

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ИМ. А.Н. НЕСМЕЯНОВА

На правах рукописи



003450783

ЧУСОВ ДЕНИС АЛЕКСАНДРОВИЧ

СИНТЕЗ НОВЫХ БИЯДЕРНЫХ ХИРАЛЬНЫХ
КАТАЛИЗАТОРОВ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В
АСИММЕТРИЧЕСКОМ ОБРАЗОВАНИИ СВЯЗИ УГЛЕРОД-
УГЛЕРОД

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

30 ОКТ 2008

Москва – 2008

Работа выполнена в лаборатории Асимметрического катализа
Учреждения Российской академии наук Институте элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Белокозь Юрий Николаевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Устынюк Николай Александрович

доктор химических наук, профессор
Гришина Галина Васильевна

Ведущая организация: Учреждение Российской Академии наук
Институт Органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита диссертации состоится «12» ноября 2008 г. в 12 часов на заседании
диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению ученой степени
кандидата химических наук в Учреждении Российской академии наук
Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по
адресу: 119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова д. 28

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан «9» октября 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.250.01
кандидат химических наук



Ларина Т.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одним из важных современных направлений развития органического синтеза является разработка катализаторов асимметрического образования связей C-C и C-N. Среди таких катализаторов важное место занимают хиральные кислоты Льюиса. Практически все синтетические хиральные кислоты Льюиса, используемые для стереонаправленного образования связей C-C, C-N, C-O, создавались как моноядерные, то есть содержали только один атом металла. В отличие от этого, природа предпочитает использовать в активном центре ферментов два или даже более атомов металла, расположенных на фиксированном расстоянии друг от друга. Использование в катализе одновременно двух центров Льюисовой кислотности может позволить активировать сразу и субстрат, и реагент, расположив их при этом на расстоянии оптимальном для их взаимодействия. Такой способ активации может привести к повышению не только эффективности, но и энантиоселективности процесса, поскольку атака активированного на катализаторе реагента будет происходить только с одной из сторон активированного на этом же катализаторе субстрата. Именно созданию и исследованию хиральных биядерных систем и посвящено данное диссертационное исследование.

Цели и задачи работы. Целью настоящего диссертационного исследования являлось создание нового типа биядерных катализаторов, сравнение активности и стереодифференцирующей способности новых биядерных систем с их моноядерными аналогами. Тестирование новых каталитических систем на примере важных для фарминдустрии реакций, таких как реакция асимметрического циансилилирования альдегидов, реакция асимметрического аллилирования альдегидов и реакция асимметрического раскрытия мезо-эпоксидов триметилсилилцианидом.

Научная новизна и практическая ценность полученных результатов. Данная работа имеет как фундаментальную, так и практическую значимость.

В результате исследований были получен и исследован ряд новых хиральных биядерных катализаторов и их моноядерных аналогов для раскрытия эпоксидов, аллилирования альдегидов и образования циангидринов. Показано, что биядерные катализаторы обладают большей активностью и стереодифференцирующей способностью по сравнению с моноядерными аналогами во всех изученных процессах. Установлено, что новые биядерные каталитические системы настолько сильно активируют реагенты, что лимитирующей стадией реакции становится уже не асимметрическое образование связи между субстратом и реагентом, а уход образовавшегося промежуточного продукта из координационной сферы иона металла в катализаторе. Разработаны методы эффективного асимметрического получения хиральных соединений (α -цианоспиртов, β -цианоспиртов, β -аминоспиртов, арилаллиловых спиртов), причем в ряде случаев эти реакции являются ключевыми для получения некоторых лекарственных субстанций. Впервые обнаружена дихотомия реакции стереоселективного раскрытия эпоксидов цианид ионом. Для 8-гидрокси-4-циклооктен-1-карбонитрила и 2-гидроксициклогексанкарбонитрила достигнута самая высокая энантиоселективность среди имеющихся в литературе данных.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на XXV польско-германском коллоквиуме по металлоорганической химии (Ястербия Гура, Польша, 2007 г.), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, Россия, 2007 г.), XVI международном симпозиуме по гомогенному катализу (Флоренция, Италия, 2008 г.).

Основное содержание диссертации изложено в 3 статьях, опубликованных в ведущих международных и отечественных научных изданиях, а также в 3 тезисах докладов конференций.

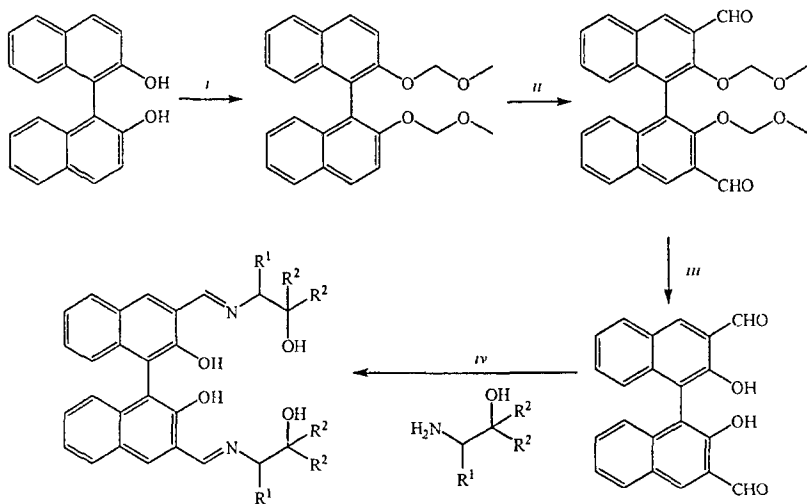
Связь работы с научными программами. Работа проводилась в лаборатории асимметрического катализа ИНЭОС РАН при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект 05-03-32243а) и фонда ИНТАС (05-1000008-7822).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и библиографии. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, содержит 43 таблицы, 25 схем и 92 рисунка. Список литературы включает 146 наименований.

