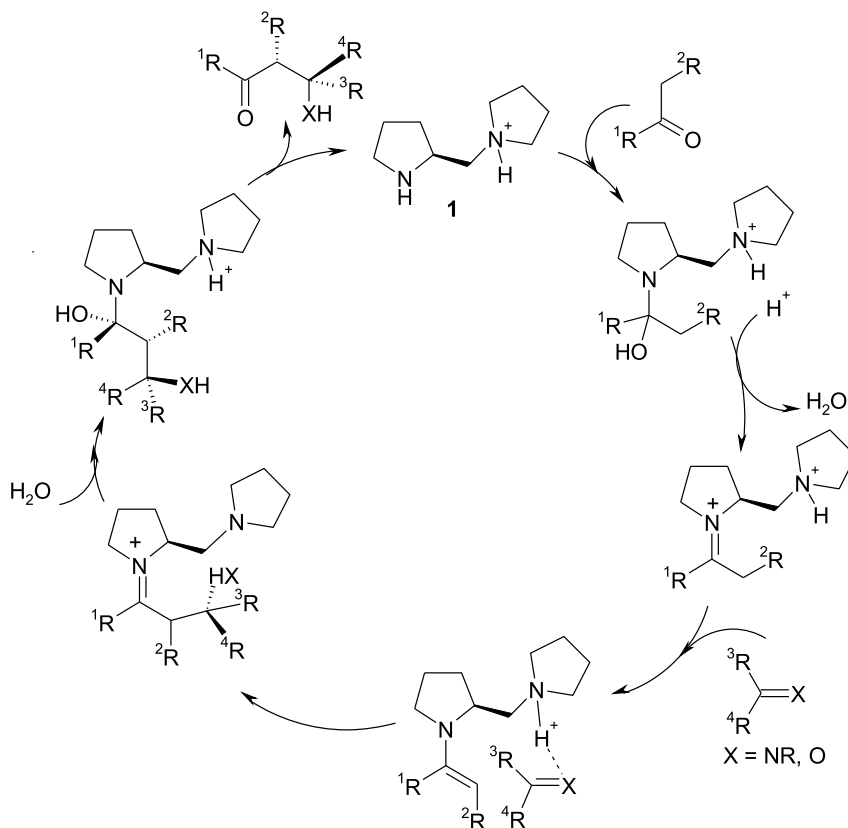


Схема 2

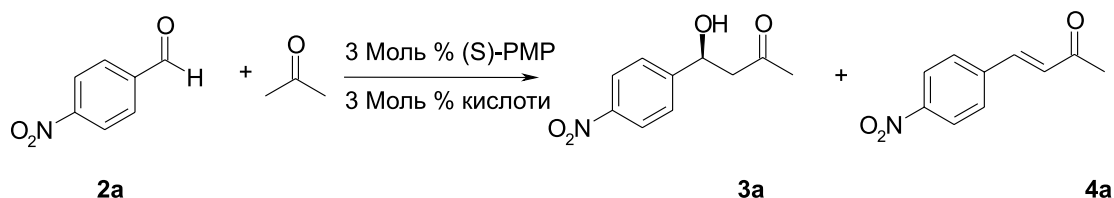


Схема 3

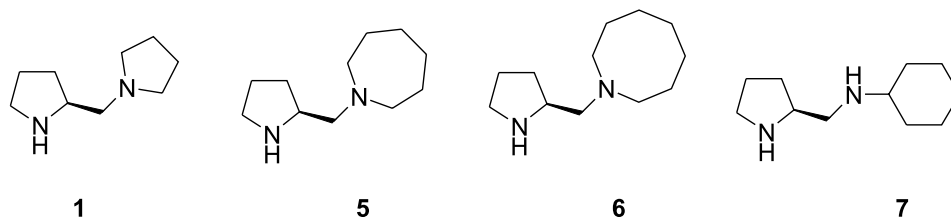


Схема 4

ролідилметил)-піролідину [(S)-PMP] **1**. Він вперше був синтезований у 1973 р. [10] і на теперішній час є комерційно доступним продуктом.

Загальна схема 2 демонструє каталітичний цикл за участю (S)-PMP, ключовою стадією якого є формування енамінного інтермедіату. Функція залишку третинного аміну в структурі діаміну **1** полягає у створенні асиметричного оточення в перехідному стані ключової стадії утворення нового хірального центру. При цьому особливо важливою є роль кислоти Бренстеда як промотора (добавки), яка протонує основний атом нітрогену, перетворюючи його на донор водневого зв'язку.

1. Альдольна конденсація

Альдольна конденсація – це процес взаємодії двох карбонільних сполук з утворенням β-кетоспиртів, які можуть піддаватись дегідратації і утворювати α,β-ненасичені карбонільні сполуки. Можливість утворення асиметричного центру виділяє таку конденсацію як один з найважливіших інструментів у синтезі різноманітних типів оптично активних органічних сполук.

1.1. Альдольна конденсація аліфатичних кетонів з ароматичними альдегідами

Вперше у 2001-2002 рр. японськими дослідниками [11, 12] була вивчена каталітична активність низки хіральних діамінів у комбінації з різними протонними кислотами в асиметричному варіанті альдольної конденсації *n*-нітробензальдегіду **2a** з ацетоном, яка приводить до утворення β-кетоспирту **3a** та незначної домішки α,β-ненасиченої карбонільної сполуки **4a** (схема 3).

Серед апробованих сполук найвищу каталітичну здатність проявили діаміни **1, 5-7** (схема 4).

Було показано, що найкращі результати отримуються при співвідношенні кислота : діамін 1:1, а найефективнішою із різноманітних кислотних добавок **8-13** є 2,4-динітробензолсульфо кислота **11** (вихід **3a** = 63 %, *ee*=83 %) (табл. 1).

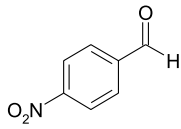
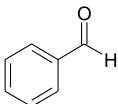
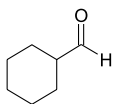
З метою порівняння активності каталітичних систем **1(5, 6, 7) : 11** = 1 : 1 також були проведені альдольні конденсації ацетону з бензальдегідом **2b** та циклогексилкарбальдегідом **2c**. Отримані результати (табл. 2) свідчать, що (S)-PMP є досить ефективним каталізатором у випадку *n*-нітробенз-

Таблиця 1

Кислота	TsOH·2H ₂ O 8	Tf ₃ CH·2H ₂ O 9	 10
Вихід 3a ,%	28	27	6
<i>ee</i> 3a ,%	72	84	18
Кислота	 11	 12	 13
Вихід 3a ,%	63	31	23
<i>ee</i> 3a ,%	83	61	61

Ts = 4-MeC₆H₄SO₂, Tf = CF₃SO₂

Таблиця 2

Каталітична система	 2a		 2b		 2c	
	Вихід 3a , %	<i>ee</i> 3a , %	Вихід 3b , %	<i>ee</i> 3b , %	Вихід 3c , %	<i>ee</i> 3c , %
1 : 11 = 1 : 1	61	83	6	80	Тільки 4c	
5 : 11 = 1 : 1	72	93	13	91		
6 : 11 = 1 : 1	50	84	7	76		
7 : 11 = 1 : 1	81	81	58	74	64	80

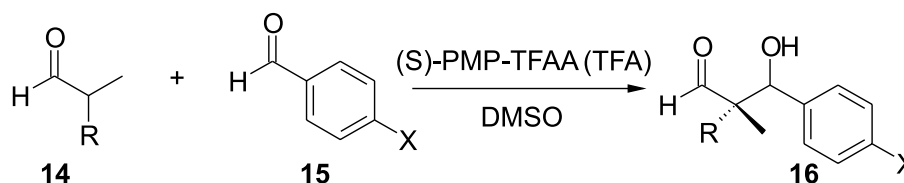


Схема 5

альдегіду **2a**, натомість вихід продуктів **3b** та **3c** у реакціях за його участю значно менший, а найкращу каталітичну здатність показав діамін **7**.

