

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Десяткин Виктор Григорьевич

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

02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., академик РАН, профессор

Белецкая Ирина Петровна

Москва – 2017

Оглавление

Список сокращений	4
1. Введение.....	7
2. Литературный обзор	11
2.1 Асимметрическое присоединение индолов по реакции Фриделя-Крафтса.....	11
2.1.1 Присоединение индолов к 1,1-бис(карбалкокси)производным алкенов	11
2.1.2 Присоединение индолов к β,γ -ненасыщенным α -кетозэфирам и α -кетофосфонатам.....	17
2.1.3 Присоединение индолов к α,β -ненасыщенным имидазолкетонам.....	24
2.1.4 Присоединение индолов к α,β -ненасыщенным тиозэфирам	25
2.1.5 Присоединение индолов к α,β -ненасыщенным кетонам	26
2.1.6 Присоединение индолов к α -гидроксиенонам.....	32
2.1.7 Присоединение индолов к γ,δ -ненасыщенным β -кетофосфонатам.....	33
2.1.8 Присоединение индолов к нитроалкенам	33
2.1.9 Присоединение индолов к имидам и по карбонильной группе α -кетозэфира.....	44
2.2 Иммобилизация бис(оксазолиновых) лигандов и их комплексов	49
2.2.1 Ковалентно иммобилизованные бис(оксазолиновые) лиганды	50
2.2.2 Нековалентно иммобилизованные бис(оксазолиновые) комплексы	60
3. Обсуждение результатов	66
3.1 Получение лигандов.....	66
3.2 Получение полимерных подложек	69
3.3 Иммобилизация лиганда.....	75
3.4 Присоединение индолов к бензилиденмалонатам	82
3.5 Присоединение индолов к β,γ -ненасыщенному α -кетозэфиру	91
3.6 Присоединение индола по карбонильной группе α -кетозэфира	92
3.7 Присоединение индолов и пирролов к карбоалкоксихумаринам.....	95
4. Экспериментальная часть.....	104
4.1 Используемые реактивы и оборудование	104
4.1.1 Приборное обеспечение.....	104
4.1.2 Общие условия	104
4.1.3 Очистка растворителей.....	105
4.2 Получение исходных соединений.....	105
4.2.1 Получение бензилиденмалонатов (общая методика)	105
4.2.2 Получение метил (<i>E</i>)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноата	108
4.2.3 Получение карбоалкоксихумаринов (общая методика).....	110
4.3 Получение лигандов.....	112
4.3.2 Получение аминоспиртов.....	112

4.3.3	Получение дигидроксидаминов (ба-с) (общая методика).....	114
4.3.4	Получение бис(оксазолинов) (общая методика).....	116
4.3.5	Метилирование бис(оксазолинов) (общая методика).....	118
4.4	Получение мономеров.....	120
4.5	Получение полимерных подложек	123
4.5.1	Полимеризация мономеров	123
4.5.2	Получение азидометилполистирола PS-N ₃	124
4.5.3	Получение PEG-(StN ₃) ₅	125
4.5.4	Получение PEG-Latex	126
4.6	Иммобилизация лигандов.....	128
4.6.1	«Click»-реакция с бензилазидом (общая методика)	128
4.6.2	Иммобилизация на смолу Меррифилда	129
4.6.3	Функционализация полимеров	132
4.7	Исследование полученных катализаторов в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса.....	134
4.7.1	Присоединение индолов к бензилиденмалонатам (общая методика).....	134
4.7.1	Присоединение индолов к (<i>E</i>)-2-оксо-4-фенилбут-3-енату (общая методика).....	144
4.7.2	Присоединение индола по карбонильной группе α -кетозфира (общая методика)	148
4.7.1	Присоединение индола к карбоалкоксихумаринам (общая методика).....	149
5.	Выводы	159
6.	Список литературы	160

Список сокращений

aq.	водный раствор (aqueous)
Ac	ацетил (Acetyl)
AIBN	2,2'-азобисизобутиронитрил (AzobisIsoButyroNitrile)
Ar	арил (Aryl)
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (2,2'-bis(phosphanyl)-1,1'-BINAPhtalene)
Bn	бензил (Benzyl)
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбонил (tert-Butyloxy carbonyl)
BOX	бис(оксазолиновые) лиганды (Bis(OXazoline) ligands)
^t Bu	<i>tert</i> -бутил (t-Butyl)
Cy	циклогексил (Cyclohexyl)
DCC	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодиимид (<i>N,N'</i>-DiCyclohexylCarbodiimide)
<i>de</i>	диастереомерный избыток (<i>diastereomeric excess</i>)
DFT	теория функционала плотности (Decision Field Theory)
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин (<i>N,N</i>-DiIsoPropylEthylAmine)
DLS	динамическое рассеяние света (Dynamic Light Scattering)
DMAP	4-(диметиламино)пиридин (4-DiMethylAminoPyridine)
<i>dr</i>	соотношение диастереомеров (<i>diastereomeric ratio</i>)
Et	этил (Ethyl)
<i>ee</i>	энантиомерный избыток (<i>enantiomeric excess</i>)
ESI	ионизация распылением в электрическом поле - электроспрей (ElectroSpray Ionization)
GPC	гель-фильтрационная хроматография (Gel Permeation Chromatography)
HFIP	гексафторизопропанол (1,1,1,3,3,3- HexaFluoroIsoPropanol)
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения (High-Resolution Mass Spectrometry)
<i>in situ</i>	в реакционной смеси
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -хлорпербензойная кислота (<i>meta</i>-ChloroPeroxyBenzoic Acid)
M	металл
M _n	среднечисловая (среднечисленная) молекулярная масса
M _w	среднемассовая молекулярная масса

M _z	z-средняя молекулярная масса
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight
MCF	Meso Cellular Foam
MCM	Mobil Composition of Matter
MCM-41	Mobil Composition of Matter No. 41
MCM-48	Mobil Composition of Matter No. 48
Me	метил (Methyl)
MS 3Å	молекулярные сита 3 Å (Molecular Sieve)
MS 4Å	молекулярные сита 4 Å (Molecular Sieve)
ORMOSILS	Органически модифицированные кремнезёмы (ORganically MOdified SILicaS)
PEG	полиэтиленгликоль (PolyEthylene Glycol)
PDI	коэффициент полидисперсности (PolyDispersity Index)
Ph	фенил (Phenyl)
PMP	<i>para</i> -метоксифенил (<i>P</i> -MethoxyPhenyl)
ⁱ Pr	<i>изо</i> -пропил (i-Propyl)
Py	пиридин (Pyridine)
PS	полистирол (PolyStyrene)
Tf	трифторметансульфонил (трифлат, Trifluoromethanesulfonate , Triflyl)
TMS	триметилсилильная группа (TriMethylSilyl)
TMSIM	<i>N</i> -триметилсилилимидазол (1-(TriMethylSilyl)IMidazole)
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -толил
Ts	<i>n</i> -толуолсульфонил (тозил, <i>p</i> -Toluenesulfonyl, Tosyl)
TTTA	трис[(1- <i>трет</i> -бутил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (Tris((1-(<i>Tert</i> -butyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-Triazol-4-yl)methyl)Amine)
St	стирол (Styrene)
Δ	кипячение (с обратным холодильником)
абс.	абсолютный растворитель
БИНОЛ	1,1'-BI-2-NaphthOL
ВЭЖХ	ВысокоЭффективная Жидкостная Хроматография
Гц	Герц
ДМСО	ДиМетилСульфОксид
ДМФА	ДиМетилФормАмид
ИК	ИнфраКрасная спектроскопия

ИСП-МС	Масс-Спектрометрия с Индуктивно Связанной Плазмой
конв.	конверсия
КПЗ	Комплекс с Переносом Заряда
ЛДА	ДиизопропилАмид Лития
мм рт. ст.	миллиметр ртутного столба
мол%	мольные проценты
МТБЭ	Метил-Трет-Бутиловый Эфир
ПИБ	ПолиИзоБутилен
ТГФ	ТетраГидроФуран
ТСХ	ТонкоСлойная Хроматография
ТХЭ	ТетраХлорЭтан
УЗ	Ультразвуковое излучение
УФ	УльтраФиолетовое излучение
ЭДТА	ЭтиленДиаминТетраАцетат
экв	количество эквивалентов
ЭПР	Электронный Парамагнитный Резонанс
ЯМР	Ядерный Магнитный Резонанс

1. Введение

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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.

Асимметрический катализ [1] (катализ хиральными кислотами Льюиса – комплексами переходных металлов с хиральными лигандами [2, 3], органокатализ [4], в том числе с использованием кислот Брэнстеда [5], и биокатализ [6]) является одним из самых ярких явлений в современной органической химии. Однако применение хиральных катализаторов в промышленных масштабах ограничено стоимостью хиральных реагентов, а при катализе комплексами металлов существует проблема, связанная с отделением продуктов реакций от микропримесей тяжёлых металлов, выполняющих роль катализатора, а также от фосфиновых лигандов и их окисленных форм [7]. Применение рециклизуемых катализаторов, иммобилизованных на мягкие или твёрдые носители [8-10], позволяет частично решить указанные выше проблемы, однако очевидные преимущества подобных каталитических систем часто нивелируются из-за падения скорости реакций при переходе от гомогенного катализа к гетерогенному, а также из-за уменьшения выходов и энантиоселективности.

Хиральные бис(оксазолиновые) производные – BOX-лиганды (BOX, аза-BOX, Ру-BOX) – относятся к широко используемому классу хиральных лигандов [11-14], и их иммобилизация на растворимые и нерастворимые полимеры, а также на неорганические носители позволяет эффективно осуществлять различные типы асимметрических превращений с возможностью рециклизации катализатора [15, 16]. Так, иммобилизованные медьсодержащие бис(оксазолиновые) комплексы используют в асимметрических реакциях циклопропанирования [17-20], азиридинования [21, 22], еновых реакциях [23], альдольной конденсации Мукаями [24-27], реакциях Анри и Манниха [28-31]. В работе [32] Zn(II)-BOX комплексы иммобилизовали на растворимой дендримерной подложке и изучали их в качестве катализаторов в реакции индола с нитроалкенами. Высокие выходы и высокие значения энантиоселективности достигались в четырех циклах [32]. Комплексы Cu(II)-Ph-BOX иммобилизовали на диоксиде кремния и МСМ-41 и использовали эти катализаторы в реакции 1,3-диметоксибензола с 3,3,3-трифторметилпируватом, однако энантиоселективность при повторном использовании значительно уменьшалась [33].

Аза(бисоксазолиновый) комплекс Cu(II), иммобилизованный на растворимый полиэтиленгликоль [23, 34], применяли в асимметрической реакции индола с бензилиденмалонатом, но о возможности повторного использования катализатора не сообщалось [35]. Вместе с тем в работах [36-38] для асимметрического алкилирования индола (арилметилен)малонатами и (арилметилен)пируватами по Фриделю–Крафтсу использовали комплекс Cu(OTf)₂ с неиммобилизованным хиральным лигандом ^tBu-BOX. Подобные реакции представляют большой практический интерес с точки зрения получения биологически активных соединений, однако до настоящего времени отсутствовали примеры асимметрического алкилирования по Фриделю–Крафтсу с использованием аналогичных комплексов, иммобилизованных на гетерогенный полимерный носитель, что позволило бы отделять катализатор от продуктов реакции и использовать его повторно.

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

Научная новизна. Впервые получены эффективные и рециклизуемые катализаторы на основе Cu(OTf)₂ и бис(оксазолиновых) лигандов R-BOX (R = Ph, ⁱPr, ^tBu). Разработан метод иммобилизации лиганда на твёрдую подложку (смола Меррифилда, PEG-модифицированный латекс и мицеллообразующие сополимеры) с использованием «click»-реакции. Катализатор **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** позволяет в реакциях индолов с бензилиденмалонатами, ненасыщенным α-кетозфиром, метил-3,3,3-трифтор-2-оксoproпаноатом и производными кумарина проводить процесс без потери каталитической 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 пропаргилзамещённых 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 С=C и С=О связи. Исследование влияния заместителей на выход и энантиоселективность реакции. Изучение влияния природы растворителя в гетерогенной реакции индола с акцепторами Михаэля и α -кетозфиром.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ (3 статьи [39-41] и 9 тезисов докладов на конференциях).

Апробация работы. Основные результаты диссертации были доложены на следующих международных и национальных конференциях: 247th ACS National Meeting (Даллас, США, 2014) [42]; Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии неперелых соединений» (Санкт-Петербург, 2014) [43]; Третья Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014) [44]; Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014) [45]; International conference “Molecular Complexity in Modern Chemistry MСМС-2014” (Москва, 2014) [46]; 6-th International Conference of Young Scientists on Organic Chemistry InterCYS-2014 «Organic Chemistry Today» Organic Synthesis 20 Years later (Санкт-Петербург, 2014) [47]; XXVI-th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry (Казань, 2014) [48], X Международная конференция молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» (Санкт-Петербург, 2017) [49], Fourth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2017) [50].

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 алкенов (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 различные типы 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.

2. Литературный обзор

2.1 Асимметрическое присоединение индолов по реакции Фриделя-Крафтса

Индольный фрагмент – один из важнейших структурных фрагментов, встречающийся в природных соединениях, различных биологически активных молекулах, лекарственных препаратах («привилегированный фармакофор»), агропромышленных соединениях и функциональных материалах [51-53]. Важной задачей является синтез С-3 алкильных производных индола, поскольку эти соединения проявляют различные физиологические свойства. Ещё недавно алкилирование по Фриделю-Крафтсу требовало стереохимических количеств кислот Льюиса и не было ни региоселективным, ни экологически чистым [54-56]. Однако за последние 15 лет было показано, что алкилирование по Фриделю-Крафтсу в третьем положении протекает в каталитических условиях с использованием кислот Льюиса, органокатализаторов, в том числе кислот Брэнстеда, а также гетерогенного катализатора Pt/Al₂O₃ [38, 57-69].

2.1.1 Присоединение индолов к 1,1-бис(карбалкокси)производным алкенов

Гомогенное энантиоселективное алкилирование индола было тщательно изучено в пионерских работах, опубликованных в 2000-2001 [70-72]. Реакции индола с бензилиденмалонатом и другими акцепторами Михаэля были проведены с использованием в качестве катализатора комплекса Cu(OTf)₂-^tBuVOX в Et₂O или ТГФ при 0°C (Схема 1), при этом были получены высокие выходы, но невысокая энантиоселективность (69%). Две геминальные карбоксильные группы в олефине активируют его для нуклеофильной атаки, в тоже время структура олефина является подходящей для образования комплекса с кислотой Льюиса. Образование подобного комплекса увеличивает электроноакцепторные свойства заместителей при двойной связи и обеспечивает стереоиндукцию.

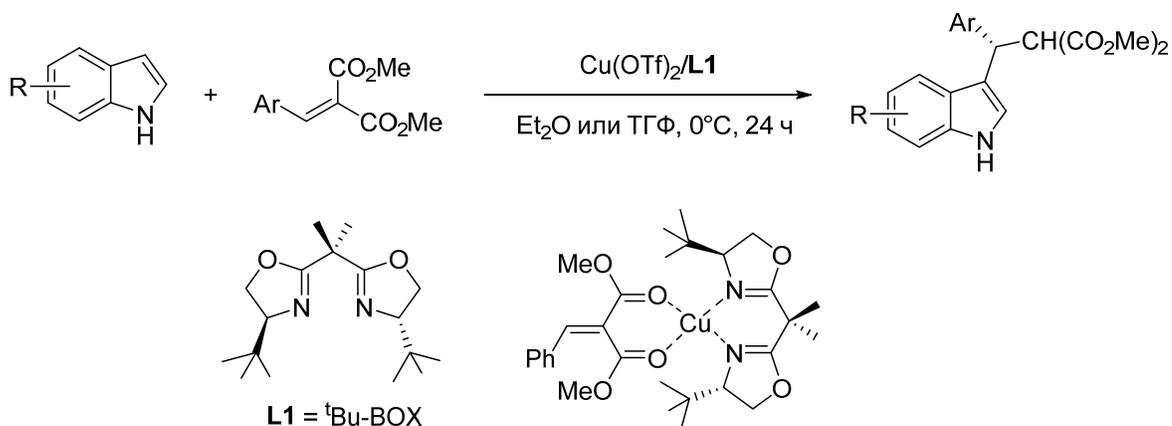


Схема 1. Алкилирование индола бензилиденмалонатами, катализируемое комплексом $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{L1}$.

Применение того же комплекса в реакции индолов с ацилзамещёнными метилиденмалонатами позволило получить соответствующие продукты алкилирования с высокими выходами и энантиоселективностью 27-95% (Схема 2) [73].

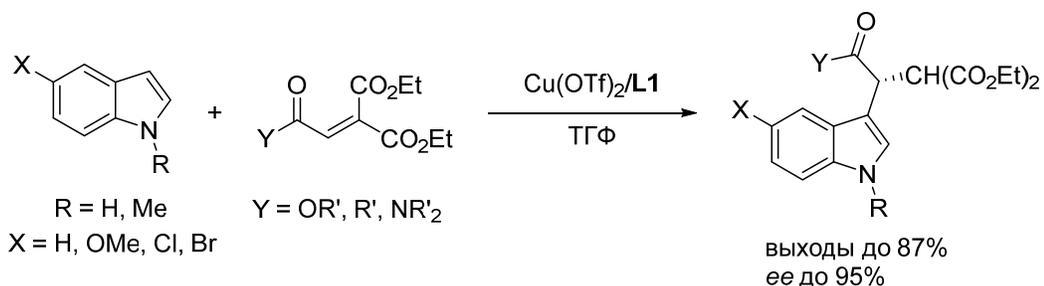


Схема 2. Реакция индолов с ацилзамещёнными метилиденмалонатами.

В описанной реакции энантиомерный избыток зависел как от природы растворителя, так и от заместителей в реагентах X, Y и R. Замена в катализаторе Cu (II) на Zn (II) привела к резкому снижению энантиоселективности. Использование других BOX и RuBOX-лигандов не улучшило результаты (Рис. 1).

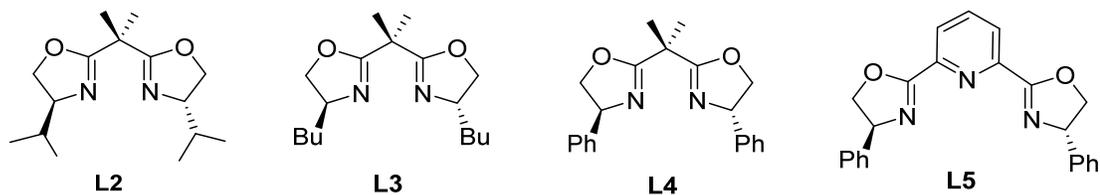
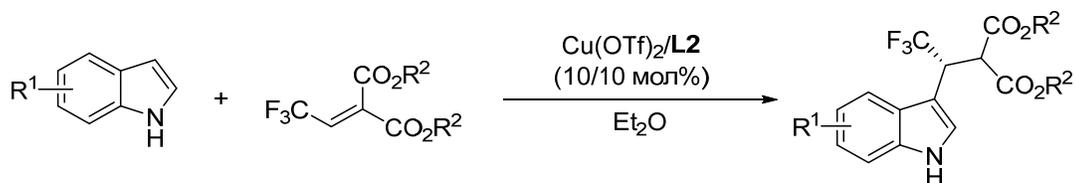


Рис. 1. BOX- и RuBOX-лиганды, используемые в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса.

Реакция индола с трифторэтилиденмалонатом, катализируемая комплексом $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{}^i\text{Pr-BOX}$ и приводящая к соединениям с трифторметильной группой, присоединённой к асимметрическому атому углерода, протекает с высокими выходами и высокой энантиоселективностью [74] (Схема 3).



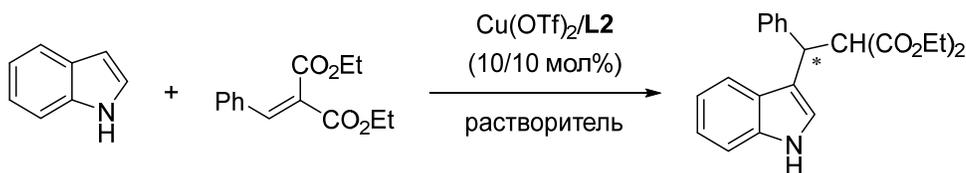
выход до 99%, *ee* до 96%, -35°C , 10 ч

$\text{R}^1 = 7\text{-Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$

Схема 3. Реакция индолов с трифторэтилиденмалонатами, катализируемая $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{L2}$.

Известно, что введение CF_3 -группы повышает биологическую активность соединений, увеличивает их липофильность и метаболическую стабильность. В модельной реакции лучший результат показали $\text{}^i\text{Pr-BOX}$, как лиганд, и Et_2O , как растворитель. R^1 и R^2 заместители также влияли на энантиоселективность. Например, медленно протекающая при 0°C реакция с 5-нитроиндолом позволила получить продукт с 79% *ee*, тогда как реакция с незамещённым индолом привела к продукту с 82% *ee* даже при комнатной температуре. Следует отметить, что $\beta\text{-CF}_3$ -замещённый акриламид и α,β -ненасыщенные кетоны не реагируют в данных условиях. Соединения, полученные этим методом, могут быть использованы для синтеза $\beta\text{-CF}_3$ -триптофана и 4- CF_3 - β -карболина с высокими значениями *ee* [74].

В работе [75] было показано, что природа растворителя играет ключевую роль в реакции индола с бензилиденмалонатом (Схема 4). Высокий энантиомерный избыток достигается в спиртовой среде, смесь ацетон- Et_2O даёт низкую энантиоселективность, а использование дихлорметана в качестве растворителя приводит к образованию хирального антипода. Наибольшая энантиоселективность (97% *ee*) для реакции достигается при использовании 2-хлорфенилзамещённого олефина.



растворитель = ${}^t\text{BuOH}$: выход 75%, 93% *ee*

ацетон/ Et_2O : выход 80%, 6% *ee*

CH_2Cl_2 : выход 90%, 78% *ee*

Схема 4. Влияние природы растворителя на реакцию индола с бензилиденмалонатом.

В реакции индолов с бензилиденмалонатами также был применён новый тип лигандов с псевдо- C_3 симметрией – трис(оксазолин)овые производные, которые стабильны на воздухе и в присутствии воды [76]. С лигандом **L6** (Рис. 2) благодаря псевдо- C_3 -симметричному хиральному окружению повышается стабильность переходных комплексов по сравнению с бидентатными аналогами.

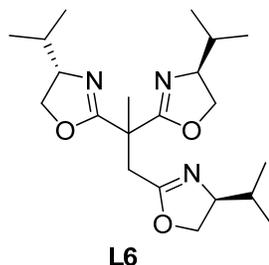


Рис. 2. Лиганд с псевдо- C_3 симметрией.

Высокие химические и оптические выходы были получены в системе ацетон- Et_2O . Добавление гексафторизопропанола (HFIP) не привело к дальнейшему увеличению *ee*, но позволило достичь высоких выходов даже при $-20^\circ C$ (Схема 5) [76].

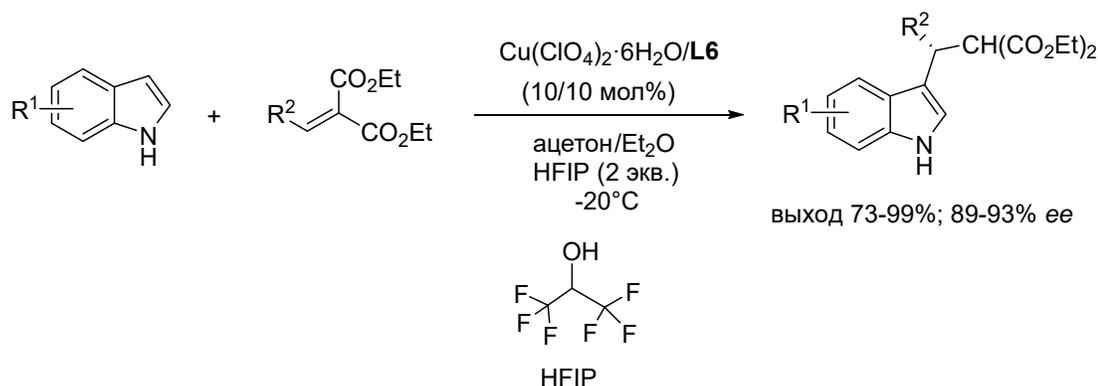


Схема 5. Реакция индолов с бензилиденмалонатами с добавлением HFIP.

Значительное влияние растворителя на скорость реакции и энантиоселективность отмечалось при использовании малополярных растворителей, таких как толуол, дихлорметан, четырёххлористый углерод и тетрахлорэтан (ТХЭ), однако, в этих средах образовавшийся продукт обладал противоположной конфигурацией (до 89% *ee* для ТХЭ). Авторы предложили вероятную модель переходного состояния, чтобы объяснить преобладающую атаку индола с *Re*- или *Si*-стороны [77, 78]. Полученные таким образом соединения могут быть легко преобразованы в β -замещённые триптофаны [79] (Схема 6).

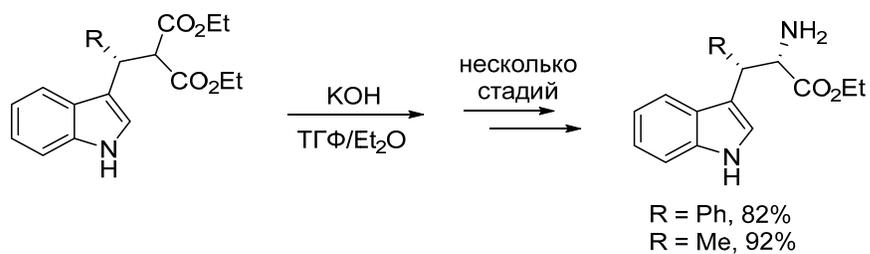


Схема 6. Получение β -замещённых триптофанов.

Серия ВОХ-лигандов была протестирована во внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса (Схема 7). Оптимизация условий позволила найти лучшую пару лиганда и растворителя: лиганд **L7** в смеси $t\text{BuOH}$ -толуол (1:3) [80]. При введении заместителей в бензольное кольцо, а также при замене метильной группы на этильную значения *ee* составили от 62 до 90%.

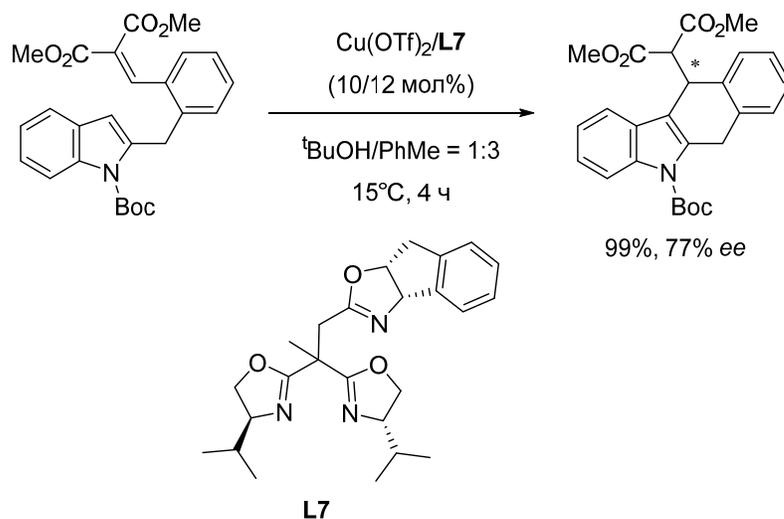


Схема 7. Внутримолекулярная реакция Фриделя-Крафтса.

В работах [81-83] был выполнен другой тип модификации бис(оксазолиновых) лигандов. При этом были получены ВОХ-лиганды с двойной связью в узловом положении **L8** и **L9** (Рис. 3).

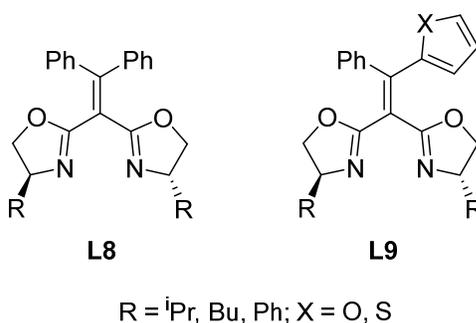


Рис. 3. VOX-лиганды с двойной связью в узловом положении.

Эти лиганды позволили получить продукты алкилирования индола различными бензилиденмалонатами с количественными выходами (более 99%) и отличной энантиоселективностью (>99% *ee*). Таких удивительных результатов удалось достичь не только в изобутаноле, но также и в этаноле. Было показано, что введение заместителей в индольное кольцо, особенно к атому азота, в некоторых случаях может резко повлиять как на выходы, так и на энантиоселективность [81]. На результат реакции влияют температура и тип растворителя, а также природа гетероатома X и заместителей R в бис(оксазолиновом) лиганде. Наилучшие результаты в реакции между замещённым индолом и олефином с различными ароматическими заместителями были достигнуты для R = Ph и X = S в лиганде.

В работах [84, 85] было продемонстрировано влияние соотношения металла и лиганда (1:1 или 1:2) на каталитическую активность комплексов Cu(OTf)₂ с бис(оксазолиновыми) лигандами типа L10 (Рис. 4) и на энантиоселективность процесса.

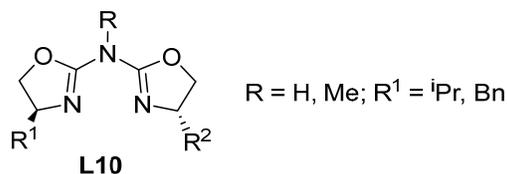
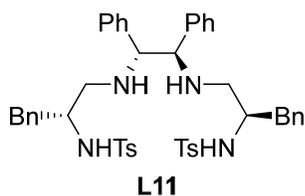
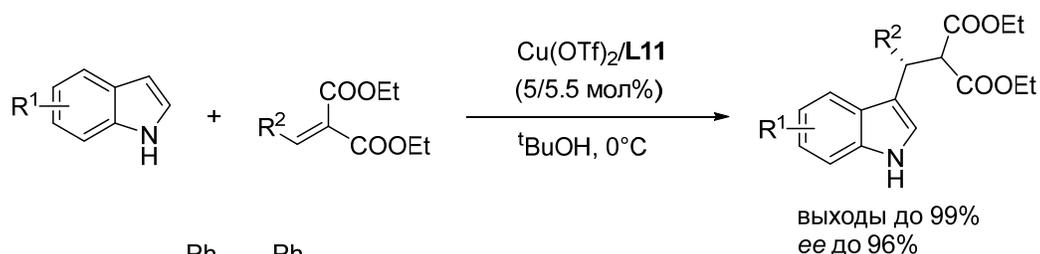


Рис. 4. Аза-бис(оксазолиновые) лиганды.

Следует отметить, что один из лигандов был иммобилизован на ПЭГ-носителе. Было показано, что вопреки распространённому представлению избыток лиганда понижает энантиомерный избыток продуктов реакции и, таким образом, этого следует избегать. Например, реакция бензилиденмалоната с индолом, катализируемая комплексом аза-бис(оксазолина) [84], требовала только очень небольшого избытка лиганда (1.04 экв. на 1 экв. Cu (II)), чтобы избежать процессов, протекающих без участия лиганда, и позволила получить продукт с выходом 97% и *ee* 99% при комнатной температуре в этаноле. При

соотношениях лиганда и металла 1.3:1 и 1:1.3 удалось получить только 81 и 91% *ee* соответственно.

Бис(сульфонамид)диамины **L11** представляют собой другой тип лигандов, которые также были использованы в реакции индолов с бензилиденмалонатами, катализируемой их комплексом с $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ [86] (Схема 8).



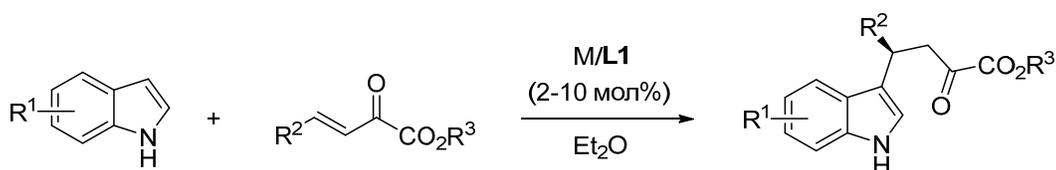
R ¹	R ²	темп.	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{L11}$	выход	<i>ee</i>
H	Ph	комн.	5/5 mol%	97%	78%
H	Ph	0°C	5/5 mol%	99%	92%
H	Ph	0°C	5/5.5 mol%	98%	95%
H	4-MeC ₆ H ₄	0°C	5/5.5 mol%	85%	96%
H	4-MeOC ₆ H ₄	0°C	5/5.5 mol%	96%	90%
H	3-MeC ₆ H ₄	0°C	5/5.5 mol%	94%	91%
H	3-MeOC ₆ H ₄	0°C	5/5.5 mol%	99%	96%
H	2-MeC ₆ H ₄	0°C	5/5.5 mol%	98%	94%
OMe	Ph	0°C	5/5.5 mol%	99%	96%

Схема 8. Реакция индолов с бензилиденмалонатами, катализируемая $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{L11}$.

Интересно, что масштабирование реакции вместе с уменьшением загрузки катализатора привело к увеличению энантиоселективности при сохранении высокого выхода: использование по 5 ммоль исходных соединений ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) вместо 0.25 индола и 0.3 ммоль бензилиденмалоната приводит к 90% выходу и 98% энантиоселективности. Введение метильного заместителя у атома азота индола резко уменьшает энантиоселективность процесса (выход 95%, *ee* 64%).

2.1.2 Присоединение индолов к β,γ -ненасыщенным α -кетоэфиром и α -кетофосфонатам

В работе [72] была продемонстрирована возможность алкилирования β,γ -ненасыщенными α -кетоэфиром различных ароматических соединений, включая индол и фуран в условиях катализа комплексом трифлата меди (II) с лигандом **L1**. При этом при низких концентрациях катализатора $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{L1}$ были достигнуты очень высокие значения *ee* (до 99.5%) (Схема 9).



2 мол.-% кат.:	M	R ¹	R ²	R ³	темп.	время	выход	ee
	Cu(OTf) ₂	H	Ph	Me	-78→30°C	64 ч	77%	99.5%
	Cu(OTf) ₂	5-OMe	Ph	Me	-78°C	1 ч	95%	>99.5%
5 мол.-% кат.:	Cu(OTf) ₂	5-OMe	Me	Et	-78°C	1 ч	95%	>99.5%
10 мол.-% кат.:	Zn(OTf) ₂	H	Ph	Me	0→20°C	18 ч	-	87%

Схема 9. Алкилирование индола β,γ -ненасыщенными α -кетоефирами, катализируемое комплексами $M(OTf)_2 \cdot L1$.

Наличие метоксигруппы в положении 5 индола существенно увеличивает скорость реакции. Комплекс $Zn(OTf)_2 \cdot L1$, как было установлено, также эффективен (конверсия кетоефира 100%), но его применение приводит к более низкому значению *ee* (87%). Продукты реакции могут быть отделены от катализатора простым фильтрованием. Атака индолом интермедиата α -кетоефира и $M(OTf)_2 \cdot L1$ происходит с *Re*-стороны (Рис. 5) [72].

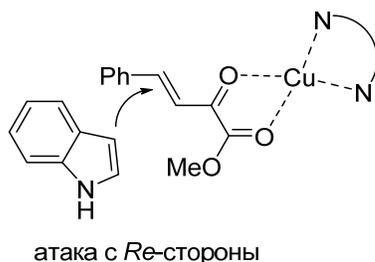
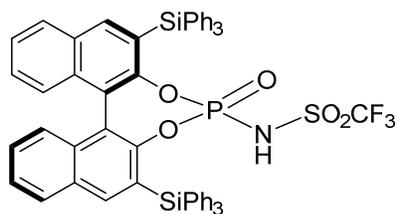
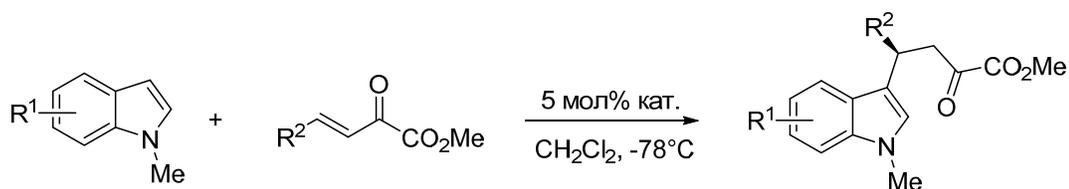


Рис. 5. Атака индола с *Re*-стороны.

Не только кислоты Льюиса, но и хиральные кислоты Брэнстеда могут катализировать энантиоселективное алкилирование индолов β,γ -ненасыщенными α -кетоефирами. В работе [87] в реакцию с β,γ -ненасыщенными α -кетоефирами ввели *N*-метилиндол, используя в качестве катализатора производное амида 3,3'-дизамещенной БИНОЛ-фосфорной кислоты (5 мол%) при -78°C в CH_2Cl_2 (Схема 10). Продукты были получены с выходами 43-88% и высокой энантиоселективностью (80-92%).

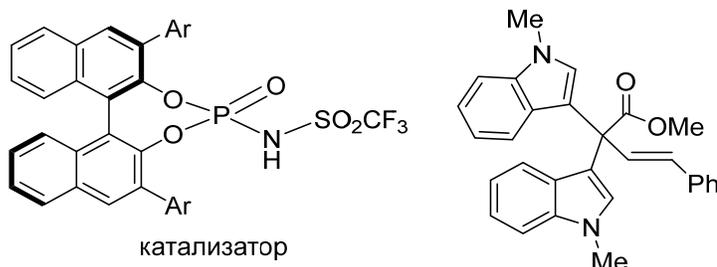


катализатор

R ¹	R ²	время	выход	ee
H	Ph	15 ч	62%	88%
H	4-BrC ₆ H ₄	24 ч	60%	90%
H	2-Нафтил	18 ч	70%	90%
5-Br	Ph	24 ч	43%	86%

Схема 10. Реакция *N*-метилиндола с β,γ -ненасыщенными α -кетоефирами.

Использование аналогичного производного 3,3'-диарилзамещенной БИНОЛ-фосфорной кислоты (5 мол%) приводит к образованию бисиндольного производного (Рис. 6) в результате реакции индола по карбонильной группе.



катализатор

Рис. 6. Катализатор и бисиндольное производное.

Введение фосфониевых групп в БИНОЛную структуру в положения 6 и 6' позволяет получить катализатор (Рис. 7), растворимый в CH₂Cl₂ и нерастворимый в Et₂O [88]. Реакции индолов с β,γ -ненасыщенными α -кетоефирами в его присутствии привели к продуктам с хорошими выходами, но с довольно низкой энантиоселективностью по сравнению с другими хиральными кислотами Брэнстеда. Такой катализатор может быть использован несколько раз, однако, его эффективность и энантиоселективность постепенно уменьшаются.

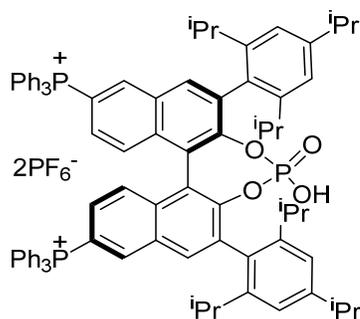
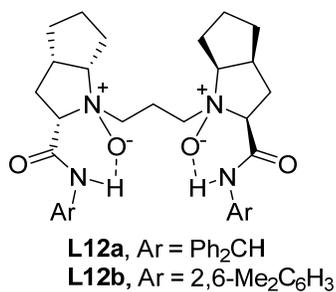


Рис. 7. БИНОЛ-фосфорная кислота с ионным фрагментом.

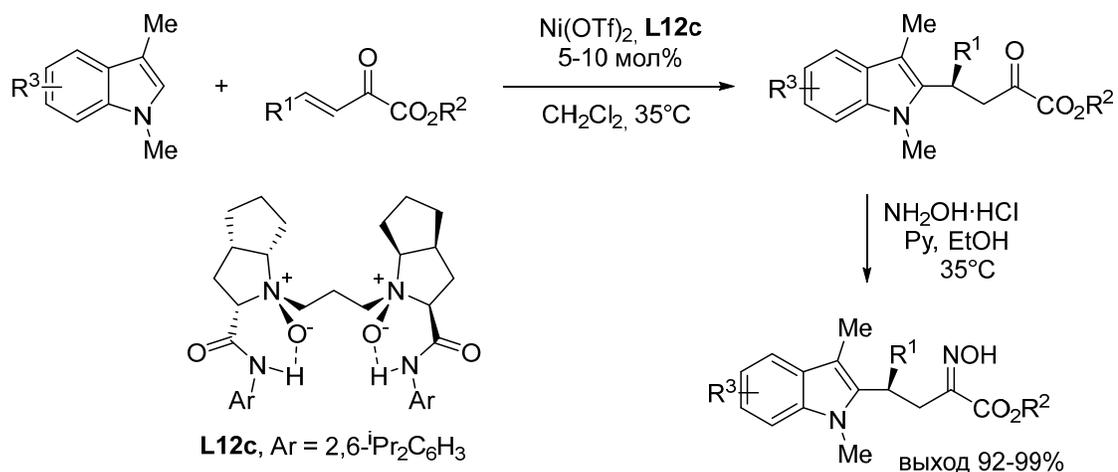
Интересный пример получения определённого стереоизомера путём использования различных солей металлов продемонстрировано в работе [89]. Лиганд **L12a** был применён в реакции замещённых индолов с β,γ -ненасыщенными α -кетоефирами в ТГФ при -20°C в присутствии AgAsF_6 , что позволило получить хорошие выходы продуктов с достаточно высокой энантиоселективностью процесса (Схема 11). Было показано, что оптическая чистота продуктов может быть увеличена до 99% после одной перекристаллизации. Конфигурация стереоцентра в этом случае была определена как (*S*). Ещё более эффективным для этой реакции оказался комплекс лиганда **L12b** с $\text{Sm}(\text{OTf})_3$. В CH_2Cl_2 при -20°C даже 0.5 мол% катализатора было достаточно, чтобы получить продукты с выходом до 99% и энантиоселективностью до 98%. При этом конфигурация стереоцентра в продуктах была определена как (*R*). Было также показано, что в реакции незамещённого индола с метил-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом даже 0.01 мол% комплекса **L12b** с $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ позволяет получить продукт с выходом 82% и с 98% *ee* после перекристаллизации.



R ¹	R ²	раств.	выход, %	ee, %
C ₆ H ₅	H	ТГФ	82	85 (95) (S)
4-BrC ₆ H ₄	H	ТГФ	73	83 (99) (S)
C ₆ H ₅	5-Cl	ТГФ	80	85 (96)
C ₆ H ₅	5-Br	ТГФ	75	85 (90)
C ₆ H ₅	H	CH ₂ Cl ₂	96	98 (R)
3-BrC ₆ H ₄	H	CH ₂ Cl ₂	98	98
4-BrC ₆ H ₄	H	CH ₂ Cl ₂	90	92 (R)
4-FC ₆ H ₄	H	CH ₂ Cl ₂	99	96
4-MeC ₆ H ₄	H	CH ₂ Cl ₂	96	96
C ₆ H ₅	2-Me	CH ₂ Cl ₂	99	98
C ₆ H ₅	7-Me	CH ₂ Cl ₂	99	98

Схема 11. Реакции замещённых индолов с β,γ -ненасыщенными α -кетозфирами (в скобках указаны значения *ee* после перекристаллизации).

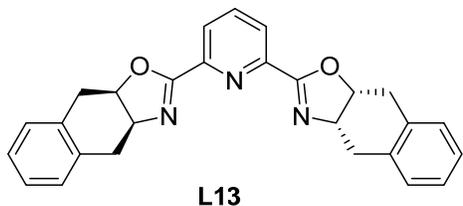
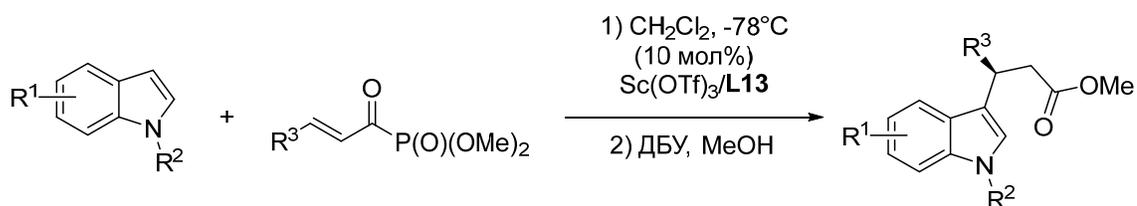
Алкилирование *N*-метилскатола и его замещённых аналогов в реакциях с серией β,γ -ненасыщенных α -кетозфигов, катализируемое комплексами Ni(OTf)₂ с хиральным *N,N'*-диоксидным лигандом **L12c**, протекало по положению 2 [90] (Схема 12). Лиганд отличается от вышеуказанных **L12a,b** более объёмным арильным заместителем. Далее полученные кетозфиры были преобразованы в соответствующие гидроксилламины с почти количественным выходом (Схема 12). Следует отметить, что природа заместителей в реагирующих молекулах оказывает в большей степени влияние на выходы, чем на энантиоселективность реакции.



R ¹	R ²	R ³	выход кетона, %	ее оксима, %
C ₆ H ₅	Me	H	96	96
C ₆ H ₅	Et	H	90	95
C ₆ H ₅	<i>i</i> Pr	H	88	95
C ₆ H ₅	Bn	H	94	97
C ₆ H ₅	Аллил	H	85	96
C ₆ H ₅	<i>t</i> Bu	H	95	99
4-MeC ₆ H ₄	Me	H	92	96
2-Нафтил	Me	H	74	96
2-Тионил	Me	H	88	96
C ₆ H ₅	Me	5-Cl	87	97
C ₆ H ₅	Me	5-Br	50	97

Схема 12. Алкилирование *N*-метилскатола β,γ -ненасыщенными α -кетоефирами по положению 2.

В работах [91, 92] изучены реакции индола с β,γ -ненасыщенными α -кетофосфонатами, катализируемые комплексами Sc(OTf)₃ с модифицированными лигандами типа BOX и PyBOX и протекающие в CH₂Cl₂ при -78°C. При этом продукты были получены с высокими выходами и отличной энантиоселективностью (до 99%) (Схема 13). В отличие от многих других реакций алкилирования индола по Фриделю-Крафтсу в данном случае введение метильного, бензильного или аллильного заместителя к атому азота индола приводило к повышению энантиоселективности.



R ¹	R ²	R ³	время	выход	ee
H	Me	Me	4 ч	75%	97%
H	Me	Ph	48 ч	85%	80%
(20 мол% кат.)					
H	H	Me	3 ч	83%	83%
H	аллил	Me	5 ч	76%	98%
H	Bn	Me	20 ч	85%	99%
5-Cl	Bn	Me	19 ч	66%	>99%
5-MeO	Bn	Me	19 ч	67%	97%

Схема 13. Реакция индола с β,γ -ненасыщенными α -кетофосфонатами.

Наличие акцепторных и донорных заместителей в бензольном кольце не оказывало заметного влияния на результат реакции. Тем не менее, замена $R^3 = \text{Me}$ на $R^3 = \text{Ph}$ в алкене значительно увеличило время реакции и привело к снижению энантиоселективности.

Хиральные БИНОЛ-фосфорные кислоты также использовались для асимметрического алкилирования электронообогащённых индолов β,γ -ненасыщенными α -кетофосфонатами [93]. Реакции приводили к продуктам с выходами 52-79% и энантиоселективностью 70-92% (Схема 14). Далее продукты реакции были превращены в метиловые эфиры карбоновых кислот обработкой метанолом.

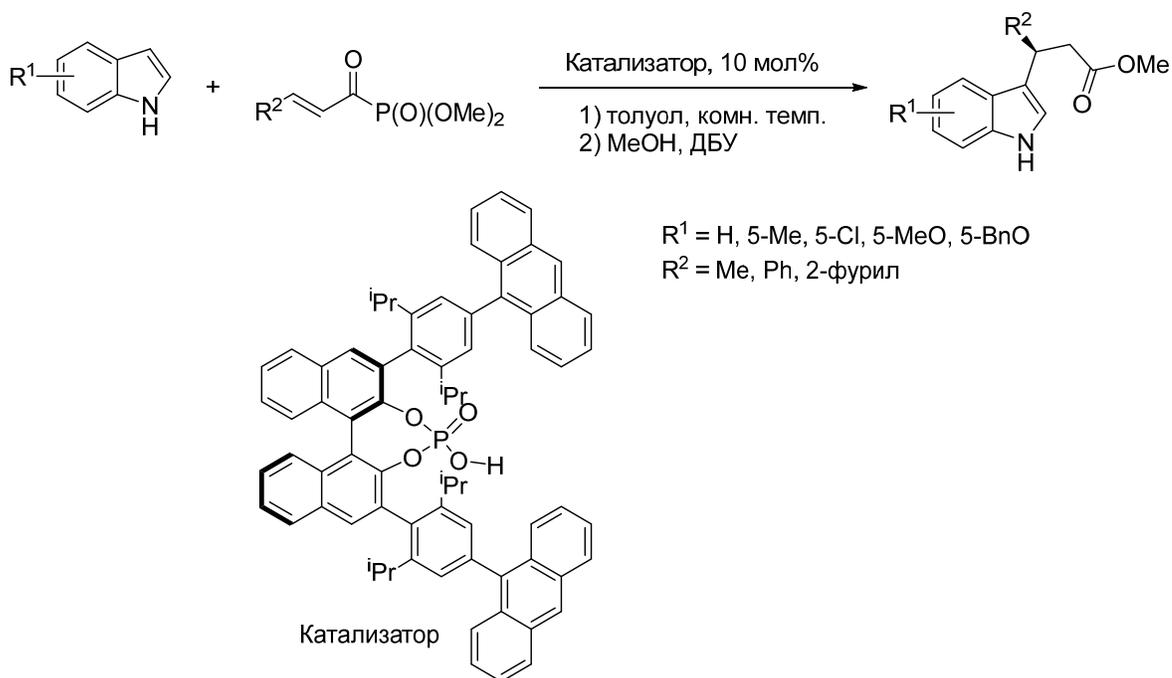
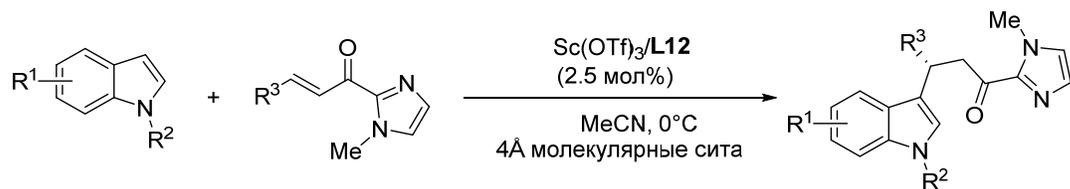


Схема 14. Алкилирование электрообогащённых индолов β,γ -ненасыщенными α -кетофосфонатами.

2.1.3 Присоединение индолов к α,β -ненасыщенным имидазолилкетонам

Алкилирование индолов, катализируемое комплексом $\text{Sc}(\text{OTf})_3\cdot\text{L13}$, было успешно проведено и в случае α,β -ненасыщенных имидазолилкетонов [94, 95] (Схема 15).



R ¹	R ²	R ³	время	выход	ee
H	Me	Me	3 ч	93%	93% (98% при -40°C)
H	Me	Ph	8 ч	83%	91%
H	Bn	Me	8 ч	90%	98%
5-Cl	Bn	Me	20 ч	94%	97%
5-MeO	Bn	Me	20 ч	70%	95% (5 мол% кат.)

Схема 15. Реакция индола с α,β -ненасыщенными имидазолилкетонами.

Почти во всех случаях авторам удалось получить высокие выходы и отличную энантиоселективность. Реакции проводили при низких нагрузках катализатора (2.5 мол%) при

0°C. Следует также отметить, что замена $R^3 = \text{Me}$ на $R^3 = \text{Ph}$ существенно не влияет на время реакции и на энантиоселективность.

Сравнение субстратов с бензимидазольным и тиазольным заместителями в реакции с индолами в одних и тех же условиях показало, что в случае тиазольного заместителя выход и энантиоселективность выше. При этом полученные продукты могут проявлять свойства бидентатных лигандов (Рис. 8) [92].

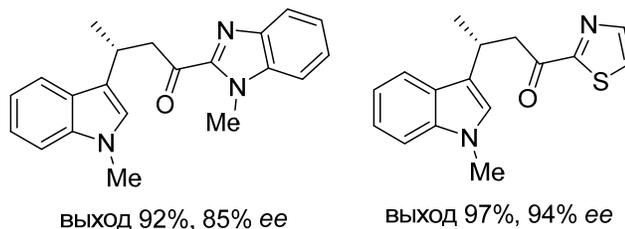


Рис. 8. Продукты реакции индола с α,β -ненасыщенными бензимидазолил- и тиазолилкетонами.

2.1.4 Присоединение индолов к α,β -ненасыщенным тиоэфирам

Реакции индолов с (1,3-бензоксазол-2-ил)тиоэфиром кротоновой кислоты проводили с использованием в качестве катализатора катионного комплекса Pd(II) с лигандом (*S*)-TolBINAP (**L14**), получаемого *in situ* и действующего как кислота Льюиса (Схема 16). В зависимости от температуры проведения реакции и природы заместителей в индоле выходы продукта присоединения изменялись от умеренного до высокого, а энантиоселективность составила 78-86% [96]. Какой-либо закономерности влияния заместителей на энантиоселективность не наблюдалось.

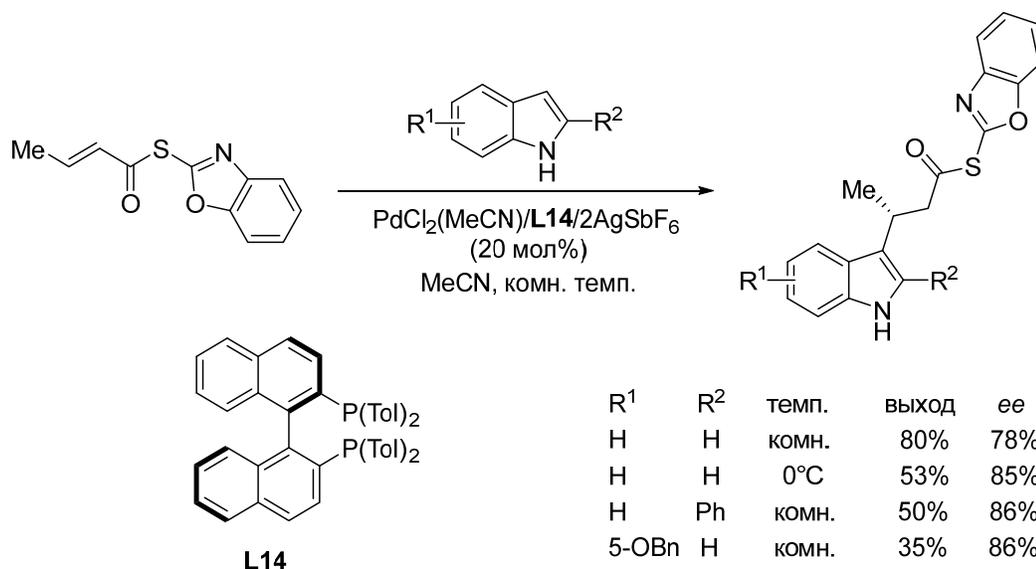


Схема 16. Реакция индолов с (1,3-бензоксазол-2-ил)тиоэфиром кротоновой кислоты.

2.1.5 Присоединение индолов к α,β -ненасыщенным кетонам

В то время как присоединение индола к α,β -ненасыщенным альдегидам является хорошо изученной в условиях органокатализа асимметрической реакцией Фриделя-Крафтса по типу Михаэля, для α,β -ненасыщенных кетонов асимметрический вариант реакции Фриделя-Крафтса был описан только в 2003 году. Очевидно, что асимметрическое присоединение к нехелатирующему олефину является непростой задачей.

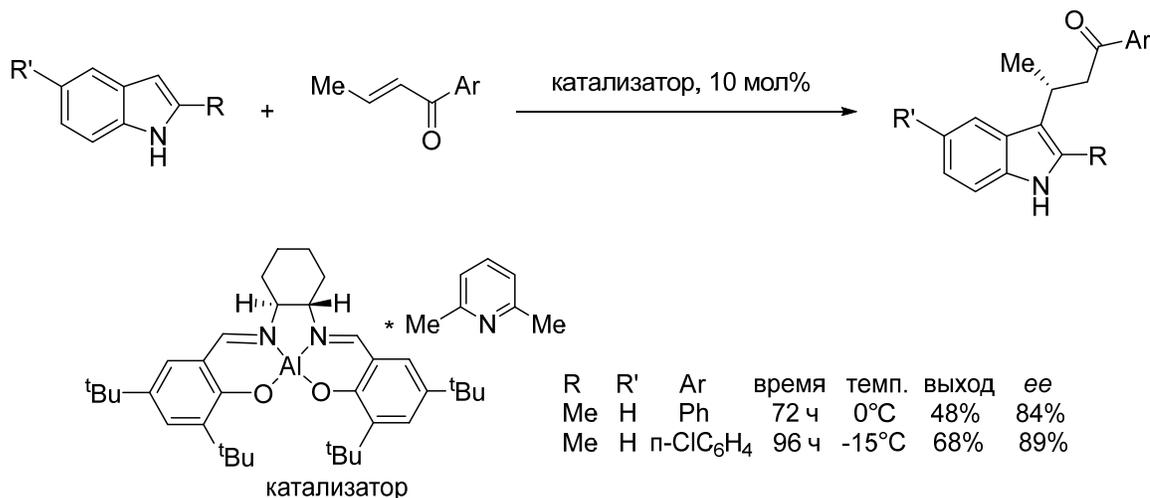


Схема 17. Присоединение индола к α,β -ненасыщенным кетонам, катализируемое активным комплексом.

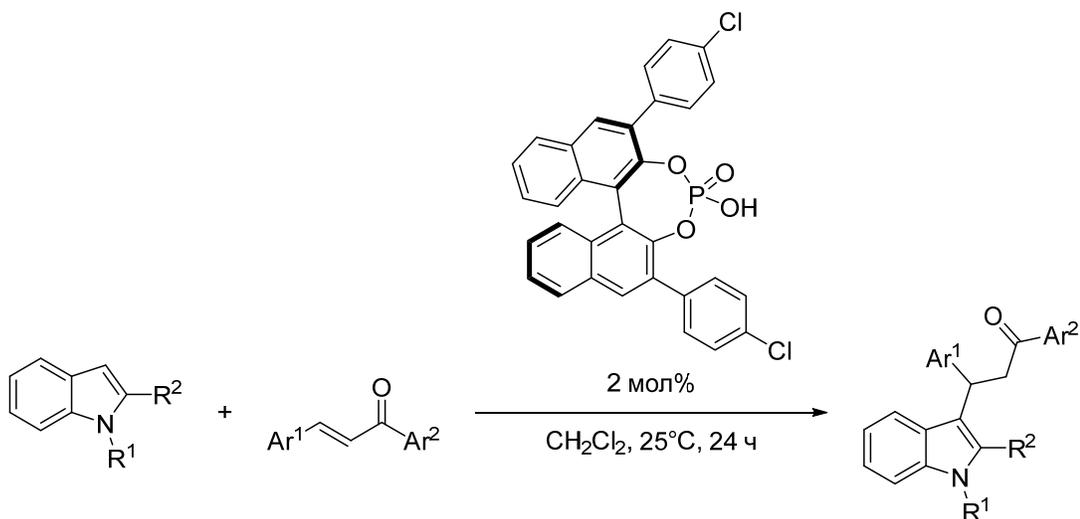


Схема 19. Алкилирование индолов халконами, катализируемое хиральной кислотой Брэнстеда.

В работе [100] изучена асимметрическая реакция алкилирования по Фриделю-Крафтсу большого ряда замещённых индолов α,β -ненасыщенными кетонами при использовании в качестве катализатора другой хиральной кислоты Брэнстеда (Схема 20). В этом случае выходы продуктов (37-98%) и энантиоселективность (58-92% *ee*) существенно зависели от природы заместителей в реагентах.

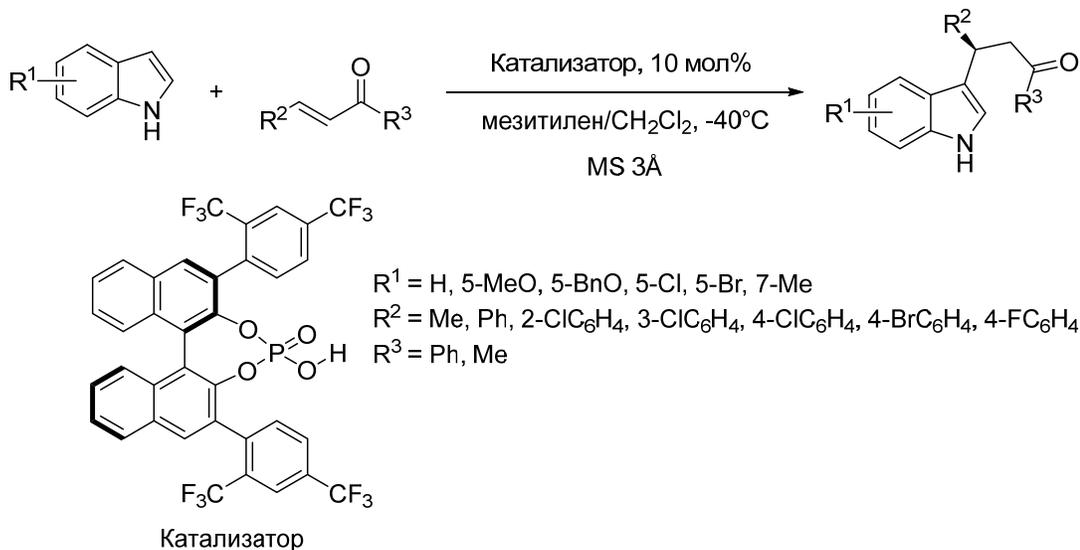


Схема 20. Присоединение индолов к α,β -ненасыщенным кетонам, катализируемое хиральной кислотой Брэнстеда.

Подобная реакция была описана и для кетонов с трифторметильной группой (Схема 21) [101]. При этом выходы продуктов (25-99%) и энантиоселективность (18-88%) также в значительной мере зависели от природы заместителей R¹ и R².

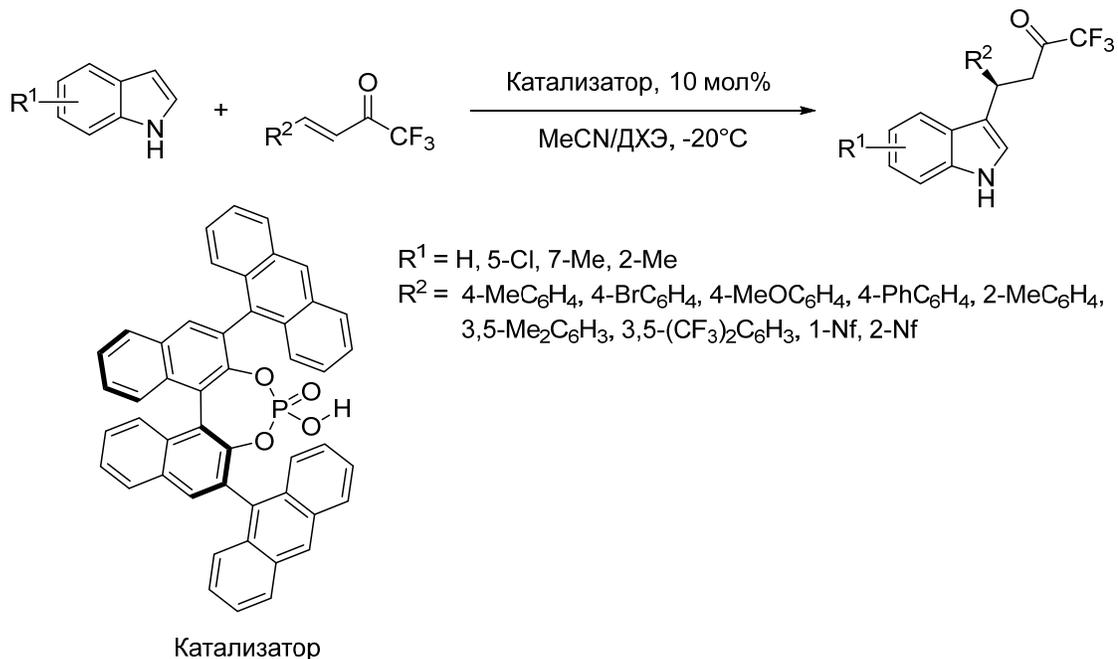
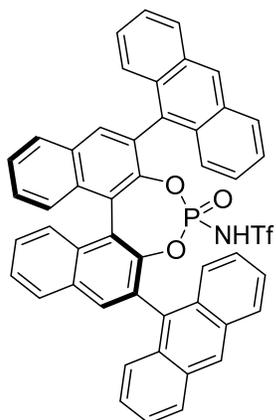
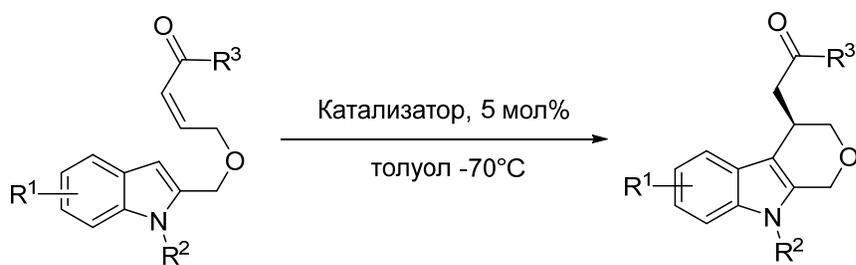


Схема 21. Присоединение индолов к α,β -ненасыщенным кетонам с трифторметильной группой.

