

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

на правах рукописи

ФИЛИППОВА  
Анна Николаевна

**МЕТАЛЛОКАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ АЛЛЕНОВ В  
СИНТЕЗЕ ТРИФТОРМЕТИЛСОДЕРЖАЩИХ  
 $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ И ИХ ФОСФОРНЫХ АНАЛОГОВ**

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
химических наук

Москва 2023

Работа выполнена в лаборатории экологической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

**Научный руководитель:** **Осипов Сергей Николаевич**, доктор химических наук, заведующий лабораторией экологической химии ИНЭОС РАН

**Официальные оппоненты:** **Вацадзе Сергей Зурабович**, доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

**Аверин Алексей Дмитриевич**, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН

Защита диссертации состоится «05» октября 2023 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.161.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.1.161.01  
кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** Аллены являются важным классом органических соединений с уникальной реакционной способностью из-за наличия в их структуре двух ортогональных  $\pi$ -связей. В течение последнего десятилетия металлокатализируемые реакции функционально замещенных алленов приобрели чрезвычайно важное значение как эффективный метод конструирования карбо- и гетероциклов, сложных органических молекул, включая синтез природных и фармакологически важных соединений. Такие реакции протекают, как правило, со 100%-ой экономией атомов и играют важную роль в разработке экологически чистых синтетических стратегий для получения новых классов биологически активных веществ и материалов.

С другой стороны, известно, что модификация аминокислот атомами фтора или фторалкильными группами значительно улучшает физико-химические и биологические свойства как аминокислот, так и пептидов на их основе. Среди фторсодержащих  $\alpha$ -аминокислот наибольшее внимание уделяется производным, содержащим атомы фтора в  $\beta$ -положении. Эти соединения способны селективно и необратимо блокировать активность ряда важных ферментов, проявляя антибактериальные, антигипертензивные, канцеростатические и цитотоксические свойства. При этом наличие атомов фтора способно обеспечить эффективное изучение процессов метаболизма с помощью ЯМР спектроскопии на ядрах  $^{19}\text{F}$ . Поэтому, разработка эффективных методологий синтеза новых представителей фторсодержащих аминокислот, их производных и аналогов является одной из актуальных задач современной органической химии.

**Степень разработанности темы исследования.** В химии аминокислот реакции с участием алленовой системы были исследованы, главным образом, в синтезе циклических производных из линейных предшественников, содержащих в своей структуре дополнительные кратные связи (например, такие как, 1,*n*-алленины и 1,*n*-алленены), с помощью внутримолекулярных процессов циклизации в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. Наряду с определенными успехами в данной области многие проблемы, особенно касающиеся универсальности и реакционной способности алленсодержащих производных аминокислот, а также эффективности и селективности каталитических систем на основе металлов переходной группы, до настоящего времени решены лишь фрагментарно. Таким образом, исследование новых металлокатализируемых трансформаций функционально замещенных алленов представляется весьма актуальным, как с точки зрения открытия новых катализаторов и каталитических процессов, так и для быстрого введения функциональных групп в целевые структуры, обладающие полезными свойствами.

**Цель работы.** Целью данной работы является исследование металлокатализируемых реакций функционально замещенных алленов и разработка эффективных подходов к синтезу новых трифторметилсодержащих производных  $\alpha$ -аминокарбоновых и  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот.

В соответствии с обозначенной целью в работе необходимо было последовательно решить следующие задачи: 1) Поиск эффективных каталитических систем для реакций гидроаминирования и селективной димеризации алленсодержащих аминокислот. 2) Исследование tandemных процессов аминирования/циклизации функциональных алленинов в условиях медного катализа.

**Научная новизна** работы включает следующие основные результаты:

Впервые разработан эффективный метод синтеза недоступных ранее  $\text{CF}_3$ -содержащих производных орнитина и его фосфорных аналогов, основанный на  $\text{Cu(I)}$ -катализируемой реакции селективного присоединения первичных и вторичных аминов по алленовой системе соответствующих  $\alpha$ -аминокарбоксилатов и  $\alpha$ -аминофосфонатов. Показана принципиальная возможность селективного гидрирования образующихся продуктов в соответствующие насыщенные производные орнитина.

Исследована реакция производных  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -аминокислот, содержащих пропаргильную группу в боковой цепи, с параформальдегидом в присутствии вторичного амина в условиях синтеза алленов по Краббе. В результате было установлено, что вместо ожидаемых алленов реакция приводит к селективному образованию продуктов реакции Манниха, соответствующим производным  $\gamma,\delta$ -дидегидролизина. Исчерпывающее каталитическое гидрирование тройной связи последних демонстрирует путь к новым  $\text{CF}_3$ -производным лизина.

Впервые исследована каталитическая  $[2+2]$ -димеризация «хвост-к-хвосту»  $\text{CF}_3$ -содержащих алленов. Найдена эффективная нафталинсодержащая рутениевая каталитическая система  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$ , обеспечивающая селективное образование соответствующих 1,3-метиленициклобутанов с высокими выходами.

Разработан эффективный синтетический подход к недоступным ранее трифторметилзамещенным азепин-2-карбоксилатам и азепин-2-фосфонатам. Метод основан на  $\text{Cu(I)}$ -катализируемой тандемной реакции аминирования/циклизации функционализированных алленинов с первичными и вторичными аминами. Реакция представляет собой новый тип каталитической трансформации алленинов, приводящей к селективному формированию азепинового ядра.

Систематически исследована реакция  $\text{CF}_3$ -замещенных алленинов с тозилазидом, приводящая к образованию мультифункциональных производных пролина. Установлено, что при катализе солями одновалентной меди реализуется каскадный процесс, включающий  $[3+2]$ -циклоприсоединение, перегруппировку кетенимина и Альдер-еновую циклизацию. В результате с высокой диастереоселективностью формируется новый пролиновый каркас.

**Теоретическая и практическая значимость работы** определяется высоким потенциалом использования синтезированных производных  $\alpha$ -трифторметилсодержащих  $\alpha$ -аминокислот в биоорганической и медицинской химии. В ходе исследования были впервые разработаны эффективные синтетические стратегии получения новых  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -аминокислот, производных и аналогов орнитина, лизина и пролина из доступных трифторметилсодержащих алленов и алленинов с использованием дешевых катализаторов на основе одновалентной меди. Кроме того, установлена высокая активность легко доступных рутениевых каталитических систем в реакции димеризации алленсодержащих аминокислот, открывающая путь к селективному образованию 1,3-метиленициклобутанов.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методология основана на анализе литературных данных о методах синтеза и химическом поведении алленов в разнообразных карбо- и гетероциклизациях в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. После выявления существующих недостатков были предложены оригинальные каталитические подходы к синтезу новых представителей фторсодержащих  $\alpha$ -аминокислот, их производных и фосфорных аналогов на основе внутри- и межмолекулярных трансформаций функционально замещенных алленов с использованием легкодоступных и недорогих каталитических систем. Все полученные

соединения были охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа, включая ЯМР спектроскопию на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$ , а также масс-спектрометрия высокого разрешения.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- Новый подход к синтезу трифторметилзамещенных орнитиннов, основанный на медь(I)-катализируемом гидроаминировании  $\alpha$ -алленилсодержащих производных  $\alpha$ -аминокислот;
- Селективный синтез 1,3-метиленициклобутанов с помощью димеризации функционально замещенных  $\text{CF}_3$ -алленов в условиях рутениевого катализа;
- Медь(I)-катализируемая тандемная реакция аминирования/циклизации функционализированных алленинов с первичными и вторичными аминами;
- Диастереоселективный синтез мультифункциональных производных пролина.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от анализа литературных данных, постановки задач исследования, проведения синтетических работ, выделения и установления структур новых соединений до написания научных статей.

**Достоверность полученных результатов** обеспечивалась за счет использования сертифицированного научного оборудования и применения комплекса современных физико-химических методов анализа для установления строения и исследования свойств полученных соединений (ЯМР спектроскопия и масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализ).

**Апробация работы.** По материалам диссертации опубликовано 5 статей (в отечественных и иностранных научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science) и 3 тезиса докладов. Основные результаты данной работы прошли апробацию на всероссийских и международных конференциях: Всероссийская молодежная конференция "Современные достижения химии в работах молодых ученых" (Уфа, Россия, 2019); Международная конференция «Химия элементоорганических соединений и полимеров» (Москва, Россия, 2019); Международная конференция для молодых ученых «Менделеев 2021» (Санкт-Петербург, Россия, 2021).

Данная работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 20-03-00481, 20-33-90233.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа общим объемом 133 страниц состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов и содержит 80 схем, 3 таблиц и 12 рисунков. Список литературы включает 141 наименований.

## Основное содержание работы

### Введение

Непротеиногенные  $\alpha$ -аминокислоты (аминокислоты небелкового происхождения), а также их фосфорные аналоги играют важную роль в разработке новых лекарственных препаратов. Особое внимание сосредоточено на ненасыщенных производных  $\alpha$ -аминокислот как важных строительных блоках вследствие разнообразной реакционной активности их кратных связей. Такие соединения используются для ряда полезных трансформаций, например, для введения радиоактивных меток или дополнительных функциональных групп в присутствии переходных металлов. Кроме того, ненасыщенные  $\alpha$ -аминокислоты часто используются для ограничения гибкости боковой цепи при разработке лекарственных средств на основе пептидов.

Модификация пептидов и белков фторированными аминокислотами является современной стратегией создания лекарственных препаратов, обладающих высокоселективной биологической активностью. На сегодняшний день трифторметилсодержащие аминокислоты приобретают всевозрастающий интерес благодаря уникальным свойствам трифторметильной группы, таким как высокая электроотрицательность, стерический объем и гидрофобный характер.

### 1. Гидроаминирование $\alpha$ -алленилсодержащих $\alpha$ -аминокарбоксилатов и $\alpha$ -аминофосфонатов. Синтез производных $\text{CF}_3$ -орнитина

$\alpha$ -Аминокислоты, содержащие фторметильную группу в  $\alpha$ -положении, представляют особый класс аминокислот, которые могут действовать как необратимые ингибиторы пиридоксальфосфатзависимых ферментов. Одним из наиболее ярких примеров является *D,L*- $\alpha$ -дифторметилорнитин (*Эфлорнитин*), биологическая активность которого связана с селективным ингибированием орнитиндекарбоксилазы (ODC). Он широко используется в медицинской практике для лечения африканской сонной болезни и нескольких разновидностей пневмоний (*Pneumocystis carinii*), которые наиболее часто сопутствуют синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД). Его ненасыщенные производные также обладают рядом интересных биологических свойств и активно исследуются в качестве потенциальных лекарственных средств (Рис. 1).

