



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 453/04 (2006.01); B01J 31/0285 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2014141166, 13.03.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.03.2013

Дата регистрации:
25.09.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.03.2012 US 61/610,746

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2016 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 25.09.2018 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.10.2014

(86) Заявка РСТ:
US 2013/030688 (13.03.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/138413 (19.09.2013)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение
3, ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

СЯН Банпин (US),
ЯСУДА Нобуеси (US)

(73) Патентообладатель(и):

МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

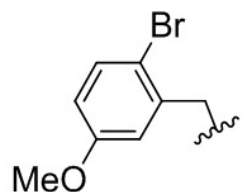
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Lintao Zeng и др.: "Highly selective
recognition of carbenicillin via concerted
interactions in 100% aqueous solution",
Chem. Commun., 2010, 46, стр.2435-2437 Весь
документ, в особенности фиг.1 модель-1,
модель-2, модель-3, QA. Ashok K.Yadav и
др.: "Enantioselective cathodic reduction of
some prochiral ketones in the presence of
(см. прод.)

(54) БИСЧЕТВЕРТИЧНЫЕ СОЛИ АЛКАЛОИДА ХИННОГО ДЕРЕВА В КАЧЕСТВЕ АСИММЕТРИЧЕСКИХ МЕЖФАЗНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ

(57) Реферат:

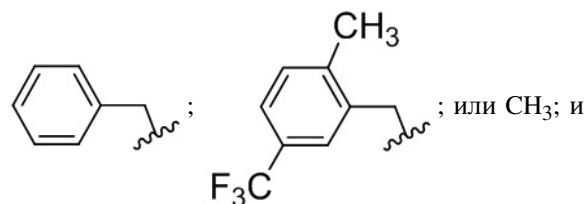
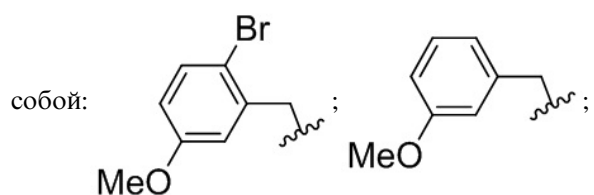
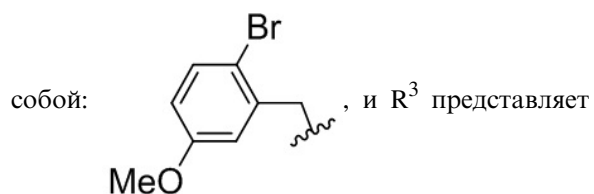
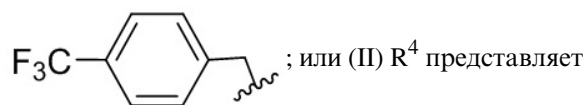
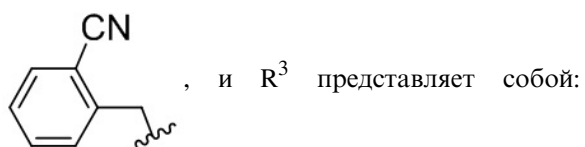
Изобретение относится к области
органической химии, а именно к бисчетвертичной
соли алкалоида формулы (II), где R¹ представляет
собой этил или винил, R² представляет собой
водород или метокси, R³ и R⁴ определены

следующим образом: (I) R³ представляет собой:

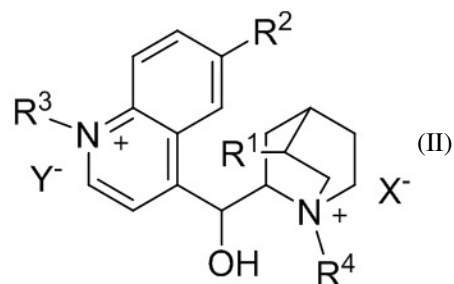


, и R⁴ представляет собой

аллил; или (II) R^4 представляет собой:



X и Y независимо представляют собой анионы галогенида. Также изобретение относится к конкретным бисчетвертичным солям алкалоида формулы (II). Технический результат: получены новые бисчетвертичные соли алкалоида формулы (II), полезные в качестве асимметрических межфазных катализаторов. 3 н. и 3 з.п. ф-лы, 4 табл., 2 пр.



(56) (продолжение):

(-)-N,N'-dimethylquininium tetrafluoroborate at mercury cathode", Tetrahedron: Asymmetry, 14(8), стр.1079-1081. WO 2011/005731 A2, 13.01.2011. EA 200801673 A1, 27.02.2009.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 453/04 (2006.01); B01J 31/0285 (2006.01)

(21)(22) Application: 2014141166, 13.03.2013

(24) Effective date for property rights:
13.03.2013Registration date:
25.09.2018

Priority:

(30) Convention priority:
14.03.2012 US 61/610,746

(43) Application published: 10.05.2016 Bull. № 13

(45) Date of publication: 25.09.2018 Bull. № 27

(85) Commencement of national phase: 14.10.2014

(86) PCT application:
US 2013/030688 (13.03.2013)(87) PCT publication:
WO 2013/138413 (19.09.2013)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

SYAN Banpin (US),
YASUDA Nobuesi (US)

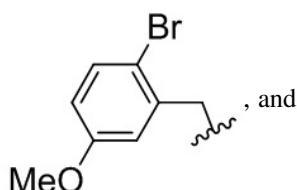
(73) Proprietor(s):

MERK SHARP I DOUM KORP. (US)

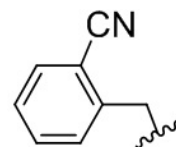
(54) BIS-QUARternary CINCHONA ALKALOID SALTS AS ASYMMETRIC PHASE TRANSFER CATALYSTS

(57) Abstract:

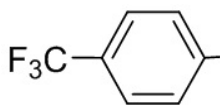
FIELD: chemistry.

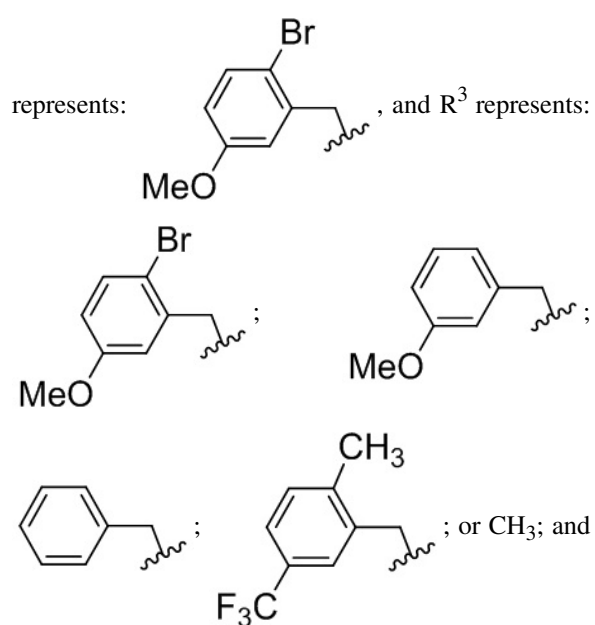
SUBSTANCE: invention relates to the field of organic chemistry, namely to the bis-quaternary salt of an alkaloid of formula (II), where R¹ is ethyl or vinyl, R² is hydrogen or methoxy, R³ and R⁴ are defined asfollows: (I) R³ represents:

, and

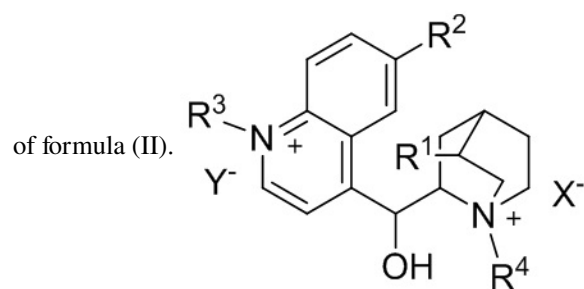
R⁴ is allyl; or (II) R⁴ represents:

, and

R³ represents: F₃C-; or (II) R⁴



X and Y independently are halide anions. Invention also relates to particular bis-quaternary alkaloid salts



(II).

EFFECT: technical result: new bis-quaternary salts of the alkaloid of the formula (II), useful as asymmetric interphase catalysts, were obtained.

6 cl, 4 tbl, 2 ex

Предпосылки создания изобретения

Соли алкалоида хинного дерева представляют собой известные межфазные катализаторы, пригодные для образования асимметрических связей углерод-углерод, углерод-гетероатом или углерод-галогенид. См. Takashi Ooi and Keiji Maruoka, Recent Advances in Asymmetric Phase-Transfer Catalysis, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4222-4266 ("Maruoka"). Maruoka рассматривает различные реакции, в случае которых пригоден межфазный катализ, включая энантиоселективное алкилирование, присоединение по Михаэлю, альдольную конденсацию и родственные реакции и реакцию Дарзана. Maruoka на странице 4223 рассматривает преимущества таких процессов межфазного катализа как включающие «простые экспериментальные методики, мягкие условия реакций, недорогостоящие и экологически безопасные реагенты и растворители и возможность осуществляемых в крупном масштабе приготовлений». Таким образом, асимметрический межфазный катализ остается важной областью исследования в органической химии.

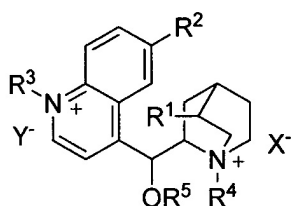
Настоящее изобретение относится к новым бисчетвертичным солям алкалоида хинного дерева и применению бисчетвертичных солей алкалоида хинного дерева при асимметрическом межфазном катализе. В случае некоторых субстратов и при определенных условиях реакций, авторами данного изобретения обнаружено, что использование бисчетвертичных солей алкалоида хинного дерева при асимметрическом межфазном катализе неожиданно обуславливает более активный и эффективный процесс по сравнению с моночетвертичными катализаторами, обеспечивая высокие степени эффективности и асимметрические продукты с высоким энантиомерным избытком.

Сущность изобретения

Данное изобретение относится к новым бисчетвертичным солям алкалоида хинного дерева и применению бисчетвертичных солей алкалоида хинного дерева при асимметрическом межфазном катализе.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение охватывает бисчетвертичные соли алкалоида хинного дерева, имеющие химическую структуру формулы I:



I

где:

R^1 выбирают из этила и винила,

R^2 выбирают из водорода и метокси,

R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-6} -циклоалкила, арила, гетероарила, $-C_{1-4}$ -алкиларила и $-C_{1-4}$ -алкилгетероарила, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-6} -циклоалкил, арил, гетеро-арил и арильные и гетероарильные части $-C_{1-4}$ -алкиларила и $-C_{1-4}$ -алкилгетероарила необязательно замещены одним-пятью заместителями,

независимо выбираемыми из R^6 ,

R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, $C(O)R$, $C(O)OR$, $CONRR'$ и C_{1-6} -алкила,

R^6 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, арила, C_{1-4} -алкокси, гидроксид, CN , CO_2R , $CONRR'$, SR , SO_2R , SO_3R , PR_2 , $PO(OR)_2$, $PO(OR)(NRR')$, $PO(NRR')_2$, $P(OR)_2$, $P(OR)(NRR')$, $P(NRR')_2$, $SiRR'R''$, $B(OR)_2$, $C(O)R$, NRR' , NO_2 и галогена, каждый R , R' и R'' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} -алкила, гидроксид, C_{1-6} -алкокси, арила, гетероарила, $-CH_2$ -арила, $-CH_2$ -гетероарила, и

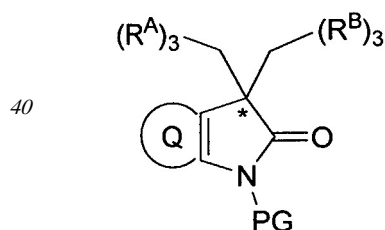
каждый X и Y независимо означают анионы, выбираемые из группы, состоящей из галогенида, OH , HSO_4 , SO_4 , BF_4 , SbF_6 , карбоксилата, карбоната, гидрокарбоната, NO_3 , сульфоната, гексафторфосфата, фосфата, гидрофосфата и перхлората,

для применения в качестве межфазных катализаторов при стереоселективном образовании связи углерод-углерод, углерод-гетероатом или углерод-галогенид в субстрате в двухфазной среде, содержащей водную фазу и органическую фазу, или в мицеллярной среде.

За исключением иначе описанного или указанного, соли алкалоида хинного дерева формулы I охватывают все стереоизомеры, включая цинхонин, цинхонидин, хинин, хинидин, дигидрохинидин и дигидрохинин.