Результатом подальших досліджень [12] стала розробка нової каталітичної системи (S)-PMP-TfOH, яка сприяє діастереоселективній альдольній конденсації *n*-нітробензальдегіду **2a** з діетилкетонном, циклогексаном та циклопентаном з високими енантімерними надлишками (*ee*=84-96%). В той же час каталізована (S)-PMP альдольна конденсація бензальдегідів з кетонами у водному середовищі [13, 14] характеризується відсутністю діастереоселективності.

1.2. Альдольна конденсація аліфатичних та ароматичних альдегідів

Встановлено, що альдольна конденсація аліфатичних альдегідів **14** з *para*-заміщеними бензальдегідами **15** ефективно каталізується (S)-PMP в присутності добавок трифторооцтового ангідриду (TFAA) [15] або трифторооцтової кислоти (TFA) [16, 17]. Наведені у табл. 3 [15] вихід та енантімерний надлишок продуктів реакції **16** показу-

ють, що просторові замісники у структурі альдегіду **14** суттєво підвищують діастерео- та енантіоселективність реакції (схема 5).

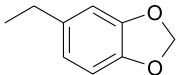
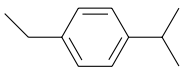
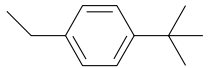
1.3. Внутрішньомолекулярна альдольна конденсація

У 2000 р. було описано каталізоване (S)-PMP асиметричне анелювання за Робінсом трикетону **17** з утворенням дикетону Віланда-Мішера **18** [18]. Нещодавно японські хіміки показали [19], що наявність кислотної добавки суттєво впливає на результат цієї реакції. Зокрема, в присутності TFAA з достатньо високим виходом та енантіоселективністю утворюється *R*-енантіомер **18** (вихід=53%, *ee*=81%), натомість за відсутності кислоти із незначним енантімерним надлишком переважає *S*-ізомер **18** (схема 6).

1.4. Гомоальдольна конденсація

Перша спроба авторів [20] здійснити органо-каталітичну гомоальдольну конденсацію етилпірувату **19** у присутності L-проліну закінчилась невдачею: субстрат реагував з каталізатором з утворенням відповідного азометин-іліду, який,

Таблиця 3

R	X	Вихід 16 , %	<i>ee</i> 16 , %	R	X	Вихід 16 , %	<i>син:анти</i>	<i>ee</i> 16 ^{**} , %
Me	NO ₂	93	35	Et	NO ₂	96	38:62	75/91
Me	NO ₂	94	95	Pr	NO ₂	92	34:66	66/89
Me	CN	95	92		NO ₂	91	23:77	53/90
Me	OMe	40	93		NO ₂	91	16:84	74/95
Me	H	32	96		NO ₂	97	15:85	53/90

* – реакція без добавки TFAA; ** – енантімерний надлишок *син*- та *анти*-ізомерів.

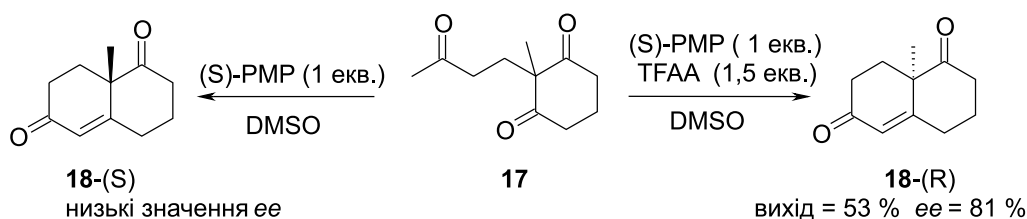


Схема 6

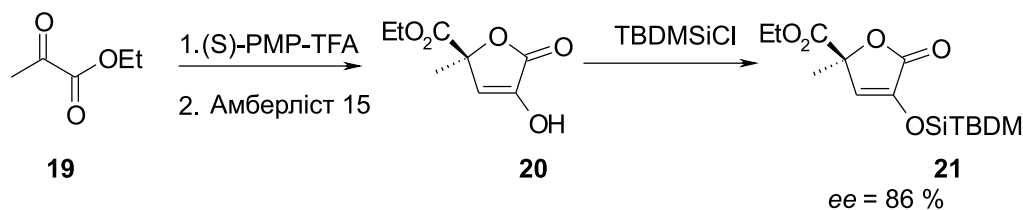


Схема 7

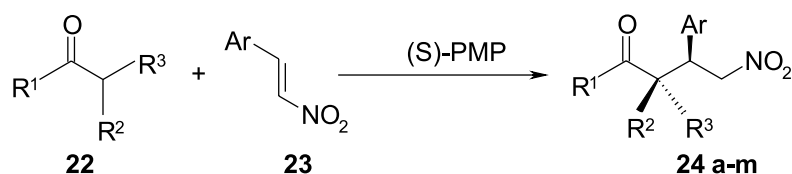


Схема 8

у свою чергу, вступає у реакцію 1,3-дипольного циклоприєднання зі ще однією молекулою піривату. Однак при використанні системи (S)-PMP-TFA з наступною обробкою реакційної суміші полімерною сульфокислотою Амберліст 15 та *трет*-бутилдиметилсилілхлоридом (TBDMSiCl) у присутності імідазолу як основи вдалося отримати з високим енантімерним надлишком продукт самоконденсації етилпіривату – *O*-силільовану ізотетронову кислоту **21** (схема 7).

2. Реакція Міхаеля

Асиметричний варіант реакції Міхаеля є важливим інструментом тонкого органічного синтезу, який дозволяє не тільки утворювати нові одинарні С-С зв'язки шляхом приєднання вуглецевих нуклеofilів до активованих подвійних С=C зв'язків, але й генерувати нові асиметричні центри в органічних молекулах. Впродовж останніх років опублікована значна кількість праць із використання (S)-PMP **1** в ролі каталізатора асиметричної реакції Міхаеля, які прокласифіковані нами у відповідності до типу субстрату.

2.1. Реакція Міхаеля за участю нітроолефінів та нітродієнів

Нітрогрупа достатньо сильно активує подвійний зв'язок, що в більшості випадків дозволяє провести органокаталітичну реакцію Міхаеля за участю нітроалкенів з досить високим виходом навіть без добавки кислоти [21-26]. Однак, у разі α,α -діалкілальдегідів **22** реакція перебігає тільки в присутності 20 моль % TFA (табл. 4, умова *в*) [22]. Загалом, модифікація ароматичного ядра в акцепторі Міхаеля **23** слабо впливає на вихід та

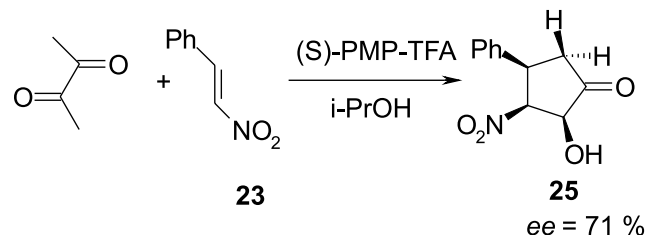


Схема 9

енантімерний надлишок продукту **24** (табл. 4, **24d**, **24e**, **24k-m**). Найкращі результати вдалося отримати у випадку α -кетосульфаміду (табл. 4, **24m**, *ee* = 97 %), що, очевидно, обумовлено підвищеною кислотністю α -атома водню (схема 8).

Вельми цікавим у синтетичному аспекті є каталізована (S)-PMP внутрішньомолекулярна тандемна реакція Міхаеля-Генрі між діацетилом та нітrostирилом **23**, яка приводить до енантімернозбагаченого 2-гідрокси-3-нітроциклопентанону **25** [27] (схема 9).