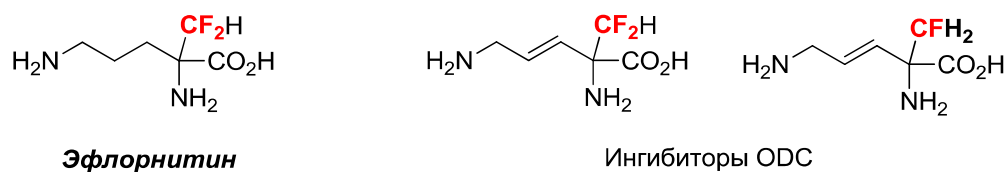


Рис. 1

В течение последнего десятилетия металлокатализируемая гидрофункционализация алленов различными нуклеофильными реагентами привлекла большое внимание как эффективный и атом-экономичный путь к структурно разнообразным аллильным соединениям. Среди превращений подобного типа межмолекулярное гидроаминирование алленов является одним из наиболее простых подходов к синтезу разнообразных как линейных, так и разветвленных аллиламинов в зависимости от каталитической системы. Однако, несмотря на достигнутые успехи в данной области, о металлокатализируемом гидроаминировании алленсодержащих

аминокислот и их производных до настоящего времени не сообщалось, вероятно, из-за отсутствия надежных синтетических подходов к таким алленовым субстратам.

Так, ранее в нашей лаборатории был разработан эффективный метод синтеза функционально замещенных алленов **2** на основе [2,3]-сигматропной перегруппировки пропаргилсодержащих илидов азота, генерируемых *in situ* из легко доступных трифторметилсодержащих диазосоединений **1** и *N*-пропаргил-*N*-метиламинов при катализе трифторацетилата меди  $\text{Cu}(\text{F}_3\text{-acac})_2$ . В случае *N,N*-дипропаргиламинов реакция в одну стадию приводит к образованию уникальных алленинов **3** (Схема 1).

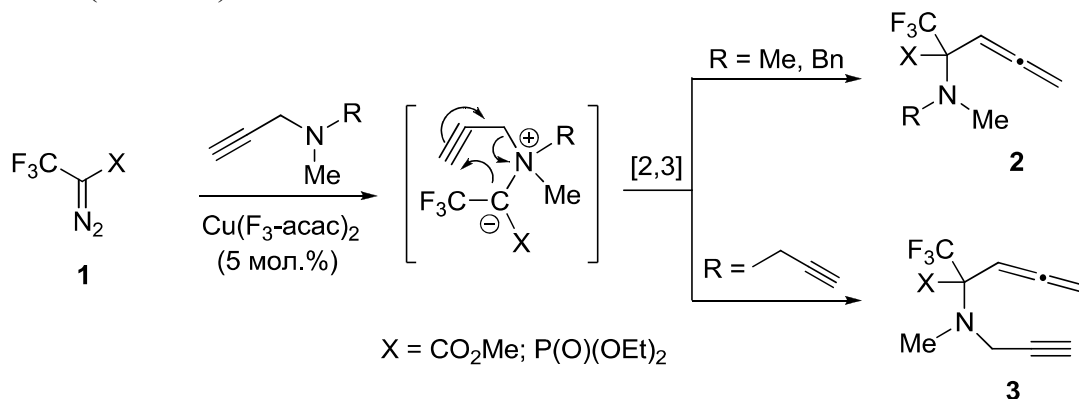


Схема 1

Нами впервые исследована реакция межмолекулярного гидроаминирования алленилсодержащих  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-замещенных  $\alpha$ -аминокарбоксилатов и  $\alpha$ -аминофосфонатов с первичными и вторичными аминами в условиях катализа доступными и недорогими солями меди. Для поиска оптимальных условий в качестве модели была выбрана реакция  $\alpha$ -алленил- $\alpha$ -аминокарбоксилата **2a** с морфолином (Схема 2, Таблица 1). Первоначально в качестве катализаторов были протестированы несколько каталитических систем на основе двухвалентной меди (Таблица 1, примеры 1-4). Многократный избыток амина использовали для получения активной каталитической частицы  $\text{Cu}(\text{I})^+$  (*ACS Catal.*, **2017**, *7*, 4253). Было обнаружено, что реакция осуществляется при нагревании в 1,4-диоксане в атмосфере аргона в присутствии 20 мол.%  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  и завершается за 14 часов образованием целевого продукта **4a** с хорошим выходом (пример 4). Затем была исследована каталитическая активность ряда солей  $\text{Cu}(\text{I})$  со слабо координирующими анионами, такими как  $\text{TfO}^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$  (примеры 5-11). В результате медный комплекс  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  был отобран в качестве наиболее активной каталитической системы для процесса, обеспечивающий высокий выход продукта **4a** (пример 9). Варьирование загрузки катализатора, растворителя (ТГФ, бензол) и температуры не привело к повышению выхода **4a**. Таким образом были определены оптимальные условия реакции: нагревание смеси **2a** и 2 экв. морфолина при 90 °C в присутствии 10 мол.%  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  в 1,4-диоксане в атмосфере аргона в течение 10 часов.

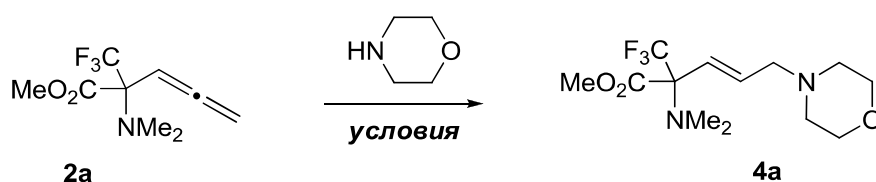


Схема 2

Таблица 1. Оптимизация условий гидроаминирования аллена **2a**<sup>a</sup>

№ п/п	Амин (экв.)	Катализатор (мол.%)	Раств./Т (°С)	Выход <sup>b</sup> (%)
1	4	CuCl <sub>2</sub> (20)	1,4-диоксан/110	0
2	4	CuCl <sub>2</sub> (50)	1,4-диоксан/110	10
3	4	Cu(F <sub>3</sub> -асас) <sub>2</sub> (20)	1,4-диоксан/90	15
4	4	Cu(OTf) <sub>2</sub> (20)	1,4-диоксан/90	90
5	2	(CuOTf) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (20)	1,4-диоксан/90	86
6	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (20)	1,4-диоксан/90	76
7	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (20)	1,4-диоксан/90	100
8	2	(CuOTf) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан/90	67
<b>9</b>	<b>2</b>	<b>Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (10)</b>	<b>1,4-диоксан/90</b>	<b>100(87<sup>c</sup>)</b>
10	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	ТГФ/90	93
11	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	бензол/90	49
12	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан/90	92
13	1.5	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан/90	96
14	2	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан/100	76

<sup>a</sup> Реагенты и условия: аллен **2a** (0.2 ммоль), морфолин (0.2-0.4 ммоль), растворитель (3 мл).

<sup>b</sup> Определяли с помощью <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии. <sup>c</sup> Выход выделенного продукта.

Найденные условия далее были использованы для проведения реакций гидроаминирования α-алленил-α-аминокарбоксилатов **2a** и **2b** с другими первичными и вторичными аминами, такими как анилины, пиперидин, пирролидин и дибензиламин (Схема 3).

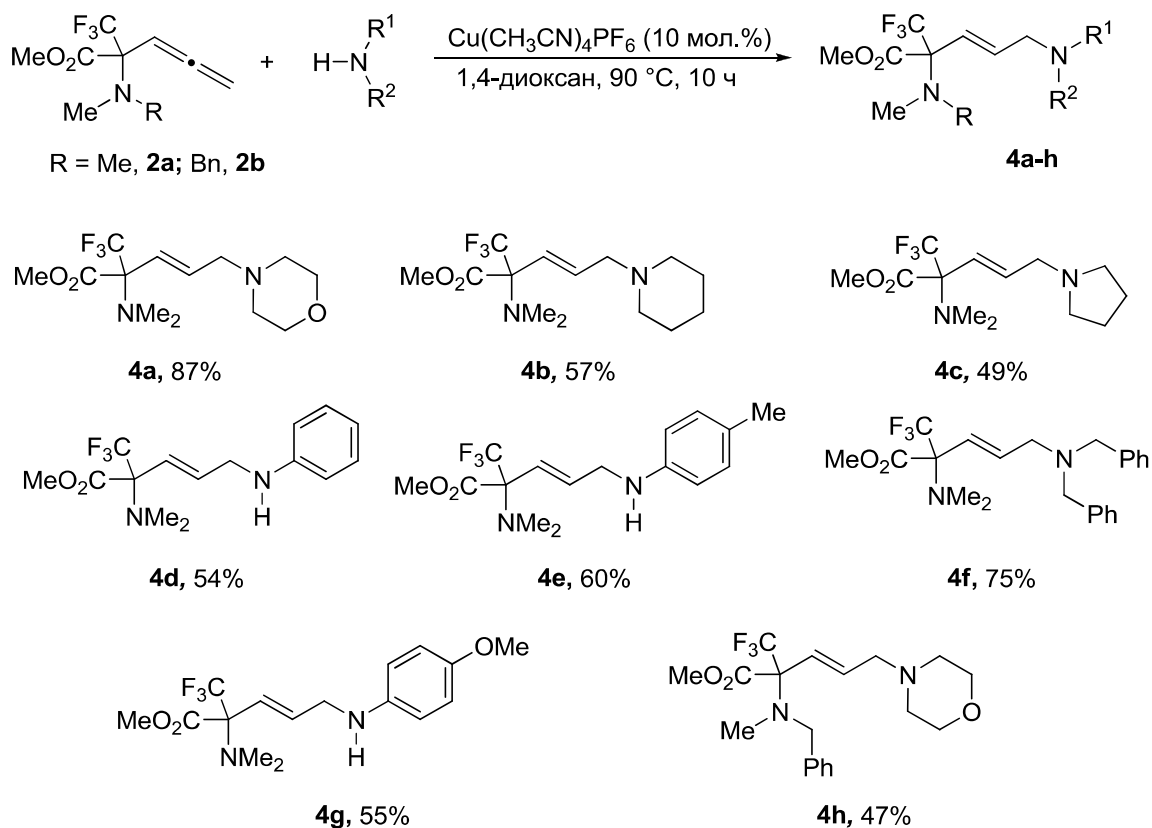


Схема 3

Во всех изученных случаях реакции осуществлялись с полной конверсией исходных алленов, приводя к образованию соответствующих α-CF<sub>3</sub>-содержащих производных *E*-дегидроорнитина **4a-h** с умеренными и хорошими выходами.