В одном воплощении, данное изобретение охватывает бисчетвертичные соли алкалоида хинного дерева формулы I для применения в качестве межфазных катализаторов в одной из следующих асимметрических реакций: (1) алкилирование с помощью электрофильного алкилирующего агента, (2) присоединение по Михаэлю при использовании олефина с недостатком электронов, (3) альдольная конденсация при использовании альдегида, (4) реакция Манниха при использовании α -иминоэфира, (5) реакция Дарзана при использовании альдегида, (6) перегруппировка по Неберу оксима в α -аминокетон, (7) эпоксилирование олефина с недостатком электронов, (8) азиридилирование олефина с недостатком электронов, (9) дегидроксилирование олефинов с недостатком электронов, (10) фторирование карбонильного субстрата и (11) сульфенилирование β -кетосульфоксида. Вышеуказанные реакции хорошо известны в данной области и описаны Магуока.

Другое воплощение данного изобретения охватывает способ стереоселективного получения соединения формулы A:



A

где:

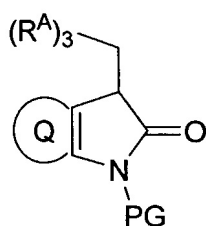
Q образует конденсированный 5- или 6-членный ароматический карбоцикл или

гетероцикл, каждый из которых является необязательно замещенным 1-4 группами R^C ,
 каждый R^A и каждый R^B независимо означают водород, галоген, гидроксид, амино
 или органическую замещающую группу, и один из R^A и один из R^B могут быть
 5 объединены вместе с образованием моно-, би- или трикарбоциклической или моно-,
 би- или тригетероциклической системы, необязательно замещенной 1-4 группами R^C ,
 R^C означает водород, галоген, гидроксид, амино или органическую замещающую
 группу,

10 PG представляет собой защитную для азота группу и

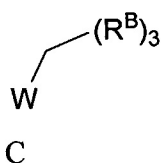
*представляет собой асимметрический центр,

включающий иницирование реакции соединения формулы В:



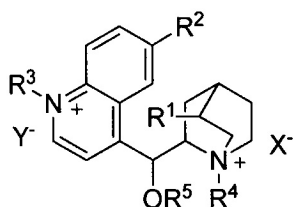
20 В

с соединением формулы С:



30 где W представляет собой функциональную группу, которая может быть удалена,
 в несмешивающейся с водой органической фазе в присутствии бисчетвертичной соли
 алкалоида хинного дерева и основания в водной фазе с образованием двухфазной
 среды, включающей водную фазу и несмешивающуюся с водой органическую фазу,

35 где бисчетвертичная соль алкалоида хинного дерева имеет химическую структуру
 формулы I:



I

45 где:

R^1 выбирают из этила и винила,

R^2 выбирают из водорода и метокси,

R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-6} -циклоалкила, арила, гетероарила, $-C_{1-4}$ -алкиларила и $-C_{1-4}$ -алкилгетероарила, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-6} -циклоалкил, арил, гетеро-арил и арильные и гетероарильные части $-C_{1-4}$ -алкиларила и $-C_{1-4}$ -алкилгетероарила необязательно замещены одним-пятью заместителями, независимо выбираемыми из R^6 ,

R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, $C(O)R$, $C(O)OR$, $CONRR'$ и C_{1-6} -алкила,

R^6 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, арила, C_{1-4} -алкокси, гидроксид, CN , CO_2R , $CONRR'$, SR , SO_2R , SO_3R , PR_2 , $PO(OR)_2$, $PO(OR)(NRR')$, $PO(NRR')_2$, $P(OR)_2$, $P(OR)(NRR')$, $P(NRR')_2$, $SiRR'R''$, $B(OR)_2$, $C(O)R$, NRR' , NO_2 и галогена, каждый R , R' и R'' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} -алкила, гидроксид и C_{1-4} -алкокси, и

каждый X и Y независимо означают анионы, выбираемые из группы, состоящей из галогенида, OH , HSO_4 , SO_4 , BF_4 , SbF_6 , карбоксилата, карбоната, гидрокарбоната, NO_3 , сульфоната, гексафторфосфата, фосфата, гидрофосфата и перхлората.

В рамках этого воплощения, данное изобретение охватывает вышеуказанный способ, где, в формуле А, каждый R^A и каждый R^B независимо выбирают из группы, состоящей из:

(i) водорода,

(ii) галогена,

(iii) OR^7 ,

(iv) $N(R^7)_2$,

(v) CN ,

(vi) C_{1-8} -алкила или C_{2-8} -алкенила, каждый из которых необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH , CN , CF_3 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $SO_2N(R^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, NR^7COR^8 и $NR^7SO_2R^8$; и

(vii) C_{3-10} -циклоалкила, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила, Het , $Het-C_{1-4}$ -алкила, ARY или $ARY-C_{1-4}$ -алкила, любой из которых необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH , оксо, CN , CF_3 , R^8 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $SO_2N(R^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $CON(R^7)_2$, $N(R^7)_2$, NR^7COR^8 и $NR^7SO_2R^8$; где "ARY" относится к фенилу или 5- или 6-членному гетероарилу, каждый из которых, фенил или гетероарил, является необязательно конденсированным с 5- или 6-членным карбоциклом или гетероциклом, и «Het» относится к неароматической моно- или бициклической гетероциклической системе, содержащей вплоть до 10 атомов в цикле;

и один из R^A и R^B вместе могут образовывать моно- или бикарбоциклическую или моно- или бигетероциклическую систему, содержащую вплоть до 10 атомов в цикле, которая необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH , оксо, CN , CF_3 , R^8 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $SO_2N(R^7)_2$,

COR^7 , CO_2R^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^8 и $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$;

R^7 означает водород или C_{1-6} -алкил, который является необязательно замещенным с помощью, вплоть до 3, атомов галогена или с помощью OH, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкокси, 5
амино, C_{1-4} -алкиламино или ди(C_{1-4} -алкил)амино, или R^7 означает фенил, бензил или 5- или 6-членный гетероарил, любой из которых необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, амино, C_{1-4} -алкиламино или ди(C_{1-4} -алкил)амино;

10 или две группы R^7 , присоединенные к одному и тому же атому азота, могут образовывать гетероцикл, содержащий вплоть до 6 атомов в цикле, который необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, амино, 15 C_{1-4} -алкиламино и ди(C_{1-4} -алкил)амино; и

R^8 означает C_{1-6} -алкил, который является необязательно замещенным с помощью, вплоть до 3, атомов галогена или с помощью OH, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкокси, амино, C_{1-4} -алкиламино или ди(C_{1-4} -алкил)амино, или R^8 означает фенил, бензил или 5- или 6- 20 членный гетероарил, любой из которых необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, амино, C_{1-4} -алкиламино или ди(C_{1-4} -алкил)амино;

или две группы R^8 , присоединенные к одному и тому же атому азота, могут 25 образовывать гетероцикл, содержащий вплоть до 6 атомов в цикле, который необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, амино, C_{1-4} -алкиламино и ди(C_{1-4} -алкил)амино.

30 Также, в рамках этого воплощения, данное изобретение охватывает вышеуказанный способ, где, в формуле А, R^C выбирают из группы, состоящей из:

- (i) водорода,
- (ii) галогена,

(iii) OR^7 ,

35 (iv) $\text{N}(\text{R}^7)_2$,

(v) CN,

(vi) C_{1-8} -алкила или C_{2-8} -алкенила, любой из которых необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, CN, 40 CF_3 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^8 и $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$;

и

(vii) C_{3-10} -циклоалкила, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила, Het, Het- C_{1-4} -алкила, ARY или ARY- C_{1-4} -алкила, любой из которых необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, 45 независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, CN, CF_3 , R^8 , OR^7 , SR^8 , SO_2R^8 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, COR^7 , CO_2R^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^8 и $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$; где «ARY» относится к фенилу или 5- или 6-членному гетероарила, каждый из которых, фенил или

гетероарил, является необязательно конденсированным с 5- или 6-членным карбоциклом или гетероциклом, и «Het» относится к неароматической моно- или бигетероциклической системе, содержащей вплоть до 10 атомов в цикле;

R^7 означает водород или C_{1-6} -алкил, который является необязательно замещенным с помощью, вплоть до 3, атомов галогена или с помощью OH, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкокси, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди(C_{1-4} -алкил)амино, или R^7 означает фенил, бензил или 5- или 6-членный гетероарил, любой из которых необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди(C_{1-4} -алкил)амино;

или две группы R^7 , присоединенные к одному и тому же атому азота, могут образовывать гетероцикл, содержащий вплоть до 6 атомов в цикле, который необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, amino, C_{1-4} -алкиламино и ди(C_{1-4} -алкил)амино; и

R^8 означает C_{1-6} -алкил, который является необязательно замещенным с помощью, вплоть до 3, атомов галогена или OH, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкокси, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди(C_{1-4} -алкил)амино, или R^8 означает фенил, бензил или 5- или 6-членный гетероарил, любой из которых необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, amino, C_{1-4} -алкиламино или ди(C_{1-4} -алкил)амино;

или две группы R^8 , присоединенные к одному и тому же атому азота, могут образовывать гетероцикл, содержащий вплоть до 6 атомов в цикле, который необязательно имеет вплоть до 3 заместителей, независимо выбираемых из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, CN, CF_3 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, amino, C_{1-4} -алкиламино и ди(C_{1-4} -алкил)амино.

Также, в рамках этого воплощения, данное изобретение охватывает вышеуказанный способ, где, в формуле A, PG выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, винила, C(O)-O-L, C(O)-L, арила, гетероарила, бензила, бензгидрила, тритила и C_{1-6} -алкоксиметила, где арил, гетероарил, бензил, бензгидрил и тритил являются необязательно замещенными 1-3 заместителями, независимо выбираемыми из метокси и нитро, C_{1-6} -алкоксиметил является необязательно замещенным триметилсилилом и L означает C_{1-6} -алкил, арил или бензил.

Также, в рамках этого воплощения, данное изобретение охватывает вышеуказанный способ, где, в формуле A, W выбирают из группы, состоящей из галогена и сульфоната.

Также, в рамках этого воплощения, данное изобретение охватывает вышеуказанный способ, где несмешивающуюся с водой органическую фазу выбирают из группы, состоящей из бензола, толуола, ксилолов, хлорбензола, диэтилового эфира, диизопропилового эфира, тетрагидрофурана, 2-метилтетрагидрофурана, диоксана, метил-трет-бутилового эфира, циклопентилметилового эфира, изопропилацетата, этилацетата, гексанов, гептанов, циклогексана, дихлорметана и дихлорэтана.

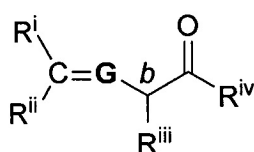
Также, в рамках этого воплощения, данное изобретение охватывает вышеуказанный способ, где основание выбирают из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида

лития, гидроксида калия, карбоната натрия, карбоната лития, карбоната калия, гидроксида цезия, карбоната цезия, гидрокарбоната натрия, гидрокарбоната калия, гидрокарбоната лития, гидрокарбоната цезия, фторида лития, фторида натрия, фторида калия, фторида цезия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, фосфата натрия, фосфата лития и фосфата калия.

Также, в рамках этого воплощения, данное изобретение охватывает вышеуказанный способ, где несмешивающаяся с водой органическая фаза представляет собой толуол и основание представляет собой гидроксид натрия.

