

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
Им. А. Н. ЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**ХИРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ КАК
ОРГАНИЧЕСКИЕ И КЛАССИЧЕСКИЕ КАТАЛИЗАТОРЫ В
АСИММЕТРИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЯХ**

1.4.3. – Органическая химия

1.4.8. – Химия элементоорганических соединений

Автор:

Хромова Ольга Викторовна

Научные руководители:

д.х.н. Малеев Виктор Иванович

к.х.н. Ларионов Владимир Анатольевич

Москва — 2023

Комплексы металлов – пожалуй, одни из самых популярных типов катализаторов на сегодняшний день. Ион металла в окружении хиральных лигандов способен катализировать реакцию даже при миллионных долях загрузки, что, безусловно, является очень привлекательным для химиков, и в первую очередь для химического производства.

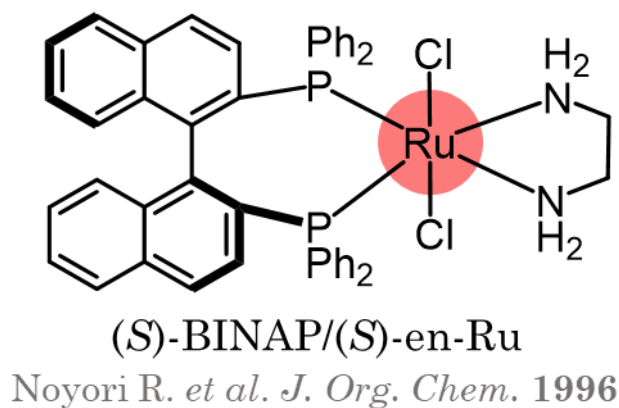


Рис. 1

Ещё один востребованный тип асимметрических катализаторов – это органокатализаторы, они посредством или водородных связей, или взаимодействий с функциональной группой субстрата, способны очень точно вести реакцию по нужному пути.

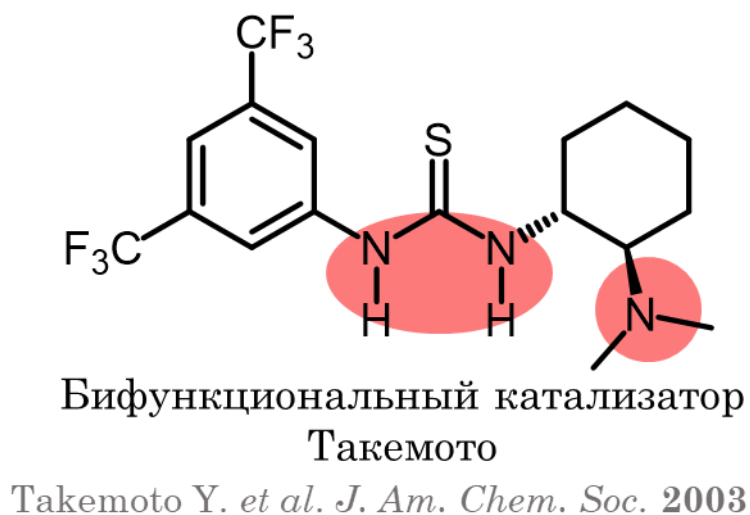
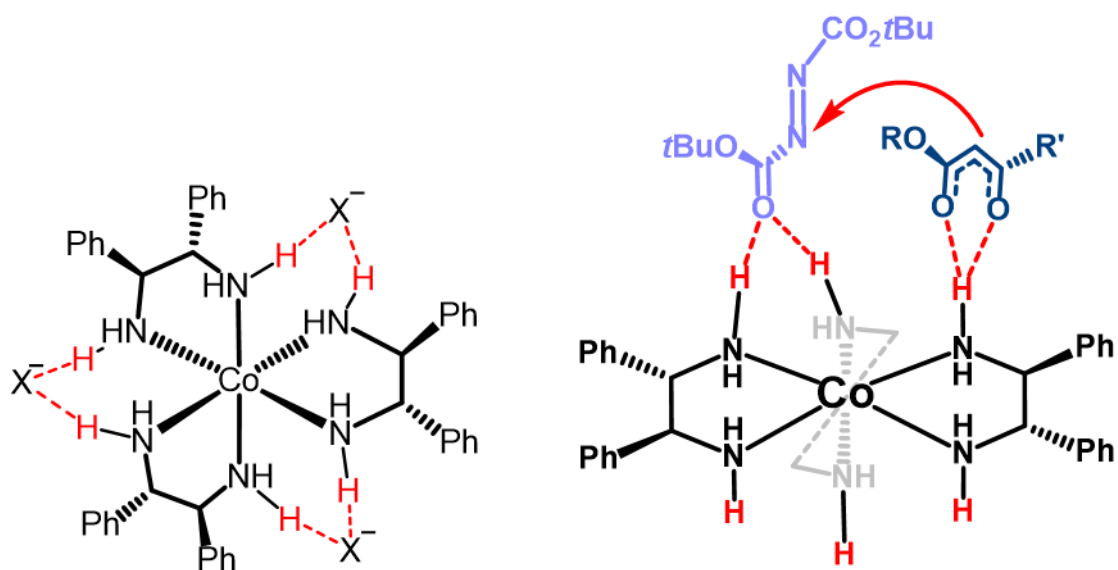