Асимметрическое внутримолекулярное алкилирование индола было успешно проведено с использованием хирального трифторметилсульфоамидного производного 3,3'-дизамещенного БИНОЛфосфата [102]. При этом тетрагидропиран[3,4-*b*]индолы были получены с выходами 81-99%. Энантиоселективность изменялась от умеренной до высокой, достигая 98% (Схема 22).



Катализатор

$R^1 = \text{H, 6-Br, 6-Cl, 6-OMe, 5-Br, 5-Me}$
 $R^2 = \text{Me, Bn}$
 $R^3 = \text{Me, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-OHC}_6\text{H}_4, 2\text{-Nf}$

Схема 22. Асимметрическое внутримолекулярное алкилирование индола.

Авторы [103] применили хиральную кислоту Брэнстеда для алкилирования индолов по Фриделю-Крафтсу ароматическими спиртами. При этом *in situ* из третичных (2-гидроксифенил)замещённых бензиловых спиртов под действием 3,3'-дизамещенной БИНОЛ-фосфорной кислоты генерировались *орто*-хинонметиды (Схема 23). На основании кристаллической структуры одного из продуктов реакции авторы предположили вероятное переходное состояние. Для большой серии замещённых индолов и спиртов выходы продуктов алкилирования составили от 81% до 92%, а энантиоселективность - от 86% до 98%.

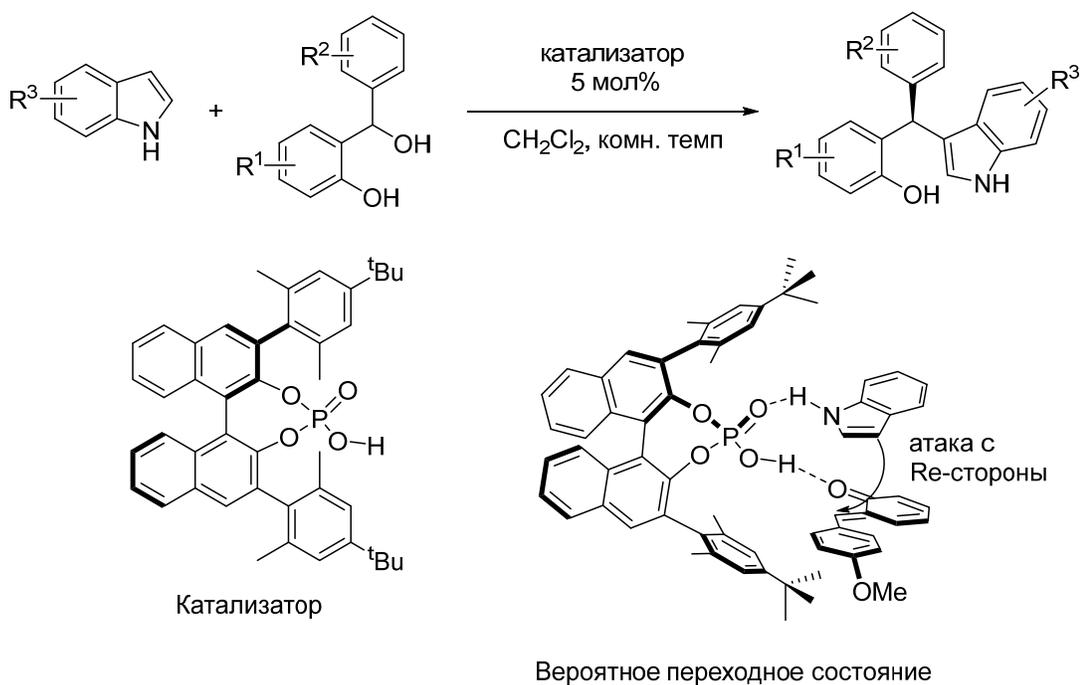


Схема 23. Алкилирование индолов третичными (2-гидроксифенил)замещёнными бензиловыми спиртами.

В работе [104] описано C2-алкилирование замещённых скатолов третичными спиртами, имеющими индол-3-ильный заместитель. Реакцию катализировали хиральной БИНОЛ-фосфорной кислотой. Авторы утверждают, что NH группа индолильного заместителя в третичном спирте важна для обеспечения высокой энантиоселективности, а группа NH в 3-метилиндоле необходима для протекания реакции, так как по указанным группам происходит координация реагентов с катализатором. Авторы получили серию различных по структуре продуктов с выходами до 99%, однако, энантиоселективность не превышала 82% (Схема 24).

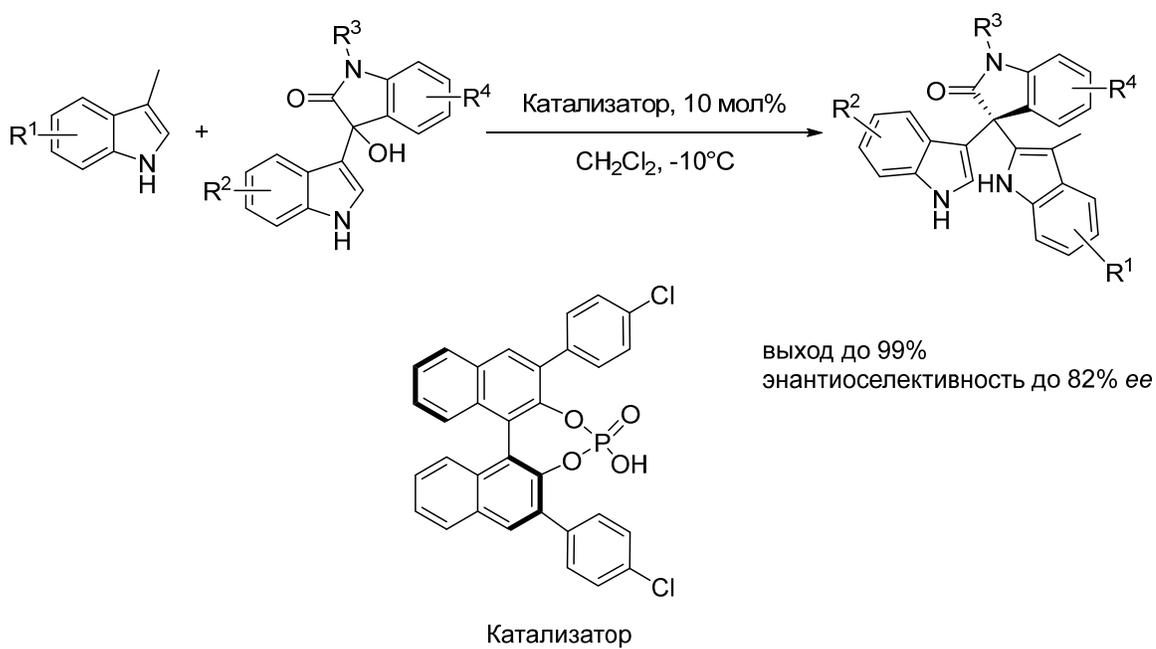


Схема 24. C2-алкилирование замещённых скатолов третичными спиртами.

2.1.6 Присоединение индолов к α -гидроксиенонам

α -Гидроксиеноны, обладающие хелатирующими свойствами, являются эффективными акцепторами Михаэля [105]. Было показано, что эти соединения легко алкилируют индолы при использовании комплекса $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{L15}$ в качестве катализатора в CH_2Cl_2 при 0°C , при комнатной температуре или при кипячении (Схема 25) [106].

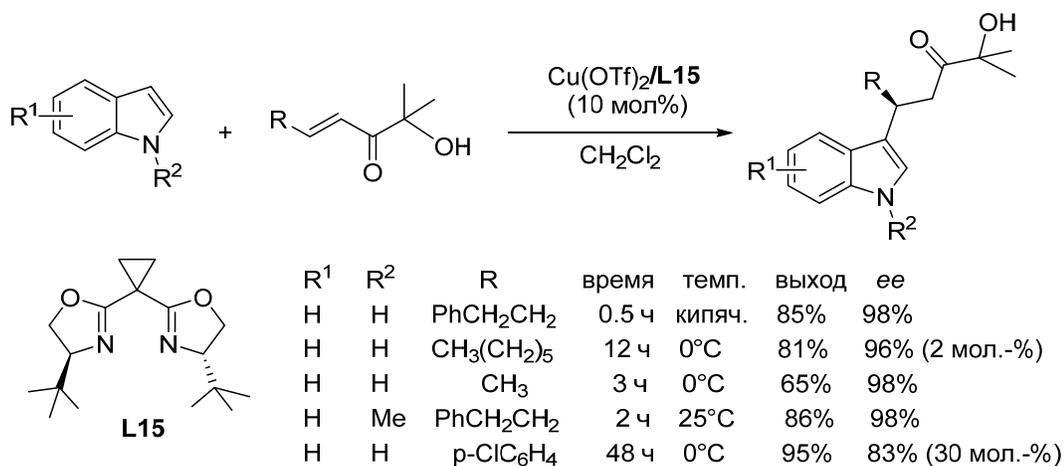


Схема 25. Реакция индолов с α -гидроксиенонами.

Выходы продуктов реакции изменялись от 65 до 95%. Природа заместителей R, R¹ и R² не оказывала существенного влияния на энантиоселективность, максимальное значение для

которой составило 98%. Присоединение *N*-метилиндола к α -гидроксиенонам приводит к соответствующему продукту с выходом, аналогичным для незамещённого индола. При введении атома хлора в *para*-положение фенильной группы енона выход увеличивается, но снижается значение *ee*.

2.1.7 Присоединение индолов к γ,δ -ненасыщенным β -кетофосфонатам

Алкилирование индола γ,δ -ненасыщенными β -кетофосфонатами было исследовано в работе [107]. Использование в качестве катализатора комплекса $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{L16}$ (20 мол%) в CH_2Cl_2 позволило получить продукты реакции с высокими выходами и высокой энантиоселективностью (до 98% *ee*) (Схема 26).

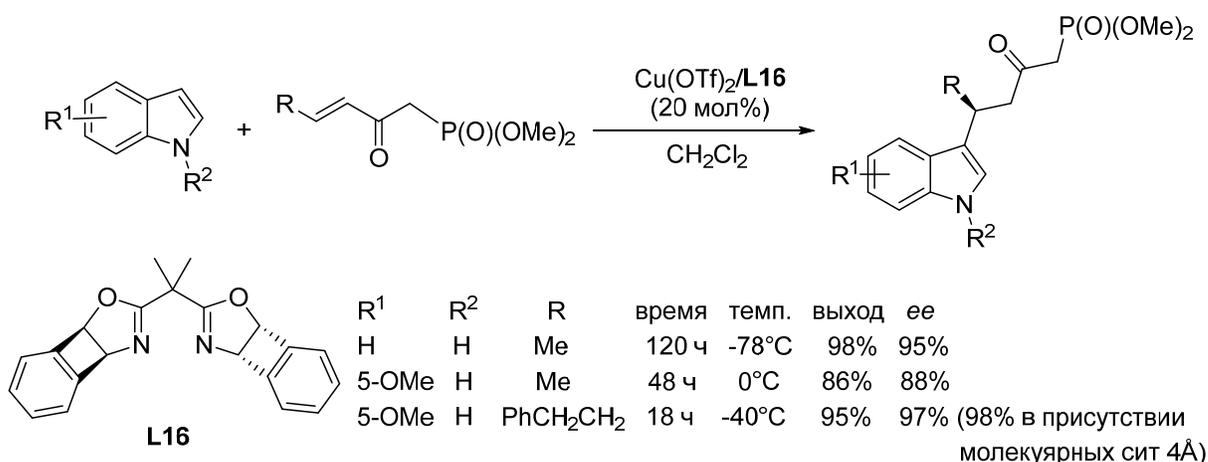
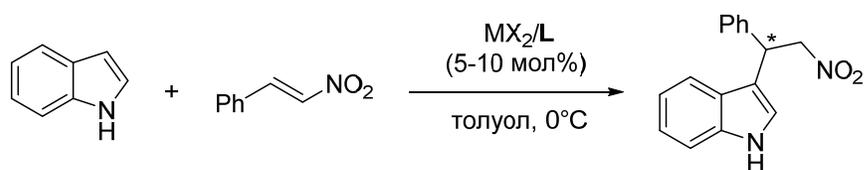


Схема 26. Реакция индолов с γ,δ -ненасыщенными β -кетофосфонатами.

2.1.8 Присоединение индолов к нитроалкенам

Благодаря синтетической универсальности нитрогрупп и возможности синтезировать ценные оптически активные соединения из аддуктов реакции Фриделя-Крафтса, такие как триптамины, реакции индолов с нитроалкенами были тщательно изучены не только в условиях катализа хиральными кислотами Льюиса и Брэнстеда, но также с применением других органокатализаторов. В качестве кислот Льюиса были использованы соли металлов, преимущественно Zn(II) и Cu(II), с различными бидентатными азотсодержащими лигандами [108-110]. Было показано, что комплексы металлов с бис(оксазолинами) способны катализировать реакцию индолов с β -нитростиролом. Активация последнего достигается путём координации металла двумя атомам кислорода нитрогруппы.

К наилучшему результату привело использование лигандов **L17** и **L18**. При этом толуол оказался предпочтительнее полярных растворителей, координация которых с нитроалкенами ингибировала процесс (Схема 27). Электронодонорные заместители, такие как метильная и метоксигруппы, в пятом положении индола способствовали увеличению выходов продуктов до 99% и энантиоселективности до 97% *ee* (при -20°C).



	время	выход	<i>ee</i>	
Cu(OTf) ₂ / L4	60 ч	67%	80%	
Zn(OTf) ₂ / L4	11 ч	97%	79%	
Cu(OAc) ₂ / L17	122 ч	53%	1%	
Zn(OTf) ₂ / L17	8 ч	99%	83%	
Zn(OTf) ₂ / L17	15 ч	99%	94%	-20°C
Zn(OTf) ₂ / L18	24 ч	99%	96%	-20°C

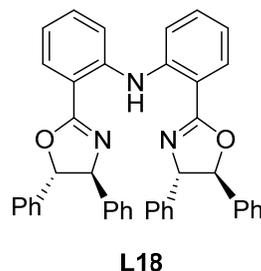
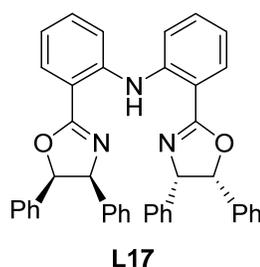


Схема 27. Реакция индола с β -нитростиролом.

В работе [111] описаны смешанные тридентатные тиазолин-оксазолиновые лиганды **L19** (Рис. 9). Использование этих лигандов позволило получить продукт реакции индола с нитростиролом с количественным выходом, однако, энантиоселективность реакции была низкой и не превышала 76% *ee* даже при -20°C .

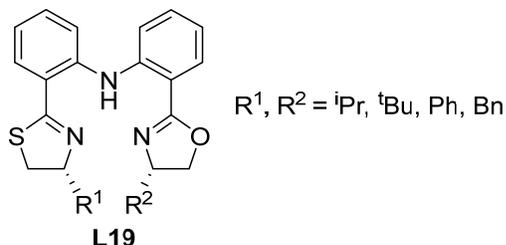


Рис. 9. Тридентатные тиазолин-оксазолиновые лиганды **L19**.

Тот же линкер на основе дифениламина был применён для синтеза бис(имидазолиновых) **L20** и **L21** и аналогичных бис(оксазолиновых) лигандов **L20a** и **L21a** [112, 113] (Рис. 10).

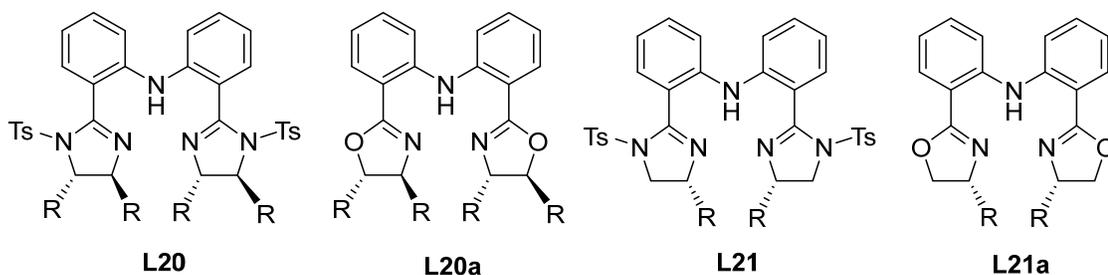


Рис. 10. Бис(имидазолиновые) **L20**, **L21** и бис(оксазолиновые) **L20a**, **L21a** лиганды.

Комплекс Zn(II) с лигандом **L20** ($R = Ph$) использовали в реакции индола с 3-нитро-2*H*-хроменом, в результате при $-20^{\circ}C$ удалось получить продукт с выходом 89% и энантиоселективностью 98% (Схема 28). При $20^{\circ}C$ выход увеличился до 97%, а энантиоселективность упала до 92%. Наличие заместителей в положении 5 индола и природа ароматической группы в алкене не оказали существенного влияния на результат реакции [112].

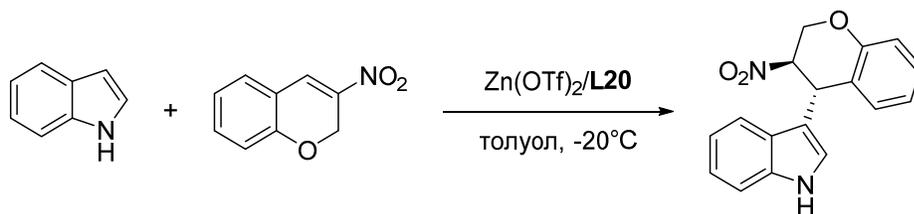


Схема 28. Реакция индола с 3-нитро-2*H*-хроменом.

Продолжением данного исследования явилось тщательное изучение асимметрической реакции Фриделя-Крафтса индола с 3-нитро-2*H*-хроменом [113]. Лучшие результаты были получены при использовании лиганда **L21a** ($R = Ph$): выход смеси *анти*- и *син*-изомеров составил 96% (в соотношении 84:16). *Анти*-изомер был получен с *ee* 93%, а *син*-изомер – с *ee* 94%. Варьирование температуры, растворителя и заместителей в реагентах не оказали существенного влияния на результат реакции [113].

Асимметрическое присоединение индола к нитроакену, полученному из изатина, было описано в работе [114] (Схема 29).

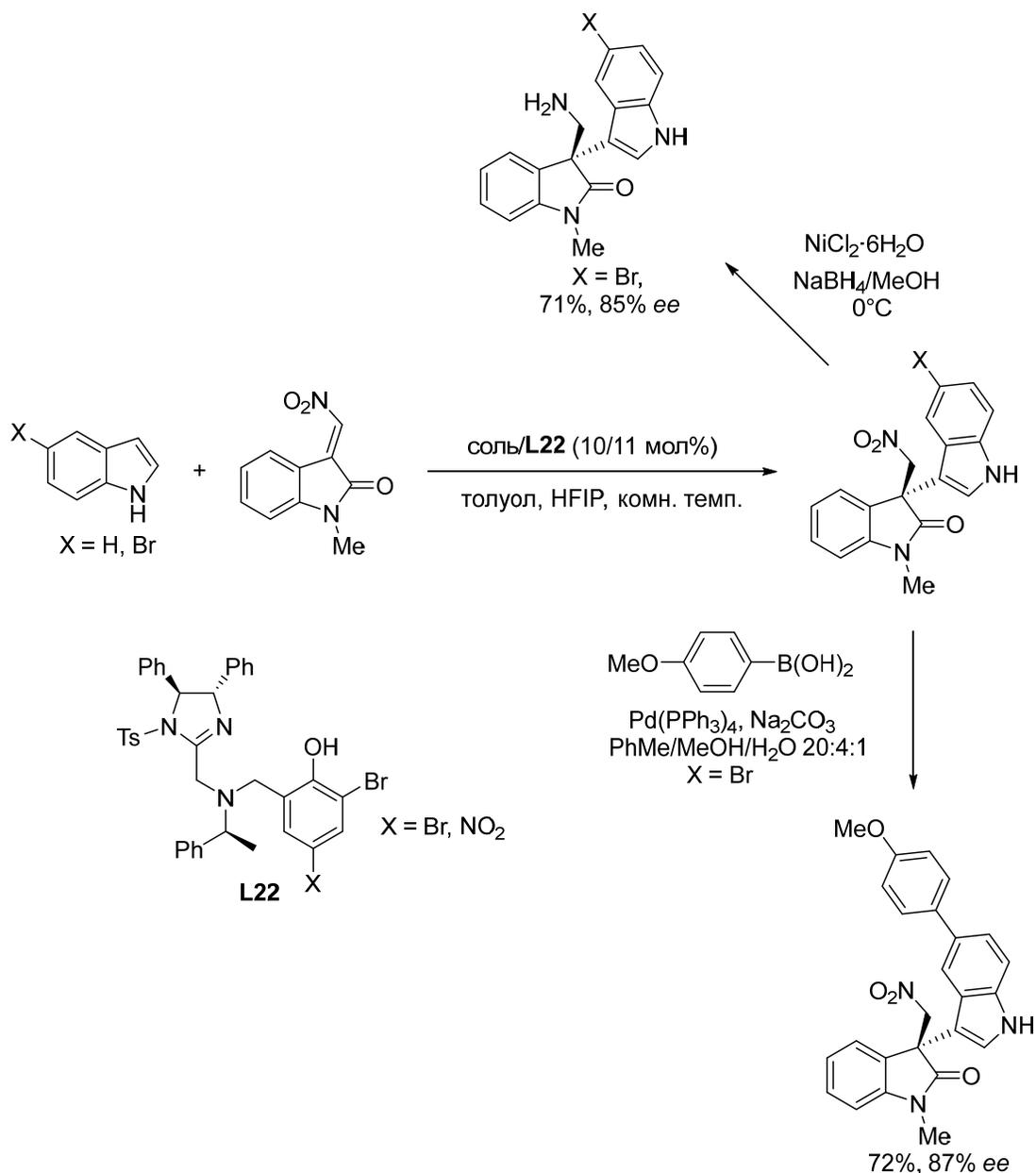


Схема 29. Асимметрическое присоединение индола к нитрокетону, полученному из изатина.

Применение солей Cu(II), Cu(I), Ni(II), Al(III), B(III), Yb(III) без лигандов не приводит к удовлетворительным выходам продуктов реакции. При использовании комплексов Cu(OTf)₂ с BINAP, ^tBu-BOX и ⁱPr-BOX были получены рацемические продукты с низкими выходами, и только при использовании лиганда **L22**, синтез которого был описан в [115-117], удалось получить продукты реакции с высокими выходами (90-99%) и высокой энантиоселективностью (91-97% ee). Введение заместителей в пятое положение индола приводило к снижению значений

энантиомерных избытков. Далее осуществляли восстановление нитрогруппы с помощью системы NiCl₂-NaBH₄-MeOH при 0°C и реакцию Сузуки-Мияуры, которые не затрагивают стереоцентр.

Ещё несколько эффективных лигандов для алкилирования индолов нитроалкенами было найдено среди иминов, полученных из замещённых салициловых альдегидов и хиральных аминспиртов [118] (Рис. 11).

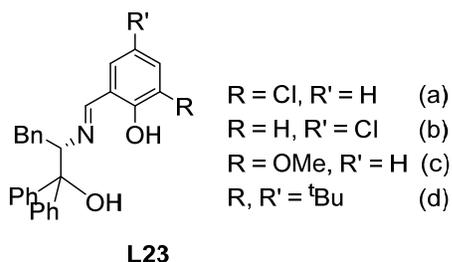


Рис. 11. Лиганды **L23**, полученные из замещённых салициловых альдегидов и хиральных аминспиртов.

Модельная реакция проводилась с *транс*- β -нитростиролом при использовании в качестве катализаторов комплексов Zn(OTf)₂ с лигандами **L23**, также применялись добавки различных оснований для комбинированного катализа. Добавление пирролидина и пиперидина, особенно в случае комплекса с лигандом **L23a**, увеличило выход продукта с 88 до 94% и, самое главное, его энантиочистоту (с 52 до 86% *ee*). Однако при этом изменилась абсолютная конфигурация продукта с *S* на *R*. Реакции индола с различными арил- и гетероарил- замещёнными нитроалкенами, а также реакции индолов, замещённых по положениям 4 и 5, с β -нитростиролом, проводили в найденных оптимальных условиях. Во всех случаях были достигнуты отличные выходы и энантиоселективность (до 97% *ee*).

Другой тип лигандов был предложен в работе [119]. Реакции индолов с β -нитроалкенами, катализируемые комплексом Cu(OTf)₂ с бис(сульфонамидным) лигандом **L24**, при использовании α,α,α -трифтортолуола в качестве растворителя протекали с выходами до 99% и с энантиоселективностью до 97% (Схема 30). Лиганд **L24** оказался лучшим среди исследованных соединений с подобной структурой. Введение заместителей в реагентах практически не влияло на выходы и энантиоселективность процесса.

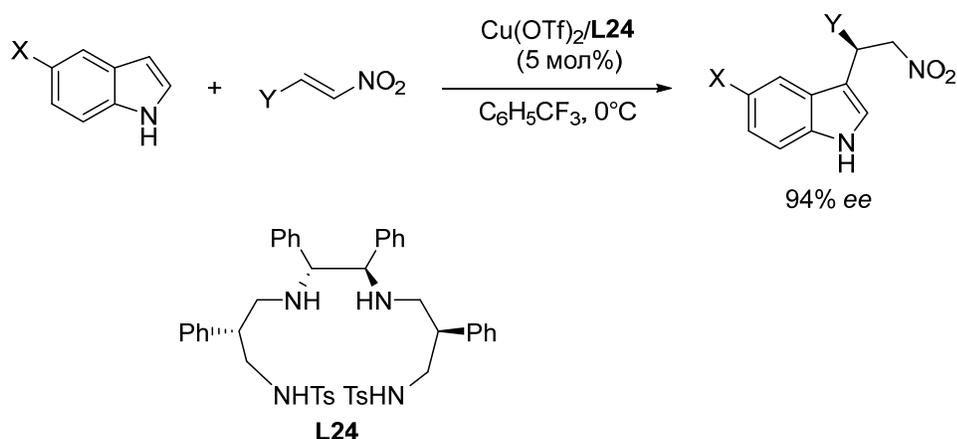


Схема 30. Реакции индолов с нитроалкенами.

В реакции индолов с β -нитростиролами также было предложено использовать хиральный катионный комплекс Pt(II) с бис(имидазолильным) лигандом [120] (Схема 31). Лучший выход продукта составил 81% при энантиоселективности 83%. Варьирование условий реакции и заместителей в реагентах не привело к результатам, сравнимым с полученными в присутствии медных и цинковых комплексов.

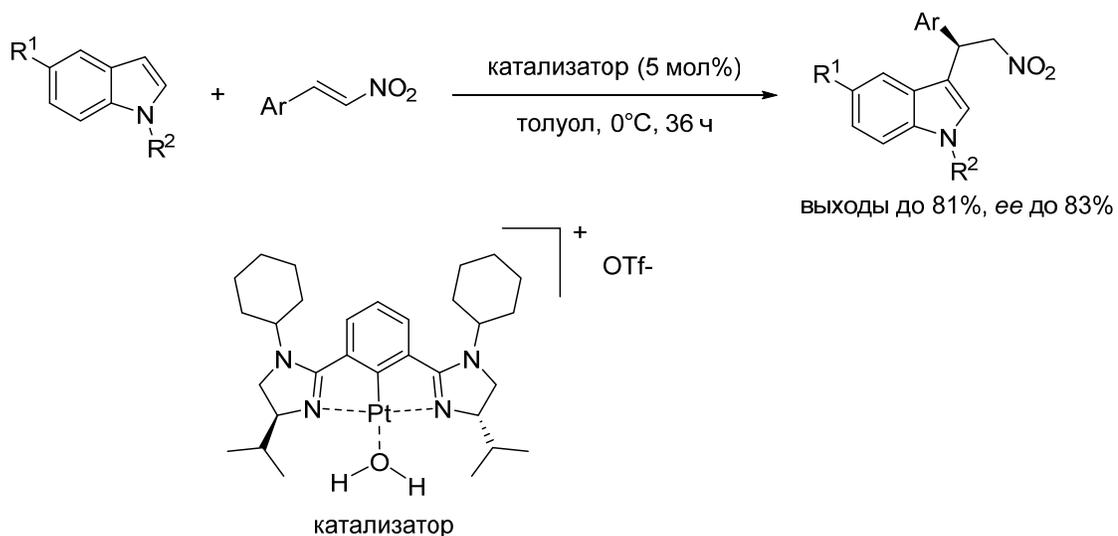
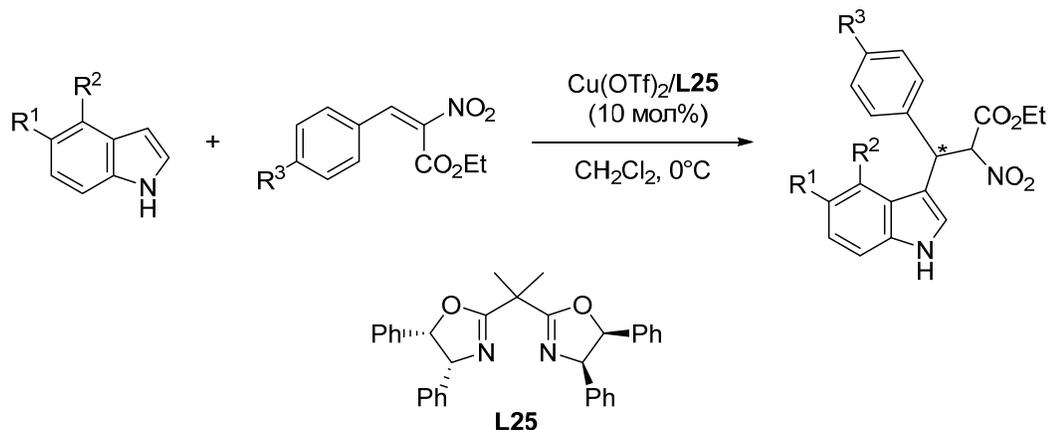


Схема 31. Использование хирального катионного комплекса Pt(II) с бис(имидазолильным) лигандом в реакции индолов с β -нитростиролами.

Реакции индолов с различными замещёнными β -нитростиролами были проведены также при использовании в качестве катализатора комплекса $\text{Cu(OTf)}_2 \cdot \mathbf{L25}$ в CH_2Cl_2 при 0°C [121]. При этом продукты были получены с выходами от удовлетворительных до высоких (25-95%), а энантиоселективность не превышала 86% ee. Применение того же катализатора в реакции

индолов с β -нитростиролами, содержащими в β -положении ещё и сложноэфирную группу, позволило получить продукты с высокими выходами и превосходной энантиоселективностью (82-99% *ee* для *анти*-изомера) [122] (Схема 32).



R ¹	R ²	R ³	время	выход (анти/син)	<i>ee</i> (анти/син)
H	H	Me	80 ч	85% (72/28)	94/58%
H	H	OMe	100 ч	90% (62/38)	92/48%
H	H	Cl	70 ч	70% (58/42)	96/53%
MeO	H	Cl	70 ч	82% (62/38)	90/55%
OMe	H	OMe	96 ч	79% (55/45)	82/47%
Br	H	Me	80 ч	78% (72/28)	98/41%
Br	H	Cl	96 ч	78% (72/28)	99/95%

Схема 32. Реакция индолов с β -карбэтоксизамещёнными β -нитростиролами при использовании в качестве катализатора комплекса $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{L25}$.

Авторы работы [123] применили лиганд **L26** для $\text{Cu}(\text{II})$ -катализируемого присоединения замещённых индолов к нитроалкенам при использовании добавки гексафторизопропанола (HFIP) (Схема 33). При этом были достигнуты выходы до 99%, в то время как наилучшая энантиоселективность не превышала 87% *ee* для 5-метил- и 5-метоксизамещённого индолов. Вместе с тем было показано, что в реакции двух эквивалентов индола с 1,4-бис[(*E*)-2-нитровинил]бензолом можно получить хиральный аддукт двойного присоединения по Фриделю-Крафтсу с выходом 99% и энантиоселективностью 97% *ee*.

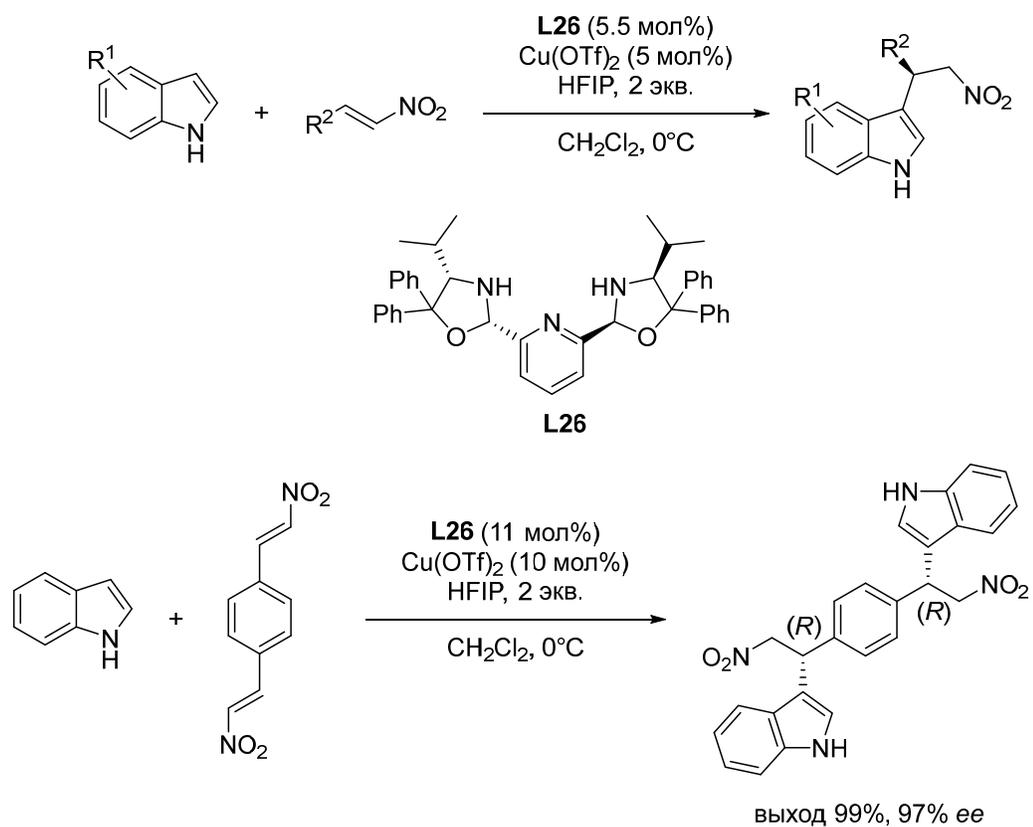
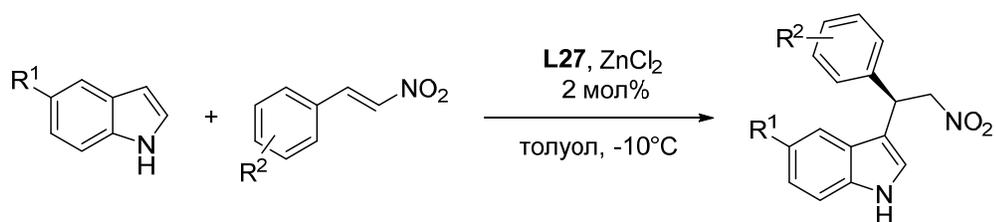


Схема 33. Присоединения замещённых индолов к нитроалкенам при использовании добавки гексафторизопропанола (HFIP).

Необычный тетраоксазолиновый лиганд **L27** был описан в работе [124] и использован в Zn(II)-катализируемой реакции индолов с β -нитростиролами (Схема 34). Лучшие выходы и энантиоселективность были достигнуты для незамещённых индола и β -нитростирола, а также для 5-метил- и 5-метоксииндолов, в то время как введение заместителей в бензольное кольцо нитростирола в большинстве случаев уменьшало выход и энантиоселективность реакции.



R ¹	R ²	выход, %	ee, %
H	H	98	95
Me	H	96	97
MeO	H	95	98
Cl	H	89	82
H	2-Me	98	78
H	2-Cl	85	75
H	3-Br	87	96
H	3-NO ₂	95	94
H	4-MeO	91	90
H	4-Cl	94	95

Схема 34. Тетраоксазолиновый лиганд **L27** в реакциях замещённых индолов с β -нитростиролами.

С хорошими выходами, но достаточно умеренной энантиоселективностью были получены нитропроизводные при использовании лиганда **L28** в комбинации с $Zn(OTf)_2$ в реакции индолов с 4-фтор- β -нитростиролом, протекающей при комнатной температуре [125] (Схема 35).

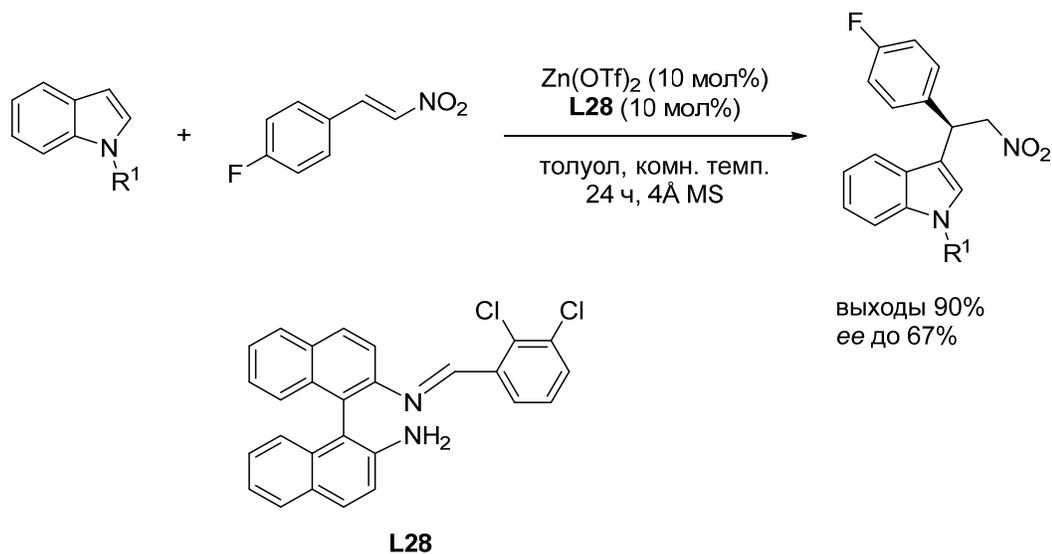


Схема 35. Реакция индолов с 4-фтор- β -нитростиролом.

Чтобы выяснить механизм и причины высокой энантиоселективности реакции индола с β -нитростиролом, катализируемой хиральной кислотой Брэнстеда (Схема 36), были проведены расчёты методом DFT (теория функционала плотности) [126].

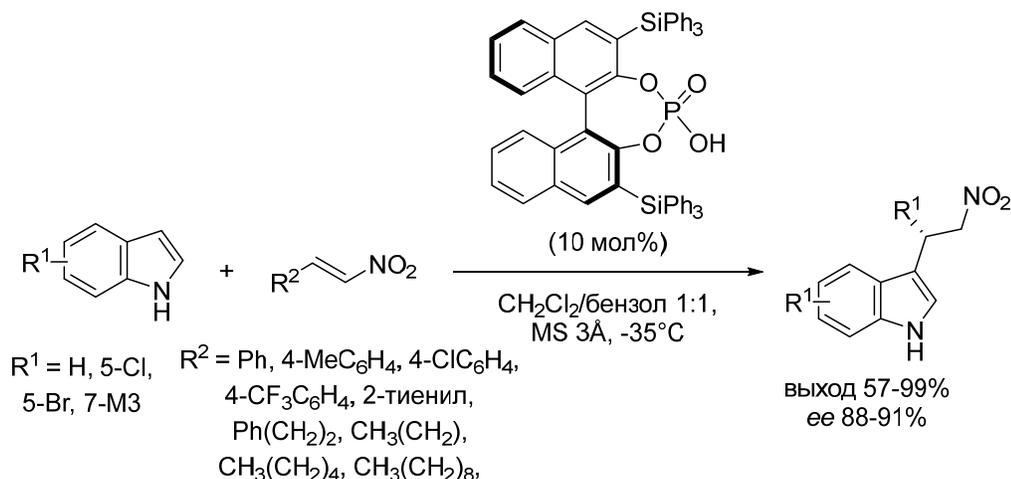


Схема 36. Энантиоселективное присоединение индолов к нитроалкенам, катализируемое хиральной БИНОЛ-фосфорной кислотой.

Было показано, что реакция протекает через циклическое переходное состояние, при этом индол и нитроалкен одновременно активируются кислотой Брэнстеда за счёт образования водородных связей с основным (фосфорильным) атомом кислорода и кислотным протоном, соответственно (Рис. 12). Энантиоселективность реакции зависит от пространственного эффекта групп в положениях 3 и 3' БИНОЛа. Более объёмные группы увеличивают разницу энергий между двумя диастереоизомерными переходными состояниями, в результате чего повышается энантиоселективность реакции.

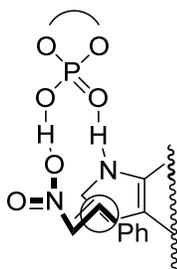
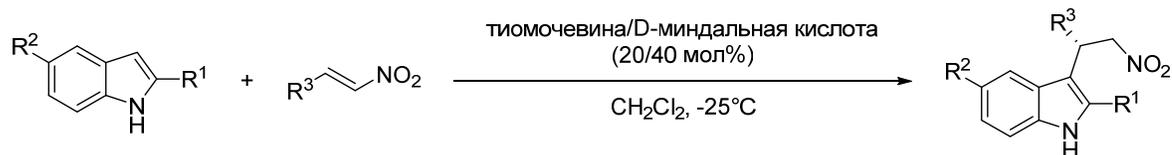


Рис. 12. Циклическое переходное состояние для реакции индолов с нитроалкенами, катализируемой БИНОЛ-фосфорной кислотой.

Эффективность синергетического подхода с применением двух хиральных сокатализаторов – замещённой тиомочевины и D-миндальной кислоты – была продемонстрирована в работе [127]. 2,5-Дизамещенные индолы были введены в реакции с

различными ароматическими нитроалкенами, в результате чего были получены соответствующие продукты присоединения преимущественно с умеренными выходами, но хорошей энантиоселективностью (82-88% *ee*) (Схема 37).



$R^1 = \text{H, Me; } R^2 = \text{H, Cl, F, MeO}$
 $R^3 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-BrC}_6\text{H}_4, \text{4-FC}_6\text{H}_4, \text{2-Фурил}$

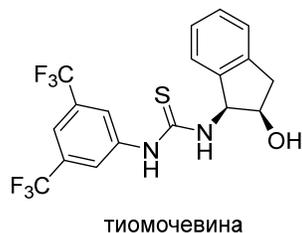


Схема 37. Использование двух хиральных сокатализаторов в реакции индолов с различными ароматическими нитроалкенами.

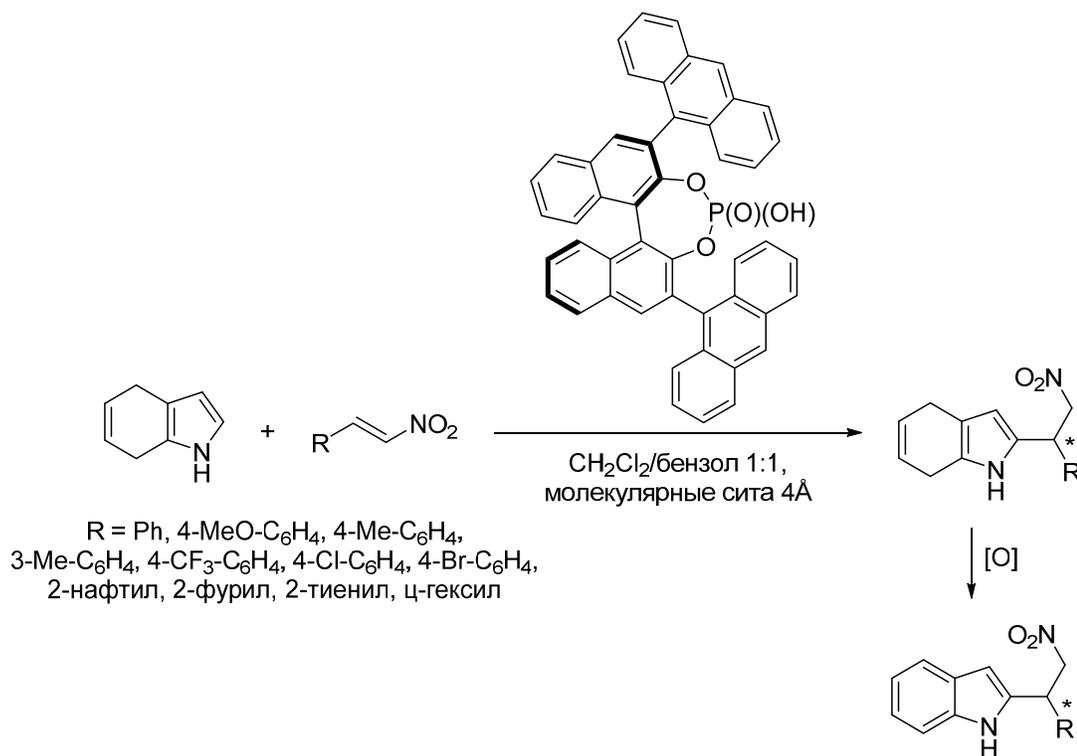
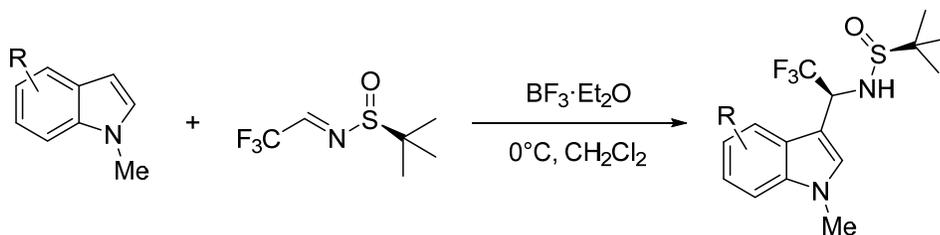


Схема 38. Реакция 4,7-дигидроиндола с β -нитростиролом, катализируемая 3,3'-замещенной БИНОЛ-фосфорной кислотой.

Реакцией 4,7-дигидроиндола с β -нитростиролами, катализируемой 3,3'-замещенной БИНОЛ-фосфорной кислотой, была получена серия 2-замещенных индолов (Схема 38) [128]. При этом выходы продуктов во всех случаях были высокими, а энантиоселективность реакции в значительной мере зависела от природы заместителей в обоих реагентах и колебалась от 24 до 97%.

2.1.9 Присоединение индолов к имидам и по карбонильной группе α -кетозфира

Имины, активированные электроноакцепторными группами, вступают в реакцию с индолами почти во всех случаях. Присоединение *N*-метилиндола к хиральному трифторацетильному имину в условиях катализа $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ привело к соответствующему оптически активному производному индола, содержащему фармакофорную CF_3 -группу (Схема 39) [129]. Реакцию проводили в CH_2Cl_2 при 0°C . Продукт был получен в виде смеси диастереомеров в соотношении 98:2 с выходом 90%. Введение заместителей в молекулу индола, как правило, уменьшало выходы продуктов реакции, но диастереоселективность процесса в большинстве случаев оставалась высокой, достигая соотношения 99:1 для 4- и 5-циано-, 5-метокси- и 2-метил-5-метоксииндолов. Только в случае 5-карбоксамещенного производного она существенно уменьшилась до 77: 23.



R = 2-Me, 4-CN, 4-MeO, 5-CN, 5-MeO, 5-CO₂Me, 5-CO₂H, 6-Cl, 6-Br, 7-Br, 7-Me, 2-Me-5-MeO

Схема 39. Реакция *N*-метилиндола с хиральным трифторацетильным имином, катализируемая $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Алкилирование индола по Фриделю-Крафтсу ароматическим альдимином проводили в присутствии комплекса $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ с хиральным лигандом класса оснований Шиффа **L29** [130]. Выход продукта достигал 98%, а энантиоселективность процесса 97% *ee*. На шести циклах была показана возможность рециклизации катализатора без потери каталитической активности. Механизм и кинетика реакции изучались на модельной реакции индола с *N*-(3-нитробензилиден)-4-метилбензолсульфонамидом (Схема 40).

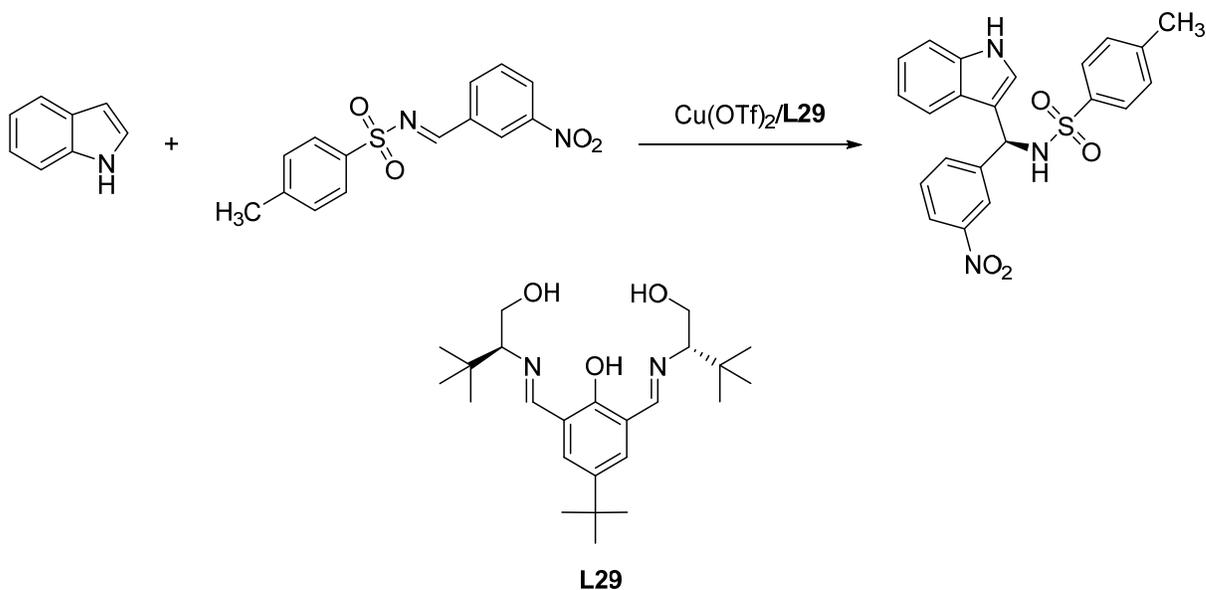


Схема 40. Реакции индола с *N*-(3-нитробензилиден)-4-метилбензолсульфонамидом, катализируемая $\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{L29}$.

Энантиоселективное алкилирование индолов по Фриделю-Крафтсу имидами с использованием хиральных органокатализаторов является эффективным подходом к получению оптически активных производных индолов [131].

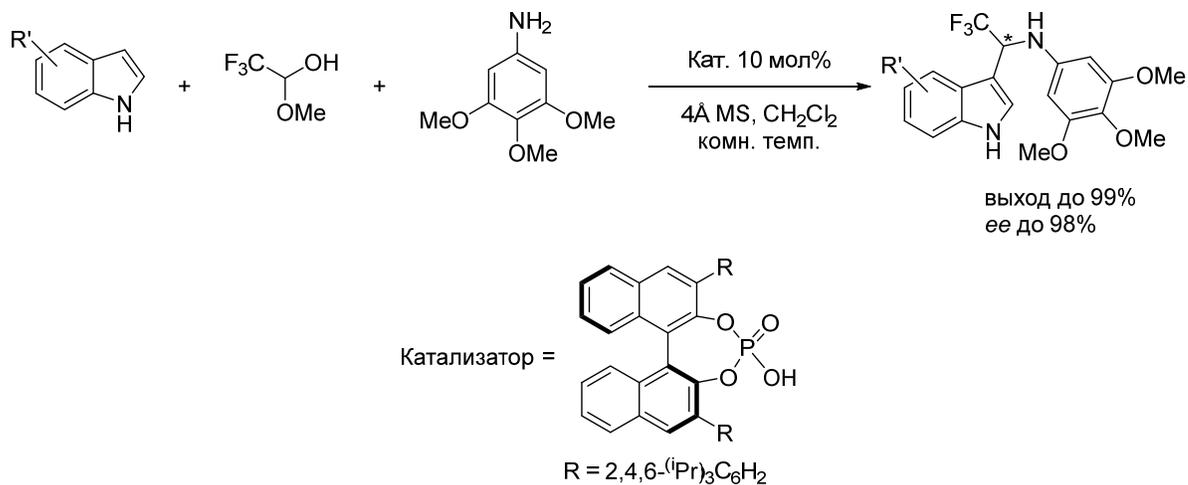


Схема 41. Тримолекулярная реакция, катализируемая БИНОЛ-фосфорной кислотой.

Особенно важным является аминоалкилирование индолов молекулами, содержащими группу CF_3 , поскольку введение этой группы как правило увеличивает биологическую активность полученных соединений [132]. В работе [133] впервые осуществлена

катализируемая БИНОЛ-фосфорной кислотой тримолекулярная реакция, в которой альдимин был получен *in situ* (Схема 41).

В работе [134] провели реакцию индолов с имином, полученным из трифторметилпирувата, с использованием того же катализатора. При этом были получены продукты присоединения с четвертичным углеродным стереоцентром (Схема 42) [134].

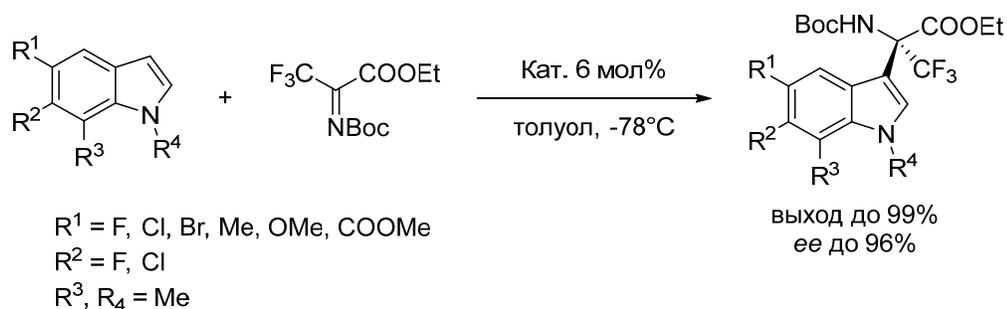


Схема 42. Реакция индола с этил (*E*)-2((*tert*-бутоксикарбонил)имино)-3,3,3-трифторпропаноатом.

Присоединение различных замещённых индолов по связи C=N циклических кетиминов описано в работе [135]. Лучшие выходы (98%) и энантиоселективность (98% *ee*) были достигнуты с использованием той же БИНОЛ-фосфорной кислоты с 2,4,6-триизопропилфенильными заместителями в положениях 3 и 3' при -35°C в дихлорэтаноле (Схема 43). Введение различных заместителей в оба реагента не повлияло на высокие выходы продуктов реакции и отличную энантиоселективность [135].

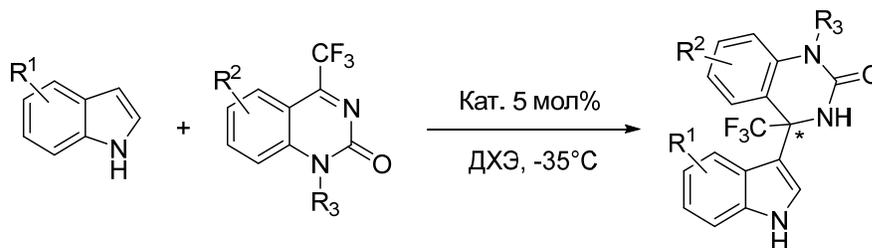


Схема 43. Присоединение индолов к циклическим кетиминам.

БИНОЛ-фосфорная кислота с фенантрильными заместителями в положениях 3 и 3' эффективно катализирует реакции индолов с глиоксилатным имином (Схема 44) [136].

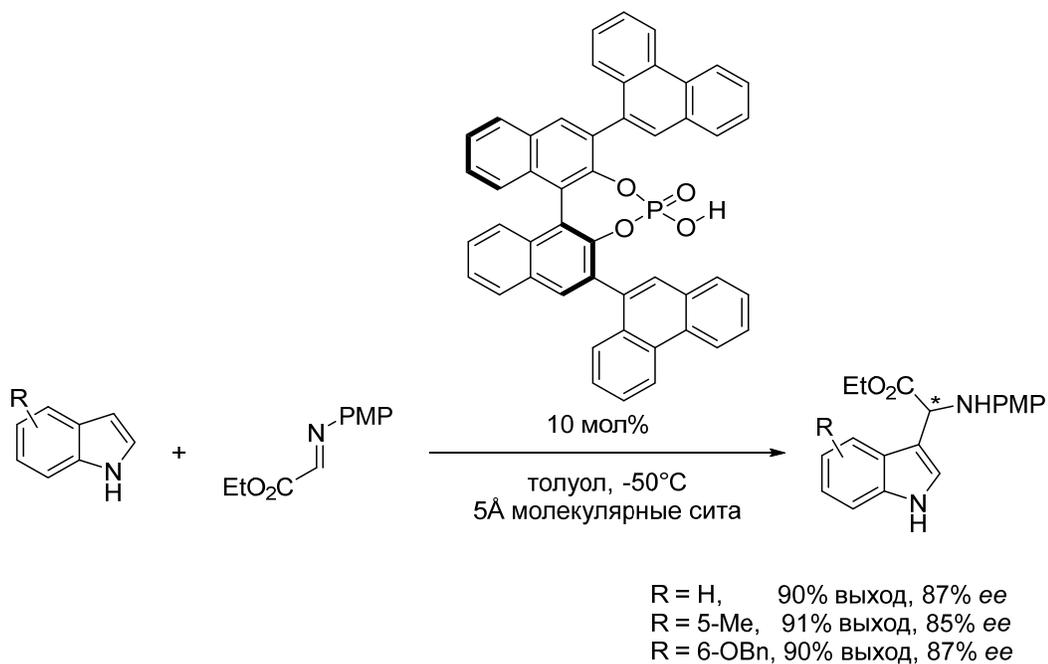


Схема 44. Реакции индолов с глиоксилатным имином.

Для незамещённого индола медленное добавление реагента с помощью шприцевого насоса для сохранения высокого соотношения катализатор/имин в ходе реакции и применение молекулярных сит не позволило существенно повысить выход продукта (выход увеличился с 89% до 90%), но увеличило энантиоселективность с 79% до 87% *ee*.

Недавно было показано, что та же хиральная БИНОЛ-фосфорная кислота является эффективным катализатором в синтезе эфира 4,6-бис-(1*H*-индол-3-ил)-пиперидин-2-карбоновой кислоты из 3-винилиндола и этил-2-(фенилимино)ацетата. Продукт был получен с умеренным выходом и отличной энантиоселективностью (Схема 46) [137].

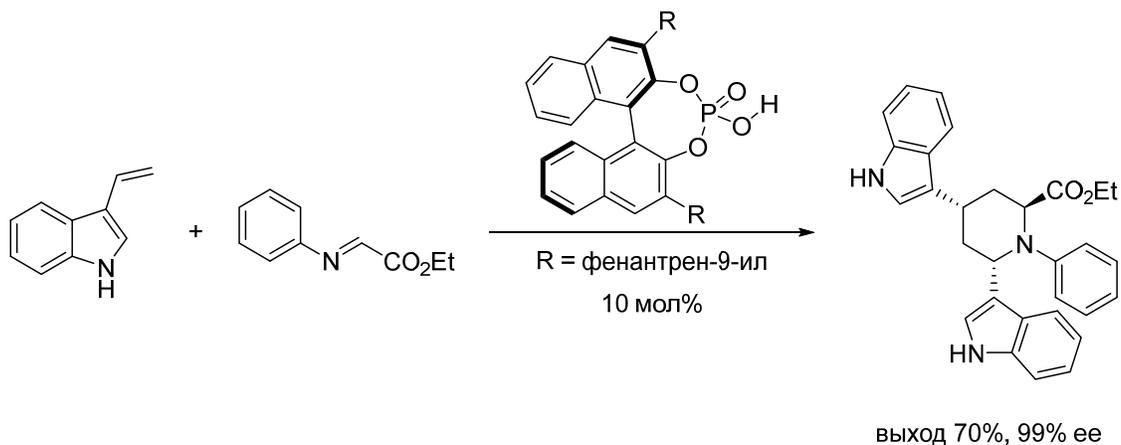


Схема 45. Реакция 3-винилиндола с этил-(*E*)-2-(фенилимино)ацетатом

При введении в ту же реакцию изомерного 2-винилиндола (Схема 46) энантиоселективность процесса составила только 7% *ee*.

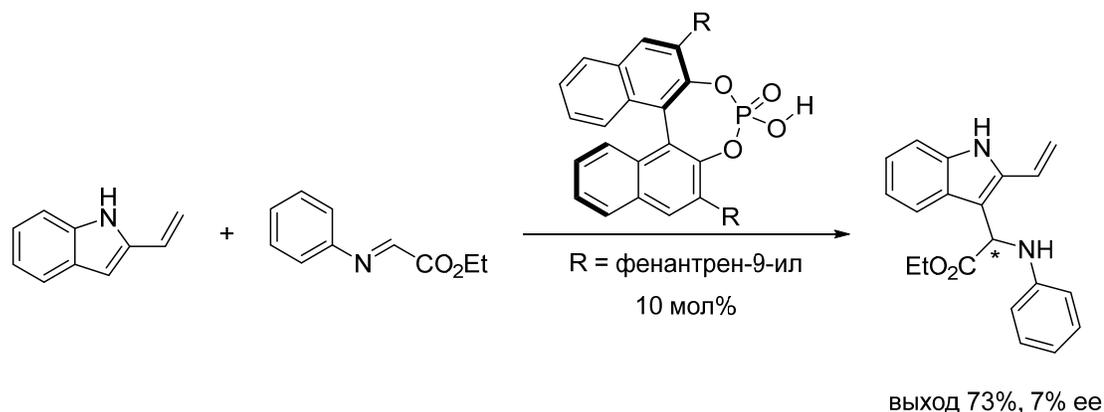


Схема 46. Реакция 2-винилиндола с этил-(*E*)-2-(фенилимино)ацетатом.

Редкий пример катализа родий- и иридий-полусандвичевыми комплексами с гидроксиметилпиридиновым лигандом, как хиральными кислотами Брэнстеда, описан в работе [138]. Реакция замещённых индолов с 3,3,3-трифторпируватом в присутствии таких комплексов (Схема 47) привела к хиральным третичным спиртам с количественной конверсией, однако, энантиоселективность процесса в большинстве случаев была довольно низкой (*ee* = 45-82%) даже при -70°C и достигала 82% *ee* только в случае *N*-метилиндола.

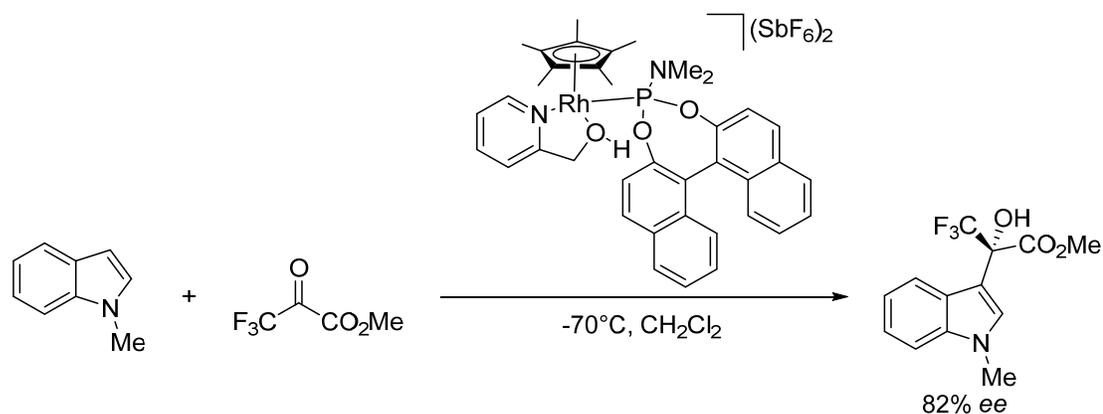


Схема 47. Реакция *N*-метилиндола с 3,3,3-трифторпируватом, катализируемая полусандвичевым комплексом Rh с гидроксиметилпиридиновым лигандом.