Іншим важливим типом акцепторів Міхаеля є нітродієн **26** та нітроєнін **27**. При дослідженні реакції альдегіду **14** із вказаними акцепторами в присутності (S)-PMP авторам [24] вдалося одержати продукти приєднання **28** та **29** із досить високим значенням *ee* (схема 10).

2.2. Реакція Міхаеля α,β -ненасичених карбонільних сполук

Барбас із співр. [21, 28] при вивченні реакції ацетону та циклічних кетонів **30** із бензальмалонатами **31** у присутності (S)-PMP при кімнатній температурі встановили, що найвища енантіоселективність спостерігається в разі *o*-CF₃-бензальмалонату (для продукту приєднання **32c** *ee*=70%).

Таблиця 4

Сполука	R ¹	R ²	R ³	Ar	Умови	Вихід 24 , %	син:анти	еє, %
24a ^[21]	Me	H	H	Ph	а	81	–	35
24b ^[21]	–(CH ₂) ₃ –		H	Ph	а	78	4:1	78:71*
24c ^[21]	–(CH ₂) ₄ –		H	Ph	а	21	98:2	73
24d ^[21]	–(CH ₂) ₄ –		H	2-CF ₃ -C ₆ H ₅	б	84	98:2	70
24e ^[21]	–(CH ₂) ₄ –		H	4-MeO-C ₆ H ₅	б	60	98:2	88
24f ^[21]	H	(CH ₃) ₂ CH	H	Ph	а	80	4:1	75
24g ^[22]	H	Me	Me	Ph	в	87	–	80
24h ^[22]	H	Et	Me	Ph	в	94	3:1	81:75*
24i ^[22]	H	Pr	Me	Ph	в	95	3:1	86:67*
24j ^[22]	H	4-(<i>i</i> -Pr)Bn	Me	Ph	в	75	1:1	65:65*
24k ^[23]	Me	NHTs	H	Ph	г	80	85:15	90
24l ^[23]	Me	NHTs	H	4-Me-C ₆ H ₅	г	85	86:14	93
24m ^[23]	Me	NHTs	H	3,4-(CH ₂ O) ₂ -C ₆ H ₄	г	86	83:17	97

а) 20 моль % **1**, THF, 20 °C

б) 20 моль % **1**, THF/ H₂O (9:1), 4 °C,

в) 30 моль % **1**, 20 моль% TFA, *i*-PrOH, 4 °C, 1-4 доби

г) 15 моль % **1**, CHCl₃, 20 °C, 14-36 год

* – енантімерний надлишок у випадку *син*- та *анти*-продукту.

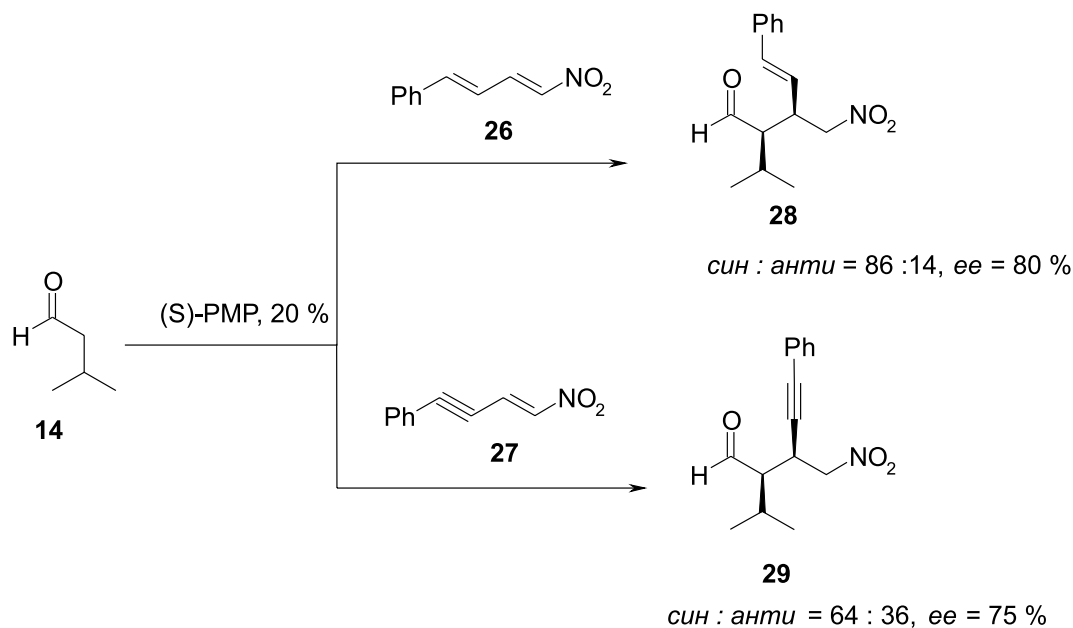
Зниження температури до -25 °C підвищує енантімерний надлишок до 91%, хоча і знижує вихід до 14% (схема 11).

Скринінг каталізаторів, аналогів (S)-PMP, у реакції Міхаеля [21, 28] показав, що найвищий енантімерний надлишок при приєднанні ацетону як до бензальмалонатів, так і до нітроолефінів досягається при використанні діамінів **33**, **34** і **35**, причому каталізатор **35** найкраще підходить для приєднання альдегідів (схема 12).

Автори [29, 30] детально дослідили приєднання ацетону до β-силілметилмалонату **36** у присутності (S)-PMP і показали, що в умовах, запропонованих Барбасом та співр. [21, 28], (28 °C, THF)

для продукту **37** вдається досягти лише 66% *еє* при дуже низькому виході – 10%. Заміна THF на N-метилпіролідон (NMP) привела до підвищення виходу сполуки **36** до 61% із одночасним зниженням енантімерного надлишку до 55%. Процес був оптимізований із використанням різних кислотних добавок, а найкращі результати були отримані в умовах дослідів VI (табл. 5, схема 13).

Важливим прикладом асиметричної реакції Міхаеля є органокаталітичний синтез 1,4-дигідропіридазинів **40** приєднанням арилацетальдегідів **39** до 1,2-діаза-1,3-дієнів **38** з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією [31]. В табл. 6 наведені порівняльні результати процесу з ви-