Рис. 2

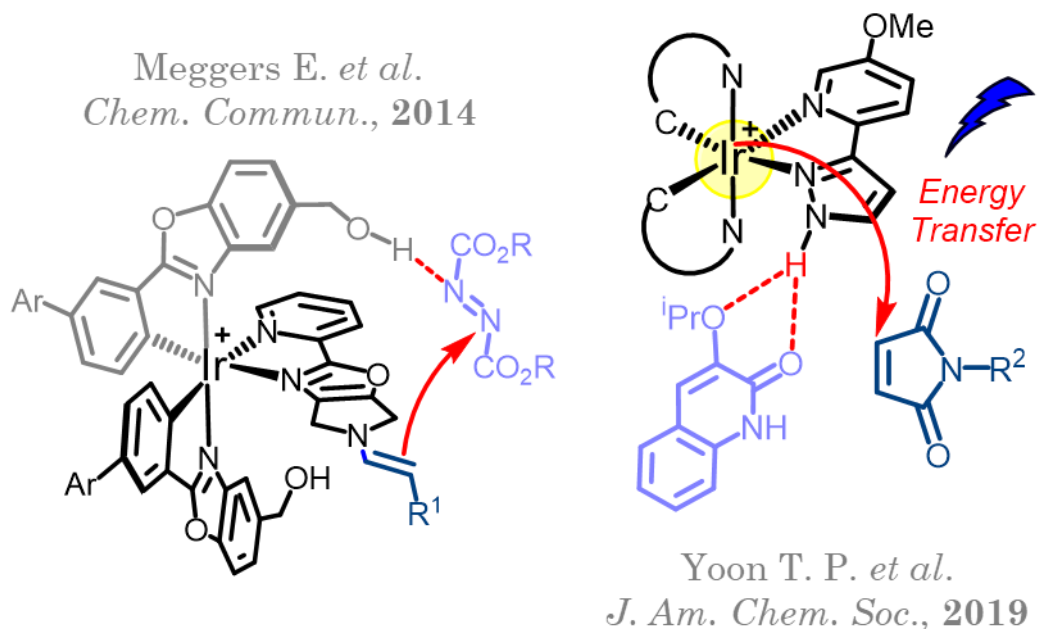
А есть, например, такие вот комплексы – соли Вернера. Они стереохимически инертны, и в катализе проявляют себя совсем не как классические металлокомплексы. По механизмам активации они больше напоминают органокатализаторы, т.к. ион металла напрямую в

катализе не участвует, а потому в литературе их часто называют «замаскированными» органокатализаторами.