Снижение выходов для некоторых соединений, выделенных в аналитически чистом виде, обусловлено потерями при очистке методом колоночной хроматографии.

Известно, что  $\alpha$ -аминофосфонаты являются важными структурными аналогами соответствующих  $\alpha$ -аминокислот. Они обладают широким спектром биологической активности и в настоящее время активно изучаются в биоорганической и медицинской химии. В связи с этим представлялось интересным исследовать гидроаминирование алленилсодержащего  $\alpha$ -аминофосфоната **2c**. Оказалось, что найденные для карбоксилатсодержащих алленов условия вполне подходят для проведения реакций с фосфонатом **2c**, давая соответствующие новые фосфорные аналоги  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-дегидроорнитина **5a-e** с приемлемыми выходами после стадии очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Схема 4).

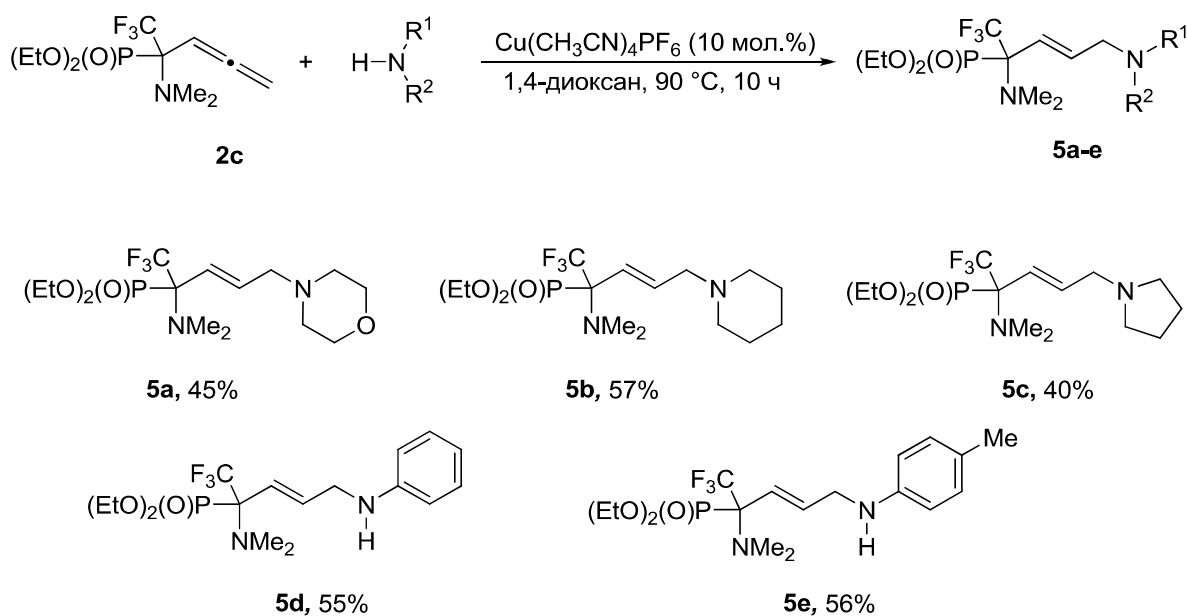


Схема 4

Для того чтобы продемонстрировать одно из возможных синтетических применений синтезированных соединений нами было проведено селективное палладий-катализируемое гидрирование двойной связи продуктов гидроаминирования **4a** и **4e**. Так, в стандартных условиях были успешно получены насыщенные производные орнитина **6a** и **6b** (Схема 5).

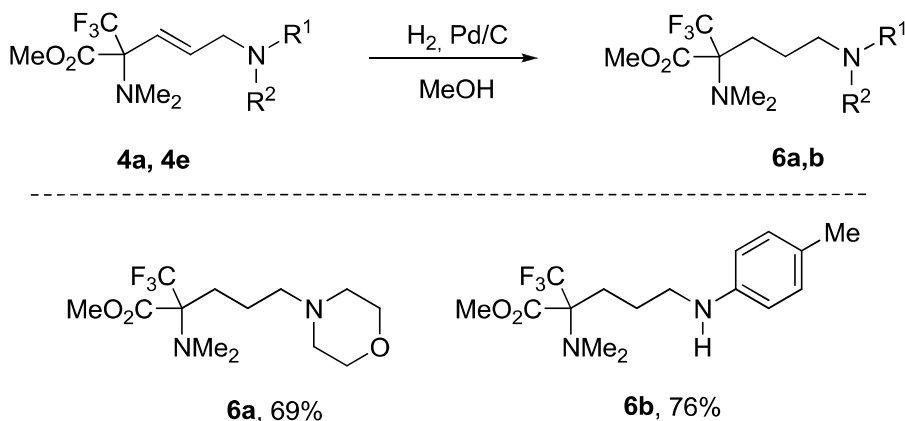


Схема 5

## 2. Функционализация $\alpha$ -пропаргил- $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -аминокарбоксилатов: синтез CF<sub>3</sub>-производных лизина

Продолжая исследования в области металлокатализируемой функционализации ненасыщенных производных  $\alpha$ -аминокислот, мы предприняли попытку синтеза алленов, в которых алленовая система удалена от четвертичного аминокислотного центра на метиленовую группу. Для этих целей был использован известный синтетический прием, включающий взаимодействие соответствующих ортогонально защищенных  $\alpha$ -пропаргилзамещенных  $\alpha$ -аминокислот с параформальдегидом в присутствии вторичного амина при катализе иодидом меди по методу Краббе (*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 859). Однако оказалось, что в результате взаимодействия *N*-Cbz защищенного  $\alpha$ -аминоэфира **7a** с избытком (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> и дибензиламина в присутствии каталитических количеств CuI (30 мол.%) вместо ожидаемого аллена **8** образуется стабильный продукт реакции Манниха, соответствующий ацетилен **9a** (Схема 6). Варьирование катализатора, а также аминного компонента, к сожалению, не влияет на исход данного процесса.

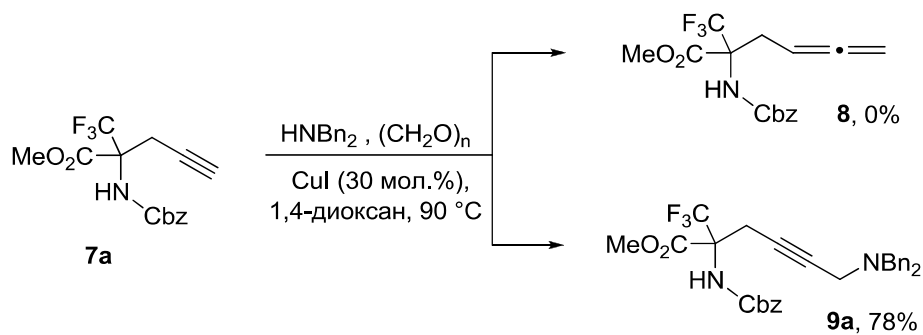


Схема 6

Несмотря на то, что первоначальная цель не была достигнута, мы решили исследовать границы применимости реакции Манниха, поскольку образующийся ацетилен **9a** является конформационно жестким производным трифторметиллизина – важного гомолога соответствующего орнитина.

Так, защищенные  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -аминоэфиры **7a** и **7b** с терминальной тройной связью в боковой цепи легко вступали в реакцию Манниха с различными вторичными аминами, такими как дибензиламин, морфолин, пиперидин, 4-метилпиперидин и дициклогексиламин. Реакция осуществлялась при нагревании (90 °C) аминоэфира в 1,4-диоксане с 2.5 экв. параформальдегида, 1.8 экв. амина и 30 мол.% CuI и завершалась за 16 часов образованием новых  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-замещенных производных  $\gamma,\delta$ -дидегидролизина **9a-j** с высокими выходами (Схема 7).

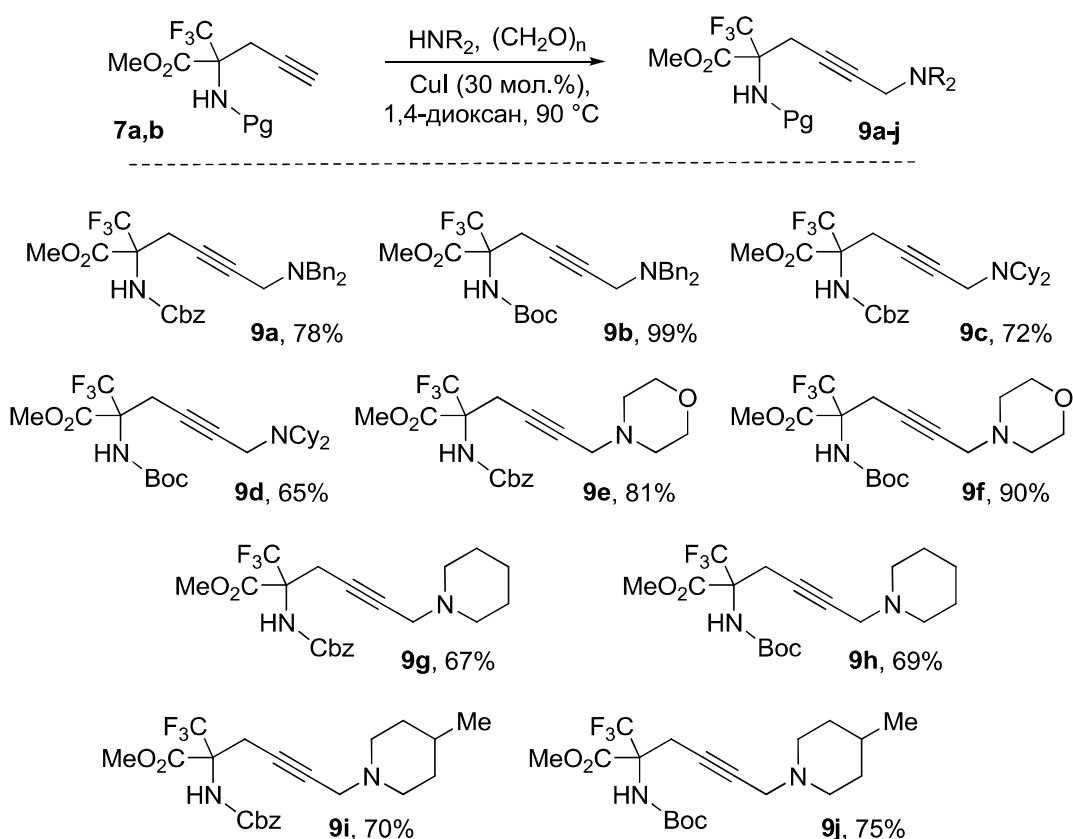


Схема 7

Легкодоступный  $\alpha$ -пропаргил- $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -аминофосфонат **7c** также вступает в превращение подобного типа с морфолином, пиперидином и дициклогексиламином в аналогичных условиях. В результате во всех случаях реакция приводит к селективному образованию новых фосфорных аналогов  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\gamma,\delta$ -дидегидролизина **10a-c** с хорошими выходами (Схема 8).