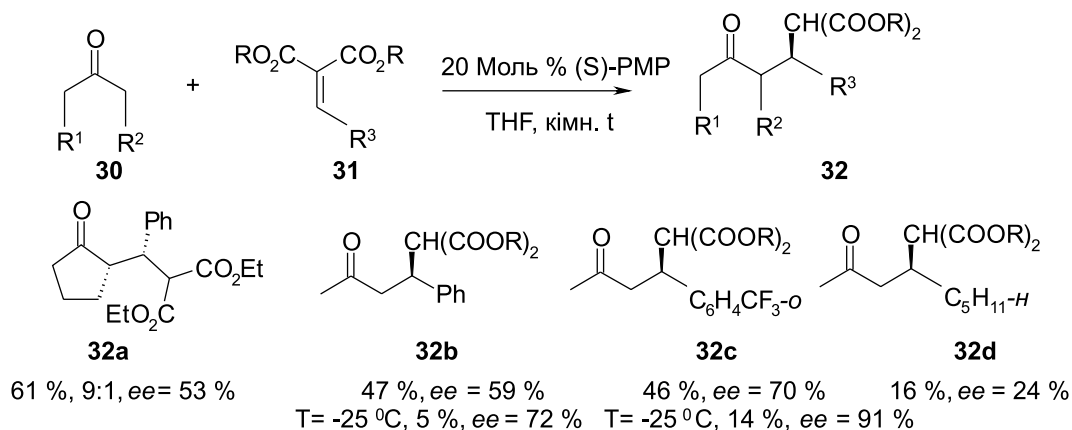


Схема 11

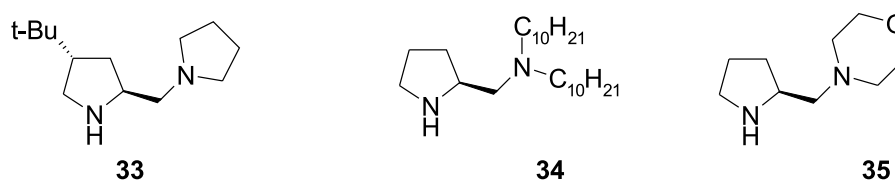


Схема 12

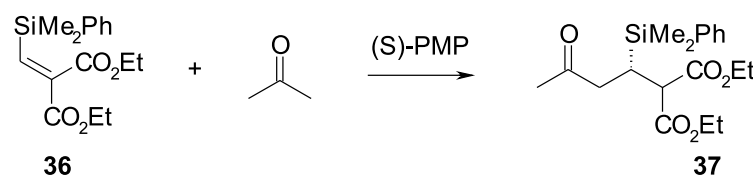


Схема 13

користанням L-проліну та (S)-PMP у ролі каталізаторів (схема 14).

2.3. Реакція Міхаеля за участю метиліден-гем-біфосфонатів

Реакція Міхаеля шестичленних циклічних кетонів **41** з метиліден-гем-біфосфонатом **42** була успішно використана в синтезі хіральних γ -кето-

біфосфонатів **43** (схема 15). Показано [32, 33], що найкращими умовами її перебігу є каталіз (S)-PMP з добавкою бензойної кислоти в хлористому метиліні (табл. 7). Варто зазначити, що ациклічні кетони в таких умовах взагалі не реагують, а циклопентанон, навпаки, виявився дуже реакційноздатним і приводить до утворення практично

Таблиця 5

Дослід, №	Каталізатор і добавка	Умови	Вихід 37 , %	ee 37 , %
I	20 моль % 1	THF, T=28°C, 6 діб	10	66
II	20 моль % 1	NMP, T=28°C, 3,5 доби	61	55
III	1 + 10 моль % AcOH	NMP, T=4°C, 5 діб	72	84
IV	1 + 10 моль % AcOH	NMP, T= -10°C, 7 діб	5	88
V	1 + 10 моль % PNBA	NMP, T=4°C, 5 діб	79	80
VI	1 + 10 моль % TFAA	NMP, T= -10°C, 7 діб	76	90
VII	1 + 10 моль % TFAA	Толуол, T= -10°C, 7 діб	88	82

PNBA – *p*-нітробензойна кислота

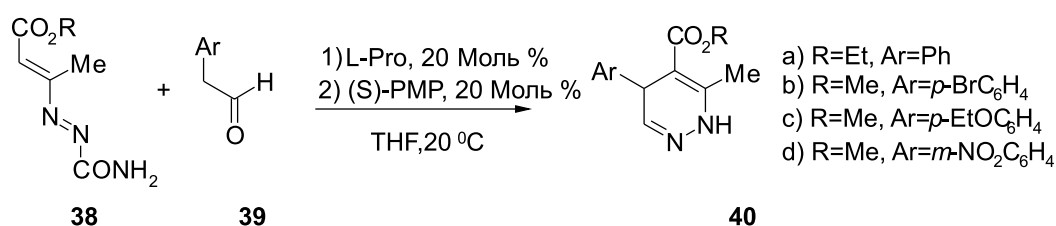


Схема 14

Таблиця 6

Продукт	Каталізатор L-Pro			Каталізатор (S)-PMP-TFAA		
	час (дні)	вихід, %	ee, %	час (дні)	вихід, %	ee, %
40а	4	35	39	4	40	75
40б	5	23	62	5	32	72
40в	10	18	66	10	15	28
40г	7	87	78	4	62	65

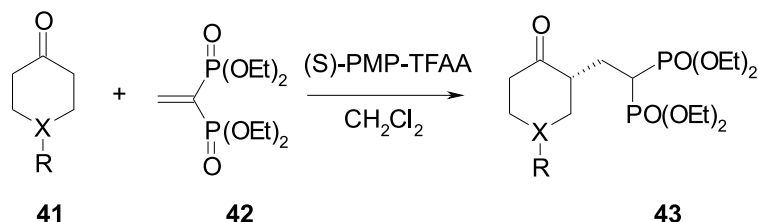


Схема 15

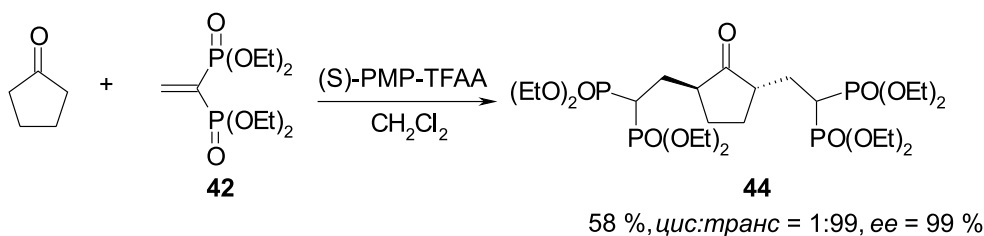


Схема 16

енантіомерно чистого дизаміщеного продукту **44** (схема 16).

2.4. Конденсація альдо-Міхаеля

З урахуванням того, що (S)-PMP активно каталізує як реакцію Міхаеля, так і альдо-Міхаєльську конденсацію, шведські дослідники застосували комбінацію цих процесів для енантіоселективного

синтезу тетрагідротіоксантенону **47** [34] та тетрагідроксантенону **49** [35] (схеми 17, 18).

3. Реакція Манніха

Асиметричний варіант реакції Манніха є зручним методом синтезу оптично активних β-амінокетонів та естерів – попередників низки важли-

Таблиця 7

43	X=C, R=H	X=C, R=Ph	X=C, R=Me	X=C, R=t-Bu	X=N, R=Me
Вихід, %	61	78	86	92	58
<i>цис:транс</i>	-	8:92	18:82	88:78	-
ee, %	61	62:76	83:71	30:70	90