Комплексы Вернера
Gladysz J. A. *et al.* *Org. Lett.*, 2016

Рис. 3



Meggers E. *et al.*
Chem. Commun., 2014

Yoon T. P. *et al.*
J. Am. Chem. Soc., 2019

Рис. 4

У истоков развития этого направления стояла и наша лаборатория. Хиральные октаэдрические комплексы кобальта подобной структуры оказались эффективными донорами

водородных связей и межфазными переносчиками в асимметрическом синтезе различных строительных блоков биологически активных молекул. В структуре данного комплекса имеются несколько хиральных центров – в лигандной сфере и на металле, за счет чего они являются диастереомерами. Если с конфигурацией лигандов более-менее понятно, это R/S изомеры, то про хиральность на металлоцентре необходимо ввести пояснения.

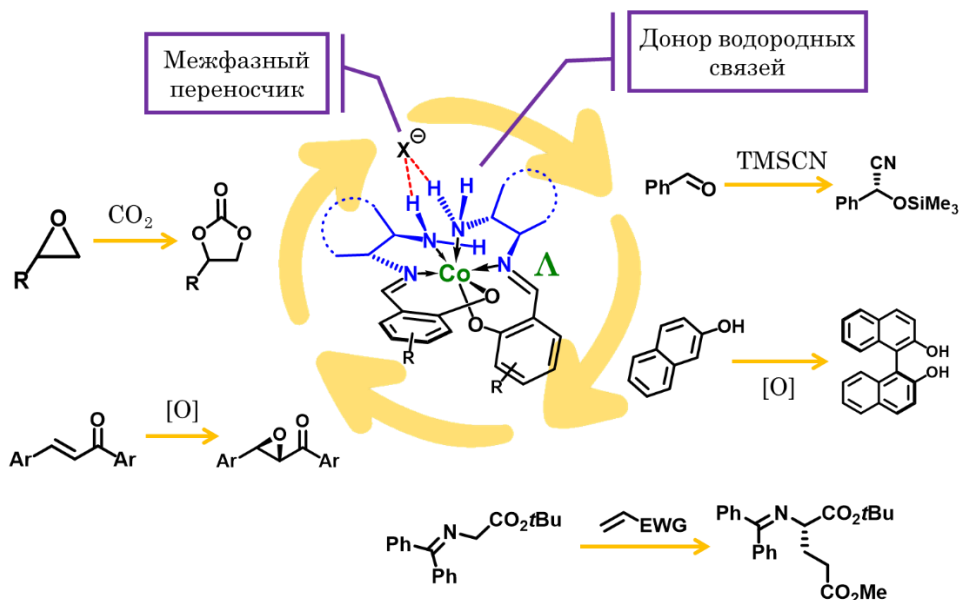


Рис. 5

Хиральность на металлоцентре возникает только в стереохимически инертных октаэдрических комплексах за счет взаимного фиксированного расположения лигандов в пространстве. Структура комплекса напоминает пропеллер (или винт), лопасти в котором могут быть закручены в левую или в правую стороны (как изображено на рисунке). Энантиомерные комплексы соотносят как Λ – левозакрученный и Δ – правозакрученный.