Исследования методом ЯМР выполнены д.х.н. А.С. Перегудовым, к.х.н. Т.В. Стрелковой, к.х.н. И.А. Годовиковым, методом РСА д.х.н. К.А. Лысенко, методом ИК-спектроскопии к.х.н. М.Г. Езерницкой, энантиомерный анализ выполнен к.х.н. М.М. Ильным, к.х.н. М.М. Ильным-младшим, к.х.н. Н.С. Иконниковым, элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН. Автор считает своим долгом выразить перечисленным коллегам свою признательность.

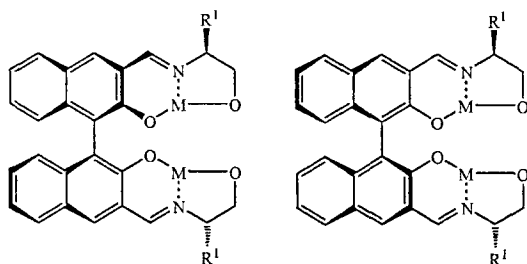
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

В качестве модельных лигандов для получения биядерных катализаторов были синтезированы ранее не описанные гекса- и октадентатные основания Шиффа на основе бинафтола и (*S*)- β -аминоспиртов (Схема 1). В качестве исходного бинафтола были использованы все три возможные вариации (*R*)-бинафтол, (*S*)-бинафтол и гас-бинафтол. В дальнейшем из этих лигандов взаимодействием с изопропилатом титана, изопропилатом алюминия или диэтилцинком получали биядерные катализаторы, самые активные представлены на рисунке 1.



i 1 NaH/DMFA 2. MOMCl, *ii* 1 BuLi/Et₂O 2. DMFA; *iii* HCl/ТГФ; *iv* бензол, этанол, Δ
 R¹ = H, Me, 'Pr, 'Bu, 'Bu, 'Bu, (S)-CH(Ph)OH; R² = H, Ph

Схема 1. Синтез лигандов для получения биядерных катализаторов



M = Ti(O'Pr)₂; R¹ = 'Pr – 1

M = Ti(O'Pr)₂; R¹ = 'Pr – 2

M = Al(O'Pr); R¹ = 'Pr – 3

M = Al(O'Pr); R¹ = 'Pr – 4

M = Zn; R¹ = 'Pr – 5

M = Zn; R¹ = 'Pr – 6

Рис. 1. Структуры биядерных катализаторов

Моноядерные аналоги были получены согласно схеме 2.

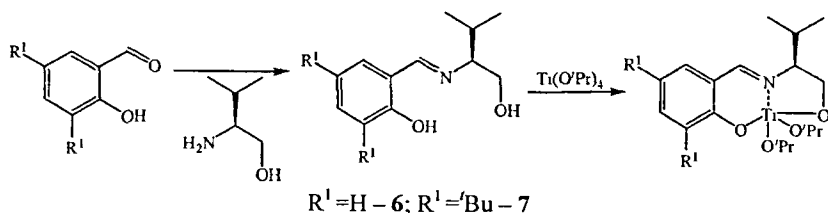


Схема 2. Синтез моноядерных катализаторов

Все хиральные биядерные катализаторы были исследованы в реакции асимметрического присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду (Схема 3).

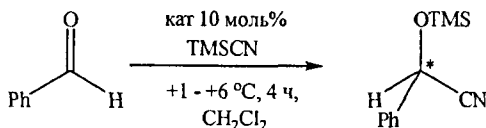


Схема 3. Реакция асимметрического присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду

Из 13 биядерных катализаторов лучше всего проявил себя титановый комплекс на основе (*R*)-бинафтола и (*S*)-валинола **1**. После получения этих результатов мы использовали в качестве аминокислотного фрагмента (*S*)-валинол как для биядерных, так и для моноядерных катализаторов. Соответствующие катализаторы (**1**, **2**, **6**, **7**) были протестированы в модельной реакции триметилсилилцианирования бензальдегида. Первые эксперименты показали, что наибольшую активность и стереодифференцирующую способность в реакции циансиллирования бензальдегида проявляют биядерные катализаторы (Таблица 1).

Таблица 1. Реакция асимметрического циансиллирования бензальдегида при использовании различных катализаторов в хлористом метиле при температуре +1 - +6 °C за 4 часа

Катализатор			
1 (10 моль%)	2 (10 моль%)	6 (20 моль%)	7 (20 моль%)
Химический выход			
99%	>99%	95%	95%
е _c (конфигурация продукта)			
86 (<i>R</i>)	28 (<i>S</i>)	46 (<i>S</i>)	20 (<i>R</i>)

Сравнение скорости реакции циансилилирования при использовании биядерного катализатора **1** с соответствующим моноядерным **6** показывает, что биядерный катализатор значительно превосходит моноядерный по активности (Рис.2). Уже за 10 минут катализатор **1** позволяет получить практически количественный выход продукта. Если сравнивать время полупревращения, то оказывается, что биядерный катализатор превосходит моноядерный по активности в десять раз.

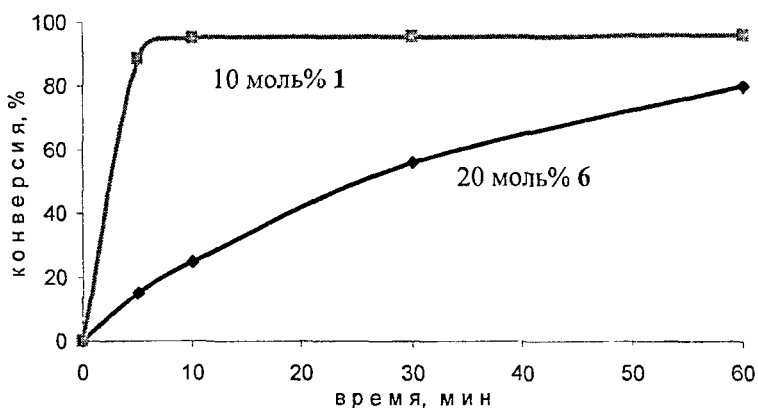


Рис.2. Измерение скорости реакции асимметрического присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду при катализе 10 моль% биядерного катализатора **1** и 20 моль% моноядерного катализатора **6**

Также была изучена зависимость энантиомерной чистоты продукта от времени реакции при катализе биядерным и моноядерным комплексами (Рис.3).