Данное изобретение также охватывает бисчетвертичные соли алкалоида хинного дерева формулы I для применения в качестве межфазного катализатора в одной из следующих реакций:

(1) асимметрическое образование связи углерод-углерод в положении b субстрата, имеющего следующую формулу:



где:

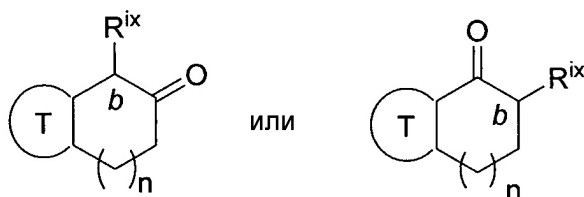
G означает N или CH,

R^i , R^{ii} и R^{iii} независимо означают водород, галоген или органическую замещающую группу,

R^{iv} выбирают из $-OR^v$, SR^{vi} и $NR^{vii}R^{viii}$, где R^v и R^{vi} независимо означают водород или органическую замещающую группу, R^{vii} и R^{viii} независимо означают водород или органическую замещающую группу, или R^{vii} и R^{viii} могут, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать 5- или 6-членный гетероцикл, и

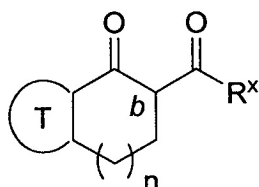
когда G означает N, R^{ii} и R^{iii} могут быть объединены вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного моноцикла или 9- или 10-членного бицикла, содержащего один или более гетероатом(ов) в дополнение к атому азота, причем, вышеуказанный цикл является необязательно замещенным 1-5 заместителями, независимо выбираемыми из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино или органической замещающей группы;

(2) асимметрическое образование связи углерод-углерод в положении b субстрата, имеющего следующую формулу:



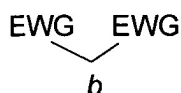
5- или 6-членный ароматический карбоцикл или гетероцикл, причем каждый цикл является необязательно замещенным водородом, галогеном, гидроксигруппой, амино или органической замещающей группой, и R^{ix} означает водород или органическую замещающую группу;

(3) асимметрическое образование связи углерод-углерод в положении *b* субстрата, имеющего следующую формулу:



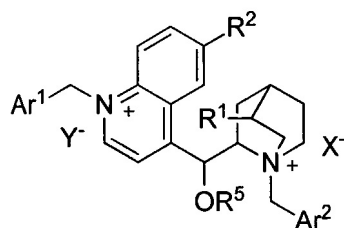
где *n* означает 0 или 1, цикл *T* является необязательным и образует конденсированный, 5- или 6-членный ароматический карбоцикл или гетероцикл, причем каждый цикл является необязательно замещенным водородом, галогеном, гидроксигруппой, амино или органической замещающей группой, и R^x выбирают из $-OR^{xi}$, SR^{xii} и $NR^{xiii}R^{xiv}$, где R^{xi} и R^{xii} независимо означают водород или органическую замещающую группу и R^{xiii} и R^{xiv} независимо означают водород или органическую замещающую группу, или R^{xiii} и R^{xiv} могут быть объединены, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла;

(4) асимметрическое образование связи углерод-углерод в положении *b* субстрата, имеющего следующую формулу:



где каждый EWG независимо представляет собой электроноакцепторную группу; включающее введение во взаимодействие субстрата с электрофильным алкилирующим агентом, олефином с недостатком электронов или альдегидом, в присутствии бисчетвертичной соли алкалоида хинного дерева и основания, в двухфазной среде, содержащей водную фазу и органическую фазу, с образованием связи углерод-углерод.

Данное изобретение также охватывает бисчетвертичные соли алкалоида хинного дерева, имеющие химическую структуру формулы II:



II

где:

R^1 выбирают из этила и винила,

R^2 выбирают из водорода и метокси,

Ar^1 означает арил или гетероарил, где вышеуказанные арил и гетероарил являются необязательно замещенными одним-пятью заместителями, независимо выбираемыми из R^3 ,

Ar^2 означает арил или гетероарил, где вышеуказанные арил и гетероарил являются необязательно замещенными одним-пятью заместителями, независимо выбираемыми из R^3 ,

каждый R^3 независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алкила,

C_{1-4} -галогеналкила, арила, C_{1-4} -алкокси, гидроксигруппы, CN, C_{1-4} -ацила, $N(R^4)_2$, NO_2 , галогена, O-фенила и $(C=O)OC_{1-4}$ -алкила,

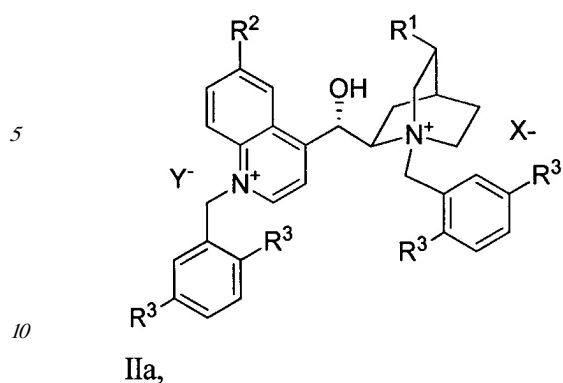
каждый R^4 независимо означает водород или C_{1-4} -алкил, и

каждый X и Y независимо означают анионы, выбираемые из группы, состоящей из галогенида, OH, HSO_4 , SO_4 , BF_4 , SbF_6 , карбоксилата, карбоната, гидрокарбоната, NO_3 , сульфоната, гексафторфосфата, фосфата, гидрофосфата и перхлората.

За исключением иначе описанного или указанного, соли алкалоида хинного дерева формулы II охватывают все стереоизомеры, включая цинхонин, цинхонидин, хинин, хинидин, дигидрохинидин и дигидрохинин.

Одно воплощение данного изобретения охватывает бисчетвертичные соли алкалоида хинного дерева формулы II, где Ar^1 означает фенил, который является необязательно замещенным одним-пятью заместителями, независимо выбираемыми из R^3 , и Ar^2 означает фенил, который является необязательно замещенным одним-пятью заместителями, независимо выбираемыми из R^3 .

Одно воплощение данного изобретения охватывает бисчетвертичные соли алкалоида хинного дерева формулы IIa:



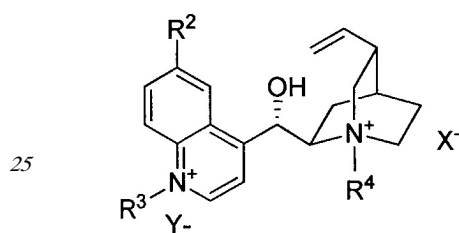
и, в других отношениях, как описано выше.

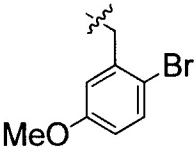
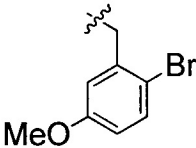
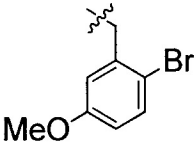
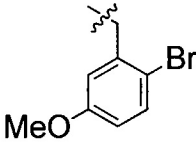
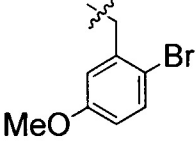
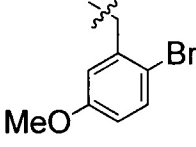
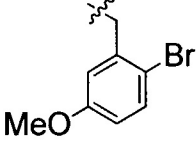
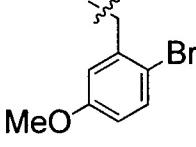
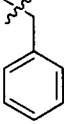
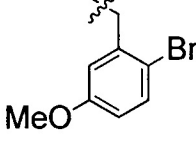
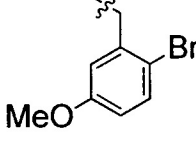
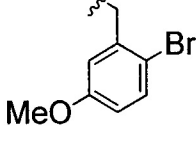
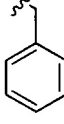
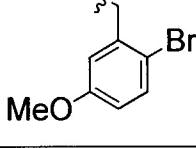
Одно воплощение данного изобретения охватывает бисчетвертичные соли алкалоида
 15 хинного дерева формулы IIa, где R¹ означает винил и R² означает метокси.

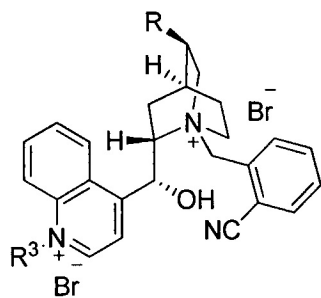
Другое воплощение данного изобретения охватывает бисчетвертичные соли
 алкалоида хинного дерева формулы IIa, где R³ выбирают из галогена и метокси.

Другое воплощение данного изобретения охватывает бисчетвертичные соли
 алкалоида хинного дерева, выбираемые из группы, состоящей из:

20

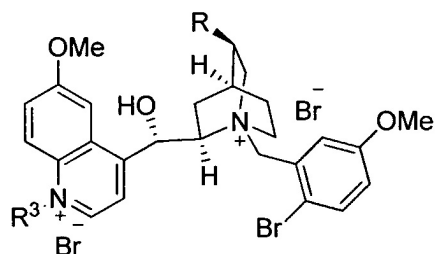
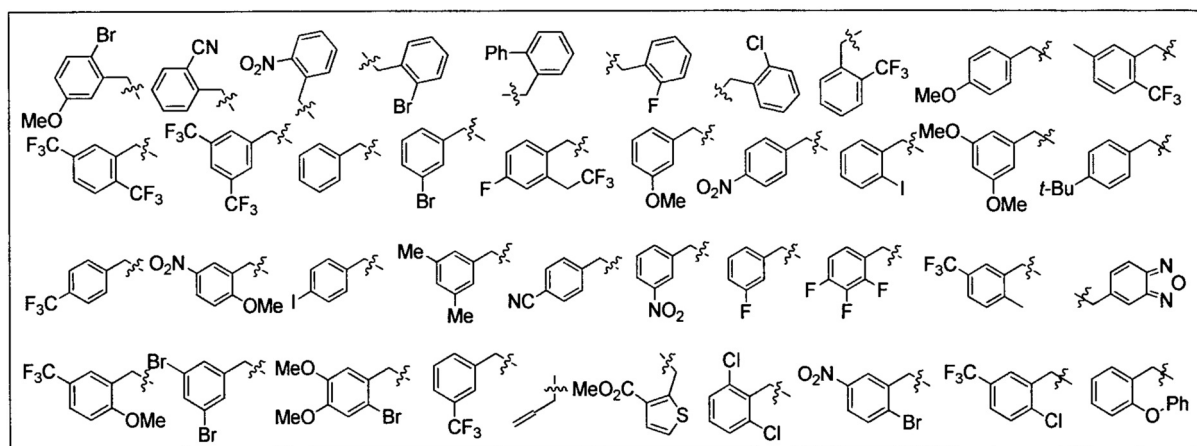


R ²	R ³	R ⁴	X ⁻	Y ⁻
OMe			Br	Br
H			Br	Br
H			I	I
H			Br	I
H			Br	Br
H	Me		Br	I
H			Br	Br
H		аллил	Br	Br



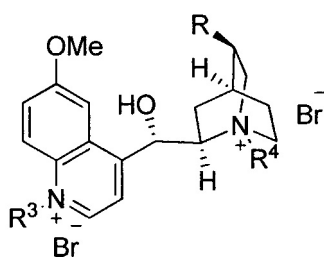
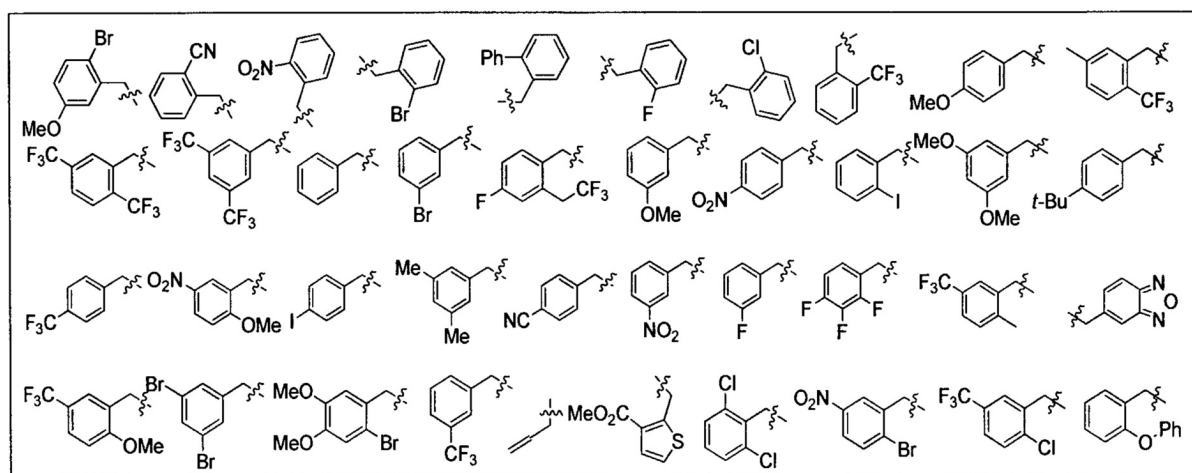
где R выбирают из группы, состоящей из винила и этила;

R³ выбирают из следующих групп:



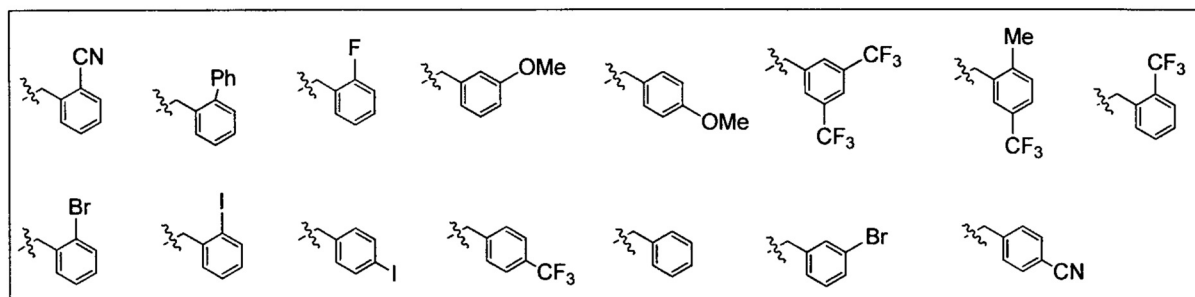
где R выбирают из группы, состоящей из винила и этила;

R³ выбирают из следующих групп:



где R выбирают из группы, состоящей из винила и этила;

R^3 и R^4 независимо выбирают из следующих групп:



Как используется в данном контексте, термин «алкил» относится к одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью, имеющему количество атомов углерода в определенном диапазоне. Так, например, « C_{1-6} -алкил» (или « C_1 - C_6 -алкил») относится к любым из гексилалкильных и пентилалкильных изомеров, а также к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу. В качестве другого примера, « C_{1-4} -алкил» относится к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу. В качестве другого примера, « C_{1-3} -алкил» относится к н-пропилу, изопропилу, этилу и метилу.