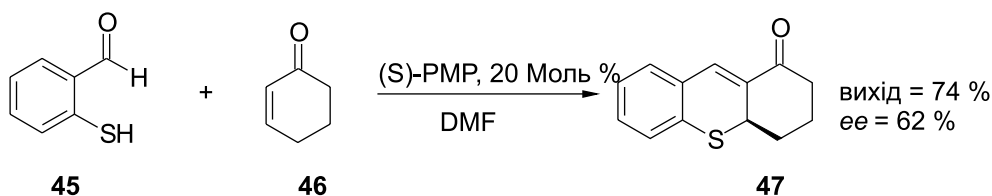


Схема 17

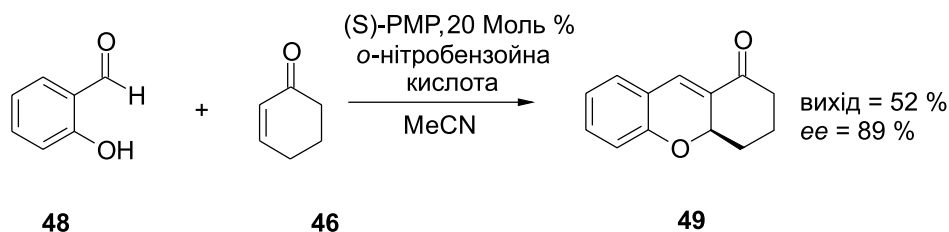


Схема 18

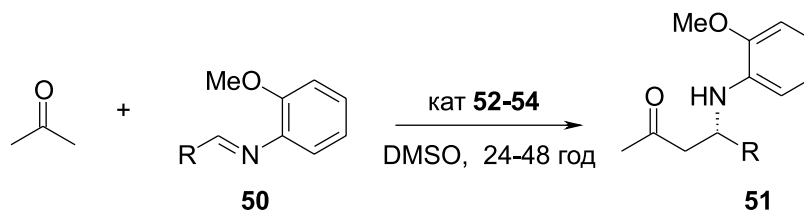


Схема 19

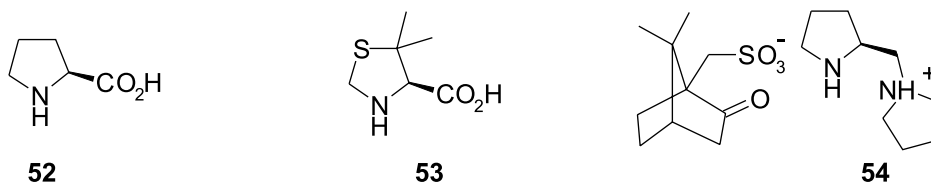


Схема 20

Таблиця 8

R	Каталізатор	Вихід 51 , %	ee, %	R	Каталізатор	Вихід 51 , %	ee, %
	53	45	16		53	48	60
	54	43	2		54	50	67
	52	50	40		52	42	86
	53	48	80		53	56	88
	54	40	55		54	32	25

вих нітрогеновмісних природних сполук. Перші відомості про застосування (S)-PMP для каталізу реакції Манніха були опубліковані Барбасом і співр. [36], які дослідили приєднання ацетону до альдмінів **50** (схема 19). Скринінг декількох типів амінокаталізаторів показав, що L-пролін **52** та тiazолідинкарбонова кислота **53** виявили кращі результати, ніж сіль (S)-PMP **54**. Як видно з табл. 8, у останньому випадку із помірним енантіомерним надлишком ($ee=67\%$) отримується тільки сполука **51** із *n*-ацетиламінофенільним замісником (схема 20).

Дещо пізніше з'явилися нові експериментальні дані стосовно використання (S)-PMP у реакції Манніха. Зокрема, Йоргенсену та співр. [37] вдалось приєднати ряд альдегідів **56** до формально циклічних кетімінів **55** у присутності (S)-PMP без використання кислотних добавок і отримати сполуки **57** із високим енантіомерним надлишком (табл. 9, схема 21).

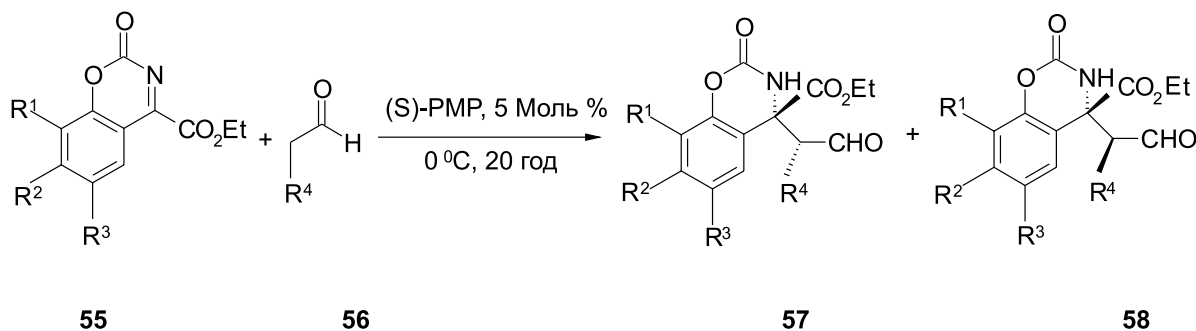


Схема 21

Базуючись на досвіді успішного використання (S)-PMP у попередній реакції, китайські дослідники перевірили його вплив на приєднання кетонів **60** до 4-трифлорометилдигідрохіназолінів **59** [38] і встановили, що серед досліджених каталізаторів [(S)-PMP, L-пролін **52** та їх аналоги **62-65**] саме (S)-PMP показав найкращі результати ($ee = 51\%$). При цьому вихід продукту приєднання **61** становив тільки 38 % і його вдалось значно підвищити додаванням кислоти (схеми 22, 23).

Підбір кислотних добавок і їх вплив на вихід продукту **61** ($R^1=H$) та енантіоселективність реакції наведено у табл. 10.

На значній кількості прикладів було показано, що найефективнішою каталітичною системою є (S)-PMP із добавкою дибензоїл L-тартратної кислоти, а також досліджені межі реакції в умовах її використання (табл. 11).

Перекристалізацією із етанолу енантіозбагачених продуктів **61** були виділені димерні раце-

Таблиця 9

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Розчинник	Вихід, %	57 : 58	ee 57 , %
H	H	H	<i>i</i> -Pr	Et ₂ O	99	20 : 1	91
H	H	Me	<i>i</i> -Pr	Et ₂ O	98	6 : 1	89
H	H	OMe	<i>i</i> -Pr	Et ₂ O	95	9 : 1	86
H	H	F	<i>i</i> -Pr	Et ₂ O	97	19 : 1	83
H	OMe	H	<i>i</i> -Pr	Et ₂ O	90	20 : 1	87
- C ₄ H ₄ -		H	<i>i</i> -Pr	Et ₂ O	93	20 : 1	84
H	H	H	Me	CH ₂ Cl ₂	72	5 : 1	95
H	H	H	Allyl	CH ₂ Cl ₂	82	4 : 1	98

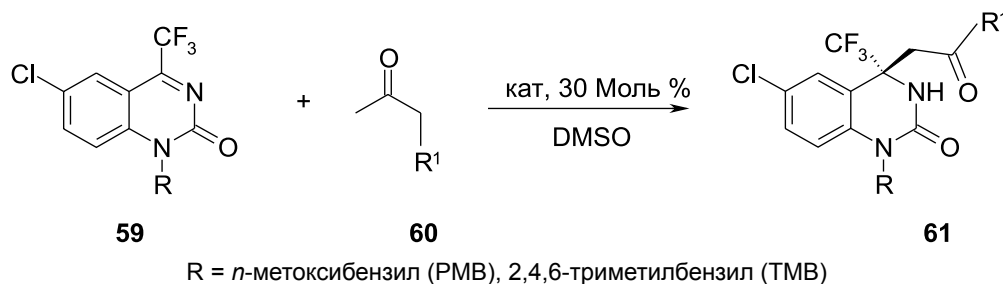


Схема 22

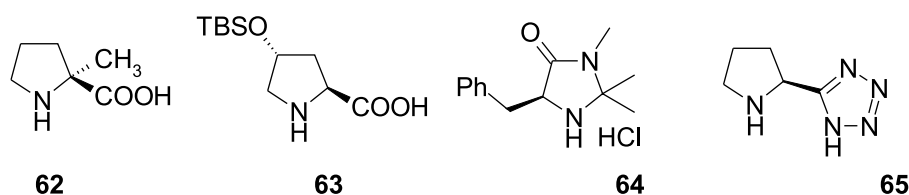
TBS = *трет*-бутилдиметилсиліл

Схема 23

матні кристали **66**, при цьому маточний розчин збагачувався одним із енантіомерів. Таким чином, у результаті асиметричного варіанту реакції Манніха та наступної перекристалізації вдалось одержати практично чисті енантіомери **61** (>99,9%) (схема 24).