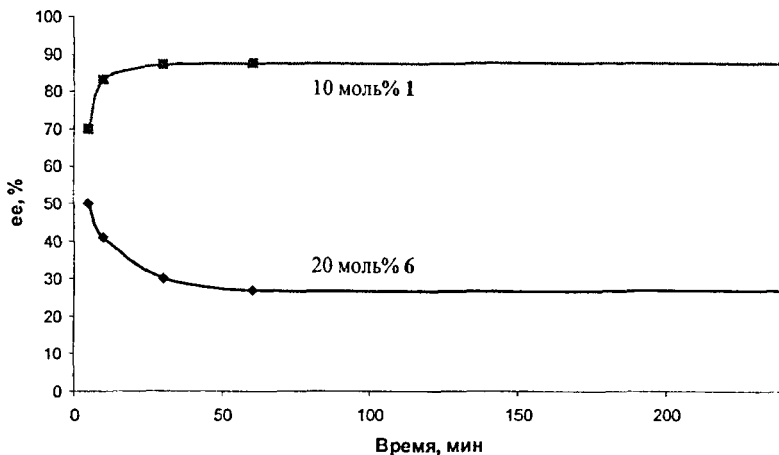


Рис.3. Энантиомерная чистота продуктов реакции асимметрического присоединения триметилсилиланида к бензальдегиду при катализе 10 моль% биядерного катализатора **1** и 20 моль% моноядерного катализатора **6**

Оказалось, что стереодифференцирующая способность моноядерного катализатора падает со временем. В случае же биядерного катализатора на начальном этапе наблюдается небольшой рост энантиоселективности, а затем энантиомерная чистота продукта остается неизменной. Очевидно, что биядерный комплекс принципиально отличается от моноядерного. Кроме того, из данных, приведенных на рисунке 3, можно сделать вывод о том, что катализатор меняется по ходу реакции, то есть комплекс **1** можно рассматривать как прекатализатор. Изучение структуры прекатализатора было проведено методами ЯМР спектроскопии и ультрацентрифугирования, в результате чего ему была приписана структура **8** (Рис.4). Можно полагать, что в начале каталитического цикла работает тетраядерный комплекс, превращаясь по ходу реакции в биядерный, который затем и ведет процесс. С этим фактом и связан рост энантиомерной чистоты продукта со временем на начальном этапе (Рис.3).

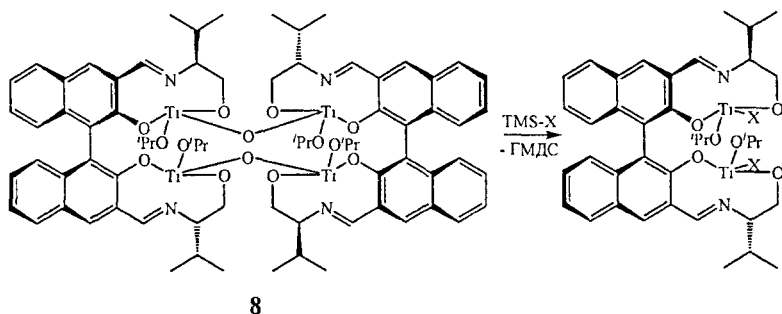


Рис.4. Превращения тетраядерного прекатализатора в биядерный катализатор в результате реакции

На следующем этапе исследования была изучена зависимость энантиомерного избытка продукта реакции от количества растворителя (Рис.5). Выяснилось, что если реакцию проводить без растворителя, то самую большую энантиоселективность показывает мооядерная система на основе салицилового альдегида. Это можно объяснить тем, что в этом случае в ней достигается максимальная концентрация биядерных ассоциатов – хиральных эффективных катализаторов. Низкую стереодифференцирующую способность биядерной системы можно объяснить образованием в ней олигомерных частиц, в которых атомы титана по-разному расположены и теряют большую часть своей стереодифференцирующей способности. Однако, при разбавлении реакционной смеси наблюдается резкий рост энантиомерного избытка продукта реакции при катализе биядерным комплексом. После чего энантиомерный избыток продукта не меняется с разбавлением. В случае же использования мооядерных катализаторов на основе тридентатных лигандов наблюдается полная потеря энантиодифференцирующей способности катализатора с разбавлением реакционной смеси. Это подтверждает гипотезу о том, что с разбавлением происходит превращение димерных ассоциатов на основе мооядерных комплексов в неактивные мооядерные частицы.

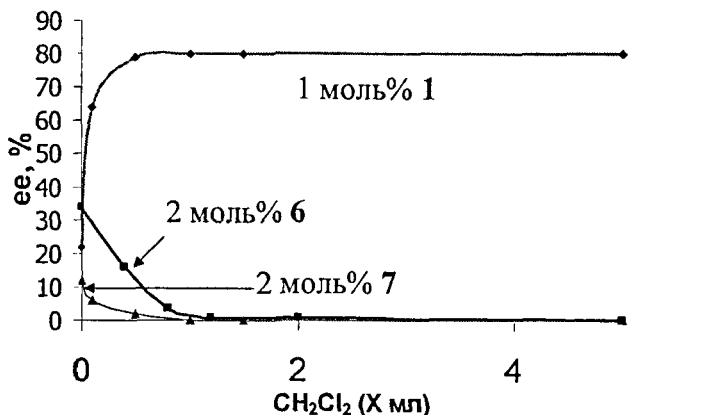


Рис.5. Зависимость энантиомерной чистоты продукта в реакции присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду от разбавления реакционной смеси в хлористом метиле при +1 - +6 °С для катализаторов 1, 6, 7

Подтверждением того, что именно биядерный комплекс является истинным катализатором процесса, служит изменение энантиомерного избытка продукта с изменением соотношения лиганда 9 и изопрропилата титана (Таблица 2).