Термин «галогеналкил» означает алкильный радикал, как описано выше, за исключением иначе указанного, который является замещенным одним-пятью, предпочтительно, одним-тремя, атомами галогена. Типичные примеры включают, но не исчерпывающим образом, трифторметил, дихлорэтил и т.п.

Термин «ацил» означает $-C(O)$ -алкил, где алкил имеет значение, как описано выше.

Термин «алкокси» означает -О-алкил, где алкил имеет значение, как описано выше.

Термин «алкенил» относится к одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью, имеющему количество атомов углерода в определенном диапазоне и, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод, и, в других отношениях, ординарные связи углерод-углерод. Алкенил включает, например, этенил, 1-метилэтинил, 2-пропененил, 2-бутенил, 1,4-пентадиенил и т.п.

Термин «алкинил» относится к одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью, имеющему количество атомов углерода в определенном диапазоне и, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод, и, в других отношениях, двойные или ординарные связи углерод-углерод. Алкинил включает, например, 2-пропинил, 1-бутинил, 3-гексен-5-инил и т.п.

Термин «циклоалкил» относится к любому моноциклу алкана, который имеет количество атомов углерода в определенном диапазоне. Так, например, «C₃₋₆-циклоалкил» (или «C₃-C₆-циклоалкил») относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу и циклогексилу, и «C₃₋₅-циклоалкил» относится к циклопропилу, циклобутилу и циклопентилу.

Термин «галоген» (или «гало») относится к фтору, хлору, бром и иоду (альтернативно, относится к фтор-, хлор-, бром- и иод-радикалу).

Термин «арил» относится к фенилу, нафтилу и антранилу.

Термин «гетероарил» относится к (i) 5- или 6-членному ароматическому гетероциклу, содержащему 1-3 гетероатома, независимо выбираемых из N, O и S, или (ii) представляет собой гетеробифидил, выбираемый из хинолинила, изохинолинила и хиноксалинила.

Подходящие 5- и 6-членные ароматические гетероциклы включают, например, пиридил (также называемый пиридилил), пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиенил, фуранил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил. Особый интерес представляют гетероарилы: пирролил, имидазолил, пиридил, пиразинил, хинолинил (или хинолил), изохинолинил (или изохинолил) и хиноксалинил.

Примеры 4-7-членных насыщенных гетероциклов, в рамках данного изобретения, включают, например, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиразолидинил, гексагидропиримидинил, тиазинанил, тиазепанил, азепанил, диазепанил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил и диоксанил. Примеры 4-7-членных ненасыщенных гетероциклов в рамках данного изобретения (см. HetB) включают мононенасыщенные гетероциклы, соответствующие насыщенным гетероциклам, перечисленным в предыдущем предложении, в которых ординарная связь заменена на двойную (например, ординарная связь углерод-углерод заменена на двойную связь углерод-углерод).

Подразумевают, что конкретные циклы, перечисленные выше, не являются исчерпывающими циклами, которые могут быть использованы согласно настоящему изобретению. Эти циклы просто являются типичными.

За исключением иначе указанного в конкретном контексте, любые из различных циклов и циклических систем, описанных в данном контексте, могут быть присоединены к остатку соединения по любому атому цикла (то есть, по любому атому углерода или любому гетероатому), при условии, что в результате получают стабильное соединение.

За исключением иначе указанного, все диапазоны, приведенные в данном контексте,

включены в него. Например, гетероароматический цикл, описанный как содержащий «1-4 гетероатома», означает цикл, который может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Также подразумевают, что любой диапазон, указанный в данном контексте, включает в свои рамки все из поддиапазонов внутри данного диапазона. Таким образом, например, подразумевают, что гетероцикл, описанный как содержащий «1-4 гетероатома», включает, в качестве своих аспектов, гетероциклы, содержащие 2-4 гетероатома, 3 или 4 гетероатома, 1-3 гетероатома, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома, 1 гетероатом, 2 гетероатома, 3 гетероатома и 4 гетероатома. В качестве другого примера, подразумевают, что арил или гетероарил, описанный как необязательно замещенный «1-4 заместителями», включает, в качестве своих аспектов, арил или гетероарил, замещенный 1-4 заместителями, 2-4 заместителями, 3-4 заместителями, 4 заместителями, 1-3 заместителями, 2-3 заместителями, 3 заместителями, 1-2 заместителями, 2 заместителями и 1 заместителем.

Когда какое-либо переменное встречается более, чем один раз, в каком-либо компоненте или в формулах I, II, IIIa, A, B или C, или в какой-либо другой формуле, представляющей или описывающей соединения согласно настоящему изобретению, его определение в каждом случае является независимым от его определения в каждом другом случае. Также, комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми только в том случае, если такие комбинации в результате приводят к стабильным соединениям.

За исключением иначе указанного, замещение указанным заместителем допустимо в случае любого атома в цикле (например, циклоалкил, арил или гетероарил) при условии, что такое замещение в цикле является допустимым с химической точки зрения и в результате приведет к стабильному соединению.

Соединения согласно данному изобретению включают хиральные центры и, как результат выбора заместителей и характеристик замещающих групп, могут содержать дополнительные хиральные центры и, таким образом, могут встречаться в виде смесей стереоизомеров или в виде индивидуальных диастереомеров или энантиомеров. Все изомерные формы этих соединений, индивидуально ли или в виде смесей, входят в рамки настоящего изобретения. За исключением иначе указанного или описанного, соли алкалоида хинного дерева согласно данному изобретению охватывают все стереоизомеры, включая цинхонин, цинхонидин, хинин, хинидин, дигидрохинидин и дигидрохинин.

За счет выбранных заместителей и характеристик замещающих групп обеспечивается существование таутомеров (например, кето-енольные таутомеры) в случае соединений согласно данному изобретению, причем все таутомерные формы этих соединений, присутствуют ли они индивидуально или в виде смесей, входят в рамки настоящего изобретения. Подразумевают, что соединения согласно настоящему изобретению, имеющие гидроксильный заместитель у атома углерода гетероароматического цикла, включают соединения, в которых присутствует только гидроксил, соединения, в которых присутствует только таутомерная кето-форма (то есть, оксо-заместитель), и соединения, в которых присутствуют как кето-, так и енольная формы.

Термин «органическая замещающая группа» означает любую замещающую группу, содержащую атом углерода, который может быть необязательно замещен. Органические замещающие группы включают, но не ограничивающим образом, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил, гетероарил, неароматические или частично ароматические гетероциклы, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₁₋₁₀-алкокси, C₁₋₁₀-алкилтио и C₁₋

10-ацил, каждый из которых необязательно замещен, например, одним или более из следующих заместителей: галогенид, гидроксид; азот, включающий заместители, как например амино, сера, включающая заместители, как например сульфаты, C₁₋₄-алкокси и C₁₋₄-алкилтио.

Термин «защитная для азота группа» означает заместитель, который защищает атом азота во время реакции от реагента или химической окружающей среды. Защитные для азота группы хорошо известны в данной области и включают, например, трет-бутил, винил, фенил, бензил, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, п-нитробензил, бензгидрил, тритил, триалкилсилил, простой метоксиметиловый эфир, (2,2,2-трихлорэтокси)метил и 2-((триметилсилил)этокси)метил, Boc, Cbz.

Термин «функциональная группа, которая может быть удалена» означает атом или атомную группу, который(ую) удаляют из субстрата за счет реакции замещения или элиминирования, то есть, представляет собой удаляемую группу и включает, например, галоген и сульфат.

Термин «электрофильный алкилирующий агент» означает агент, который доставляет эквивалент к алкильному катиону, такой как, например, алкилгалогенид.

Термин «олефин с недостатком электронов» означает электрофильный алкен, замещенный, например, кетоном, как например α,β-ненасыщенный карбонил, нитрил или нитрогруппа.

Термин «сульфонат» означает анион или удаляемую группу, имеющую формулу R[#]-SO₃⁻, которая представляет собой основание, сопряженное с сульфоновой кислотой.

R[#] включает, например, C₁₋₄-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, и арил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или метильную группу или нитрогруппу. Примеры включают мезилат, трифлат, тозилат и безилат.

Термин «электроноакцепторная группа», хорошо известный в данной области, включает, например, циано, нитро, -C(O)OR^{xvii}, -C(O)SR^{xviii} и -C(O)NR^{xvix}R^{xx}, где R^{xvii} и R^{xviii} независимо означают водород или органическую замещающую группу и R^{xvix} и R^{xx} независимо означают водород или органическую замещающую группу, или R^{xvix} и R^{xx} могут быть связаны, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла.

Аббревиатуры

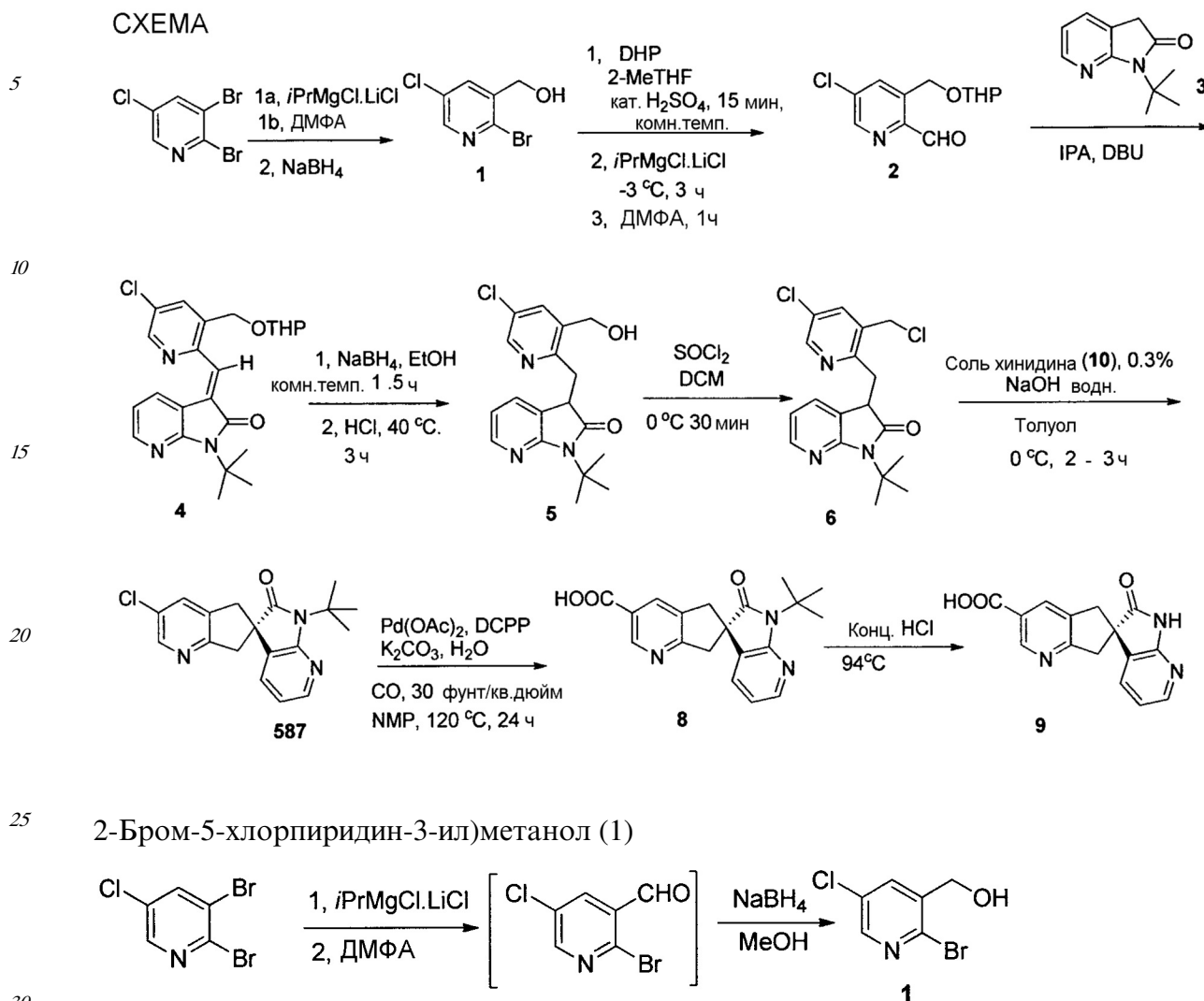
На всем протяжении описания используют следующие аббревиатуры.