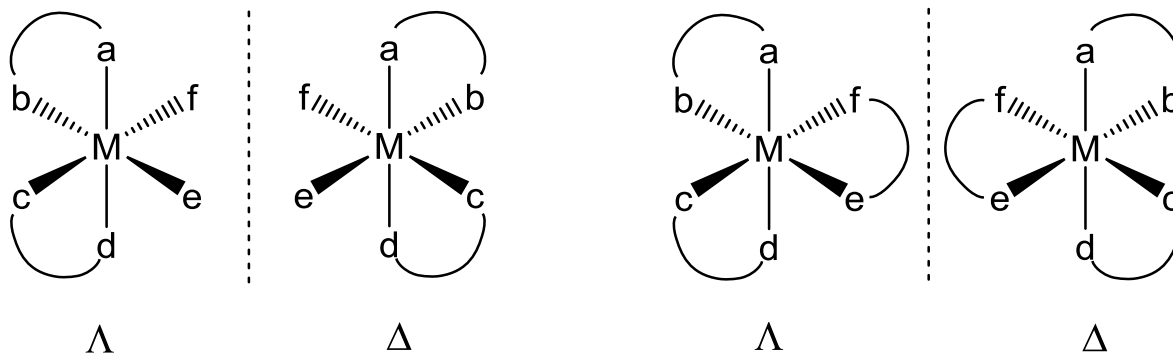


Рис. 6

Если с пропеллером понятно, как он выглядят и как закручены лопасти, то в комплексе старшинство и, следовательно, направление вращения определяют от ближнего атома лиганда к дальнему. Если мы ещё добавим стереогенные центры в лигандную оболочку, то у нас получатся два диастереомера, отличающихся хиральностью на металле. Диастереомерная природа таких комплексов может оказаться критически важным фактором для их свойств как катализаторов в энантиоселективном синтезе, поскольку известно, что каталитическая активность у диастереомеров может быть рандомной и не предсказуемой.

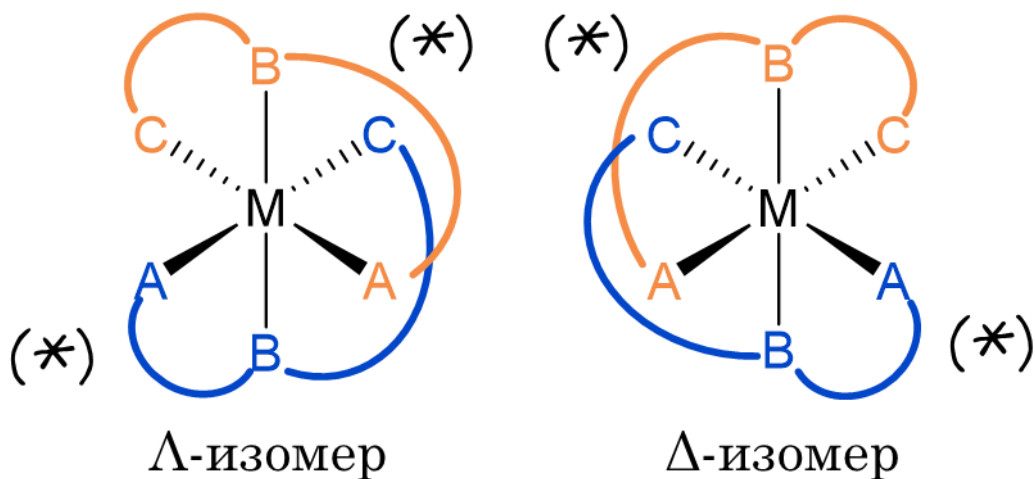


Рис. 7

В работах предыдущих лет фигурировали исключительно лямбда диастереомеры комплексов. Поэтому критически важно было получить второй диастереомер и сравнить влияние хиральности на металле кобальтовых комплексов на их каталитические свойства в асимметрических реакциях. Отсюда вытекает общая цель моего исследования – синтез новых диастереомерных комплексов различной структуры (оба изомера); оценка их каталитической активности; изучение влияния структуры катализатора на его стереодифференцирующую способность. И первая задача – изучить влияние условий комплексообразования и заместителей в салициловом альдегиде на селективность формирования диастереомеров комплексов Co(III), основанных на одинаковых хиральных диаминах. Вторую задачу можно кратко сформулировать так: сравнение каталитических свойств диастереомеров на модельных реакциях.

Итак, по первой задаче.