Зручними циклічними моделями N-ацилімінного типу для дослідження асиметричної органокалітичної реакції Манніха є піримідинони із F₃C-групою в положенні 4, яка спричиняє значне збільшення електрофільності піримідинового циклу і тим самим полегшує нуклеофільну атаку по положеннях 4- або 6 [39]. Перші експери-

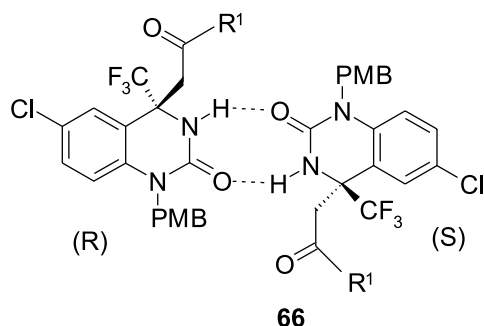


Схема 24

менти по взаємодії піримідин-2-онів **67** із ацетоном у присутності різноманітних каталізаторів та реакційних умов показали, що такий процес каталізується як L-проліном, так і (S)-PMP, хоча енантіоселективність у разі L-проліну була низькою, в той час як (S)-PMP забезпечував енантіомерний

Таблиця 10

(S)-PMP + кислота	Час, год	Вихід 61 , %	ee 61 , %
Без добавки кислоти	120	38	51
TFAA	12	91	18
HCl в діоксані	24	64	55
<i>p</i> -TsOH	48	76	17
<i>L</i> -тарtratна кислота	72	88	47
<i>D</i> -тарtratна кислота	72	89	49
Дибензоїл <i>L</i> -тарtratна кислота	12	95	54
Дибензоїл <i>D</i> -тарtratна кислота	12	89	49
Дибензоїл <i>L</i> -тарtratна кислота*	24	92	71

* У субстраті **59** R=TMB, у всіх інших випадках R=PMB.

Таблиця 11

R у 59	R ¹ у 60	Час, год	Вихід 61 , %	ee 61 , %	ee* 61 , %
PMB	цикло-C ₃ H ₅	72	94	57	99.3
TMB	цикло-C ₃ H ₅	96	95	75	>99.9
PMB	Et	48	95	69	99.1
TMB	Et	72	94	78	99.6
PMB	Pr	72	91	74	
PMB	<i>i</i> -Bu	120	75	76	99.5
TMB	<i>i</i> -Bu	192	51	66	
PMB	<i>n</i> -Гексил	72	92	78	>99.9
TMB	<i>n</i> -Гексил	96	87	79	

* після перекристалізації з етанолу

надлишок у 42%. Було знайдено, що оптичну чистоту продуктів приєднання **68** можна значно поліпшити додаванням каталітичних кількостей кислоти Бренстеда (табл. 12, схема 25) [40].

(S)-PMP-каталізоване приєднання ацетону до незаміщених по положенню 6 піримідин-2-онів **69** незалежно від часу, температури та кислотних добавок приводить до продуктів Манніха **70a-c** із значно вищою енантіоселективністю. Натомість при проведенні L-пролін-каталізованої реакції при низькій температурі впродовж короткого проміжку часу утворюються продукти приєднання за Міхаелем **71a-c** у рацемічній формі (табл. 13, схема 26).

Таблиця 12

Сполука	R	Кислота	ee, %
68a	Ph	MeCOOH	50
68a	Ph	PhCOOH	56
68a	Ph	<i>p</i> -TsOH	56
68a	Ph	L-винна	50
68a	Ph	D-винна	50
68a	Ph	Дибензоїлвинна	56
68b	4-BrC ₆ H ₄	PhCOOH	56
68c	3-MeOC ₆ H ₄	PhCOOH	60
68d	4-O ₂ NC ₆ H ₄	PhCOOH	62

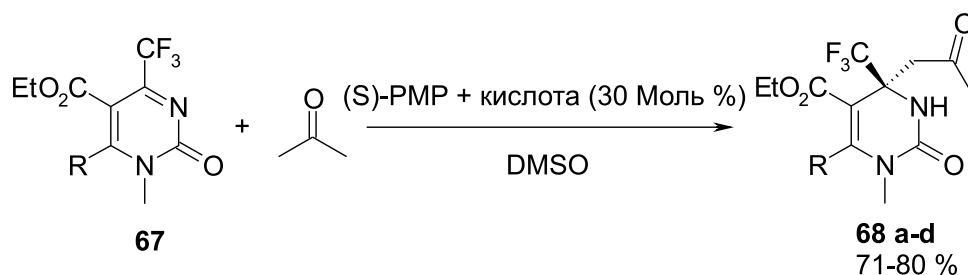


Схема 25

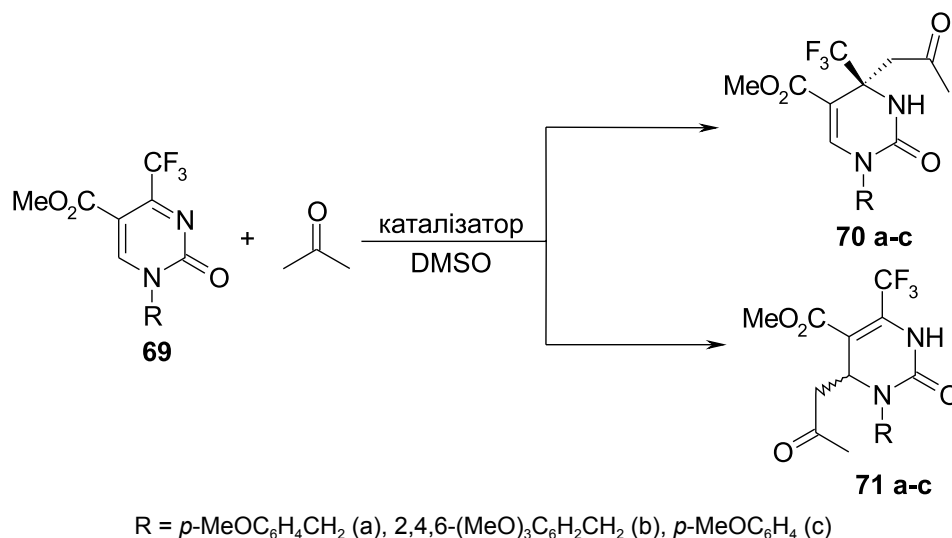


Схема 26

Таблиця 13

Сполука	Каталізатор	Час, год (температура)	Співвідношення 70 : 71	Вихід, %	ee, %
a	L-Pro	12 (11 °C)	11 : 89	71 (61)	рацемат
a	L-Pro	60	98 : 2	70 (82)	рацемат
a	(S)-PMP+PhCOOH	12 (11 °C)	95 : 5	70 (72)	30
a	(S)-PMP+PhCOOH	12 (11 °C)	90 : 10	70 (68)	52
a	(S)-PMP+PhCOOH	48	98 : 2	70 (69)	46
b	(S)-PMP+PhCOOH	48	98 : 2	70 (73)	66
c	L-Pro	8 (11 °C)	10 : 90	71 (80)	рацемат
c	(S)-PMP+PhCOOH	72	98 : 2	70 (77)	54

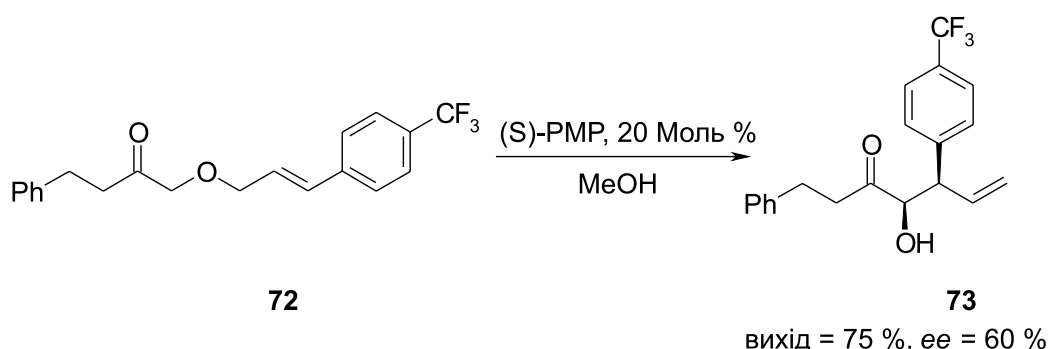


Схема 27

4. Інші типи реакцій

4.1. Перегрупування Віттіга

Автори [41] при вивченні [2,3]-сигматропного перегрупування Віттіга в присутності вторинних амінів встановили, що (S)-PMP каталізує перегрупування кетону **72** до α -гідрокетону **73** з високим виходом та помірним енантіомерним надлишком (схема 27).