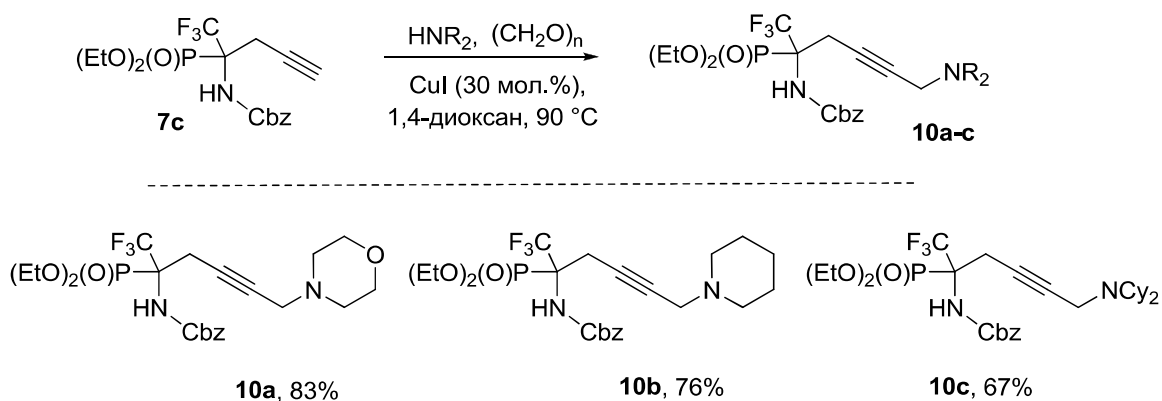


Схема 8

Возможность исчерпывающего гидрирования интернальной тройной связи в продуктах реакции Манниха была продемонстрирована на примере карбоксилатных производных  $\gamma,\delta$ -дидегидролизина **9f** и **9h**. Реакции гладко проходят в атмосфере водорода в метаноле при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств палладия на активированном угле, завершаясь селективным образованием насыщенных  $\text{CF}_3$ -производных лизина **11a,b** (Схема 9).

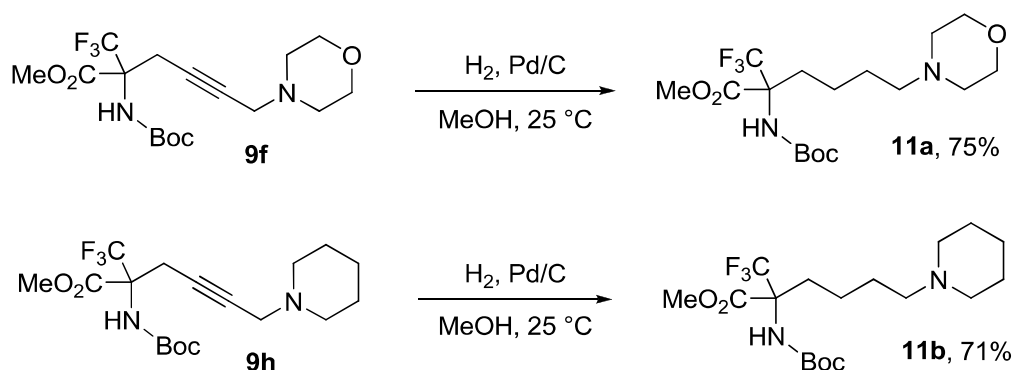


Схема 9

### 3. Ru(II)-Катализируемая димеризация алленов и алленинов

Циклобутаны являются важными структурными элементами многих биологически активных молекул, включая натуральные продукты, а также ценными строительными блоками для ряда полезных химических превращений. Один из эффективных способов конструирования циклобутанового кольца основан на [2+2]-циклоприсоединении алленов. Несмотря на то, что термический вариант этого превращения является хорошо изученным процессом, контроль региоселективности («голова к хвосту», «хвост к хвосту» или «голова к голове») часто бывает труднодостижимым. С другой стороны, было показано, что менее исследованная димеризация алленов, катализируемая комплексами переходных металлов на основе никеля, палладия, золота, родия и рутения, является эффективной альтернативной синтетической стратегией для региоселективного получения различных циклобутановых систем. Однако эти каталитические методы в основном приводят к 1,2-метиленициклобутанам. В литературе имеется лишь единственный пример Ru(II)-катализируемого [2+2]-циклоприсоединения алленилборонатов «хвост к хвосту», завершающегося региоселективным образованием 1,3-метиленициклобутанов (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11582). Интерес к последним соединениям связан с их большим потенциалом использования в качестве ключевых предшественников для получения соответствующих циклобутан-2,4-дирадикалов с триплетным основным состоянием для применения в материаловедении в качестве парамагнитных строительных блоков.

Мы решили первоначально исследовать каталитическую активность рутениевого комплекса  $\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$  в межмолекулярной реакции [2+2]-циклизации аллена **2a**, выбранного в качестве модельного субстрата. Так, было обнаружено, что реакция происходит при кипячении в дихлорэтаноле в присутствии 3 мол.% катализатора, приводя к образованию желаемого циклобутана **12a** с выходом 78% в течение 2 часов (Таблица 2, пример 1). Замена растворителя на толуол, повышение температуры (до 100 °C) и загрузка катализатора до 5 мол.% привели к повышению выхода **12a** до 95% (пример 3). Затем была протестирована активность нафталинового комплекса  $[\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6$ , который способен в присутствии хлорид-иона генерировать ту же каталитически активную частицу  $[\text{Cr}^*\text{RuCl}]$ , что и его циклооктадиеновый аналог. Следует отметить, что катализатор с нафталиновым лигандом оказался более удобным в работе, чем  $\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}$ , так как устойчив на воздухе и легко может быть синтезирован (в одну стадию) из  $\text{RuCl}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ . В результате варьирования растворителя, количества катализатора и температуры реакции удалось найти оптимальные условия каталитической димеризации аллена **2a**. Так, при проведении реакции с 5 мол.% нафталинсодержащей каталитической системы  $[\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$  при температуре 100 °C в толуоле образуется

соответствующий 1,3-метиленициклобутан **12a** практически с количественным выходом (по данным  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии) за 2 часа (пример 6). В отсутствие катализатора образование продукта не наблюдали, при этом исходный аллен **2a** не претерпевает никаких трансформаций даже при температуре  $110\text{ }^\circ\text{C}$  (пример 7). Мониторинг реакции во всех случаях осуществляли с помощью  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии и ТСХ анализа. Выход чистого продукта **12a** составил 81% после очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

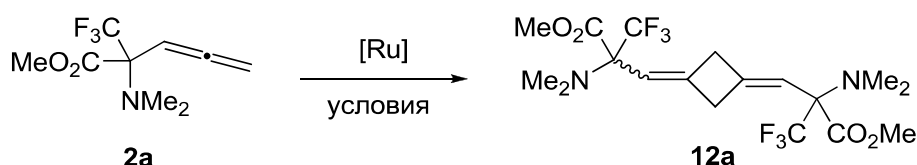


Схема 10

Таблица 2. Оптимизация условий Ru-катализируемой димеризации аллена **2a**<sup>a</sup>

№ п/п	Катализатор (мол.%)	Растворитель	T (°C)	Выход <sup>b</sup> (%)
1	Cp*Ru(cod)Cl (3)	ДХЭ	85	78
2	Cp*Ru(cod)Cl (3)	толуол	90	82
3	Cp*Ru(cod)Cl (5)	толуол	95	95
4	[Cp*Ru(C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> )]PF <sub>6</sub> / [Et <sub>3</sub> NBn]Cl (3)	ДХЭ	85	61
5	[Cp*Ru(C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> )]PF <sub>6</sub> / [Et <sub>3</sub> NBn]Cl (5)	толуол	90	80
6	[Cp*Ru(C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> )]PF <sub>6</sub> / [Et <sub>3</sub> NBn]Cl (5)	толуол	100	100/81 <sup>c</sup>
7	-	толуол	110	0

<sup>a</sup> Реагенты и условия: аллен **2a** (0.2 ммоль), растворитель (3 мл). <sup>b</sup> Определен с помощью  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии. <sup>c</sup> Выход выделенного продукта.

В результате, рутениевая каталитическая система [Cp\*Ru(C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>)]PF<sub>6</sub>/[Et<sub>3</sub>NBn]Cl была отобрана в качестве эффективного катализатора для процесса димеризации трифторметилсодержащих алленов. Далее в найденных условиях была исследована реакционная способность еще трех алленов: с -N(Me)Bn (**2b**), фосфонатной (**2c**) и этилкарбоксилатной (**2d**) группами. Во всех случаях соответствующие 1,3-метиленициклобутаны **12a-c** были синтезированы с выходами от умеренных до хороших; при этом соотношение Z/E изомеров составило 1:1 (Схема 11).

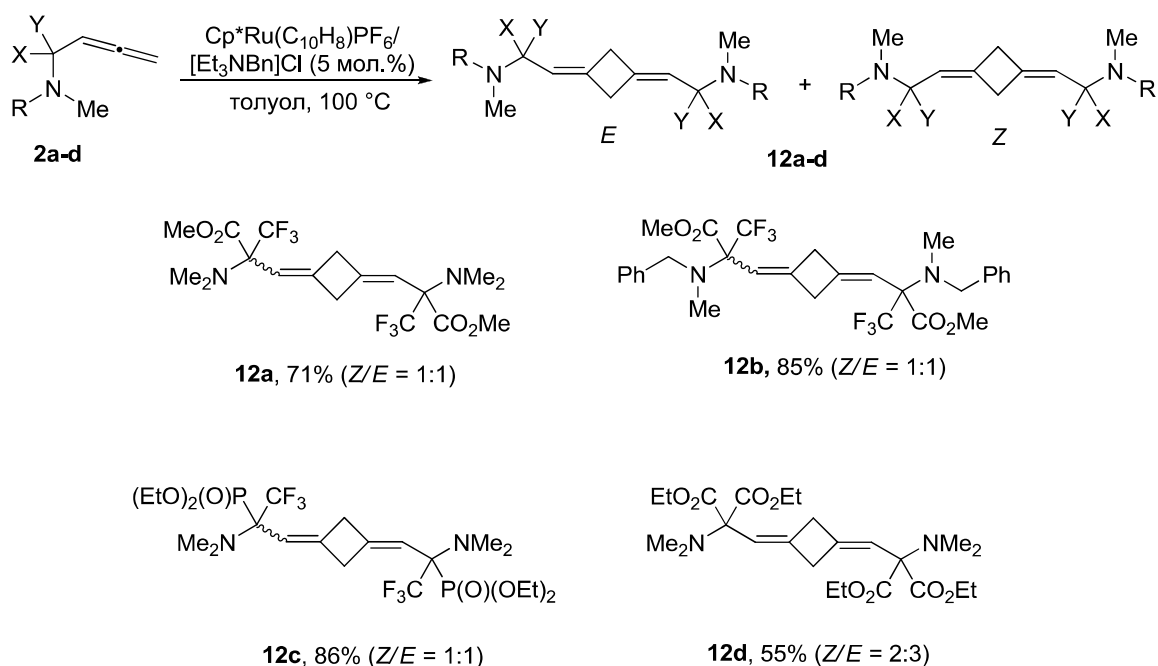


Схема 11

Соединения **12a**, **12b** и **12c**, содержащие асимметричный центр, дополнительно образуют диастереомеры примерно в равных количествах, которые легко разделяются колоночной хроматографией на силикагеле. *Цис*- и *транс*-изомеры соединения **12b** удалось выделить в чистом виде. Полученные соединения были охарактеризованы стандартными физико-химическими методами и элементным анализом. Отнесение сигналов *цис*- и *транс*-изомеров в смесях осуществлено с помощью 2D NOESY ЯМР спектроскопии (Рис. 2).