DCM	=дихлорметан
DCPP	=1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропан
DHP	=3,4-дигидро-2H-пиран
DMF (ДМФА)	=диметилформамид
DMSO (ДМСО)	=диметилсульфоксид
HCl	=соляная кислота
IPA	=изопропиловый спирт
LCAP	=процент площади пика согласно жидкостной хроматографии

MTBE	=метил-трет-бутиловый эфир
NMP	=N-метил-2-пирролидон
PTC	=межфазный катализатор
RT	=комнатная температура
SFC	=сверхкритическая флюидная хроматография
THF (ТГФ)	=тетрагидрофуран

ПРИМЕР 1

СХЕМА



К раствору 2,3-дибром-5-хлорпиридина (60 г, 221 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляют раствор изопропилмагнийхлорида и хлорида лития в ТГФ (1,3 М, 185 мл), при температуре -40°C, в течение примерно 30 минут. Этот раствор перемешивают в течение 30 минут при температуре -40°C и добавляют ДМФА (50 мл). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 минут. Реакционную смесь гасят 1 н HCl (400 мл) и добавляют МТВЕ (200 мл). Органический слой отделяют и дважды промывают 5%-ным водным раствором NaHCO₃ (200 мл). Растворитель удаляют в вакууме при температуре 50°C. Полученные твердые вещества (промежуточный альдегид) растворяют в метаноле (400 мл). Раствор охлаждают до температуры 5°C на бане со льдом. Медленно, в течение 30 минут, добавляют NaBH₄ (3,6 г), поддерживая температуру реакции ниже комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивают в течение следующих 30 минут, затем добавляют воду (125 мл). Полученную смесь концентрируют в вакууме до объема приблизительно 150 мл. Твердые вещества осаждаются во время концентрирования. Суспензию энергично перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и твердые вещества собирают путем фильтрации. Влажный осадок на фильтре высушивают в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи при температуре 60°C, получая продукт 1 (45,6 г, выход 93%) в виде

твёрдого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,26 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,33 (т, $J=11,4$ Гц, 1H);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 147,12, 138,48, 138,39, 136,14, 132,06, 62,76.

5-Хлор-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиколинальдегид (2)



15 К раствору продукта 1 (5,0 г, 22,5 ммоль) в 2-МеТГФ (15 мл) добавляют 3,4-дигидро-2H-пиран (2,7 мл, 29,6 ммоль) и концентрированную серную кислоту (125 мг), при комнатной температуре. Раствор перемешивают в течение 10 минут и затем охлаждают до температуры -3°C . Медленно добавляют раствор изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (1,3 М, 30 мл, 39 ммоль) при температуре от -3°C до 3°C . Полученный раствор перемешивают при температуре -3°C в течение 3 часов, до тех пор, пока ВЭЖХ не покажет конверсию более, чем 97%. Добавляют ДМФА (5 мл) в течение 15 мин при температуре ниже, чем 5°C . Полученный раствор перемешивают в течение следующего 1 часа при этой же температуре. Реакционную смесь гасят путем добавления МТВЕ (50 мл), 15%-ного водного раствора лимонной кислоты (25 мл) и воды (15 мл). Органический слой отделяют и дважды промывают 5%-ным водным раствором NaCl (50 мл).

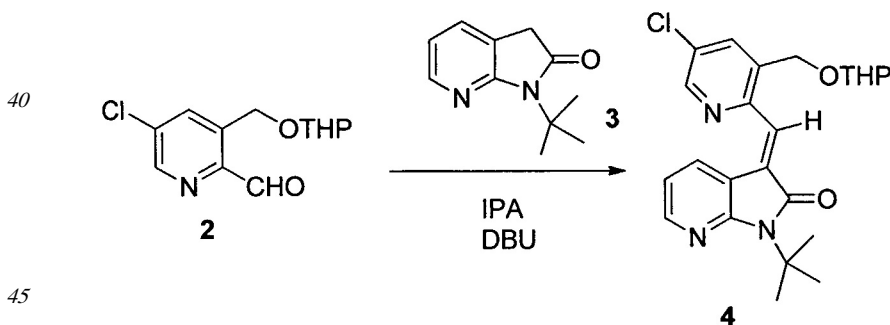
20 Органический раствор концентрируют в вакууме при температуре 50°C , получая продукт 2 в виде масла (6,2 г, 68% масс., 16,6 ммоль, выход 74%). Сырой продукт используют непосредственно на следующей стадии, без дальнейшей очистки. Чистый образец выделяют с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при использовании 5% этилацетата в гексане в качестве элюента.

30

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,13 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 5,25 (д, $J=16,6$ Гц, 1H), 5,01 (д, $J=16,6$ Гц, 1H), 4,80 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 1,7 (м, 6H);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 194,20, 147,06, 146,32, 138,98, 136,41, 134,87, 99,04, 64,42, 62,72, 30,53, 25,30, 19,66.

(Е)-1-(трет-Бутил)-3-((5-хлор-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он (4)



45 К раствору сырого продукта 2 (6,2 г, 68% масс., 16,6 ммоль) и продукта 3 (3,46 г, 18,3 ммоль) в изопропанол (40 мл) добавляют DBU (0,12 г, 0,83 ммоль), при температуре

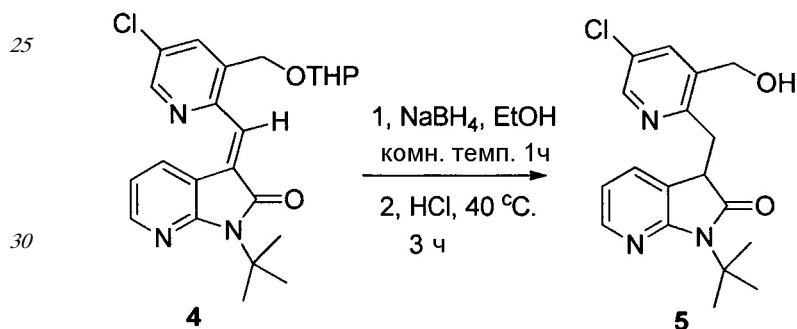
-2°C. После перемешивания при температуре -2°C в течение 2 часов, раствор нагревают до температуры 10°C и перемешивают при этой температуре в течение 3 часов. Из раствора осаждаются твердые вещества желтого цвета. Суспензию перемешивают в течение ночи, в то время как смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры. В заключение, суспензию нагревают до температуры 50°C и перемешивают в течение 4 часов при этой температуре. После охлаждения до температуры 30°C в течение 30 минут, по каплям, добавляют воду (35 мл) при использовании капельной воронки. Суспензию охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают. Осадок на фильтре промывают смесью изопропанола (3 мл) и воды (3 мл). Осадки собирают и высушивают в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи при температуре 50°C, получая продукт 4 (6,2 г, выход 87%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,72 (дд, J=7,5, 1,8 Гц), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,1, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H, 1H), 6,89 (дд, J=7,5, 5,1 Гц, 1H), 4,99 (д, J=13,8 Гц, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,70 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 1,83 (с, 9H), 2,0-1,5 (м, 6H).

Конформация двойной связи в виде транс-изомера подтверждается с помощью эксперимента NOE.

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ 168,75, 159,64, 148,99, 147,85, 146,65, 137,01, 135,29, 133,56, 132,41, 129,50, 129,37, 117,27, 116,32, 98,77, 64,80, 62,49, 58,62, 30,39, 29,01, 25,26, 19,34.

1-(трет-Бутил)-3-((5-хлор-3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он (5)



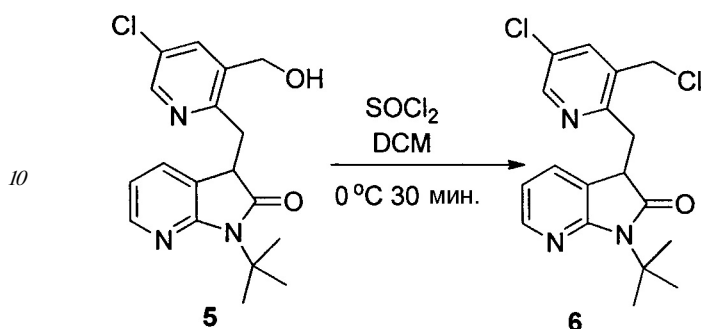
К суспензии продукта 4 (3,0 г, 7,0 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляют NaBH₄ (0,37 г) в виде одной порции. Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасят путем добавления воды (10 мл), затем путем медленного добавления 6 н раствора HCl в изопропаноле (5 мл). Раствор нагревают до температуры 40°C и перемешивают в течение 3 часов. Реакционную смесь смешивают с МТВЕ (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл).

Органический слой отделяют и промывают водой (50 мл). Раствор концентрируют в вакууме при температуре 50°C и остаток растирают в гексане (30 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Осадки собирают путем фильтрации, получая продукт 5 (2,2 г, выход 86%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,34 (с, 1H), 8,15 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,83 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=13,4, 4,9 Гц, 1H), 4,63 (дд, J=13,4, 5,7 Гц, 1H), 4,01 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=15,4, 5,2 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=15,4, 7,2 Гц, 1H), 2,94 (т, J=5,5 Гц, 1H), 1,79 (с, 9H);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 178,72, 159,12, 153,82, 146,45, 145,83, 135,72, 135,32, 130,63, 130,27, 124,04, 117,33, 61,40, 58,70, 44,12, 34,01, 28,81.

1-(трет-Бутил)-3-((5-хлор-3-(хлорметил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]
 пиридин-2(3Н)-он (6)

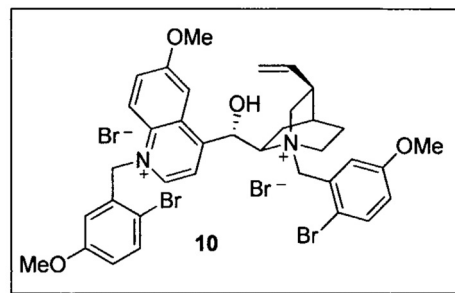


К раствору продукта 5 (5,8 г, 16,8 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляют ДМФА (60 мкл) и тионилхлорид (2,2 г), при температуре 5°C. Смесь перемешивают в течение 30 минут при этой же температуре, затем добавляют 5%-ный водный раствор NaCl (30 мл). Органический слой отделяют и промывают 5%-ным водным раствором NaCl (30 мл). Растворитель удаляют и остаток растворяют в гептане (20 мл). Раствор перемешивают в течение 30 минут и продукт осаждается. Суспензию охлаждают до температуры 0°C и отфильтровывают, получая продукт 6 (5,8 г, выход 93%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,36 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=5,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,19 (ом, 1H), 6,78 (дд, $J=7,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,06 (м, 1H), 3,66 (дд, $J=16,3, 4,6$ Гц, 1H), 3,32 (дд, $J=16,3, 7,5$ Гц, 1H), 1,75 (с, 9H);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 178,06, 159,45, 154,58, 147,39, 145,73, 136,87, 132,47, 130,42, 130,11, 123,77, 117,03, 58,51, 43,37, 42,25, 33,69, 28,82.