4.2. Реакція Дільса-Альдера

Барбас і співр. [39] при дослідженні (S)-PMP-каталізованої реакції Дільса-Альдера α,β -ненасичених кетонів **75** з дієнофілами **74** отримали низку хіральних циклогексанонів **76a** і **76b** із високим діастереомерним надлишком (табл. 14, схема 28) [42].

У свою чергу, використання в подібній реакції нітrostиролів **23** та циклічних ненасичених кетонів **77** і каталітичної системи (S)-PMP-2,4-динітробензолсульфо кислота **78** приводить до циклоадуктів **79** із ee = 77-86 % [43] (схема 29).

4.3. Гідрогенування

Каталітична система (S)-PMP-хлорна кислота була успішно застосована для стереоселективно-

Таблиця 14

R ¹	R ²	Співвідношення 76a : 76b
Ph	2-тієніл	8.0 : 1
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	2-тієніл	3.9 : 1
α -нафтил	2-тієніл	3.6 : 1
<i>o</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	4.0 : 1
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	2.0 : 1
Ph	2-фурил	4.0 : 1

го гідрогенування ряду кетонів Віленда-Мішера, Хайоша-Періша та їх аналогів **80** дигідропіримідинами **81** (естери Ганча), результатом якого став синтез заміщених хіральних біцикло[4.4.0]декан-1,6-діонів **82** [44] (схема 30).

4.4. Розкриття епоксидних циклів

Не всі реакції, які каталізуються (S)-PMP, реалізуються за каталітичною схемою 2. Відомо декілька прикладів використання N-Li аміду (S)-PMP для асиметричного депротонування, до яких слід віднести депротування та розкриття епоксидно-

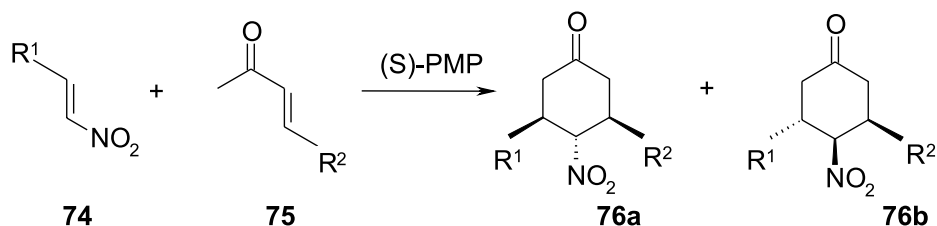


Схема 28

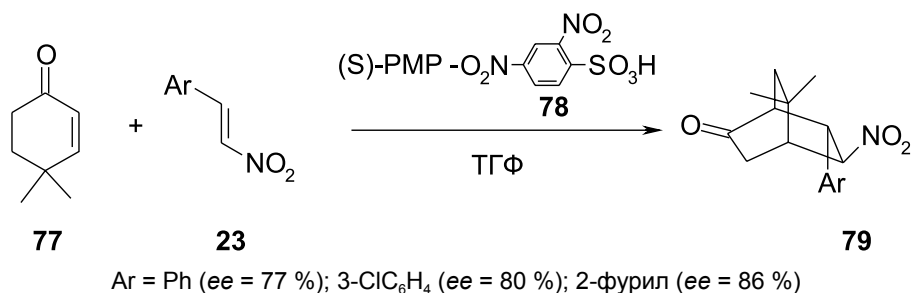


Схема 29

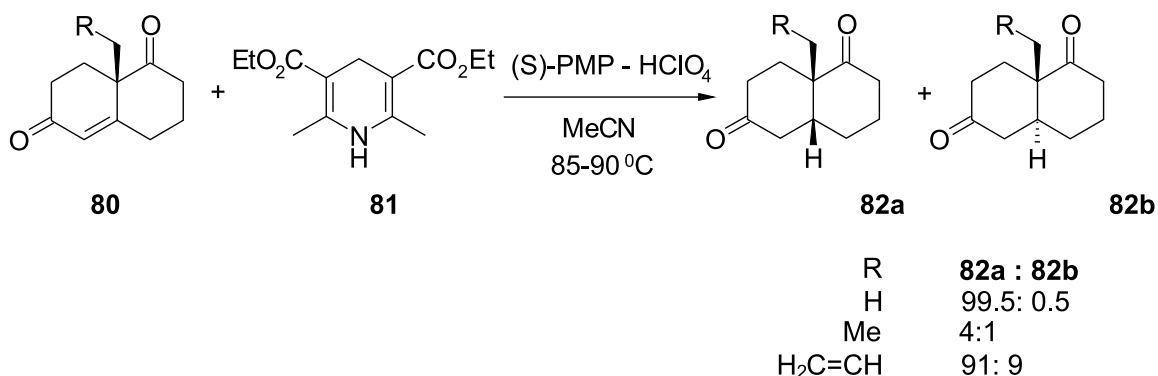


Схема 30

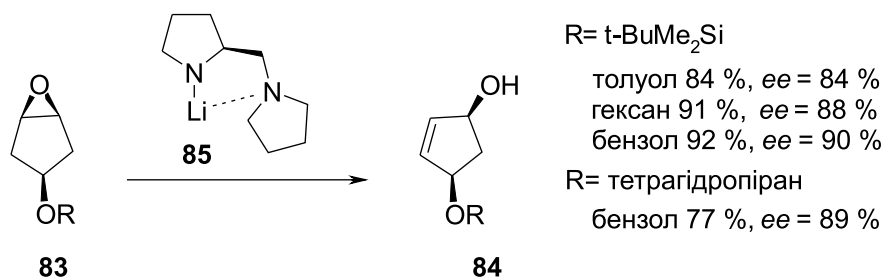


Схема 31

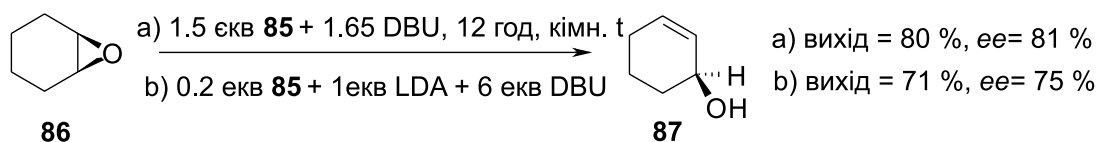


Схема 32

го циклу у сполуках типу **83** з утворенням α,β -ненасичених спиртів **84** з високим енантіомерним надлишком [45, 46]. Слід зазначити, що суттєвим недоліком такого перетворення є використання надлишку (~1.5 екв) аміду (S)-PMP **85** (схема 31).

Дещо пізніше було показано, що кількість аміду **85** можна зменшити до каталітичної (20 моль %) за рахунок додавання до реакційної суміші DBU та LDA [46, 47]. Таким чином, вдалось синтезувати спирт **87** з енантіомерним надлишком 75% (схема 32).

Література

1. Ahrendt K. A., Borths C. J., MacMillan D. W. J. *of the American Chemical Society*, 2000, Vol. 122, No.17, pp.4243-4244.
2. Mukherjee S., Yang J. W., Hoffmann S., List B. *Chemical Reviews*, 2007, Vol. 107, No.12, pp.5471-5569.
3. Meninno S., Lattanzi A. *Chemical Communications*, 2013, Vol. 49, No.37, pp.3821-3832.
4. Aleman J., Cabrera S. *Chemical Society Rev.*, 2013, Vol. 42, No.2, pp.774-793.
5. Cahard D., Xu X., Couve-Bonnaire S., Pannecoucke X. *Chemical Society Reviews*, 2010, Vol. 39, No.2, pp.558-568.
6. Yu X., Wang W. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2008, Vol. 6, No.12, pp.2037-2046.