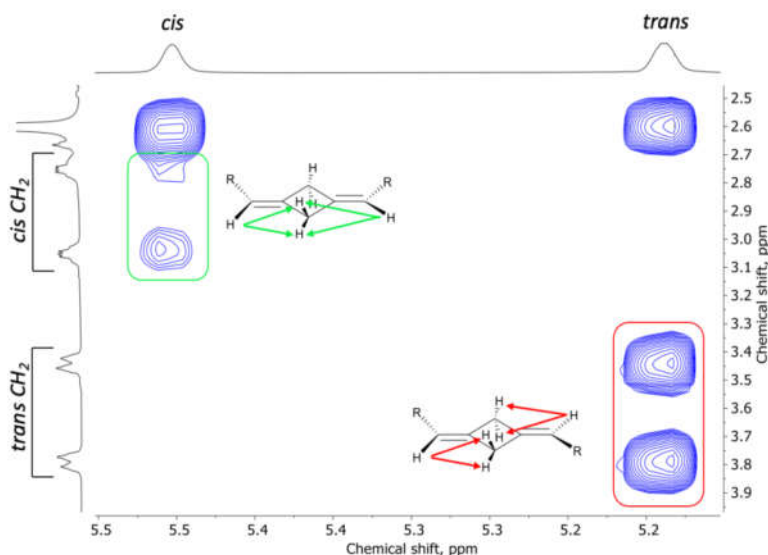


Рис. 2. Фрагмент 2D  $^1\text{H}$  NOESY ЯМР спектра смеси *цис*- и *транс*-изомеров циклобутана **12c**

Если для обоих изомеров между олефиновыми и циклобутановыми протонами появляются диполярные кросс-пики, то в случае *транс*-изомера они значительно интенсивнее, что отражает большее число взаимодействующих ядер (Рис. 2).

Структуры индивидуальных стереоизомеров **12a,b** и **12d** были дополнительно определены методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 3).

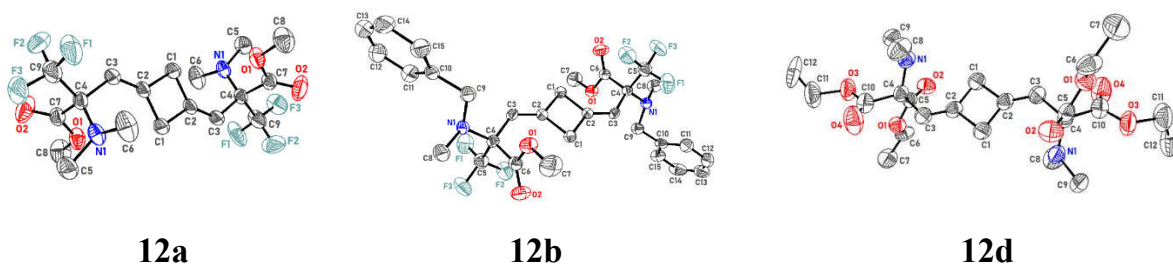


Рис. 3

В случае алленинов **3a-c**, вероятно, из-за наличия дополнительной тройной связи, способной координироваться с каталитическими частицами, реакция проходила с образованием сложной смеси продуктов, которые невозможно было идентифицировать. В связи с этим, было решено деактивировать тройную связь с помощью Cu(I)-катализируемой «клик»-реакции с алкилазидами (Схема 12).

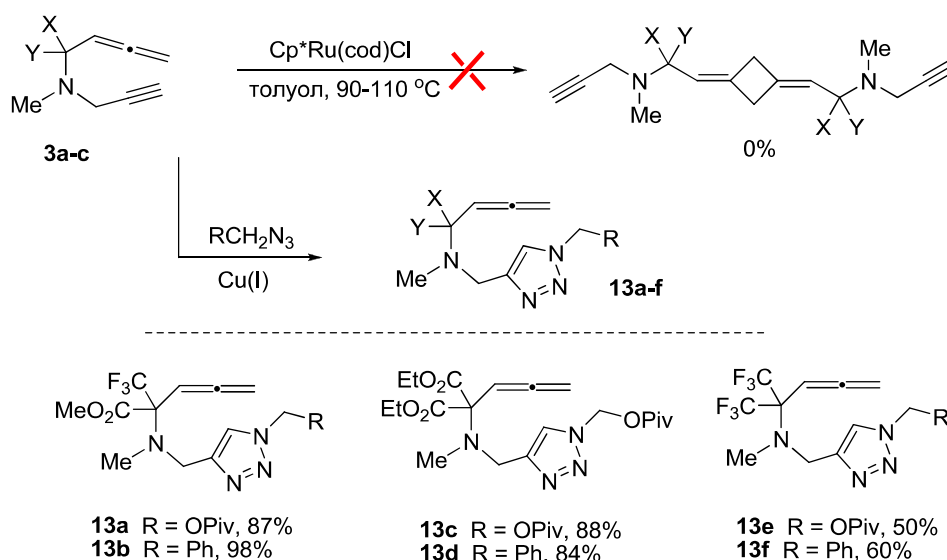
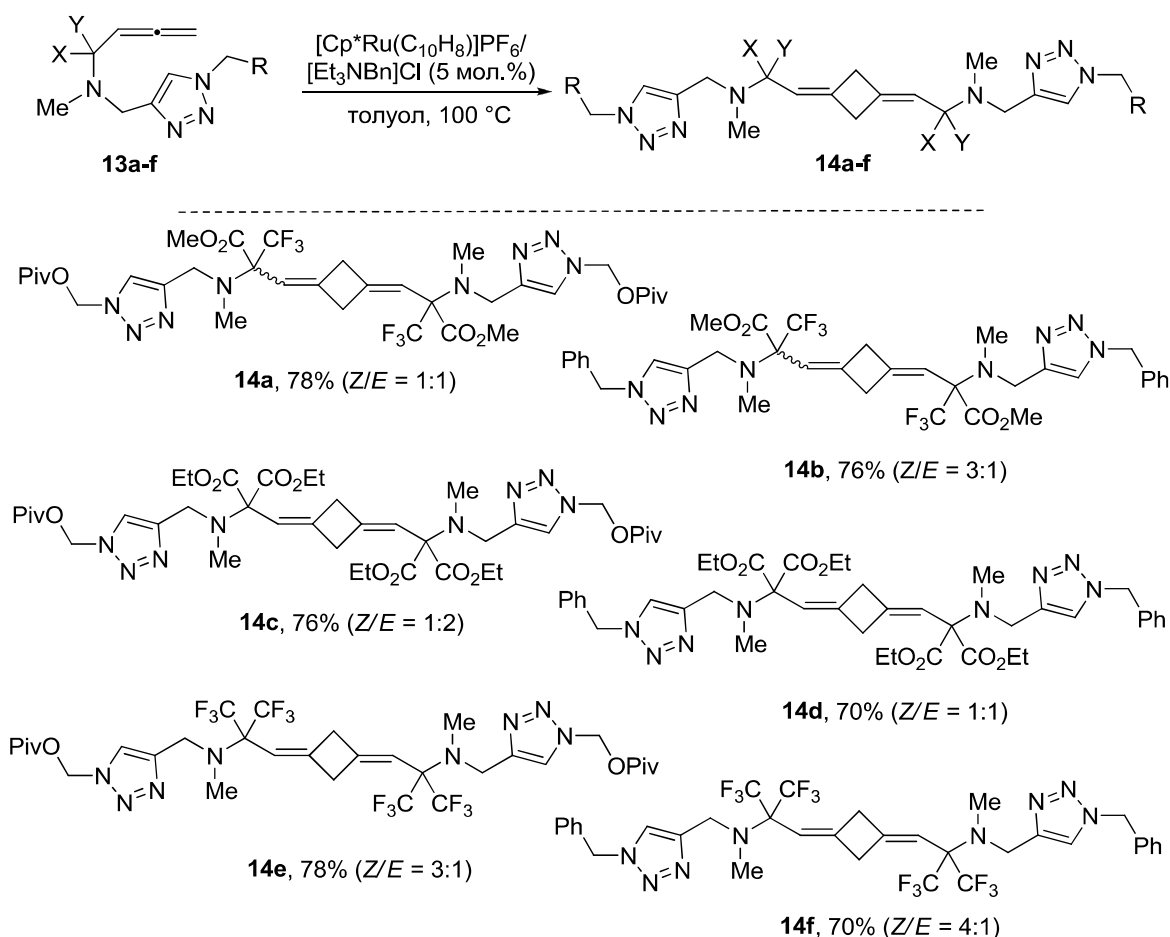


Схема 12

Полученные 1,2,3-триазолоаллены **13a-f** легко вступали в реакцию димеризации в найденных ранее условиях (Схема 13).