(S)-1'-(трет-Бутил)-3-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-*b*]пиридин]-2'(1'Н)-он (7)



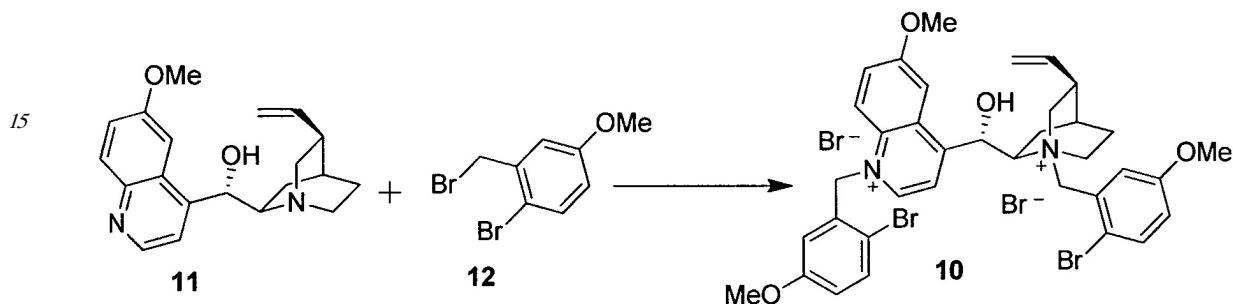
Раствор продукта 6 (2,39 г, 6,56 ммоль) в толуоле (50 мл) охлаждают до температуры -2,5°C, в атмосфере азота. Вводят соединение 10 (17 мг, 0,020 ммоль) и полученный раствор выдерживают в течение примерно 15 минут, пока он не охладится до температуры -3,3°C. Вводят предварительно охлажденный (-1°C) водный раствор NaOH (26,2 мл, 0,3 н) в течение 4 минут при температуре ниже, чем -0,6°C. Реакционную смесь выдерживают при температуре -1,3°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасят водой (10 мл). Органический слой промывают водой (10 мл), концентрируют, промывают сильной струей IPA, получая сырой продукт 7 (2,59 г, 94,4 %ее, 83% масс., по ЯМР, по отношению к 1,3,5-триметоксибензолу в качестве внутреннего стандарта).

Сырой продукт перекристаллизируют из IPA и воды, отфильтровывают и высушивают в сушильном шкафу при температуре 50°C, получая продукт 58 (1,95 г, 95,7 %масс., 99% ее, выход 87%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,42 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,10 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=24,9, 16,8 Гц, 2 H), 3,09 (дд, J=28,6, 16,8 Гц, 2H);

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ 179,43, 160,54, 157,82, 147,44, 146,54, 135,80, 132,17, 130,62, 129,33, 128,36, 117,69, 58,83, 51,94, 44,35, 41,57, 28,83.

(1S,2R,4S,5R)-1-(2-Бром-5-метоксибензил)-2-((S)-(1-(2-бром-5-метоксибензил)-6-метоксихинолин-1-иум-4-ил)(гидрокси)метил)-5-винилхиноклидин-1-иум бромид (10)

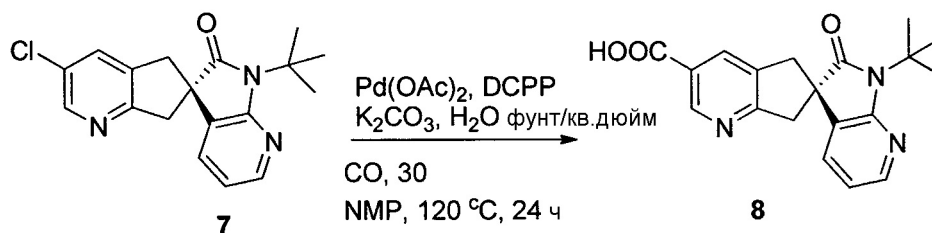


Суспензию хинидина (11, 8,1 г, 23,7 ммоль, содержащую ~14% дигидрохинидина) и 2-бром-5-метоксибензилбромид (12, 16,59 г, 59,3 ммоль) в IPA (4,0 мл) и ДМФА (28,4 мл) дегазируют в вакууме и продувают азотом, затем нагревают при температуре 70°C в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждают до температуры 22°C, этот реакционный раствор вводят в AcOEt (320 мл), при температуре 22°C, в течение 10 минут, при перемешивании. Полученную суспензию выдерживают при температуре 22°C в течение 1-2 часов, отфильтровывают, промывают с помощью AcOEt (2 раза по 24 мл), затем с помощью гексана (2 раза по 24 мл). Твердое вещество высушивают в вакууме, получая порошкообразный продукт в виде смеси бис-солей (бис-соль хинидина 10 и бис-соль дигидрохинидина). (Общий выход 19,7 г, 94%). Аутентичный образец продукта 10 очищают с помощью SFC (колонка IC, размером 20×250 мм, 60% MeOH/CO₂, 50 мл/мин, 100 бар, 35°C, 220 нм, концентрация образца: 133 мг/мл в MeOH; желательный пик: 3-4,5 мин).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 9,34 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,38 (д, J=9,7 Гц, 1H), 8,0 (дд, J=9,7, 2,1 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,06 (м, 1H), 5,24 (м, 3H), 4,95 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,23 (м, 4H), 4,12 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,54 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 3,23 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,51 (с, 2H), 2,33 (м, 1H), 1,94(уш., 1H), 1,83(уш., 2H), 1,17(уш., 1H);

¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 100 МГц): δ 159,45, 159,07, 158,67, 156,12, 146,01, 137,08, 134,68, 134,30, 133,21, 132,98, 128,18, 128,03, 127,45, 122,13, 121,89, 121,22, 118,08, 117,5, 117,07, 116,73, 116,20, 115,81, 112,67, 105,09, 66,81, 65,51, 62,43, 56,75, 56,06, 55,91, 55,52, 54,80, 36,84, 25,91, 23,10, 20,75.

(S)-1'-(трет-Бутил)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновая кислота (8)



10 Смесь продукта 7 (5,0 г, 14,5 ммоль), K_2CO_3 (5,01 г, 36,2 ммоль), Pd(OAc)_2 (33 мг, 0,145 ммоль), 1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропана (DCPP, 127 мг, 0,290 ммоль) и воды (0,522 мл, 29,0 ммоль) в NMP (32 мл) нагревают при температуре 120°C, при давлении CO, составляющем 30 фунт/кв.дюйм, в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры, полученную суспензию разбавляют водой (100 мл). Значение pH медленно доводят до ~3-4 с помощью 2 н HCl. Суспензию выдерживают при

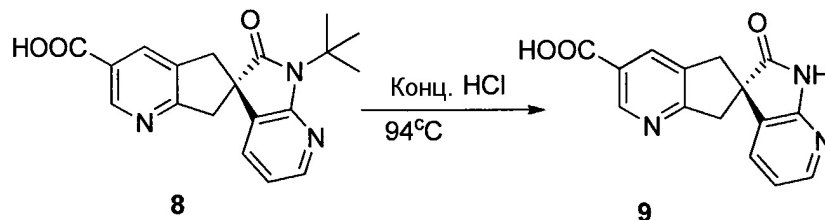
15 комнатной температуре в течение 1 часа, отфильтровывают, промывают водой (40-50 мл), высушивают в сушильном шкафу при температуре 60°C, получая продукт 8 (4,64 г, выход 95%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ 8,90 (с, 1H), 8,19 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=7,3, 5,2$ Гц, 1H), 3,33 (м, 4H), 1,72 (с, 9H);

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 125 МГц): δ 180,16, 167,44, 166,97, 158,07, 149,76, 146,61, 135,39, 133,09, 130,36, 128,81, 125,48, 118,44, 58,19, 51,12, 44,56, 41,24, 28,91.

(S)-2'-Оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоновая кислота (9)

25



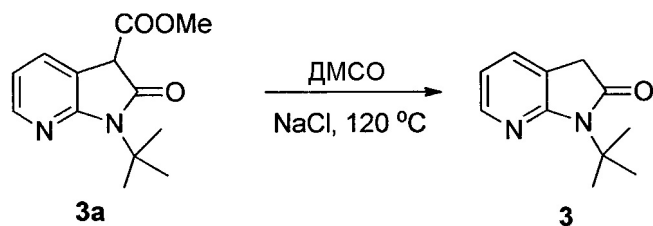
К продукту 8 (4 г, 97 %масс.) вводят 37%-ную HCl (40-44 мл). Суспензию нагревают при температуре 94°C в течение 48 часов, охлаждают до комнатной температуры. Растворитель частично удаляют при пониженном давлении до объема примерно вдвое меньше (~4 мл остаточной воды). Остаток разбавляют водой (20 мл), затем доводят значение pH до 2,6 с помощью NaOH (3,5 н раствор, 4,5 мл). Густую суспензию выдерживают в течение 1-2 часов, отфильтровывают, промывают водой (2 раза по 8 мл), затем смесью вода/ацетон (1:1, 8 мл). Влажный осадок на фильтре высушивают, получая соединение 9 (3,1 г, 98% масс., выход 94%) в виде кристаллического вещества.

40 ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ 13,31 (уш., 1H), 11,14 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,11 (м, 2H), 7,49 (дд, $J=7,3, 1,3$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J=7,3, 5,3$ Гц, 1H), 3,36 (м, 4H);

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 125 МГц): δ 181,06, 167,36, 166,95, 156,80, 149,79, 147,32, 135,37, 133,19, 130,73, 128,88, 125,50, 118,46, 51,78, 44,12, 40,70.

1-(трет-Бутил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он (3)

45



Смесь соединения **3a** (10,0 г, 40,3 ммоль), NaCl (2,9 г, 1,25 экв.) и воды (2 мл) в ДМСО (50 мл) нагревают при температуре 120°C в течение 30 минут. Смесь охлаждают до температуры 30°C, затем добавляют МТВЕ (200 мл) и воду (50 мл). Органический слой

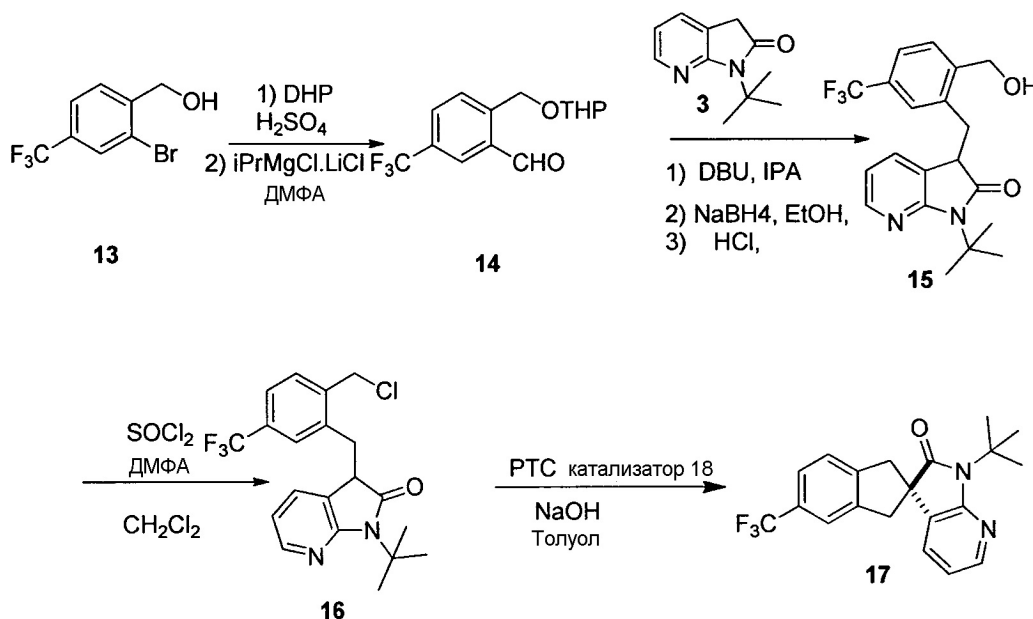
отделяют и водный слой экстрагируют другим количеством МТВЕ (50 мл). Объединенный органический слой три раза промывают водой (50 мл). Растворитель удаляют в вакууме и полученное твердое вещество высушивают в вакуумном сушильном шкафу при температуре 30°C, получая продукт **3** (7,0 г, выход 92%) в виде твердого

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,15 (дд, J=5,2, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=7,2, 5,2 Гц, 1H), 3,45 (с, 2H), 1,78 (с, 9H).