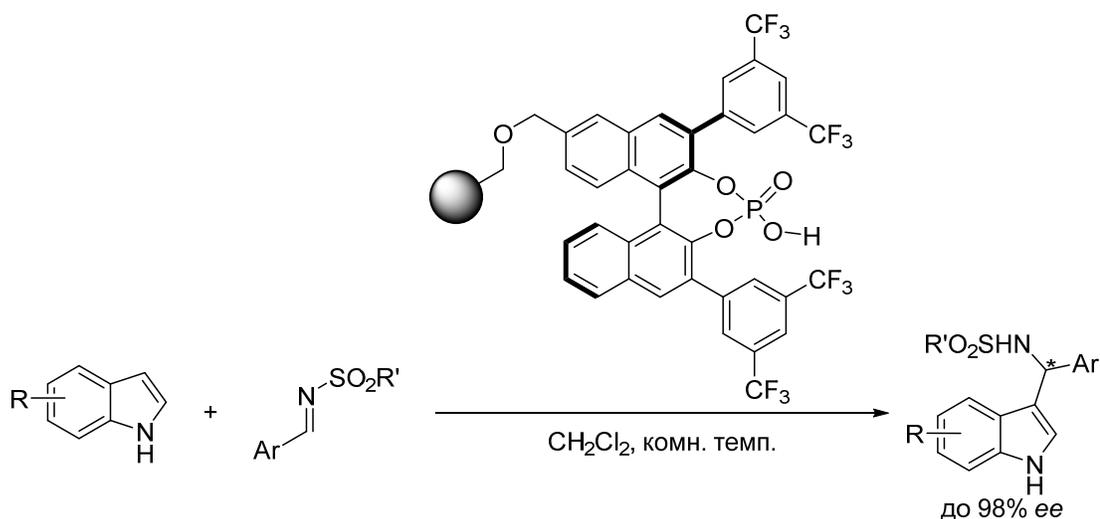


Схема 48. Реакции индолов с сульфонимидами, катализируемые иммобилизованной БИНОЛ-фосфорной кислотой с 3,5-ди(трифторметил)фенильными заместителями в положениях 3 и 3'.

Иммобилизация хиральных катализаторов на твёрдые носители с целью их повторного использования без потери энантиоселективности всегда является сложной задачей. Авторы [139] сообщили о получении БИНОЛ-фосфорной кислоты с 3,5-ди(трифторметил)фенильными заместителями в положениях 3 и 3', связанной с подложкой из полистирола через положение 6 (Схема 48). Использование данного катализатора в энантиоселективной реакции Фриделя-Крафтса индолов и сульфониминов показало его активность и селективность, что позволило получить при комнатной температуре за 0.75-24 ч широкий круг индол-3-илбензилсульфонамидов с высокими выходами (81-92%) и с отличной энантиоселективностью (до 98%). Авторам удалось применить катализатор в 14 последовательных циклах без каких-либо существенных потерь в активности и энантиоселективности.

В обзоре [140] описано много других примеров асимметрического алкилирования индола различными *N*-активированными имидами и электрофильными трифторметилкетонами, катализируемого упомянутыми выше хиральными БИНОЛ-фосфорными кислотами с различными объёмными заместителями.

2.2 Иммобилизация бис(оксазолиновых) лигандов и их комплексов

Хиральные бис(оксазолиновые) лиганды могут быть легко синтезированы из коммерчески доступных аминспиртов, что позволяет получать большое их разнообразие.

Комплексы этих лигандов с переходными металлами являются эффективными катализаторами многочисленных асимметрических реакций [141], однако при этом часто требуются относительно высокие загрузки катализатора (до 10 моль%). В связи с этим весьма актуальной задачей является разработка стратегии эффективной рециклизации таких катализаторов [142].

В литературе описано большое количество примеров по синтезу, использованию и рециклизации иммобилизованных комплексов бис(оксазолиновых) лигандов с металлами [15, 16]. В связи с этим мы подробно рассмотрели только некоторые из них, отражающих три основных типа иммобилизации BOX-лигандов: с использованием полистирольной смолы, на подложку из диоксида кремния и за счёт связывания по донорно-акцепторному механизму с нерастворимыми органическими подложками.

2.2.1 Ковалентно иммобилизованные бис(оксазолиновые) лиганды

2.2.1.1 Бис(оксазолиновые) лиганды, иммобилизованные на полистироле

Иммобилизацию бис(оксазолиновых) лигандов на органические подложки проводят, используя два подхода. Первый заключается в иммобилизации BOX-лиганда на готовый полимер. Второй состоит в прямой полимеризации функционализованного BOX-лиганда.

В 2001 году предложена иммобилизация BOX-лиганда за счёт образования простого эфира со смолой ArgoGel-Wang [143]. Реакцию проводили в ДМФА и в присутствии K_2CO_3 (Схема 49).

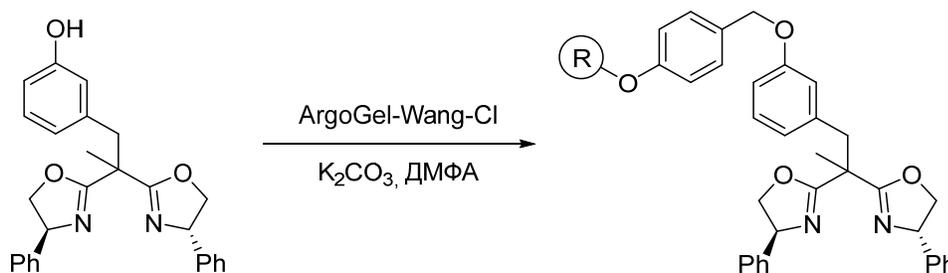


Схема 49. Иммобилизация BOX-лиганда на смоле ArgoGel-Wang.

В 2001 году предложено иммобилизовать BOX-лиганд посредством алкилирования метиленового мостика, используя хлорметилованную полистирол-дивинилбензольную смолу (смола Меррифилда) в качестве алкилирующего агента (Схема 50) [144]. Авторы получили смесь моно- и диалкилированных лигандов.

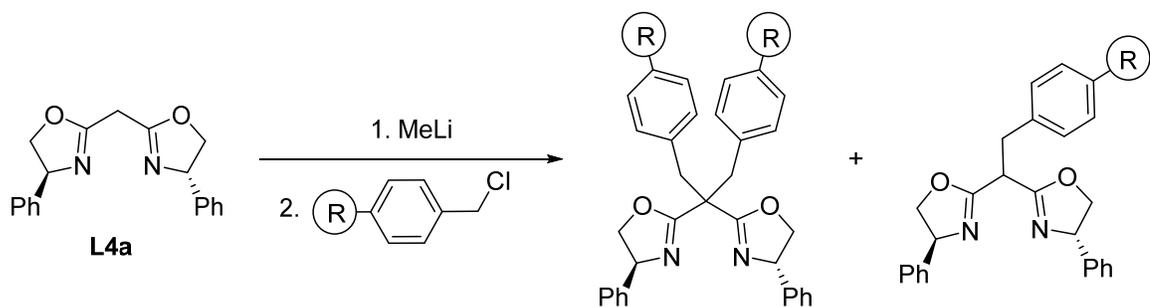


Схема 50. Синтез BOX-лиганда, иммобилизованного на полимере на полистирольной основе.

Описан ещё один пример иммобилизации за счёт алкилирования при узловом атоме углерода. В работе [145] проведена реакция литиевого производного моноалкилированного BOX-лиганда с 4-полиизобутиленоксидбензилхлоридом (ПИБ – полиизобутилен) (Схема 51). Гептан растворяет производные полиизобутилена, что позволяет провести стадию очистки полученного иммобилизованного лиганда простой экстракцией гептаном.

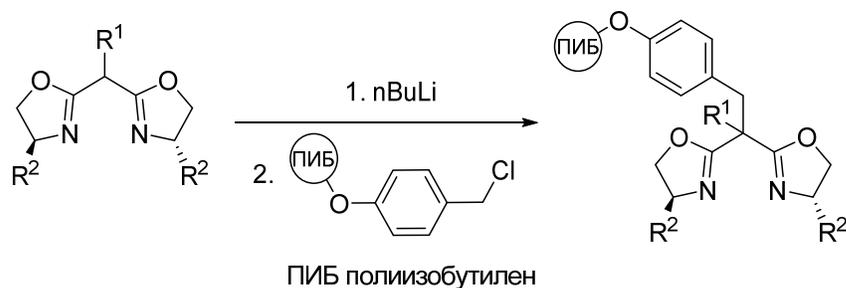


Схема 51. Получение BOX-лигандов, иммобилизованных на полиизобутилен.

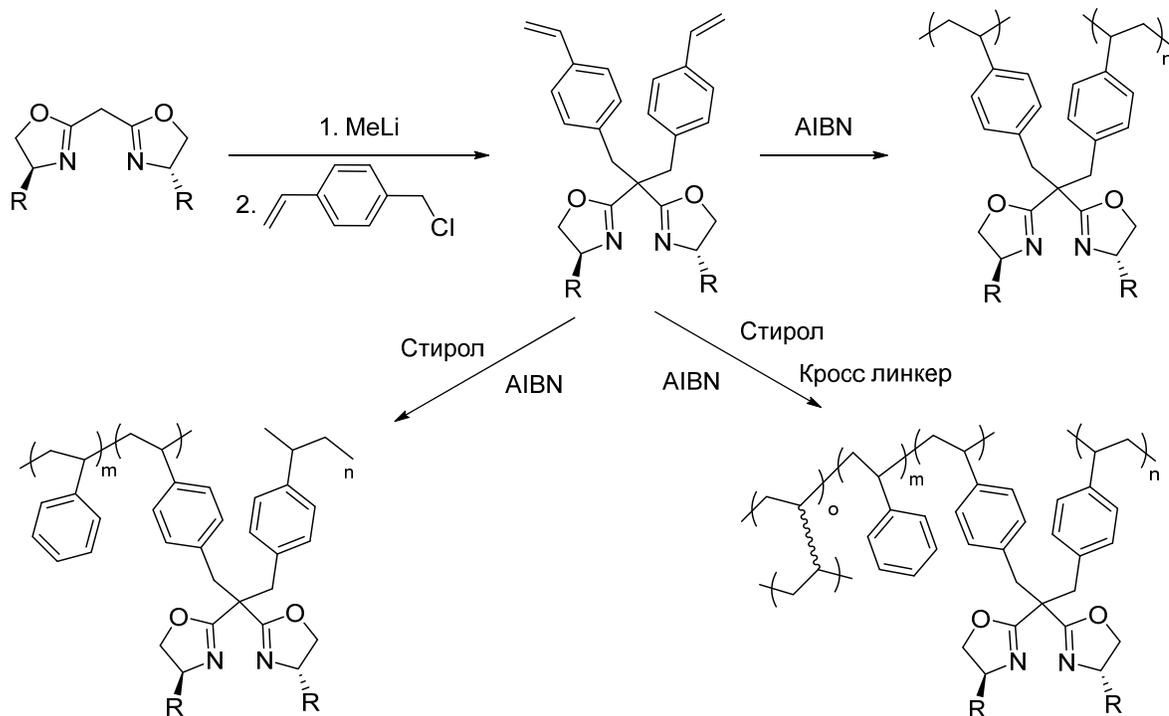


Схема 52. Полимеризация функционализованного BOX-лиганда и сополимеризация со стиролом и различными сшивающими агентами (кросс-линкерами).

Бис(оксазолиновые) лиганды часто иммобилизуют, используя сополимеризацию со стиролом или полимеризацию уже функционализированных BOX-лигандов [144, 146-149]. В этом случае существуют три возможности: полимеризация соответствующего функционализованного бис(оксазолинового) лиганда или сополимеризация функционализованного лиганда со стиролом в качестве разбавляющего мономера с или без сшивающего агента. В работах [144, 150-152] в реакции полимеризации и сополимеризации со стиролом вводили BOX-содержащие алкены, используя различные соотношения функционализованного BOX-лиганда, стирола и сшивающего агента в присутствии азобисизобутиронитрила (AIBN) (Схема 52, Рис. 13).

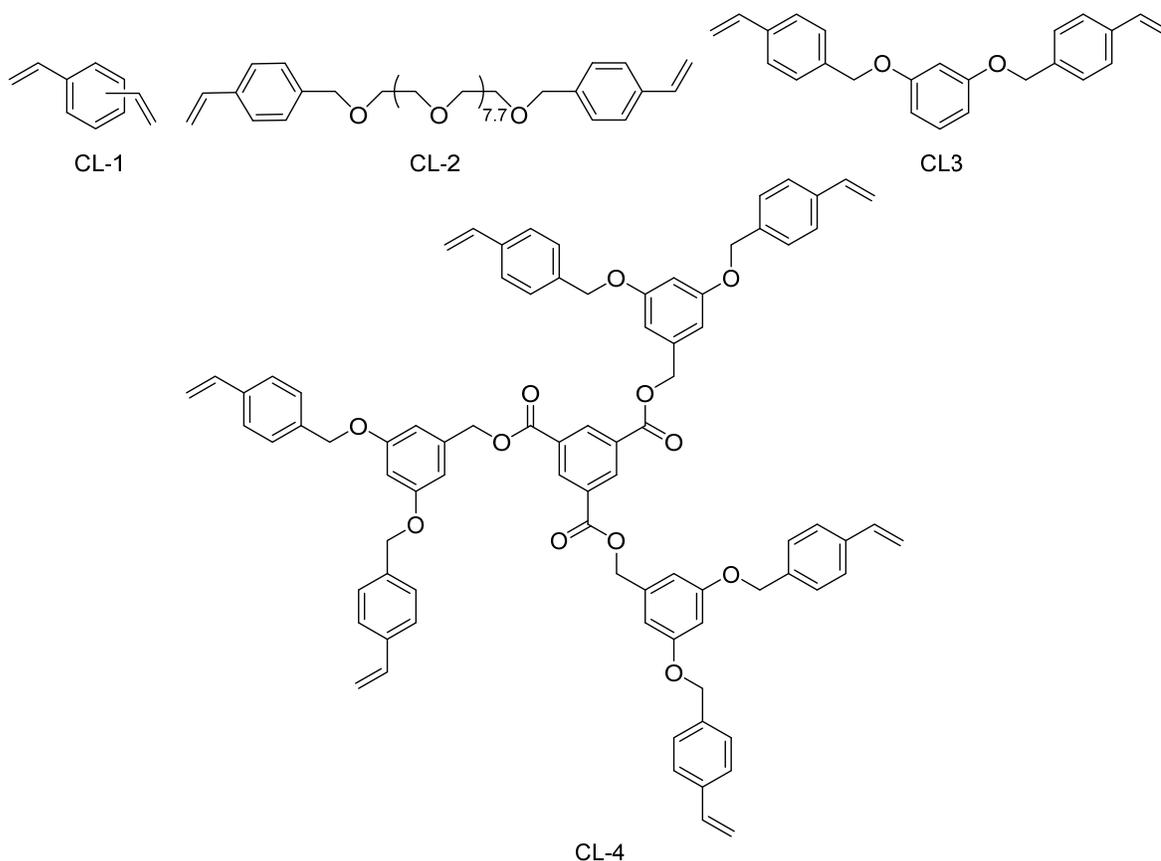
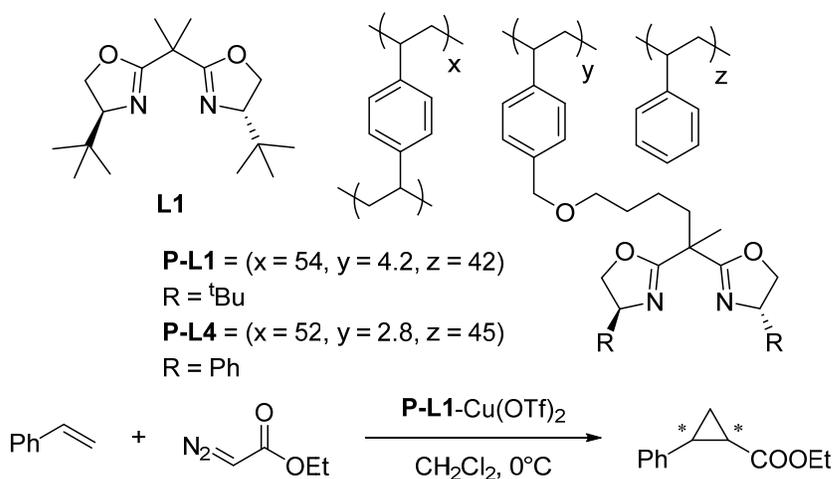


Рис. 13. Кросс-линкеры, используемые в сополимеризации функционализованного BOX-лиганда и стирола.

Бис(оксазолиновые) лиганды, иммобилизованные на органические полимеры, исследовали в асимметрических реакциях, главным образом в реакциях циклопропанирования. В медь-катализируемом циклопропанировании стирола этилдиазоацетатом, используя сшитый (около 54%) гетерогенный хиральный лиганд **P-L1**, получили циклопропаны с энантиоселективностью $>90\%$ *ee* (в серии из 5 последовательных циклов при рециклизации катализатора) (Схема 53) [149]. Хотя C_2 -симметрия лиганда теряется при присоединении к подложке, полученные результаты сопоставимы с результатами, полученными с гомогенным катализатором [153, 154]. Высокие значения энантиомерных избытков также были получены при использовании лиганда **P-L4** в медь-катализируемой глиоксилат-еновой реакции (Схема 53) [152].



P-L1: 60% выход, 93% ee для *транс*-изомера, 90% ee для *цис*-изомера

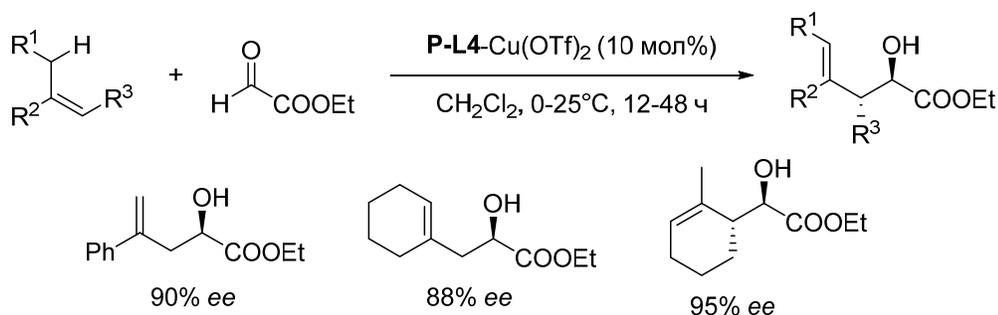


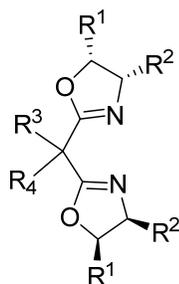
Схема 53. Полимерные бис(оксазолиновые) лиганды в циклопропанировании и глиоксилат-еновой реакции.

2.2.1.2 Бис(оксазолиновые) комплексы, иммобилизованные на диоксиде кремния

Нередко иммобилизацию VOX -лигандов выполняют посредством ковалентного связывания с диоксидом кремния [155]. Несколько научных групп работали над функционализацией VOX -лигандов для возможности их иммобилизации на различных типах диоксида кремния. Бис(оксазолиновые) лиганды, ковалентно закреплённые на диоксиде кремния, использовались в асимметрических реакциях Дильса-Альдера [156-159] и циклопропанирования [19]. Главной задачей являлась такая модификация VOX -лигандов, чтобы получить на конце линкера триметоксисилильную группу. Последняя может реагировать с силанольными группами на поверхности различных типов кремнезёма, обладающих большими порами и высокой площадью поверхности, как например, МСМ и МСФ (Таблица 1). Остаточные силанольные группы, как правило, блокируют триметилсилильной группой (TMS). Литиированием (с помощью MeLi , BuLi или ЛДА) метиленового мостика между двумя

оксазолиновыми фрагментами и последующей реакцией литиевого производного с различными галогензамещенными триметоксилалкилсиланами были получены функционализированные бис(оксазолиновые) лиганды (Схема 54).

Таблица 1. Иммобилизация функционализированных ВОХ-лигандов на поверхности оксида кремния.



№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Подложка	Литература
1	H	Ph	(CH ₂) ₃ Si(OMe) ₃	(CH ₂) ₃ Si(OMe) ₃	MCM-41	[19]
2	H	PH	(CH ₂) ₃ Si(OMe) ₃	(CH ₂) ₃ Si(OMe) ₃	MCM-48	[19]
3			(CH ₂) ₃ Si(OMe) ₃	(CH ₂) ₃ Si(OMe) ₃	MCF	[160]
4	H	ⁱ Pr	(CH ₂) ₃ Si(OMe) ₃	(CH ₂) ₃ Si(OMe) ₃	MCF	[161]
5	H	ⁱ Pr	Me	(CH ₂) ₃ Si(OMe) ₃	MCF	[162]

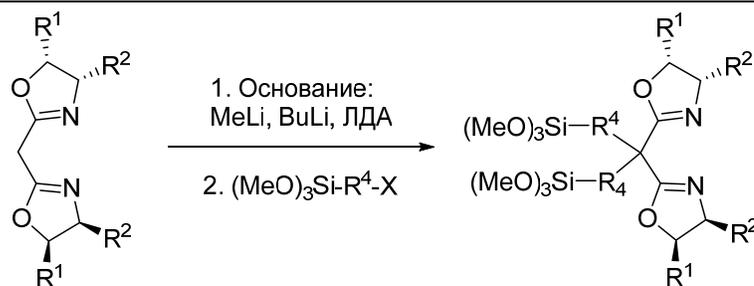


Схема 54. Функционализация ВОХ-лигандов.

Лиганд IndaBOX иммобилизовали на аморфный кремнезём, активированный HCl (Схема 55) [157-159]. Сначала IndaBOX-лиганд был функционализирован по углеродному мостику между двумя оксазолиновыми фрагментами посредством реакции с двумя эквивалентами формальдегида в присутствии Et₃N. Далее функционализированный IndaBOX-лиганд был введён в реакцию с 3-(изоцианатопропил)триэтоксиланом. Иммунизация на диоксид кремния была осуществлена за счёт взаимодействия полученного соединения с диоксидом

кремния, активированного HCl (Схема 55). Остаточные силанольные группы были обработаны *N*-триметилсилилимидазолом (TMSIM). В 2007 году был получен похожий иммобилизованный лиганд из **L1a** и аэросила 200 (гидрофильный коллоидный диоксид кремния) (Рис. 14) [163].

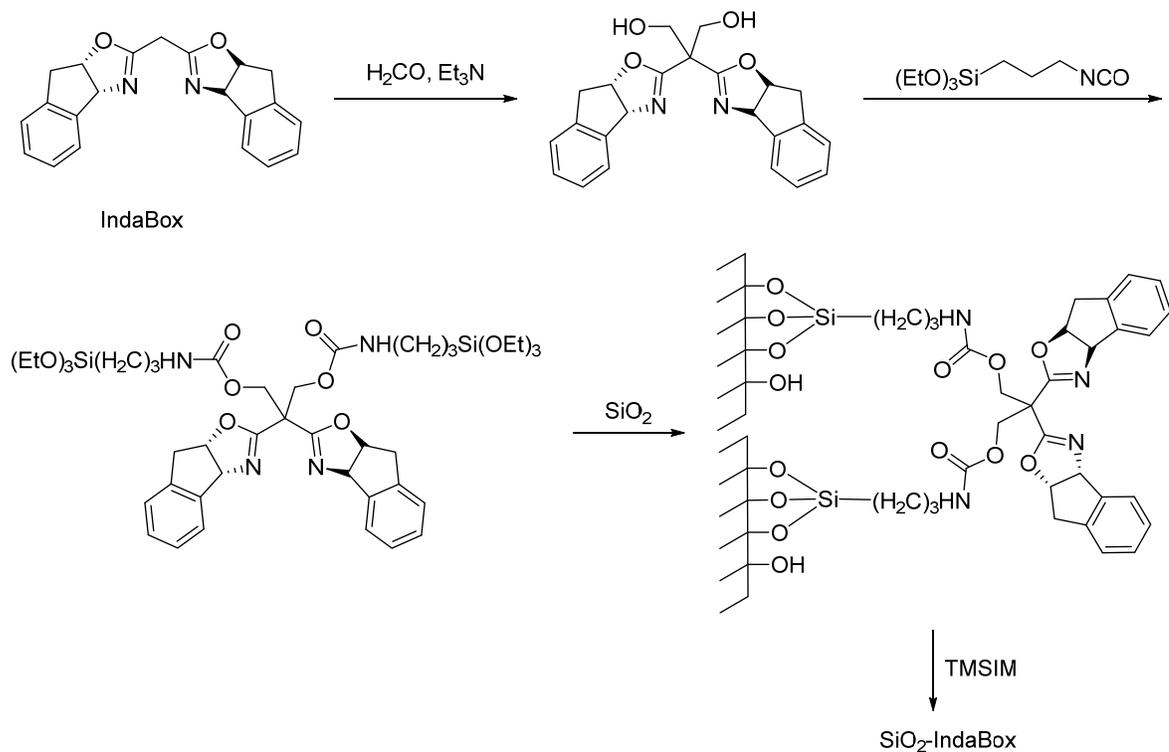


Схема 55. Иммобилизация IndaBOX на диоксид кремния.

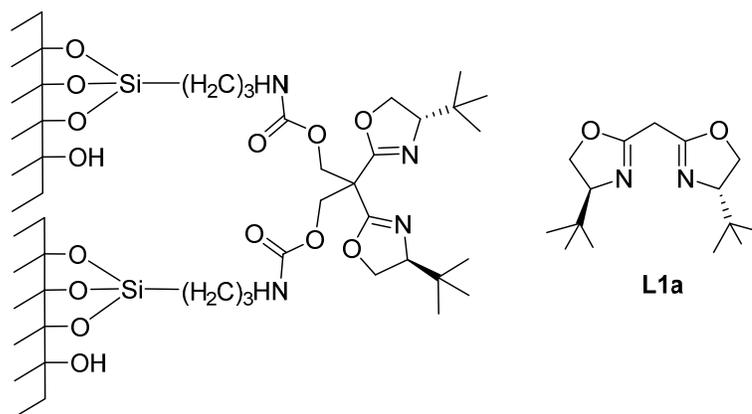


Рис. 14. Иммобилизованный **L1a** на диоксид кремния.

В работе [164] подобного типа катализатор IndaBOX-диоксид кремния был применён в реакции Дильса-Альдера. Иммобилизованный катализатор, полученный из функционализированного лиганда **L4a** и хлорпропил-модифицированного SBA-15, был использован в асимметрической реакции нитро-Манниха [165]. В работах [33] и [144]

предложена иммобилизация BOX-лигандов на меркаптопропилфункционализованном МСМ-41 и аморфном силикагеле, соответственно.

В работе [33] бис(оксазолиновые) лиганды иммобилизовали на силикагеле и МСМ-41 через длинный гибкий линкер, чтобы минимизировать пространственные ограничения, возникающие вследствие близости подложки (Схема 56). Применение подобного катализатора, который обладает высокой степенью конформационной свободы, в гидроксилкировании 1,3-диметоксибензола по Фриделю-Крафтсу привело к продуктам реакции с *ee* 92%, тогда как для гомогенного катализа в аналогичных условиях энантиоселективность составила только 72% *ee* [166].

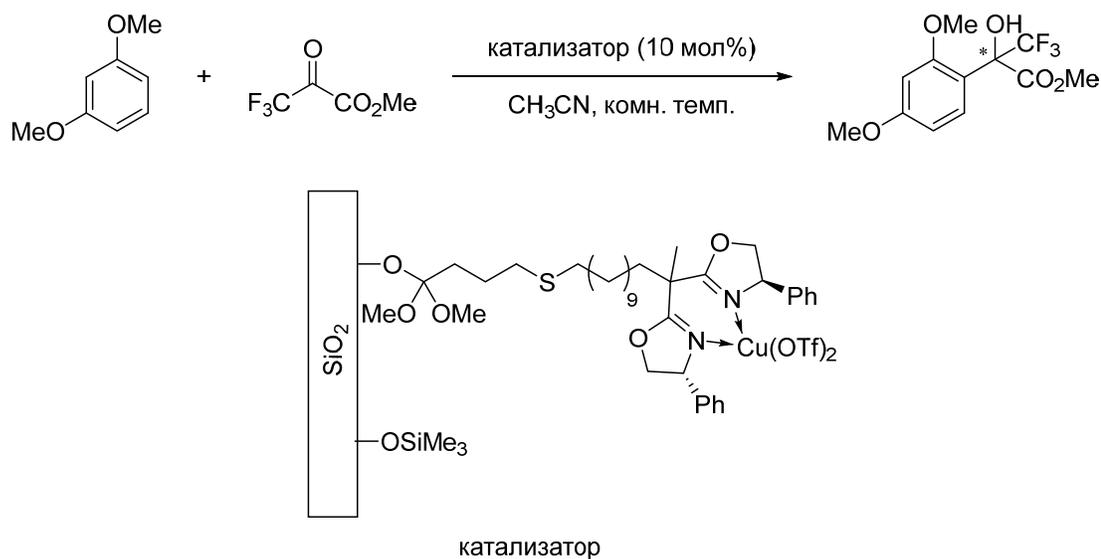


Схема 56. Реакция гидроксилкирования 1,3-диметоксибензола по Фриделю-Крафтсу, катализируемая комплексом PhBOX-Cu(II), иммобилизованным на диоксиде кремния.

В 2005 году был описан синтез хиральных диоксидов кремния (ORMOSILS) посредством иммобилизации хиральных бис(оксазолиновых) лигандов [167] (Схема 57). BOX-лиганд, модифицированный триэтоксисиланом, вводили в реакцию с Si(OEt)₄ в водно-этанольном растворе додециламина с целью получения равномерного распределения лиганда по поверхности, чтобы получаемый гибридный материал обладал изолированными каталитическими сайтами.

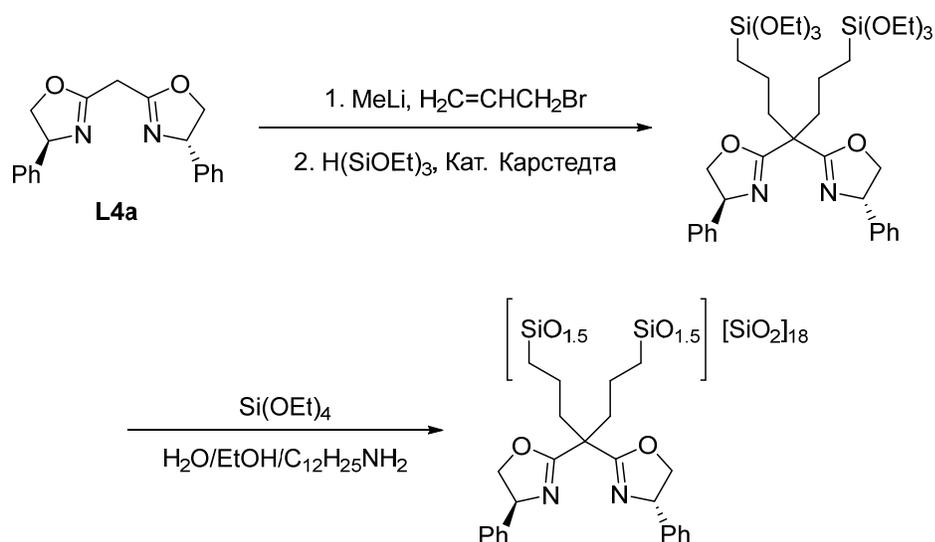
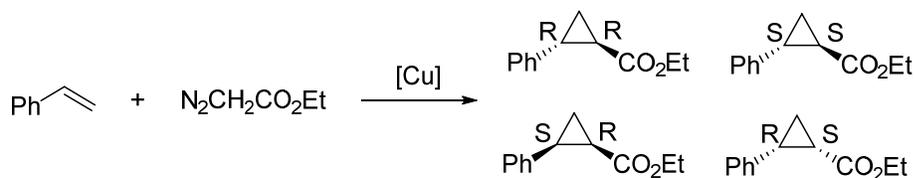


Схема 57. Синтез VOX-модифицированных неорганических гибридных материалов.

Таблица 2. Асимметрическое циклопропанирование, катализируемое комплексом CuOTf с бис(оксазолиновым) лигандом, иммобилизованным на диоксиде кремния (Таблица 1, оп. 5).

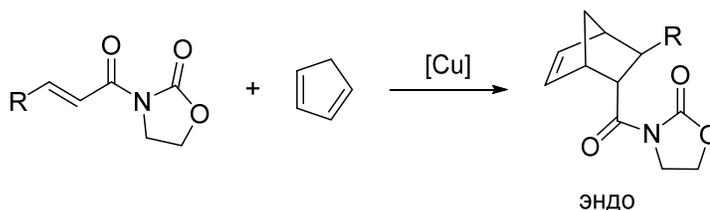


№	Цикл	Выход, %	<i>транс-/цис-</i>	<i>ee, %</i>	
				<i>транс-</i>	<i>цис-</i>
1	1	80	65/35	95	92
2	2	76	65/35	95	91
3	3	78	65/35	95	91
4	4	76	64/36	94	90
5	5	77	64/36	95	89

Иммобилизованные бис(оксазолиновые) лиганды были изучены в энантиоселективном циклопропанировании стирола этилдиазоацетатом (Таблица 2) [162]. Катализаторы были получены из иммобилизованного VOX-лиганда и CuOTf (Таблица 1, оп. 5). Для реакции циклопропанирования были достигнуты высокие выходы и энантиоселективность до 95% *ee* для *транс*-изомера и 92% *ee* для *цис*-изомера. После отделения фильтрованием катализаторы были повторно использованы от 2 до 5 раз. В случае катализаторов, приготовленных из хлорида

меди (II), наблюдалась потеря активности, тогда как для катализаторов, полученных из трифлата меди (I), наблюдалась незначительная деактивация без потери энантиоселективности [162].

Таблица 3. Реакция Дильса-Альдера циклопентадиена и 3-акрилоилоксазолидинонов, катализируемая комплексами Cu(II) с иммобилизованными на диоксиде кремния BOX-лигандами.



№	Катализатор	t (°C) ^a	Конв. %	эндо-продукт	
				%	ee (%)
1		-78	82	96	87
2		0 (1)	97	89	65
3	SiO ₂ -IndaBOX/Cu(OTf) ₂ ^b	0 (2)	53	90	73
4		0 (3)	65	88	69
5		0 (4)	19	89	17
6		0 (1)	96	86	70
7	SiO ₂ -	0 (2)	97	85	65
8	IndaBOX/Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O ^b	0 (3)	97	90	85
9		0 (4)	100	88	79
10	SiO ₂ -	-78	100	86	92
11	IndaBOX/Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	комн. темп.	100	86	81

^a В скобках указан номер цикла/

^b BOX-лиганд, иммобилизованный на поверхности кремнезёма с незащищёнными силанольными группами.

BOX-лиганды, иммобилизованные на подложку из диоксида кремния, применили в реакции Дильса-Альдера между циклопентадиеном и 3-акрилоилоксазолидиноном (Схема 55) [157] [164]. В случае использования Cu(OTf)₂ и лиганда IndaBOX, иммобилизованного на поверхность кремнезёма с незащищёнными силанольными группами (SiO₂-IndaBOX), конверсия составила 82%, а ee 87% для эндо-изомера при -78°C (Таблица 3). При увеличении температуры до 0°C конверсия достигла 97%, но энантиоселективность снизилась до 65% ee.

Это может указывать на конкуренцию в координации с $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ между силанольными группами подложки и лигандом. При рециклизации катализатора конверсия уменьшалась, а энантиоселективность в течение трёх циклов практически не изменялась, уменьшившись лишь в четвёртом. Использование $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве источника металла позволило получить немного более высокую энантиоселективность без потери активности и энантиоселективности при рециклизации катализатора. Для предотвращения образования комплексов между металлом и силанольными группами на поверхности кремнезёма, они были блокированы посредством обработки TMSiM, что позволило увеличить энантиоселективность реакции. При использовании в реакции Дильса-Альдера катализатора, иммобилизованного на диоксиде кремния посредством только одного заместителя при узловом атоме углерода бис(оксазолина) (Схема 56) [164], были получены продукты с более низкой энантиоселективностью, чем при использовании катализаторов, иммобилизованных посредством двух заместителей при узловом атоме. В работе [160] синтезировали Inda-BOX, иммобилизованный на мезопористую поверхность кремнезёма (MCF). Полученный катализатор также показал высокую активность и селективность в реакции Дильса-Альдера между циклопентадиеном и 3-акирилоилоксазолидиноном в трёх циклах.

2.2.2 Нековалентно иммобилизованные бис(оксазолиновые) комплексы

Иммобилизация хиральных комплексов металл-лиганд с использованием ионного обмена является привлекательной стратегией, так как не требует структурной модификации хирального лиганда [168, 169]. Это важная методология была применена и для иммобилизации комплексов хиральных бис(оксазолиновых) лигандов с металлами. Хиральные бис(оксазолиновые) комплексы меди иммобилизовали на цеолите Y через электростатические взаимодействия катионов меди с анионной подложкой. Применение этих катализаторов приводило к продуктам с высокими или большими по сравнению с использованием гомогенных катализаторов энантиомерными избытками в медь-катализируемых реакциях азиридинования стиролов (Схема 58, Схема 59) [170-173], реакции Дильса-Альдера, [174], а также карбонил- и иминоеновых реакциях [175]. ЭПР спектроскопические исследования показали, что бис(оксазолиновые) комплексы меди расположены в порах цеолита [173, 176].

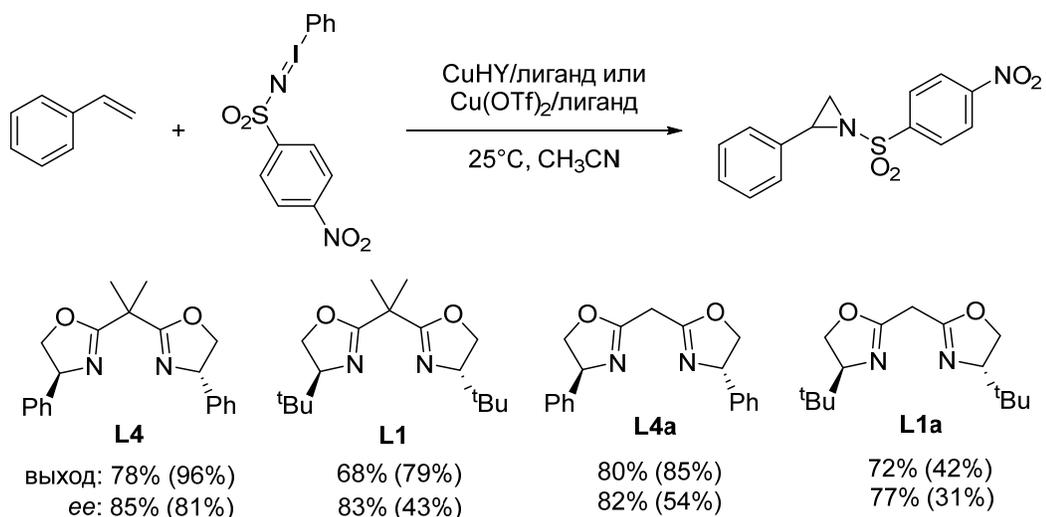
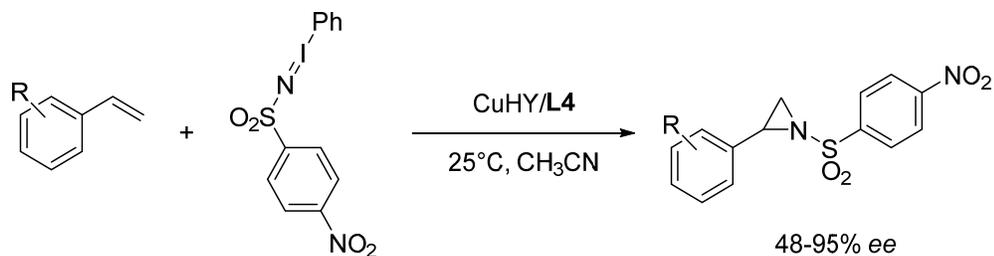


Схема 58. Реакция азиридирования стирола, катализируемая иммобилизованными на цеолит Y бис(оксазолиновыми) комплексами меди (II) (результаты, полученные с соответствующими гомогенными катализаторами, приведены в скобках).



R = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-OMe, 3-NO₂

Схема 59. Энантиоселективное азиридирование производных стирола с использованием иммобилизованного лиганда L4.

Сравнимые или более высокие энантиомерные избытки (72-99%), но со снижением выходов (Схема 60) были получены в карбонил- и имино-еновых реакциях с использованием гетерогенного катализатора по сравнению с гомогенно катализируемыми реакциями. Следует отметить, что в отличие от гомогенно катализируемой, гетерогенно катализируемая имино-еновая реакция протекает не только в случае иминов с электронно-дефицитными заместителями [177]. Кроме того, гетерогенный катализатор может быть выделен и повторно использован в четырёх циклах без потери активности и энантиоселективности.

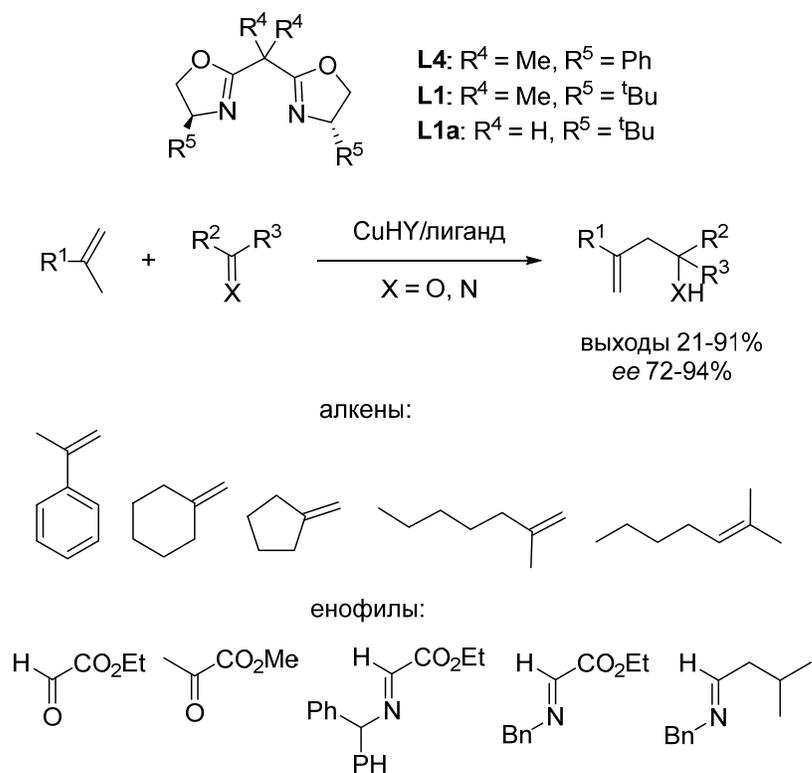


Схема 60. Карбонил- и имино-еновые реакции, катализируемые иммобилизованным комплексом CuHY/лиганд.

В работе [178] бис(оксазолиновый) лиганд IndaBOX был модифицирован путём введения в метиленовый мостик между двумя оксазолиновыми кольцами заместителя, содержащего антраценильный фрагмент. При добавлении к комплексу модифицированного лиганда с Cu(II) тринитрофлуоренона (электронно-дефицитной молекулы) был получен новый донорно-акцепторный комплекс (Схема 61, Рис. 15), который можно отделить после реакции путём осаждения добавлением определённого растворителя и последующим фильтрованием.

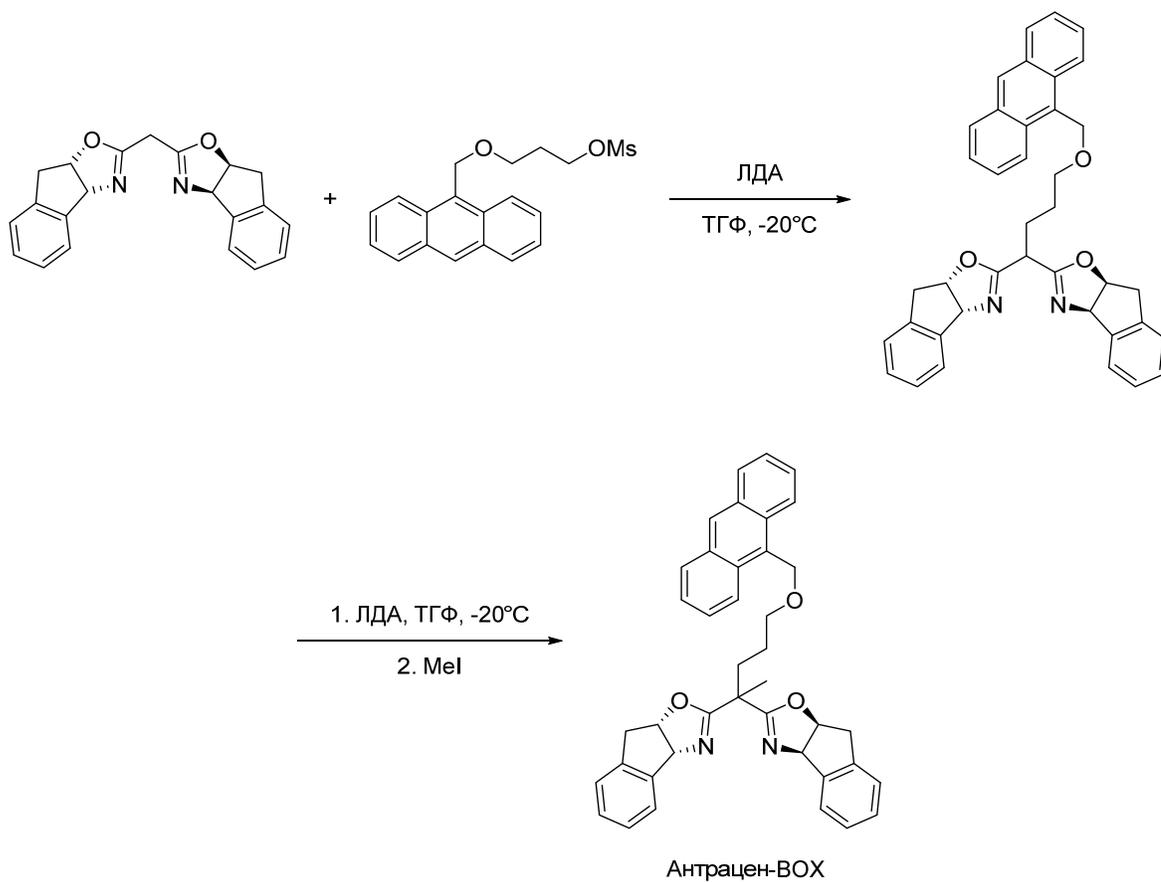


Схема 61. Синтез бис(оксазолинового) лиганда, функционализированного антраценом.

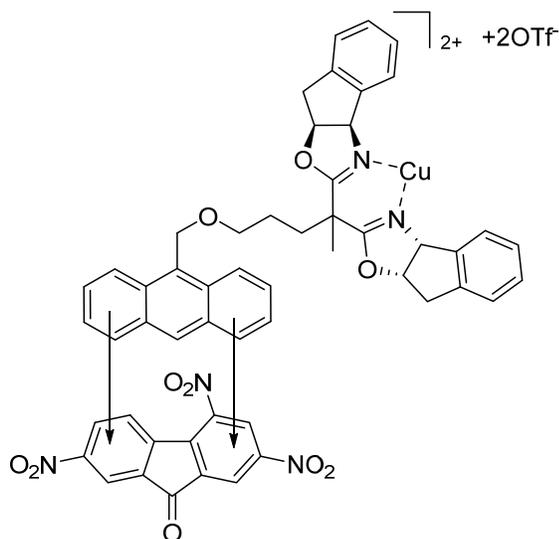


Рис. 15. Структура комплекса с переносом заряда.

После изучения способности комплекса $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ с ВОХ-лигандом, функционализированным антраценом, катализировать энантиоселективную реакцию Дильса-

Альдера между циклопентадиеном и 3-акрилоилоксазолидиноном, в тех же условиях был исследован комплекс с переносом заряда (КПЗ) (Схема 62) [178]. Для достижения полной конверсии в этом случае потребовалось увеличить время реакции с 20 до 44 ч, энантиоселективность при этом осталась на прежнем уровне. По окончании реакции (при -50°C) был добавлен пентан для высаживания комплекса с переносом заряда. После экстракции, промывки пентаном и сушки катализатора в тот же реакционный сосуд были добавлены субстраты и растворитель, и катализатор был использован повторно. На протяжении десяти циклов катализатор не терял своей активности и энантиоселективности, что подтверждает его высокую стабильность.

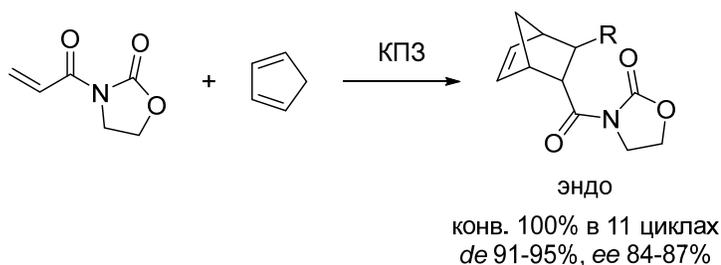


Схема 62. Реакция Дильса-Альдера между циклопентадиеном и 3-акрилоилоксазолидинон-2-оном, катализируемая комплексом с переносом заряда.

В работе [179] также использовали нековалентное связывание кислотной подложки (лапонита) с медным комплексом лиганда **L4** в реакции циклоприсоединения стирола к диазоацетатам.

Для приготовления катализаторов на основе бис(оксазолиновых) лигандов, которые легко отделить и рециклизовать, как было показано выше, используются несколько подходов. Тем не менее бис(оксазолиновые) комплексы, иммобилизованные на полистирол, являются наиболее эффективными, селективными и стабильными. В отличие от бис(оксазолиновых) комплексов, иммобилизованных на диоксид кремния, иммобилизация на полистирол позволяет повторно использовать получаемые катализаторы в нескольких циклах без снижения энантио- и диастереоселективности.

Таким образом, в настоящем обзоре сделана попытка обобщить известные данные об асимметрическом алкилировании индола и его производных субстратами, содержащими активированные C=C и C=O связи в условиях катализа хиральными комплексами металлов, в первую очередь, комплексами Cu(OTf)₂ с бис(оксазолинами) и другими оптически активными лигандами, а также перечислить известные методы иммобилизации бис(оксазолиновых) лигандов на различные типы подложек. Также приведены примеры использования в качестве

катализаторов кислот Брэнстеда – БИНОЛ-фосфорных кислот. Эта область органокатализа быстро развивается и широко применяется, но все ещё находятся малообъяснимые и плохо предсказуемые результаты, зависящие от множества факторов.

3. Обсуждение результатов

В процессе исследования асимметрической реакции Фриделя-Крафтса с использованием иммобилизованных рециклизуемых 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·Cu(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 Cu(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.

3.1 Получение лигандов

Пропаргилзамещённые бис(оксазолиновые) лиганды с фенильными, *изо*-пропильными и *трет*-бутильными заместителями синтезировали, исходя из диметил-2-(проп-2-инил)малоната **2** и доступных хиральных аминокислот - L-α-фенилглицина **3a** и L-валина **3b**, а также (*S*)-*трет*-лейцинола **5c** (Схема 63). Приведённая схема отражает модифицированный вариант методики [180].

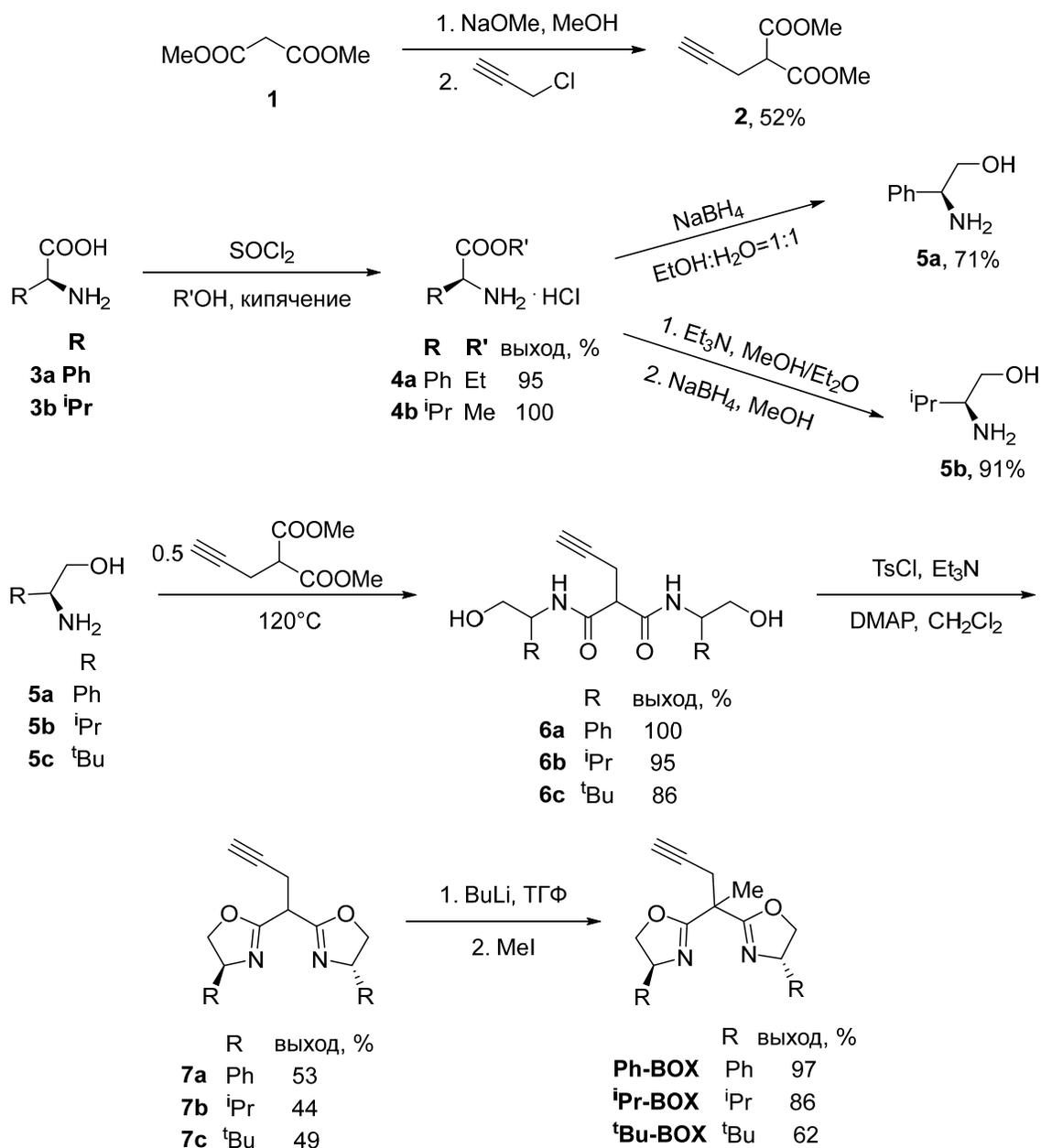


Схема 63. Получение пропаргилзамещённых бис(оксазолиновых) лигандов: (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-диил)бис(4-фенил-4,5-дигидрооксазола) **Ph-BOX**, (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-диил)бис(4-изопропил-4,5-дигидрооксазола) **iPr-BOX** и (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-диил)бис(4-(*трет*-бутил)-4,5-дигидрооксазола) **tBu-BOX**.

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 кипения моно- и дипропаргилзамещённых производных потребовалась

тщательная очистка целевого продукта посредством медленной перегонки, в результате чего соединение **2** было выделено с выходом 52% (Схема 63).

Синтез аминспиртов **5a,b** из соответствующих аминокислот **3a,b** проводили через стадию получения гидрохлоридов эфиров **4a,b** с последующим восстановлением NaBH_4 и гидролизом (Схема 63). Из (*S*)-2-амино-2-фенилуксусной кислоты **3a** был получен гидрохлорид этилового эфира **4a**, а из L-валина **3b** – гидрохлорид метилового эфира **4b** путём добавления SOCl_2 к суспензии кислоты в соответствующем спирте и последующим кипячением образовавшейся смеси. Гидрохлорид этил-(*S*)-2-амино-2-фенилацетата **4a** был непосредственно восстановлен в (*S*)-2-амино-2-фенилэтанол **5a** кипячением с NaBH_4 в 50% водном этаноле с выходом 71%. Прямое восстановление гидрохлорида метил-L-валината **4b** до (*S*)-2-амино-3-метилбутан-1-ола **5b** происходит с невысоким выходом (39%). В связи с этим аминспирт **5b** из гидрохлорида метил-L-валината **4b** 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 **5b**. В отличие от непосредственного восстановления гидрохлорида эфира до спирта двухстадийный способ позволяет получить более высокий выход (91%) и использовать меньшее количество NaBH_4 (Схема 63).

Далее нагреванием расплава смеси соответствующего аминспирта **5a-c** и диметилпропаргилмалоната **2** до 120°C были получены дигидроксидамины **6a-c** (Схема 63). После завершения реакции продукты выделяли из реакционной смеси высаживанием гептаном. Реакция диметилпропаргилмалоната **2** с *трет*-лейцинолом **5c** протекает с более низким выходом (86%), чем с L-валинолом **5b** (95%) и (*S*)-2-амино-2-фенилэтанолом **5a** (100%), что, скорее всего, обусловлено стерическими препятствиями и возможными потерями при выделении продукта высаживанием гептаном ввиду его большей растворимости из-за наличия двух липофильных *трет*-бутильных групп.

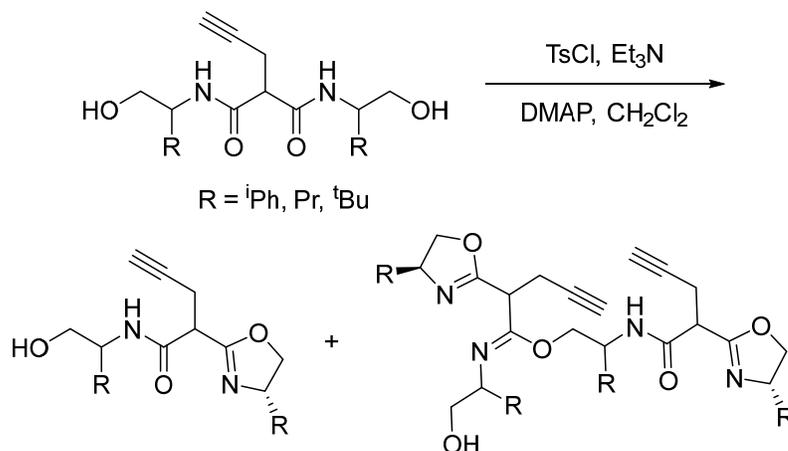


Схема 64. Предполагаемые побочные процессы при протекании реакции циклизации дигидроксидаминов **6a-c**.

Путём обработки дигидроксидаминов **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 (Схема 64). Образование бис(оксазолиновых) лигандов **7a-c** протекает в две стадии. Сначала дигидроксидамины 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. Литирование полученных таким образом бис(оксазолиновых) лигандов **7a-c** в ТГФ и последующая реакция с тремя эквивалентами MeI позволили получить требуемые соединения **R-BOX** (R = Ph, ⁱPr, ^tBu), представляющие собой бесцветные или жёлтые вязкие жидкости, с выходами до 97% (Схема 63).

3.2 Получение полимерных подложек

Для иммобилизации полученных пропаргилзамещённых бис(оксазолиновых) лигандов требовались 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-дизамещённые циклооктены **14** (Схема 65). На первой стадии было проведено эпоксирирование 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 [181] позволило уменьшить побочное образование продукта эпексидирования 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 колоночной хроматографией.

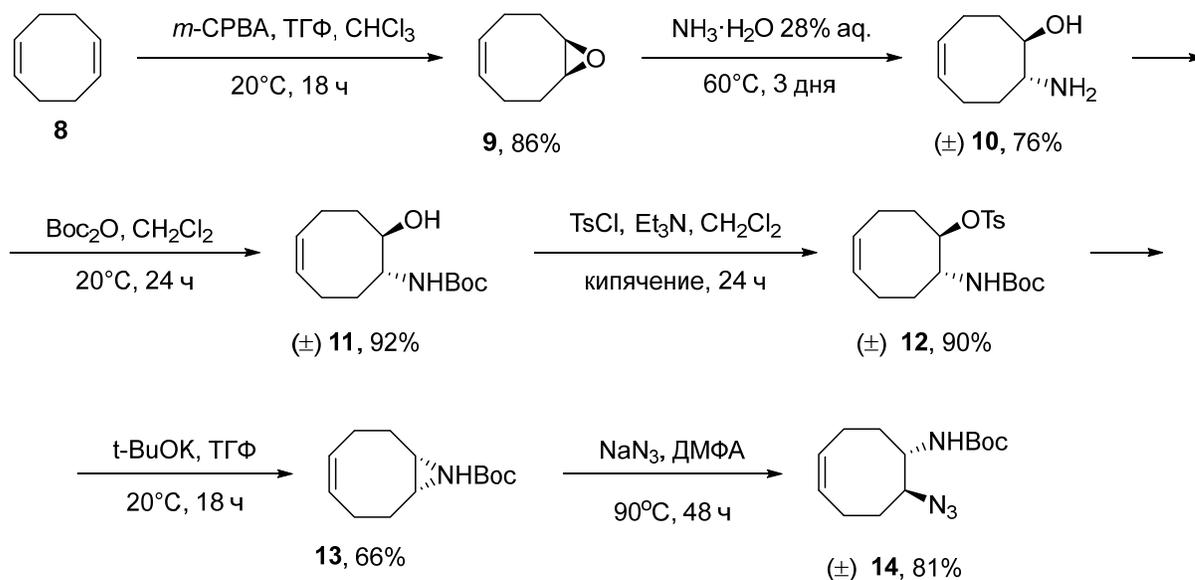


Схема 65. Получение мономеров на основе циклооктена.

Для раскрытия эпоксидного цикла соединение **9** нагревали при 60°C в течение 3 суток в 28% водном растворе аммиака (Схема 65). Нуклеофильная атака NH₃ (S_N2-реакция) позволяет получить с 76% выходом аминспирт **10** с *транс*-конфигурацией гидроксид- и аминогрупп. Далее для аминогруппы была использована Boc-защита, и получено соединение **11** с выходом 92%. Кипячение последнего в течение 24 ч с TsCl и Et₃N в CH₂Cl₂ привело с 90% выходом к продукту **12** (Схема 65), 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 азиридина **13**. Раскрытие азиридинового цикла азидом натрия проводили при нагревании реакционной смеси при 90°C в ДМФА в течение 48 ч, в результате чего с 81% выходом был выделен продукт **14**, содержащий азидо- и защищённую аминогруппы в *транс*-конфигурации (Схема 65).

Производные циклооктена - (*Z*)-8-((*трет*-бутоксикарбонил)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 (Таблица 4) (Схема 66). На основе этой реакции была разработана общая стратегия получения функционализированных олиго(циклооктенов).

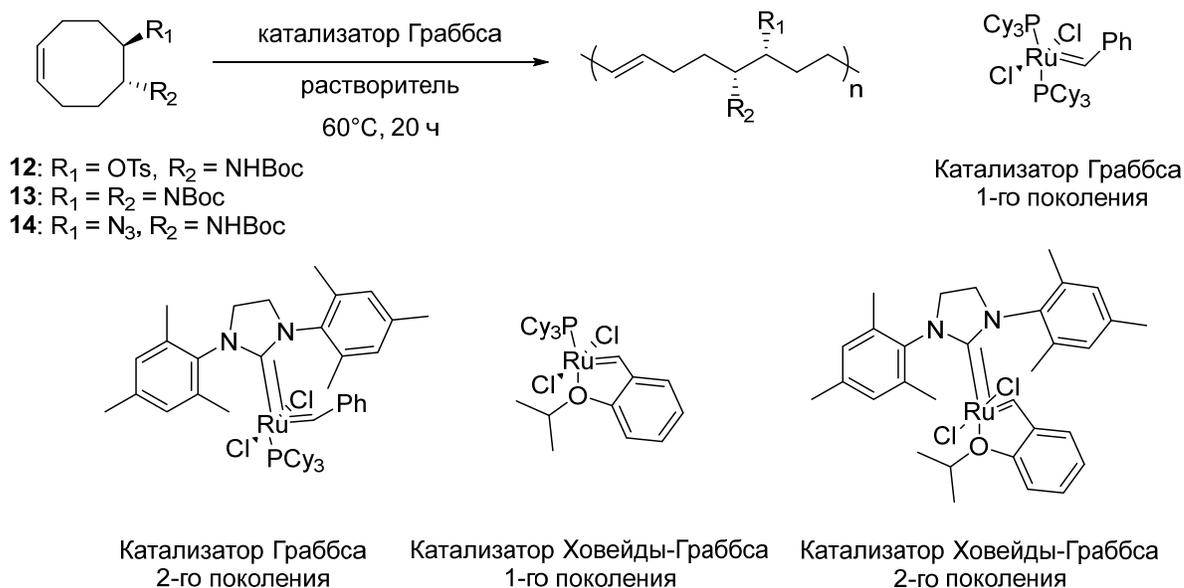


Схема 66. Проведение реакции полимеризации производных циклооктена.

Для полимеризации были применены катализаторы Граббса и Ховейды-Граббса 1-го и 2-го поколений. В качестве растворителей использовали ДМФА, CH₂Cl₂ и толуол. Реакции проводили при 60°C в закрытых сосудах в атмосфере аргона (Схема 66). Полимеризация мономеров (*Z*)-8-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклоокт-4-ен-1-ил-4-метилбензосульфата **12** (Таблица 4) и *трет*-бутил-(*Z*)-9-азабицикло[6.1.0]нон-4-ен-9-карбоксилата **13** приводила к полимерам с низкими молекулярными массами (до 1500 Да для **13**) и низкими выходами. Полимеризацией мономера *трет*-бутил-(*Z*)-(8-азидоциклоокт-4-ен-1-ил)карбамата **14** удалось с количественным выходом получить нерастворимый полимер с высокой молекулярной массой. (Схема 66).

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) [182-184]. 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 67). Реакцию с NaN_3 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.

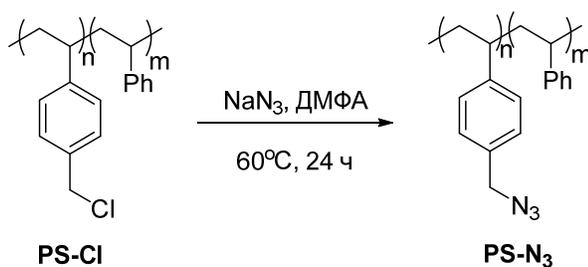


Схема 67. Получение поли-4-азидометилстирола **PS-N₃**.