#### 4. Cu(I)-Катализируемая реакция аминирования/циклизации алленов: синтез CF<sub>3</sub>-содержащих азепин-2-карбоксилатов и азепин-2-фосфонатов

Предварительно установленная способность алленовой системы легко подвергаться селективному гидроаминированию в реакциях с вторичными и первичными аминами в присутствии медных катализаторов побудила нас исследовать, что произойдет в аналогичных условиях с алленом, в структуре которого дополнительно содержится пропаргильная группа с кислым протоном у тройной связи. Чтобы ответить на этот вопрос, сначала мы протестировали реакцию 1,6-алленина **3a** с анилином (Схема 14). Катионный комплекс Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> был выбран в качестве катализатора, который отлично зарекомендовал себя в процессе гидроаминирования алленов (см. Схемы 2, 3). В результате варьирования растворителя, загрузки катализатора и количества амина было обнаружено, что реакция гладко осуществляется в присутствии 10 мол.% комплекса Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> и 2.0 экв. анилина в 1,4-диоксане при 90 °С в течение 8 часов, приводя к образованию необычного производного азепина **15a** с ЯМР-ным выходом 65% (Таблица 3, пример 1).

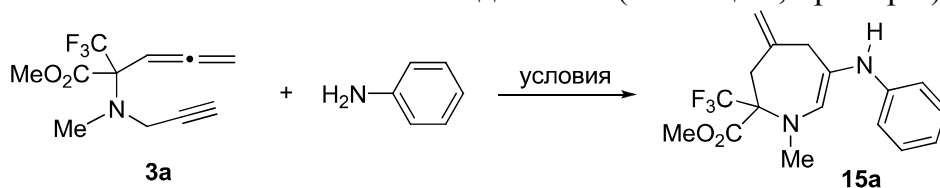




Таблица 3. Оптимизация условий Cu-катализируемого аминирования/циклизации алленина **3a**<sup>a</sup>

№	Амин (экв.)	Катализатор (мол.%)	Растворитель/ Температура (°C)	Время (ч)	Выход <sup>b</sup> (%)
1	2.0	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан/90	8	65(43 <sup>c</sup> )
2	2.0	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан /90	16	60
3	2.0	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (5)	1,4-диоксан /90	8	35
4	1.5	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	1,4-диоксан /80	8	77
5	1.5	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	ДХЭ/80	16	35
6	1.5	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	толуол/80	16	43
7	1.5	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (10)	ТГФ/70	16	75
8	2.0	CuI (10)	1,4-диоксан /90	8	NR
9	2.0	CuCl (10)	1,4-диоксан /90	8	NR
<b>10</b>	<b>1.2</b>	<b>Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (10)</b>	<b>1,4-диоксан /70</b>	<b>6</b>	<b>91(65<sup>c</sup>)</b>
11	2.0	-	1,4-диоксан /90	16	NR

<sup>a</sup> Реагенты и условия: алленин **3a** (0.2 ммоль), растворитель (3 мл). <sup>b</sup> Определен с помощью <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии. <sup>c</sup> Выход выделенного продукта.

Увеличение времени реакции не привело к улучшению выхода продукта и вызвало образование небольшого количества примесей (анализ осуществляли с помощью <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии). Снижение загрузки катализатора до 5 мол.% заметно понизило конверсию **3a**, а выход продукта **15a** составил 35% (пример 3). В то же время уменьшение количества амина и температуры реакции привело к повышению выхода целевого продукта **15a** (пример 4). Соли одновалентной меди, такие как CuCl и CuI оказались абсолютно неактивными для данного процесса (примеры 8 и 9). Наконец, нам удалось определить оптимальные условия, которые включали нагрев смеси алленина **3a** и 1,2 экв. анилина в присутствии 10 мол.% катализатора в 1,4-диоксане при 70 °C в течение 6 часов (пример 10).

Используя найденные условия, нами был исследован ряд первичных и вторичных аминов (таких как замещенные анилины, морфолин, пиперидин и изопропиламин) в качестве субстратов для данного ранее неизвестного типа каталитического превращения. В результате было обнаружено, что во всех изученных случаях реакция приводит к образованию соответствующих CF<sub>3</sub>-содержащих производных азепин-2-карбоновой кислоты **15a-1** с хорошими выходами (Схема 15). Однако при исследовании границ метода было обнаружено, что в случае первичных алифатических аминов реакции не происходит (например, с изопропиламином – **15m**). Вероятно, это связано с тем, что более основной амин способен вытеснить лиганды катализатора и полностью заполнить координационную сферу атома меди, блокируя, таким образом, его каталитическую активность.

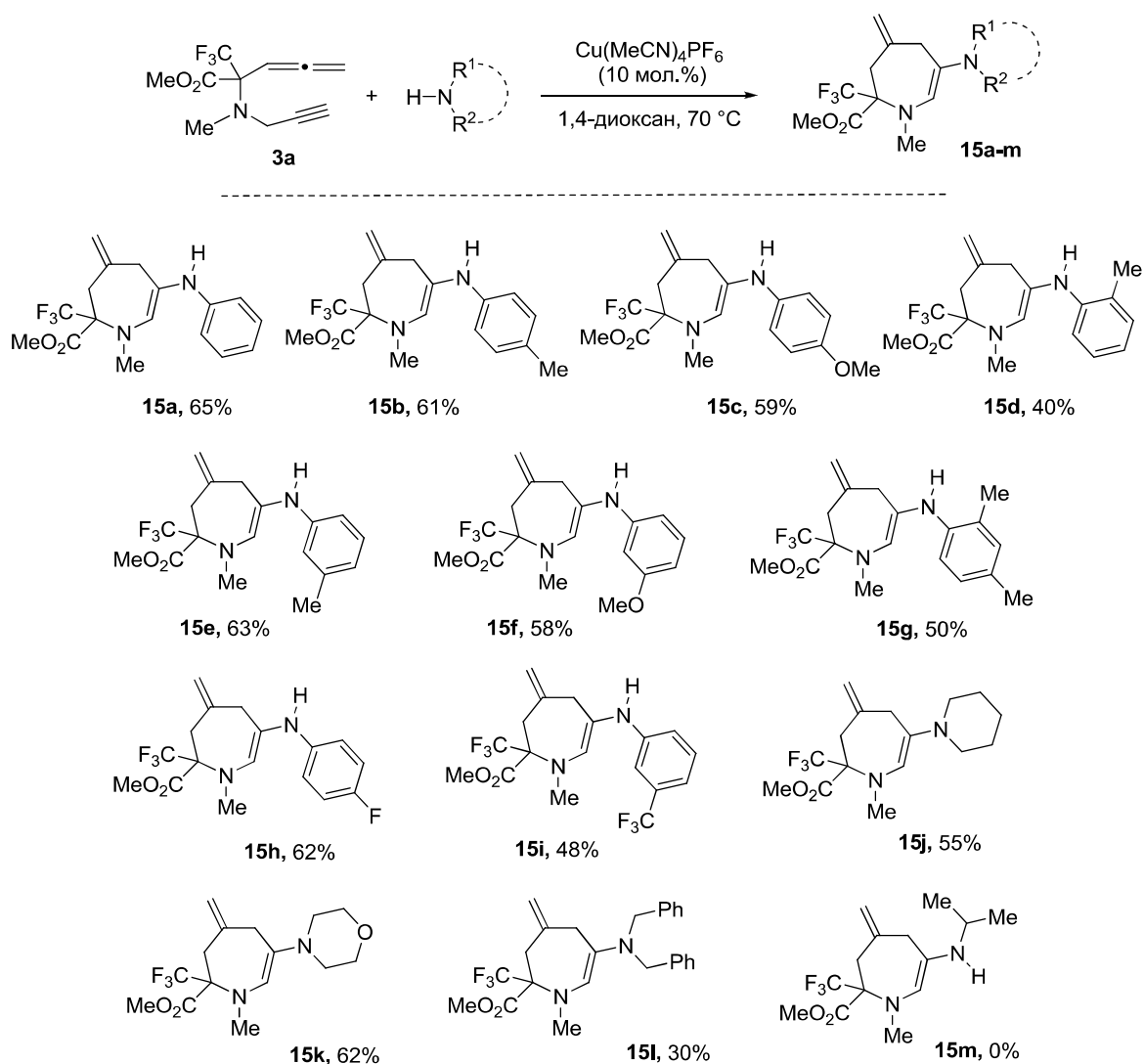


Схема 15

Все синтезированные соединения были полностью охарактеризованы с помощью стандартных физико-химических методов (ЯМР спектроскопия и масс-спектрометрия высокого разрешения). Расположение экзо- и эндоциклических двойных связей в 7-членной структуре азепина **15d** было определено с помощью 2D <sup>1</sup>H ROESY ЯМР спектроскопии. Так, в спектре наблюдались характерные кросс-пики между протонами концевой группы =CH<sub>2</sub> в положении 8 и протонами соседних групп CH<sub>2</sub> в положениях 3 и 5, что однозначно свидетельствует об их пространственной близости (Рис. 4).

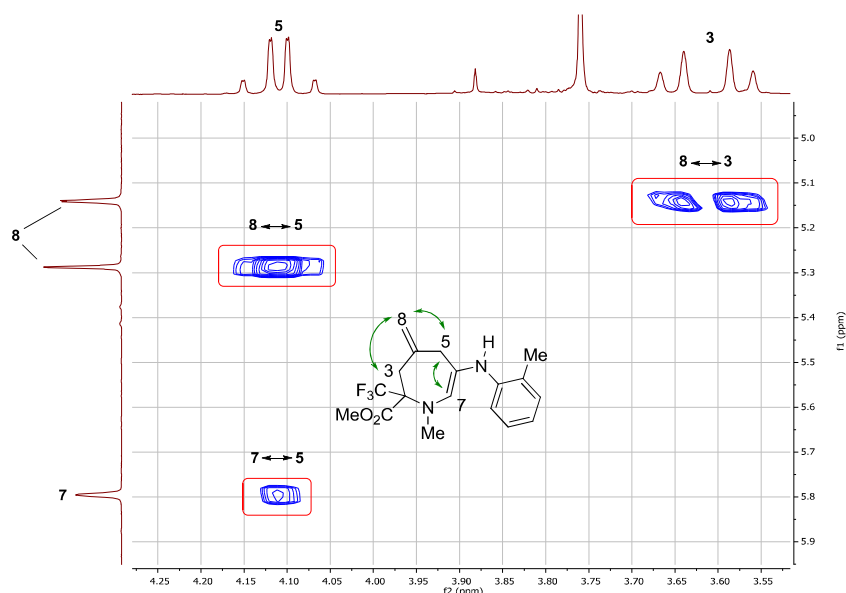


Рис. 4. Фрагмент 2D  $^1\text{H}$  ROESY ЯМР спектра **15d**

Предполагаемый механизм тандемной реакции аминирования/циклизации может включать первоначальное образование ацетиленида меди. Затем происходит нуклеофильное присоединение амина к ацетилениду в соответствии с присущей ему полярностью, за которым следует внутримолекулярная циклизация по центральному атому углерода активированной алленовой системы с формированием 7-членного продукта (Схема 16).