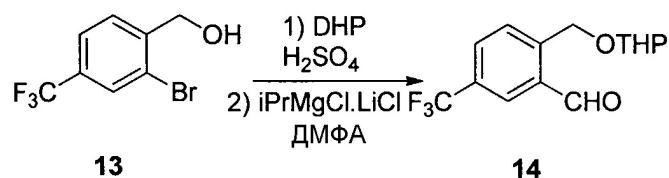
¹³C-ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ 174,99, 160,06, 145,82, 130,80, 119,51, 117,15, 58,53, 35,98, 28,80.

ПРИМЕР 2

Схема



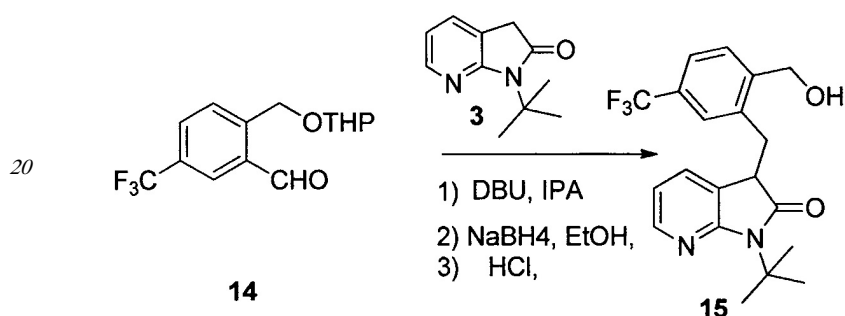
2-(((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-5-(трифторметил)бензальдегид (**14**)



К раствору соединения **13** (5,0 г, 15,7 ммоль) в 2-МетГФ (12 мл) добавляют 3,4-

дигидро-2Н-пиран (2 мл, 20,4 ммоль) и концентрированную серную кислоту (0,06 мл), при комнатной температуре. Раствор перемешивают в течение 10 минут и затем охлаждают до температуры -3°C. Медленно добавляют раствор
 5 изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (21 мл, 1,3 М, 26,7 ммоль) при температуре от -3°C до 3°C. Полученный раствор перемешивают при температуре -3°C в течение 3 часов, пока ВЭЖХ не покажет конверсию более, чем 97%. Добавляют ДМФА (4 мл) в течение 15 минут при температуре ниже, чем 5°C. Полученный раствор перемешивают еще в течение одного часа при этой же температуре. Реакционную смесь гасят путем добавления МТВЕ (40 мл), 15%-ного водного раствора лимонной кислоты (20 мл) и
 10 воды (12 мл). Органический слой отделяют и дважды промывают 5%-ным водным раствором NaCl (40 мл). Раствор концентрируют в вакууме при температуре 50°C, получая 4,65 г продукта 14 в виде масла (97% масс., выход 98%). Сырой продукт используют непосредственно на следующей стадии, без дальнейшей очистки.

1-(трет-Бутил)-3-(2-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]
 15 пиридин-2(3Н)-он (15)

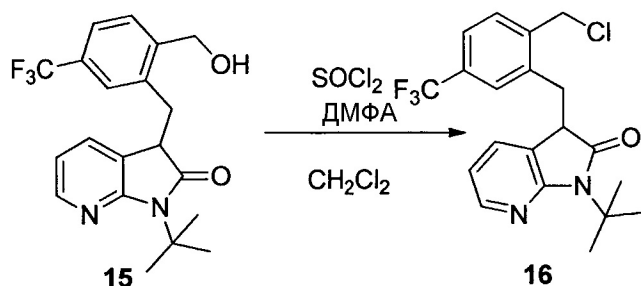


25 В круглодонную колбу вводят продукт 14 (4,50 г, 15,6 ммоль), продукт 3 (2,50 г, 17,2 ммоль, 1,1 экв.) и IPA (25 мл). Эту суспензию выдерживают до полного растворения. Суспензию охлаждают на бане со льдом, затем вводят DBU (0,12 мл, 0,8 ммоль), потом выдерживают полчаса при температуре ниже, чем 5°C, и 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазируют в вакууме и продувают азотом, затем
 30 вводят NaBH₄ (0,80 г, 21,8 ммоль). Реакционную смесь выдерживают в течение 2 часов. После завершения восстановления, добавляют 6 н HCl (10 мл) и воду (16 мл) и смесь нагревают при температуре 70°C в течение 1-2 часов, пока не завершится снятие защиты с ТНР. Полученную реакционную смесь концентрируют, потом вводят дихлорметан (60 мл) и воду (27 мл). Значение pH Реакционной смеси доводят до ~10 с помощью водного раствора NaOH и органический слой отделяют. Водный слой после этого дважды экстрагируют дихлорметаном (50 мл). Объединенный органический слой концентрируют в вакууме и очищают на колонке с силикагелем (0-30% AcOEt/гексан), получая желательный продукт 15 в виде твердого вещества (4,07 г, выход 78%).

40 ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 8,21 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,19 (ом, 2H), 6,90 (дд, J=7,3, 5,3 Гц, 1H), 4,78 (Абкв., J=12,9 Гц, 2H), 3,71 (м, 1H), 3,45 (дд, J=14,2, 4,4 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=14,2, 4,4 Гц, 1H), 2,77 (уш., 1H), 1,67 (с, 9H);

45 ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ 176,6, 159,1, 146,3, 140,1, 137,4, 131,13, 131,10, 130,7 (кв., J=33,8 Гц), 127,3, 124,3, 123,5 (кв., J=272 Гц), 122,5, 117,1, 58,7, 45,7, 43,0, 33,0, 28,7.

1-(трет-Бутил)-3-(2-(хлорметил)-5-(трифторметил)бензил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(3Н)-он (16)

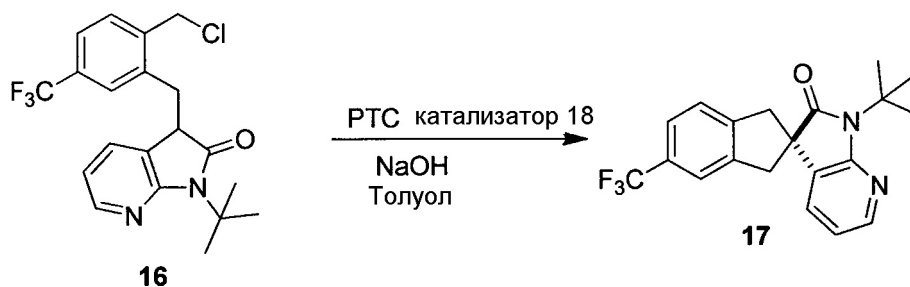


К раствору продукта 15 (3,5 г, 10,4 ммоль) в дихлорметане (20 мл) вводят ДМФА (0,04 мл, 0,5 ммоль). Этот раствор охлаждают на бане со льдом. Затем добавляют тионилхлорид (0,85 мл, 11,5 ммоль), при температуре 5°C, и полученную реакционную смесь выдерживают в течение 3 часов при этой температуре. Как только реакция завершена, добавляют 5%-ный водный раствор NaCl (16,5 мл). Органический слой отделяют и промывают 5%-ным водным раствором NaCl (16,5 мл). Растворитель удаляют при использовании ротационного испарителя и сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% AcOEt/гексан), получая желательное соединение 16 в виде масла (3,05 г, выход 74%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 8,20 (дд, J=5,1, 1,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,12 (дд, J=6,3, 2,7 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=7,3, 5,1 Гц, 1H), 4,77 (ABкв., J=12,9 Гц, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,46 (дд, J=14,2, 4,4, 1H), 3,18 (дд, J=14,2, 8,7 Гц, 1H), 1,67 (с, 9H);

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 125 МГц): δ 177,6, 159,1, 146,5, 143,3, 136,6, 131,0, 129,7 (м, 2C), 124,0, 123,0, 123,9 (кв., J=271 Гц), 117,4, 126,6, 62,4, 58,8, 46,1, 32,9, 28,6.

1'-(трет-Бутил)-5-(трифторметил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,3'-пирроло[2,3-b]пиридин]-2'(1'H)-он (17)



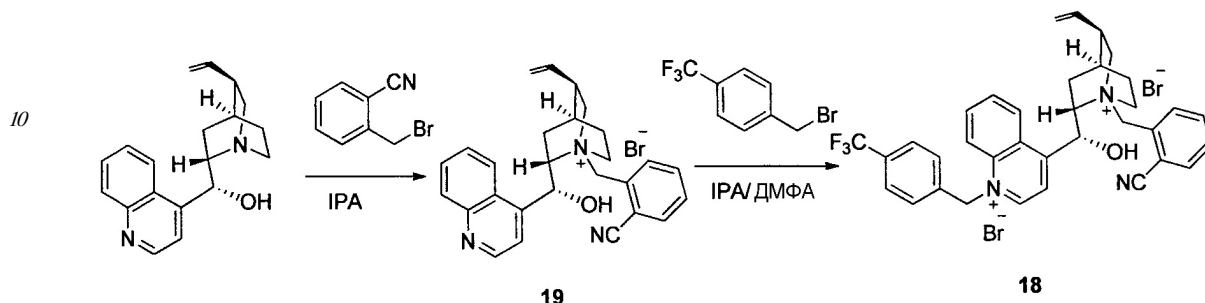
Раствор продукта 16 (50 мг, 0,126 ммоль) в толуоле (2 мл) охлаждают до температуры -1°C, дегазируют посредством вакуума и продувают азотом. К этому раствору добавляют предварительно охлажденный (от -2°C до 0°C) водный раствор NaOH (1 н, 1 мл), затем вводят катализатор 18. Полученную реакционную смесь выдерживают при температуре от -1°C до 1°C в течение нескольких часов, пока не завершится конверсия. Органический слой очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% AcOEt/гексан), получая желательное соединение 17 в виде масла (42 мг, 92% IU, 85% ee, не определено: R- или S-конфигурация).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,17 (дд, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 3,64 (д, J=15,9 Гц, 2H), 3,09 (д, J=16,1 Гц, 2H), 1,83 (с, 9H);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц): δ 179,6, 157,6, 146,3, 145,3, 141,9, 129,8, 129,6 (кв., $J=32$ Гц), 127,6, 124,8, 124,5, (кв., $J=271$ Гц), 121,4, 117,6, 58,7, 53,8, 43,8, 43,7, 28,9.

(1S,2S,4S,5R)-1-(2-Цианобензил)-2-((R)-гидрокси(хинолин-4-ил)метил)-5-винилхинуклидин-1-ийбромид (19) и

(1S,2S,4S,5R)-1-(2-цианобензил)-2-((R)-гидрокси(1-(4-(трифторметил)бензил)хинолин-1-ий-4-ил)метил)-5-винилхинуклидин-1-ийбромид (18)



Получение продукта 19

Суспензию цинхонидина (5,0 г, 16,98 ммоль) и 2-цианобензилбромида (4,0 г, 20,38 ммоль) в 50 мл IPA дегазируют посредством вакуума и продувают азотом, затем нагревают при температуре 67°C , пока не завершится конверсия (4-5 часов). Суспензию охлаждают и ~40 мл растворителя удаляют при пониженном давлении. Этот концентрированный раствор добавляют к AcOEt (160 мл) в течение 5-10 минут, при перемешивании. Полученную суспензию выдерживают 1-2 часа при температуре 22°C , отфильтровывают, промывают смесью IPA/гексан (1:1, 50 мл) и высушивают в вакууме, получая продукт 19 в виде твердого вещества (7,43 г, 89% IY).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц): δ 9,00 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,97 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,76 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,72 (м, 1H), 5,33 (кв., $J=13,1$ Гц, 2H), 5,21 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,47 (уш., 1H), 4,07 (т, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,94 (дт, $J=12,0$, 3,6 Гц, 1H), 3,44 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,30 (дт, $J=11,5$, 4,1 Гц, 1H), 2,68 (кв., 1H), 2,13 (м, 2H), 2,02 (с, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,22 (м, 1H);

^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 125 МГц): δ 150,1, 147,6, 145,0, 138,0, 135,7, 134,3, 133,6, 131,1, 130,8, 129,8, 129,4, 127,1, 124,2, 123,6, 120,0, 117,8, 116,4, 115,7, 67,7, 64,7, 60,4, 59,3, 51,2, 37,0, 25,5, 24,3, 21,1.

Получение продукта 18

Суспензию продукта 19 (0,15 г, 0,306 ммоль) и 2-нитробензилбромида (0,104 г, 0,61 ммоль) в IPA (0,075 мл) и ДМФА (0,53 мл), дегазируют посредством вакуума и продувают азотом, затем нагревают при температуре 70°C , пока не завершится конверсия (4-5 часов). Суспензию охлаждают и добавляют к AcOEt (6 мл), в течение 5-10 минут. Полученную суспензию выдерживают 1-2 часа при температуре 22°C , отфильтровывают, промывают с помощью AcOEt (2 раза по 5 мл) и высушивают в вакууме, получая продукт 18 в виде твердого вещества (0,19 г, 94% IY).