В качестве другого типа подложки, содержащей азидогруппы, был выбран разветвлённый сополимер дивинилбензола, 4-азидометилстирола и полиэтиленгликоля (**PEG-Latex**) (Схема 68). Сначала сополимеризацией 4-азидометилстирола и 10 мол% дивинилбензола был получен разветвлённый сополимер (**Latex**). Далее с помощью «click»-реакции сополимера **Latex** с полиэтиленгликолем, содержащим концевую пропаргильную группу, был получен PEG-модифицированный латекс **PEG-Latex** (Схема 68). 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 VOX -лигандами.

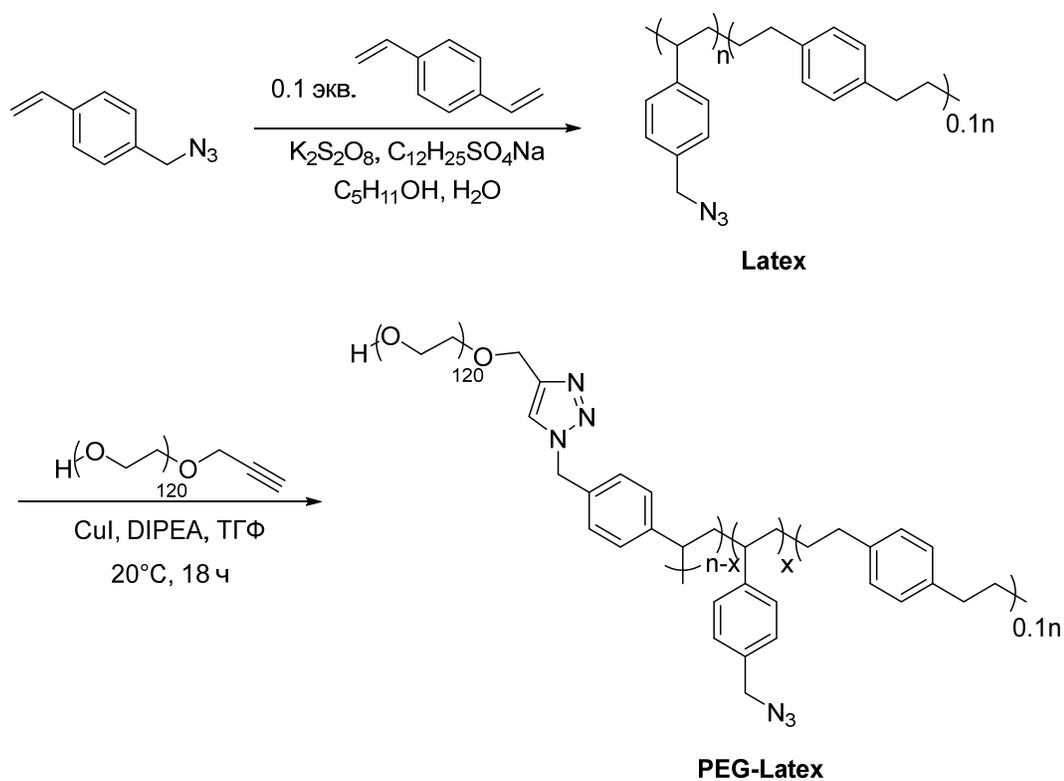


Схема 68. Получение полимера **PEG-Latex**.

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** ($n = 3, 5$) [39], содержащие в качестве гидрофильной части фрагмент полиэтиленгликоля, а в качестве гидрофобной – тример или пентамер 4-азидометилстирола (Схема 69).

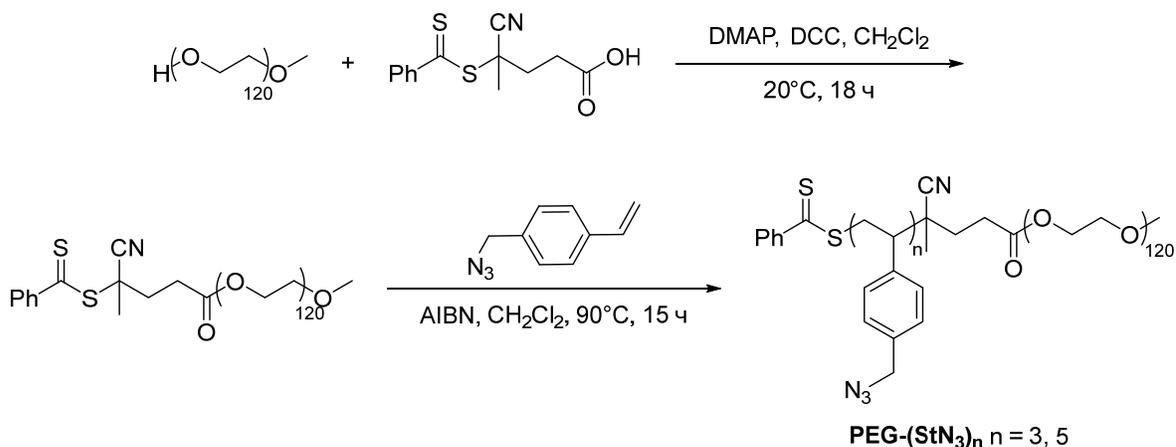


Схема 69. Получение водорастворимого полимера **PEG-(StN₃)_n**.

Таким образом, было получено три типа полимерных подложек, подходящих для иммобилизации лигандов: нерастворимый поли-4-азидометилстирол (**PS-N₃**), растворимый в органических растворителях PEG-модифицированный латекс (**PEG-Latex**) и мицеллообразующие сополимеры **PEG-(StN₃)_n** ($n = 3, 5$).

3.3 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-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам («click»-реакция) [185]. «Click»-реакция является хорошо изученным, простым и эффективным способом для ковалентного связывания катализаторов, в том числе Cu(II)-BOX комплексов [16] и Cu(II)-AzaBOX комплексов [186, 187], 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 **Bn-ⁱPr-BOX**, используя реакцию алкинилзамещённых BOX-лигандов Ph-BOX и ⁱPr-BOX [180] с бензилазидом в присутствии каталитической системы Cu(OAc)₂/NaAsc/ТТТА (ТТТА – трис[(1-*трет*-бутил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин [188]) (Схема 70). Применение лиганда ТТТА позволяет избежать координации Cu(I) с BOX-лигандами. Взаимодействием **Bn-Ph-BOX** и **Bn-ⁱPr-BOX** с Cu(OTf)₂ были получены комплексы **Bn-Ph-BOX·Cu(OTf)₂** и **Bn-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**, которые использовались без выделения в качестве катализаторов для оптимизации условий

алкилирования по Фриделю-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-лиганда (Схема 63) провести «click»-реакцию не удаётся.

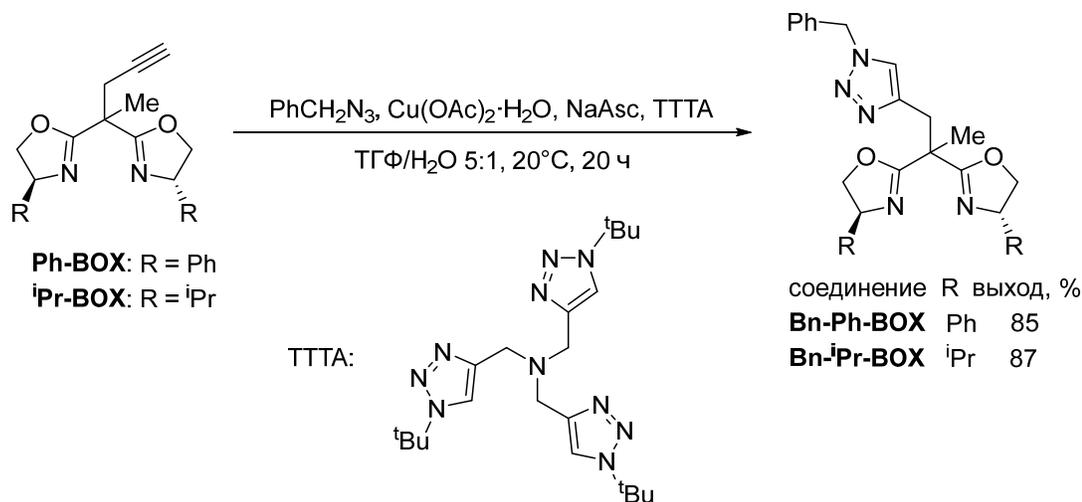


Схема 70. Получение (4*S*,4'*S*)-2,2'-(1-(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2,2-диил)бис(4-фенил-4,5-дигидрооксазола) (**Bn-Ph-BOX**) и (4*S*,4'*S*)-2,2'-(4-(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2,2-диил)бис(4-изопропил-4,5-дигидрооксазола) (**Bn-iPr-BOX**).

Иммобилизация полученных пропаргилзамещённых 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 71). 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 нем 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 (Рис. 16, 17). Для полученных таким образом иммобилизованных лигандов **PS-R-BOX** (R = Ph, iPr, tBu) был проведён элементный анализ, позволивший установить содержание BOX-лигандов в полимере.

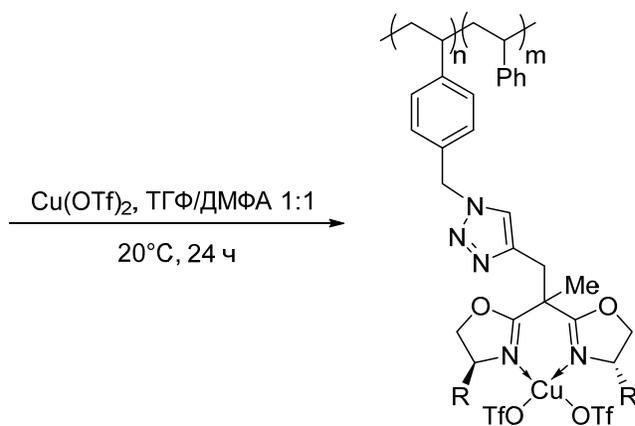
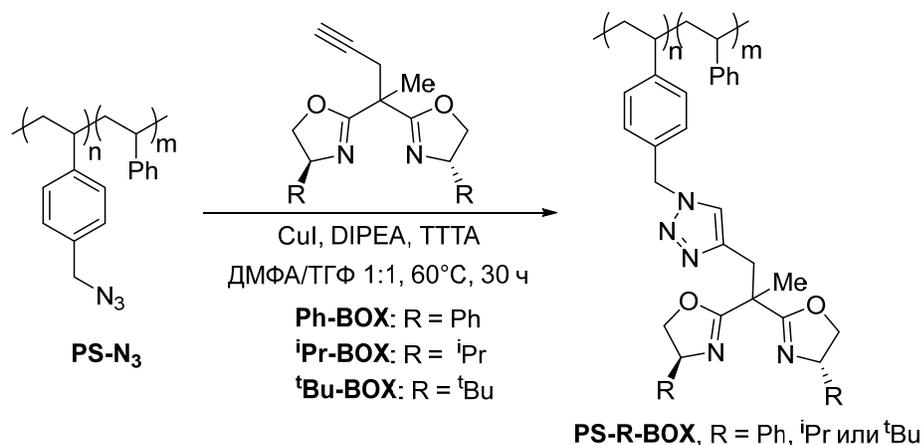


Схема 71. Получение комплексов **PS-R-BOX·Cu(OTf)₂** (R = Ph, *i*Pr или ^tBu).

Далее к иммобилизованным лигандам **PS-R-BOX** в эквимольном количестве добавляли Cu(OTf)_2 в смеси ДМФА/ТГФ 1:1 (Схема 71). В результате были получены соответствующие комплексы **PS-R-BOX·Cu(OTf)₂** (R = Ph, *i*Pr, ^tBu) 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 *i*Pr, тогда как для R = ^tBu был получен комплекс **PS-^tBu-BOX·Cu(OTf)₂** с соотношением лиганд/Cu 1:0.3. Увеличение температуры реакции при получении комплекса **PS-^tBu-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 ^tBu групп лиганда, пришитого к полимеру, что затрудняет образование комплекса. Было установлено, что полученные полимерные комплексы **PS-R-BOX·Cu(OTf)₂** (R = Ph, *i*Pr, ^tBu) устойчивы на воздухе и могут храниться без особых предосторожностей.

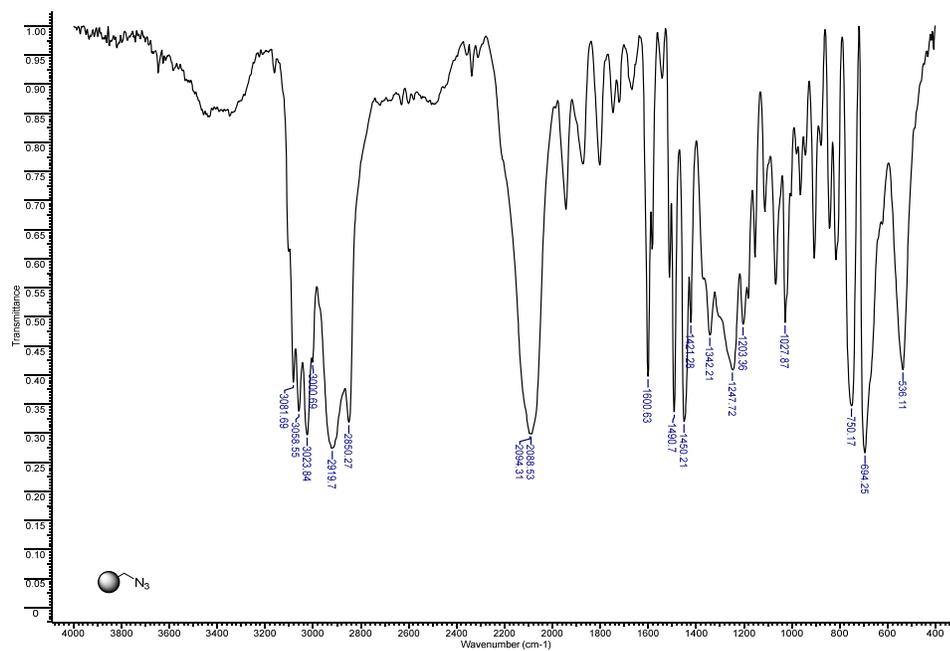


Рис. 16. ИК-спектр поли-4-азидометилстирола PS-N₃

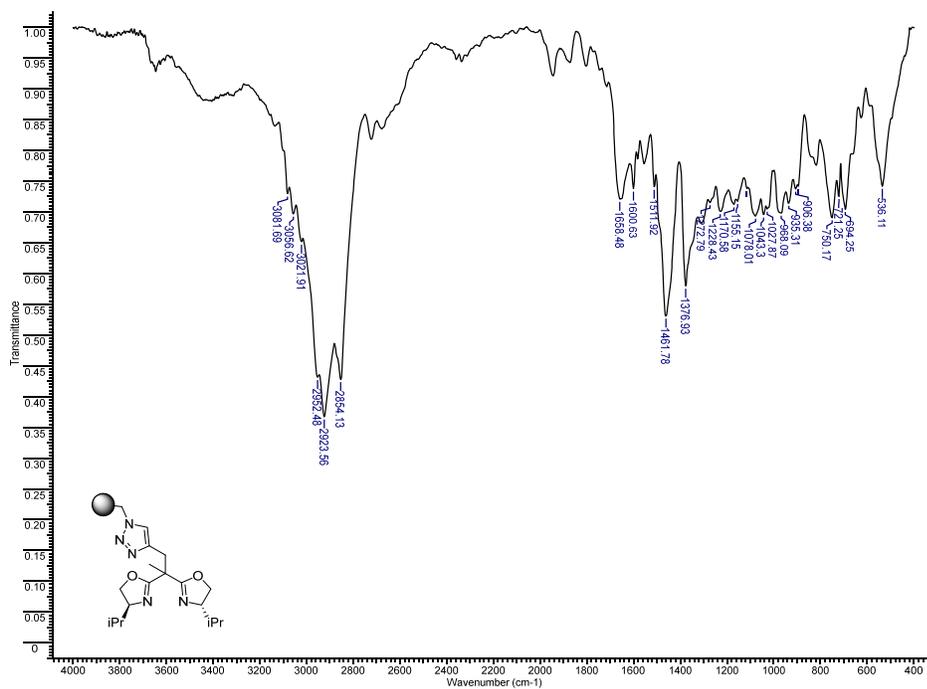


Рис. 17. ИК-спектр (4*S*,4'*S*)-2,2'-*(*пент-4-ин-2,2'-диил)*бис*(4-изопропил-4,5-дигидрооксазолин)метилполистирола (PS-*i*Pr-BOX).

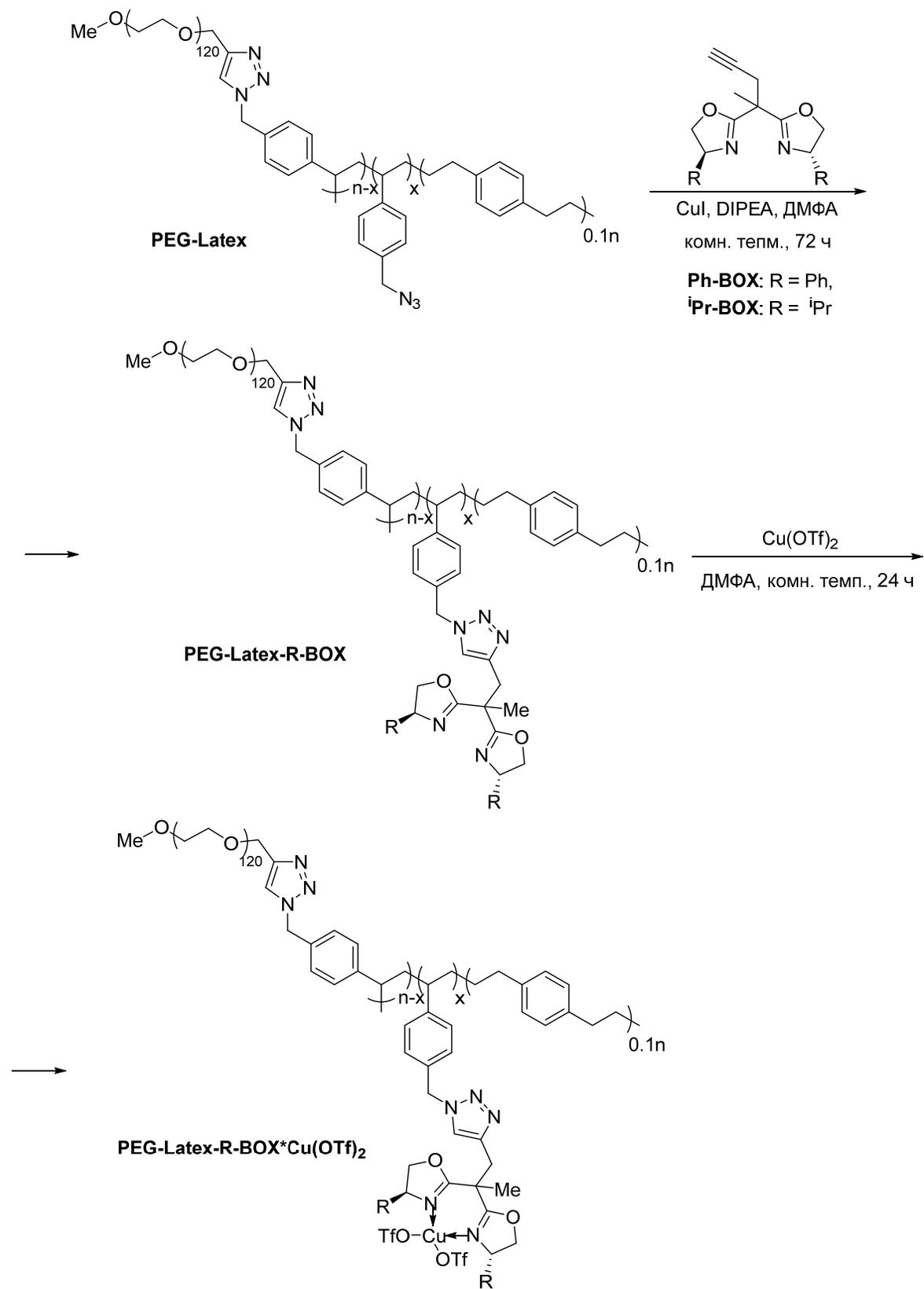


Схема 72. Получение комплексов **PEG-Latex-R-BOX·Cu(OTf)₂** (R = Ph, ⁱPr).

По аналогичной методике была проведена иммобилизация лигандов, содержащих Ph и ⁱPr группы, на **PEG-Latex** (Схема 72) и мицеллообразующий сополимер **PEG-(StN₃)₅** [39] (Схема 73). Контроль за реакцией осуществлялся по исчезновению полосы поглощения азидогруппы (2094 см⁻¹) в ИК-спектрах (Рис. 18-20). Полоса поглощения 2900 см⁻¹ относится к полиэтиленгликольному фрагменту. Реакцией 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 72). Комплексы **PEG-(StN₃)₅-R-BOX** (R = Ph, ⁱPr) с Cu(OTf)₂ получали *in situ* непосредственно перед реакцией [39].

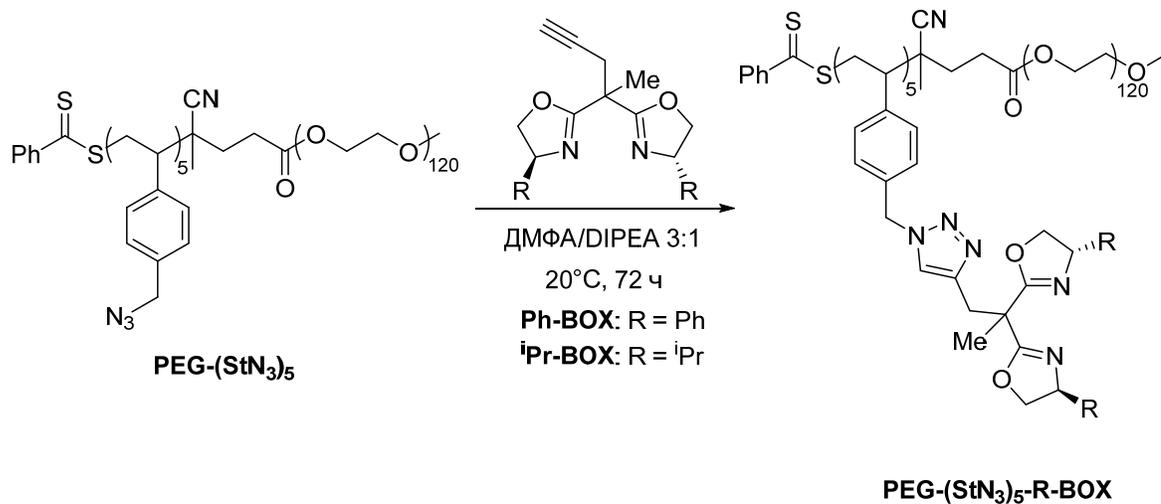


Схема 73. Получение иммобилизованных лигандов **PEG-(StN₃)₅-R-BOX**, где R = Ph, ⁱPr.

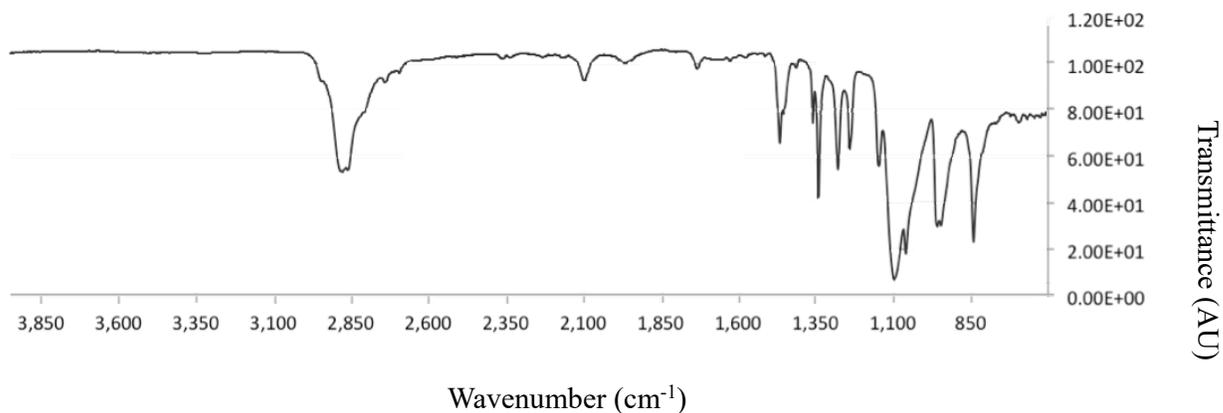


Рис. 18. ИК-спектр полимера **PEG-(StN₃)₅**

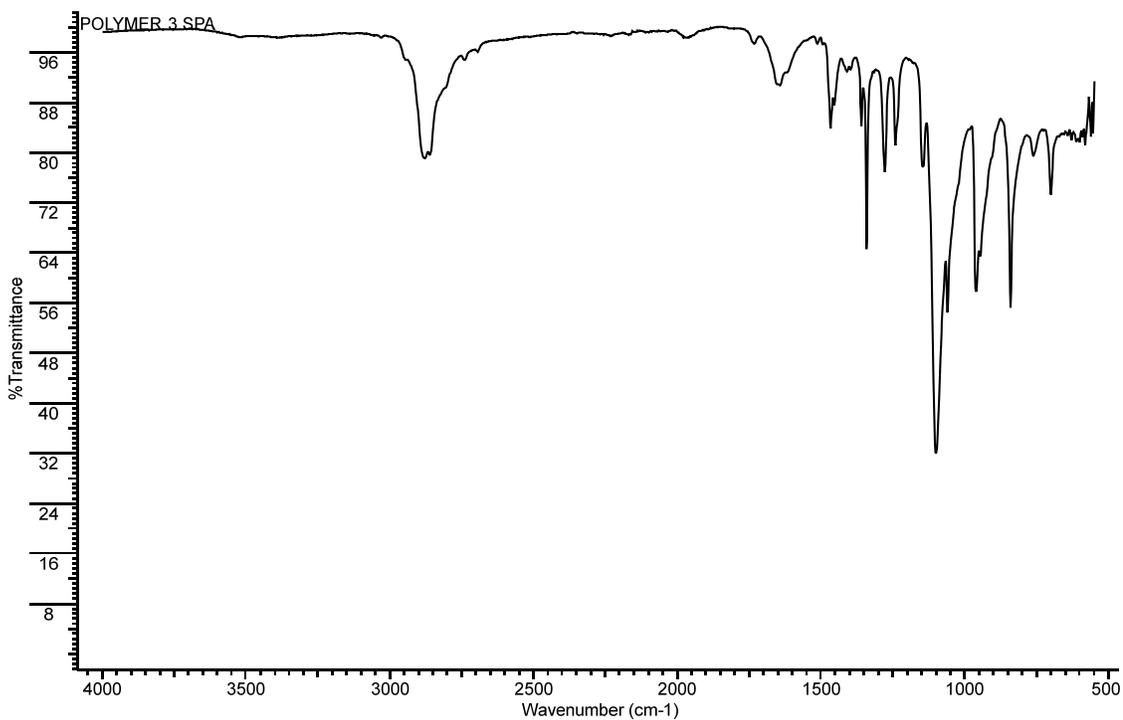


Рис. 19. ИК-спектр иммобилизованного лиганда **PEG-(StN₃)₅-Ph-BOX**.

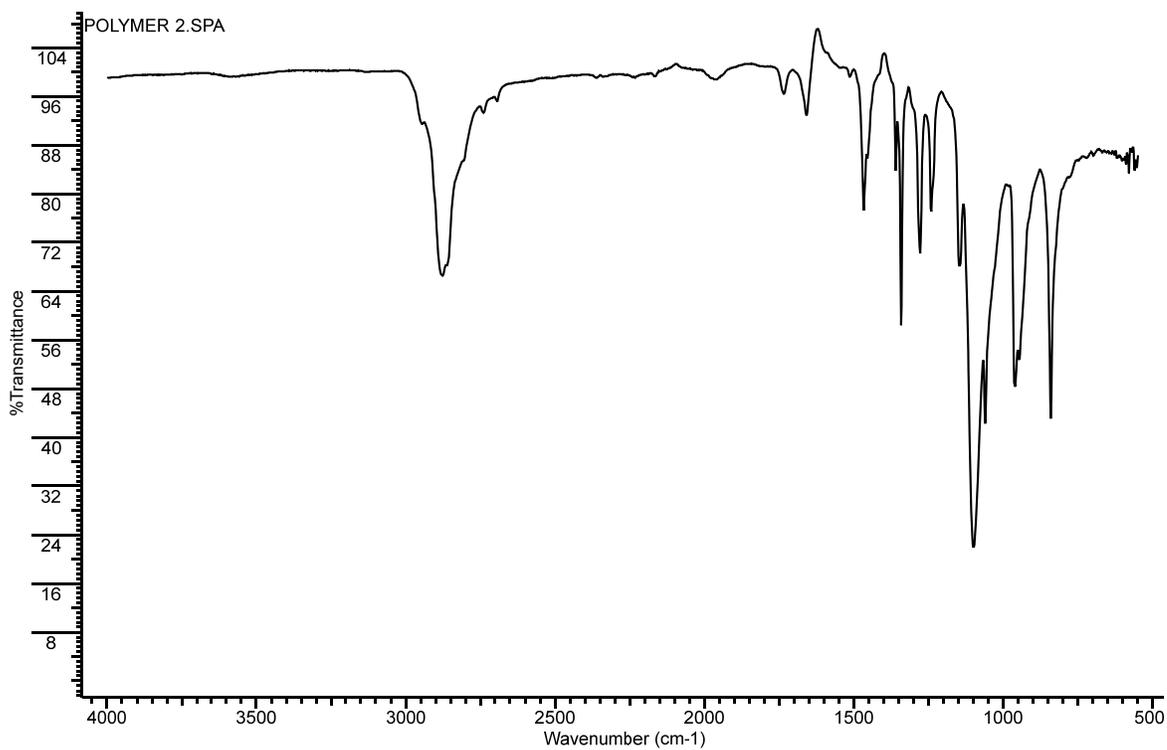


Рис. 20. ИК-спектр иммобилизованного лиганда **PEG-(StN₃)₅-iPr-BOX**.

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

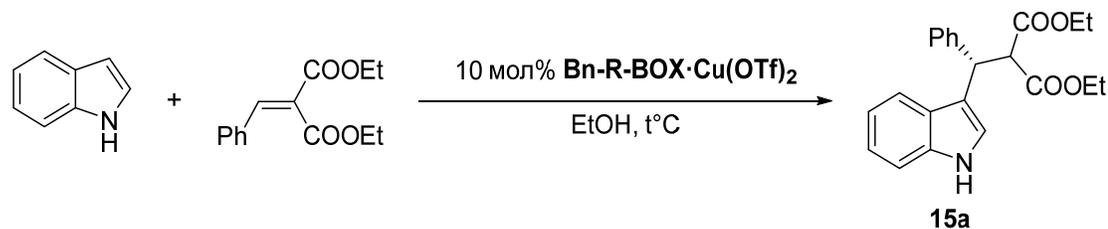
PEG-(StN₃)₅-R-BOX (R = Ph, ⁱPr), которые в дальнейшем были исследованы в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса на примере присоединения индола к различным акцепторам Михаэля.

3.4 Присоединение индолов к бензилиденмалонатам

Для выяснения каталитической активности катализаторов на основе полученных иммобилизованных лигандов и сравнения их с неиммобилизованными аналогами была исследована хорошо изученная в гомогенном варианте реакция индолов с бензилиденмалонатами [111, 189-194].

Оптическая чистота продуктов асимметрического алкилирования индолов по Фриделю Крафтсу зависит от многих факторов: природы реагентов и катализатора, концентрации катализатора, соотношения металл/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 [194-196].

Таблица 5. Реакция индола с диэтилбензилиденмалонатом, катализируемая **Bn-R-BOX·Cu(OTf)₂**.^a



№	R	Температура, °C	Время, ч	Выход, %	ee, % ^b
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) ^c

^a Условия реакции: 1.2 ммоль индола, 1 ммоль диэтилбензилиденмалоната, 10 мол% катализатора, EtOH (4 мл).

^b Определено методом хиральной ВЭЖХ.

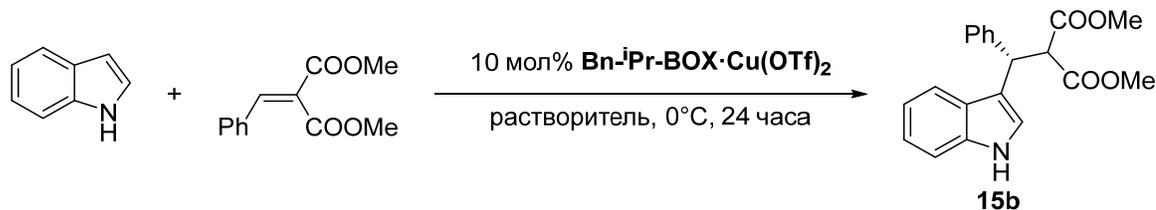
^c После перекристаллизации.

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 70). 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 5, 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).

При замене диэтилбензилиденмалоната на диметилбензилиденмалонат произошло небольшое уменьшение энантиоселективности реакции (Таблица 6, оп. 1), а применение в качестве растворителя изобутанола вместо этанола привело к незначительному снижению как выхода, так и энантиомерного избытка (оп. 2).

Таблица 6. Реакция индола с диметилбензилиденмалонатом, катализируемая комплексом **Bn-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**.^a



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

^a Условия реакции: 1.2 ммоль индола, 1 ммоль диэтилбензилиденмалоната, 10 мол% катализатора **Bn-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**, EtOH или ⁱBuOH (4 мл).

^b Определено методом хиральной ВЭЖХ.

Высокая энантиоселективность исследуемых реакций позволяет предположить, что триазольный линкер, 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 [35, 197, 198].

Далее в реакциях индола с диэтилбензилиденмалонатом в найденных оптимальных условиях (этиловый спирт, 0°C) в качестве катализаторов были использованы комплексы иммобилизованных бис(оксазолиновых) лигандов **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**, **PEG-Latex-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** и **PEG-(StN₃)₅-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**. Для **PEG-(StN₃)₅-ⁱPr-BOX** комплекс с Cu(OTf)₂ получали непосредственно перед реакцией.

Попытки применить катализатор **PEG-(StN₃)₅-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** в воде, EtOH и в смеси EtOH-ТГФ (1:1) оказались неуспешными (Таблица 7, оп. 1-3), что, по-видимому, обусловлено связыванием меди входящей в состав полимера серой. При использовании в качестве катализатора комплекса **PEG-Latex-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** в этаноле при -30°C энантиомерный избыток понизился до 64% по сравнению с **Vn-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**, выход при этом остался на прежнем уровне и составил 86% (оп. 4). При проведении реакции в условиях катализа комплексом **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** в чистом этиловом спирте выход продукта несколько уменьшился по сравнению с катализом **Vn-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** (Таблица 5, оп. 4) и составил 74%, при этом энантиоселективность реакции снизилась незначительно и составила 87% (Таблица 7, оп. 5). Таким образом, катализатор **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** оказался предпочтительнее **PEG-Latex-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**, так как энантиоселективность реакции при его использовании была выше.

В одних и тех же условиях реакция, катализируемая комплексом **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** (Таблица 7, оп. 5), протекала, как и следовало ожидать, гораздо медленнее, чем при гомогенном катализе комплексом **Vn-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** (Таблица 5, 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 рециклизуемость 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 7. Реакция индола и диэтилбензилиденмалоната с использованием иммобилизованных лигандов.^a

№	Катализатор	Растворитель	Температура, °С	Время, суток	Выход, %	<i>ee</i> , % ^b
1	PEG-(StN ₃) ₅ - ⁱ Pr- BOX·Cu(OTf) ₂	H ₂ O	20	7	0	-
2	PEG-(StN ₃) ₅ - ⁱ Pr- BOX·Cu(OTf) ₂	EtOH	20	7	0	-
3	PEG-(StN ₃) ₅ - ⁱ Pr- BOX·Cu(OTf) ₂	EtOH-ТГФ (1:1)	0	7	0	-
4	PEG-Latex- ⁱ Pr- BOX·Cu(OTf) ₂	EtOH	-30	14	86	64
5	PS- ⁱ Pr-BOX·Cu(OTf) ₂	EtOH	0	7	74	87

^a Условия реакции: 2 ммоль индола, 1 ммоль арилиденмалоната, 10 мол% катализатора.

^b Определено методом хиральной ВЭЖХ.

Далее эффективность показавшего наилучшие результаты среди полученных иммобилизованных катализаторов комплекса **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** была изучена при проведении исследуемой реакции в различных растворителях при -30°C: ацетоне (Таблица 8, оп. 1), EtOAc (оп. 2), толуоле (оп. 3), ацетонитриле (оп. 4), CH₂Cl₂ (оп. 5) и в смеси EtOH/ТГФ 1:1 (оп. 6). Практически во всех растворителях, кроме толуола, энантиоселективность оказалась высокой (82-93% *ee*), а в CH₂Cl₂ и смеси EtOH/ТГФ были получены также высокие выходы (оп. 5, 6). Энантиомерный избыток продукта, выделенного из реакции в EtOH/ТГФ 1:1, после перекристаллизации составил >99%. (оп. 6). Почти идентичная энантиоселективность, наблюдаемая при протекании реакций в различных растворителях, говорит о стабильности и единообразии 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.

Таблица 8. Реакция индола и диэтилбензилиденмалоната с использованием комплекса **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** в качестве катализатора.^a

№	Растворитель	Выход, % ^b	ee, % ^c
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-ТГФ (1:1)	83	92 (>99) ^d

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

^b Выход в скобках рассчитан на прореагировавший диэтилбензилиденмалонат.

^c Определено методом хиральной ВЭЖХ.

^d После перекристаллизации.

В отличие от гомогенного варианта исследуемой реакции, протекающей в условиях катализа комплексом ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂ [75, 199], в нашем случае конфигурация продукта не изменилась при переходе от EtOH к CH₂Cl₂. Более того, при проведении реакции в присутствии иммобилизованного комплекса **PS-ⁱPr-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.

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

Поскольку в реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом среди синтезированных иммобилизованных катализаторов лучший результат показал гетерогенный катализатор **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**, далее именно он был исследован в других реакциях. Комплекс **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** легко отделялся фильтрованием и после промывки ТГФ и высушивания был

использован в 5 последовательных циклах (Таблица 9). Снижение выхода наблюдалось только при первой рециклизации, что может быть обусловлено вымыванием слабо связанных активных каталитических 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 9. Рециклизация катализатора **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** в реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом.^a

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

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

^b Определено методом хиральной ВЭЖХ.

^c После перекристаллизации из этанола.

Как уже отмечалось, однократная перекристаллизация из этанола позволяет увеличить энантиомерный избыток продукта реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом с 92% до >99%. Пик минорного продукта на хроматограмме (ВЭЖХ на колонках с хиральным носителем) при этом исчезает (Рис. 21-23). Таким образом, после одной перекристаллизации можно получить оптически чистое соединение.

В реакции, катализируемой комплексом **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**, в отличие от рассмотренной выше гомогенной реакции (Таблица 8, оп. 4; Таблица 6, оп. 1), чрезвычайно большое влияние оказывает природа сложноэфирной группы. Введение карбоксиметильной группы вместо карбоксиэтильной привело к резкому падению выхода (с 83% до 58%) и энантиоселективности (с 92% *ee* до 38% *ee*) (Таблица 10, оп. 1 и 3). Вероятно, это связано с меньшим размером карбоксиметильной группы, что уменьшает стереоселективность реакции и приводит к более прочному связыванию катализатора с продуктом реакции, в результате чего выход последнего снижается.

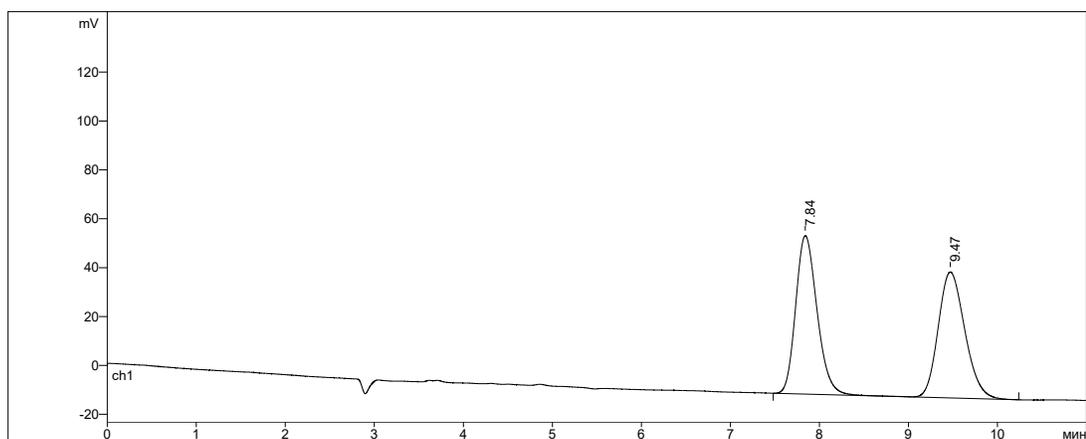


Рис. 21. Хроматограмма рацемического продукта **15a** реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом (Таблица 5).

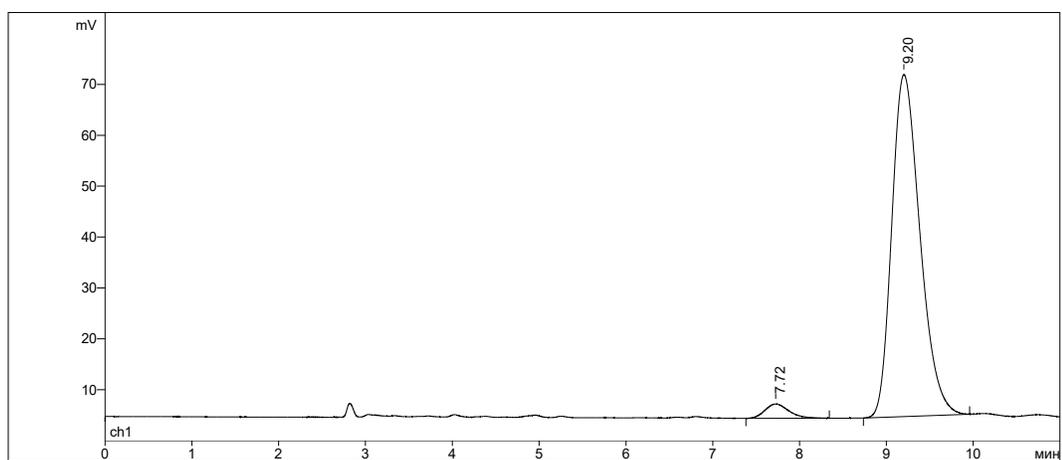


Рис. 22. Хроматограмма продукта **15a** энантиоселективной реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом (Таблица 8, оп.6).

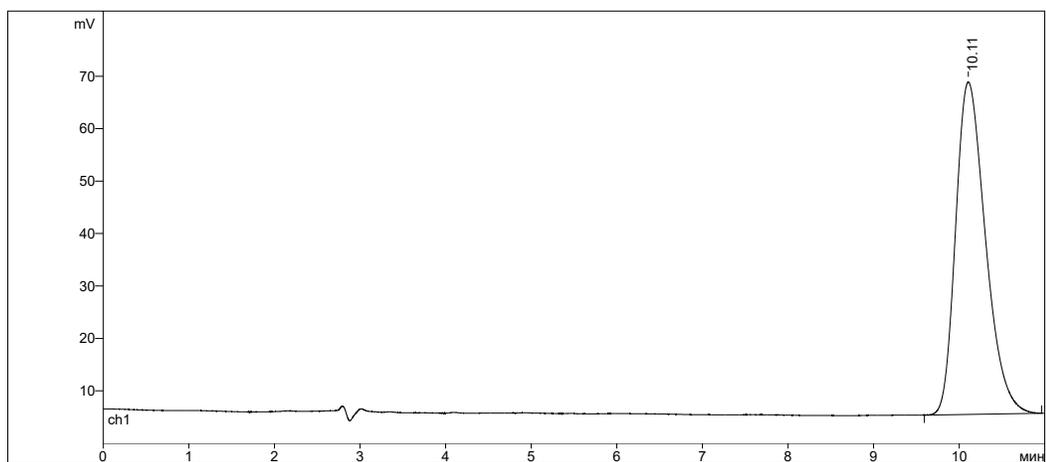
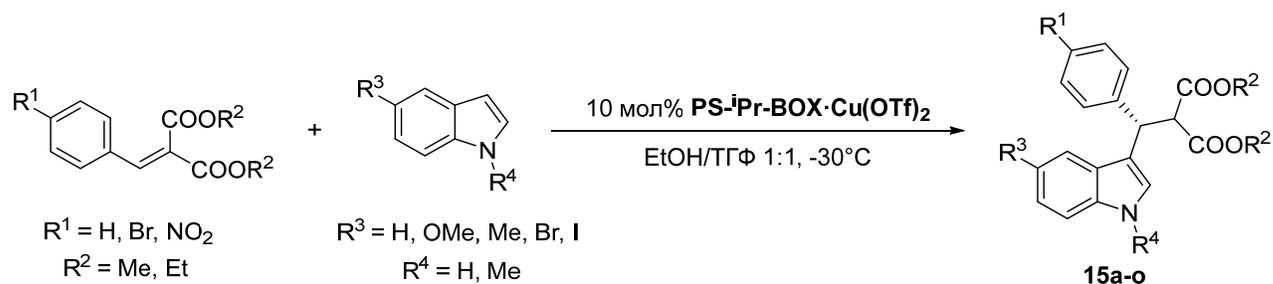


Рис. 23. Хроматограмма продукта **15a** энантиоселективной реакции индола с диэтилбензилиденмалонатом после перекристаллизации из этанола (Таблица 8, оп.6).

Таблица 10. Реакции индолов и бензилиденмалонатов, катализируемые комплексом **PS-*i*Pr-BOX·Cu(OTf)₂**.^a



№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Температура, °C	Продукт	Выход, %	ee, % ^b	Выход рацемата, % ^c
1	H	Et	H	H	-30	15a	83	92	86
2	H	Et	H	H	0	15a	76	87	86
3	H	Me	H	H	-30	15b	58	38	57
4	H	Et	OMe	H	-30	15c	73	94	69
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

^a Условия реакции: 2 ммоль индола, 1 ммоль арилиденмалоната, 10 мол% катализатора **PS-*i*Pr-BOX·Cu(OTf)₂**, ТГФ-EtOH (1:1, 4 мл), -30°C, 21 день.

^b Определено методом хиральной ВЭЖХ.

^c 5 мол% Cu(OTf)₂, ТГФ, 20°C, 24 ч.

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 [192, 193, 200-203]. 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 **PS-*i*Pr-BOX·Cu(OTf)₂** (Таблица 10). 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.

В общем случае в реакции, катализируемой гетерогенным катализатором **PS-*i*Pr-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 [73, 74, 83, 86, 204-206]. 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 осмоление, катализатор окрашивался в бурый цвет). Введение метильной группы или атома брома в пятое 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 и 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).

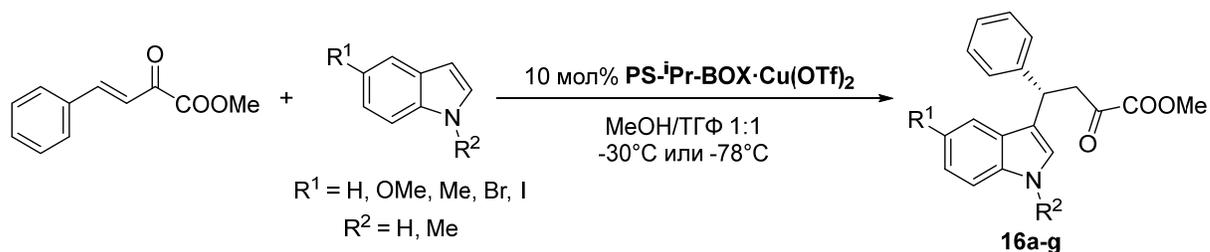
Таким образом, впервые был осуществлён асимметрический вариант алкилирования по Фриделю-Крафтсу индолов бензилиденмалонатами в условиях гетерогенного катализа. При этом удалось получить продукты с высокими выходами (до 99%) и высокой энантиоселективностью (до 97%). Кроме того, при повторном использовании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

3.5 Присоединение индолов к β,γ -ненасыщенному α -кетоефиру

Показавший наилучший результат среди полученных нами иммобилизованных катализаторов в реакции индолов с бензилиденмалонатами комплекс $\text{PS-}^i\text{Pr-BOX}\cdot\text{Cu}(\text{OTf})_2$ также был применён в реакции индолов с ненасыщенным α -кетоефиром – метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом [207, 208]. Подобные реакции в условиях гомогенного катализа описаны в литературе [72, 89, 209, 210]. В нашем случае реакции индолов с метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом проводились при -30°C и -78°C в смеси MeOH-TGF (1:1) (Таблица 11). 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 11, 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-иодиндола при -78°C наблюдалось значительное замедление реакции (оп. 11).

Таблица 11. Реакции индолов с метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом при катализе комплексом **PS-*i*Pr-BOX·Cu(OTf)₂**.^a



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

^a Условия реакции: 2 ммоль метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноат, 1 ммоль индола, 10 мол% катализатора **PS-*i*Pr-BOX·Cu(OTf)₂**, ТГФ/MeOH 1:1 (4 мл), -30°C или -78°C, 27 дней.

^b Определено методом хиральной ВЭЖХ.

^c 5 мол% Cu(OTf)₂, ТГФ, 20°C, 24 ч.

3.6 Присоединение индола по карбонильной группе α -кетозфира

Поскольку CF₃-группа входит в состав многих важных лекарственных препаратов [211-213], в качестве α -кетозфира 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 (Схема 74) [214], поэтому для получения высокой энантиоселективности реакцию следует проводить при низких

температурах. Это ранее было показано при проведении реакции в условиях гомогенного катализа [215-217].

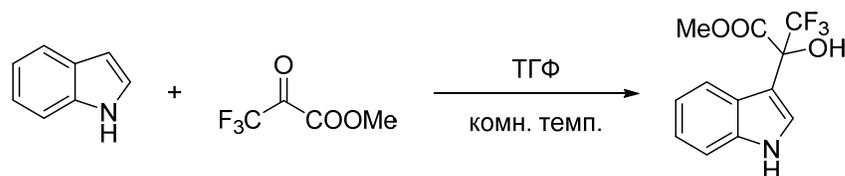
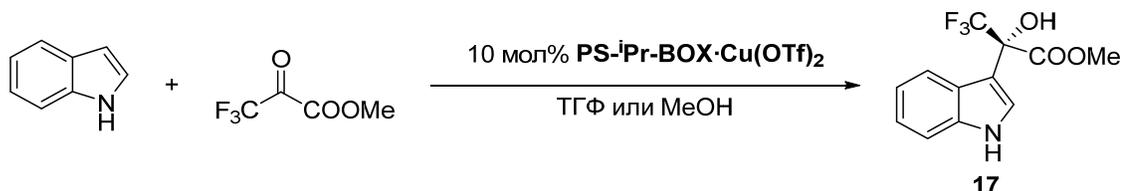


Схема 74. Присоединение индола по карбонильной группе метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата, идущее без добавления катализатора.

Исследование данной реакции с иммобилизованным катализатором **PS-ⁱPr-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 12, оп. 1, 2), поскольку гомогенное некаталитическое присоединение идёт значительно быстрее гетерогенного каталитического 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).

Таблица 12. Реакция индола с метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноатом.^a



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

^a Условия реакции: 1.5 ммоль 3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата, 1 ммоль индола, 10 мол% катализатора **PS-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂**, 2 мл растворителя.

^b Определено методом хиральной ВЭЖХ.

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 (Схема 75).

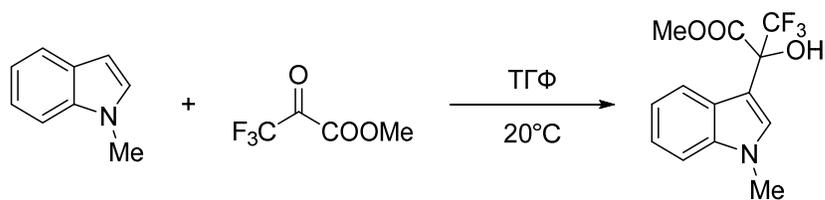


Схема 75. Присоединение *N*-метилиндола по карбонильной группе метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата, идущее без добавления катализатора.

Использование защищённых (Boc, Ts) индолов приводит к подавлению не только некаталитического присоединения, но и каталитического. Так не удалось провести реакцию для *N*-Boc- и *N*-Ts-замещённых индолов в ТГФ как в отсутствие, так и в присутствии Cu(OTf)₂ (Схема 76).

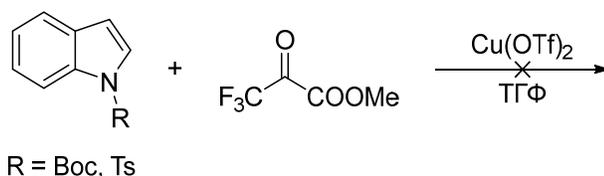


Схема 76. Попытка присоединения защищённых индолов по карбонильной группе метил-3,3,3-трифтор-2-оксопропаноата.

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

При попытке присоединения индола по карбонильной группе этилового эфира пировиноградной кислоты в условиях катализа Cu(OTf)₂ был выделен продукт двойного присоединения индола (Схема 77). Это, по-видимому, связано с неустойчивостью промежуточно образующегося спирта. В связи с этим использование хиральных катализаторов в данной реакции не изучалось.

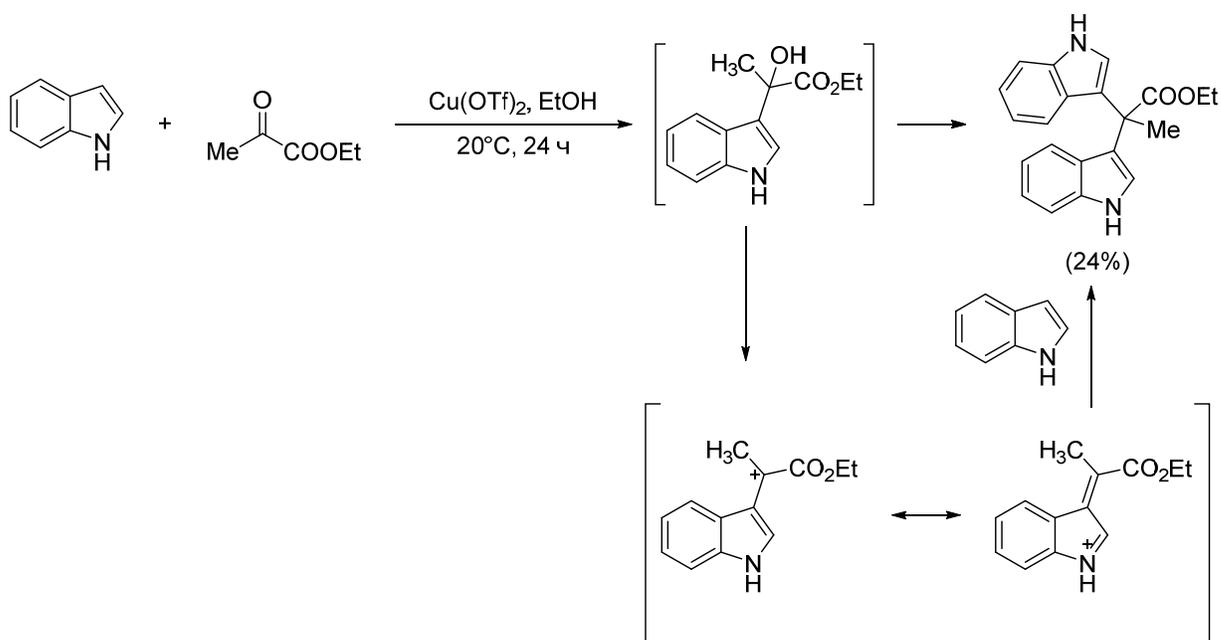


Схема 77. Возможный механизм образования бисиндольного продукта.

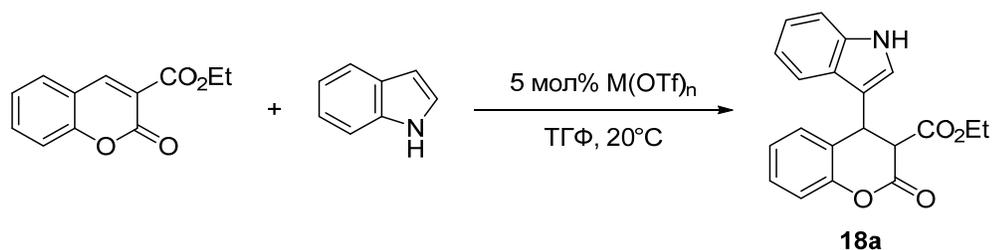
3.7 Присоединение индолов и пирролов к карбоалкоксихумаринам

Соединения, содержащие фрагмент индола и 3,4-дигидрокумарина, представляют большой интерес для медицины, поскольку они входят в состав многих биологически активных природных соединений [218-232]. Неудивительно, что делаются попытки объединить эти структуры в одну молекулу, используя реакцию Фриделя-Крафтса/ Михаэля [233-239]. Такие реакции проводят как в каталитическом, так и некаталитическом вариантах. Присоединение индолов к кумарину и тиокумарину, содержащим карбоксильную группу в положении 3, удалось осуществить без катализатора [239], реакция протекала с одновременным декарбоксилированием.

Реакция индолов с 3-карбоэтоксихумарином в условиях гибридного катализа (гибридный катализатор на основе тиомочевины и палладацикла) [234] также протекала с высокими выходами и приводила к образованию двух диастереомеров с преимущественным образованием *транс*-изомера. Наряду с индолом изучалось присоединение других электронообогащённых молекул.

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

Таблица 13. Реакции присоединения индола к 3-карбоэтоксикумарину с использованием кислот Льюиса.



№	M(OTf) _n	Конверсия, % ^a			
		1 день	3 дня	4 дня	7 дней
1	Ni(OTf) ₂	0	0	0	0
2	Zn(OTf) ₂	0	0	0	0
3	La(OTf) ₃	0	0	0	0
4	Sm(OTf) ₃	0	5	6	8
5	Yb(OTf) ₃	6	17	23	29
6	In(OTf) ₃	29	48	52	62
7	Sc(OTf) ₃	43	75	79	79
8	Cu(OTf) ₂	47	79	82	82

^a Определено с помощью ЯМР ¹H.

Сначала нами была исследована реакция присоединения индола к 3-карбоэтоксикумарину в ТГФ в условиях катализа трифлатами различных металлов (Таблица 13). При использовании в качестве катализаторов Ni(OTf)₂ (оп. 1), Zn(OTf)₂ (оп. 2) и La(OTf)₃ (оп. 3) реакция вообще не протекала. Катализ солями Sm(OTf)₃ (оп. 4) и Yb(OTf)₃ (оп. 5) приводил лишь к небольшой конверсии 3-карбоэтоксикумарина (до 29% для Yb(OTf)₃ за 7 дней, оп. 5). Максимальная конверсия достигалась при использовании In(OTf)₃ (63% оп. 6), Sc(OTf)₃ (79% оп. 7) и Cu(OTf)₂ (82% оп. 8). Таким образом, на основании полученных данных можно было предположить, что в асимметрическом присоединении индола к производным 3-карбоэтоксикумарина будут эффективны комплексы In(OTf)₃, Sc(OTf)₃ и Cu(OTf)₂ с хиральными лигандами.

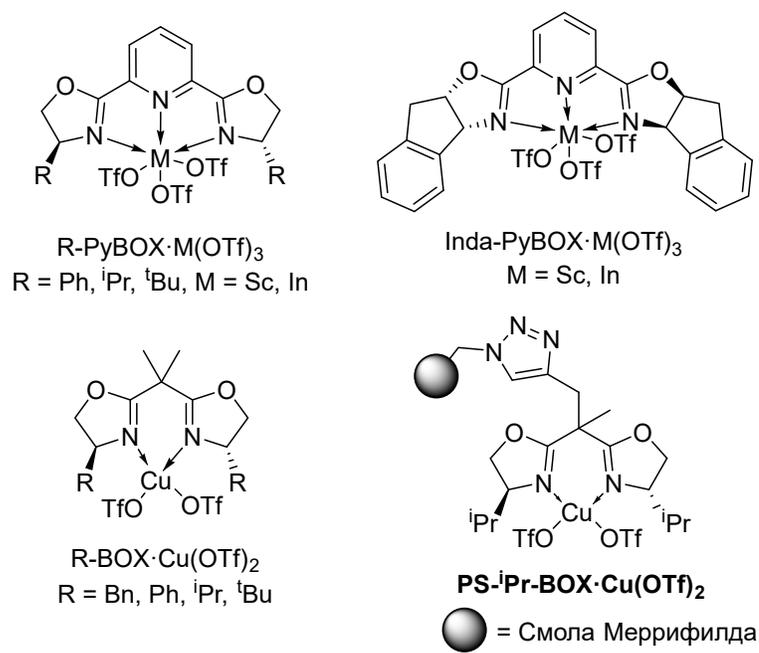


Рис. 24. Комплексы $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ и $\text{In}(\text{OTf})_3$ с R-PyBOX лигандами, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ с R-BOX лигандами и гетерогенный катализатор $\text{PS-}^i\text{Pr-BOX}\cdot \text{Cu}(\text{OTf})_2$.

В качестве катализаторов асимметрического присоединения индола к 3-карбозтоксикумарину были использованы комплексы R-PyBOX с $\text{In}(\text{OTf})_3$ и $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, а также комплексы меди $R\text{-BOX}\cdot \text{Cu}(\text{OTf})_2$ (Рис. 24). Реакция, катализируемая хиральными комплексами $R\text{-PyBOX}\cdot \text{In}(\text{OTf})_3$, приводила к умеренным выходам продукта **18a** (44-61%) за 48-96 ч при комнатной температуре и низким значениям *ee* (6-23% Таблица 14, оп. 1-4). Выходы в условиях катализа комплексами $R\text{-PyBOX}\cdot \text{Sc}(\text{OTf})_3$ в целом были выше, чем при катализе комплексами $R\text{-PyBOX}\cdot \text{In}(\text{OTf})_3$, и достигали 91% для комплекса $\text{Inda-PyBOX}\cdot \text{Sc}(\text{OTf})_3$ (оп. 8), энантиоселективность при этом оставалась на достаточно низком уровне и составляла 8-17% *ee* (Таблица 14, оп. 5-8). Замена ацетонитрила на ТГФ (оп. 9) и CH_2Cl_2 (оп. 10) не оказала существенного влияния на энантиоселективность реакции. Попытка использования более низких концентраций реагентов в CH_2Cl_2 (оп. 11) и понижение температуры до 0°C (оп. 12) привела к незначительному увеличению энантиоселективности (25-27% *ee*) и к резкому падению скорости реакции (выходы 31-48%).

Таблица 14. Энантиоселективное присоединение индола к 3-карбоэтоксикумарину.



№	M(OTf) ₃	L	Растворитель	Время, ч	Выход, %	ee, % ^b
1	In(OTf) ₃	Ph-PyBOX	MeCN	72	58	23
2	In(OTf) ₃	ⁱ Pr-PyBOX	MeCN	72	52	16
3	In(OTf) ₃	^t Bu-PyBOX	MeCN	96	61	6
4	In(OTf) ₃	Ind-PyBOX	MeCN	48	44	13
5	Sc(OTf) ₃	Ph-PyBOX	MeCN	24	77	8
6	Sc(OTf) ₃	ⁱ Pr-PyBOX	MeCN	24	68	10
7	Sc(OTf) ₃	^t Bu-PyBOX	MeCN	24	41	10
8	Sc(OTf) ₃	Inda-PyBOX	MeCN	24	91	17
9	Sc(OTf) ₃	Inda-PyBOX	THF	24	67	9
10	Sc(OTf) ₃	Inda-PyBOX	CH ₂ Cl ₂	24	63	18
11	Sc(OTf) ₃	Inda-PyBOX	CH ₂ Cl ₂ ^c	48	48	25
12 ^d	Sc(OTf) ₃	Inda-PyBOX	CH ₂ Cl ₂	96	31	27

^a Условия реакции: 1 ммоль 3-карбоалкоксикумарина, 2 ммоль индола, 10 мол% катализатора, 0.5 мл растворителя.

^b Определён методом хиральной ВЭЖХ.

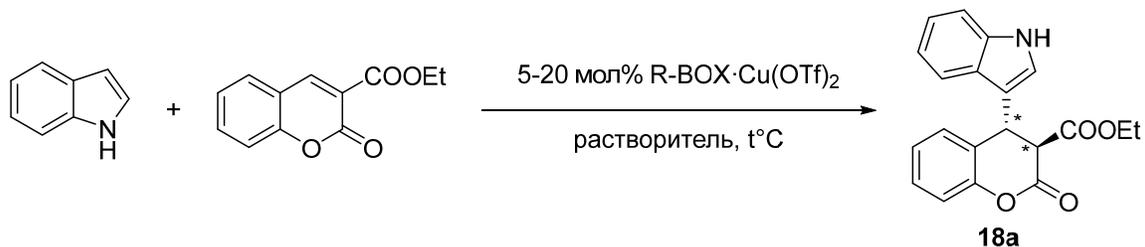
^c 4 мл CH₂Cl₂.

^d При 0°C.