Нам удалось подобрать такие условия проведения синтеза, при которых оба диастереомера комплекса **I** на основе 1,2-диаминциклогексана получают с хорошим

выходом. Не последнюю роль в синтезе дельта-изомера сыграл избыток источника кобальта. По всей видимости, его формирование может контролироваться кинетически. Более существенно, как оказалось, влияют заместители в салициловом альдегиде.

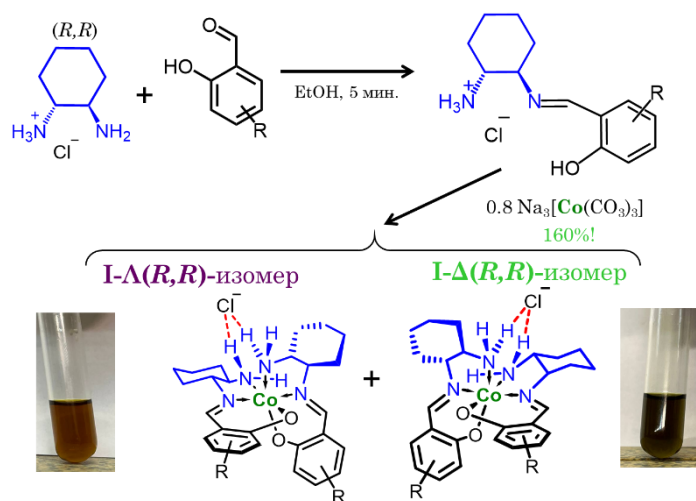


Рис. 8

Выбор используемых альдегидов представлен ниже. Впервые нам удалось выделить второй диастереомер в случаях альдегидов (9-12), с которыми наша лаборатория работала раньше, но дельта-изомер тогда получить не смогли. Интересное влияние оказывает присутствие галогенида в салицилиденовом кольце. Так, например, с моно-бром салициловыми альдегидами получается соотношение лямбда/дельта приближенное 1:1, а в случаях моно-хлор и моно-йод салициловых альдегидов соотношение диастереомеров сдвигается в сторону преобладания лямбда-формы. В то же время картина меняется для салициловых альдегидов, имеющих уже два галогена в кольце. Так, например, в случае ди-йод и ди-бром выход дельта диастереомера намного превосходит лямбда (первый). При этом, в случае с *tert*-бутил-замещенными салициловыми альдегидами ничего не поменялось даже в условиях оптимизированной методики.