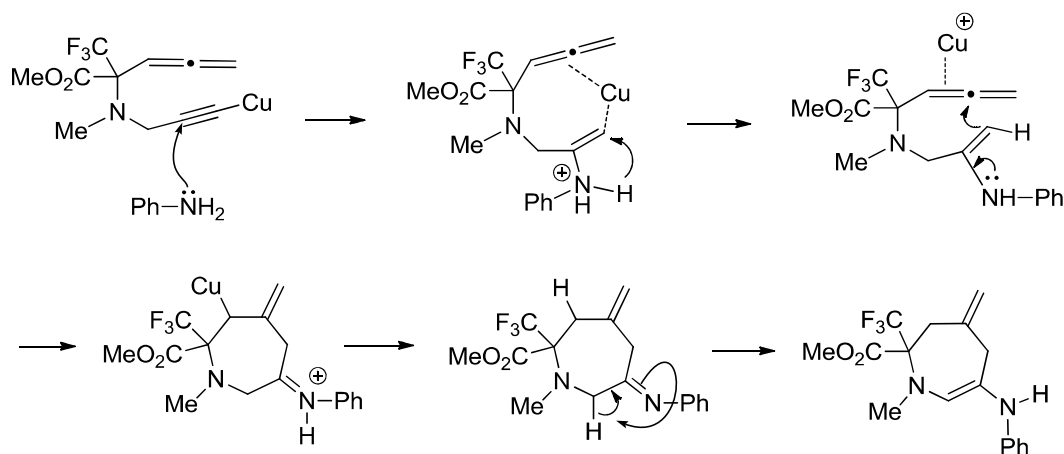


Схема 16

Принимая во внимание, что  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты являются важными структурными аналогами соответствующих  $\alpha$ -аминокислот, мы исследовали реакционную способность фосфонатсодержащего аллена **3d** в реакции аминирования/циклизации с аминами, используя найденные каталитические условия. Оказалось, что **3d** продемонстрировал сравнимую с карбоксилатным аналогом **3a** реакционную способность по отношению к первичным и вторичным аминам, давая соответствующие трифторметилированные азепин-2-фосфонаты **16a-e** с приемлемыми выходами (Схема 17).

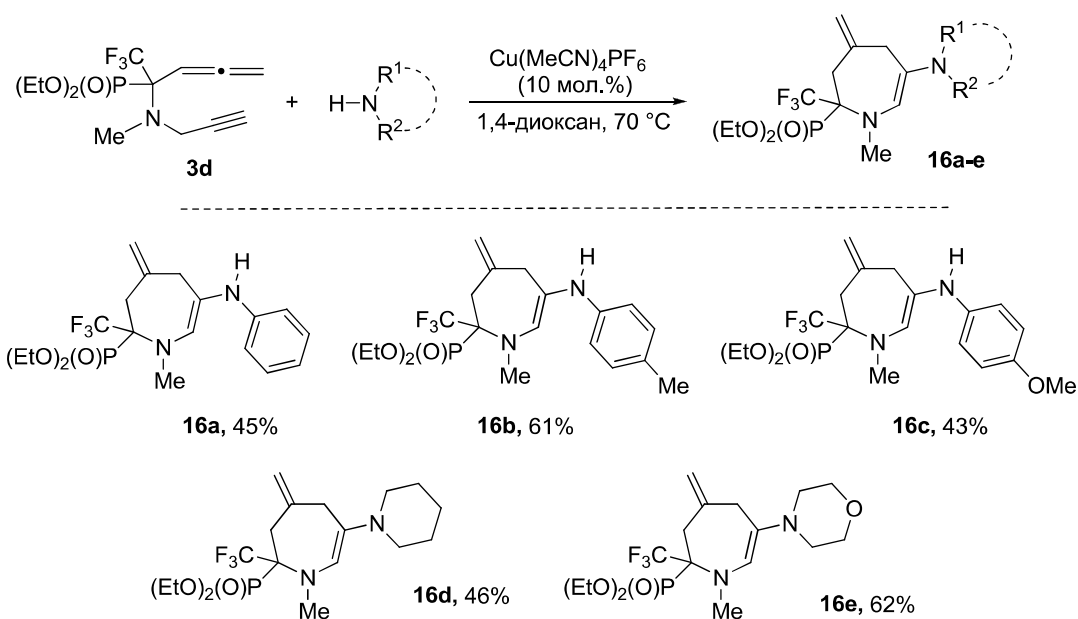


Схема 17

В целом, во всех изученных реакциях ЯМР-ные выходы **16a-e** превышали 80% (по данным <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии); однако умеренные выходы в некоторых случаях были связаны с дополнительной очисткой на chromatографической колонке с последующей перекристаллизацией для получения аналитически чистых образцов.

## 5. Диастереоселективный синтез мультифункциональных производных пролина

Пролин и его производные входят в состав многих природных и биологически активных соединений, а также широко используются в настоящее время в пептидной химии для повышения конформационной и протеолитической стабильности. Поэтому разработка эффективных синтетических подходов к новым функциональным производным пролина представляет большой интерес как с фундаментальной, так и прикладной точки зрения.

Продолжая исследования каталитических трансформаций трифторметилсодержащих алленинов нами была изучена Cu(I)-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения алленина **3a** с тозилазидом. Первоначальная идея состояла в том, чтобы, получив алленосодержащие 1,2,3-триазолы, далее исследовать их внутримолекулярные трансформации в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. Основанием для этого являлся известный факт, что триазолы с сильной электроакцепторной группой у атома азота под действием комплексов переходных металлов (например, родия) способны генерировать *in situ* высокорекреационноспособные карбеноидные частицы, которые далее могут легко вступать в различные внутри- и межмолекулярные процессы образования новых С-С и С-Х связей.

Однако в ходе скрининга оптимальных условий для циклоприсоединения тозилазида к алленину **3a** неожиданно было обнаружено образование CF<sub>3</sub>-замещенного производного пролина **18a**. Реакция осуществлялась при нагревании эквивалентных количеств реагентов в толуоле при 90 °С в присутствии 10 мол.% CuI и 50%-го избытка 2,6-диметилпиридина в качестве основания, завершаясь в течение 8 часов образованием соединения **18a** с хорошим выходом (62%) и высокой диастереоселективностью (Схема 18). Использование других медных катализаторов

(CuBr, CuTC, катионный комплекс Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>), органических оснований (Et<sub>3</sub>N, DIPEA и пиридины) и растворителей (ДХЭ, CHCl<sub>3</sub> и 1,4-диоксан) не влияет на исход процесса и не приводит к увеличению выхода продукта.

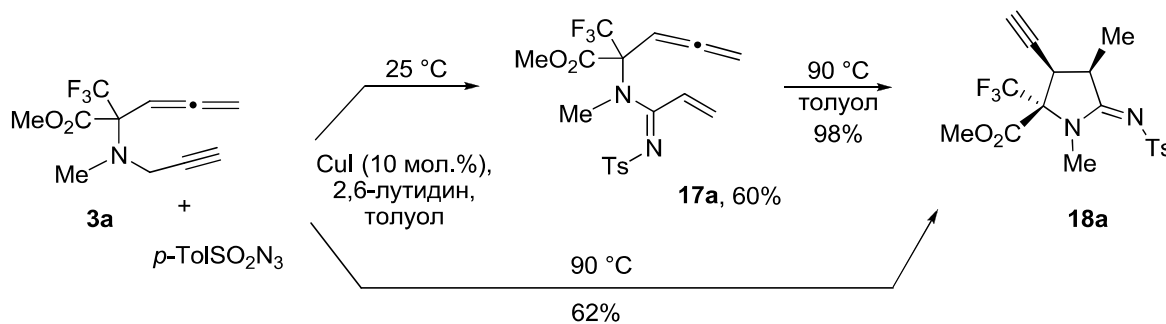
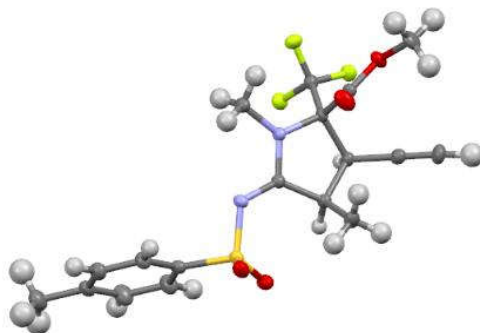


Схема 18

Единственный диастереомер **18a** был выделен в чистом виде с помощью колоночной хроматографии, его структура была подтверждена методами ЯМР спектроскопии (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F) и рентгеноструктурного анализа (Рис. 5).



**18a**

Рис. 5

Затем было обнаружено, что, если реакцию проводить при комнатной температуре, образуется другой продукт – акриламидин **17a**, который был выделен с выходом 60% и полностью охарактеризован стандартными физико-химическими методами. Также было установлено, что алленсодержащий акриламидин **17a** подвергается внутримолекулярной циклизации при нагревании в толуоле при 90 °С в отсутствие каких-либо катализаторов, давая с практически количественным выходом пролин **18a** (Схема 18).

Механизм данной реакции, вероятно, включает первоначальное образование триазиолида меди **A**, который далее подвергается трансформации в соответствующий кетенимин **B** через стадию элиминирования газообразного азота. Затем кетенимин **B** внутримолекулярно циклизуется в нестабильный четырехчленный дегидроазетидиновый интермедиат **C** с последующей перегруппировкой в соответствующий стабильный акриламидин **17a**. Следует отметить, что последняя трансформация ранее наблюдалась при аннелировании *N*-замещенных *N*-сульфонил-1,2,3-триазолов (*Chem. Asian J.* **2016**, 11, 757). Далее происходит внутримолекулярная циклоизомеризация алленсодержащего акриламидина **17a** по механизму согласованной Альдер-еновой реакции с участием алленового протона, приводя к образованию конечного продукта **18a** с хорошим выходом и высокой степенью диастереоселективности (Схема 19).