Переход от катализа Cu(OTf)₂ к катализу комплексами Cu(OTf)₂ с R-BOX приводит к существенному замедлению реакции: выходы за 7 суток не превышали 59%, тогда как при использовании Cu(OTf)₂ без лиганда в аналогичных условиях выход составил 76% (Таблица 15, оп. 1). Энантиоселективность также была невысокой, и наибольшее значение ee (50% ee, оп. 5) достигалось при R = ^tBu, 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-ⁱPr-BOX** (Рис. 24) привело к высокому выходу продукта **18a** (80%) и низкой энантиоселективности (*ee* 10%, оп. 7).

Таблица 15. Энантиоселективное присоединение индола к 3-карбоэтоксикумарину, катализируемое хиральными комплексами Cu(II).^a



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

^a Условия реакции: 1 ммоль 3-карбоэтоксикумарина, 2 ммоль индола, 5-20 мол% катализатора, 2 мл растворителя.

^b Определено методом хиральной ВЭЖХ.

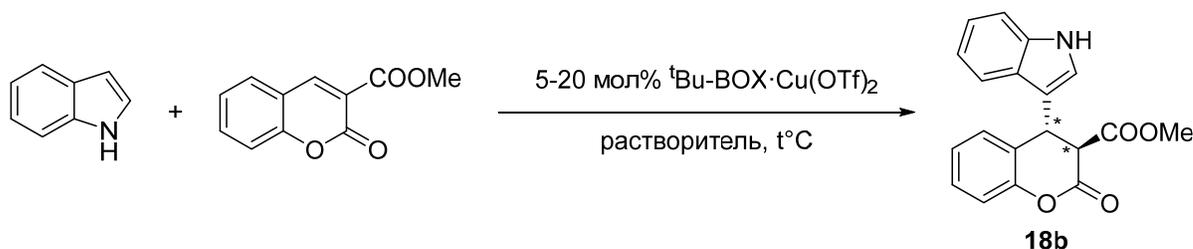
^c 5 мол% Cu(OTf)₂.

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 = ^tBu 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 ^tBu-BOX·Cu(OTf)₂ было исследовано влияние природы растворителя на ход реакции: ТГФ (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 = ^tBu) до 20 мол% и понизив температуру до -30°C, удалось повысить энантиомерный избыток до 69%, при этом выход оставался невысоким (47%, оп. 14).

Таблица 16. Энантиоселективное присоединение индола к 3-карбометоксикумарину, катализируемое комплексом ^tBu-BOX·Cu(OTf)₂.



№	мол% кат.	Растворитель	Температура, °С	Время, суток	Выход, ^b %	<i>ee</i> , % ^c
1 ^a	5	ТГФ	комн. темп.	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.

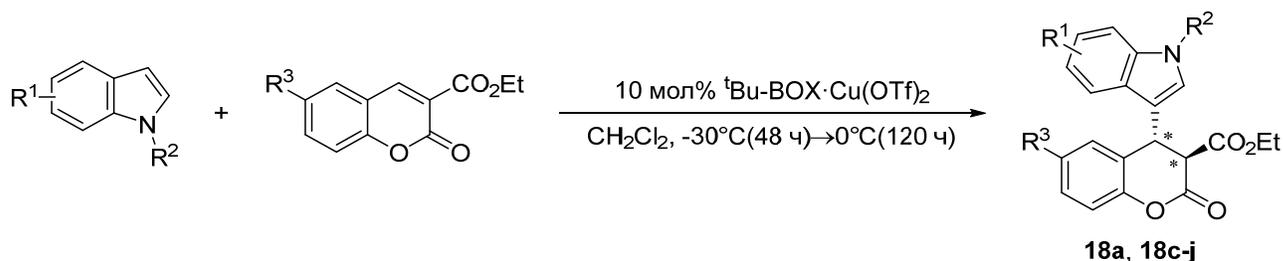
^b В скобках указан выход на прореагировавший 3-карбометоксикумарин.

^c Определено методом хиральной ВЭЖХ.

Далее при использовании того же катализатора ^tBu-BOX·Cu(OTf)₂ при -30°C была проведена реакция индола с 3-карбометоксикумарином в различных растворителях: ТГФ (Таблица 16, 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 понижению энантиоселективности (до 64%, оп. 5), селективность реакции при этом оставалась высокой.

Таблица 17. Энантиоселективное присоединение замещённых индолов к 3-карбоэтоксикумаринам, катализируемое комплексом ^tBu-BOX·Cu(OTf)₂.^a



№	R ¹	R ²	R ³	Продукт ^b	Выход, %	<i>ee</i> , % ^c
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 Условия реакции: 0.5 ммоль 3-карбоэтоксикумарина, 1 ммоль индола, 10 мол% катализатора, 0.5 мл CH₂Cl₂, температура -30°C 2 дня, затем 0°C 5 дней. Для 3-карбоэтокси-6-хлоркумарина использовали 1.5 мл CH₂Cl₂, для карбоэтокси-6-нитрокумарина использовали 4 мл CH₂Cl₂ из-за их плохой растворимости.

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

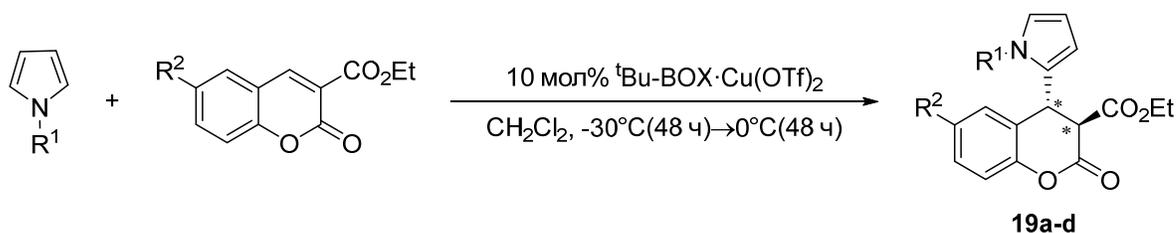
^c Определено методом хиральной ВЭЖХ.

На примере асимметрической реакции индола с 3-карбоэтоксикумарином, катализируемой комплексом ^tBu-BOX·Cu(OTf)₂, при -30°C в CH₂Cl₂ нами было изучено влияние заместителей в реагентах на результат реакции (Таблица 17). 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, NO₂) 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).

В аналогичных условиях были проведены реакции присоединения пиррола и *N*-метилпиррола к 3-карбоэтоксикумарину и его 6-замещенным производным (Таблица 18, оп. 1-4). При этом наблюдалось образование смеси диастереомеров с преимущественным образованием *транс*-изомера. Для *N*-метилпиррола выходы в асимметрическом варианте достигали 77% (оп. 3), а энантиоселективность 82% (оп. 2 и 3).

Таблица 18. Присоединение пиррола и *N*-метилпиррола к 3-карбоэтоксикумарину и его производным.^a



№	R ¹	R ²	Продукт	Выход, %	<i>dr</i> , % ^b	<i>ee</i> , % ^c	Выход рацемата ^d	<i>dr</i> рацемата, % ^b
1	H	H	19a	46 (27) ^e	89: 11 (83:17) ^e	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 Условия реакции: 0.5 ммоль 3-карбоэтоксикумарина, 1 ммоль пиррола, 10 мол% катализатора, 0.5 мл CH₂Cl₂, температура при -30°C 2 дня, затем 0°C 2 дня.

^b Определено методом ЯМР ¹H и хиральной ВЭЖХ.

^c Определено методом хиральной ВЭЖХ.

^d 5 мол% Cu(OTf)₂, ТГФ, 20°C, 24 ч.

^e При -30°C 2 дня.

Таким образом, для асимметрического алкилирования индолов и пирролов по Фриделю-Крафтсу замещёнными 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 неасимметрический вариант реакции индола с 3-карбоэтоксикумарином [234] и 3-карбометоксикумарином [238].

4. Экспериментальная часть

4.1 Используемые реактивы и оборудование

4.1.1 Приборное обеспечение

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C регистрировали в CDCl_3 , D_2O , CD_5N или DMSO-d_6 на приборе «Bruker Avance 400» с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли в миллионных долях (м.д.) относительно остаточного недеитерированного CHCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ м.д.) и CDCl_3 ($\delta_{\text{C}} = 77.16$ м.д.), остаточного недеитерированного ДМСО ($\delta_{\text{H}} = 2.50$ м.д.) и ДМСО- d_6 ($\delta_{\text{C}} = 39.52$ м.д.), D_2O ($\delta_{\text{H}} = 4.79$ м.д.) или остаточного недеитерированного CD_4HN ($\delta_{\text{H}} = 8.74$) и CD_5N ($\delta_{\text{C}} = 150.35$ м.д.) [240]. Для описания мультиплетностей сигналов использованы следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, кв – квадруплет, м – мультиплет, уш. – уширенный. Значения констант спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах (Гц).

Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов были зарегистрированы на приборе «Bruker Daltonics Ultraflex» с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-300, 400 и 600 в качестве внутренних стандартов.

ИК-спектры регистрировали на приборе «UR-20» (690 – 3600 cm^{-1}).

Элементный анализ проводился на анализаторе Vario MICRO Cube фирмы Elementar.

Энантиомерные избытки соединений были измерены при помощи хиральной ВЭЖХ на хроматографе «LaChrome Elite-2000» фирмы Hitachi (Япония) на колонках Daicel Chiralcel AD-H 0.46 см x 25 см, Daicel Chiralcel OD-H 0.46 см x 25 см, Daicel Chiralcel AS-H 0.46 см x 25 см. Хроматограммы обработаны с использованием программы «МультиХром» (Россия).

Содержание меди определяли с помощью прибора ICP-OES (Varian, 720-ES).

Температуру плавления измеряли с помощью индикатора точки плавления марки Electrothermal 9100 с открытым капилляром, приведены неисправленные значения.

4.1.2 Общие условия

Проверку чистоты образующихся соединений и контроль за ходом реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄. Визуализация проводилась под УФ излучением с длинами волн 254 и 365 нм, парами иода и/или раствором перманганата калия в 10% H_2SO_4 . Препаративная колоночная хроматография выполнялась с использованием силикагеля Macherey-Nagel 60 (размер частиц 0.040 – 0.063 мм).

Манипуляции с соединениями, чувствительными к влаге и кислороду, проводили в инертной атмосфере. Аргон сушили, пропуская через колонку с CaCl_2 и P_2O_5 .

4.1.3 Очистка растворителей

Этанол последовательно кипятили и перегоняли над CaO и этилатом магния. $t_{\text{кип}} = 78^\circ\text{C}$. Хранили над молекулярными ситами марки 4Å.

Метанол абсолютировали кипячением над метилатом магния с последующей перегонкой. $t_{\text{кип}} = 64.5^\circ\text{C}$.

Диметилформамид выдерживали над P_2O_5 , декантировали и перегоняли, затем последовательно перемешивали над K_2CO_3 и CuSO_4 , декантировали и перегоняли в вакууме. $t_{\text{кип}} = 62^\circ\text{C}/20$ мм рт. ст. Хранили над молекулярными ситами 4Å.

Дихлорметан кипятили и перегоняли над CaH_2 , хранили в темноте в атмосфере сухого аргона. $t_{\text{кип}} = 40^\circ\text{C}$.

Хлороформ промывали раствором соды, сушили над хлоридом кальция, кипятили и перегоняли над P_2O_5 , хранили в темноте в атмосфере сухого аргона. $t_{\text{кип}} = 62^\circ\text{C}$.

Толуол последовательно кипятили и перегоняли над твёрдым KOH и металлическим натрием. $t_{\text{кип}} = 111^\circ\text{C}$.

Гексан и петролейный эфир кипятили и перегоняли над металлическим натрием. $t_{\text{кип}} = 69^\circ\text{C}$ и $40\text{-}70^\circ\text{C}$ соответственно.

Этилацетат выдерживали над K_2CO_3 и перегоняли над P_2O_5 . $t_{\text{кип}} = 77^\circ\text{C}$.

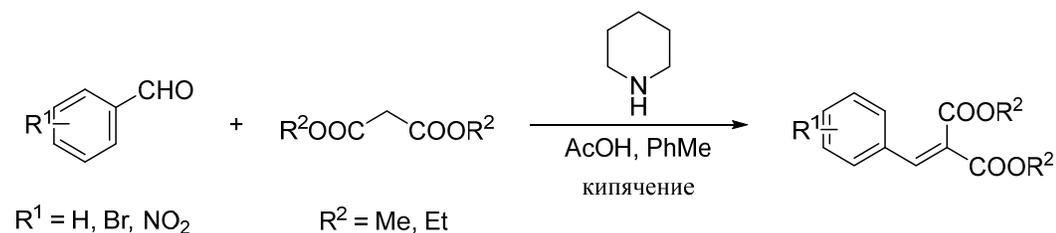
Тetraгидрофуран и диэтиловый эфир выдерживали над твёрдым KOH , затем кипятили и перегоняли последовательно над щёлочью и металлическим натрием. $t_{\text{кип}} = 65^\circ\text{C}$ и 35°C соответственно.

Ацетон (осч) хранили над молекулярными ситами марки 4 Å.

CDCl_3 , D_2O , CD_3N и DMSO-d_6 использовали без дополнительной очистки.

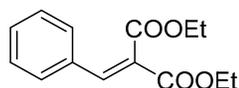
4.2 Получение исходных соединений

4.2.1 Получение бензилиденмалонатов (общая методика)



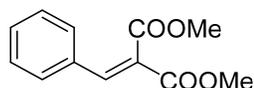
В круглодонной колбе на 250 мл, снабжённой насадкой Дина-Старка с обратным холодильником, кипятили смесь малоната (0.1 ммоль), бензальдегида (0.1 ммоль), толуола (50 мл), пиперидина (0.5 г) и ледяной уксусной кислоты (1 г). После прекращения выделения воды (2-6 ч) реакционную смесь охладили, толуольный слой промыли NaCl_{aq} (4×20 мл), сушили над Na_2SO_4 и отогнали толуол. Остаток очищали перегонкой в вакууме, перекристаллизацией или колоночной хроматографией. Выход 39-67%.

4.2.1.1 Диэтил-2-бензилиденмалонат



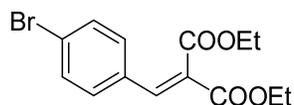
Бесцветное маслообразное вещество; выход 16.7 г (67%); очищали перегонкой в вакууме $t_{\text{кип}} = 154-155^\circ\text{C}/1.5$ мм рт. ст., лит. данные $t_{\text{кип}} = 147^\circ\text{C}/1$ мм рт. ст. [241]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.73 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.46-7.44 (м, 2H, $\text{C}(2')\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.40-7.34 (м, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{аром.}}$, $\text{C}(4')\text{H}_{\text{аром.}}$), 4.33 (к, $^3J = 7.0$ Гц, 4H, CH_2CH_3), 4.30 (к, $^3J = 7.0$ Гц, 4H, CH_2CH_3), 1.33 (т, $^3J = 7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.28 (т, $^3J = 7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.63 (COOEt), 164.08 (COOEt), 142.09 ($\text{CH}=\text{C}$), 132.86 ($\text{C}(1')_{\text{четв. аром.}}$), 130.48 ($\text{C}(4')\text{H}_{\text{аром.}}$), 129.40 (2C, $\text{C}(2')\text{H}_{\text{аром.}}$), 128.74 (2C, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{аром.}}$), 126.29 ($\text{C}(\text{COOEt})_2$), 61.65 (OCH_2CH_3), 61.61 (OCH_2CH_3), 14.11 (OCH_2CH_3), 13.85 (OCH_2CH_3). Лит. данные [242].

4.2.1.2 Диметил-2-бензилиденмалонат



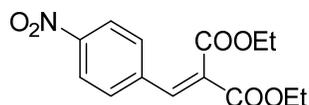
Белый порошок; выход 13.2 г (60%); очищали перегонкой в вакууме $t_{\text{кип}} = 174-177^\circ\text{C}/15$ мм рт. ст., лит. данные $t_{\text{кип}} = 169-171^\circ\text{C}/10$ мм рт. ст. [243]; $t_{\text{пл}} = 44-45^\circ\text{C}$, лит. данные $t_{\text{пл}} = 42-43^\circ\text{C}$ [244]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.77 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.44-7.37 (м, 5H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 3.84 (с, 3H, COOCH_3), 3.84 (с, 3H, COOCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.97, 164.34 (COOCH_3), 142.77 ($\text{PhCH}=\text{C}$), 132.64 ($\text{C}(1')_{\text{четв. аром.}}$), 130.58 ($\text{C}(4')\text{H}_{\text{аром.}}$), 129.26 (2C, $\text{C}(2')\text{H}_{\text{аром.}}$), 128.76 (2C, $\text{C}(3')\text{H}_{\text{аром.}}$), 125.38 ($\text{C}(\text{COOCH}_3)_2$), 52.53 (COOCH_3). Лит. данные [245].

4.2.1.3 Диэтил-2-(4-бромбензилиден)малонат



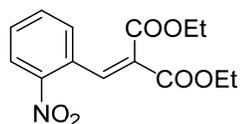
Жёлтый порошок; выход 14.1 г (43%); очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир:CH₂Cl₂ = 3:1, затем 1:1); $t_{пл}$ = 39-40°C, лит. данные $t_{пл}$ = 38-40°C [246]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.66 (с, 1H, CH=C), 7.51 (д, ³J = 8.6 Гц, 2H, C(3')_{Наром.}), 7.31 (д, ³J = 8.3 Гц, 2H, C(2')_{Наром.}), 4.33 (к, ³J = 7.1 Гц, 4H, CH₂CH₃), 4.29 (к, ³J = 7.1 Гц, 4H, CH₂CH₃), 1.33 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃), 1.29 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 166.32, 163.83 (COOEt), 140.64 (CH=C), 132.04 (2C, C(3')_{Наром.}), 131.83 (C(1')_{четв. аром.}), 130.78 (2C, C(2')_{Наром.}), 127.01 (C(COOEt)₂), 124.97 (C_{Варом.}), 61.78 (OCH₂CH₃), 61.73 (OCH₂CH₃), 14.09 (OCH₂CH₃), 13.87 (OCH₂CH₃). Лит. данные [247].

4.2.1.4 Диэтил-2-(4-нитробензилиден)малонат



Светло-жёлтый порошок; выход 12.5 г (43%); очищали перекристаллизацией из EtOH (80 мл); $t_{пл}$ = 91.5-92°C, лит. данные 89.3 - 89.8°C [248]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.23 (д, ³J = 8.4 Гц, 2H, C(3')_{Наром.}), 7.75 (с, 1H, CH=C), 7.60 (д, ³J = 8.4 Гц, 2H, C(2')_{Наром.}), 4.33 (к, ³J = 7.1 Гц, 4H, OCH₂CH₃), 1.35 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.28 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 165.49 (COOEt), 163.20 (COOEt), 148.28 (CNO₂_{аром.}), 139.12 (C(1')_{четв. аром.}), 139.00 (PhCH=CH), 129.30 (C(COOEt)₂), 129.86 (2C, C(2')_{Наром.}), 123.80 (2C, C(3')_{Наром.}), 62.00 (OCH₂CH₃), 13.96 (OCH₂CH₃), 13.76 (OCH₂CH₃). Лит. данные [247].

4.2.1.5 Диэтил-2-(2-нитробензилиден)малонат



Оранжевый порошок; выход 4.56 г (39%); очищали перекристаллизацией из EtOH (4 мл); $t_{пл}$ = 49-50°C, лит. данные 49-51°C [249]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.18 (дд, ³J = 8.1 Гц, ⁴J = 1.3 Гц, 1H, C(3')_{Наром.}), 8.17 (с, 1H, CH=C), 7.63 (ддд, ³J = 8.6, ³J = 7.5, ⁴J = 1.1 Гц,

^1H , $\text{C}(5')_{\text{Hаром.}}$), 7.55 (ддд, $^3J = 8.3$, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.1$ Гц, ^1H , $\text{C}(4')_{\text{Hаром.}}$), 7.41 (д, $^3J = 7.6$ Гц, ^1H , $\text{C}(6')_{\text{Hаром.}}$), 4.32 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 4.06 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 1.34, 1.00 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 164.70, 163.26 (COOEt), 147.01 ($\text{CNO}_{2\text{аром.}}$), 141.05 (PhCH=CH), 133.69 ($\text{C}(5)_{\text{Hаром.}}$), 130.50, 130.18, 130.06, 129.18, 124.90 ($\text{C}(3')_{\text{Hаром.}}$), 61.88, 61.41 (OCH_2CH_3), 14.04 (OCH_2CH_3), 13.64 (OCH_2CH_3). Лит. данные [250, 251].

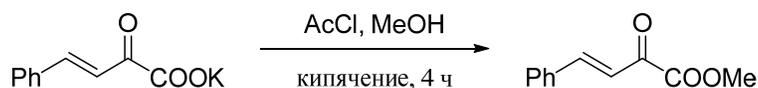
4.2.2 Получение метил (*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноата

4.2.2.1 (*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноат калия



В одnogорлую колбу на 250 мл внесли бензальдегид (10.61 г, 10.2 мл 0.1 ммоль), пировиноградную кислоту (8.81 г, 7.0 мл, 0.1 ммоль) и 30 мл MeOH. Охладили до 5°C и добавили по каплям раствор KOH в MeOH (8.42 г, 0.15 ммоль в 20 мл MeOH). Смесь желтела, и выделялся жёлтый осадок. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 дня. После завершения реакции жёлтый осадок отфильтровали, промыли холодным MeOH (2×10 мл) и Et₂O (4×20 мл). Полученный жёлтый порошок сушили на воздухе. Получили 15.32 г калиевой соли. Выход 72%. $t_{\text{пл}} = 245\text{-}247^\circ\text{C}$, лит. данные $t_{\text{пл}} = 246\text{-}248^\circ\text{C}$ [252]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, D₂O, δ , м.д.): 7.86 (д, ^1H , $^3J = 16.1$, PhCH=CH), 7.63 (дд, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.0$, 2H, $\text{C}(2')_{\text{Hаром.}}$), 7.45-7.40 (м, 3H, $\text{C}(3')_{\text{Hаром.}}$, $\text{C}(4')_{\text{Hаром.}}$), 7.30 (дд, ^1H , $^3J = 16.2$, $^4J = 1.0$, PhCH=CH). Лит. данные [253].

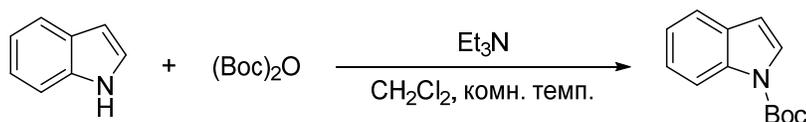
4.2.2.2 Метил-(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноат



(*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноат калия (14.5 г, 72.3 ммоль) добавили к раствору ацетилхлорида (9.7 мл, 10.67 г, 135.9 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0°C . При этом выделялся KCl, смесь желтела. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, после чего кипятили 4 ч. Затем смеси позволили нагреться до комнатной температуры, разбавили водой (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединённые органические вытяжки промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и водой (50 мл), затем высушили над Na₂SO₄ и упарили. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂:петролейный эфир =

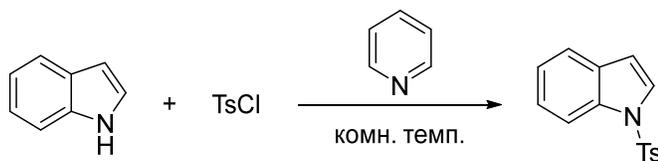
1:1). Получили 10.8 г (78%) жёлтого порошка. $t_{пл} = 70-71^{\circ}\text{C}$, лит. данные $t_{пл} = 67-69^{\circ}\text{C}$ [254]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.86 (д, $^3J = 16.2$ Гц, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 7.62 (дд, $^3J = 7.3$, $^4J = 1.5$ Гц, 2H, C(2') $_{\text{аром.}}$), 7.45-7.40 (м, 3H, C(3') $_{\text{аром.}}$, C(4') $_{\text{аром.}}$), 7.35 (д, $^3J = 16.2$ Гц, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 3.92 (с, 3H, COOCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 182.83 (COCOOCCH_3), 162.46 (COCOCOCCH_3), 148.54 (C(1') $_{\text{аром.}}$), 133.90 ($\text{PhCH}=\text{CH}$), 131.64 (C(4') $_{\text{аром.}}$), 129.01 (C(3') $_{\text{аром.}}$), 128.99 (C(2') $_{\text{аром.}}$), 120.39 ($\text{CH}=\text{CHCO}$). 52.92 (COOCH_3). Лит. данные [253].

4.2.2.3 Трет-бутил-1H-индол-1-карбоксилат



В круглодонную колбу на 50 мл внесли индол (234 мг, 2 ммоль), CH_2Cl_2 (10 мл), Boc_2O (480 мг, 2.2 ммоль) и Et_3N (1 мл). Перемешивали при комнатной температуре 24 ч. После этого реакционную смесь упарили, остаток разбавили CH_2Cl_2 (60 мл) и промыли $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (3×10 мл). Органический слой высушили над Na_2SO_4 , профильтровали и упарили. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2 /петролейный эфир 1:1). Получили 398 мг (выход 92%) белого порошка. $t_{пл} = 87-88^{\circ}\text{C}$, лит. данные $t_{пл} = 88-89^{\circ}\text{C}$ [255]; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (д, $^3J = 7.5$ Гц, 1H, C(7) $_{\text{аром.}}$), 7.57 (дд, $J = 15.8, 5.5$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.30 (т, $^3J = 7.7$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.21 (т, $^3J = 7.5$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.55 (д, $^3J = 3.7$ Гц, 1H, C(3) $_{\text{аром.}}$), 1.66 (с, 9H, C(CH_3) $_3$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta = 149.84$ (COO), 135.21 (C(8) $_{\text{четв. аром.}}$), 130.60 (C(9) $_{\text{четв. аром.}}$), 125.90 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 124.22 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 122.67 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 120.97 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 115.19 (C(7) $_{\text{аром.}}$), 107.32 (C(3) $_{\text{аром.}}$), 83.63 (C(CH_3) $_3$), 28.22 (C(CH_3) $_3$). Лит. данные [256].

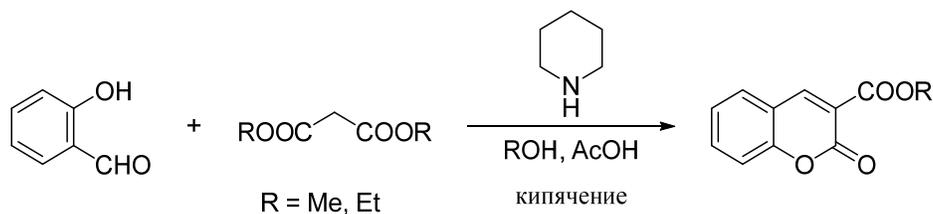
4.2.2.4 1-тозил-1H-индол



TsCl (458 мг, 2.4 ммоль) добавили к смеси индола (234 мг, 2 ммоль) и пиридина (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре 24 ч. После окончания реакции (контроль ТСХ: петролейный эфир/ CH_2Cl_2 1:1) реакционную смесь разбавили CH_2Cl_2 (50 мл), промыли $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (2×10 мл) и NaCl_{aq} (10 мл), затем упарили. Вещество очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/ CH_2Cl_2 90:10 – 60:40). Получили 316 мг (58%) белого порошка. $t_{пл} =$

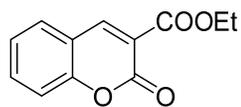
81-82°C, лит. данные $t_{пл} = 81-82^\circ\text{C}$ [257]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.00-8.02 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.76-7.79 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.53-7.59 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.30-7.35 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.21-7.26 (м, 3H, $\text{CH}_{аром.}$), 6.67 (дд, 1H, $J = 3.6, 0.8$ Гц, $\text{CH}_{аром.}$), 2.34 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 144.93 (C_{Me} аром.), 135.35 ($\text{C}_{четв.}$ аром.), 134.79 ($\text{C}_{четв.}$ аром.), 130.71 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 129.89 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 126.76 ($\text{CH}_{аром.}$), 126.28 ($\text{CH}_{аром.}$), 124.58 ($\text{CH}_{аром.}$), 123.29 ($\text{CH}_{аром.}$), 121.47 ($\text{CH}_{аром.}$), 113.65 ($\text{CH}_{аром.}$), 109.01 ($\text{C}(2)_{аром.}$), 21.67 (CH_3). Лит. данные [257].

4.2.3 Получение карбоалкосикумаринов (общая методика)



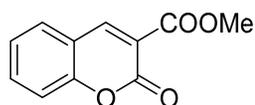
В колбу на 100 мл внесли салициловый альдегид (6.11 г, 5.31 мл, 50 ммоль), малонат (50 ммоль), абсолютный спирт (20 мл), пиперидин (0.431 г, 0.5 мл, 5 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (52.5 мг, 50 мкл, 0.87 ммоль). Полученную смесь кипятили в течение 3 ч. После этого к горячей реакционной смеси добавили горячую воду (33 мл) и оставили охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании, при этом образовывался белый осадок. Затем реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 20 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли смесью спирта (8 мл) и воды (12 мл), далее сушили на воздухе до постоянной массы. Получили белый порошок. Выход 74-81%.

4.2.3.1 Этил-2-оксо-2H-хромин-3-карбоксилат



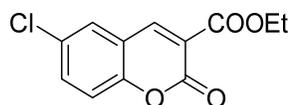
Белый порошок; выход 8.13 г (74%); $t_{пл} = 92-94^\circ\text{C}$, лит. данные $t_{пл} = 90-91^\circ\text{C}$ [258]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.49 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{COOEt})$), 7.66-7.54 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.34-7.27 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 4.37 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 1.37 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 162.87 (COOEt), 156.59 (COO), 154.99 ($\text{C}(9)_{четв.}$ аром.), 148.47 ($\text{CH}=\text{C}(\text{COOEt})$), 134.23 ($\text{C}(7)_{аром.}$), 129.41 ($\text{C}(5)_{аром.}$), 124.74 ($\text{C}(6)_{аром.}$), 118.13 ($\text{C}(10)_{четв.}$ аром.), 117.73 (CCOOEt), 116.61 ($\text{C}(8)_{аром.}$), 61.82 (OCH_2CH_3), 14.10 (OCH_2CH_3). Лит. данные [259].

4.2.3.2 Метил-2-оксо-2*H*-хромин-3-карбоксилат



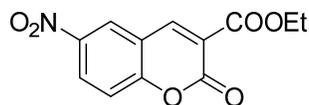
Белый порошок; выход 8.25 г (81%); $t_{пл} = 118-119^{\circ}\text{C}$, лит. данные $t_{пл} = 118-120^{\circ}\text{C}$ [258]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.55 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{COOMe})$), 7.66-7.60 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.36-7.31 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 3.94 (м, 3H, COCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 163.58 ($\underline{\text{COOMe}}$), 156.65 (COO), 155.15(C(9))_{четв. аром.}), 149.09 ($\underline{\text{CH}=\text{C}(\text{COOMe})}$), 134.49 (C(7))_{аром.}), 129.62 (C(5))_{аром.}), 124.92 (C(6))_{аром.}), 117.92 (C(10))_{четв. аром.}), 117.82 ($\underline{\text{CCOOMe}}$), 116.70 (C(8))_{аром.}), 52.84 (COOCH_3). Лит. данные [258].

4.2.3.3 Этил-6-хлор-2-оксо-2*H*-хромин-3-карбоксилат



Белый порошок; выход 7.12 г (70%); $t_{пл} = 164-165^{\circ}\text{C}$, лит. данные $t_{пл} = 166.85^{\circ}\text{C}$ [260]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.42 (с, 1H, C(4)H), 7.62 – 7.53 (м, 2H, C(5))_{аром.}, C(7))_{аром.}), 7.29 (д, $^3J = 8.5$ Гц, 1H, C(8))_{аром.}), 4.40 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 162.76 ($\underline{\text{CO}_2\text{Et}}$), 156.12 (COO), 153.60 (C(9))_{четв. аром.}), 147.20 (C(4)H), 134.24 (C(5))_{аром.}), 130.24 (CNO_2), 128.56 (C(7))_{аром.}), 119.65 (C(10))_{четв. аром.}), 118.94 ($\underline{\text{CCO}_2\text{Et}}$), 118.37 (C(8))_{аром.}), 62.31 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.29 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Лит. данные [258].

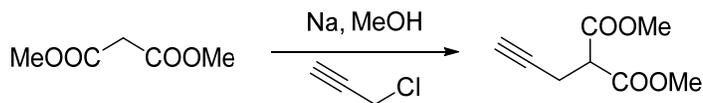
4.2.3.4 Этил-6-нитро-2-оксо-2*H*-хромин-3-карбоксилат



Белый порошок; выход 9.77 г (74%); $t_{пл} = 196-197^{\circ}\text{C}$, лит. данные $t_{пл} = 196-198^{\circ}\text{C}$ [261]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.69 – 8.53 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.49 (дд, $^3J = 9.1$, $^4J = 2.5$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.50 (д, $^3J = 9.1$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 4.44 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 162.18 ($\underline{\text{CO}_2\text{Et}}$), 158.47 (COO), 155.07 (C(9))_{четв. аром.}), 146.99 (C(4)H), 144.38 (CNO_2), 128.71 (C(5))_{аром.}), 125.33 (C(7))_{аром.}), 120.74 (C(10))_{четв. аром.}), 118.21 (C(8))_{аром.}), 117.96 ($\underline{\text{CCO}_2\text{Et}}$), 62.66 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.29 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Лит. данные [258].

4.3 Получение лигандов

4.3.1.1 Диметил-2-(проп-2-инил)малонат (2)



В одnogорлую круглодонную колбу на 500 мл поместили MeOH (150 мл), в котором осторожно растворили натрий (6.35 г, 276 ммоль). К полученному раствору по каплям добавили диметилмалонат (36.46 г, 276 ммоль), затем в одну порцию добавили пропаргилхлорид (20.55 г, 276 ммоль), при этом реакционная смесь разогревалась, и выделялся NaCl. Смесь перемешивали 18 ч, после чего выделившийся NaCl отфильтровали, MeOH упарили. К сырому продукту добавили воду (20 мл) и продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (4×50 мл). Объединённые органические вытяжки высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили на роторном испарителе. Очищали перегонкой в вакууме (60-62°C/1 мм рт. ст., лит данные t_{кип} = 66°C/1.5 мм рт. ст. [262]). Получили 24.52 г бесцветной жидкости (выход 52%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 3.75 (с, 6H, COOCH₃), 3.59 (т, ³J = 7.8 Гц, 1H, CH(COOCH₃)₂), 2.77 (дд, ³J = 7.8, ⁴J = 2.7 Гц, 2H, CH₂), 2.02 (т, ⁴J = 2.7 Гц, 1H, HC≡CCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 166.82 (COOCH₃), 79.71 (HC≡CCH₂), 70.41 (HC≡CCH₂), 52.42 (COOCH₃), 50.79 (CH₂CH), 18.39 (CH₂CH). Лит. данные [263].

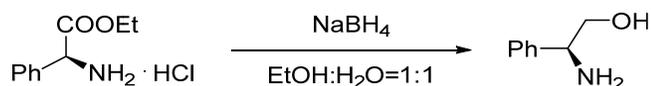
4.3.2 Получение аминокспиртов

4.3.2.1 Гидрохлорид этил-(S)-2-амино-2-фенилацетата (4a)



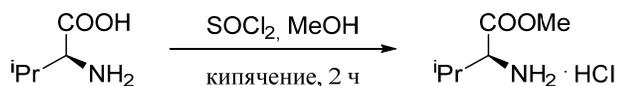
К суспензии (S)-фенилглицина (5.00 г, 33.1 ммоль) в сухом EtOH (50 мл) при 0°C при перемешивании добавили по каплям SOCl₂ (11.81 г, 7.2 мл, 99.24 ммоль). После добавления смесь кипятили 5 мин до растворения белого осадка, затем перемешивали при комнатной температуре 20 ч. Далее EtOH упарили на роторном испарителе, остаток промыли на фильтре Et₂O (3×30 мл) и высушили в вакууме. Получили 6.77 г белого вещества. Выход 95%. t_{пл} = 197-198°C, лит. данные t_{пл} = 199°C [264]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 9.19 (с, 3H, NH₃), 7.54-7.50 (м, 2H, (C(2')H)), 7.50-7.44 (м, 3H, (C(3')H), C(4')H), 5.20 (м, 1H, PhCH), 4.22-4.12 (м, 2H, CH₂), 1.13 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 168.21 (COOEt), 132.64 (C(1)_{четв. аром.}), 129.37 (C(4')_{Наром.}), 128.86 (2C, C(3')_{Наром.}), 128.23 (2C, C(2')_{Наром.}), 61.97 (PhCH), 55.25 (OCH₂CH₃), 13.77 (OCH₂CH₃). Лит. данные [265].

4.3.2.2 (*S*)-2-амино-2-фенилэтанол (**5a**)



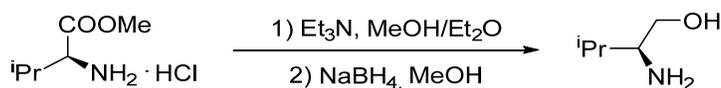
Раствор гидрохлорида этил-(*S*)-2-амино-2-фенилацетата (8 г, 37 ммоль) в 50% водном EtOH (80 мл) добавили по каплям при перемешивании при 0°C к раствору NaBH₄ (5.66 г, 150 ммоль) в 50% водном EtOH (80 мл). Полученную суспензию кипятили 4.5 ч. Затем EtOH упарили на роторном испарителе. Полученный водный раствор экстрагировали EtOAc (4×30 мл). Органические вытяжки объединили, промыли NaCl_{aq} (30 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили. Получили 3.6 г (71%) белого вещества. *t*_{пл} = 75-76°C, лит. данные *t*_{пл} = 74-77°C [266]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.36-7.28 (м, 5H, CH_{аром.}), 4.05-4.02 (м, 1H, PhCH), 3.72 (дд, 1H, ²*J* = 10.6, ³*J* = 4.3 Гц, CH₂), 3.54 (дд, 1H, ²*J* = 10.6, ³*J* = 8.3 Гц, CH₂), 2.36 (уш. с, 3H, NH₂, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 142.09 (C_{четв. аром.}), 128.68 (2C, C(3')_{аром.}), 127.58 (C(4')_{аром.}), 126.76 (2C, C(2')_{аром.}), 67.92 (CH₂OH), 57.24 (CHNH₂). Лит. данные [266].

4.3.2.3 Гидрохлорид метил-*L*-валината (**4b**)



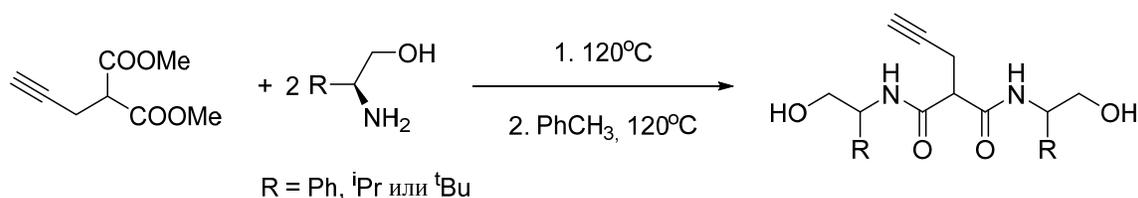
L-валин (11.71 г, 100 ммоль) растворили в сухом MeOH (150 мл), раствор охладили до 0°C, затем добавили по каплям при перемешивании SOCl₂ (17.84 г, 10.89 мл, 150 ммоль). После нагревания реакционной смеси до комнатной температуры кипятили в течение 2 ч. Далее MeOH упарили на роторном испарителе. Получили гидрохлорид метил-*L*-валината (16.76 г, количественный выход), представляющий собой белое вещество, которое было использовано на следующей стадии без дополнительной очистки. *t*_{пл} = 168-170°C, лит. данные *t*_{пл} = 171-172°C [267]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.62 (с, 3H, NH₃), 3.84 (д, ³*J* = 4.7 Гц, 1H, CHCOOCH₃), 3.75 (с, 3H, COOCH₃), 2.20 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 0.98 (д, ³*J* = 7.0 Гц, 3H, CH(CH₃)₂), 0.93 (д, ³*J* = 7.0 Гц, 3H, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 169.12 (COOCH₃), 57.32 (CHCOOCH₃), 52.51 (COOCH₃), 29.28 (CH(CH₃)₂), 18.61 (CH(CH₃)₂), 17.57 (CH(CH₃)₂). Лит. данные [268].

4.3.2.4 (S)-2-амино-3-метилбутан-1-ол (5b)



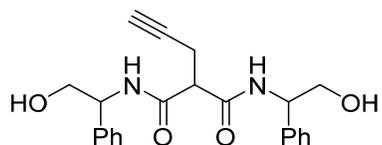
К раствору гидрохлорида метил-*L*-валината (16.76 г, 100 ммоль) в сухом MeOH (13 мл) добавили Et₃N (21 мл) и, затем, сухой Et₂O (200 мл). Полученный раствор охладили до -10°C и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. Образовавшийся гидрохлорид триэтиламина отфильтровали, фильтрат упарили на роторном испарителе. Получили бесцветное масло метил-*L*-валината (11.98 г, 91%), которое растворили в MeOH (120 мл), охладили до 0°C и к полученному раствору добавили небольшими порциями NaBH₄ (8.50 г, 225 ммоль) в течение 20 мин. Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали 16 ч. Затем растворитель упарили на роторном испарителе, остаток обработали H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединённые органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и упарили на роторном испарителе. Получили (*S*)-2-амино-3-метилбутен-1-ол (8.58 г, 91%), представляющий собой белое кристаллическое вещество. $t_{\text{пл}} = 32\text{--}34^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 3.63 (дд, ²*J* = 10.6, ³*J* = 3.7 Гц, 1H, CH₂), 3.29 (дд, ²*J* = 10.5, ³*J* = 8.7 Гц, 1H, CH₂), 2.57 (м, 1H, CHNH₂), 2.08 (уш. с, 3H, NH₂, OH), 1.57 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 0.92 (д, ³*J* = 5.1 Гц, 3H, CH(CH₃)₂), 0.90 (д, ³*J* = 5.1 Гц, 3H, CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 64.40 (CH₂OH), 58.43 (CHNH₂), 31.06 (CH(CH₃)₂), 19.28 (CH(CH₃)₂), 18.37 (CH(CH₃)₂). Лит. данные [269].

4.3.3 Получение дигидроксидаминов (6a-c) (общая методика)



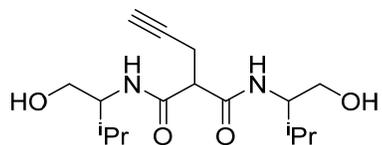
В колбу Шленка в токе аргона поместили диметил-2-(проп-2-инил)малонат (6.24 г, 5.58 ммоль), аминспирт (73.4 ммоль) и нагревали при 120°C 3 ч до затвердевания реакционной смеси. Затем добавили толуол (25 мл) и кипятили 2 ч. После остывания смеси до комнатной температуры добавили гептан (100 мл). Выпавший белый осадок отфильтровали, промыли гептаном (3×30 мл) и сушили на воздухе до постоянной массы. Получили продукт, представляющий собой белый порошок. Выход 86-100%.

4.3.3.1 *N,N'*-бис[(*S*)-2-гидрокси-1-фенилэтил]-2-проп-2-ин-1-илмалонамид (6a)



Белый порошок; выход 4.98 г (100%); $t_{пл} = 168-170^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.35–7.26 (м, 10H; $\text{CH}_{аром.}$), 5.28 (м, 2H; NCH), 4.71 (м, 2H; CH_2O), 4.19 (м, 2H; CH_2O), 3.90 (т, $^3J = 7.7$ Гц, 1H; $\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.02 (м, 2H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.10 (дт, $^4J = 2.5$ Гц, $^5J = 1.18$ Гц, 1H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 166.99 (NCO), 166.88 (NCO), 140.90 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 140.68 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 127.98 ($\text{CH}_{аром.}$), 126.69 ($\text{CH}_{аром.}$), 126.66 ($\text{CH}_{аром.}$), 126.62 ($\text{CH}_{аром.}$), 82.18 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 71.95 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 64.73/ 64.42 (CH_2OH), 54.94 (NCH), 54.89 (NCH), 51.48 ($\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 17.91 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$). Лит. данные [180].

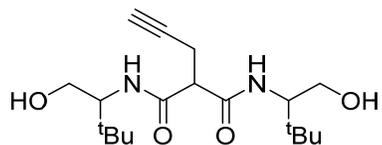
4.3.3.2 *N*¹,*N*³-бис(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-2-(проп-2-ин-1-ил)малонамид (6b)



Белый порошок; выход 10.82 г (95%); $t_{пл} = 147-149^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.61 (д, $^3J = 9.3$ Гц, 1H; NH), 7.54 (д, $^3J = 9.2$ Гц, 1H; NH), 4.65 (уш. дд, $^3J = 9.0$ Гц, $^3J = 5.3$ Гц, 2H; OH), 3.60 (м, 1H; NCH), 3.56 (м, 1H; NCH), 3.44–3.26 (м, 5H; CH_2OH , $\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.73 (т, $^4J = 2.6$ Гц, 1H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.56 (ддд, $^2J = 16.7$ Гц, $^3J = 8.6$ Гц, $^4J = 2.6$ Гц, 1H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.46 (ддд, $^2J = 16.7$ Гц, $^3J = 6.2$ Гц, $^4J = 2.6$ Гц, 1H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.85 (м, 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.81 (м, 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (д, $^3J = 6.8$ Гц, 3H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (д, $^3J = 6.7$ Гц, 3H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (д, $^3J = 6.6$ Гц, 3H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.78 (д, $^3J = 6.8$ Гц, 3H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 166.57 (NCO), 166.44 (NCO), 79.92 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 71.70 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 61.25 (CH_2OH), 61.16 (CH_2OH), 55.62 (NCH), 55.34 (NCH), 51.79 ($\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 28.32 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.65 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.75 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.65 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.35 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 17.50 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.34 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Лит. данные [180].

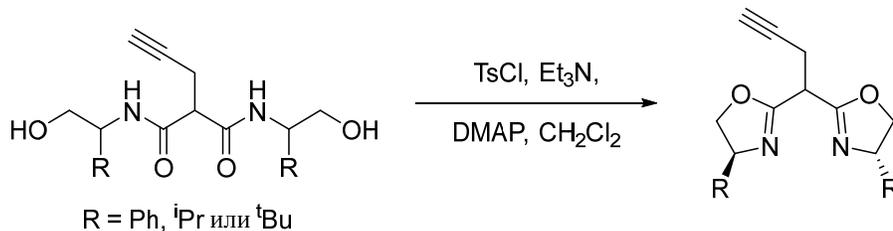
4.3.3.3 *N*¹,*N*³-бис(1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)-2-(проп-2-ин-1-ил)малонамид

(6с)



Белый порошок; выход 4.38 г (86%); $t_{пл} = 148-150^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.39 (д, $^3J = 9.9$ Гц, 1H, NH), 7.21 (д, $^3J = 10.1$ Гц, 1H, NH), 4.10 (уш. с, 2H, OH), 3.94 (дт, 1H, $^3J = 10.0$ Гц, $^4J = 3.2$ Гц, $\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.89 – 3.66 (м, 3H, CH_2OH), 3.56-3.54 (м, 1H, CH_2OH), 3.53 (т, $^3J = 11.0$ Гц, 1H, NCH), 3.34 (т, $^3J = 10.7$ Гц, 1H, NCH), 2.88 (ддд, $^2J = 16.6$ Гц, $^3J = 8.5$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.80 (ддд, $^2J = 16.9$ Гц, $^3J = 6.5$ Гц, $^4J = 2.7$ Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.07 (т, $^4J = 2.5$ Гц, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 0.96 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.22 (NCO), 170.30 (NCO), 81.14 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 70.94 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 61.53 (CH_2OH), 60.06 (CH_2OH), 59.81 (NCH), 53.86 ($\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 33.48 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.31 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.84 (CH_3), 26.80 (CH_3), 21.19 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{Na}]$ 363.2260, найдено: 363.2237.

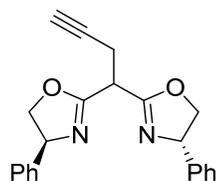
4.3.4 Получение бис(оксазолинов) (общая методика)



R = Ph, ⁱPr или ^tBu

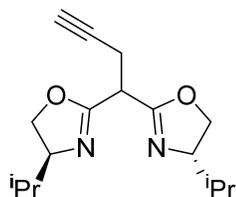
Сухой Et_3N (21.6 мл, 155,1 ммоль) и DMAP (426 мг, 3.5 моль) добавили к суспензии дигидроксидамида (34.9 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (440 мл). Смесь охладил до 0°C и добавили TsCl (13.29 г, 69.7 ммоль). После нагревания до комнатной температуры образовавшийся жёлтый раствор перемешивали 4 дня. Для завершения реакции смесь кипятили 8 ч. Далее смесь промыли насыщенным водным раствором NH_4Cl (2×75 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Затем отфильтровали осушитель и раствор упарили. Получили темно-красное вязкое вещество. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент: EtOAc /петролейный эфир 2:3). Выход 44-53%.

4.3.4.1 4,4-Бис[(S)-4-фенилоксазолин-2-ил]бут-1-ин (7a)



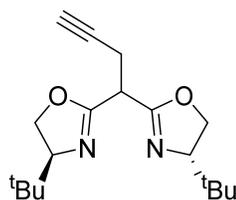
Светло-жёлтое маслообразное вещество; выход 2.19 г (53%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.35–7.26 (м, 10H; $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 5.28 (м, 2H; NCH), 4.71 (м, 2H; CH_2O), 4.19 (м, 2H; CH_2O), 3.90 (т, $^3J = 7.7$ Гц, 1H; $\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.02 (м, 2H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.10 (дт, $^4J = 2.5$ Гц, $^5J = 1.2$ Гц, 1H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 164.75 (NCO), 164.67 (NCO), 141.94 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 141.87 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 128.69 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.68 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.65 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.75 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.65 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 80.58 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.55 (CH_2O), 75.47 (CH_2O), 70.49 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 69.69 (NCH), 69.60 (NCH), 39.14 ($\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 19.97 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$). Лит. данные [180].

4.3.4.2 (4S,4'S)-2,2'-(бут-3-ин-1,1-диил)бис(4-изопропил-4,5-дегидрооксазол) (7b)



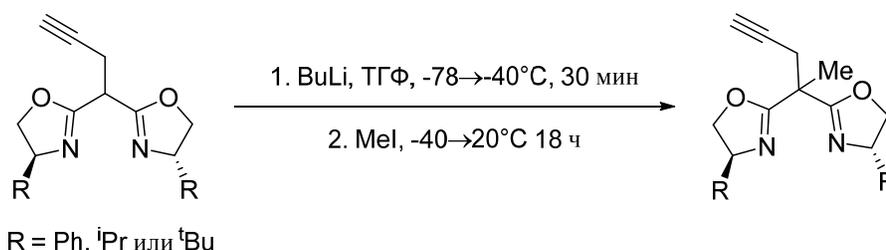
Светло-жёлтое маслообразное вещество; выход 4.20 г (44%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.27–4.22 (м, 2H; CH_2O), 4.03–3.94 (м, 4H; CH_2O , NCH), 3.65 (т, $^3J = 7.7$ Гц, 1H; $\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.86 (ддд, $^2J = 16.9$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, $^4J = 2.6$ Гц, 1H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.81 (ддд, $^2J = 16.9$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц, $^4J = 2.7$ Гц, 1H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.98 (т, $^4J = 2.6$ Гц, 1H; $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.78 (м, 2H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (д, $^3J = 6.8$ Гц, 6H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (д, $^3J = 6.8$ Гц, 6H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 163.06 (NCO), 80.66 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 71.86 (NCH), 71.80 (NCH), 70.28 (CH_2O), 70.04 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 39.05 ($\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 32.26 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.19 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.76 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 18.53 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.48 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.70 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Лит. данные [180].

4.3.4.3 (4S,4'S)-2,2'-(бут-3-ин-1,1-диил)бис(4-третбутил-4,5-дегидрооксазол) (7c)



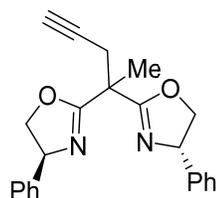
Жёлтое маслообразное вещество; выход 1.86 г (49%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.21-4.09 (м, 2H, CH_2O), 4.09-4.00 (м, 2H, CH_2O), 3.86-3.80 (2H, NCH), 3.62 (т, 1H, $\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.80 (ддд, $^2J = 16.9$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц, $^4J = 2.6$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.94 (т, $^4J = 2.6$ Гц, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 0.84 (с, 18H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 163.13 (NCO), 163.01 (NCO), 80.90 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 77.48 (NCH), 77.16 (NCH), 75.69 (CH_2O), 75.58 (CH_2O), 70.13 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 69.18 (NCH), 69.02 (NCH), 39.19 ($\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 33.85 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.69 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.00 (CH_3), 25.77 (CH_3), 25.62 (CH_3), 19.78 ($\text{CH}_2\text{CC}\equiv\text{H}$). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2]$ 304.2151, найдено: 304.2126.

4.3.5 Метилирование бис(оксазолинов) (общая методика)



К раствору бис(оксазолина) (15.1 ммоль) в ТГФ (90 мл) при -78°C добавили *n*-BuLi (6.65 мл, 2.5 М в гексане, 16.6 ммоль). Образовавшуюся жёлтую смесь перемешивали 30 мин при -40°C и затем добавили MeI (6.44 г, 2.82 мл, 45.3 ммоль). Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и оставили перемешиваться на ночь. После этого растворитель упарили в вакууме, остаток растворили в CH_2Cl_2 , промыли $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ и сушили над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровали, растворитель упарили. Полученное темно-красное маслообразное вещество очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/EtOAc 3:2). Получили продукт, представляющий собой вязкую жидкость. Выход 62-97%.

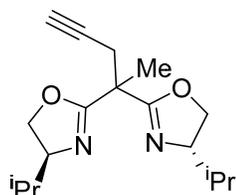
4.3.5.1 4,4-Бис[(S)-4-фенилоксазолин-2-ил]пент-1-ин (Ph-BOX)



Бесцветное вязкое маслообразное вещество; выход 571 мг (97%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.33–7.65 (м, 10H; $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 5.26 (м, 2H; NCH), 4.69 (м, 2H; CH_2O), 4.17 (м,

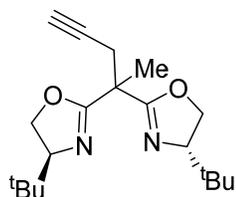
2H; CH₂O), 3.05 (д, ⁴J = 2.7 Гц, 2H; CH₂C≡CH), 2.10 (т, ⁴J = 2.7 Гц, 1H; CH₂C≡CH), 1.80 (с, 3H; CCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 168.29 (NCO), 168.20 (NCO), 142.13 (С_{четв.} аром.), 142.05 (С_{четв.} аром.), 128.69 (СН_{аром.}), 128.62 (СН_{аром.}), 127.61 (СН_{аром.}), 126.84 (СН_{аром.}), 126.63 (СН_{аром.}), 79.85 (C≡CH), 75.71 (CH₂O), 75.63 (CH₂O), 71.28 (C≡CH), 69.74 (NCH), 69.52 (NCH), 42.08 (CCH₃), 27.12 (CH₂C≡CH), 21.41 (CCH₃). Лит. данные [180].

**4.3.5.2 (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-дил)бис(4-изопропил-4,5-дегидрооксазол)
(ⁱPr-BOX)**



Жёлтое маслообразное вещество; выход 3.59 г (82%); $[\alpha]_{D}^{20} = -110.51$ (с = 1.00, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 4.24–4.20 (м, 2H; CH₂O), 4.01–3.94 (м, 4H; CH₂O, NCH), 2.89 (дд, ²J = 16.8 Гц, ⁴J = 2.7 Гц, 1H; CH₂C≡CH), 2.87 (дд, ²J = 16.8 Гц, ⁴J = 2.7 Гц, 1H; CH₂C≡CH), 1.99 (т, ⁴J = 2.7 Гц, 1H; CH₂C≡CH), 1.81 (м, 2H; CH(CH₃)₂), 1.63 (с, 3H; CCH₃), 0.92 (м, 6H; CH(CH₃)₂), 0.87 (м, 6H; CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 166.69 (NCO), 166.54 (NCO), 80.02 (C≡CH), 71.80 (NCH), 71.55 (NCH), 70.80 (C≡CH), 70.12 (CH₂O), 41.73 (CCH₂C≡CH), 32.15 (CH(CH₃)₂), 26.95 (CH₂C≡CH), 21.25 (CCH₃), 18.64 (CH(CH₃)₂), 18.47 (CH(CH₃)₂), 17.57 (CH(CH₃)₂), 17.41 (CH(CH₃)₂). Лит. данные [180].

**4.3.5.3 (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-дил)бис(4-третбуил-4,5-дегидрооксазол)
(^tBu-BOX)**

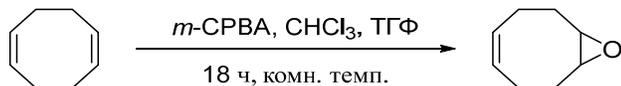


Жёлтое вязкое маслообразное вещество; выход 1.09 г (62%); очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/EtOAc 90:10). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 4.22–4.09 (м, 2H; CH₂O), 4.09–4.00 (м, 2H; CH₂O), 3.86–3.80 (м, 2H; NCH), 2.91 (дд, ²J = 16.8, ⁴J = 2.6 Гц, 1H; CH₂CC≡H), 2.78 (дд, ²J = 16.8, ⁴J = 2.6 Гц, 1H; CH₂CC≡H), 1.94 (дд, J = 3.4, 1.9 Гц, 1H; C≡CH), 1.59 (с, 3H; CCH₃), 0.84 (с, 9H; C(CH₃)₃), 0.83 (с, 9H; C(CH₃)₃). Спектр ЯМР

^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.55 (NCO), 80.30 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.64/ 75.41 (CH_2O), 70.86 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 69.20 (NCH), 41.85 (CCH_3), 34.02 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.79 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.94 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 25.82 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.71 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.27 (CCH_3). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2]$ 318.2307, найдено: 318.2283.

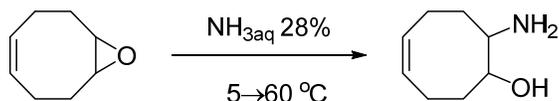
4.4 Получение мономеров

4.4.1.1 (Z)-9-оксабицикло[6.1.0]нон-4-ен (9)



Раствор *m*-хлорбензойной кислоты (82.83 г, 480 ммоль) в хлороформе (1.55 л) добавили по каплям к раствору *cis*-1,5-циклооктадиена (64.91 г, 74 мл, 600 ммоль) в ТГФ (90 мл) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 ч, после чего образовавшуюся 3-хлорбензойную кислоту отфильтровали. Органический слой промыли водными растворами 20% Na_2SO_3 , насыщенным NaHCO_3 и насыщенным NaCl_{aq} . Органический слой упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент: гексан/ EtOAc 70:30), затем перегнали в вакууме при $40^\circ\text{C}/1.5$ мм. рт. ст., лит. данные: $t_{\text{кип}} = 37^\circ\text{C}/0.8$ мм рт. ст. [270]. Получили 64.23 г бесцветной жидкости. Выход 86%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 5.59-5.55 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.05-3.02 (м, 2H, $\text{C}(1)\text{H}-\text{C}(2)\text{H}$), 2.39-2.35 (м, 4H, $\text{C}(4)\text{H}_2$, $\text{C}(7)\text{H}_2$), 2.06-1.98 (м, 4H, $\text{C}(3)\text{H}_2$, $\text{C}(8)\text{H}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 128.61 ($\text{CH}=\text{CH}$), 56.68 ($\text{C}(1)\text{H}-\text{C}(2)\text{H}$), 28.05 ($\text{C}(3)\text{H}_2$, $\text{C}(8)\text{H}_2$), 23.63 ($\text{C}(4)\text{H}_2$, $\text{C}(6)\text{H}_2$). Лит. данные [181].

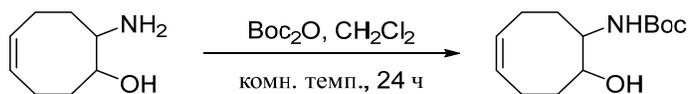
4.4.1.2 (Z)-8-аминоциклоокт-4-ен-1-ол (10)



(*Z*)-9-оксабицикло[6.1.0]нон-4-ен (30 г, 31.8 мл 154,6 ммоль) добавили по каплям при 0°C к 28% водному раствору аммиака (250 мл) при перемешивании. Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и далее нагревали при 60°C 3 суток. Затем упарили, полученный белый порошок промыли на фильтре гексаном, затем сушили в вакууме до постоянной массы. Получили 16.54 г (76%) (*Z*)-8-аминоциклоокт-4-ен-1-ола, представляющего собой белый порошок. $t_{\text{пл}} = 88-90^\circ\text{C}$, лит. данные $t_{\text{пл}} = 91^\circ\text{C}$ [271]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 5.68-5.62 (м, 1H, $\text{C}(5)\text{H}$), 5.57-5.51 (м, 1H, $\text{C}(6)\text{H}$), 3.44-3.39 (м, 1H, $\text{C}\text{H}\text{OH}$), 2.85-2.79 (м, 1H, $\text{C}\text{H}\text{NH}_2$), 2.70 (уш. с, 3H, OH, NH_2), 2.44-2.34 (м, 1H, $\text{C}(7)\text{H}_2$), 2.31-2.11 (м, 3H,

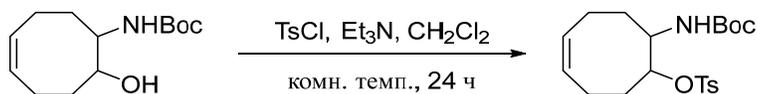
C(7)H₂ и C(4)H₂), 2.09-2.01 (м, 1H, C(8)H₂), 1.98-1.89 (м, 1H, C(8)H₂), 1.52-1.42 (м, 2H, C(3)H₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 130.55 (C(5)H), 127.91 (C(6)H), 72.63 (CHOH), 53.52 (CHNH₂), 36.08 (C(8)H₂), 34.25 (C(3)H), 23.24 (C(7)H), 22.93 (C(4)H). HRMS (ESI⁺) вычислено для [C₈H₁₅NO]⁺: 142.12319, найдено: 142.12196.

4.4.1.3 Трет-бутил-(Z)-(8-гидроксициклоокт-4-ен-1-ил)карбамат (11)



(Z)-8-аминоциклоокт-4-ен-1-ол (16.54 г, 117 ммоль) и Boc₂O (26.84 г, 123 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) перемешивали при комнатной температуре 24 ч в открытой колбе, при этом наблюдалось выделение газов. После этого реакционную смесь упарили. Полученное желтоватое вязкое масло очищали колоночной хроматографией (элюент: гексан/EtOAc 70:30). Получили 26.06 г (92%) бесцветного вязкого масла, которое при хранении при комнатной температуре твердеет и превращается в белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 5.71-5.65 (м, 1H, C(5)H), 5.62-5.55 (м, 1H, C(6)H), 3.77-3.71 (м, 1H, C_HNH), 3.66-3.61 (м, 1H, C_HOH), 3.37 (уш. с, OH, NH) 2.44-2.31 (м, 2H, C(7)H₂), 2.22-2.09 (м, 3H, C(4)H₂ и C(8)H₂), 1.97-1.89 (м, 1H, C(8)H₂), 1.73-1.65 (м, 1H, C(3)H₂), 1.56-1.47 (м, 1H, C(3)H₂), 1.44 (с, 9H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 159.91 (CO), 130.56 (C(5)H), 127.90 (C(6)H), 79.94 (C(CH₃)₃), 73.93 (CHOH), 54.48 (CHNH), 34.50 (C(8)H₂), 32.11 (C(4)H₂), 28.34 (C(CH₃)₃), 23.19 (C(3)H₂), 23.07 (C(7)H₂). HRMS (ESI⁺) вычислено для [C₁₃H₂₃NO₃ + Na]⁺: 264.15756, найдено: 264.15609.

4.4.1.4 (Z)-8-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклоокт-4-ен-1-ил-4-метилбензосульфат (12)



TsCl (22.45 г, 118 моль) при перемешивании добавили к раствору трет-бутил-(Z)-(8-гидроксициклоокт-4-ен-1-ил)карбамата (25.84 г, 107 ммоль) и Et₃N (16.25 г, 22.4 мл, 161 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл), при этом раствор пожелтел. Реакционную смесь кипятили 24 ч. После чего промыли насыщенным раствором KHSO₄ (2 × 50 мл) и NaCl_{aq} (50 мл) и сушили над Na₂SO₄, затем упарили. Продукт очищали флеш-хроматографией (элюент CH₂Cl₂/ гексан 1:1). Получили 38.06 г (90%) продукта, представляющего собой белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

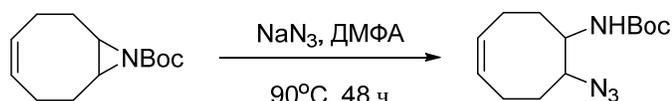
CDCl₃, δ, м.д.): 7.79 (д, ³J = 8.2 Гц, 2H, C(2')H_{аром.}), 7.33 (д, ³J = 8.2 Гц, 2H, C(3')H_{аром.}), 5.69-5.58 (м, 2H, C(5)H=C(6)H), 4.83 (д, ³J = 9.4 Гц, 1H, NH) 4.59-4.54 (м, 1H, CHOTs), 4.00-3.95 (м, 1H, CHNHВос), 2.44 (с, 3H, ArCH₃), 2.40-1.85 (м, 6H, C(4)H₂, C(7)H₂, C(8)H₂), 1.57-1.43 (м, 2H, C(3)H₂), 1.41 (с, 9H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 155.35 (CO), 144.73 (C(4')_{аром.}CH₃), 133.84 (C(1')_{аром.}SO₃), 129.74 (C(3')H_{аром.}), 129.44 (C(6)H), 129.29 (C(5)H), 127.77 (C(2')H_{аром.}), 82.41 (C(CH₃)₃), 79.31 (CHOTs), 51.84 (CHNHВос), 32.08 (C(8)H₂), 31.84 (C(4)H₂), 28.34 (C(CH₃)₃), 23.20 (C(3)H₂), 22.19 (C(7)H₂), 21.6 (ArCH₃). HRMS (ESI⁺) вычислено для [C₂₀H₂₉NO₅S + Na]⁺: 418.16641, найдено: 418.16501.