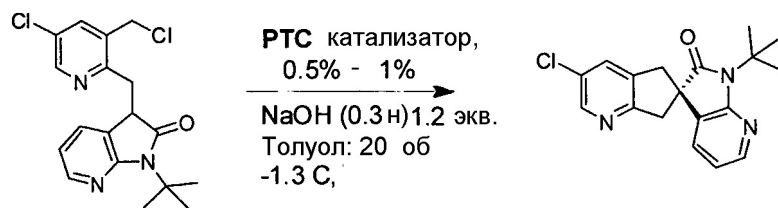
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц): δ 9,82 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,30 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,13 (м, 3H), 8,0 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,82 (м, 3H), 7,63 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,50 (м, 2H), 6,5 (м, 2H), 5,70 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,21 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 2,70 (уш., 1H), 2,10 (м, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,48 (м, 1H);

^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6 , 125 МГц): δ 158,4, 149,8, 138,3, 138,0, 137,2, 135,8, 135,6, 134,3, 133,7, 131,2, 130,6, 130,5, 129,2, (кв., $J=32,0$ Гц), 128,3 (2С), 126,7, 126,2, 125,99, 125,96, 123,9 (кв., $J=272,5$ Гц), 122,8, 121,6, 119,8, 117,8, 116,7, 115,7, 67,3, 65,4, 60,4, 59,7, 59,4, 51,3, 37,0, 30,9, 25,5, 24,9, 22,0.

Результаты

Как представлено в таблице 1, бисчетвертичный катализатор является намного более активным и эффективным, как показало сравнение с моночетвертичным катализатором, в случае реакции спироциклизации. Для этого эксперимента использовали бис-

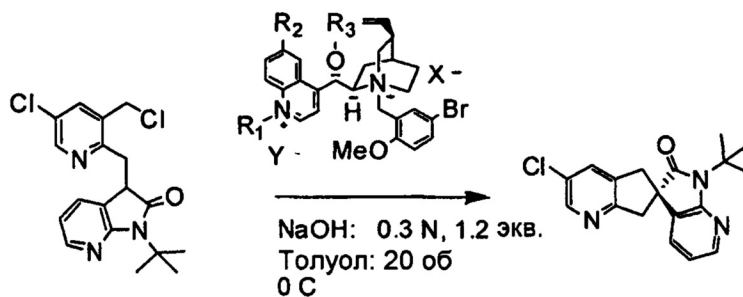
Таблица 1



PTC-Катализаторы	Загрузка	ЕЕ	Конверсия	Выход
	3%	58%	80%	ND
	0,3%	92%	100%	98% AY
	0,3%	94,4%	100%	100%

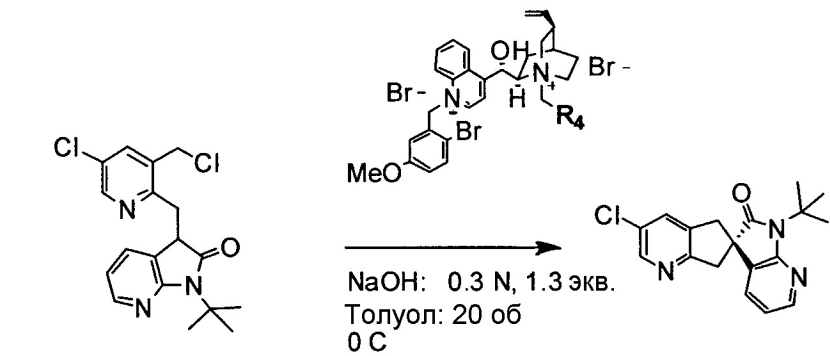
В таблицах 2 и 3 представлено SAR-исследование бисчетвертичных межфазных (PTC) катализаторов для спироциклизации. Как бисчетвертичные хинидиновые, так и бисчетвертичные цинхониновые катализаторы являются очень эффективными (колонки 2-5). Бисхинидиновый катализатор является относительно лучшим, чем бисцинхониновый катализатор (колонки 2 и 3). 2-Бром-5-метоксибензильная группа является оптимальной группой для этой реакции.

Таблица 2



Пункт	R1	R2	R3	X	Y	%ee
1	Нет замещения	H	H	Br	Отсутствует	8%ee
2		OMe	H	Br	Br	94.4%ee
3		H	H	Br	Br	90%ee
4		H	H	I	I	89.7%ee
5		H	H	Br	I	89.4%ee
6		H	H	Br	Br	84.8%ee
7	Me	H	H	Br	I	80%ee
8	Нет замещения	H		Br	Отсутствует	67%ee
9		H		Br	Br	27%ee

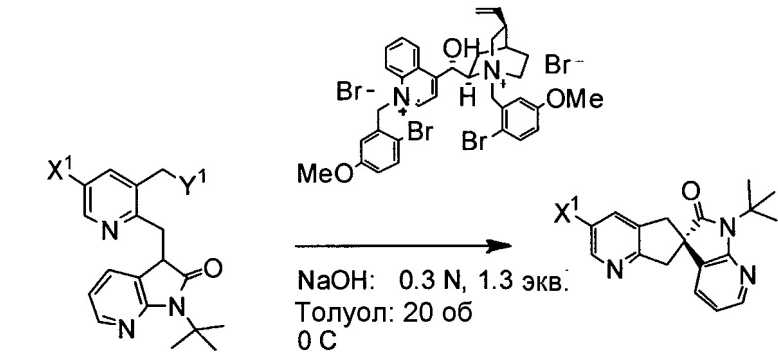
Таблица 3



R4	EE	Конверсия
Бензил	66,3%ee	93%
Аллил	69,7%ee	100%
2-Br-5-МеО-бензил	92%ee	100%

В таблице 4 представлено исследование различных функциональных групп.

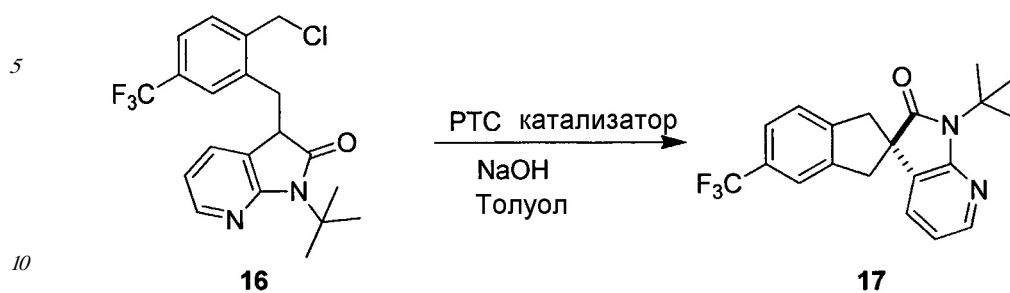
Таблица 4



Пункт	X ¹	Y ¹	%ee
1	Cl	Cl	92
2	Br	Cl	92
3	CO ₂ Me	Cl	92
4	Br	Tos	51
5	Br	Br	70

В таблице 5 представлено исследование различных циклических систем; бискватернизованный межфазный катализатор (РТС) является более активным катализатором, чем монокватернизованный межфазный катализатор.

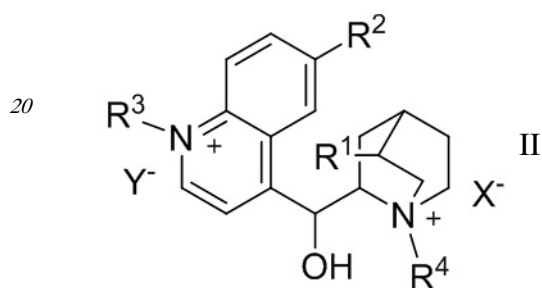
Таблица 5



PTC 19: 3%ee	Абсолютная конфигурация (R или S) не определена.
PTC 18: 85%ee	

(57) Формула изобретения

1. Бисчетвертичная соль алкалоида, имеющая химическую структуру формулы II:



25 где:

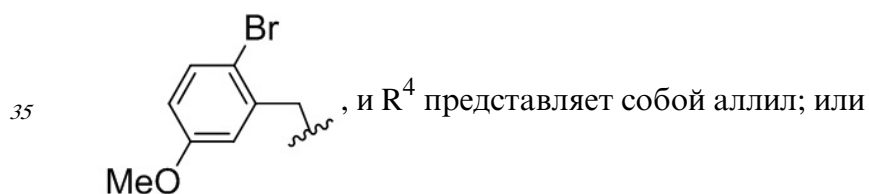
R^1 представляет собой этил или винил,

R^2 представляет собой водород или метокси,

R^3 и R^4 определены следующим образом:

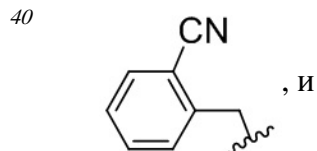
(I)

R^3 представляет собой:

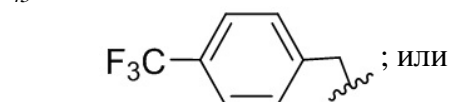


(II)

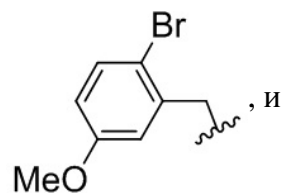
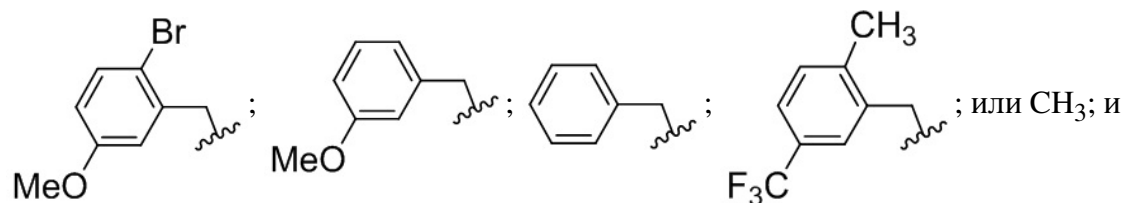
R^4 представляет собой:



R^3 представляет собой:

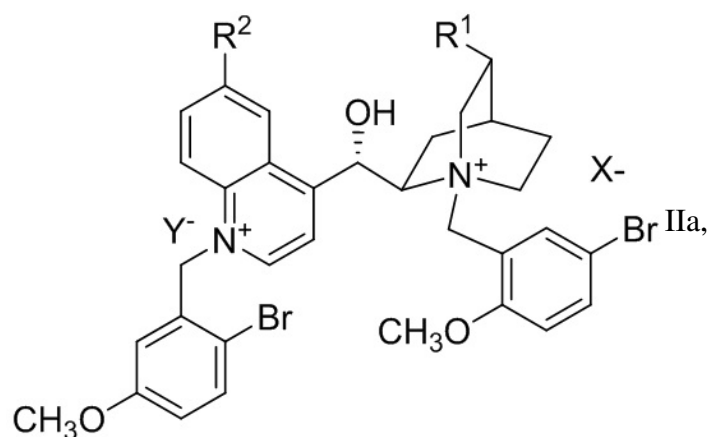


(II)

 R^4 представляет собой: R^3 представляет собой:

X и Y независимо представляют собой анионы галогенида.

2. Бисчетвертичная соль алкалоида по п.1, имеющая структуру формулы IIa:

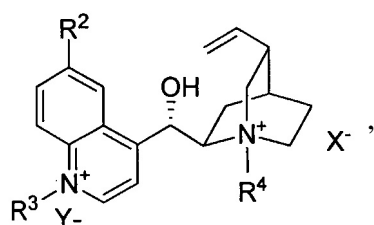


30 где R^1 представляет собой винил или этил, R^2 представляет собой -H или MeO-, и X и Y независимо представляют собой галогенид.

3. Бисчетвертичная соль алкалоида по п.2, где R^1 представляет собой винил, и R^2 представляет собой метокси.

4. Бисчетвертичная соль алкалоида по п.3, где X и Y независимо представляют собой Br или I.

5. Бисчетвертичная соль алкалоида, имеющая структуру:



где:

R^2	R^3	R^4	X^-	Y^-	
-------	-------	-------	-------	-------	--

5

10

15

20

25

30

35

OMe			Br	Br;
H			Br	Br;
H			I	I;
H			Br	I;
H			Br	Br;
H	Me		Br	I, или
H		аллил	Br	Br;

6. Бисчетвертичная соль алкалоида формулы

40

45