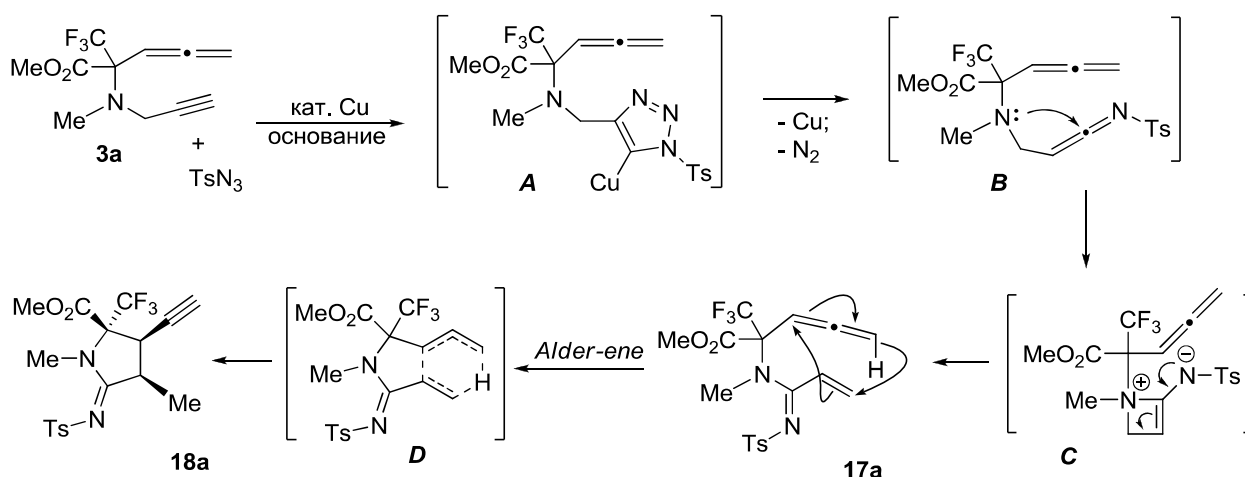


Схема 19

Как оказалось, аналогичное превращение характерно и для алленина **3b**, в результате которого образуется соответствующий пролин **18b** в виде единственного диастереомера (Схема 20).

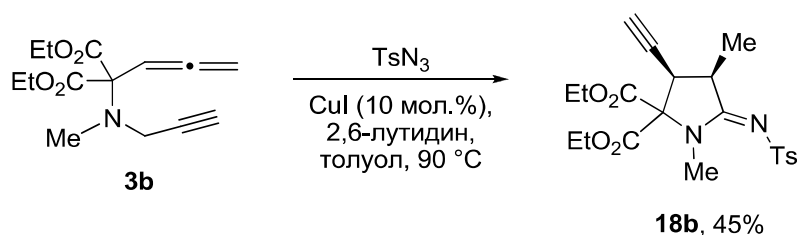
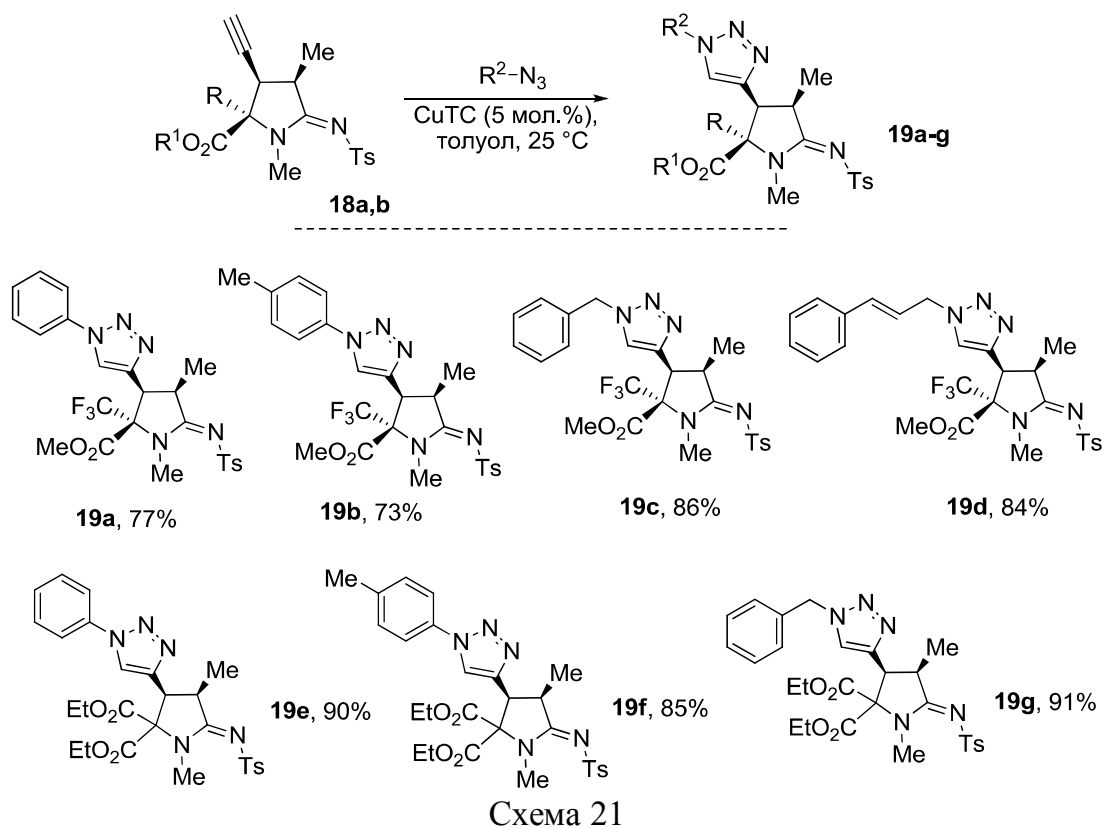


Схема 20

Производные пролинов **18a** и **18b** из-за наличия этинильной группы в своей структуре являются уникальными синтонами для дальнейших превращений. Например, 3-этинил замещенные пролины и их триазол-содержащие производные находят свое применение в качестве универсальных строительных блоков в разработке новых лигандов (*ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*(5), 702), которые используются для активации ионотропных глутаматных рецепторов – важных нейромедиаторов центральной нервной системы (ЦНС). Для того, чтобы продемонстрировать одно из возможных синтетических применений новых соединений **18a** и **18b** нами было исследовано Cu(I)-катализируемое алкин-азидное циклоприсоединение с алкил- и ариламидами. Для активации данной реакции использовался ряд каталитических систем на основе Cu(I)/основание. В результате было установлено, что оптимальными условиями, обеспечивающими наилучший выход триазолопролинов **19a-g** является использование тиофен-2-карбоксилата меди ( $\text{CuTC}$ ) в количестве 5 мол.% в отсутствие основания. Реакция протекала при комнатной температуре в толуоле в течение 4 часов (Схема 21).



## Выводы

1. Разработан эффективный метод синтеза недоступных ранее  $\text{CF}_3$ -содержащих производных орнитина и его фосфорных аналогов, основанный на Cu(I)-катализируемой реакции селективного присоединения первичных и вторичных аминов по алленовой системе соответствующих  $\alpha$ -аминокарбоксилатов и  $\alpha$ -аминофосфонатов.
2. Исследована реакция производных  $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -аминокислот, содержащих пропаргильную группу в боковой цепи, с параформальдегидом в присутствии вторичного амина. В результате установлено, что реакция приводит к селективному образованию соответствующих производных  $\gamma,\delta$ -дидегидролизина. Исчерпывающее каталитическое гидрирование тройной связи последних демонстрирует путь к новым  $\text{CF}_3$ -производным лизина.
3. Впервые исследована каталитическая [2+2]-димеризация «хвост-к-хвосту»  $\text{CF}_3$ -содержащих алленов. Найдена эффективная нафталинсодержащая рутениевая каталитическая система  $[\text{Cr}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$ , обеспечивающая селективное образование соответствующих 1,3-метиленициклобутанов с высокими выходами.
4. Разработан эффективный синтетический подход к недоступным ранее трифторметилзамещенным азепин-2-карбоксилатам и азепин-2-фосфонатам. Метод основан на Cu(I)-катализируемой tandemной реакции аминирования/циклизации функционализированных алленинов с первичными и вторичными аминами.
5. Систематически исследована реакция  $\text{CF}_3$ -замещенных алленинов с тозилатидом, приводящая к образованию мультифункциональных производных пролина. Установлено, что при катализе солями одновалентной меди реализуется каскадный

процесс, включающий [3+2]-циклоприсоединение, перегруппировку кетенимина и Альдер-еновую циклизацию. В результате с высокой диастереоселективностью формируется новый пролиновый каркас.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** заключаются в расширении выбора функционально замещенных алленов, из которых могут быть получены новые производные аминокислот и аминокислотных кислот. Другим важным направлением может стать поиск новых реакций гидрофункционализации алленов с использованием найденных каталитических систем.

#### **Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

Публикации в научных журналах:

1. Philippova A. Synthesis of alpha-CF<sub>3</sub>-substituted E-dehydroornithine derivatives via copper(I)-catalyzed hydroamination of allenes / A. Philippova, D. Vorobyeva, F. Monnier, S. Osipov // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – Vol. 18. – № 17. – P. 3274-3280.
2. Vorobyeva D. Ruthenium-catalyzed dimerization of CF<sub>3</sub>-containing functional allenes / D. Vorobyeva, A. Philippova, P. Griбанov, S. Nefedov, V. Novikov, S. Osipov // *J. Organomet. Chem.* – 2021. – Vol. 951. – P. 121998.
3. Philippova A. Synthesis of α-CF<sub>3</sub>-substituted γ,δ-didehydro lysine derivatives / A. Philippova, D. Vorobyeva, T. Vasilyeva, A. Mailyan, P. Griбанov, S. Osipov // *Mendeleev Commun.* – 2022. – Vol. 32. – P. 260-261.
4. Philippova A. Synthesis of functionalized azepines via Cu(I)-catalyzed tandem amination/cyclization reaction of fluorinated allenynes / A. Philippova, D. Vorobyeva, P. Griбанov, I. Godovikov, S. Osipov // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27. – № 16. – P. 5195.
5. Philippova A. Diastereoselective synthesis of highly functionalized proline derivatives / A. Philippova, D. Vorobyeva, P. Griбанov, F. Dolgushin and S. Osipov // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27. – P. 6898.

Тезисы конференций:

1. Philippova A.N. Металлокатализируемые трансформации алленов в синтезе трифторметилсодержащих α-аминокислот и их фосфорных аналогов / A.N. Philippova, D.V. Vorobyeva, S.N. Osipov // Всероссийская молодежная конференция "Современные достижения химии в работах молодых ученых", 5-7 ноября 2019 г., Уфа, Россия.
2. Vorobyeva D.V. Synthesis of alfa-CF<sub>3</sub>-alfa-ornithine derivatives via copper (I)-catalyzed hydroamination of allenes / A.N. Philippova, D.V. Vorobyeva, S.N. Osipov // International conference "Chemistry of organoelement compounds and polymers 2019", 18-22 ноября 2019 г., Москва, Россия.
3. Philippova A.N. Synthesis of unsaturated CF<sub>3</sub>- derivatives of ornithine, lysine and their phosphoric analogues / A.N. Philippova, P.S. Griбанov, D.V. Vorobyeva, S.N. Osipov // The XII International conference on chemistry for young scientists «Mendeleev 2021», 6-10 сентября 2021 г., Санкт-Петербург, Россия.