4.4.1.5 Трет-бутил-(Z)-9-азобицикло[6.1.0]нон-4-ен-9-карбоксилат (13)



К раствору (Z)-8-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклоокт-4-ен-1-ил-4-метилбензосульфоната (10 г, 25.41 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавили ^tBuOK (3.14 г, 27.95 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали 24 ч (контроль ТСХ в CH₂Cl₂). После завершения реакции раствор обработали водой. Водный слой экстрагировали Et₂O (3×50 мл). Объединённые органические вытяжки промывали насыщенным NaCl_{ақ}, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией (элюент CH₂Cl₂). Получили 5.42 г (96%) продукта в виде бесцветной жидкости. Жидкость перегнали при 117°C/1.5 мм рт. ст. Получили 3.74 г (66%) бесцветной жидкости. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 5.60-5.55 (м, 2H, CH=CH), 2.46-2.37 (м, 4H, C(4)H₂ и C(7)H₂), 2.16-2.09 (м, 2H, C(1)H и C(2)H), 2.04-1.90 (м, 4H, C(3)H₂ и C(8)H₂), 1.44 (с, 9H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 163.49 (CO), 129.10 (CH=CH), 80.66 (C(CH₃)₃), 41.95 (C(1)H и C(2)H), 28.19 (C(4)H₂ и C(7)H₂), 27.90 (C(CH₃)₃), 24.13 (C(3)H₂ и C(8)H₂). HRMS (ESI⁺) вычислено для [C₁₃H₂₂NO₂]⁺: 224.16451 [M+1], найдено: 224.16359.

4.4.1.6 Трет-бутил-(Z)-8-азидоциклоокт-4-ен-1-ил)карбамат (14)



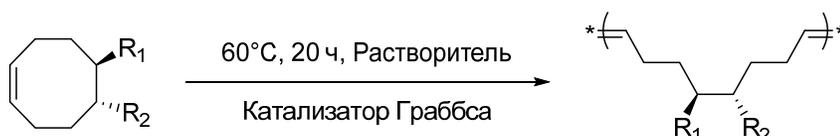
Раствор трет-бутил-(Z)-9-азобицикло[6.1.0]нон-4-ен-9-карбоксилата (1.38 г, 6.16 ммоль), NaN₃ (1.6 г, 24.64 ммоль) и NH₄Cl (1.32 г, 24.64 ммоль) в смеси этанола (50 мл) и воды (10 мл) кипятили 4 ч. Этанол упарили в вакууме, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл).

Объединённые органические вытяжки сушили над Na₂SO₄ и упарили. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент: CH₂Cl₂/EtOAc 9:1). Получили 1.32 г белого порошка. Выход 81%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 5.73-5.64 (м, 2H, CH=CH), 4.83-4.75 (м, 1H, CHNH), 3.91 (уш. с, NH), 3.57 (дт, 1H, ³J = 8.8 Гц, ³J = 3.5 Гц, CHN₃), 2.49-1.54 (м, C(3)H₂, C(4)H₂, C(7)H₂ и C(8)H₂), 1.45 (с, 9H, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 155.24 (CO), 129.68 (C(5)H), 129.62 (C(6)H), 81.30 (C(CH₃)₃), 64.07 (CHN₃), 53.83 (CHNH), 32.89 (C(8)H₂), 30.73 (C(3)H), 28.38 (C(CH₃)₃), 23.50 (C(4)H), 22.86 (C(7)H). HRMS (ESI⁺) вычислено для [C₁₃H₂₂N₄O₂ + Na]⁺: 289.16350, найдено: 289.16266.

4.5 Получение полимерных подложек

4.5.1 Полимеризация мономеров

4.5.1.1 Общая методика полимеризации



12: R₁ = OTs, R₂ = NHBoc

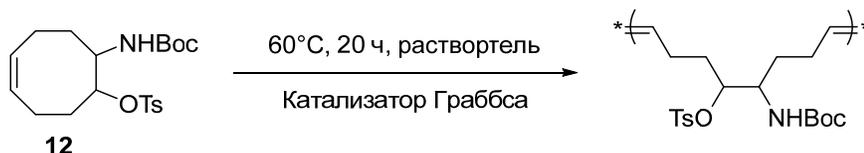
13: R₁ = R₂ = NHBoc

14: R₁ = N₃, R₂ = NHBoc

К раствору мономера (300 мг) в CH₂Cl₂ (0.3 мл), ДМФА (0.3 мл) или толуоле (1.2 мл) в атмосфере аргона добавили катализатор Граббса (1-5 мг). Перемешивали при 60°C 20 ч, после чего реакционной смеси позволили остыть до комнатной температуры и добавили эфир (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли эфиром (4×50 мл) и высушили в вакууме.

4.5.1.2 Полимеризация (Z)-8-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклоокт-4-ен-1-ил-4-метилбензолсульфоната **12**

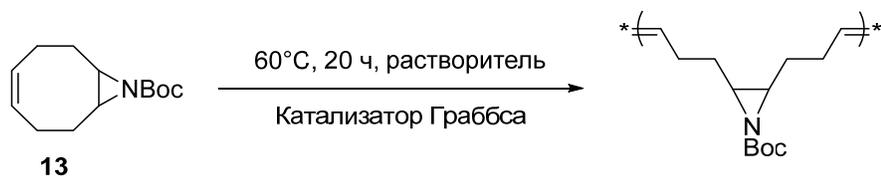
Полимеризацию **12** провели по общей методике.



Результаты приведены в таблице 4.

4.5.1.3 Полимеризация *трет*-бутил-(*Z*)-9-азобикало[6.1.0]нон-4-ен-9-карбоксилата **13**

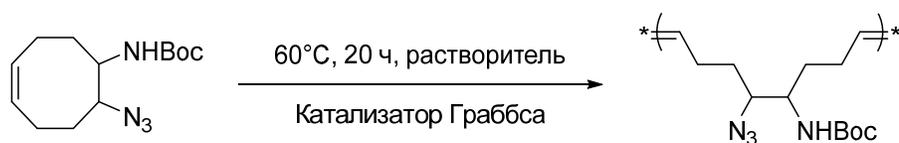
Полимеризацию **13** провели по общей методике.



При высаживании из Et₂O осадок не образуется.

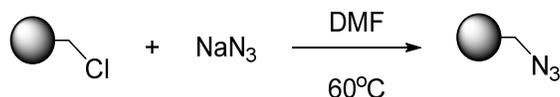
4.5.1.4 Полимеризация *трет*-бутил-(*Z*)-(8-азидоциклоокт-4-ен-1-ил)карбамата **14**

Полимеризацию **14** провели по общей методике.



Образуется нерастворимый полимер.

4.5.2 Получение азидометилполистирола PS-N₃



К раствору азиды натрия (8 г, 123 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавили хлорметилполистирол (6 г, *f* 1.6 ммоль/г). Смесь нагревали при 60°C 24 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой (400 мл), ТГФ (200 мл), смесью ТГФ–MeOH, 1:1 (200 мл), MeOH (200 мл) и ТГФ (200 мл), сушили в вакууме при 60°C. Получили 5.74 г белого порошка (*f* 1.62 ммоль/г, выход 96%). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2089 (N₃) (Рис. 25). Найдено, %: С 85.51; Н 7.67; N 6.82. С₄₅Н₄₉N₃. Вычислено, %: С 85.58; Н 7.77; N 6.66.

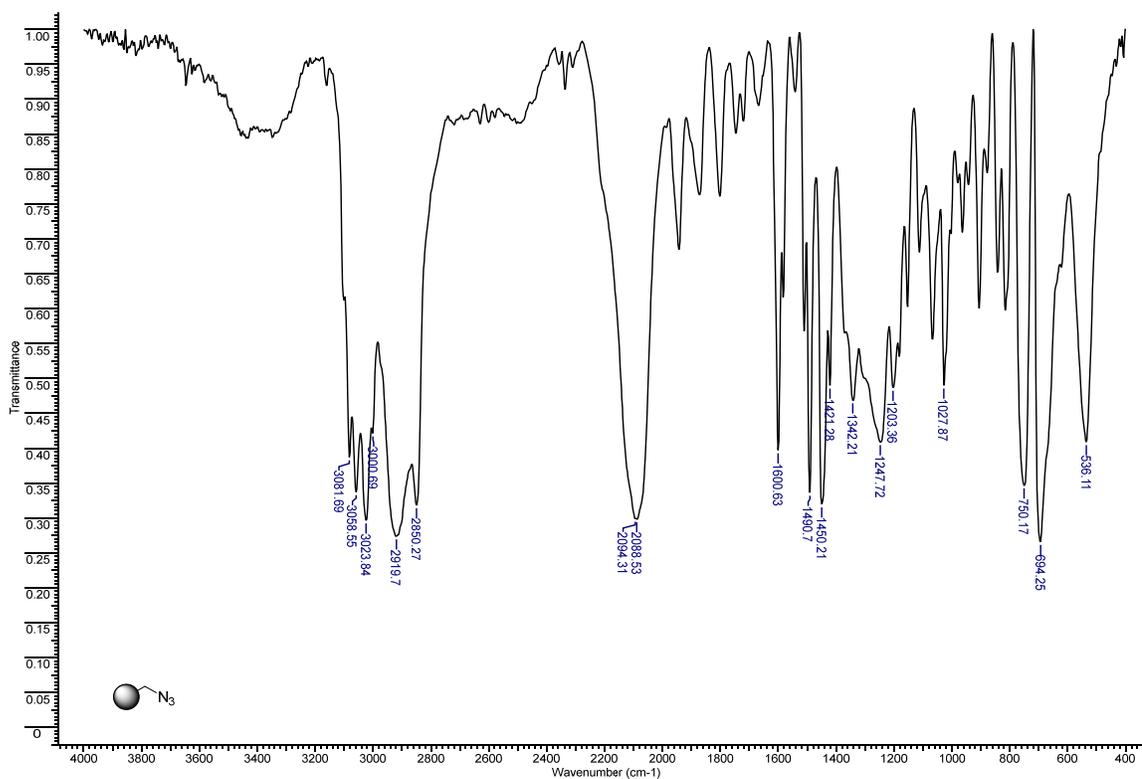
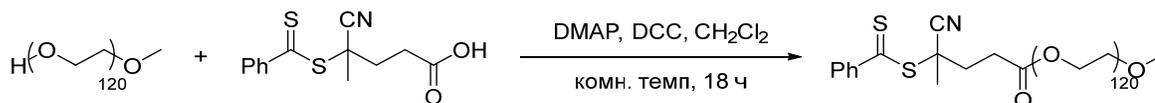


Рис. 25. ИК-спектр поли-4-азидометилстирола PS-N₃.

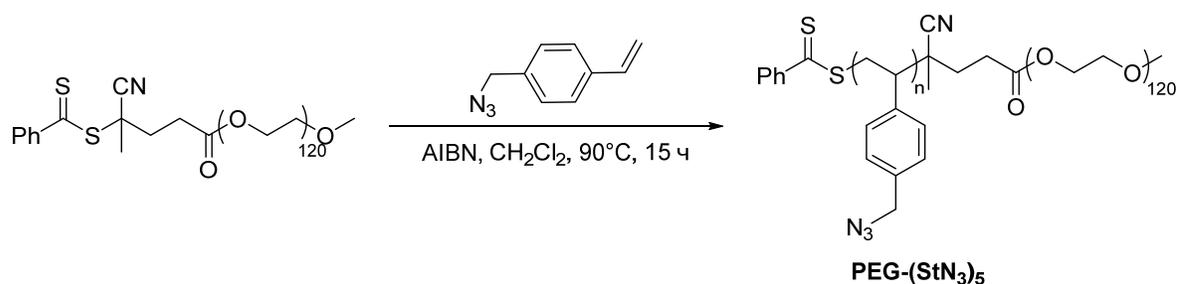
4.5.3 Получение PEG-(StN₃)₅.

4.5.3.1 Получение PEG-RAFT макроинициатора [39]



ПЭГ-метильный эфир (M_n 5000 г/моль, 24 г, 5.97 ммоль, 1 экв.), 4-циано-4-((фенилкарботионил)тио)-пентановую кислоту (5 г, 17.9 ммоль, 3 экв.) и 4-диметиламинопиридин (0.364 г, 4.65 ммоль, 0.78 экв.) растворили в свежеперегнанном CH_2Cl_2 (500 мл). После этого добавили по каплям раствор дициклогексилкарбодиимида в CH_2Cl_2 (3.77 г в 20 мл CH_2Cl_2 , 18.3 ммоль, 3.1 экв.). Смесь перемешивали в течение 18 ч. Полученную суспензию фильтровали дважды через целит, фильтрат сконцентрировали. Макроинициатор был выделен добавлением концентрированного раствора по каплям к петролейному эфиру (1 л) и очищен с помощью двух циклов переосаждения (CH_2Cl_2 /петролейный эфир). После высушивания был получен розовый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.5-7.3 (м, 5H, Ph), 3.6 (с, 4H, -O-CH₂CH₂-O-), 1.9 (с, 3H, -S-C(CN)(CH₃)-). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 133-127 (Ph), 70.86 (-O-CH₂CH₂-O-), 26.37 (-S-C(CN)(CH₃)-).

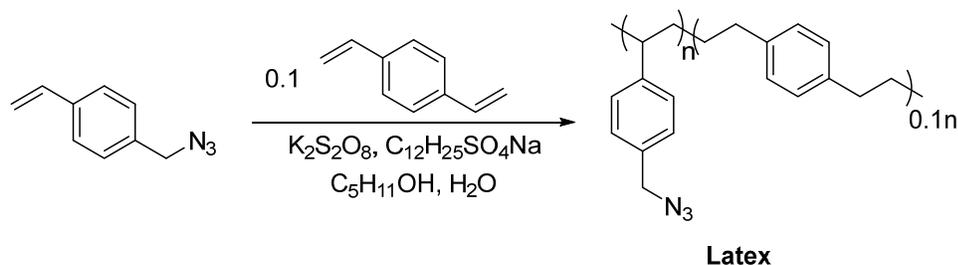
4.5.3.2 Получение PEG-(StN₃)₅



PEG-RAFT макроинициатор (2.51 г, 0.478 ммоль, 1 экв.) перенесли в колбу Шленка на 100 мл и растворили в хлорбензоле (20 мл) при нагревании. После охлаждения добавили 4-азидометилстирол (2 г, 12.6 ммоль, 20 экв.), раствор AIBN (0.04 г, добавили в виде 0.1 г/мл диоксанового раствора, 0.3 ммоль, 0.4 экв.) и перемешивали при 90°C в течение 15 ч. После этого реакционную смесь охладили и продукт высалили диэтиловым эфиром (500 мл). Полимер очищали с помощью дальнейших двух циклов пересадки в диэтиловом эфире. После высушивания был получен ярко-оранжевый порошок. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.5-6.5 (м, 9H, Ar), 4.1-4.5 (PhCH₂N₃), 3.6 (с, 4H, -O-CH₂CH₂-O-), 1.9 (с, 3H, -S-C(CN)(CH₃)-). ИК: 2850 см⁻¹, 2100 см⁻¹.

4.5.4 Получение PEG-Latex

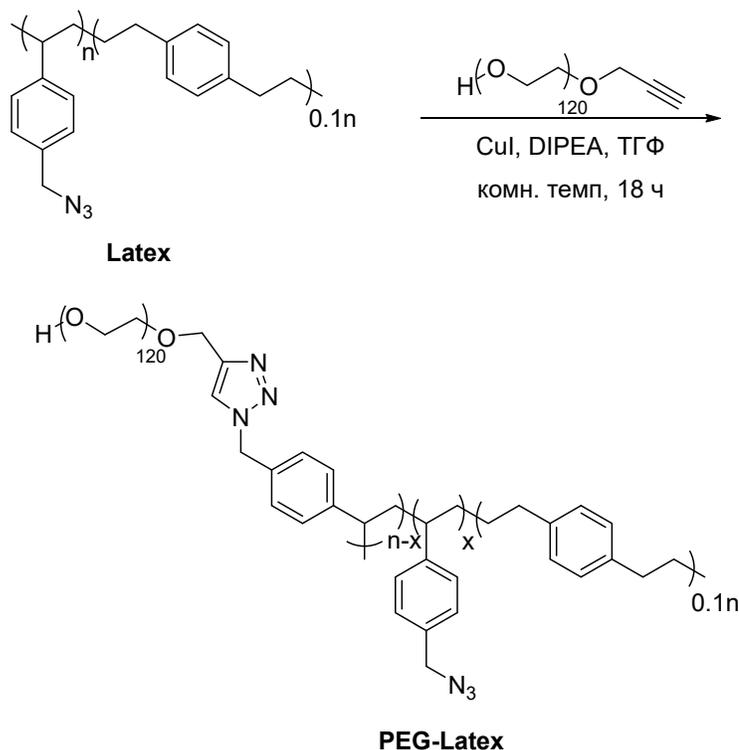
4.5.4.1 Получение Latex



В двугорлую колбу на 500 мл с предварительно подготовленной водной фазой (смесь додецилсульфата натрия (6.2331 г), пентанола (0.623 мл) и деионизированной воды (166 мл)) при перемешивании (600 оборотов в минуту) добавили по каплям органическую фазу (смесь 4-азидометилстирола (5.012 г) и дивинилбензола (251.6 мг)). Реакционную смесь обработали ультразвуком в течении 20 мин при 0°C до получения непрозрачной жёлтой эмульсии. Затем к полученной эмульсии в атмосфере аргона добавили по каплям раствор инициатора (раствор K₂S₂O₈ (91.2 мг) в воде (2 мл)) при перемешивании (600 оборотов в минуту) и инициировали реакцию, нагрев реакционную колбу на масляной бане до 65°C. Полученную смесь

перемешивали при 65°C в течение 6 ч, затем охладили и подвергли диализу. После диализа воду удалили лиофилизацией. Получили белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, δ , м.д.): 7.5-6.7 (м, 4Н, Ar), 4.1-4.5 (с, 2Н, PhCH_2N_3), 1.9 (с, 4Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

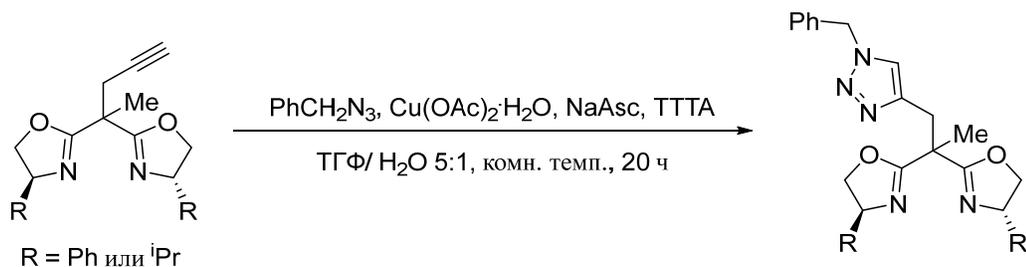
4.5.4.2 Получение PEG-Latex



Latex (5.008 г) диспергировали в ТГФ (100 мл), затем добавили ацетон (20 мл) и CH_2Cl_2 (50 мл). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 1 ч и перемешивали 18 ч. Около 70 мл растворителя удалили на роторном испарителе без нагревания, затем добавили пропаргил-ПЭГ (3.001 г, M_n 5000 г/моль) и перемешивали до полного растворения ПЭГ. После этого через реакционную смесь барботировали аргон в течение 10 мин. К полученной смеси в токе аргона добавили DIPEA (0.76 мл) и CuI (0.5 мг), обработали ультразвуком в течение 5 мин и оставили без перемешивания на 18 ч. Затем реакционную смесь диализовали и подвергли лиофилизации для удаления воды. Получили белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, δ , м.д.): 7.5-6.7 (м, 4Н, Ar), 4.1-4.5 (с, 2Н, PhCH_2N_3), 3.6 (с, 4Н, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$), 1.9 (с, 4Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

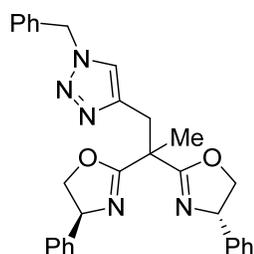
4.6 Имобилизация лигандов

4.6.1 «Click»-реакция с бензилазидом (общая методика)



К раствору бис(оксазолина) (0.5 ммоль) в ТГФ (2.5 мл) в токе аргона добавили ТТТА (21 мг, 0.05 ммоль, 10 мол%), аскорбат натрия (40 мг, 0.2 ммоль, 40 мол%, раствор в 0.25 мл воды), моногидрат ацетата меди(II) (10 мг, 0.05 ммоль, раствор в 0.25 мл воды) и бензилазид (67 мг, 0.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 20 ч при комнатной температуре (контроль ТСХ, петролейный эфир:EtOAc = 3:2). После завершения реакции добавляли CH₂Cl₂ (20 мл), обрабатывали водным раствором NH₄Cl (20 мл). Органический слой отделяли, водный экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл). Объединённые органические вытяжки сушили Na₂SO₄ и упаривали. Продукт реакции выделяли колоночной градиентной хроматографией (элюент: CH₂Cl₂/MeOH 50:1, затем 20:1). Выход 85-87%.

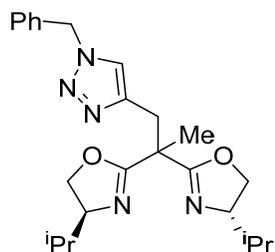
4.6.1.1 (4*S*,4'*S*)-2,2'-(1-(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2,2-диил)бис(4-фенил-4,5-дигидрооксазол) (Bn-Ph-BOX)



Жёлтое вязкое маслообразное вещество, выход 208 мг (85%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.32–7.15 (м, 16H; CH_{аром.}), 5.46-5.36 (м, 2H, CH₂Ph), 5.20 (т, ³J = 8.4 Гц, 1H; NCH), 5.11 (т, ³J = 8.4 Гц, 1H; NCH), 4.67-4.57 (м, 2H; CH₂O), 4.15-4.10 (м, 2H; CH₂O) 3.57-3.45 (м, 2H; CCH₂), 1.66 (с, 3H; CCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 172.87 (NCO), 172.46 (NCO), 145.96 (NCH=C), 142.96 (С_{четв. аром.}), 139.45 (С_{четв. аром.}), 134.49 (С_{четв. аром.}), 128.43 (CH_{аром.}), 128.73 (CH_{аром.}), 128.40 (CH_{аром.}), 128.32 (CH_{аром.}), 127.72 (CH_{аром.}), 127.59 (CH_{аром.}), 127.75 (CH_{аром.}), 126.58 (CH_{аром.}), 126.47 (CH_{аром.}), 123.13 (NCH=C), 65.45 (NCH), 65.15 (NCH),

56.09 (CH₂O), 55.99 (CH₂O), 53.99 (CCH₃), 53.74 (CCH₂Ph), 33.16 (C(CH₃)CH₂), 30.91 (CH(CH₃)₂), 21.84 (CCH₃). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₃₀H₂₉N₅NO₂ + Na] 514.2219, найдено: 514.2234.

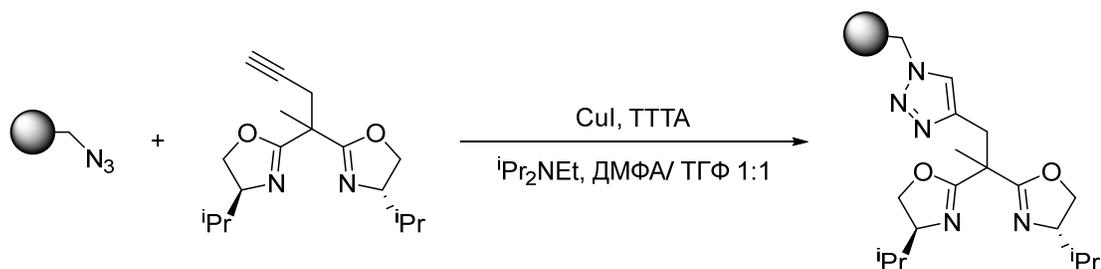
4.6.1.2 (4*S*,4'*S*)-2,2'-(4-(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2,2-диил)бис(4-изопропил-4,5-дигидрооксазол) (Вп-^{*i*}Pr-BOX)



Жёлтое вязкое масло; выход 452 мг (87%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.38-7.17 (м, 6H; CH_{аром.}), 5.50-5.40 (м, 2H, CH₂Ph), 4.17 (д, ³J = 7.1 1H; CH₂O), 4.15 (д, ³J = 7.1 1H; CH₂O), 4.10 (д, ³J = 8.4 1H; CH₂O), 4.08 (д, ³J = 8.4 1H; CH₂O), 3.93-3.78 (м, 4H; CH₂O, NCH) 3.43-3.28 (м, 2H; CCH₂), 1.70-1.59 (м, 2H, CH(CH₃)₂) 1.46 (с, 3H; CCH₃), 0.84 (д, ³J = 6.8 Гц, 6H; CH(CH₃)₂), 0.78 (д, ³J = 6.8 Гц, 6H; CH(CH₃)₂), 0.77 (д, ³J = 6.8 Гц, 6H; CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 173.62 (NCO), 172.95 (NCO), 143.74 (NCH=C), 134.44 (C_{четв.} аром.), 128.96 (CH_{аром.}, 2C), 128.59 (CH_{аром.}), 127.92 (2C, CH_{аром.}), 123.56 (NCH=C), 63.33 (NCH), 62.66 (NCH), 57.49 (CH₂O), 57.28 (CH₂O), 54.04 (CH₂Ph), 53.93 (CCH₃), 33.16 (C(CH₃)CH₂), 28.83 (CH(CH₃)₂), 22.86 (CCH₃), 18.83 (CH(CH₃)₂), 18.54 (CH(CH₃)₂), 17.79 (CH(CH₃)₂), 17.61 (CH(CH₃)₂). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₂₄H₃₃N₅O₂ + Na] 446.5508, найдено: 446.5548.

4.6.2 Иммобилизация на смоле Меррифилда

4.6.2.1 (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-диил)бис(4-изопропил-4,5-дигидрооксазолин)метилполистирол PS-^{*i*}Pr-BOX



В колбу на 100 мл поместили (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-диил)бис(4-изопропил-4,5-дигидрооксазолин) (1.12 г, 3.84 ммоль), азидометилполистирол **PS-N₃** (2 г, *f* = 1.62 ммоль/г), смесь ДМФА/ ТГФ 1:1 (20 мл), CuI (61 мг, 0.32 ммоль), ТТА (137 мг, 0.32 ммоль) и DIPEA (0.827 г, 1.11 мл, 6.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C 30 ч, затем осадок отфильтровали, промыли ДМФА (400 мл), смесью ДМФА/ ТГФ 1:1 (400 мл) и чистым ТГФ (400 мл). Остаток сушили в вакууме. Получили 2.82 г жёлтого порошка (выход 96%, *f* = 1.06 ммоль/г). IR (KBr): 1656.55 cm⁻¹ (C=N) (Рис. 26). Сигнал азидогруппы исчезает. Найдено, %: С 80.35; Н 7.91; N 7.45. С₆₂Н₇₅Н₅О₂. Вычислено, %: С 80.78; Н 8.14; N 7.60.

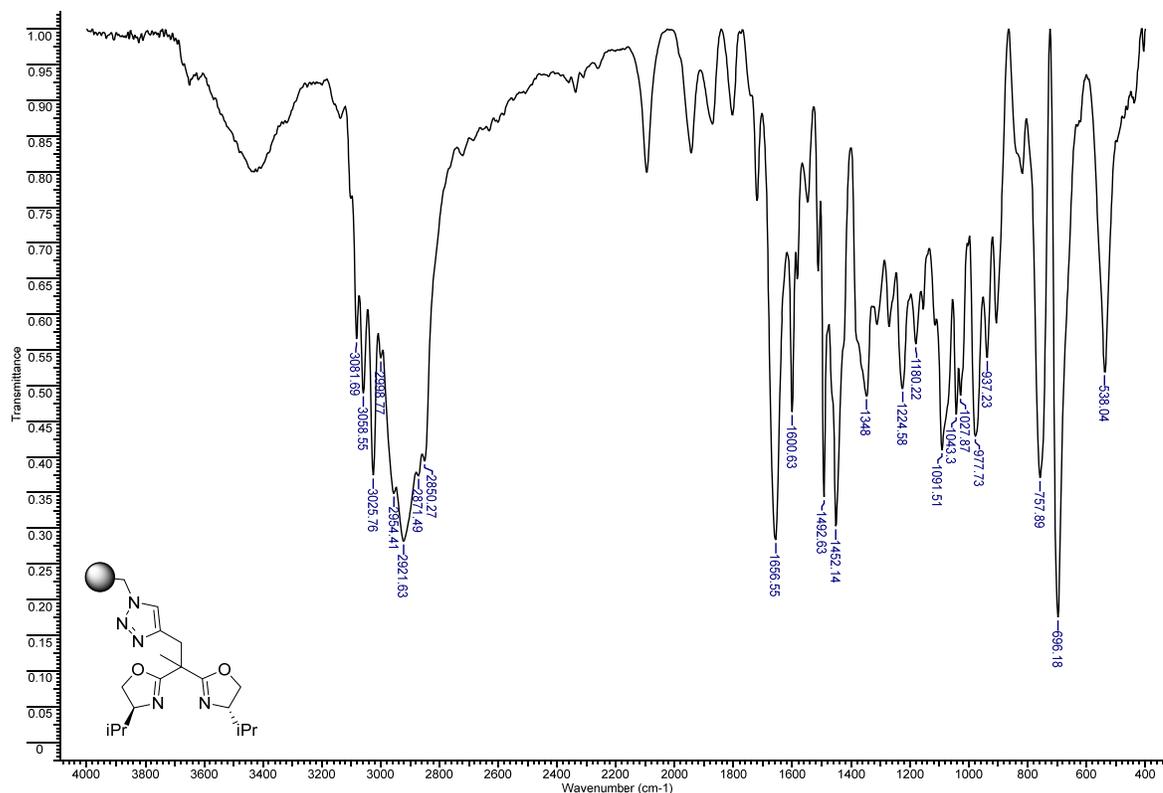
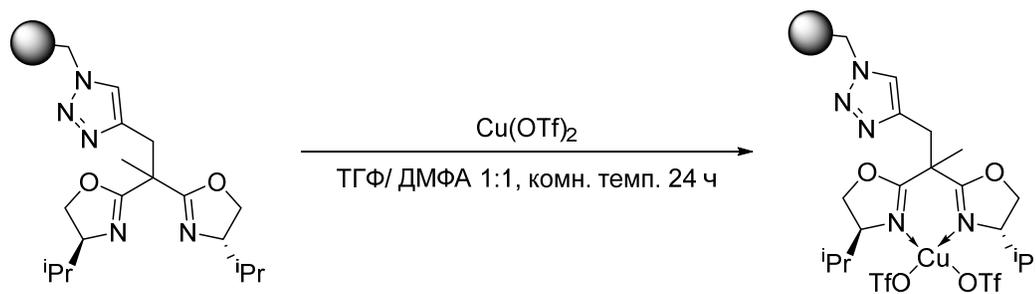


Рис. 26. ИК-спектр (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-диил)бис(4-изопропил-4,5-дигидрооксазолин)метилполистирола (**PS-*i*Pr-BOX**).

4.6.2.2 Комплекс (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-диил)бис(4-изопропил-4,5-дигидрооксазолин)метилполистирола с трифлатом меди (II) (PS-*i*Pr-BOX·Cu(OTf)₂)



В колбу на 100 мл внесли **PS-*i*Pr-BOX** (1.79 г, $f = 1.06$ ммоль/г, 1.90 ммоль *i*Pr-BOX), смесь ТГФ/ ДМФА 1:1 (50 мл) и Cu(OTf)₂ (687.3 мг, 1.90 ммоль). При этом наблюдалось набухание и образование зелёной окраски полимера. Смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, после чего смолу отфильтровали, промыли смесью ТГФ/ ДМФА 1:1 (2 × 100 мл), чистым ТГФ (2 × 100 мл) и далее сушили в вакууме при 70°C до постоянной массы. Получили 2.32 г зелёного порошка **PS-*i*Pr-BOX·Cu(OTf)₂** ($f = 0.52$ ммоль/г). Выход 94%. Найдено, %: С 69.07; Н 6.84; N 6.30; S 5.54. C₆₂H₇₅N₅O₂·Cu(OTf)₂. Вычислено, %: С 69.44; Н 6.78; N 6.33; S 5.69.

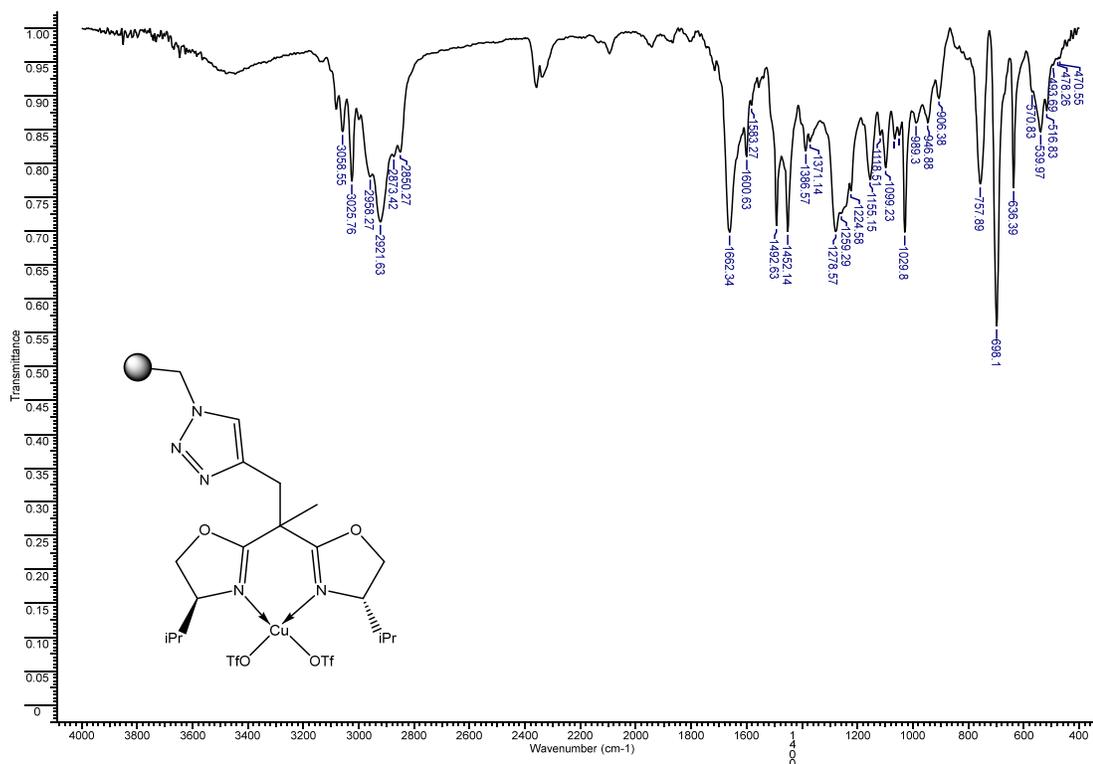


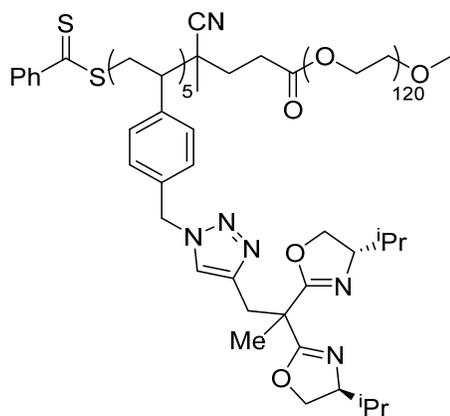
Рис. 27. ИК-спектр комплекса (4*S*,4'*S*)-2,2'-(пент-4-ин-2,2-диил)бис(4-изопропил-4,5-дигидрооксазолин)метилполистирола с трифлатом меди (II) (PS-*i*Pr-BOX·Cu(OTf)₂).

4.6.3 Функционализация полимеров

4.6.3.1 «Click»-реакция (общая методика)

В колбу Шленка поместили содержащий азидогруппу полимер (300 мг), алкин (1.2 экв.) и ДМФА (3 мл). Колбу с реакционной смесью последовательно замораживали, вакуумировали, заполняли сухим азотом и нагревали до комнатной температуры. Эту последовательность повторяли три раза, затем к замороженной реакционной смеси добавили CuI (5 мг, 10% мол.) и вновь три раза повторили последовательность операций. Далее к смеси добавили DIPEA (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в медленном токе N₂ в течение 1–3 дней (контроль по ИК). После этого реакционную смесь добавили по каплям при медленном перемешивании в колбу с Et₂O (200 мл). Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли Et₂O (4×50 мл), высушили в вакууме и затем растворили в насыщенном растворе ЭДТА Na₂ (20 мл). Полученный раствор диализовали на мембране 2500 Spectra/Por Dialysis в течение 1–3 дней, используя деионизированную дистиллированную воду (3×4 л), и затем подвергли лиофилизации. Получили продукт, представляющий собой жёлтый порошок.

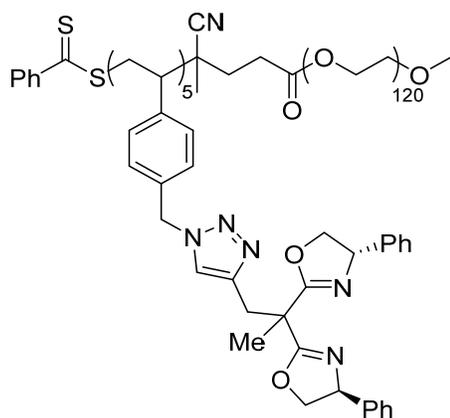
4.6.3.2 Получение PEG-(StN₃)₅-ⁱPr-BOX



PEG-(StN₃)₅-ⁱPr-BOX

PEG-(StN₃)₅-ⁱPr-BOX получили из полимера PEG-(StN₃)₅ и 4,4-бис[(S)-4-изопропилотсазолин-2-ил]бут-1-ина (1.2 экв.) согласно общей методике.

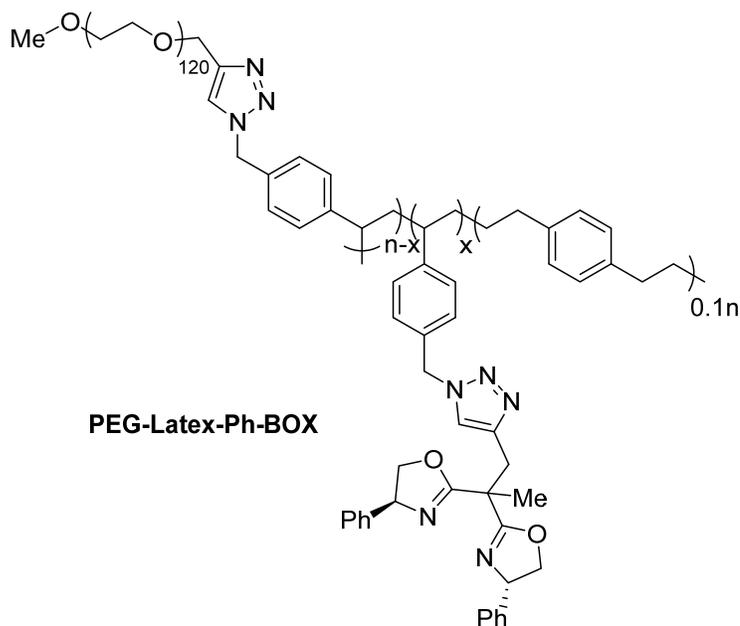
4.6.3.3 Получение PEG-(StN₃)₅-Ph-BOX



PEG-(StN₃)₅-Ph-BOX

PEG-(StN₃)₅-Ph-BOX получили из полимера **PEG-(StN₃)₅** и 4,4-*бис*[(*S*)-4-фенилоксазолин-2-ил]бут-1-ина (1.2 экв.) согласно общей методике.

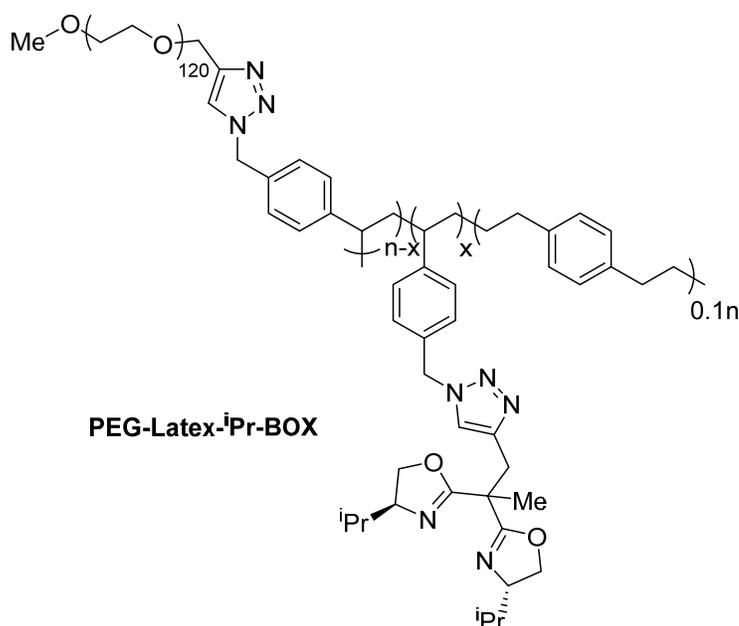
4.6.3.4 Получение PEG-Latex-Ph-BOX.



PEG-Latex-Ph-BOX

PEG-Latex-Ph-BOX получили из полимера **PEG-Latex** и 4,4-*бис*[(*S*)-4-фенилоксазолин-2-ил]бут-1-ина (1.2 экв.) согласно общей методике.

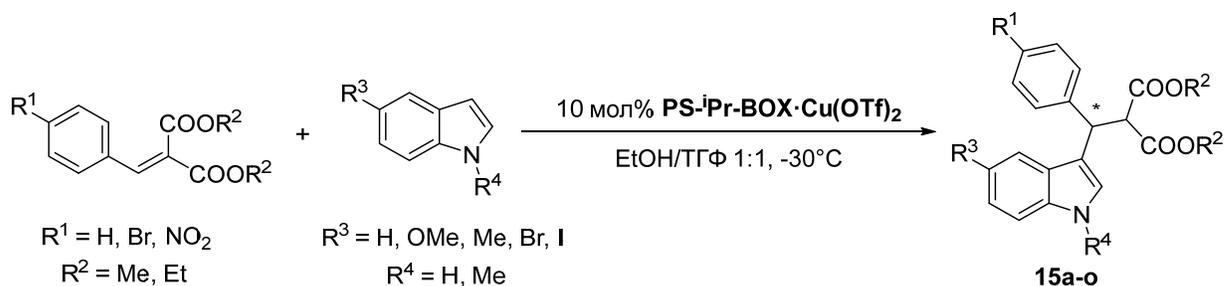
4.6.3.5 Получение PEG-Latex-ⁱPr-BOX.



PEG-Latex-ⁱPr-BOX получили из полимера **PEG-Latex** и 4,4-бис[(*S*)-4-изопропилоксазолин-2-ил]бут-1-ина (1.2 экв.) согласно общей методике.

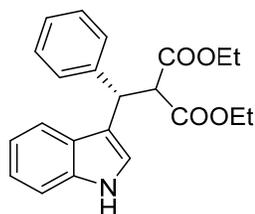
4.7 Исследование полученных катализаторов в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса

4.7.1 Присоединение индолов к бензилиденмалонатам (общая методика)



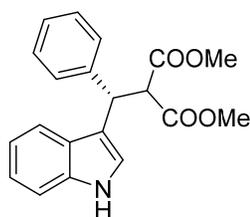
К раствору бензилиденмалоната (1 ммоль) и индола (2 ммоль) в смеси ТГФ/ EtOH 1:1 (4 мл), охлаждённому до -30°C , добавили **Ps-ⁱPr-BOX·Cu(OTf)₂** (200 мг, 10 %мол). Реакционную смесь выдерживали при -30°C в течение 21 дня. После завершения реакции (контроль по ТСХ, элюент CH_2Cl_2 :петролейный эфир = 1:1) катализатор отфильтровали, промыли ТГФ (5×10 мл) и CH_2Cl_2 (2×10 мл). Фильтрат упарили, продукт выделяли градиентной колоночной хроматографией (элюент: сначала CH_2Cl_2 :петролейный эфир = 1:3, затем 1:1 и чистый CH_2Cl_2).

4.7.1.1 Диэтил-(*S*)-2-((1*H*-индол-3-ил)(фенил)метил)малонат (15a)



Белый порошок; выход 294 мг (81%); $t_{пл} = 178-179^{\circ}\text{C}$, лит. данные $178-180^{\circ}\text{C}$ [206]; $[\alpha]_D^{20} = +73.0$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 92.4\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 9.18 мин (основной компонент) и 7.71 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.05 (уш. с, 1H, NH), 7.55 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.37 (д, $^3J = 7.2$ Гц, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.30 – 7.12 (м, 6H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.06 – 7.02 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 5.08 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, CHPh), 4.30 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 4.04 – 3.96 (м, 4H, OCH_2CH_3), 1.01 (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3H OCH_2CH_3), 0.99 (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3H OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 167.48 (COOEt), 142.09 (Счетв. аром.), 135.98 (Счетв. аром.), 128.20 (2С, $\text{CH}_{аром.}$), 128.14 (Счетв. аром.), 128.03 (2С, $\text{CH}_{аром.}$), 126.33 ($\text{CH}_{аром.}$), 121.71 ($\text{CH}_{аром.}$), 121.12 ($\text{CH}_{аром.}$), 118.47 ($\text{CH}_{аром.}$), 118.44 ($\text{CH}_{аром.}$), 115.79 (Счетв. аром.), 111.31 ($\text{CH}_{аром.}$), 60.79 (OCH_2CH_3), 57.02 ($\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 42.32 (CHPh), 13.66 (OCH_2CH_3), 13.62 (OCH_2CH_3). Лит. данные [70].

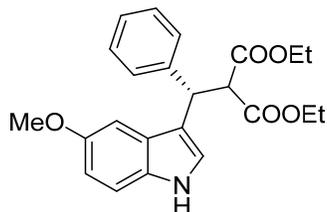
4.7.1.2 Диметил-(*S*)-2-((1*H*-индол-3-ил)(фенил)метил)малонат (15b)



Белый порошок; выход 197 мг (58%); $t_{пл} = 147-149^{\circ}\text{C}$, лит. данные $t_{пл} = 150-151^{\circ}\text{C}$ [272]; $[\alpha]_D^{20} = +27.9$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 37.9\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 13.46 мин (основной компонент) и 10.97 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.07 (уш. с, 1H, NH), 7.52 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.40 – 7.32 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.32 – 7.19 (м, 3H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.19 – 7.10 (м, 3H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.07 – 6.99 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 5.11 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, CHPh), 4.33 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{COOCH}_3)_2$), 3.55 (с, 3H, COOCH_3), 3.53 (с, 3H, COOCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 168.59 (COOEt), 168.34 (COOEt),

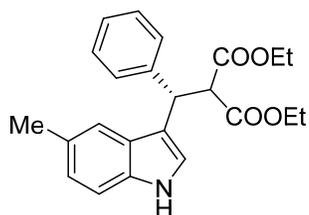
141.32 (Счетв. аром.), 136.33 (Счетв. аром.), 128.78 (Счетв. аром.), 128.51 (2С, СН_{аром.}), 128.16 (2С, СН_{аром.}), 126.94 (СН_{аром.}), 122.36 (СН_{аром.}), 120.96 (СН_{аром.}), 119.62 (СН_{аром.}), 119.39 (СН_{аром.}), 116.76 (Счетв. аром.), 111.18 (СН_{аром.}), 58.27 (СН(СООСН₃)₂), 52.80 (СООСН₃), 52.61 (СООСН₃), 43.00 (СНPh). Лит. данные [75].

4.7.1.3 Диэтил-(S)-2-((5-метокси-1H-индол-3-ил)(фенил)метил)малонат (15c)



Белый порошок; выход 289 мг (73%); $t_{пл} = 118-120^{\circ}\text{C}$, лит. данные $143-145^{\circ}\text{C}$ [273]; $[\alpha]_D^{20} = +14.0$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 94.2\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 11.89 мин (основной компонент) и 9.53 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.98 (уш. с, 1H, NH), 7.36 (д, $^3J = 7.3$ Гц, 2H, СН_{аром.}), 7.25 – 7.21 (м, 2H, СН_{аром.}), 7.17 – 7.14 (м, 3H, СН_{аром.}), 6.97 (д, $^4J = 2.3$ Гц, 1H, СН_{аром.}), 6.78 (дд, $^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, 1H, СН_{аром.}), 5.03 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, СНPh), 4.27 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, СН(СООEt)₂), 4.04 – 3.95 (м, 4H, ОСН₂СН₃), 3.78 (с, 3H, ОСН₃), 1.01 (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3H, ОСН₂СН₃), 1.00 (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3H, ОСН₂СН₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 168.21 (СООEt), 168.02 (СООEt), 154.03 (СОСН₃), 141.46 (Счетв. аром.), 131.45 (Счетв. аром.), 128.47 (2С, СН_{аром.}), 128.47 (2С, СН_{аром.}), 127.26 (Счетв. аром.) 126.88 (СН_{аром.}), 121.68 (СН_{аром.}), 116.86 (Счетв. аром.), 112.59 (СН_{аром.}), 111.78 (СН_{аром.}), 101.30 (СН_{аром.}), 61.63 (ОСН₂Н₃), 61.55 (ОСН₂Н₃), 58.49 (СН(СООEt)₂), 55.94 (ОСН₃), 42.98 (СНPh), 13.90 (ОСН₂СН₃). Лит. данные [75].

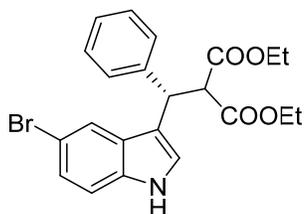
4.7.1.4 Диэтил-(S)-2-((5-метил-1H-индол-3-ил)(фенил)метил)малонат (15d)



Белый порошок; выход 346 мг (91%); $t_{пл} = 174.5-176^{\circ}\text{C}$, лит. данные $176.5-178^{\circ}\text{C}$ [273]; $[\alpha]_D^{20} = +39.5$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 91.2\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время

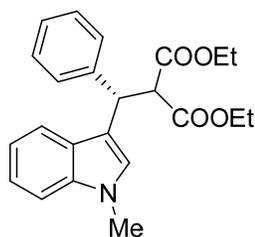
удерживания: 6.93 мин (основной компонент) и 8.34 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.94 (уш. с, 1H, NH), 7.39 – 7.35 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.27 – 7.22 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.19 – 7.14 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.96 (д, $^3J = 8.2$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 5.05 (д, $^3J = 11.9$ Гц, 1H, CHPh), 4.28 (д, $^3J = 11.9$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 4.03 – 3.96 (м, 4H, OCH_2CH_3), 2.39 (с, 3H, ArCH_3), 1.03 – 0.98 (м, 6H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 168.15 (COOEt), 167.64 (COOEt), 141.65 (Счетв. аром.), 134.66 (Счетв. аром.), 128.82 (Счетв. аром.), 128.45 (2С, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.31 (2С, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.11 (Счетв. аром.), 126.81 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 124.03 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 121.12 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 119.09 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 116.64 (Счетв. аром.), 110.74 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 61.56 (OCH_2CH_3), 61.50 (OCH_2CH_3), 58.65 ($\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 42.95 (CHPh), 21.95 (ArCH_3), 13.89 (OCH_2CH_3). Лит. данные [75].

4.7.1.5 Диэтил-(*S*)-2-((5-бром-1*H*-индол-3-ил)(фенил)метил)малонат (15e)



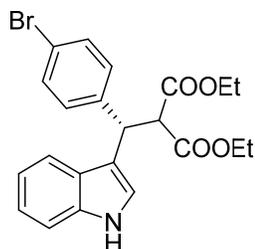
Белый порошок; выход 374 мг (84%); $t_{\text{пл}} = 146\text{-}147^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.9$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 87.2\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 8.87 мин (основной компонент) и 7.25 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.16 (уш. с, 1H, NH), 7.69 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.36 – 7.34 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.30 – 7.10 (м, 6H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 5.01 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, CHPh), 4.26 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 4.05 – 3.94 (м, 4H, OCH_2CH_3), 1.02 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.00 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 168.03 (COOEt), 167.78 (COOEt), 141.11 (Счетв. аром.), 134.89 (Счетв. аром.), 128.62 (2С, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.54 (Счетв. аром.), 128.18 (2С, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.08 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 125.34 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 122.35 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 122.01 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 116.85 (Счетв. аром.), 113.05 (Счетв. аром.), 112.63 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 61.70 (OCH_2CH_3), 61.63 (OCH_2CH_3), 58.54 ($\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 42.69 (CHPh), 13.90 (OCH_2CH_3). Лит. данные [189].

4.7.1.6 Диэтил-(*S*)-2-((1-метил-1*H*-индол-3-ил)(фенил)метил)малонат (15f)



Белый порошок; выход 195 мг (51%); $t_{пл} = 84.5-85.5^{\circ}\text{C}$, лит. данные $87-88^{\circ}\text{C}$ [274]; $[\alpha]_D^{20} = +50.4$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 66.2\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 90:10, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 20.90 мин (основной компонент) и 25.96 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.56 (д, $^3J = 7.9$, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.42 – 7.32 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.28 – 7.11 (м, 5H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.07 – 6.99 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 5.08 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, CHPh), 4.29 (д, $^3J = 11.8$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 4.06 – 3.94 (м, 4H, OCH_2CH_3), 3.73 (с, 3H, NCH_3), 0.97 – 1.03 (м, 6H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 168.13 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 167.95 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 141.82 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 137.09 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 128.43 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 128.24 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 127.28 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 126.76 ($\text{CH}_{аром.}$), 125.80 ($\text{CH}_{аром.}$), 121.87 ($\text{CH}_{аром.}$), 119.61 ($\text{CH}_{аром.}$), 119.09 ($\text{CH}_{аром.}$), 115.53 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 109.19 ($\text{CH}_{аром.}$), 61.46 (OCH_2CH_3), 58.56 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{COOEt})_2$), 42.95 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 32.86 (NCH_3), 13.86 (OCH_2CH_3). Лит. данные [86].

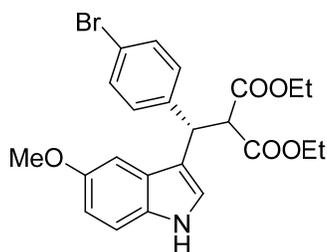
4.7.1.7 Диэтил-(*S*)-2-((4-бромфенил)(1*H*-индол-3-ил)метил)малонат (15g)



Белый порошок; выход 355 мг (80%); $t_{пл} = 146-147^{\circ}\text{C}$, лит. данные $148-150^{\circ}\text{C}$ [84]; $[\alpha]_D^{20} = 25.5$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 88.8\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 8.72 мин (основной компонент) и 8.13 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.08 (уш. с, 1H, NH), 7.49 (д, $^3J = 7.9$, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.39 – 7.33 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.32 – 7.27 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.27 – 7.21 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.19 – 7.11 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.08 – 7.00 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 5.05 (д, $^3J = 11.7$ Гц, 1H, CHPhBr), 4.25 (д, $^3J = 11.7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 4.06 – 3.97 (м,

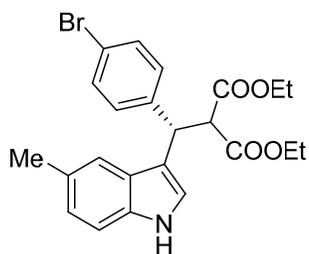
4H, OCH₂CH₃), 1.06 (т, ³J = 7.1, 3H, OCH₂CH₃), 1.00 (т, ³J = 7.1, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 167.90 (COOEt), 167.79 (COOEt), 140.69 (С_{четв.} аром.), 136.37 (С_{четв.} аром.), 131.57 (2С, С_{аром.}), 130.12 (2С, С_{аром.}), 126.62 (С_{четв.} аром.), 122.58 (С_{аром.}), 121.02 (С_{аром.}), 120.73 (С_{четв.} аром.), 119.81 (С_{аром.}), 119.35 (С_{аром.}), 116.58 (С_{четв.} аром.), 111.22 (С_{аром.}), 61.71 (OCH₂CH₃), 58.21 (СН(COOEt)₂), 42.38 (СНPhBr), 13.96 (OCH₂CH₃), 13.88 (OCH₂CH₃). Лит. данные [70].

4.7.1.8 Диэтил-(S)-2-((4-бромфенил)(5-метокси-1H-индол-3-ил)метил)малонат (15h)



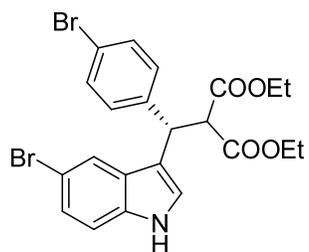
Белый порошок; выход 409 мг (86%); $t_{пл} = 141-142^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -23.5$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂); $ee = 89.4\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 90:10, поток = 1 мл/мин, 25°C, $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 15.73 мин (основной компонент) и 14.76 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.98 (уш. с, 1H, NH), 7.39 – 7.33 (м, 2H, С_{аром.}), 7.26 – 7.21 (м, 2H, С_{аром.}), 7.21 – 7.15 (м, 1H, С_{аром.}), 7.15 – 7.10 (м, 1H, С_{аром.}), 6.90 (д, ⁴J = 2.3 Гц, 1H, С_{аром.}), 6.80 (дд, ³J = 8.8 Гц, ⁴J = 2.4 Гц, 1H, С_{аром.}), 4.99 (д, ³J = 11.6 Гц, 1H, СНPhBr), 4.21 (дд, ³J = 11.6 Гц, $J = 1.4$, 1H, СН(COOEt)₂), 4.02 (т, ³J = 7.1 Гц, OCH₂CH₃), 4.01 (т, ³J = 7.1 Гц, OCH₂CH₃), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 1.06/ 1.01 (т, ³J = 7.1, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 167.93 (COOEt), 167.66 (COOEt), 154.15 (COCH₃), 140.64 (С_{четв.} аром.), 131.57 (2С, С_{аром.}), 130.08 (2С, С_{аром.}), 129.58 (С_{четв.} аром.), 127.07 (С_{четв.} аром.), 121.73 (С_{аром.}), 120.73 (С_{четв.} аром.), 116.25 (С_{четв.} аром.), 112.67 (С_{аром.}), 111.90 (С_{аром.}), 101.22 (С_{аром.}), 61.72 (OCH₂CH₃), 58.20 (СН(COOEt)₂), 55.96 (ArOCH₃), 42.34 (СНPhBr), 13.96 (OCH₂CH₃), 13.90 (OCH₂CH₃). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₂₃H₂₄BrNO₅]⁺: 473.0838, найдено: 473.0760.

4.7.1.9 Диэтил-(*S*)-2-((4-бромфенил)(5-метил-1*H*-индол-3-ил)метил)малонат (15i)



Белый порошок; выход 375 мг (82%); $t_{пл} = 170-171^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -2.2$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 90.9\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 8.21 мин (основной компонент) и 7.26 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.98 (уш. с, 1H, NH), 7.41 – 7.32 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.31 – 7.22 (м, 3H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.18 (д, $^3J = 8.3$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.15 – 7.08 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 6.97 (д, $^3J = 8.3$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 5.02 (д, $^3J = 11.6$ Гц, 1H, CHPhBr), 4.23 (д, $^3J = 11.7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 3.98-4.04 (м, 4H, OCH_2CH_3), 2.39 (с, 3H, ArCH_3), 1.06 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.00 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.89 (COOEt), 167.83 (COOEt), 140.80 (Счетв. аром.), 134.68 (Счетв. аром.), 131.55 (2С, $\text{CH}_{аром.}$), 130.10 (2С, $\text{CH}_{аром.}$), 129.01 (Счетв. аром.), 126.86 ($\text{CH}_{аром.}$), 124.22 ($\text{CH}_{аром.}$), 121.11 ($\text{CH}_{аром.}$), 120.68 (Счетв. аром.), 118.87 ($\text{CH}_{аром.}$), 116.03 (Счетв. аром.), 110.87 ($\text{CH}_{аром.}$), 61.68 (OCH_2CH_3), 58.31 ($\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 42.32 (CHPhBr), 21.65 (ArCH_3), 13.96 (OCH_2CH_3), 13.87 (OCH_2CH_3). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5]^+$: 457.0888, найдено: 457.0750.

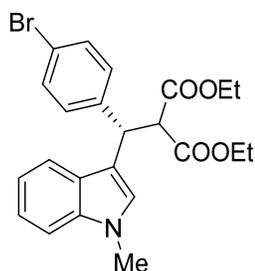
4.7.1.10 Диэтил-(*S*)-2-((4-бромфенил)(5-бром-1*H*-индол-3-ил)метил)малоната (15j)



Белый порошок; выход 408 мг (78%); $t_{пл} = 157-158^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -53.2$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 85.7\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 8.52 мин (основной компонент) и 7.75 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.14 (уш. с, 1H, NH), 7.63 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.43 – 7.30 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.24 – 7.21 (м, 3H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.18

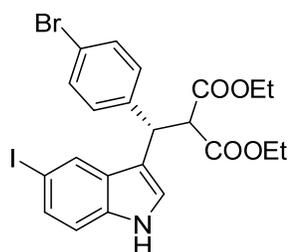
– 7.15 (м, 2H, CH_{аром.}), 4.97 (д, ³J = 11.6 Гц, 1H, CHPhBr), 4.20 (д, ³J = 11.6 Гц, 1H, CH(COOEt)₂), 4.10 – 3.93 (м, 4H, OCH₂CH₃), 1.07 (т, ³J = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.01 (т, ³J = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 167.76 (COOEt), 167.59 (COOEt), 140.25 (Счетв. аром.), 134.91 (Счетв. аром.), 131.73 (2С, CH_{аром.}), 129.95 (2С, CH_{аром.}), 128.33 (Счетв. аром.), 125.55 (CH_{аром.}), 122.38 (CH_{аром.}), 121.82 (CH_{аром.}), 120.97 (Счетв. аром.), 116.26 (Счетв. аром.), 113.19 (Счетв. аром.), 112.74 (CH_{аром.}), 61.81 (ОCH₂CH₃), 58.23 (CH(COOEt)₂), 43.06 (CHPhBr), 13.97 (ОCH₂CH₃), 13.89 (ОCH₂CH₃). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₂₂H₂₁Br₂NO₄ + Na]⁺: 543.9735, найдено: 543.9687.

4.7.1.11 Диэтил-(S)-2-((4-бромфенил)(1-метил-1H-индол-3-ил)метил)малонат (15k)



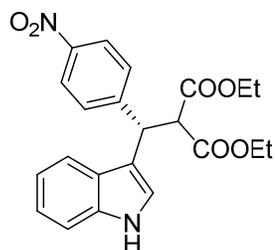
Белый порошок; выход 210 мг (46%); $t_{пл} = 116-117^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = 13.7$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂); $ee = 85.7\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 90:10, поток = 1 мл/мин, 25°C, $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 26.92 мин (основной компонент) и 35.71 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.49 (д, ³J = 7.8 Гц, 1H, CH_{аром.}), 7.40 – 7.29 (м, 2H, CH_{аром.}), 7.28 – 7.10 (м, 4H, CH_{аром.}), 7.08 – 6.96 (м, 2H, CH_{аром.}), 5.03 (д, ³J = 11.6 Гц, 1H, CHPhBr), 4.22 (д, ³J = 11.6 Гц, 1H, CH(COOEt)₂), 4.06 – 3.92 (м, 4H, OCH₂CH₃), 3.74 (с, 3H, NCH₃), 1.06 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.00 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 167.87 (COOEt), 167.77 (COOEt), 140.97 (Счетв. аром.), 137.13 (Счетв. аром.), 131.54 (2С, CH_{аром.}), 130.04 (2С, CH_{аром.}), 127.05 (Счетв. аром.), 125.81 (CH_{аром.}), 122.07 (CH_{аром.}), 120.62 (Счетв. аром.), 119.42 (CH_{аром.}), 119.26 (CH_{аром.}), 114.93 (Счетв. аром.), 109.29 (CH_{аром.}), 61.64 (ОCH₂CH₃), 58.23 (CH(COOEt)₂), 42.33 (CHPhBr), 32.92 (NCH₃), 13.95 (ОCH₂CH₃), 13.86 (ОCH₂CH₃). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₂₃H₂₄BrNO₄]⁺: 457.0888, найдено: 457.0940.

4.7.1.12 Диэтил-(*S*)-2-((4-бромфенил)(5-иод-1*H*-индол-3-ил)метил)малонат (15l)



Белый порошок; выход 433 мг (76%); $t_{пл} = 183-184^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -67.2$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 86.4\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 8.45 мин (основной компонент) и 7.71 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.12 (уш. с, 1H, NH), 7.84 (с, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.45 – 7.33 (м, 3H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.25 – 7.17 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.15 – 7.05 (м, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 4.97 (д, $^3J = 11.6$ Гц, 1H, CHPhBr), 4.19 (д, $^3J = 11.6$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 4.08 – 3.94 (м, 4H, OCH_2CH_3), 1.07 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.01 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.74 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 167.59 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 140.28 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 135.34 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 131.74 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 131.03 ($\text{CH}_{аром.}$), 129.95 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 129.16 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 128.10 ($\text{CH}_{аром.}$), 121.99 ($\text{CH}_{аром.}$), 120.97 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 116.01 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 113.23 ($\text{CH}_{аром.}$), 83.42 ($\text{C}_{аром.}$), 61.81 (OCH_2CH_3), 58.30 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{COOEt})_2$), 42.00 ($\underline{\text{C}}\text{HPhBr}$), 13.98 (OCH_2CH_3), 13.92 (OCH_2CH_3). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrINO}_4]^+$: 568.9698, найдено: 568.9640.