Таблица 2. Влияние соотношения между лигандом 9 и изопрропилатом титана на энантиомерную чистоту продукта в реакции присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду

<p>9</p>	Ti(O ⁱ Pr) ₄ /9	0.8	1	1.2	2	2.5
	ee %	24	15	49	86	75

Оказалось, что даже при отклонении от соотношения титан-лиганд 2 к 1 наблюдается резкое снижение стереодифференцирующей способности катализатора, то есть лучшая энантиоселективность наблюдается именно для биядерного катализатора.

В результате было найдено, что новая биядерная система может приводить за 10 минут к количественному образованию циангидринов с энантиомерным избытком 86%. Эта реакция имеет практическое применение, так как циангидрины являются ключевыми промежуточными продуктами в получении целого ряда лекарственных субстанций.

Другой реакцией, в которой были протестированы новые биядерные катализаторы, стала реакция асимметрического аллилирования альдегидов. На примере модельной реакции *n*-нитробензальдегида с трибутилаллилловом при использовании катализатора **10** (Рис. 6) были подобраны условия реакции (Таблица 3).

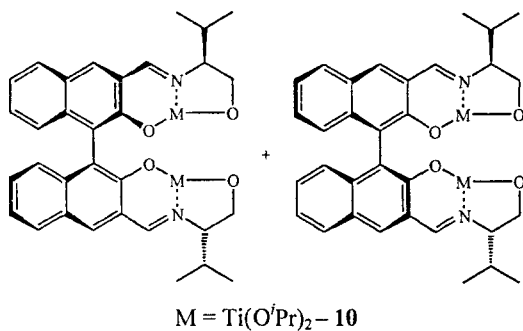
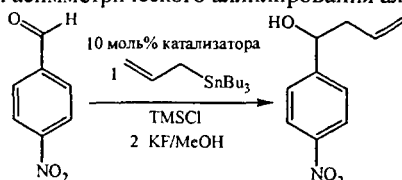


Рис. 6. Структура биядерного катализатора, полученного из производного рацемического бинафтола, (*S*)-валинола и изопропилата титана(IV)

Таблица 3. Реакция асимметрического алилирования альдегидов



№	Катализатор	TMSCl ^a , экв.	Время, ч	Выход, %	е.е, %
1	10	0	24	47	8 (S)
2	-	0	24	45	0
3	-	2.1	24	22	0
4	10	2.1	2.5	79	50 (S)
5	10	0.8	24	53	50 (S)
6	10	1.0	24	61	38 (S)
7	10	1.5	4.5	78	63 (S)
8	10	3.0	1.5	87	63 (S)
9	10	5.0	1.5	88	65 (S)
10	10	10.0	1.5	82	55 (S)
11	2	5.0	1.0	94	74 (S)
12	7 ^b	5.0	18	91	11 (R)

а) Кол-во триметилсилилхлорида по отношению к альдегиду б) Было использовано 20 моль% катализатора 7

Первые опыты показали, что низкая энантиоселективность процесса при использовании катализатора 10 связана со сравнительно большой скоростью протекания холостой реакции (Таблица 3, №1-2). Более тщательное изучение данной реакции позволило установить, что добавление триметилсилилхлорида приводит к ингибированию холостой реакции (Таблица 3, №3) и ускорению реакции с хиральным катализатором (Таблица 3, №4). Увеличение количества триметилсилилхлорида приводит сначала к росту энантиомерного избытка продукта реакции, а затем к падению (Таблица 3, №4-10). После подбора оптимальных условий реакции (Таблица 3, №9) было проведено сравнение каталитической способности 10 моль%

биздерного катализатора **2** и 20 моль% моноядерного **7** в этих условиях. Оказалось, что моноядерный катализатор в 18 раз менее активный и позволяет получить продукт только с 11% энантиомерного избытка, в то время как биздерный - 74% энантиомерного избытка (Таблица 3, №11-12).

Была также изучена реакция асимметрического аллилирования альдегидов аллилтриметилсиланом, где наблюдалась аналогичная тенденция по влиянию триметилсилилхлорида как сокатализатора. В обоих случаях он ускорял стадию силилирования алколюлята, связанного с катализатором.

В результате исследований был предложен механизм, не противоречащий экспериментальным данным (Рис.7). Лимитирующей стадией процесса, по-видимому, является этап IV, на котором происходит уход промежуточного алколюлята из координационной сферы ионов металла катализатора под действием триметилсилилхлорида.

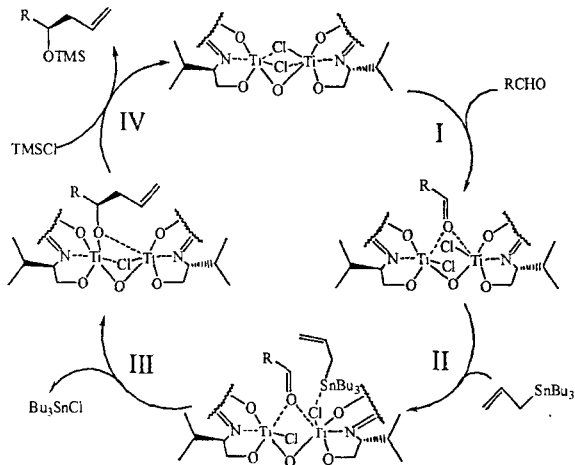


Рис.7. Предполагаемый каталитический цикл реакции аллилирования альдегидов трибутилаллилстананом

Новые биздерные катализаторы были протестированы также в реакции асимметрического раскрытия мезо-эпоксидов триметилсилилцианидом. В модельной реакции раскрытия циклогексеноксида оказалось, что биздерный комплекс позволяет получать

продукт с 89% ес, в то время как моноядерный аналог в данных условиях приводит к образованию рацемата (Схема 4).