Висновки

Аналіз літературних джерел наглядно засвідчує, що 2-(S)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідин [(S)-PMP] є одним із найефективніших органокалізаторів асиметричних реакцій альдольної конденсації, Міхаеля, Манніха, Дільса-Альдера, перегрупування Віттіга тощо. Слід очікувати, що сфера його практичного використання постійно розширюватиметься.

7. Xu L. V., Lu Y. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2008, Vol. 6, No.12, pp.2047-2053.
8. Sulzer-Mosse S., Alexakis A. *Chemical Communications*, 2007, Vol. 14, No.30, pp.3123-3135.
9. Brazier J. B., Tomkinson N. C. O. In *Topics in Current Chemistry*, B. List (Ed.). – Springer, 2010, pp.281-348.
10. Sone T., Hiroi K., Yamada S. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 1973, Vol. 21, No.10, pp.2331-2335.
11. Saito S., Nakadai M., Yamamoto H. *Synlett*, 2001, Vol. 8, pp.1245-1248.
12. Nakadai M., Saito S., Yamamoto H. *Tetrahedron*, 2002, Vol. 58, No.41, pp.8167-8178.
13. Cordova A., Notz W., Barbas C. F. *Chemical Communication*, 2002, Vol. 24, pp.3024-3025.
14. Saito S., Yamamoto H. *Accounts of Chemical Research*, 2004, Vol. 37, No.8, pp.570-579.
15. Mase Nobuyuki, Tanaka Fujie, Barbas Carlos F. *Angewandte Chemie International Edition*, 2004, Vol. 43, No.18, pp.2420-2423.
16. Catalan-Munoz S., Muller C. A., Ley S. V. *Eur. J. of Org. Chem.*, 2010, Vol. 1, pp.183-190.
17. Albrecht L., Deredas D., Wojciechowski J. et al. *Synthesis*, 2012, Vol. 44, No.2, pp.247-252.
18. Bui Tommy, Barbas Carlos F. *Tetrahedron Lett.*, 2000, Vol. 41, No.36, pp.6951-6954.
19. Akahane Yuichi, Inomata Kohei, Endo Yasuyuki *Heterocycles*, 2011, Vol. 82, No.2, pp.1727-1737.
20. Dambruoso P., Massi A., Dondoni A. *Organic Lett.*, 2005, Vol. 7, No.21, pp.4657-4660.
21. Betancort Juan M., Sakthivel Kandasamy, Thayumanavan Rajeswari, Tanaka Fujie, Barbas Carlos F. *Synthesis*, 2004, Vol. 9, pp.1509-1521.
22. Mase Nobuyuki, Thayumanavan Rajeswari, Tanaka Fujie, Barbas Carlos F. *Organic Lett.*, 2004, Vol. 6, No.15, pp.2527-2530.
23. Belot Sebastien, Sulzer-Mosse Sarah, Kehrl Stefan, Alexakis Alexandre *Chemical Communication*, 2008, Vol. 39, pp.4694-4696.
24. Belot Sebastien, Quintard Adrien, Alexakis Alexandre, Krause Norbert, *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2010, Vol. 352, No.4, pp.667-695.
25. Ramachary Dhevalapally B., Sakthidevi Rajasekar *Organic and Biomolecular Chem.*, 2010, Vol. 8, No.19, pp.4259-4265.
26. Zhang Xinshuai, Zhang Shilei, Wang Wei *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, Vol. 49, No.8, pp.1481-1484.
27. Felluga F., Forzato C., Nitti P. et al. *Chirality*, 2012, Vol. 24, pp.1005-1012.
28. Betancort Juan M., Sakthivel Kandasamy, Thayumanavan Rajeswari, Barbas Carlos F. *Tetrahedron Lett.*, 2001, Vol. 42, No.27, pp.4441-4444.
29. Chowdhury Raghunath, Ghosh Sunil K. *Organic Lett.*, 2009, Vol. 11, No.15, pp.3270-3273.
30. Chowdhury Raghunath, Ghosh Sunil K. *Synthesis*, 2011, Vol. 12, pp.1936-1945.
31. Pitacco G., Felluga F., Forzato C., Nitti P., Valentin Ennio, Zangrando Ennio, Attanasi Orazio A., Lucia De Crescentini, Favi Gianfranco, Mantellini Fabio *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, Vol. 21, No.5, pp.617-622.
32. Barros Maria Teresa, Phillips Ana Maria Faisca *Eur. J. of Org. Chem.*, 2008, Vol. 15, pp.2525-2529.
33. Faisca Phillips Ana Maria, Barros Maria Teresa *Organic and Biomolecular Chem.*, 2012, Vol. 10, No.2, pp.404-412.
34. Rios Ramon, Sunden Henrik, Ibrahim Ismail, Zhao Gui-Ling, Cordova Armando *Tetrahedron Lett.*, 2006, Vol. 47, No.49, pp.8679-8682.
35. Rios Ramon, Sunden Henrik, Ibrahim Ismail, Cordova Armando *Tetrahedron Lett.*, 2007, Vol. 48, No.12, pp.2181-2184.
36. Wolfgang Notz, Kandasamy Sakthivel, Tommy Bui, Guofu Zhong and Carlos Barbas F. *Tetrahedron Lett.*, 2001, Vol. 42, No.2, pp.99-201.
37. Zhuang Wei, Saaby Steen, Jorgensen K. A. *Angewandte Chemie International Edition*, 2004, Vol. 43, No.34, pp.4476-4478.
38. Jiang Biao, Jia Jia Dong, Yu Gui Si, Xiao Long Zhao, Zuo Gang Huang, Xu Min *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2008, Vol. 350, No.9, pp.1360-1366.
39. Sukach V. A., Tkachuk V. M., Rusanov E. B., Röschenthaler Gerd-Volker, Vovk M. V. *Tetrahedron*, 2012, Vol. 68, No.40, pp.8408-8415.
40. Sukach V. A., Tkachuk V. M., Shoba V. M., Pirozhenko V. V., Rusanov E. B., Chekotilo A. A., Röschenthaler G.-V., Vovk M. V. *Eur. J. of Org. Chem.*, 2014, doi: 10.1002/ejoc.201301542.
41. McNally Andrew, Evans Brian, Gaunt Matthew J. *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, Vol. 45, No.13, pp.2116-2119.
42. Thayumanavan Rajeswari, Dhevalapally Buchiramachary, Sakthivel Kandasamy, Tanaka Fujie, Barbas Carlos F. *Tetrahedron Lett.*, 2002, Vol. 43, No.21, pp.3817-3820.
43. Sunden Henrik, Rios Ramon, Xu Yongmei, Eriksson Lars, Cordova Armando, *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2007, Vol. 349, No.17, pp.2549-2555.
44. Ramachary, Dhevalapally B., Sakthidevi Rajasekar *Organic and Biomolecular Chem.*, 2008, Vol. 6, No.14, pp.2488-2492.
45. Asami Masatoshi *Tetrahedron Lett.*, 1985, Vol. 26, No.47, pp.5803-5806.
46. Asami Masatoshi, Ishizaki Tatsuya, Inoue Seiichi *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, Vol. 5, No.5, pp.793-796.
47. Masatoshi Asami, Takashi Suga, Kiyoshi Honda, Seiichi Irroue *Tetrahedron Lett.*, 1997, Vol. 38, No.36, pp.6425-6428.

Надійшла до редакції 07.02.2014 р.