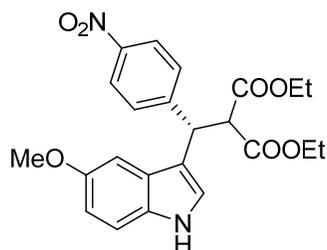
4.7.1.13 Диэтил-(*S*)-2-((1*H*-индол-3-ил)(4-нитрофенил)метил)малонат (15m)



Жёлтый порошок; выход 410 мг (99%); $t_{пл} = 108-110^{\circ}\text{C}$, лит. данные $105-107^{\circ}\text{C}$ [84]; $[\alpha]_D^{20} = +9.1$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 85.5\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AS-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 21.10 мин (основной компонент) и 34.48 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.17 (уш. с, 1H, NH) 8.10 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.55 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.47 (д, $^3J = 8.1$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.32 (д, $^3J = 8.1$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.21 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.19 – 7.13 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.08 – 7.02 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 5.20 (д, $^3J = 11.6$ Гц, 1H, CHPhNO_2), 4.32 (д, 3J

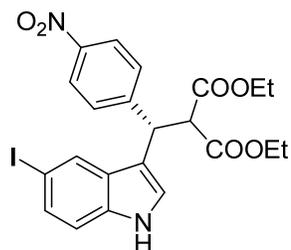
= 11.6 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{COOEt})_2$, 4.03 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 4.02 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 1.07 (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 1.01 (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.52 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 149.35 (Счетв. аром.), 146.85 (Счетв. аром.), 136.34 (Счетв. аром.), 129.26 (2С, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.36 (Счетв. аром.), 123.79 (2С, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 122.83 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 121.33 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 120.06 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 119.02 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 115.55 (Счетв. аром.), 111.39 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 61.93 ($\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 57.76 ($\underline{\text{CH}}(\text{COOEt})_2$), 42.55 ($\underline{\text{C}}\text{HPhNO}_2$), 14.00 ($\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 13.87 ($\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$). Лит. данные [75].

4.7.1.14 Диэтил-(*S*)-2-((5-метокси-1*H*-индол-3-ил)(4-нитрофенил)метил)малонат (15n)



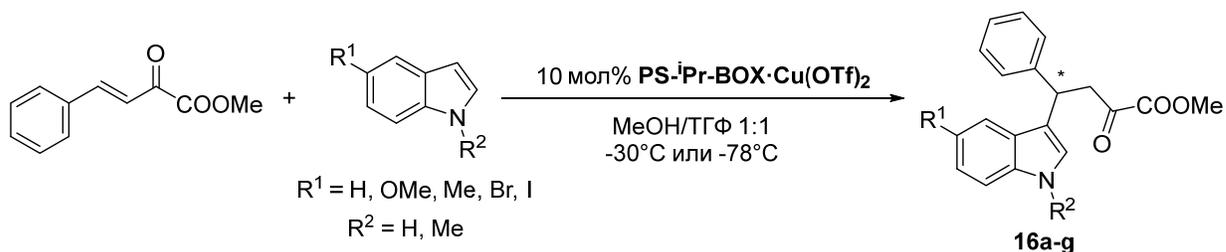
Жёлтый порошок; выход 305 мг (69%); $t_{\text{пл}} = 157\text{-}158^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.8$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 78.0\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AS-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 26.95 мин (основной компонент) и 33.75 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.11 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.03 (уш. с, 1H, NH), 7.54 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.23 – 7.16 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.89 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.82 (дд $^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 2.3$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 5.14 (д, $^3J = 11.5$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HPhNO}_2$), 4.28 (д, $^3J = 11.5$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{COOEt})_2$), 4.08 – 3.98 (м, 4H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 1.07 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 1.02 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.56 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 154.35 ($\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$), 149.33 (Счетв. аром.), 131.46 (Счетв. аром.), 129.23 (2С, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.89 (Счетв. аром.), 123.80 (2С, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 122.03 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 115.26 (Счетв. аром.), 112.85 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 112.08 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 100.99 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 61.93 ($\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 57.80 ($\underline{\text{CH}}(\text{COOEt})_2$), 56.00 (ArOCH_3), 42.52 ($\underline{\text{C}}\text{HPhNO}_2$), 14.01 ($\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$), 13.90 ($\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$). HRMS (ESI^+) вычислено для $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{Na}]^+$: 463.14812, найдено: 463.14632.

4.7.1.15 Диэтил-(*S*)-2-((5-иод-1*H*-индол-3-ил)(4-нитрофенил)метил)малонат (15o)



Белый порошок; выход 436 мг (81%); $t_{пл} = 181-182^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -98.6$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2); $ee = 78.0\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AS-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 21.54 мин (основной компонент) и 28.86 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.23 (уш. с, 1H, NH), 8.12 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.83 (с, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.52 (д, $^3J = 8.6$ Гц, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.41 (к, $^3J = 8.6$ Гц, $^3J = 1.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.17 (д, $^4J = 2.2$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.10 (д, $^3J = 8.5$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 5.12 (д, $^3J = 11.5$ Гц, 1H, CHPhNO_2), 4.27 (д, $^3J = 11.5$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 4.09 – 3.96 (м, 4H, OCH_2CH_3), 1.07 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.03 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.40 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 167.33 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 148.88 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 146.99 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 135.33 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 131.26 ($\text{CH}_{аром.}$), 129.14 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 128.93 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 127.80 ($\text{CH}_{аром.}$), 123.94 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 122.32 ($\text{CH}_{аром.}$), 114.92 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 113.40 ($\text{CH}_{аром.}$), 83.62 ($\text{C}_{аром.}$), 62.02 (OCH_2CH_3), 57.88 ($\text{CH}(\text{COOEt})_2$), 42.18 (CHPhNO_2), 14.01 (OCH_2CH_3), 13.91 (OCH_2CH_3), 13.76 (OCH_2CH_3). HRMS (ESI⁺) вычислено для $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: 559.03420, найдено: 559.03196.

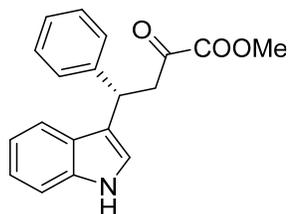
4.7.1 Присоединение индолов к (*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-енату (общая методика)



К раствору (*E*)-2-оксо-4-фенилбут-3-еноата (380 мг, 2 ммоль) и индола (1 ммоль) в смеси ТГФ/МеОН 1:1 (4 мл) при -30°C добавили **Ps-iPr-BOX-Cu(OTf)₂** (200 мг, 10 %мол). Реакционную смесь выдерживали при -30°C в течение 28 дней. После завершения реакции

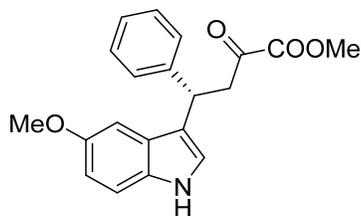
(контроль по ТСХ, элюент Et₂O:петролейный эфир = 1:1) катализатор отфильтровали, промыли ТГФ (5×10 мл) и CH₂Cl₂ (2×10 мл). Фильтрат упарили, продукт выделяли градиентной колоночной хроматографией (элюент: сначала Et₂O:петролейный эфир = 1:3, затем 1:1).

4.7.1.1 Метил-(*S*)-4-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (16a)



Белый порошок; выход 253 мг (82%); $t_{пл} = 137-138^{\circ}\text{C}$, лит. данные $t_{пл} = 99-102^{\circ}\text{C}$ [275]; $[\alpha]_D^{20} = -22.7$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂), $[\alpha]_D^{20} = -12.0$ ($c = 1.00$, CHCl₃); $ee = 30.9\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, поток = 1 мл/мин, 25°C, $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 18.38 мин (основной компонент) и 16.82 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 8.02 (уш. с, 1H, NH), 7.43 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H, CH_{аром.}), 7.35-7.31 (м, 3H, CH_{аром.}), 7.29-7.25 (м, 2H, CH_{аром.}), 7.20-7.14 (м, 2H, CH_{аром.}), 7.05-7.00 (м, 2H, CH_{аром.}), 4.93 (т, ³*J* = 7.5 Гц, 1H, CHPh), 3.77 (с, 3H, COOCH₃), 3.68 (дд, ²*J* = 17.0 Гц, ³*J* = 7.3, 1H, CH₂CO), 3.62 (дд, ²*J* = 17.9 Гц, ³*J* = 7.8, 1H, CH₂CO). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 192.59 (CH₂CO), 161.26 (COOCH₃), 143.13 (C_{четв. аром.}), 136.52 (C_{четв. аром.}), 129.09 (C_{четв. аром.}), 128.51 (CH_{аром.}), 127.54 (2C, CH_{аром.}), 126.58 (2C, CH_{аром.}), 126.37 (C_{четв. аром.}), 122.28 (CH_{аром.}), 121.48 (CH_{аром.}), 119.51 (CH_{аром.}), 119.38 (CH_{аром.}), 118.30 (CH_{аром.}), 111.11 (CH_{аром.}), 52.91 (COOCH₃), 45.63 (CH₂CO), 37.71 (CHPh). Лит. данные [276].

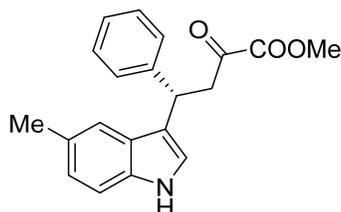
4.7.1.2 Метил-(*S*)-4-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (16b)



Оранжевый порошок; выход 229 мг (68%); $t_{пл} = 134-136^{\circ}\text{C}$, лит. данные $t_{пл} = 135-136^{\circ}\text{C}$ [277]; $[\alpha]_D^{20} = +10.1$ ($c = 1$, CH₂Cl₂); $ee = 32.6\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, поток = 1 мл/мин, 25°C, $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 19.47 мин (основной компонент) и 21.37 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 7.94 (уш. с, 1H, NH), 7.35-7.31 (м, 2H, CH_{аром.}), 7.29-7.25 (м, 2H, CH_{аром.}),

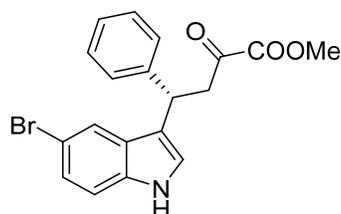
7.22-7.16 (м, 2H, $\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 7.01 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 6.84-6.80 (м, 2H, $\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 4.87 (т, $^3J=7.6$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{HPh}}$), 3.78 (с, 3H, COOCH_3), 3.75 (с, 3H, ArOCH_3), 3.68 (дд, $^2J=17.1$ Гц, $^3J=7.3$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{CO}}$), 3.59 (дд, $^2J=17.1$ Гц, $^3J=7.7$, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{CO}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.60 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{CO}}$), 161.26 ($\underline{\text{C}}_{\text{OOCH}_3}$), 153.81 ($\underline{\text{C}}_{\text{аром.ОСН}_3}$), 143.09 ($\underline{\text{C}}_{\text{четв. аром.}}$), 131.66 ($\underline{\text{C}}_{\text{четв. аром.}}$), 128.49 (2C, $\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 127.73 (2C, $\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 126.78 ($\underline{\text{C}}_{\text{четв. аром.}}$), 126.55 ($\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 122.22 ($\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 117.95 ($\underline{\text{C}}_{\text{четв. аром.}}$), 112.26 ($\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 111.79 ($\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 101.28 ($\underline{\text{C}}_{(4')\text{Hаром.}}$), 55.76 (ArOCH_3), 53.40 (COOCH_3), 45.54 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{CO}}$), 37.67 ($\underline{\text{C}}_{\text{HPh}}$). Лит. данные [276].

4.7.1.3 Метил-(*S*)-4-(5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (16c)



Оранжевый порошок; выход 233 мг (73%); $t_{\text{пл}} = 137\text{-}139^\circ\text{C}$, лит. данные $t_{\text{пл}} = 125\text{-}126^\circ\text{C}$ [275]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.8$ ($c = 0.99$, CH_2Cl_2); $ee = 36.6\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 85:15, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 20.25 мин (основной компонент) и 21.31 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.93 (уш. с, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 7.34-7.16 (м, 7H, $\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 7.00-6.97 (м, 2H, $\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 4.90 (т, $^3J=7.6$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{HPh}}$), 3.77 (с, 3H, COOCH_3), 3.67 (дд, $^2J=17.0$ Гц, $^3J=7.6$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{CO}}$), 3.60 (дд, $^2J=17.0$ Гц, $^3J=8.2$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{CO}}$), 2.38 (с, 3H, ArCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.61 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{CO}}$), 161.29 ($\underline{\text{C}}_{\text{OOCH}_3}$), 143.19 ($\underline{\text{C}}_{\text{четв. аром.}}$), 134.84 ($\underline{\text{C}}_{\text{четв. аром.}}$), 128.76 ($\underline{\text{C}}_{\text{четв. аром.}}$), 128.50 (2C, $\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 127.79 ($\underline{\text{C}}_{\text{четв. аром.}}$), 127.72 (2C, $\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 126.53 ($\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 123.93 ($\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 121.65 ($\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 118.90 ($\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 117.83 ($\underline{\text{C}}_{\text{четв. аром.}}$), 110.77 ($\underline{\text{C}}_{\text{Hаром.}}$), 52.90 (COOCH_3), 45.72 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_2\text{CO}}$), 37.66 ($\underline{\text{C}}_{\text{HPh}}$), 21.50 (ArCH_3). Лит. данные [83].

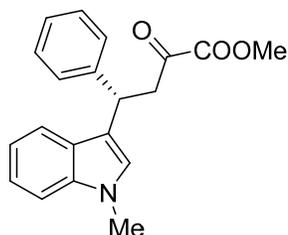
4.7.1.4 Метил-(*S*)-4-(5-бром-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (16d)



Оранжевый порошок; выход 304 мг (79%); $t_{\text{пл}} = 160\text{-}161^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.9$ ($c = 0.51$, CH_2Cl_2); $ee = 53.8\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-

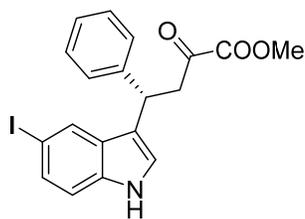
гексан/2-пропанол = 90:10, поток = 1 мл/мин, 25°C, $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 46.51 мин (основной компонент) и 50.55 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.06 (уш. с, 1H, NH), 7.54 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.31-7.27 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.25-7.18 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.05 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, CHN), 4.85 (т, $^3J = 7.6$ Гц, 1H, CHPh), 3.79 (с, 3H, COOCH_3), 3.65 (дд, $^2J = 17.2$ Гц, $^3J = 7.6$ Гц, 1H, CH_2CO), 3.58 (дд, $^2J = 17.1$ Гц, $^3J = 7.6$ Гц, 1H, CH_2CO). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 192.11 (CH_2CO), 160.88 (COOCH_3), 144.15 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 135.03 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 128.30 (2C, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.03 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 127.61 (2C, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 123.81 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 123.58 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 120.81 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 117.07 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 113.46 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 111.02 ($\text{C}_{\text{Вг}_{\text{аром.}}}$), 52.64 (COOCH_3), 45.05 (CH_2CO), 36.54 (CHPh). Лит. данные [89].

4.7.1.5 Метил-(S)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (16e)



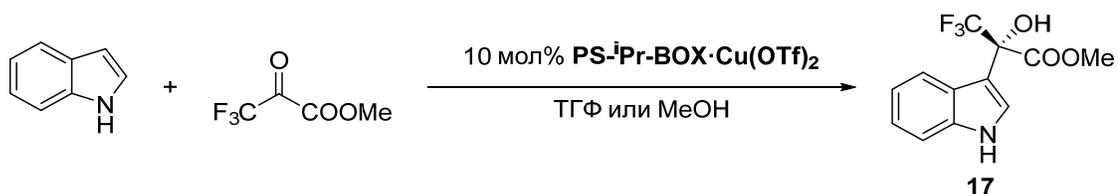
Оранжевый порошок; выход 213 мг (66%); $t_{\text{пл}} = 118-119^\circ\text{C}$, лит. данные $t_{\text{пл}} = 100^\circ\text{C}$ [276]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.1$ ($c = 0.64$, CHCl_3); $ee = 5.9\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, поток = 1 мл/мин, 25°C, $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 18.92 мин (основной компонент) и 16.10 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.43 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.36-7.32 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.29-7.24 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.21-7.16 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.04-7.00 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.88 (с, 1H, CHN), 4.92 (т, $^3J = 7.6$ Гц, 1H, CHPh), 3.77 (с, 3H, COOCH_3), 3.74 (с, 3H, NCH_3), 3.66 (дд, $^2J = 17.1$ Гц, $^3J = 7.3$ Гц, 1H, CH_2CO), 3.61 (дд, $^2J = 17.1$ Гц, $^3J = 17.1$ Гц, 1H, CH_2CO). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.52 (CH_2CO), 161.23 (COOCH_3), 143.29 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 137.22 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 129.06 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 128.47 (2C, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.68 (2C, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.49 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.26 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 121.77 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 119.40 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 118.94 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 116.72 ($\text{C}_{\text{четв. аром.}}$), 109.18 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 52.86 (COOCH_3), 45.71 (CH_2CO), 37.60 (CHPh), 32.67 (NCH_3). Лит. данные [276].

4.7.1.6 Метил-(*S*)-4-(5-иод-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-4-фенилбутаноат (16f)



Белый порошок; выход 272 мг (66%); $t_{пл} = 152.5-153.5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +16.0$ ($c = 1.02$, CH_2Cl_2); $ee = 83.1\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel OD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, поток = 0.5 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 45.96 мин (основной компонент) и 49.90 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.07 (уш. с, 1H, NH), 7.74-7.70 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.36 (дд, $J = 1.8, 8.8$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.32-7.28 (м, 4H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.22-7.18 (м, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 7.09 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, $\text{CH}_{аром.}$), 6.99 (д, $^3J = 2.4$ Гц, 1H, CHN), 4.85 (т, $^3J = 7.6$ Гц, 1H, CHPh), 3.76 (с, 3H, COOCH_3), 3.62 (дд, $^2J = 17.0$ Гц, $^3J = 17.0$ Гц, 1H, CH_2CO), 3.58 (дд, $^2J = 17.6$ Гц, $^3J = 7.6$ Гц, 1H, CH_2CO). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 192.33 (CH_2CO), 161.18 (COOCH_3), 142.66 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 135.53 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 130.68 ($\text{CH}_{аром.}$), 128.95 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 128.64 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 128.12 (2C, $\text{CH}_{аром.}$), 127.60 ($\text{CH}_{аром.}$), 126.78 ($\text{CH}_{аром.}$), 122.27 ($\text{CH}_{аром.}$), 117.71 ($\text{C}_{четв. аром.}$), 113.11 ($\text{CH}_{аром.}$), 83.07 ($\text{C}_{аром.}$), 53.00 (COOCH_3), 45.64 (CH_2CO), 37.40 (CHPh). HRMS (ESI^+) вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{INO}_3 + \text{Na}]^+$: 456.00726, найдено: 456.00511; MS (ESI^-) вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{INO}_3]^-$: 432.01021, найдено: 432.00863.

4.7.2 Присоединение индола по карбонильной группе α -кетозэфира (общая методика)



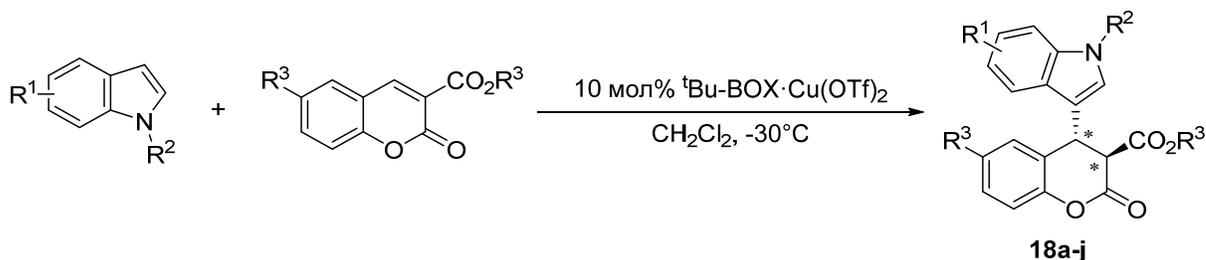
К смеси индола (1 ммоль) и $\text{Ps-iPr-BOX-Cu(OTf)}_2$ (200 мг, 10 мол%) в ТГФ (4 мл) при -30°C добавили метил-3,3,3-трифторпируват (241 мг, 0.157 мл 1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -90°C в течение 6 часов. После завершения реакции (контроль ТСХ, элюент CH_2Cl_2 : петролейный эфир = 1:1) катализатор отфильтровали, промыли ТГФ (5×10 мл) и CH_2Cl_2 (2×10 мл). Фильтрат упарили, продукт выделяли градиентной, колоночной хроматографией (элюент: сначала CH_2Cl_2 :петролейный эфир = 1:3, затем 1:1 и чистый CH_2Cl_2).

4.7.2.1 Метил-(*S*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индол-3-ил)-3,3,3-трифторпропаноат (17)



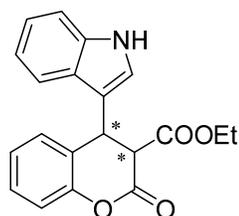
Белый порошок; выход 222 мг (81%); $t_{\text{пл}} = 93\text{-}93.6^\circ\text{C}$, лит. данные $t_{\text{пл}} = 94\text{-}96^\circ\text{C}$ [278]; $ee = 6.3\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 10.13 мин (основной компонент) и 8.30 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.27 (уш. с, 1H, NH), 7.87 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 1H, C(4')H), 7.40 (д, $^3J = 2.4$ Гц, 1H, C(2')H), 7.34 (ддд, $^3J = 8.1$ Гц, $^4J = 1.8$ Гц, $^5J = 0.9$ Гц, 1H, C(7')H), 7.24 (ддд, 1H, $^3J = 8.3$ Гц, $^3J = 7.3$ Гц, $^4J = 1.3$ Гц, C(6')H), 7.17 (ддд, 1H, $^3J = 8.1$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, $^4J = 1.3$ Гц, C(5')H), 4.39 (уш. с, 1H, OH), 3.93 (с, 3H, COOCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 168.79 (COOCH_3), 136.53 (C(8')), 125.16 (C(2')H), 125.07 (C(9')), 124.45 (к, $J_{\text{C-F}} = 286.6$ Гц, CF_3), 121.63 (C(6')H), 120.83 (C(5')H), 119.53 (C(4')H), 111.93 (C(7')H), 108.48 (C(3')), 76.90 (к, $J_{\text{C-F}} = 29.5$ Гц, CCF_3), 53.03 (COOCH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -77.64. Лит. данные [215].

4.7.1 Присоединение индола к карбоалкоксихумаринам (общая методика)



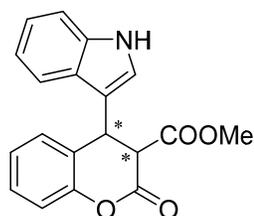
К раствору бис(оксазолинового) лиганда (0.11 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (36.2 мг, 0.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, при этом образовывался голубой раствор. Далее при -30°C добавили 3-каброалкоксихумарин (1 ммоль) и индол (234 мг, 2 ммоль). После завершения реакции (контроль по ТСХ, элюент: CH_2Cl_2) смесь разбавили EtOAc (50 мл) и промыли $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , осушитель отфильтровали, фильтрат упарили. Продукт выделяли градиентной колоночной хроматографией (элюент: сначала CH_2Cl_2 :петролейный эфир = 1:1, затем чистый CH_2Cl_2).

4.7.1.1 Этил-4-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксохроман-3-карбоксилат (18a)



Розовый порошок; выход 158 мг (47%); $t_{пл} = 64-66^{\circ}\text{C}$; $ee = 69\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 13.21 мин (основной компонент) и 9.37 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.21 (уш. с, 1H, NH), 7.52 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 1H, C(7') $_{\text{аром.}}$), 7.38 (д, $^3J = 8.2$ Гц, 1H, C(4') $_{\text{аром.}}$), 7.32 (ддд, $^3J = 8.5$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц, 1H, C(7) $_{\text{аром.}}$), 7.28 – 7.19 (м, 1H, C(6) $_{\text{аром.}}$), 7.19 – 7.05 (м, 4H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.80 (д, 1H, $^3J = 2.4$ Гц, C(2') $_{\text{аром.}}$), 5.04 (д, $^3J = 6.8$ Гц, 1H, C(4)H), 4.21 (д, $^3J = 6.9$ Гц, 1H, CHCOOEt), 4.10 (м, 2H, OCH_2CH_3), 1.05 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.06 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 164.71 (COO), 150.93 (C(9) четв. аром.), 136.68 (C(8') четв. аром.), 128.96 (C(7) $_{\text{аром.}}$), 128.66 (C(5) $_{\text{аром.}}$), 125.33 (C(9') четв. аром.), 124.99 (C(6) $_{\text{аром.}}$), 123.86 (C(10) четв. аром.), 123.09 (C(2') $_{\text{аром.}}$), 122.58 (C(6') $_{\text{аром.}}$), 119.94 (C(5') $_{\text{аром.}}$), 118.61 (C(4') $_{\text{аром.}}$), 116.65 (C(8) $_{\text{аром.}}$), 112.86 (C(3') четв. аром.), 111.68 (C(7') $_{\text{аром.}}$), 62.00 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 53.15 (CHCOOEt), 36.61 (C(4)H), 13.74 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$). Лит. данные [234].

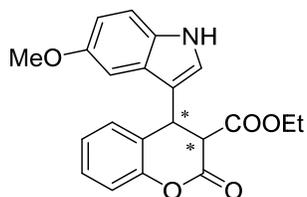
4.7.1.2 Метил-4-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксохроман-3-карбоксилат (18b)



Розовый порошок; выход 164 мг (51%); $t_{пл} = 184-185^{\circ}\text{C}$; $ee = 64\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, поток = 1 мл/мин, 25°C , $\lambda = 254$ нм, время удерживания: 13.44 мин (основной компонент) и 9.64 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.18 (уш. с, 1H, NH), 7.49 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 1H, C(7') $_{\text{аром.}}$), 7.39 (д, $^3J = 8.1$ Гц, 1H, C(4') $_{\text{аром.}}$), 7.32 (ддд, $^3J = 7.6$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, $^4J = 1.4$ Гц, 1H, C(7) $_{\text{аром.}}$), 7.23 (ддд, $^3J = 7.8$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, $^4J = 1.9$ Гц, 1H, C(6) $_{\text{аром.}}$), 7.19 – 7.04 (м, 4H, C(5) $_{\text{аром.}}$, C(8) $_{\text{аром.}}$, C(5') $_{\text{аром.}}$, C(6') $_{\text{аром.}}$), 6.81 (д, $^3J = 2.2$ Гц, 1H, CHNH), 5.06 (д, $^3J = 7.1$

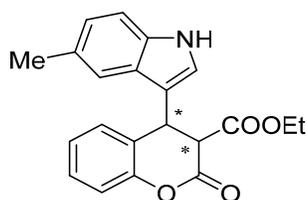
Гц, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{HCOOMe}$), 4.23 (д, $^3J = 7.1$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{OOME}$), 3.65 (с, 3H, COOCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.75 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}\underline{\text{M}}\underline{\text{e}}$), 164.69 (COO), 150.98 ($\text{C}(9)_{\text{четв. аром.}}$), 136.85 ($\text{C}(8')_{\text{четв. аром.}}$), 129.18 ($\text{C}(7)_{\text{Наром.}}$), 128.89 ($\text{C}(5)_{\text{Наром.}}$), 125.43 ($\text{C}(9')_{\text{четв. аром.}}$), 125.23 ($\text{C}(6)_{\text{Наром.}}$), 123.85 ($\text{C}(10)_{\text{четв. аром.}}$), 123.29 ($\text{C}(2')_{\text{Наром.}}$), 122.81 ($\text{C}(6')_{\text{Наром.}}$), 120.17 ($\text{C}(5')_{\text{Наром.}}$), 118.84 ($\text{C}(4')_{\text{Наром.}}$), 117.09 ($\text{C}(8)_{\text{Наром.}}$), 113.10 ($\text{C}(3')_{\text{Нчетв. аром.}}$), 111.85 ($\text{C}(7')_{\text{Нчетв. аром.}}$), 53.12 (COOCH_3), 53.01 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}\underline{\text{M}}\underline{\text{e}}$), 36.58 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}\underline{\text{M}}\underline{\text{e}}$). Лит. данные [238].

4.7.1.3 Этил-4-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-2-оксохроман-3-карбоксилат (18с)



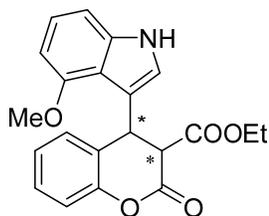
Белый порошок; выход 87 мг (47%); $t_{\text{пл}} = 63\text{-}64^\circ\text{C}$; $ee = 67\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C , λ 254 нм, время удерживания: 22.4 мин (основной компонент) и 13.9 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.06 (уш. с, 1H, NH), 7.32 (ддд, $^3J = 8.0$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, $^4J = 1.4$ Гц, 1H, $\text{C}(6)_{\text{Наром.}}$), 7.27 (дд $^3J = 7.1$ Гц, $^5J = 0.4$ Гц, 1H, $\text{C}(7')_{\text{Наром.}}$), 7.13 – 7.19 (м, 2H, $\text{C}(5)_{\text{Наром.}}$, $\text{C}(8)_{\text{Наром.}}$), 7.10 (ддд, $^3J = 7.5$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, $^4J = 1.0$ Гц, 1H, $\text{C}(7)_{\text{Наром.}}$), 6.92 (д, $^4J = 2.1$ Гц, 1H, $\text{C}(4')_{\text{Наром.}}$), 6.89 (дд, $^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, 1H, $\text{C}(6')_{\text{Наром.}}$), 6.78 (д $^3J = 2.5$ Гц, 1H, $\text{C}(2')_{\text{Наром.}}$), 4.99 (д, $^3J = 6.9$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}\underline{\text{E}}\underline{\text{t}}$), 4.18 (д, $^3J = 6.9$ Гц, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}\underline{\text{E}}\underline{\text{t}}$), 4.03 – 4.16 (м, 2H, OCH_2CH_3), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 1.06 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.24 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}\underline{\text{E}}\underline{\text{t}}$), 164.86 (COO), 154.38 ($\text{C}(5')\text{OMe}$), 151.09 ($\text{C}(9)_{\text{четв. аром.}}$), 131.91 ($\text{C}(8')_{\text{четв. аром.}}$), 129.13 ($\text{C}(7)_{\text{Наром.}}$), 128.84 ($\text{C}(5)_{\text{Наром.}}$), 126.02 ($\text{C}(9')_{\text{четв. аром.}}$), 125.16 ($\text{C}(6)_{\text{Наром.}}$), 124.00 ($\text{C}(10)_{\text{четв. аром.}}$), 123.83 ($\text{C}(2')_{\text{Наром.}}$), 117.03 ($\text{C}(8)_{\text{Наром.}}$), 112.76 ($\text{C}(6')_{\text{Наром.}}$), 112.61 ($\text{C}(3')_{\text{четв. аром.}}$), 112.54 ($\text{C}(7')_{\text{Наром.}}$), 100.79 ($\text{C}(4')_{\text{Наром.}}$), 62.17 (OCH_2CH_3), 56.05 (ArOCH_3), 53.16 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}\underline{\text{E}}\underline{\text{t}}$), 36.72 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}\underline{\text{E}}\underline{\text{t}}$), 13.93 (OCH_2CH_3). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5]^+$: 365.126, найдено: 365.233.

4.7.1.4 Этил-4-(5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-оксохроман-3-карбоксилат (18d)



Белый порошок; выход 77 мг (44%); $t_{пл} = 64-65^{\circ}\text{C}$; $ee = 60\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C , λ 254 нм, время удерживания: 12.3 мин (основной компонент) и 8.3 мин (минорный)]; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.05 (уш. с, 1H, NH), 7.22 – 7.38 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.02 – 7.21 (м, 4H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.74 (с, 1H, CHNH), 5.01 (д, $^3J = 6.5$ Гц, 1H, CHCHCOOEt), 4.21 (д, $^3J = 6.6$ Гц, 1H, CHCOOEt), 4.02 – 4.16 (м, 2H, OCH_2CH_3), 2.44 (с, 3H, ArCH_3), 1.06 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.25 (COOEt), 164.84 (COO), 151.12 (C(9)_{четв. аром.}), 135.15 (C(8')_{четв. аром.}), 129.46 (C(5')Me), 129.08 (C(7)_{Наром.}), 128.85 (C(5)_{Наром.}), 125.78 (C(9')_{четв. аром.}), 125.14 (C(6)_{Наром.}), 124.42 (C(6')_{Наром.}), 124.11 (C(10)_{четв. аром.}), 123.24 (C(4')_{Наром.}), 118.35 (C(2')_Н), 117.00 (C(8)_Н), 112.62 (C(3')_{четв. аром.}), 111.45 (C(7')_Н), 62.15 (OCH_2CH_3), 53.29 (CHCOOEt), 36.77 (CHCHCOOEt), 21.65 (ArCH_3), 13.92 (OCH_2CH_3). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4]^+$: 349.131, найдено: 349.247.

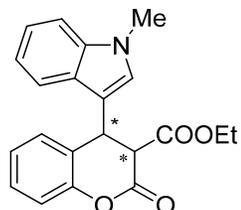
4.7.1.5 Этил-4-(4-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-оксохроман-3-карбоксилат (18e)



Белый порошок; выход рацемата 105 мг (57%); $t_{пл} = 137-138^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): (8.01 уш. с, 1H, NH), 7.26 – 7.35 (м, 1H, C(5)_{Наром.}), 7.06 – 7.22 (м, 4H, C(6)_{Наром.}, C(7)_{Наром.}, C(8)_{Наром.}, C(6')_{Наром.}), 6.95 (д, $^3J = 8.2$ Гц, 1H, C(7')_{Наром.}), 6.52 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 1H, C(5')_{Наром.}), 6.42 (с $^3J = 1.4$ Гц, 1H, C(2')_{Наром.}), 5.27 (д $^3J = 4.6$ Гц, 1H, C(4)_Н), 4.51 (д $^3J = 4.6$ Гц, 1H, CHCOOEt), 4.06 – 4.24 (м, 2H, OCH_2CH_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 1.08 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.44 (COOEt), 165.35 (COO), 154.08 (COMe), 151.30 (C(9)_{четв. аром.}), 138.61 (C(8')_{четв. аром.}), 129.01 (C(7)_{Наром.}), 128.82 (C(4)_{Наром.}), 124.98 (C(2')_{Наром.}), 124.65 (C(10)_{четв. аром.}), 123.69 (C(6)_{Наром.}), 121.97 (C(6')_{Наром.}), 116.83 (C(8)_{Наром.}), 114.42 (C(3')_{четв. аром.}), 104.91 (C(7')_{Наром.}), 100.10 (C(5')_{Наром.}), 61.89

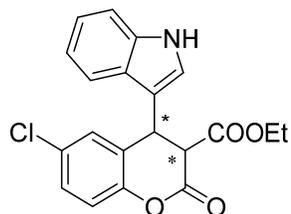
(OCH₂CH₃), 55.18 (CHCOOEt), 54.44 (OCH₃), 38.05 (C(4)H), 13.99 (OCH₂CH₃). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₂₁H₁₉NO₅]⁺: 365.126, найдено: 365.269.

4.7.1.6 Этил-4-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-оксохроман-3-карбоксилат (18h)



Белый порошок; выход 141 мг (81%); $t_{пл} = 126-127^{\circ}\text{C}$; $ee = 63\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, λ 254 нм, время удерживания: 18.9 мин (основной компонент) и 9.6 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 7.53 (д, ³ $J = 8.0$ Гц, 1H, C(4')_{аром.}), 7.22 – 7.37 (м, 3H, CH_{аром.}), 7.05 – 7.21 (м, 4H, CH_{аром.}), 6.63 (с, 1H, CHNMe), 5.03 (д, ³ $J = 6.3$ Гц, 1H, CHCHCOOEt), 4.18 (д, ³ $J = 6.3$ Гц, 1H, CHCOOEt), 4.05 – 4.16 (м, 2H, OCH₂CH₃), 3.69 (с, 3H, NCH₃), 1.06 (т, ³ $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 167.14 (COOEt), 164.69 (COO), 151.15 (C(9)_{четв. аром.}), 137.60 (C(8')_{четв. аром.}), 129.08 (C(2')_{аром.}), 128.86 (C(7)_{аром.}), 127.60 (C(5)_{аром.}), 126.01 (C(9')_{четв. аром.}), 125.12 (C(6')_{аром.}), 124.13 (C(10)_{четв. аром.}), 122.35 (C(6)_{аром.}), 119.69 (C(5')_{аром.}), 118.86 (C(4')_{аром.}), 117.06 (C(8)H), 111.74 (C(3')_{четв. аром.}), 109.86 (C(7')_{аром.}), 62.13 (OCH₂CH₃), 53.50 (CHCOOEt), 36.76 (CHCHCOOEt), 32.91 (NCH₃), 13.93 (OCH₂CH₃). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₂₁H₁₉NO₄]⁺: 349.131, найдено: 349.235.

4.7.1.7 Этил-4-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-6-хлорхроман-3-карбоксилат (18f)



Белый порошок; выход 85 мг (46%); $t_{пл} = 119-120^{\circ}\text{C}$; $ee = 78\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, λ 254 нм, время удерживания: 15.8 мин (основной компонент) и 9.5 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 8.18 (уш. с, 1H, NH), 7.51 (д, ³ $J = 7.8$ Гц, 1H, C(5)_{аром.}), 7.40 (д, ³ $J = 8.1$ Гц, 1H, C(7')_{аром.}), 7.21 – 7.33 (м, 2H, CH_{аром.}), 7.03 – 7.20 (м, 3H, CH_{аром.}), 6.82 (д, ³ $J = 2.2$ Гц, 1H, C(2')_{аром.}), 5.01 (д, ³ $J = 6.9$ Гц, 1H, C(4)H), 4.19 (д, ³ $J = 6.9$ Гц,

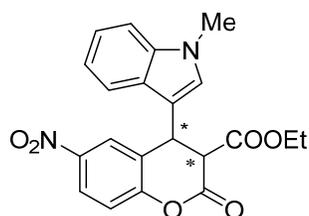
1H, CHCOOEt), 4.00 – 4.16 (м, 2H, OCH₂CH₃), 1.08 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 166.87 (COOEt), 164.10 (COO), 149.64 (C(9)_{четв. аром.}), 136.81 (C(8')_{четв. аром.}), 130.33 (C(1)), 129.24 (C(5)_{Наром.}), 128.66 (C(7)_{Наром.}), 125.87 (C(9')_{четв. аром.}), 125.34 (C(10)_{четв. аром.}), 123.15 (C(6')_{Наром.}), 123.00 (C(5')_{Наром.}), 120.39 (C(4')_{Наром.}), 118.62 (C(2')_{Наром.}), 118.45 (C(8)_{Наром.}), 112.47 (C(3')_{четв. аром.}), 111.90 (C(7')_{Наром.}), 62.37 (OCH₂CH₃), 52.97 (CHCOOEt), 36.67 (C(4)H), 13.95 (OCH₂CH₃). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₂₀H₁₆ClNO₄]⁺: 369.077, найдено: 369.170.

4.7.1.8 Этил-4-(1H-индол-3-ил)-6-нитро-2-оксохроман-3-карбоксилат (18g)



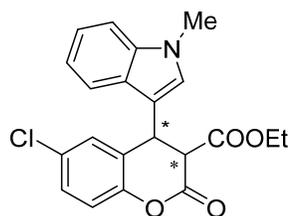
Жёлтый порошок; выход 82 мг (43%); $t_{пл} = 94-95^{\circ}\text{C}$; $ee = 88\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, λ 254 нм, время удерживания: 31.7 мин (основной компонент) и 17.5 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.23 (дд, ³J = 8.8 Гц, ³J 2.5 Гц, 1H, C(7)H), 8.21 (уш. с, 1H, NH), 8.08 (д, ⁴J = 2.0 Гц, 1H, C(5)H), 7.38 – 7.50 (м, 2H, C(7')_{Наром.}, C(8)_{Наром.}), 7.22 – 7.34 (м, 2H, C(4')_{Наром.}, C(6')_{Наром.}), 7.08 – 7.20 (м, 1H, C(5')_{Наром.}), 6.83 (д, ³J = 2.3 Гц, 1H, C(2')_{Наром.}), 5.13 (д, ³J = 6.8 Гц, 1H, C(4)H), 4.26 (д, ³J = 6.9 Гц, 1H, CHCOOEt), 4.04 – 4.21 (м, 2H, OCH₂CH₃), 1.09 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 166.42 (COOEt), 162.91 (COO), 155.37 (C(9)_{четв. аром.}), 144.81 (CNO₂), 136.90 (C(8')_{четв. аром.}), 125.57 (C(9')_{четв. аром.}), 125.04 (C(5)_{Наром.}), 124.87 (C(7)_{Наром.}), 123.26 (C(6')_{Наром.}), 123.14 (C(5')_{Наром.}), 120.41 (C(10)_{четв. аром.}), 120.63 (C(4')_{Наром.}), 118.45 (C(2')_{Наром.}), 118.12 (C(8)_{Наром.}), 112.07 (C(7')_{Наром.}), 111.86 (C(3')_{четв. аром.}), 62.64 (OCH₂CH₃), 52.60 (CHCOOEt), 13.96 (OCH₂CH₃), 36.79 (C(4)H). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₂₀H₁₆N₂O₆]⁺: 380.101, найдено: 380.194.

4.7.1.9 Этил-4-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-6-нитро-2-оксохроман-3-карбоксилат (18j)



Жёлтый порошок; выход 80 мг (41%); $t_{пл} = 199-200^{\circ}\text{C}$; $ee = 80\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C , λ 254 нм, время удерживания: 52.2 мин (основной компонент) и 19.8 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.23 (дд, $^3J = 8.9$ Гц, $^4J = 2.6$ Гц, 1H, C(7) $\text{H}_{аром.}$), 8.09 (д, $^4J = 2.5$ Гц, 1H, C(5) $\text{H}_{аром.}$), 7.48 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 1H, C(8) $\text{H}_{аром.}$), 7.23 – 7.39 (м, 3H, C(4') $\text{H}_{аром.}$, C(6') $\text{H}_{аром.}$, C(7') $\text{H}_{аром.}$), 6.65 (с, 1H, C(2') $\text{H}_{аром.}$), 5.11 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, C(4)H), 4.25 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, CHCOOEt), 4.07 – 4.20 (м, 2H, OCH_2CH_3), 3.72 (с, 3H, NCH_3), 1.11 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.38 (COOEt), 162.85 (COO), 155.37 (C(9) четв. аром.), 144.80 (CNO_2), 137.71 (C(8') четв. аром.), 127.49 (C(2') $\text{H}_{аром.}$), 125.67 (C(9') четв. аром.), 125.54 (C(10) четв. аром.), 124.98 (C(5) $\text{H}_{аром.}$), 124.91 (C(7) $\text{H}_{аром.}$), 122.79 (C(6') $\text{H}_{аром.}$), 120.16 (C(5') $\text{H}_{аром.}$), 118.50 (C(4') $\text{H}_{аром.}$), 118.11 (C(8) $\text{H}_{аром.}$), 110.29 (C(3') четв. аром.), 110.17 (C(7) $\text{H}_{аром.}$), 62.62 (OCH_2CH_3), 52.78 (CHCOOEt), 36.78 (NCH_3), 33.04 (C(4)H), 13.98 (OCH_2CH_3). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6]^+$: 394.117., найдено: 394.261.

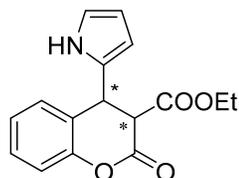
4.7.1.10 Этил-4-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-6-хлорхроман-3-карбоксилат (18i)



Белый порошок; выход 113 мг (59%); $t_{пл} = 163-164^{\circ}\text{C}$; $ee = 70\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C , λ 254 нм, время удерживания: 22.9 мин (основной компонент) и 9.7 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.52 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 1H, C(4') $\text{H}_{аром.}$), 7.26 – 7.36 (м, 3H аром.), 7.08 – 7.20 (м, 3H аром.), 6.64 (с, 1H, C(2') $\text{H}_{аром.}$), 4.99 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, C(4)H), 4.17 (д, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, CHCOOEt), 4.03 – 4.15 (м, 2H, OCH_2CH_3), 3.71 (с, 3H, NCH_3), 1.09 (т, 3J

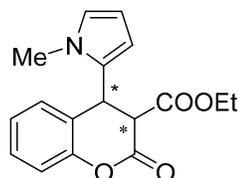
= 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 166.81 (COOEt), 163.99 (COO), 137.59 (C(8')_{четв. аром.}), 130.28 (CCl), 129.18(C(2')_{Наром.}), 128.68 (C(5)_{Наром.}), 127.52 (C(7)_{Наром.}), 125.98 (C(9')_{четв. аром.}), 125.85 (C(10)_{четв. аром.}), 110.99 (C(3')_{четв. аром.}), 122.53 (C(6')_{Наром.}), 119.91 (C(5')_{Наром.}), 118.67 (C(4')_{Наром.}), 118.46 (C(8)_{Наром.}), 109.96 (C(7)_{Наром.}), 149.66 (C(9)_{четв. аром.}), 62.33 (OCH₂CH₃), 53.15 (CHCOOEt), 36.64 (NCH₃), 32.97 (C(4)H), 13.96 (COOCH₂CH₃). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₂₁H₁₈ClNO₄]⁺: 383.092., найдено: 383.204.

4.7.1.11 Этил-2-оксо-4-(1H-пиррол-2-ил)хроман-3-карбоксилат (19a)



Белый порошок; выход 66 мг (46%); $t_{пл} = 104-105^{\circ}\text{C}$; $ee = 60\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, λ 254 нм, время удерживания: 16.9 мин (основной компонент) и 8.2 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 8.03 (уш. с, 1H, NH), 7.28 – 7.40 (м, 1H, C(5)_{Наром.}), 7.07 – 7.21 (м, 3H, C(8)_{Наром.}, C(7)_{Наром.}, C(6)_{Наром.}), 6.71 (д, ³J = 4.1 Гц, ⁴J = 2.6 Гц, 1H, C(5')_{Наром.}), 6.15 (дд, ³J = 5.9 Гц, ⁴J = 2.8 Гц, 1H, C(4')_{Наром.}), 6.00 – 6.05 (м, 1H, C(3')_{Наром.}), 4.76 (д, ³J = 6.9 Гц, 1H, C(4)H), 4.05 – 4.20 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.02 (д, ³J = 6.9 Гц, 1H, CHCOOEt), 1.09 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 166.90 (COOEt), 164.30 (COO), 150.89 (C(9)_{четв. аром.}), 129.54 (C(7)_{Наром.}), 128.44 (C(6)_{Наром.}), 127.65 (C(2')_{четв. аром.}), 125.30 (C(6)_{Наром.}), 123.27 (C(10)_{четв. аром.}), 118.53 (C(5')_{Наром.}), 117.30 (C(8)_{Наром.}), 109.22 (C(4')_{Наром.}), 107.19 (C(3')_{Наром.}), 62.41 (OCH₂CH₃), 53.11 (CHCOOEt), 38.24 (C(4)H), 13.94 (COOCH₂CH₃). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для [C₁₆H₁₅NO₄ + H]⁺: 286.108, найдено: 286.205.

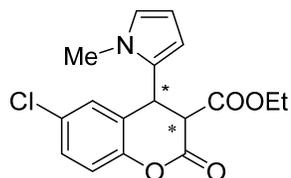
4.7.1.12 Этил-4-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксохроман-3-карбоксилат (19b)



Белый порошок; выход 85 мг (57%); $t_{пл} = 56-57^{\circ}\text{C}$; $ee = 82\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1

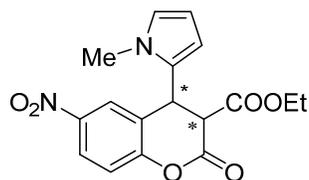
мл/мин, 25°C, λ 254 нм, время удерживания: 11.2 мин (основной компонент) и 13.4 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.24 – 7.32 (м, 1H, C(5) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.17 – 7.22 (м, 1H, C(6) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.05 – 7.15 (м, 2H, C(7) $\text{H}_{\text{аром.}}$, C(8) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 6.50 – 6.54 (м, 1H, C(5') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 6.26 – 6.30 (м, 1H, C(4') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 5.86 – 6.02 (м, 1H, C(3') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 4.60 (д, $^3J = 5.7$ Гц, 1H, C(4)H), 4.19 – 4.02 (м, 2H, OCH_2CH_3), 3.96 (д, $^3J = 5.7$ Гц, 1H, CHCOOEt), 3.55 (с, 3H, NCH_3), 1.08 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 167.18 (COOEt), 164.95 (COO), 150.95 (C(9) четв. аром.), 128.77 (C(5) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 128.66 (C(7) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 125.25 (C(2') четв. аром.), 124.91 (C(5') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 122.86 (C(6) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 121.44 (C(10) четв. аром.), 119.91 (C(8) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 116.96 (C(4') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 107.08 (C(3') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 62.04 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 54.33 (CHCOOEt), 37.99 (C(4)H), 36.29 (NCH_3), 13.93 (OCH_2CH_3). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$: 300.124, найдено: 300.216.

4.7.1.13 Этил-4-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-6-хлор-2-оксохроман-3-карбоксилат (19с)



Белый порошок; выход 129 мг (77%); $t_{\text{пл}} = 78\text{-}79^\circ\text{C}$; $ee = 82\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, λ 254 нм, время удерживания: 12.8 мин (основной компонент) и 10.0 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.24 (дд, $^3J = 8.7$ Гц $^4J = 2.5$ Гц, 1H, C(7) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.17 (д, $^4J = 2.4$ Гц, 1H, C(5) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.04 (д, $^3J = 8.6$ Гц, 1H, C(8) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 6.52 – 6.55 (м, 1H, C(5') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 6.29 – 6.32 (м, 1H, C(4') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 5.96 – 5.90 (м, 1H, C(3') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 4.56 (д, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, C(4)H), 4.18 – 4.06 (м, 2H, OCH_2CH_3), 3.93 (д, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, CHCOOEt), 3.57 (с, 3H, NCH_3), 1.11 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.88 (COOEt), 164.33 (COO), 149.41 (C(9) четв. аром.), 130.05 (C(10) четв. аром.), 128.83 (C(7) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 128.53 (C(5) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 127.12 (C(2') четв. аром.), 123.10 (C(8) $\text{H}_{\text{аром.}}$), 120.52 (CCl), 119.93 (C(5') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 118.33 (C(4') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 106.96 (C(3') $\text{H}_{\text{аром.}}$), 62.25 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 53.86 (CHCOOEt), 37.79 (NCH_3), 36.37 (C(4)H), 13.99 (OCH_2CH_3). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4 + \text{H}]^+$: 334.085, найдено: 334.153.

4.7.1.14 Этил-4-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-6-нитро-2-оксохроман-3-карбоксилат (19d)



Жёлтый порошок; выход 106 мг (62%); $t_{пл} = 97-98^{\circ}\text{C}$; $ee = 76\%$, определен с помощью ВЭЖХ анализа [Daicel Chiralcel AD-H column, *n*-гексан/2-пропанол = 80:20, скорость потока 1 мл/мин, 25°C , λ 254 нм, время удерживания: 31.8 мин (основной компонент) и 16.7 мин (минорный)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.19 (дд, $^3J = 8.9$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, 1H, C(7) $\text{H}_{аром.}$), 8.12 (д, $^4J = 2.3$ Гц, 1H, C(5) $\text{H}_{аром.}$), 7.23 (д, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, C(8) $\text{H}_{аром.}$), 6.56 (с, 1H, C(5') $\text{H}_{аром.}$), 6.33 (с, 1H, C(4') $\text{H}_{аром.}$), 5.92 (с, 1H, C(3') $\text{H}_{аром.}$), 4.68 (д, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, C(4)H), 4.20 – 4.06 (м, 2H, OCH_2CH_3), 4.01 (д, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, CHCOOEt), 3.58 с (3H, NCH_3), 1.13 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 166.42 (COOEt), 163.16 (COO), 155.13 (C(9) четв. аром.), 144.62 (CNO_2), 126.89 (C(10) четв. аром.), 124.69 (C(7) $\text{H}_{аром.}$), 123.47 (C(8) $\text{H}_{аром.}$), 119.94 (C(5') $\text{H}_{аром.}$), 119.82 (C(2') четв. аром.), 117.95 (C(4') $\text{H}_{аром.}$), 106.75 (C(3') $\text{H}_{аром.}$), 62.52 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 53.46 (CHCOOEt), 37.80 (NCH_3), 36.42 (C(4)H), 14.00 (OCH_2CH_3). HRMS (MALDI-TOF) вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}]^+$: 345.109, найдено: 345.196.

5. 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 диэтилбензилиденмалоната.

4. Впервые осуществлен асимметрический вариант алкилирования по Фриделю-Крафтсу в реакции индолов с бензилиденмалонатами с применением гетерогенного катализатора **PS-ⁱPr-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%.

6. Список литературы

1. Noyori R. *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis* / New-York: Wiley, **1994**. – 400 p.
2. Bates R. *Organic Synthesis Using Transition Metals, Second Edition* / New-York: John Wiley & Sons, Ltd, **2012**. – 462 p.
3. Yamamoto H. *Lewis Acids in Organic Synthesis* / New-York: WILEY-VCH Verlag GmbH, **2008**. – 995 p.
4. Dalko P.I. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications, 3 Volume Set* / New-York: Wiley-VCH, **2013**. – 1638 p.
5. Kampen D., Reisinger C., List B. Chiral Brønsted Acids for Asymmetric Organocatalysis, in *Asymmetric Organocatalysis, B. List, Editor* / Springer Berlin Heidelberg, **2009**. – V. 291. – P. 1-37.
6. Adlercreutz P., Straathof A.J.J. *Applied biocatalysis. 2nd ed* / Amsterdam: Harwood Academic Publishers, **2000**. – xvi, 443 p., 9 p. of plates p.
7. Szekely G., de Sousa M.C.A., Gil M., Ferreira F.C., Heggie W. Genotoxic Impurities in Pharmaceutical Manufacturing: Sources, Regulations, and Mitigation // *Chem. Rev.* – **2015**. – V. 115, № 16. – P. 8182-8229.
8. Fan Q.-H., Li Y.-M., Chan A.S.C. Recoverable Catalysts for Asymmetric Organic Synthesis // *Chem. Rev.* – **2002**. – V. 102, № 10. – P. 3385-3466.
9. Trindade A.F., Gois P.M.P., Afonso C.A.M. Recyclable Stereoselective Catalysts // *Chem. Rev.* – **2009**. – V. 109, № 2. – P. 418-514.
10. Itsuno S., Hassan M.M. Polymer-immobilized chiral catalysts // *RSC Advances*. – **2014**. – V. 4, № 94. – P. 52023-52043.
11. Desimoni G., Faita G., Jørgensen K.A. C₂-Symmetric Chiral Bis(Oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis // *Chem. Rev.* – **2006**. – V. 106, № 9. – P. 3561-3651.
12. Johnson J.S., Evans D.A. Chiral Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes: Versatile Catalysts for Enantioselective Cycloaddition, Aldol, Michael, and Carbonyl Ene Reactions // *Acc. Chem. Res.* – **2000**. – V. 33, № 6. – P. 325-335.
13. Desimoni G., Faita G., Quadrelli P. Pyridine-2,6-bis(oxazolines), Helpful Ligands for Asymmetric Catalysts // *Chem. Rev.* – **2003**. – V. 103, № 8. – P. 3119-3154.

14. Rasappan R., Laventine D., Reiser O. Metal-bis(oxazoline) complexes: From coordination chemistry to asymmetric catalysis // *Coord. Chem. Rev.* – **2008**. – V. 252, № 5–7. – P. 702-714.
15. Rechavi D., Lemaire M. Enantioselective Catalysis Using Heterogeneous Bis(oxazoline) Ligands: Which Factors Influence the Enantioselectivity? // *Chem. Rev.* – **2002**. – V. 102, № 10. – P. 3467-3494.
16. Fraile J.M., García J.I., Mayoral J.A. Recent advances in the immobilization of chiral catalysts containing bis(oxazolines) and related ligands // *Coord. Chem. Rev.* – **2008**. – V. 252, № 5–7. – P. 624-646.
17. Burguete M.I., Fraile J.M., García J.I., García-Verdugo E., Herrerías C.I., Luis S.V., Mayoral J.A. Bis(oxazoline)copper Complexes Covalently Bonded to Insoluble Support as Catalysts in Cyclopropanation Reactions // *J. Org. Chem.* – **2001**. – V. 66, № 26. – P. 8893-8901.
18. Silva A.R., Guimarães V., Carneiro L., Nunes N., Borges S., Pires J., Martins Â., Carvalho A.P. Copper(II) aza-bis(oxazoline) complex immobilized onto ITQ-2 and MCM-22 based materials as heterogeneous catalysts for the cyclopropanation of styrene // *Microporous Mesoporous Mater.* – **2013**. – V. 179, № 0. – P. 231-241.
19. Clarke R.J., Shannon I.J. Mesopore immobilised copper bis(oxazoline) complexes for enantioselective catalysis // *Chem. Commun.* – **2001**. № 19. – P. 1936-1937.
20. Díez-Barra E., Fraile J.M., García J.I., García-Verdugo E., Herrerías C.I., Luis S.V., Mayoral J.A., Sánchez-Verdú P., Tolosa J. Polymer immobilization of bis(oxazoline) ligands using dendrimers as cross-linkers // *Tetrahedron: Asymmetry*. – **2003**. – V. 14, № 7. – P. 773-778.
21. Langham C., Piaggio P., McMorn P., Willock D., Hutchings G., Bethell D., Lee D., Bulman Page P., Sly C., Hancock F., King F. Catalytic heterogeneous aziridination of alkenes using microporous materials // *Chem. Commun.* – **1998**. № 15. – P. 1601-1602.
22. Sakthivel A., Hijazi A.K., Hanzlik M., Chiang A.S.T., Kühn F.E. Heterogenization of [Cu(NCCH₃)₆][B(C₆F₅)₄]₂ and its application in catalytic olefin aziridination // *Applied Catalysis A: General*. – **2005**. – V. 294, № 2. – P. 161-167.
23. Annunziata R., Benaglia M., Cinquini M., Cozzi F., Pitillo M. Poly(ethylene glycol)-Supported Bisoxazolines as Ligands for Catalytic Enantioselective Synthesis // *J. Org. Chem.* – **2001**. – V. 66, № 9. – P. 3160-3166.
24. Fraile J.M., García N., Herrerías C.I. Support Effect on Stereoselectivities of Vinylogous Mukaiyama–Michael Reactions Catalyzed by Immobilized Chiral Copper Complexes // *ACS Catalysis*. – **2013**. – V. 3, № 12. – P. 2710-2718.

25. Orlandi S., Benaglia M., Dell'Anna G., Celentano G. Synthesis of new C1-symmetric bis(oxazoline) ligands with a chelating sidearm for stereoselective Mukaiyama aldol condensations // *J. Organomet. Chem.* – **2007**. – V. 692, № 11. – P. 2120-2124.
26. Fraile J.M., Pérez I., Mayoral J.A., Reiser O. Multipurpose box- and azabox-Based Immobilized Chiral Catalysts // *Adv. Synth. Catal.* – **2006**. – V. 348, № 12-13. – P. 1680-1688.
27. Fraile J.M., Pérez I., Mayoral J.A. Comparison of immobilized Box and azaBox–Cu(II) complexes as catalysts for enantioselective Mukaiyama aldol reactions // *J. Catal.* – **2007**. – V. 252, № 2. – P. 303-311.
28. Lee J.-M., Kim J., Shin Y., Yeom C.-E., Lee J.E., Hyeon T., Moon Kim B. Heterogeneous asymmetric Henry reaction using a chiral bis(oxazoline)-copper complex immobilized on magnetically separable mesocellular mesoporous silica support // *Tetrahedron: Asymmetry*. – **2010**. – V. 21, № 3. – P. 285-291.
29. Torres-Werle M., Nano A., Maise-Francois A., Bellemin-Laponnaz S. Asymmetric benzoylation and Henry reaction using reusable polytopic bis(oxazoline) ligands and copper(ii) // *New J. Chem.* – **2014**. – V. 38, № 10. – P. 4748-4753.
30. Lee A., Kim W., Lee J., Hyeon T., Kim B.M. Heterogeneous asymmetric nitro-Mannich reaction using a bis(oxazoline) ligand grafted on mesoporous silica // *Tetrahedron: Asymmetry*. – **2004**. – V. 15, № 17. – P. 2595-2598.
31. Rasappan R., Olbrich T., Reiser O. Combining Fluorous and Triazole Moieties for the Tagging of Chiral Azabis(oxazoline) Ligands // *Adv. Synth. Catal.* – **2009**. – V. 351, № 11-12. – P. 1961-1967.
32. Liu H., Du D.M. Immobilization of Diphenylamine-Linked Bis(oxazoline) Ligands and Their Application in the Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indole Derivatives with Nitroalkenes // *Eur. J. Org. Chem.* – **2010**. – V. 2010, № 11. – P. 2121-2131.
33. Corma A., Garcia H., Moussaif A., Sabater M.J., Zniber R., Redouane A. Chiral copper(II) bisoxazoline covalently anchored to silica and mesoporous MCM-41 as a heterogeneous catalyst for the enantioselective Friedel-Crafts hydroxyalkylation // *Chemical Communications*. – **2002**. № 10. – P. 1058-1059.
34. Glos M., Reiser O. Aza-bis(oxazolines): New Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis† // *Org. Lett.* – **2000**. – V. 2, № 14. – P. 2045-2048.
35. Hager M., Wittmann S., Schätz A., Pein F., Kreitmeier P., Reiser O. The importance of 1:1 and 1:2 metal–ligand species in chiral copper(II)–bis(oxazoline) complexes for catalytic activity // *Tetrahedron: Asymmetry*. – **2010**. – V. 21, № 9-10. – P. 1194-1198.

36. Zhuang W., Hansen T., Jørgensen K.A. Catalytic enantioselective alkylation of heteroaromatic compounds using alkylidene malonates // *Chem. Commun.* – **2001**. № 4. – P. 347-348.
37. Jørgensen K.A. Asymmetric Friedel-Crafts Reactions: Catalytic Enantioselective Addition of Aromatic and Heteroaromatic C-H Bonds to Activated Alkenes, Carbonyl Compounds, and Imines // *Synthesis.* – **2003**. – V. 2003, № 07. – P. 1117-1125.
38. Poulsen T.B., Jorgensen K.A. Catalytic asymmetric Friedel-Crafts alkylation reactions-copper showed the way // *Chem. Rev.* – **2008**. – V. 108, № 8. – P. 2903-2915.
39. 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 // *Acc Chem Res.* – **2015**. – V. 48, № 2. – P. 76-80.
40. Десяткин В.Г., Анохин М.В., Родионов В.О., Белецкая И.П. Имобилизованный и рециклизуемый катализатор Cu(II)-R-Вох-полистирол в асимметрической реакции Фриделя-Крафтса // *Журнал органической химии.* – **2016**. – Т. 52, № 12. – С. 1727-1737.
41. Desyatkin V.G., Beletskaya I.P. Asymmetric Friedel-Crafts/Michael Reaction of Indoles and Pyrroles with Coumarin-3-carbonylates // *Synthesis.* – **2017**. – V. 49, № 18. – P. 4327-4334.
42. 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.
43. Десяткин В.Г., Анохин М.В., Белецкая И.П. Асимметрический вариант реакции Фриделя-Крафтса с использованием иммобилизованного рециклизуемого катализатора Cu(II)-Вох-полистирол // *Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений»*. Сборник тезисов докладов. Санкт-Петербург. 26-28 марта 2014. – С. 60.
44. Десяткин В.Г., Анохин М.В., Белецкая И.П. Алкилирование по Фриделю-Крафтсу с использованием иммобилизованного рециклизуемого катализатора Cu(II)-Вох-полистирол // *Третья Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования»*. Сборник тезисов докладов. Москва. 21-25 апреля 2014. – С. 154.
45. Десяткин В.Г., Анохин М.В., Белецкая И.П. Имобилизованный и рециклизуемый катализатор в асимметрической реакции присоединения индолов к активированным алкенам // *Уральский научный форум. «Современные проблемы органической химии»*. Сборник тезисов докладов. Екатеринбург. 8-12 июня 2014. – С. 141.

46. 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.
47. Desyatkin V.G., Anokhin M.V., Beletskaya I.P. Asymmetric Friedel-Crafts reaction is catalisted 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Sundberg R.J. Indoles. Best synthetic methods Key systems and functional groups, / London ; San Diego: Academic Press, **1996**. – xv, 175 p. p.
52. Kruger K., Tillack A., Beller M. Catalytic Synthesis of Indoles from Alkynes // *Adv. Synth. Catal.* – **2008**. – V. 350, № 14-15. – P. 2153-2167.
53. Estevao M.S., Carvalho L.C.R., Freitas M., Gomes A., Viegas A., Manso J., Erhardt S., Fernandes E., Cabrita E.J., Marques M.M.B. Indole based cyclooxygenase inhibitors: Synthesis, biological evaluation, docking and NMR screening // *Eur. J. Med. Chem.* – **2012**. – V. 54. – P. 823-833.
54. Cacchi S., Fabrizi G. Synthesis and functionalization of Indoles through palladium-catalyzed reactions // *Chem. Rev.* – **2005**. – V. 105, № 7. – P. 2873-2920.
55. Humphrey G.R., Kuethe J.T. Practical methodologies for the synthesis of indoles // *Chem. Rev.* – **2006**. – V. 106, № 7. – P. 2875-2911.
56. Bandini M., Melloni A., Tommasi S., Umani-Ronchi A. A journey across recent advances in catalytic and stereoselective alkylation of indoles // *Synlett.* – **2005**. № 8. – P. 1199-1222.