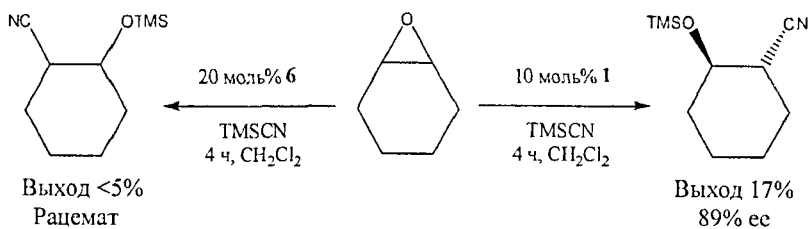


Схема 4. Реакция асимметрического раскрытия циклогексеноксида триметилсилилцианидом при катализе биядерным комплексом **1** и моноядерным **6**

Однако, даже биядерный катализатор **1** в этой реакции чрезвычайно малоактивен по сравнению с предыдущими реакциями. Зато биядерный катализатор приводил к образованию не только нитрила **11**, но и изонитрила **12** (Схема 5). Это был первый пример, в котором одновременно образовывался и нитрил, и изонитрил при катализе раскрытия эпоксидов жесткой кислотой Льюиса. До этого считалось, что жесткие кислоты Льюиса при раскрытии эпоксидов приводят к образованию исключительно нитрила **11**, а мягкие – изонитрила **12**.

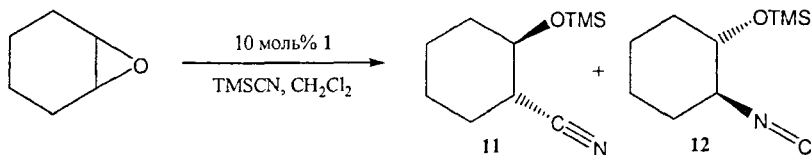
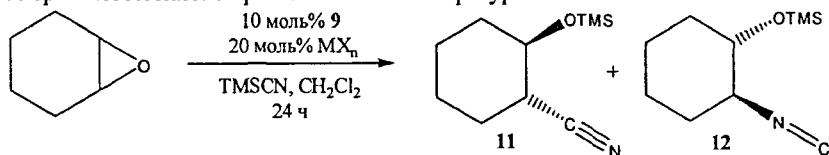


Схема 5. Получение нитрила **11** и изонитрила **12**

Для детального изучения этого явления были синтезированы новые биядерные катализаторы на основе жесткой кислоты Льюиса – соединения алюминия(III) **3** и более мягкой кислоты Льюиса – соединения цинка(II) **5** (Таблица 4). Оказалось, что биядерный катализатор на основе алюминия **3**

привел к образованию только нитрила, но в виде рацемического продукта (Таблица 4, №2). Биядерный комплекс на основе цинка **5** приводил к образованию только изонитрила, но тоже в виде рацемата (Таблица 4, №3). Причем биядерные системы и на основе алюминия, и на основе цинка работали значительно быстрее, чем система на основе титана.

Таблица 4. Реакция раскрытия циклогексеноксида триметилсилилцианидом с использованием биядерных катализаторов на основе Ti(IV), Al(III), Zn(II) в хлористом метиле при комнатной температуре



№	MX_n	Нитрил/изонитрил	ee 11 , %	ee 12 , %	Конверсия, %
1	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	93/7	89	86	50
2	$\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$	100/0	0	-	100
3	ZnEt_2	0/100	-	0	100

Можно предположить, что, как и в случае аллилирования, стадией, лимитирующей скорость реакции, является уход промежуточной частицы из координационной сферы металла. Если катализатор сначала обработать триметилсилилцианидом, то наблюдается резкое ускорение реакции на начальном этапе и образуется только нитрил (согласно результатам ЯМР мониторинга). В этом случае продукт образуется крайне быстро, но в виде несиллированной формы, связанной с катализатором (Рис.8). По ходу реакции исчезает координированный цианоалкоголят Ti(IV) и происходит накопление продукта реакции. Выделение полупродукта с катализатора обработкой триметилсиллилхлоридом показывает, что на данном этапе образуется только нитрил, причем с энантиомерным избытком >99%. То есть сначала образуется цианидный комплекс (Схема 6), после чего асимметрическое образование связи углерод-углерод проходит быстро, а

затем медленно происходит силилирование образовавшегося продукта (Рис.9).

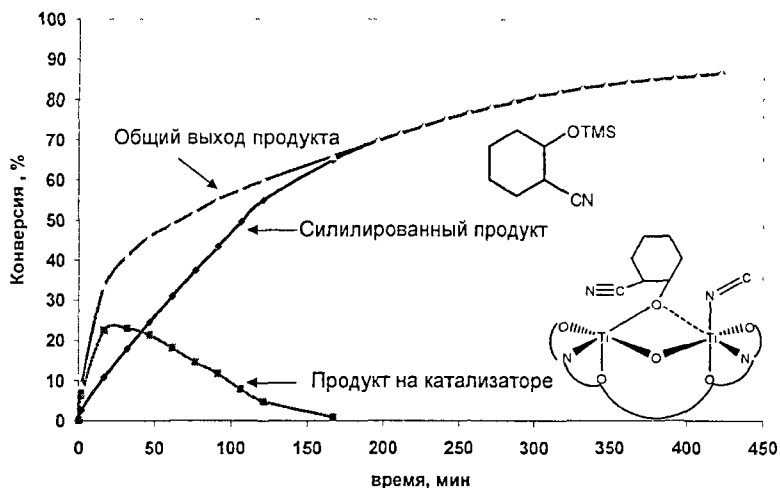


Рис.8. Образование продукта реакции раскрытия циклогексеноксида триметилсилилцианидом в случае предварительной обработки катализатора триметилсилилцианидом

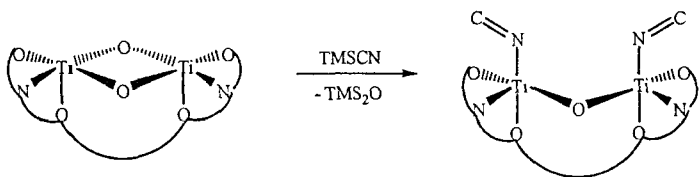


Схема 6. Процесс образование цианидного комплекса из прекатализатора

Механизм реакции представлен на рисунке 9. При изучении этого механизма необходимо рассматривать три варианта: скорость-лимитирующая стадия это этап I, II или III. На первом этапе происходит координация эпоксида на катализаторе, и если бы эта стадия была самой медленной, то порядок по эпоксиду должен быть не меньше, чем первый. Второй этап включает в себя внутримолекулярную атаку цианида по эпоксиду. В случае если эта стадия лимитирующая, то общий порядок реакции должен быть нулевым. На третьем этапе происходит атака

триметилсилилцианида, в результате чего происходит силилирование продукта, его уход из каталитического цикла и регенерация катализатора. Если же эта стадия самая медленная, то порядок по триметилсилилцианиду должен быть не меньше, чем первый.

В ходе работы было установлено, что реакция имеет нулевой порядок по эпоксиду и первый порядок по триметилсилилцианиду. Следовательно, лимитирующей стадией является уход уже энантимерно обогащенного промежуточного алкоолята из координационной сферы иона титана.

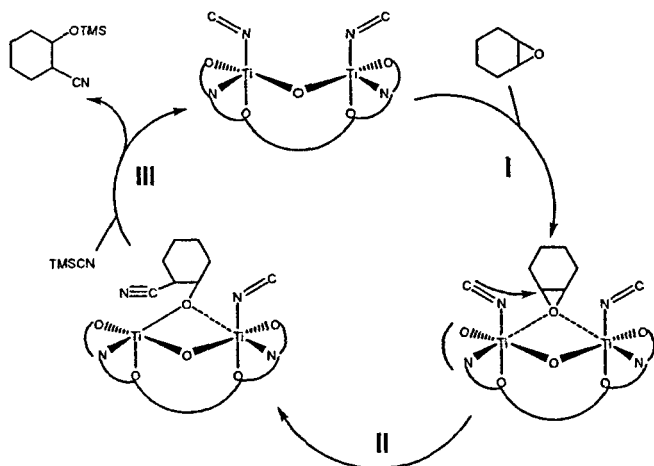


Рис.9. Предполагаемый каталитический цикл реакции раскрытия циклогексеноксида триметилсилилцианидом

Таким образом, чтобы увеличить скорость реакции необходимо увеличить активность триметилсилилцианида как силилирующего агента и использовать сокатализаторы процесса.

Самый логичный вариант – добавление спиртов, которые могут вытеснить продукт реакции из координационной сферы катализатора. Так оказалось, что добавление трет-бутанола в количестве 0.2-1.0 эквивалента по отношению к эпоксиду, приводит как к увеличению скорости реакции (Рис. 10), так и к увеличению энантимерного избытка продукта (Таблица 5, №1, 2-4). Однако, дальнейшее увеличение количеств трет-бутанола приводит к

катастрофическому падению скорости процесса и существенному снижению энантиоселективности (Таблица 5, №5-6). Кроме того, добавление любого количества спирта приводит к увеличению количества изонитрила (Таблица 5, №1, 2-6).

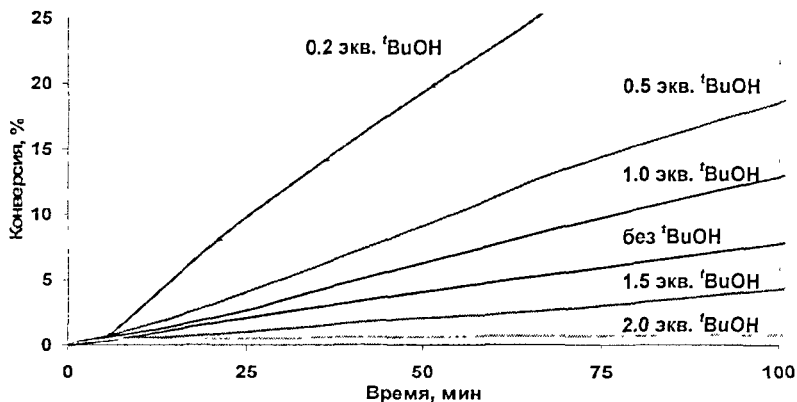


Рис. 10. Влияние различных количеств трет-бутанола на скорость реакции раскрытия циклогексеноксида триметилсилилцианидом

Таблица 5. Влияние трет-бутанола на энантиомерную чистоту продуктов и соотношение нитрил-изонитрил в реакции раскрытия циклогексеноксида триметилсилилцианидом

№	^t BuOH ^a	Нитрил/изонитрил	се 11 (12), %
1	-	93/7	89 (86)
2	0.2	83/17	92 (88)
3	0.5	80/20	93 (Н.о.)
4	1.0	82/18	93 (Н.о.)
5	1.5	81/19	87 (Н.о.)
6	2.0	Н.о. ^б	73 (Н.о.)

а) Количество трет-бутилового спирта в эквивалентах по отношению к циклогексеноксиду б) Н.о. – не определялось

Можно предположить, что трет-бутиловый спирт взаимодействует с триметилсилилцианидом с образованием синильной кислоты, которая и является либо активным сокатализатором, либо реальным реагентом. Для

проверки этой гипотезы мы использовали синильную кислоту как сокатализатор и оказалось, что синильная кислота убивает катализатор, снижая его активность на порядки, а энантиомерный избыток продукта понижает до 66%. Надо отметить, что синильная кислота всегда присутствует в реакции, так как образуется при взаимодействии триметилсилилцианида и воды, а в реакционной смеси не может не присутствовать определенное количество влаги, если не были предприняты специальные шаги по проведению реакции в абсолютно безводных условиях. Таким образом, необходимо связать синильную кислоту, для чего логичным представляется использовать амины. Оказалось, что используемые в качестве сокатализаторов амины ускоряют реакцию и приводят к росту энантиоселективности, при этом, чем большее количество амина использовалось, тем выше была скорость реакции (см. график на рисунке 11). Этот эффект нельзя объяснить только за счет связывания амином синильной кислоты.