57. You S.L., Cai Q., Zeng M. Chiral Bronsted acid catalyzed Friedel-Crafts alkylation reactions // *Chem. Soc. Rev.* – **2009**. – V. 38, № 8. – P. 2190-2201.
58. Campos K.R., Woo J.C.S., Lee S., Tillyer R.D. A general synthesis of substituted indoles from cyclic enol ethers and enol lactones // *Org. Lett.* – **2004**. – V. 6, № 1. – P. 79-82.
59. Austin J.F., MacMillan D.W.C. Enantioselective organocatalytic indole alkylations. Design of a new and highly effective chiral amine for iminium catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* – **2002**. – V. 124, № 7. – P. 1172-1173.
60. Motokura K., Nakagiri N., Mizugaki T., Ebitani K., Kaneda K. Nucleophilic substitution reactions of alcohols with use of montmorillonite catalysts as solid bronsted acids // *J. Org. Chem.* – **2007**. – V. 72, № 16. – P. 6006-6015.
61. Matsuzawa H., Kanao K., Miyake Y., Nishibayashi Y. Remarkable effect of N-substituent on enantioselective ruthenium-catalyzed propargylation of indoles with propargylic alcohols // *Org. Lett.* – **2007**. – V. 9, № 26. – P. 5561-5564.
62. Thies N., Hrib C.G., Haak E. Ruthenium-Catalyzed Functionalization of Pyrroles and Indoles with Propargyl Alcohols // *Chem. Eur. J.* – **2012**. – V. 18, № 20. – P. 6302-6308.
63. Gohain M., Marais C., Bezuidenhout B.C.B. An Al(OTf)₃-catalyzed environmentally benign process for the propargylation of indoles // *Tetrahedron Lett.* – **2012**. – V. 53, № 35. – P. 4704-4707.
64. Yuan F.Q., Gao L.X., Han F.S. PdCl₂-catalyzed efficient allylation and benzylation of heteroarenes under ligand, base/acid, and additive-free conditions // *Chem. Commun.* – **2011**. – V. 47, № 18. – P. 5289-5291.
65. Sanz R., Miguel D., Alvarez-Gutierrez J.M., Rodriguez F. Bronsted acid catalyzed C3-selective propargylation and benzylation of indoles with tertiary alcohols // *Synlett.* – **2008**. № 7. – P. 975-978.
66. Zhu Y., Rawal V.H. Palladium-Catalyzed C3-Benzoylation of Indoles // *J. Am. Chem. Soc.* – **2012**. – V. 134, № 1. – P. 111-114.
67. Cano R., Yus M., Ramon D.J. Environmentally friendly and regioselective C-3-alkylation of indoles with alcohols through a hydrogen autotransfer strategy // *Tetrahedron Lett.* – **2013**. – V. 54, № 26. – P. 3394-3397.
68. Whitney S., Grigg R., Derrick A., Keep A. [Cp*IrCl₂](2)-Catalyzed indirect functionalization of alcohols: Novel strategies for the synthesis of substituted indoles // *Org. Lett.* – **2007**. – V. 9, № 17. – P. 3299-3302.

69. Imm S., Bahn S., Tillack A., Mevius K., Neubert L., Beller M. Selective Ruthenium-Catalyzed Alkylation of Indoles by Using Amines // *Chem. Eur. J.* – **2010**. – V. 16, № 9. – P. 2705-2709.
70. Zhuang W., Hansen T., Jorgensen K.A. Catalytic enantioselective alkylation of heteroaromatic compounds using alkylidene malonates // *Chem. Commun.* – **2001**. № 4. – P. 347-348.
71. Gathergood N., Zhuang W., Jorgensen K.A. Catalytic enantioselective Friedel-Crafts reactions of aromatic compounds with glyoxylate: A simple procedure for the synthesis of optically active aromatic mandelic acid esters // *J. Am. Chem. Soc.* – **2000**. – V. 122, № 50. – P. 12517-12522.
72. Jensen K.B., Thorhauge J., Hazell R.G., Jorgensen K.A. Catalytic asymmetric Friedel-Crafts alkylation of beta,gamma-unsaturated alpha-ketoesters: Enantioselective addition of aromatic C-H bonds to alkenes // *Angew Chem Int Edit.* – **2001**. – V. 40, № 1. – P. 160-163.
73. Yamazaki S., Iwata Y. Catalytic enantioselective Friedel-Crafts/Michael addition reactions of indoles to ethenetricarboxylates // *J. Org. Chem.* – **2006**. – V. 71, № 2. – P. 739-743.
74. Wen L.L., Shen Q.L., Wan X.L., Lu L. Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Trifluoroethylidene Malonates by Copper-Bis(oxazoline) Complexes: Construction of Trifluoromethyl-Substituted Stereogenic Tertiary Carbon Center // *J. Org. Chem.* – **2011**. – V. 76, № 7. – P. 2282-2285.
75. Zhou J., Tang Y. Enantioselective Friedel-Crafts reaction of indoles with arylidene malonates catalyzed by Pr-i-bisoxazoline-Cu(OTf)₂ // *Chem. Commun.* – **2004**. № 4. – P. 432-433.
76. Zhou J., Tang Y. Sidearm effect: Improvement of the enantiomeric excess in the asymmetric Michael addition of indoles to alkylidene malonates // *J. Am. Chem. Soc.* – **2002**. – V. 124, № 31. – P. 9030-9031.
77. Zhou J., Ye M.C., Huang Z.Z., Tang Y. Controllable enantioselective Friedel-Crafts reaction between indoles and alkylidene malonates catalyzed by pseudo-C₃-symmetric trisoxazoline copper(II) complexes // *J. Org. Chem.* – **2004**. – V. 69, № 4. – P. 1309-1320.
78. Ye M.C., Li B., Zhou J., Sun X.L., Tang Y. Modular synthesis of chiral homo- and heterotrisoxazolines. Improving the enantioselectivity in the asymmetric Michael addition of indole to benzylidene malonate // *J. Org. Chem.* – **2005**. – V. 70, № 15. – P. 6108-6110.
79. Gibson S.E., Guillo N., Tozer M.J. Towards control of chi-space: Conformationally constrained analogues of Phe, Tyr, Trp and His // *Tetrahedron.* – **1999**. – V. 55, № 3. – P. 585-615.

80. Zhou J.L., Ye M.C., Sun X.L., Tang Y. Trisoxazoline/Cu(II)-catalyzed asymmetric intramolecular Friedel-Crafts alkylation reaction of indoles // *Tetrahedron*. – **2009**. – V. 65, № 34. – P. 6877-6881.
81. Hager M., Wittmann S., Schatz A., Pein F., Kreitmeier P., Reiser O. The importance of 1:1 and 1:2 metal-ligand species in chiral copper(II)-bis(oxazoline) complexes for catalytic activity // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2010**. – V. 21, № 9-10. – P. 1194-1198.
82. Chen H.L., Du F.P., Liu L., Li J., Zhao Q.Y., Fu B. Malonate-type bis(oxazoline) ligands with sp(2) hybridized bridge carbon: synthesis and application in Friedel-Crafts alkylation and allylic alkylation // *Tetrahedron*. – **2011**. – V. 67, № 49. – P. 9602-9608.
83. Liu L., Ma H.L., Xiao Y.M., Du F.P., Qin Z.H., Li N., Fu B. Highly enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles and pyrrole with beta,gamma-unsaturated alpha-ketoesters catalyzed by heteroarylidene-tethered bis(oxazoline) copper complexes // *Chem. Commun.* – **2012**. – V. 48, № 74. – P. 9281-9283.
84. Schatz A., Rasappan R., Hager M., Gissibl A., Reiser O. Dependence of enantioselectivity on the ligand/metal ratio in the asymmetric Michael addition of indole to benzylidene malonates: Electronic influence of substrates // *Chem. Eur. J.* – **2008**. – V. 14, № 24. – P. 7259-7265.
85. Rasappan R., Hager M., Gissibl A., Reiser O. Highly enantioselective Michael additions of indole to benzylidene malonate using simple bis(oxazoline) ligands: Importance of metal/ligand ratio // *Org. Lett.* – **2006**. – V. 8, № 26. – P. 6099-6102.
86. Wu J., Wang D.P., Wu F., Wan B.S. Cu(OTf)(2)-Catalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Indoles with Arylidene Malonates Using Bis(sulfonamide)-Diamine Ligands // *J. Org. Chem.* – **2013**. – V. 78, № 11. – P. 5611-5617.
87. Rueping M., Nachtsheim B.J., Moreth S.A., Bolte M. Asymmetric bronsted acid catalysis: Enantioselective nucleophilic substitutions and 1,4-additions // *Angew Chem Int Edit.* – **2008**. – V. 47, № 3. – P. 593-596.
88. Hermeke J., Toy P.H. Phosphonium ion tagged chiral phosphoric acids and their application in Friedel-Crafts reactions of indoles // *Tetrahedron*. – **2011**. – V. 67, № 22. – P. 4103-4109.
89. Liu Y.L., Shang D.J., Zhou X., Zhu Y., Lin L.L., Liu X.H., Feng X.M. AgAsF6/Sm(OTf)(3) Promoted Reversal of Enantioselectivity for the Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations of Indoles with beta,gamma-Unsaturated alpha-Ketoesters // *Org. Lett.* – **2010**. – V. 12, № 1. – P. 180-183.

90. Zhang Y.L., Liu X.H., Zhao X.H., Zhang J.L., Zhou L., Lin L.L., Feng X.M. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation for synthesis of 2-substituted indole derivatives // *Chem. Commun.* – **2013**. – V. 49, № 96. – P. 11311-11313.
91. Evans D.A., Scheidt K.A., Fandrick K.R., Lam H.W., Wu J. Enantioselective indole Friedel-Crafts alkylations catalyzed by bis(oxazoliny)pyridine-scandium(III) triflate complexes // *J. Am. Chem. Soc.* – **2003**. – V. 125, № 36. – P. 10780-10781.
92. Evans D.A., Fandrick K.R., Song H.J., Scheidt K.A., Xu R.S. Enantioselective friedel-crafts alkylations catalyzed by Bis(oxazoliny)pyridine-Scandium(III) triflate complexes // *J. Am. Chem. Soc.* – **2007**. – V. 129, № 32. – P. 10029-10041.
93. Bachu P., Akiyama T. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation reaction of indoles with alpha,beta-unsaturated acyl phosphonates catalyzed by chiral phosphoric acid // *Chem. Commun.* – **2010**. – V. 46, № 23. – P. 4112-4114.
94. Evans D.A., Fandrick K.R., Song H.J. Enantioselective Friedel-Crafts alkylations of alpha-beta-unsaturated 2-acyl imidazoles catalyzed by bis(oxazoliny)pyridine-scandium(III) triflate complexes // *J. Am. Chem. Soc.* – **2005**. – V. 127, № 25. – P. 8942-8943.
95. Evans D.A., Fandrick K.R. Catalytic enantioselective pyrrole alkylations of alpha,beta-unsaturated 2-acyl imidazoles // *Org. Lett.* – **2006**. – V. 8, № 11. – P. 2249-2252.
96. Bandini M., Melloni A., Tommasi S., Umani-Ronchi A. Designing new alpha,beta-unsaturated thioesters for the catalytic, enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles // *Helv. Chim. Acta.* – **2003**. – V. 86, № 11. – P. 3753-3763.
97. Bandini M., Fagioli M., Melchiorre P., Melloni A., Umani-Ronchi A. Catalytic enantioselective conjugate addition of indoles to simple alpha,beta-unsaturated ketones // *Tetrahedron Lett.* – **2003**. – V. 44, № 31. – P. 5843-5846.
98. Blay G., Fernandez I., Pedro J.R., Vila C. Highly enantioselective Friedel-Crafts alkylations of indoles with simple enones catalyzed by zirconium(IV)-BINOL complexes // *Org. Lett.* – **2007**. – V. 9, № 13. – P. 2601-2604.
99. Tang H.Y., Lu A.D., Zhou Z.H., Zhao G.F., He L.N., Tang C.C. Chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric friedel-crafts alkylation of indoles with simple alpha,beta-unsaturated aromatic ketones // *Eur. J. Org. Chem.* – **2008**. – V. 2008, № 8. – P. 1406-1410.
100. Sakamoto T., Itoh J., Mori K., Akiyama T. Chiral Bronsted acid catalyzed asymmetric Friedel-Crafts alkylation reaction of indoles with alpha,beta-unsaturated ketones: short access to optically active 2-and 3-substituted indole derivatives // *Org. Biomol. Chem.* – **2010**. – V. 8, № 23. – P. 5448-5454.

101. Pei Z.K., Zheng Y., Nie J., Ma J.A. Chiral Bronsted acid-catalyzed regio- and enantioselective arylation of alpha,beta-unsaturated trifluoromethyl ketones // *Tetrahedron Lett.* – **2010.** – V. 51, № 35. – P. 4658-4661.
102. Zhang J.W., Cai Q., Shi X.X., Zhang W., You S.L. Enantioselective Synthesis of Tetrahydropyrano[3,4-b]indoles Catalyzed by Chiral N-Triflyl Phosphoramidate via Intramolecular Friedel-Crafts Alkylation Reaction // *Synlett.* – **2011.** № 9. – P. 1239-1242.
103. Saha S., Alamsetti S.K., Schneider C. Chiral Bronsted acid-catalyzed Friedel-Crafts alkylation of electron-rich arenes with in situ-generated ortho-quinone methides: highly enantioselective synthesis of diarylindolylmethanes and triarylmethanes // *Chem. Commun.* – **2015.** – V. 51, № 8. – P. 1461-1464.
104. Sun X.X., Du B.X., Zhang H.H., Ji L., Shi F. Catalytic Asymmetric Arylation of 3-Indolylmethanols: Enantioselective Synthesis of 3,3'-Bis(indolyl)oxindoles with High Atom Economy // *Chemcatchem.* – **2015.** – V. 7, № 7. – P. 1211-1221.
105. Palomo C., Oiarbide M., Garcia J.M., Gonzalez A., Arceo E. alpha'-hydroxy enones as achiral templates for Lewis acid-catalyzed enantioselective Diels-Alder reactions // *J. Am. Chem. Soc.* – **2003.** – V. 125, № 46. – P. 13942-13943.
106. Palomo C., Oiarbide M., Kardak B.G., Garcia J.M., Linden A. Highly enantioselective Friedel-Crafts alkylations of pyrroles and indoles with alpha-hydroxy enones under Cu(II)-simple bis(oxazoline) catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* – **2005.** – V. 127, № 12. – P. 4154-4155.
107. Yang H.Y., Hong Y.T., Kim S. Catalytic enantioselective Friedel-Crafts alkylations of indoles with alpha'-phosphoric enones // *Org. Lett.* – **2007.** – V. 9, № 12. – P. 2281-2284.
108. Jia Y.X., Zhu S.F., Yang Y., Zhou Q.L. Asymmetric Friedel-Crafts alkylations of indoles with nitroalkenes catalyzed by Zn(II)-bisoxazoline complexes // *J. Org. Chem.* – **2006.** – V. 71, № 1. – P. 75-80.
109. Liu H., Lu S.F., Xu J., Du D.M. Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of electron-rich N-heterocycles with nitroalkenes catalyzed by diphenylamine-tethered bis(oxazoline) and bis(thiazoline) Zn-II complexes // *Chem-Asian J.* – **2008.** – V. 3, № 7. – P. 1111-1121.
110. Lu S.F., Du D.M., Xu J.X. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with nitroalkenes catalyzed by bifunctional tridentate bis(oxazoline)-Zn(II) complex // *Org. Lett.* – **2006.** – V. 8, № 10. – P. 2115-2118.
111. McKeon S.C., Muller-Bunz H., Guiry P.J. New Thiazoline-Oxazoline Ligands and Their Application in the Asymmetric Friedel-Crafts Reaction // *Eur. J. Org. Chem.* – **2009.** – V. 2009, № 28. – P. 4833-4841.

112. Liu H., Du D.M. Development of Diphenylamine-Linked Bis(imidazoline) Ligands and Their Application in Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indole Derivatives with Nitroalkenes // *Adv. Synth. Catal.* – **2010**. – V. 352, № 7. – P. 1113-1118.
113. Jia Y., Yang W., Du D.M. Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles with 3-nitro-2H-chromenes catalyzed by diphenylamine-linked bis(oxazoline) and bis(thiazoline) Zn(II) complexes // *Org. Biomol. Chem.* – **2012**. – V. 10, № 24. – P. 4739-4746.
114. Arai T., Yamamoto Y., Awata A., Kamiya K., Ishibashi M., Arai M.A. Catalytic Asymmetric Synthesis of Mixed 3,3'-Bisindoles and Their Evaluation as Wnt Signaling Inhibitors // *Angew. Chem. Int. Edit.* – **2013**. – V. 52, № 9. – P. 2486-2490.
115. Arai T., Yokoyama N., Yanagisawa A. A library of chiral imidazoline-aminophenol ligands: Discovery of an efficient reaction sphere // *Chem. Eur. J.* – **2008**. – V. 14, № 7. – P. 2052-2059.
116. Yokoyama N., Arai T. Asymmetric Friedel-Crafts reaction of N-heterocycles and nitroalkenes catalyzed by imidazoline-aminophenol-Cu complex // *Chem. Commun.* – **2009**. № 22. – P. 3285-3287.
117. Arai T., Awata A., Wasai M., Yokoyama N., Masu H. Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts/Protonation of Nitroalkenes and N-Heteroaromatics // *J. Org. Chem.* – **2011**. – V. 76, № 13. – P. 5450-5456.
118. Guo F.F., Lai G.Y., Xiong S.S., Wang S.J., Wang Z.Y. Monodentate N-Ligand-Directed Bifunctional Transition-Metal Catalysis: Highly Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes // *Chem. Eur. J.* – **2010**. – V. 16, № 22. – P. 6438-6441.
119. Wu J., Li X.C., Wu F., Wan B.S. A New Type of Bis(sulfonamide)-Diamine Ligand for a Cu(OTf)₂-Catalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Indoles with Nitroalkenes // *Org. Lett.* – **2011**. – V. 13, № 18. – P. 4834-4837.
120. Hao X.Q., Xu Y.X., Yang M.J., Wang L., Niu J.L., Gong J.F., Song M.P. A Cationic NCN Pincer Platinum(II) Aquo Complex with a Bis(imidazolyl)phenyl Ligand: Studies toward its Synthesis and Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes // *Organometallics*. – **2012**. – V. 31, № 3. – P. 835-846.
121. Singh P.K., Bisai A., Singh V.K. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with nitroalkenes catalyzed by a bis(oxazoline)-Cu(II) complex // *Tetrahedron Lett.* – **2007**. – V. 48, № 7. – P. 1127-1129.

122. Sui Y., Liu L., Zhao J.L., Wang D., Chen Y.J. Catalytic and asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles with nitroacrylates. Application to the synthesis of tryptophan analogues // *Tetrahedron*. – **2007**. – V. 63, № 24. – P. 5173-5183.
123. Sato T., Arai T. Chiral Bis(oxazolidine) pyridine-Copper-Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes // *Synlett*. – **2014**. – V. 25, № 3. – P. 349-354.
124. Li W.J. Synthesis of chiral benzene-based tetraoxazolines and their application in asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indole derivatives with nitroalkenes // *Catal. Commun.* – **2014**. – V. 52. – P. 53-56.
125. Yuan Z.L., Lei Z.Y., Shi M. BINAM and H(8)-BINAM-based chiral imines and Zn(OTf)₂-catalyzed enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with nitroalkenes // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2008**. – V. 19, № 11. – P. 1339-1346.
126. Hirata T., Yamanaka M. DFT Study of Chiral-Phosphoric-Acid-Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indole with Nitroalkene: Bifunctionality and Substituent Effect of Phosphoric Acid // *Chem-Asian J.* – **2011**. – V. 6, № 2. – P. 510-516.
127. Marques-Lopez E., Alcaine A., Tejero T., Herrera R.P. Enhanced Efficiency of Thiourea Catalysts by External Bronsted Acids in the Friedel-Crafts Alkylation of Indoles // *Eur. J. Org. Chem.* – **2011**. – V. 2011, № 20-21. – P. 3700-3705.
128. Sheng Y.F., Li G.Q., Kang Q., Zhang A.J., You S.L. Asymmetric Friedel-Crafts Reaction of 4,7-Dihydroindoles with Nitroolefins by Chiral Bronsted Acids under Low Catalyst Loading // *Chem. Eur. J.* – **2009**. – V. 15, № 14. – P. 3351-3354.
129. Wu L.M., Xie C., Mei H.B., Soloshonok V.A., Han J.L., Pan Y. Asymmetric Friedel-Crafts Reactions of N-tert-Butylsulfinyl-3,3,3-trifluoroacetaldimines: General Access to Enantiomerically Pure Indoles Containing a 1-Amino-2,2,2-trifluoroethyl Group // *J. Org. Chem.* – **2014**. – V. 79, № 16. – P. 7677-7681.
130. Kumari P., Bera P.K., Khan N.U., Kureshy R.I., Abdi S.H.R., Bajaj H.C. Asymmetric Friedel-Crafts addition of indoles to N-sulfonyl aldimines catalyzed by Cu(II) chiral amino alcohol based Schiff base complexes // *Catal Sci Technol.* – **2014**. – V. 4, № 2. – P. 563-568.
131. Qian Y., Jing C.C., Zhai C.W., Hu W.H. A Novel Method for Synthesizing N-Alkoxy carbonyl Aryl α -Imino Esters and Their Applications in Enantioselective Transformations // *Adv. Synth. Catal.* – **2012**. – V. 354, № 2-3. – P. 301-307.
132. Nie J., Guo H.C., Cahard D., Ma J.A. Asymmetric Construction of Stereogenic Carbon Centers Featuring a Trifluoromethyl Group from Prochiral Trifluoromethylated Substrates // *Chem. Rev.* – **2011**. – V. 111, № 2. – P. 455-529.

133. Zhang G.W., Wang L., Nie J., Ma J.A. Chiral bronsted acid-mediated enantioselective organocatalytic three-component reaction for the construction of trifluoromethyl-containing molecules // *Adv. Synth. Catal.* – **2008**. – V. 350, № 10. – P. 1457-1463.
134. Husmann R., Sugiono E., Mersmann S., Raabe G., Rueping M., Bolm C. Enantioselective Organocatalytic Synthesis of Quaternary alpha-Amino Acids Bearing a CF₃ Moiety // *Org. Lett.* – **2011**. – V. 13, № 5. – P. 1044-1047.
135. Zhang K.F., Nie J., Guo R., Zheng Y., Ma J.A. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Cyclic N-Acylketimines: Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyldihydroquinazolines // *Adv. Synth. Catal.* – **2013**. – V. 355, № 17. – P. 3497-3502.
136. Kang Q., Zhao Z.A., You S.L. Enantioselective synthesis of (3-indolyl)glycine derivatives via asymmetric Friedel-Crafts reaction between indoles and glyoxylate imines // *Tetrahedron*. – **2009**. – V. 65, № 8. – P. 1603-1607.
137. Zhong S., Nieger M., Bihlmeier A., Shi M., Bräse S. Asymmetric organocatalytic synthesis of 4,6-bis-(1H-indole-3-yl)-piperidine-2 carboxylates // *Org. Biomol. Chem.* – **2014**. – V. 12, № 20. – P. 3265-3270.
138. Carmona D., Lamata P., Sanchez A., Pardo P., Rodriguez R., Ramirez P., Lahoz F.J., Garcia-Orduna P., Oro L.A. Chiral Bronsted Acid Catalysts. Activation of Methyl 3,3,3-Trifluoropyruvate by Hydroxymethylpyridine-Containing Half-Sandwich Complexes // *Organometallics*. – **2014**. – V. 33, № 15. – P. 4016-4026.
139. Osorio-Planes L., Rodriguez-Escrich C., Pericas M.A. Enantioselective Continuous-Flow Production of 3-Indolylmethanamines Mediated by an Immobilized Phosphoric Acid Catalyst // *Chem. Eur. J.* – **2014**. – V. 20, № 8. – P. 2367-2372.
140. Dalpozzo R. Strategies for the asymmetric functionalization of indoles: an update // *Chem. Soc. Rev.* – **2015**. – V. 44, № 3. – P. 742-778.
141. Jacobsen E.N., Pfaltz A., Yamamoto H. *Comprehensive asymmetric catalysis* / Berlin ; New York: Springer, **1999**. – 1493 p.
142. Rechavi D., Lemaire M. Enantioselective catalysis using heterogeneous bis(oxazoline) ligands: Which factors influence the enantioselectivity? // *Chem. Rev.* – **2002**. – V. 102, № 10. – P. 3467-3493.
143. Hallman K., Moberg C. Polymer-bound bis(oxazoline) as a chiral catalyst // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2001**. – V. 12, № 10. – P. 1475-1478.

144. Burguete M.I., Fraile J.M., Garcia J.I., Garcia-Verdugo E., Herrerias C.I., Luis S.V., Mayoral J.A. Bis(oxazoline)copper complexes covalently bonded to insoluble support as catalysts in cyclopropanation reactions // *J. Org. Chem.* – **2001**. – V. 66, № 26. – P. 8893-8901.
145. Bergbreiter D.E., Tian J.H. Soluble polyisobutylene-supported reusable catalysts for olefin cyclopropanation // *Tetrahedron Lett.* – **2007**. – V. 48, № 26. – P. 4499-4503.
146. Knight J.G., Belcher P.E. 2-aryl-5,5-bisoxazolin-2-yl[1,3]dioxanes as solution phase and immobilised ligands for highly enantioselective cyclopropanations // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2005**. – V. 16, № 8. – P. 1415-1418.
147. Burguete M.I., Fraile J.M., Garcia J.I., Garcia-Verdugo E., Luis S.V., Mayoral J.A. Polymer-supported bis(oxazoline)-copper complexes as catalysts in cyclopropanation reactions // *Org. Lett.* – **2000**. – V. 2, № 24. – P. 3905-3908.
148. Diez-Barra E., Fraile J.M., Garcia J.I., Garcia-Verdugo E., Herrerias C.I., Luis S.V., Mayoral J.A., Sanchez-Verdu P., Tolosa J. Polymer immobilization of bis(oxazoline) ligands using dendrimers as cross-linkers // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2003**. – V. 14, № 7. – P. 773-778.
149. Mandoli A., Orlandi S., Pini D., Salvadori P. A reusable, insoluble polymer-bound bis(oxazoline) (IPB-box) for highly enantioselective heterogeneous cyclopropanation reactions // *Chem. Commun.* – **2003**. № 19. – P. 2466-2467.
150. Burguete M.I., Diez-Barra E., Fraile J.M., Garcia J.I., Garcia-Verdugo E., Gonzalez R., Herrerias C.I., Luis S.V., Mayoral J.A. Improvement of ligand economy controlled by polymer morphology: The case of polymer-supported bis(oxazoline) catalysts // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2002**. – V. 12, № 14. – P. 1821-1824.
151. Fraile J.M., Garcia J.I., Herrerias C.I., Mayoral J.A., Pires E., Salvatella L. Beyond reuse in chiral immobilized catalysis: The bis(oxazoline) case // *Catal. Today.* – **2009**. – V. 140, № 1-2. – P. 44-50.
152. Mandoli A., Orlandi S., Pini D., Salvadori P. Insoluble polystyrene-bound bis(oxazoline): batch and continuous-flow heterogeneous enantioselective glyoxylate-ene reaction // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2004**. – V. 15, № 20. – P. 3233-3244.
153. Evans D.A., Burgey C.S., Paras N.A., Vojkovsky T., Tregay S.W. C-2-symmetric copper(II) complexes as chiral Lewis acids. Enantioselective catalysis of the glyoxylate-ene reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – **1998**. – V. 120, № 23. – P. 5824-5825.
154. Evans D.A., Tregay S.W., Burgey C.S., Paras N.A., Vojkovsky T. C-2-symmetric copper(II) complexes as chiral Lewis acids. Catalytic enantioselective carbonyl-ene reactions with glyoxylate and pyruvate esters // *J. Am. Chem. Soc.* – **2000**. – V. 122, № 33. – P. 7936-7943.

155. Fraile J.M., Garcia J.I., Mayoral J.A. Recent advances in the immobilization of chiral catalysts containing bis(oxazolines) and related ligands // *Coord. Chem. Rev.* – **2008**. – V. 252, № 5-7. – P. 624-646.
156. Jones M.D., Raja R., Thomas J.M., Johnson B.F.G., Lewis D.W., Rouzaud J., Harris K.D.M. Enhancing the enantioselectivity of novel homogeneous organometallic hydrogenation catalysts // *Angew Chem Int Edit.* – **2003**. – V. 42, № 36. – P. 4326-4331.
157. Rechavi D., Lemaire M. Heterogenization of a chiral bis(oxazoline) catalyst by grafting onto silica // *Org. Lett.* – **2001**. – V. 3, № 16. – P. 2493-2496.
158. Rechavi D., Lemaire M. Enantioselective catalysis of Diels-Alder reactions by heterogeneous chiral bis(oxazoline) catalysts // *J Mol Catal a-Chem.* – **2002**. – V. 182, № 1. – P. 239-247.
159. Rechavi D., Albela B., Bonneviot L., Lemaire M. Understanding the enantioselectivity of a heterogeneous catalyst: the influence of ligand loading and of silica passivation // *Tetrahedron.* – **2005**. – V. 61, № 29. – P. 6976-6981.
160. Lancaster T.M., Lee S.S., Ying J.Y. Effect of surface modification on the reactivity of MCF-supported IndaBOX // *Chem. Commun.* – **2005**. № 28. – P. 3577-3579.
161. Lee S.S., Ying J.Y. Siliceous mesocellular foam-supported chiral bisoxazoline: Application to asymmetric cyclopropanation // *J Mol Catal a-Chem.* – **2006**. – V. 256, № 1-2. – P. 219-224.
162. Lee S.S., Hadinoto S., Ying J.Y. Improved enantioselectivity of immobilized chiral bisoxazolines by partial precapping of the siliceous mesocellular foam support with trimethylsilyl groups // *Adv. Synth. Catal.* – **2006**. – V. 348, № 10-11. – P. 1248-1254.
163. Tanaka S., Tada M., Iwasawa Y. Enantioselectivity promotion by achiral surface functionalization on SiO₂-supported Cu-bis(oxazoline) catalysts for asymmetric Diels-Alder reactions // *J. Catal.* – **2007**. – V. 245, № 1. – P. 173-183.
164. Park J.K., Kim S.W., Hyeon T., Kim B.M. Heterogeneous asymmetric Diels-Alder reactions using a copper-chiral bis(oxazoline) complex immobilized on mesoporous silica // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2001**. – V. 12, № 21. – P. 2931-2935.
165. Lee A., Kim W., Lee J., Hyeon T., Kim B.M. Heterogeneous asymmetric nitro-Mannich reaction using a bis(oxazoline) ligand grafted on mesoporous silica // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2004**. – V. 15, № 17. – P. 2595-2598.
166. Zhuang W., Gathergood N., Hazell R.G., Jorgensen K.A. Catalytic, highly enantioselective Friedel-Crafts reactions of aromatic and heteroaromatic compounds to trifluoropyruvate. A simple approach for the formation of optically active aromatic and heteroaromatic hydroxy trifluoromethyl esters // *J. Org. Chem.* – **2001**. – V. 66, № 3. – P. 1009-1013.

167. Fraile J.M., Garcia J.I., Herrerias C.I., Mayoral J.A. The first synthesis of organic-inorganic hybrid materials with chiral bis(oxazoline) ligands // *Chem. Commun.* – **2005**. № 37. – P. 4669-4671.
168. Fraile J.M., Garcia J.I., Harmer M.A., Herrerias C.I., Mayoral J.A., Reiser O., Werner H. Immobilisation of bis(oxazoline) copper complexes on clays and nanocomposites. Influence of different parameters on activity and selectivity // *J. Mater. Chem.* – **2002**. – V. 12, № 11. – P. 3290-3295.
169. Fraile J.M., Garcia J.I., Herrerias C.I., Mayoral J.A., Harmer M.A. Bis(oxazoline)-copper complexes supported by electrostatic interactions: scope and limitations // *J. Catal.* – **2004**. – V. 221, № 2. – P. 532-540.
170. Taylor S., Gullick J., McMorn P., Bethell D., Page P.C.B., Hancock F.E., King F., Hutchings G.J. Catalytic asymmetric heterogeneous aziridination of styrene using CuHY/bis(oxazoline): comments on the factors controlling enantioselectivity // *Top. Catal.* – **2003**. – V. 24, № 1-4. – P. 43-50.
171. Taylor S., Gullick J., McMorn P., Bethell D., Page P.C.B., Hancock F.E., King F., Hutchings G.J. Catalytic asymmetric heterogeneous aziridination of styrene using CuHY: effect of nitrene donor on enantioselectivity // *J Chem Soc Perk T 2.* – **2001**. № 9. – P. 1714-1723.
172. Taylor S., Gullick J., McMorn P., Bethell D., Page P.C.B., Hancock F.E., King F., Hutchings G.J. Catalytic heterogeneous aziridination of styrene using CuHY catalyst: an assessment of catalyst stability // *J Chem Soc Perk T 2.* – **2001**. № 9. – P. 1724-1728.
173. Ryan D., McMorn P., Bethell D., Hutchings G. Catalytic asymmetric heterogeneous aziridination of styrene derivatives using bis(oxazoline)-modified Cu²⁺-exchanged zeolite Y // *Org Biomol Chem.* – **2004**. – V. 2, № 24. – P. 3566-3572.
174. Wan Y., McMorn P., Hancock F.E., Hutchings G.J. Heterogeneous enantioselective synthesis of a dihydropyran using Cu-exchanged microporous and mesoporous materials modified by bis(oxazoline) // *Catal. Lett.* – **2003**. – V. 91, № 3-4. – P. 145-148.
175. Caplan N.A., Hancock F.E., Page P.C.B., Hutchings G.J. Heterogeneous enantioselective catalyzed carbonyl- and imino-ene reactions using copper bis(oxazoline) zeolite Y // *Angew Chem Int Edit.* – **2004**. – V. 43, № 13. – P. 1685-1688.
176. Traa Y., Murphy D.M., Farley R.D., Hutchings G.J. An EPR study on the enantioselective aziridination properties of a CuNaY zeolite // *PCCP.* – **2001**. – V. 3, № 6. – P. 1073-1080.

177. Drury W.J., Ferraris D., Cox C., Young B., Lectka T. A novel synthesis of alpha-amino acid derivatives through catalytic, enantioselective ene reactions of alpha-imino esters // *J. Am. Chem. Soc.* – **1998**. – V. 120, № 42. – P. 11006-11007.
178. Chollet G., Rodriguez F., Schulz E. A new method for recycling asymmetric catalysts via formation of charge transfer complexes // *Org. Lett.* – **2006**. – V. 8, № 3. – P. 539-542.
179. Fernandez A.I., Fraille, J. M.; Garcia, J. I.; Herrerias, C. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella L. Reversal of enantioselectivity by change of solvent with clay-immobilized bis(oxazoline)-copper catalysts // *Catal. Commun.* – **2001**. – V. 2. – P. 165-170.
180. Gaab M., Bellemin-Lapponnaz S., Gade L.H. "Catalysis in a Tea Bag": Synthesis, Catalytic Performance and Recycling of Dendrimer-Immobilised Bis- and Trisoxazoline Copper Catalysts // *Chem. Eur. J.* – **2009**. – V. 15, № 22. – P. 5450-5462.
181. Allcock H.R., Welna D.T., Stone D.A. Synthesis of Pendant Functionalized Cyclotriphosphazene Polyoctenamers: Amphiphilic Lithium Ion Conductive Materials // *Macromolecules*. – **2005**. – V. 38, № 25. – P. 10406-10412.
182. Lu J., Toy P.H. Organic Polymer Supports for Synthesis and for Reagent and Catalyst Immobilization // *Chem. Rev.* – **2009**. – V. 109, № 2. – P. 815-838.
183. Leadbeater N.E., Marco M. Preparation of Polymer-Supported Ligands and Metal Complexes for Use in Catalysis // *Chem. Rev.* – **2002**. – V. 102, № 10. – P. 3217-3274.
184. McNamara C.A., Dixon M.J., Bradley M. Recoverable Catalysts and Reagents Using Recyclable Polystyrene-Based Supports // *Chem. Rev.* – **2002**. – V. 102, № 10. – P. 3275-3300.
185. Meldal M., Tornøe C.W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition // *Chem. Rev.* – **2008**. – V. 108, № 8. – P. 2952-3015.
186. Schätz A., Grass R.N., Kainz Q., Stark W.J., Reiser O. Cu(II)-Azabis(oxazoline) Complexes Immobilized on Magnetic Co/C Nanoparticles: Kinetic Resolution of 1,2-Diphenylethane-1,2-diol under Batch and Continuous-Flow Conditions // *Chem. Mater.* – **2010**. – V. 22, № 2. – P. 305-310.
187. Schätz A., Hager M., Reiser O. Cu(II)-Azabis(oxazoline)-Complexes Immobilized on Superparamagnetic Magnetite@Silica-Nanoparticles: A Highly Selective and Recyclable Catalyst for the Kinetic Resolution of 1,2-Diols // *Adv. Funct. Mater.* – **2009**. – V. 19, № 13. – P. 2109-2115.
188. Chan T.R., Hilgraf R., Sharpless K.B., Fokin V.V. Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis // *Org. Lett.* – **2004**. – V. 6, № 17. – P. 2853-2855.

189. Liu Y.L., Shang D.J., Zhou X., Liu X.H., Feng X.M. Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Alkylidene Malonates Catalyzed by N,N '-Dioxide-Scandium(III) Complexes: Asymmetric Synthesis of beta-Carbolines // *Chem. Eur. J.* – **2009**. – V. 15, № 9. – P. 2055-2058.
190. Chen H., Du F., Liu L., Li J., Zhao Q., Fu B. Malonate-type bis(oxazoline) ligands with sp² hybridized bridge carbon: synthesis and application in Friedel–Crafts alkylation and allylic alkylation // *Tetrahedron*. – **2011**. – V. 67, № 49. – P. 9602-9608.
191. Liu L., Li J., Wang M., Du F., Qin Z., Fu B. Synthesis of heteroarylidene malonate derived bis(thiazolines) and their application in the catalyzed Friedel–Crafts reaction // *Tetrahedron: Asymmetry*. – **2011**. – V. 22, № 5. – P. 550-557.
192. Zhou Y.-Y., Sun X.-L., Zhu B.-H., Zheng J.-C., Zhou J.-L., Tang Y. Modification of Pseudo-C₃-Symmetric Trisoxazoline and Its Application to the Friedel-Crafts Alkylation of Indoles and Pyrrole with Alkylidene Malonates // *Synlett*. – **2011**. – V. 2011, № 07. – P. 935-938.
193. Wu J., Wang D., Wu F., Wan B. Cu(OTf)₂-Catalyzed Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation Reaction of Indoles with Arylidene Malonates Using Bis(sulfonamide)-Diamine Ligands // *J. Org. Chem.* – **2013**. – V. 78, № 11. – P. 5611-5617.
194. Zhou J., Ye M.-C., Tang Y. Sidearm Approach: A Promising Strategy for Construction of Bisoxazoline-Based Ligand Library // *J. Comb. Chem.* – **2004**. – V. 6, № 3. – P. 301-304.
195. Ye M.-C., Li B., Zhou J., Sun X.-L., Tang Y. Modular Synthesis of Chiral Homo- and Heterotrisoxazolines.† Improving the Enantioselectivity in the Asymmetric Michael Addition of Indole to Benzylidene Malonate // *J. Org. Chem.* – **2005**. – V. 70, № 15. – P. 6108-6110.
196. Zhou J., Tang Y. Sidearm Effect: Improvement of the Enantiomeric Excess in the Asymmetric Michael Addition‡ of Indoles to Alkylidene Malonates // *J. Am. Chem. Soc.* – **2002**. – V. 124, № 31. – P. 9030-9031.
197. Schätz A., Rasappan R., Hager M., Gissibl A., Reiser O. Dependence of Enantioselectivity on the Ligand/Metal Ratio in the Asymmetric Michael Addition of Indole to Benzylidene Malonates: Electronic Influence of Substrates // *Chemistry – A European Journal*. – **2008**. – V. 14, № 24. – P. 7259-7265.
198. Rasappan R., Hager M., Gissibl A., Reiser O. Highly Enantioselective Michael Additions of Indole to Benzylidene Malonate Using Simple Bis(oxazoline) Ligands: Importance of Metal/Ligand Ratio // *Organic Letters*. – **2006**. – V. 8, № 26. – P. 6099-6102.

199. Zhou J., Ye M.-C., Huang Z.-Z., Tang Y. Controllable Enantioselective Friedel–Crafts Reaction between Indoles and Alkylidene Malonates Catalyzed by Pseudo-C₃-Symmetric Trisoxazoline Copper(II) Complexes // *J. Org. Chem.* – **2004**. – V. 69, № 4. – P. 1309-1320.
200. Yamazaki S., Iwata Y. Catalytic Enantioselective Friedel–Crafts/Michael Addition Reactions of Indoles to Ethenetricarboxylates // *J. Org. Chem.* – **2006**. – V. 71, № 2. – P. 739-743.
201. Wen L., Shen Q., Wan X., Lu L. Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Trifluoroethylidene Malonates by Copper–Bis(oxazoline) Complexes: Construction of Trifluoromethyl-Substituted Stereogenic Tertiary Carbon Center // *J. Org. Chem.* – **2011**. – V. 76, № 7. – P. 2282-2285.
202. Sun Y.-J., Li N., Zheng Z.-B., Liu L., Yu Y.-B., Qin Z.-H., Fu B. Highly Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of Indole with Alkylidenemalonates Catalyzed by Heteroarylidene Malonate-Derived Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes // *Adv. Synth. Catal.* – **2009**. – V. 351, № 18. – P. 3113-3117.
203. Liu L., Li J., Wang M., Du F., Qin Z., Fu B. Synthesis of heteroarylidene malonate derived bis(thiazolines) and their application in the catalyzed Friedel-Crafts reaction // *Tetrahedron: Asymmetry*. – **2011**. – V. 22, № 5. – P. 550-557.
204. Zhou Y.Y., Sun X.L., Zhu B.H., Zheng J.C., Zhou J.L., Tang Y. Modification of Pseudo-C₃-Symmetric Trisoxazoline and Its Application to the Friedel-Crafts Alkylation of Indoles and Pyrrole with Alkylidene Malonates // *Synlett*. – **2011**. № 7. – P. 935-938.
205. Sun Y.J., Li N., Zheng Z.B., Liu L., Yu Y.B., Qin Z.H., Fu B. Highly Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of Indole with Alkylidenemalonates Catalyzed by Heteroarylidene Malonate-Derived Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes // *Adv. Synth. Catal.* – **2009**. – V. 351, № 18. – P. 3113-3117.
206. Liu L., Li J., Wang M.G., Du F.P., Qin Z.H., Fu B. Synthesis of heteroarylidene malonate derived bis(thiazolines) and their application in the catalyzed Friedel-Crafts reaction // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2011**. – V. 22, № 5. – P. 550-557.
207. Desimoni G., Faita G., Quadrelli P. Substituted (E)-2-Oxo-3-butenates: Reagents for Every Enantioselectively-Catalyzed Reaction // *Chemical Reviews*. – **2013**. – V. 113, № 8. – P. 5924-5988.
208. Shiri M., Heravi M.M., Soleymanifard B. Arylidene pyruvic acids (APAs) in the synthesis of organic compounds // *Tetrahedron*. – **2012**. – V. 68, № 33. – P. 6593-6650.
209. Ma H.L., Li J.Q., Sun L., Hou X.H., Zhang Z.H., Fu B. Heteroarylidene-tethered bis(oxazoline) copper complexes catalyzed cascade reaction involving asymmetric Friedel-Crafts

- alkylation/N-hemiacetalization of indoles with beta,gamma-unsaturated alpha-ketoester // *Tetrahedron*. – **2015**. – V. 71, № 22. – P. 3625-3631.
210. Liu L., Ma H., Xiao Y., Du F., Qin Z., Li N., Fu B. Highly enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles and pyrrole with [small beta],[gamma]-unsaturated [small alpha]-ketoesters catalyzed by heteroarylidene-tethered bis(oxazoline) copper complexes // *Chemical Communications*. – **2012**. – V. 48, № 74. – P. 9281-9283.
211. Schenck H.A., Lenkowski P.W., Choudhury-Mukherjee I., Ko S.H., Stables J.P., Patel M.K., Brown M.L. Design, synthesis and evaluation of novel hydroxyamides as orally available anticonvulsants // *Bioorgan Med Chem*. – **2004**. – V. 12, № 5. – P. 979-993.
212. Sani M., Belotti D., Giavazzi R., Panzeri W., Volonterio A., Zanda M. Synthesis and evaluation of stereopure alpha-trifluoromethyl-malic hydroxamates as inhibitors of matrix metalloproteinases // *Tetrahedron Lett*. – **2004**. – V. 45, № 8. – P. 1611-1615.
213. Caron S., Do N.M., Sieser J.E., Arpin P., Vazquez E. Process research and development of an NK-1 receptor antagonist. enantioselective trifluoromethyl addition to a ketone in the preparation of a chiral isochroman // *Org Process Res Dev*. – **2007**. – V. 11, № 6. – P. 1015-1024.
214. Zhao J.L., Liu L., Zhang H.B., Wu Y.C., Wang D., Chen Y.J. Rapid and convenient synthesis of aryl- and heteroaryl-alpha-hydroxy-alpha-trifluoromethyl acetate via Friedel-Crafts alkylation under solvent- and catalyst-free conditions // *Tetrahedron Lett*. – **2006**. – V. 47, № 15. – P. 2511-2514.
215. Wolf C., Zhang P. Asymmetric Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Ethyl Trifluoropyruvate Using a Copper(I)-Bisoxazolidine Catalyst // *Adv Synth Catal*. – **2011**. – V. 353, № 5. – P. 760-766.
216. Kashikura W., Itoh J., Mori K., Akiyama T. Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles, Pyrroles, and Furans with Trifluoropyruvate Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid // *Chem-Asian J*. – **2010**. – V. 5, № 3. – P. 470-472.
217. Carmona D., Lamata M.P., Sanchez A., Viguri F., Rodriguez R., Oro L.A., Liu C.H., Diez-Gonzalez S., Maseras F. Chiral transition-metal complexes as Bronsted-acid catalysts for the asymmetric Friedel-Crafts hydroxyalkylation of indoles // *Dalton T*. – **2014**. – V. 43, № 29. – P. 11260-11268.
218. Evans B.E., Rittle K.E., Bock M.G., Dipardo R.M., Freidinger R.M., Whitter W.L., Lundell G.F., Veber D.F., Anderson P.S., Chang R.S.L., Lotti V.J., Cerino D.J., Chen T.B., Kling P.J., Kunkel K.A., Springer J.P., Hirshfield J. Methods for Drug Discovery - Development of

- Potent, Selective, Orally Effective Cholecystokinin Antagonists // *J Med Chem.* – **1988.** – V. 31, № 12. – P. 2235-2246.
219. Horton D.A., Bourne G.T., Smythe M.L. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures // *Chem Rev.* – **2003.** – V. 103, № 3. – P. 893-930.
220. Gompel M., Leost M., Joffe E.B.D., Puricelli L., Franco L.H., Palermo J., Meijer L. Meridianins, a new family of protein kinase inhibitors isolated from the ascidian *Aplidium meridianum* // *Bioorg Med Chem Lett.* – **2004.** – V. 14, № 7. – P. 1703-1707.
221. Radwan M.A.A., El-Sherbiny M. Synthesis and antitumor activity of indolylpyrimidines: Marine natural product meridianin D analogues // *Bioorgan Med Chem.* – **2007.** – V. 15, № 3. – P. 1206-1211.
222. Takahashi S., Matsunaga T., Hasegawa C., Saito H., Fujita D., Kiuchi F., Tsuda Y. Martefragin A, a novel indole alkaloid isolated from red alga, inhibits lipid peroxidation // *Chem Pharm Bull.* – **1998.** – V. 46, № 10. – P. 1527-1529.
223. Naik S.R., Harindran J., Varde A.B. Pimprinine, an extracellular alkaloid produced by *Streptomyces* CDRIL-312: fermentation, isolation and pharmacological activity // *J Biotechnol.* – **2001.** – V. 88, № 1. – P. 1-10.
224. Pettit G.R., Knight J.C., Herald D.L., Davenport R., Pettit R.K., Tucker B.E., Schmidt J.M. Isolation of labradorins 1 and 2 from *Pseudomonas syringae* pv. *coronafaciens* // *J Nat Prod.* – **2002.** – V. 65, № 12. – P. 1793-1797.
225. Nishida A., Fuwa M., Fujikawa Y., Nakahata E., Furuno A., Nakagawa M. First total synthesis of martefragin A, a potent inhibitor of lipid peroxidation isolated from sea alga // *Tetrahedron Lett.* – **1998.** – V. 39, № 33. – P. 5983-5986.
226. Guella G., Mancini I., Ndiaye I., Pietra F. Almazole-C, a New Indole Alkaloid Bearing an Unusually 2,5-Disubstituted Oxazole Moiety, and Its Putative Biogenetic Peptidic Precursors, from a Senegalese Delesseriacean Seaweed // *Helv Chim Acta.* – **1994.** – V. 77, № 7. – P. 1999-2006.
227. NDiaye I., Guella G., Mancini I., Pietra F. Almazole D, a new type of antibacterial 2,5-disubstituted oxazolic dipeptide from a red alga of the coast of Senegal // *Tetrahedron Lett.* – **1996.** – V. 37, № 17. – P. 3049-3050.
228. Roelens F., Huvaere K., Dhooge W., Van Cleemput M., Comhaire F., De Keukeleire D. Regioselective synthesis and estrogenicity of (+/-)-8-alkyl-5,7-dihydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydrocoumarins // *Eur J Med Chem.* – **2005.** – V. 40, № 10. – P. 1042-1051.

229. Kumar A., Singh B.K., Tyagi R., Jain S.K., Sharma S.K., Prasad A.K., Raj H.G., Rastogi R.C., Watterson A.C., Parmar V.S. Mechanism of biochemical action of substituted 4-methylcoumarins. Part 11: Comparison of the specificities of acetoxy derivatives of 4-methylcoumarin and 4-phenylcoumarin to acetoxy coumarins: protein transacetylase // *Bioorgan Med Chem.* – **2005.** – V. 13, № 13. – P. 4300-4305.
230. Modranka J., Albrecht A., Jakubowski R., Krawczyk H., Rozalski M., Krajewska U., Janecka A., Wyrebska A., Rozalska B., Janecki T. Synthesis and biological evaluation of alpha-methylidene-delta-lactones with 3,4-dihydrocoumarin skeleton // *Bioorgan Med Chem.* – **2012.** – V. 20, № 16. – P. 5017-5026.
231. Yang J., Liu G.Y., Dai F., Cao X.Y., Kang Y.F., Hu L.M., Tang J.J., Li X.Z., Li Y., Jin X.L., Zhou B. Synthesis and biological evaluation of hydroxylated 3-phenylcoumarins as antioxidants and antiproliferative agents // *Bioorg Med Chem Lett.* – **2011.** – V. 21, № 21. – P. 6420-6425.
232. Tyrrell E., Mazloumi K., Banti D., Sajdak P., Sinclair A., Le Gresley A. The enantiospecific synthesis of chromanes and isochromanes using a variant of an intramolecular Nicholas reaction // *Tetrahedron Lett.* – **2012.** – V. 53, № 33. – P. 4280-4282.
233. Ye M.C., Yang Y.Y., Tang Y., Sun X.L., Ma Z., Qin W.M. Diastereoselective tandem Michael additions of indoles to 3-nitrocoumarin derivatives and methyl vinyl ketone // *Synlett.* – **2006.** № 8. – P. 1240-1244.
234. Nickerson D.M., Mattson A.E. Transition Metal and Hydrogen Bond Donor Hybrids: Catalysts for the Activation of Alkylidene Malonates // *Chem. Eur. J.* – **2012.** – V. 18, № 27. – P. 8310-8314.
235. Kumar A., Kumar P., Tripathi V.D., Srivastava S. A novel access to indole-3-substituted dihydrocoumarins in artificial sweetener saccharin based functional ionic liquids // *Rsc Adv.* – **2012.** – V. 2, № 31. – P. 11641-11644.
236. Oelerich J., Roelfes G. Alkylidene malonates and alpha,beta-unsaturated alpha'-hydroxyketones as practical substrates for vinylogous Friedel-Crafts alkylations in water catalysed by scandium(III) triflate/SDS // *Org Biomol Chem.* – **2015.** – V. 13, № 9. – P. 2793-2799.
237. Tan F., Li F., Zhang X.X., Wang X.F., Cheng H.G., Chen J.R., Xiao W.J. Bronsted acid catalyzed Diels-Alder reactions of 2-vinyloindoles and 3-nitrocoumarins: an expedient synthesis of coumarin-fused tetrahydrocarbazoles // *Tetrahedron.* – **2011.** – V. 67, № 2. – P. 446-451.

238. Jennings J.J., Bhatt C.P., Franz A.K. Lanthanum(III)-Catalyzed Three-Component Reaction of Coumarin-3-carboxylates for the Synthesis of Indolylmalonamides and Analysis of Their Photophysical Properties // *J. Org. Chem.* – **2016**. – V. 81, № 15. – P. 6211-6222.
239. Shao Z.Z., Xu L.B., Wang L., Wei H.T., Xiao J. Catalyst-free tandem Michael addition/decarboxylation of (thio)coumarin-3-carboxylic acids with indoles: facile synthesis of indole-3-substituted 3,4-dihydro(thio)coumarins // *Org Biomol Chem.* – **2014**. – V. 12, № 14. – P. 2185-2188.
240. Gottlieb H.E., Kotlyar V., Nudelman A. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities // *J Org Chem.* – **1997**. – V. 62, № 21. – P. 7512-7515.
241. Nikogosyan L.L., Nersesyan K.A., Satina T.Y., Panosyan G.A., Mirzoyan R.G., Indzhikyan M.G. Interaction of 1-Phenyl-2-Aza-1,3-Butadienes and 1-Phenyl-3-Alkoxy-2-Aza-1-Butenes with Certain Nucleophiles // *Zh. Obshch. Khim.* – **1990**. – V. 60, № 12. – P. 2716-2721.
242. Xie M.S., Liu X.H., Wu X.X., Cai Y.F., Lin L.L., Feng X.M. Catalytic Asymmetric [8+2] Cycloaddition: Synthesis of Cycloheptatriene-Fused Pyrrole Derivatives // *Angew Chem Int Edit.* – **2013**. – V. 52, № 21. – P. 5604-5607.
243. Allen C.F.H., Spangler F.W. Ethyl Benzalmonate - Malonic Acid, Benzal, Diethyl Ester // *Org Synth.* – **1945**. – V. 25. – P. 42-44.
244. Engman L., Cava M.P. "Bis(Para-Methoxyphenyl)Telluroxide, a Novel Organotellurium Aldol Catalyst // *Tetrahedron Lett.* – **1981**. – V. 22, № 52. – P. 5251-5252.
245. Tsuchimine S., Kaneda A., Nakamura K., Norio Y.F. The relationships between androgens and novelty seeking in healthy Japanese men // *Psychiat Res.* – **2015**. – V. 225, № 1-2. – P. 175-178.
246. Samarenko V.Y., Kozmina A.G., Passet B.V., Nazarenko T.D., Chuvakhina N.V. Addition of Sodium Bisulfite to Cinnamic and Benzalmonic Acid-Derivatives // *Zh. Org. Khim.* – **1976**. – V. 12, № 8. – P. 1777-1781.
247. Wang J.F., Zhou Y., Zhang L., Li Z., Chen X.J., Liu H. Asymmetric Michael Addition of N-tert-Butanesulfinyl Imidate with alpha,beta-Unsaturated Diesters: Scope and Application to the Synthesis of Indanone Derivatives // *Org. Lett.* – **2013**. – V. 15, № 7. – P. 1508-1511.
248. Kaumanns O., Lucius R., Mayr H. Determination of the Electrophilicity Parameters of Diethyl Benzyliidenemalonates in Dimethyl Sulfoxide: Reference Electrophiles for Characterizing Strong Nucleophiles // *Chem. Eur. J.* – **2008**. – V. 14, № 31. – P. 9675-9682.
249. Suzuki M., Kaneko T., Kamiyama H., Ohuchi Y., Yokomori S. A practical procedure for preparation of N-(endo-8-(3-hydroxy)propyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-isopropyl-2-oxo-

- 1,2-dihydro-3-quinolinecarboxamide (TS-951) // *Heterocycles*. – **2000**. – V. 53, № 11. – P. 2471-2485.
250. Flipo M., Charton J., Hocine A., Dassonneville S., Deprez B., Deprez-Poulain R. Hydroxamates: Relationships between Structure and Plasma Stability // *J. Med. Chem.* – **2009**. – V. 52, № 21. – P. 6790-6802.
251. Robinson C.N., Horton J.L., Foshee D.O., Jones J.W., Hanissian S.H., Slater C.D. Comparison of Substituent Constants for Correlation of Nuclear-Magnetic-Resonance Absorptions of Beta-Carbon Atoms in Ortho-Substituted Styrenes // *J. Org. Chem.* – **1986**. – V. 51, № 18. – P. 3535-3540.
252. Belmessieri D., Morrill L.C., Simal C., Slawin A.M.Z., Smith A.D. Organocatalytic Functionalization of Carboxylic Acids: Isothiourea-Catalyzed Asymmetric Intra- and Intermolecular Michael Addition-Lactonizations // *J. Am. Chem. Soc.* – **2011**. – V. 133, № 8. – P. 2714-2720.
253. Xing P., Zang W., Huang Z.G., Zhan Y.X., Zhu C.J., Jiang B. A Mild Method for Indium(III)-Catalyzed 1,4-Hydrosilylation of alpha,beta-Enone Esters with Triethylsilane and Trifluoroacetic Acid // *Synlett*. – **2012**. – V. 23, № 15. – P. 2269-2273.
254. Tian T., Li L., Xue J., Zhang J., Li Y. Enantioselective Syntheses of Spiroketal via a Tandem Reaction of Cu(I)-Catalyzed Cycloetherification and Hydrogen-Bond-Induced [4+2] Cyclization // *J. Org. Chem.* – **2015**. – V. 80, № 8. – P. 4189-4200.
255. Morin J., Zhao Y.G., Snieckus V. Reductive Cleavage of Aryl O-Carbamates to Phenols by the Schwartz Reagent. Expedient Link to the Directed Ortho Metalation Strategy // *Org. Lett.* – **2013**. – V. 15, № 16. – P. 4102-4105.
256. Yan Z.L., Chen W.L., Gao Y.R., Mao S., Zhang Y.L., Wang Y.Q. Palladium- Catalyzed Intermolecular C-2 Alkenylation of Indoles Using Oxygen as the Oxidant // *Adv. Synth. Catal.* – **2014**. – V. 356, № 5. – P. 1085-1092.
257. Kim J., Kim H., Chang S. Copper-Mediated Selective Cyanation of Indoles and 2-Phenylpyridines with Ammonium Iodide and DMF // *Org. Lett.* – **2012**. – V. 14, № 15. – P. 3924-3927.
258. He X.W., Shang Y.J., Zhou Y., Yu Z.Y., Han G., Jin W.J., Chen J.J. Synthesis of coumarin-3-carboxylic esters via FeCl₃-catalyzed multicomponent reaction of salicylaldehydes, Meldrum's acid and alcohols // *Tetrahedron*. – **2015**. – V. 71, № 5. – P. 863-868.

259. Patel R.V., Patel A.B., Kumari P., Chikhaliya K.H. Synthesis of novel 3-(5-sulfanyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2H-chromen-2-one condensed s-triazinyl piperazines and piperidines as antimicrobial agents // *Med. Chem. Res.* – **2012**. – V. 21, № 10. – P. 3119-3132.
260. Santos-Contreras R.J., Martinez-Martinez F.J., Garcia-Baez E.V., Padilla-Martinez I.I., Peraza A.L., Hopfl H. Carbonyl-carbonyl, carbonyl-pi and carbonyl-halogen dipolar interactions as the directing motifs of the supramolecular structure of ethyl 6-chloro-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate and ethyl 6-bromo-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate // *Acta Crystallogr C.* – **2007**. – V. 63. – P. O239-O242.
261. You X.W., Yu H., Wang M.G., Wu J., Shang Z.C. A Green Method for the Synthesis of 3-Substituted Coumarins Catalyzed by L-Lysine in Water Via Knoevenagel Condensation // *Lett Org Chem.* – **2012**. – V. 9, № 1. – P. 19-23.
262. Iafe R.G., Kuo J.L., Hochstatter D.G., Saga T., Turner J.W., Merlic C.A. Increasing the Efficiency of the Transannular Diels-Alder Strategy via Palladium(II)-Catalyzed Macrocyclizations // *Org. Lett.* – **2013**. – V. 15, № 3. – P. 582-585.
263. Klahn P., Erhardt H., Kotthaus A., Kirsch S.F. The Synthesis of alpha-Azidoesters and Geminal Triazides // *Angew Chem Int Edit.* – **2014**. – V. 53, № 30. – P. 7913-7917.
264. VanBetsbrugge J., Tourwe D., Kaptein B., Kierkels H., Broxterman R. A convenient synthesis of protected (R)-alpha-phenylproline derivatives using the Mitsunobu reaction // *Tetrahedron.* – **1997**. – V. 53, № 27. – P. 9233-9240.
265. Reddy L.R., Gupta A.P., Liu Y.G. Asymmetric Synthesis of alpha-Amino Acids by Reduction of N-tert-Butanesulfinyl Ketimine Esters // *J. Org. Chem.* – **2011**. – V. 76, № 9. – P. 3409-3415.
266. Sultane P.R., Mete T.B., Bhat R.G. Chemoselective N-deacetylation under mild conditions // *Org Biomol Chem.* – **2014**. – V. 12, № 2. – P. 261-264.
267. Dikumar E.A., Potkin V.I., Zhukovskaya N.A. Synthesis of chiral azomethines starting from L-valine methyl ester hydrochloride and substituted benzaldehydes of vanillin series // *Russ. J. Org. Chem.* – **2010**. – V. 46, № 5. – P. 644-648.
268. Tauchman J., Cisarova I., Stepnicka P. Chiral Phosphanylferrocenecarboxamides with Amino Acid Pendant Groups as Ligands for Cu-Mediated Asymmetric Conjugate Additions of Diethylzinc to Chalcones - Structural Characterisation of Precursors to the Cu Catalyst // *Eur. J. Org. Chem.* – **2010**. – V. 2010, № 22. – P. 4276-4287.

269. Cardillo G., Fabbroni S., Gentilucci L., Perciaccante R., Tolomelli A. alpha-Bromo-beta,gamma-unsaturated ketenes for the synthesis of alpha-benzylamino-beta,gamma-unsaturated acids // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2004.** – V. 15, № 4. – P. 593-601.
270. Giezynski R., Pala M. Liquid-Phase Oxidation of Cyclic Polyolefins with Molecular-Oxygen .1. Cis,Cis-1,5-Cyclooctadiene Oxidation Reaction-Products // *Pol. J. Chem.* – **1982.** – V. 56, № 10-1. – P. 1349-1355.
271. Barrelle M., Apparau M. Intramolecular Aminomercuration of Cyclooctene Aziridines and Amino Alcohol Precursors // *Tetrahedron.* – **1977.** – V. 33, № 11. – P. 1309-1319.
272. Epifano F., Genovese S., Rosati O., Tagliapietra S., Pelucchini C., Curini M. Ytterbium triflate catalyzed synthesis of beta-functionalized indole derivatives // *Tetrahedron Lett.* – **2011.** – V. 52, № 5. – P. 568-571.
273. Li J., Chen H.L., Liu L., Fu B. Synthesis of New C-2-Symmetric Fluoren-9-ylidene Malonate Derived Bis(oxazoline) Ligands and Their Application in Friedel-Crafts Reactions // *Molecules.* – **2010.** – V. 15, № 12. – P. 8582-8592.
274. Harrington P., Kerr M.A. The ultra high pressure conjugate addition of indoles to electron-deficient olefins // *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie.* – **1998.** – V. 76, № 9. – P. 1256-1265.
275. Jia S.J., Du D.M. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with beta,gamma-unsaturated alpha-ketoesters catalyzed by new squaramide-linked bisoxazoline-Zn(OTf)₂ complexes // *Tetrahedron-Asymmetr.* – **2014.** – V. 25, № 13-14. – P. 980-988.
276. Jorgensen K.A.E. Asymmetric Friedel-Crafts reactions: Catalytic enantioselective addition of aromatic and heteroaromatic C-H bonds to activated alkenes, carbonyl compounds, and imines // *Synthesis-Stuttgart.* – **2003.** № 7. – P. 1117-1125.
277. Desimoni G., Faita G., Toscanini M., Boiocchi M. Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles with methyl (E)-2-oxo-4-aryl-3-butenates catalyzed by Sc(OTf)₃/pybox // *Chem. Eur. J.* – **2008.** – V. 14, № 12. – P. 3630-3636.
278. Zelenin A.E., Chkanikov N.D., Ivanchenko Y.N., Tkachev V.D., Rusakova V.A., Kolomiets A.F., Fokin A.V. Reaction of Indoles with Polyfluorinated Carbonyl-Compounds // *Khim Geterotsikl+.* – **1987.** № 9. – P. 1200-1201.