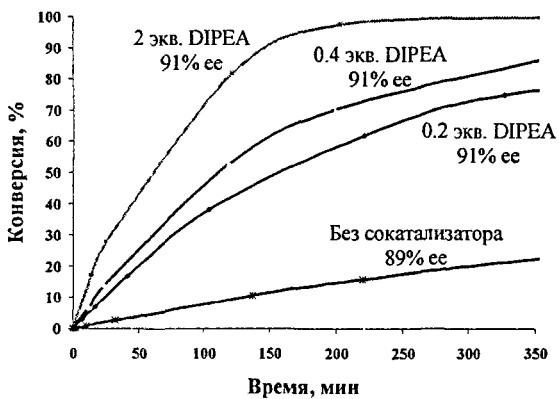


Рис. 11. Влияние различных количеств основания Хьюнига (DIPEA) на скорость реакции раскрытия циклогексеноксида триметилсилилцианидом

Было также изучено и влияние других сокатализаторов, таких как ДМФА, фосфиноксиды, соли аммония и установлено, что с увеличением количеств сокатализатора скорость реакции возрастает только при

использовании аминов. Во всех случаях, когда возрастала скорость реакции увеличивалось и содержание изонитрила **12** (Таблица 6).

Таблица 6^а. Влияние различных сокатализаторов на скорость реакции раскрытия циклогексеноксида триметилсилилцианидом, на соотношение нитрил **11** – изонитрил **12** и их энантиомерную чистоту

№	Время, мин	Конверсия, %	Сокатализатор	Кол-во сокатализатора, экв.	11/12	ee 11 (12), %
1	137	10	-	-	12.4	89
2	448	50	DMFA	0.2	8.7	90
3 ^б	131	50	NEt ₃	1.0	8.0	91
4	198	50	NEt ₃	0.2	7.5	91
5 ^б	1560	50	-	-	6.8	83
6	159	50	DIPEA	0.2	6.1	91
7	26.4	10	^t BuOH	0.2	5.2	92 (88)
8	112	50	DIPEA	0.4	5.1	91
9	440	90	Ph ₃ PO+ DIPEA	0.2+0.2	4.8	90
10	78	10	^t BuOH	1.0	4.6	93
11	192	50	Ph ₃ PO	0.2	4.5	84 (86)
12	144	6.6	^t BuOH	1.5	4.3	87
13	63	50	DIPEA	2.0	4.0	91
14	55	10	^t BuOH	0.5	4.0	93
15	44.5	10	Ph ₃ PO	2.0	3.7	85
16	25	10	DIPEA+TfOH- DIPEA	0.2 + 0.2	3.5	90
17 ^г	168 ч	75	DIPEA	0.2	3.7	97

а) Кол-во сокатализатора указано в эквивалентах по отношению к циклогексеноксиду. Порядок добавления реагентов и их количества. 1) 10 моль% **1**, 2). сокатализатор, 3). 100 моль% циклогексеноксида, 4). 150 моль% триметилсилилцианида, если не указано иначе
б) 1). 10 моль% **1**, 2). 100 моль% циклогексеноксида, 3). 150 моль% триметилсилилцианида, 4) 100 моль% сокатализатора.

в) 10 моль% лиганда **1** было растворено в 0.5 мл сухого хлористого метилена, 20 моль% тетраизопропилата титана добавлено. Растворитель удаляется на ротормом испарителе при пониженном давлении и остаток заново растворяется в 0.5 мл хлористого метилена-d₂. После чего было добавляется 100 моль% циклогексеноксида и 150 моль% триметилсилилцианида.

г) Реагенты добавляют при температуре -90 °C после чего реакционную смесь медленно отогревают до -20 °C. Было использовано 200 моль% триметилсилилцианида.

С учетом того, что увеличение количества основания приводит к росту скорости процесса, логичным представляется, что активная частица образуется с участием и основания, и триметилсилилцианида. Триметилсилилцианид, взаимодействуя с остатками воды или спирта, приводит к образованию синильной кислоты, которая поглощается амином, в результате чего образуется активная частица **13** (Рис.12). Были проведены квантово-химические расчеты и оказалось, что наиболее выгодной является такая частица, в которой атом кремния связан с углеродом цианогруппы. Можно предположить, что образование изонитрила происходит за счет межмолекулярной атаки частицы **13** на активированную двумя атомами Ti(IV) молекулу эпоксида (Рис.12). Таким образом можно объяснить образование изонитрила в качестве побочного продукта. Причем, чем выше концентрация такой частицы, тем больше выход изонитрила, что подтверждается экспериментальными данными (Таблица 7). С увеличением количеств основания Хьюнига уменьшается соотношение **11/12**, то есть увеличивается выход изонитрила. То же самое происходит и при увеличении количеств триметилсилилцианида.

Таблица 7. Увеличение количеств изонитрила при увеличении основания Хьюнига (DIPEA) или триметилсилилцианида (TMSCN)

Кол-во DIPEA	Кол-во TMSCN	11/12
0.2	1.5	6.1
2.0	1.5	4.0
0.2	3.0	2.1

То, что реакция идет двумя различными путями, однозначно подтверждает и стереохимия образующихся продуктов, так как у нитрила **11** и изонитрила **12** противоположные абсолютные конфигурации.

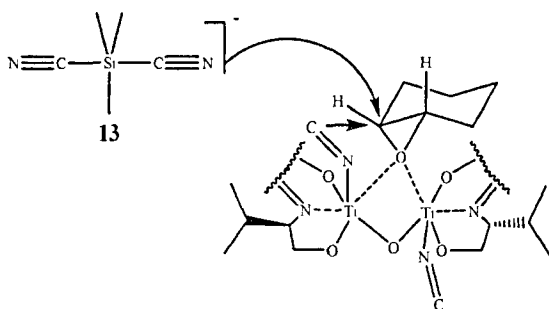


Рис.12. Пути образования нитрила и изонитрила

Образование же нитрила **11** идет за счет внутримолекулярной атаки цианида, координированного на ионе титана, на эпоксид (Рис.12). Это подтверждается данными о структуре продукта, полученного после предварительной обработки катализатора триметилсилилцианидом (см. стр. 17). И так, было обнаружено, что использование сокатализаторов приводит к увеличению скорости реакции, а также к увеличению количеств изонитрила **12**. Логичным представлялось проверить, является ли биядерный титановый комплекс исключением или для других катализаторов наблюдается такой же эффект. Мы применили сокатализаторы совместно с биядерными комплексами на основе алюминия(III) и цинка(II). Оказалось, что жесткая кислота Льюиса – ион алюминия - также может приводить и к образованию изонитрила (Таблица 8, №3-6). При этом даже появляется некоторое энантиомерное обогащение продукта. В случае же цинка наблюдается полная деактивация катализатора (Таблица 8, №7-8).

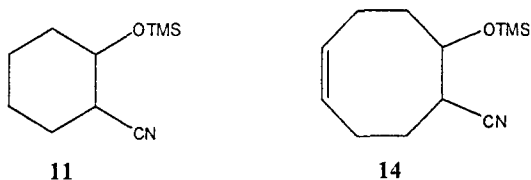


Рис.13. Продукты, для которых достигнута рекордная энантиоселективность

Таблица 8. Использование различных металлов и сокатализаторов в реакции асимметрического раскрытия циклогексеноксида триметилсилилцианидом

№	Металл	Катализатор	Сокатализатор	Кол-во сокатализатора ^а , моль%	11/12	ee 11, %
1	Ti(IV)	1	Ph ₃ PO	20	4.5	84 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
2	Ti(IV)	1	Ph ₃ PO	200	3.7	85 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
3	Al(III)	3	DIPEA	20	10.1	9 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
4	Al(III)	3	Ph ₃ PO	20	24	40 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
5	Al(III)	4	-	-	100	5 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
6	Al(III)	4	DIPEA	20	11.5	20 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
7	Al(III)	4	Ph ₃ PO	20	100	41 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
8	Zn(II)	5	DIPEA	20	- ^б	-
9	Zn(II)	5	Ph ₃ PO	20	- ^б	-

а) Кол-во сокатализатора по отношению к эпоксиду б) Продукт реакции не обнаружен

В оптимальных условиях удалось получить рекордный на сегодняшний день энантиомерный избыток для продуктов **11** (97% ee) и **14** (91% ee).

Таким образом, в результате настоящего исследования установлено, что слишком активное связывание субстрата двумя атомами металла на конформационно жестком катализаторе может приводить к падению реакционной способности системы. Возможно, в таких случаях целесообразно использовать лиганды с более конформационно подвижной структурой и гетеробиметаллическую каталитическую систему.

Выводы:

1. Разработаны новые хиральные биядерные катализаторы [на основе титана(IV), алюминия(III) и цинка(II)] асимметрических реакций присоединения триметилсилилцианида к альдегидам, аллилирования альдегидов и раскрытия мезо-эпоксидов триметилсилилцианидом.
2. Показано, что биядерные катализаторы превосходят в активности и стереодифференцирующей способности мооядерные аналоги во всех модельных реакциях.
3. В реакции асимметрического циансилилирования альдегидов удалось достичь энантиоселективности 86% при количественном выходе продукта за 10 минут.
4. При промотировании реакции асимметрического аллилирования альдегидов новым хиральным биядерным комплексом Ti(IV) обнаружен эффект ускорения реакции при добавлении триметилсилилхлорида. В результате стало возможным проведение асимметрической реакции между альдегидами и трибутилаллилоловом или аллилтриметилсиланом с выходом продукта до 94% за час и энантиомерным избытком до 74%.
5. Впервые обнаружена дихотомия в асимметрическом образовании связей углерод-углерод и углерод-азот на примере раскрытия мезо-эпоксидов триметилсилилцианидом при катализе новым хиральным биядерным комплексом Ti(IV).
6. Достигнута самая высокая на настоящий момент энантиоселективность при раскрытии мезо-эпоксидов триметилсилилцианидом, для циклогексеноксида – 97%, для циклооктадиеноксида – 91%.
7. Показано, что повышение эффективности образования связей при использовании биядерных катализаторов может приводить к тому, что лимитирующей стадией процесса становится уход продукта из сферы биядерного катализатора из-за фиксации промежуточного соединения двумя ионами металлов.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. Y.N. Belokon, D. Chusov, D.A. Borkin, L.V. Yashkina, A.V. Dmitriev, D. Katayev and M. North, «Chiral Ti(IV) complexes of hexadentate Schiff bases as precatalysts for the asymmetric addition of TMSCN to aldehydes and the ring opening of cyclohexene oxide», *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 2328–2333.
2. Y.N. Belokon, D. Chusov, D. A. Borkin, L.V. Yashkina, P. Bolotov, T. Skrupskaya and M. North, «Chiral Ti(IV) complexes of hexadentate Schiff bases as precatalysts for aldehyde allylation: unusual additive effect of trimethylsilyl chloride», *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 459–466.
3. Ю.Н. Белоконов, Д.А. Чусов, Т.В. Скрупская, Д.А. Борькин, Л.В. Яшкина, К.А. Лысенко, М.М. Ильин, Т.В. Стрелкова, Г.И. Тимофеева, А.С. Перегудов, М. Норт, «Синтез хиральных полидентатных лигандов и использование их титановых комплексов как предкатализаторов для реакции асимметрического триметилсилилцианирования бензальдегида», *Изв. Акад. наук, Сер. Хим.*, **2008**, 9, 1746-1756.
4. Y.N. Belokon, D. Chusov, D.A. Borkin, L.V. Yashkina, and M. North, «New chiral titanium complexes for the asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes and the ring opening of cyclohexene oxide», XXVth Poland - Germany colloquy on organometallic chemistry, Jastrzebia Gora, Poland, 24-28 March, **2007**.
5. Ю.Н. Белоконов, Д.А. Чусов, Д.А. Борькин, Л.В. Яшкина, А.С. Перегудов, М. Норт, «Синтез новых биядерных комплексов Ti(IV) и использование в асимметрическом образовании связи углерод-углерод», XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Москва, Россия, 23-28 Сентября, **2007**.
6. Y.N. Belokon, D. Chusov, M. North, «New chiral binuclear complexes as precatalysts for the asymmetric C-C and C-N bond formation. Unusual effect of additives», 16th International Symposium on Homogeneous Catalysis, Florence, Italy, 06-11 July, **2008**.

Подписано в печать 08.10.2008 г.

Печать трафаретная

Заказ № 918

Тираж: 100 экз

Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш , 36
(499) 788-78-56
www.autoreferat.ru