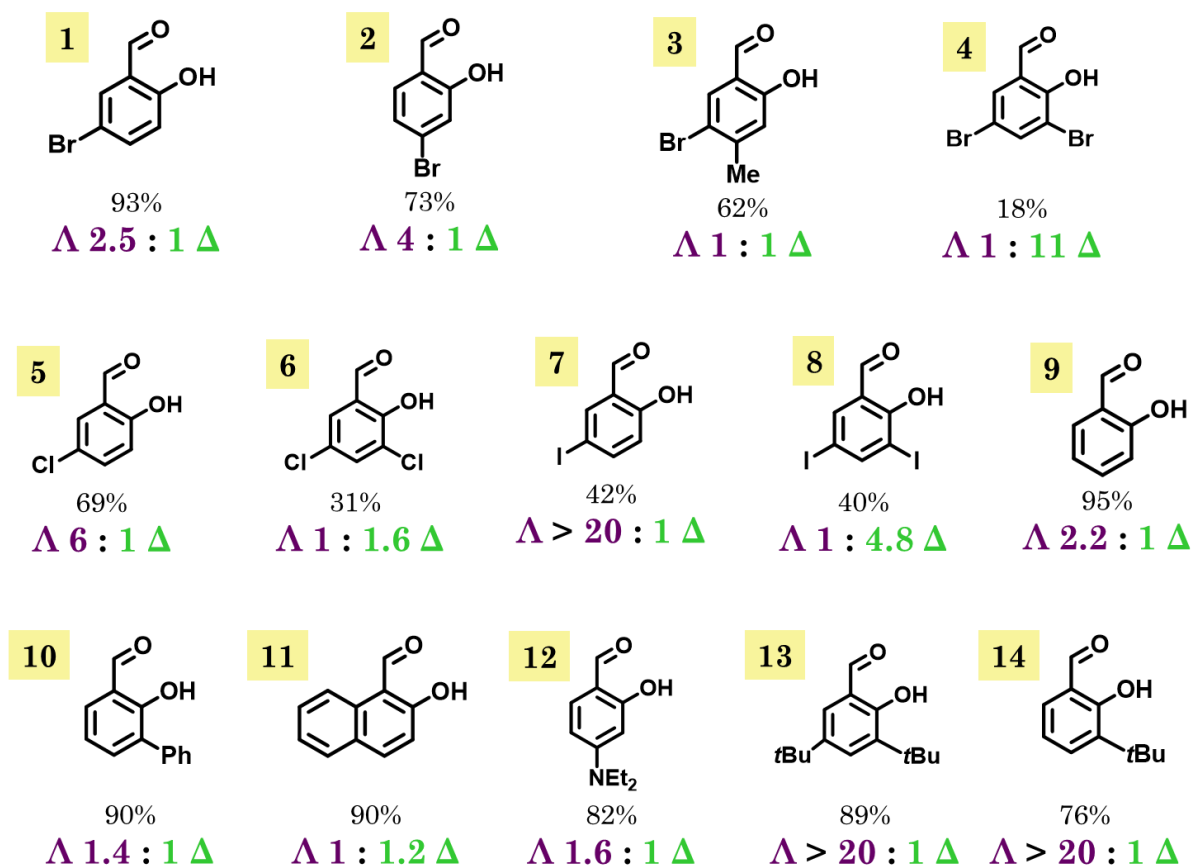


Рис. 9

Для комплексов **II**, на основе 1,2-дифенилэтилендиамина, влияния количества вводимого в реакцию источника кобальта не было обнаружено, получение второго диастереомера напрямую зависит только от заместителей в салициловом альдегиде.

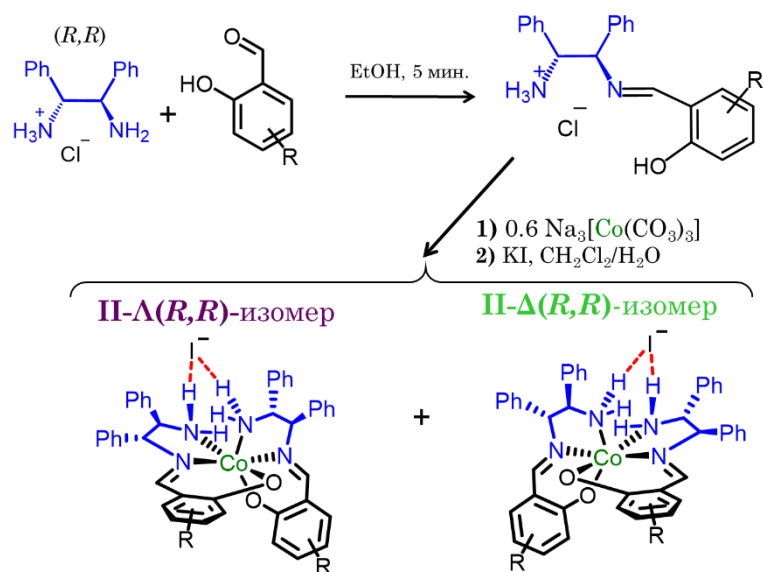


Рис. 10

В этом случае соотношение диастереомеров меняется более контрастно. Так, например, соотношение диастереомеров или колеблется от 1:1 до 3:1, или дельта-форма комплекса получается в следовых количествах. Диастереомерную природу комплексов устанавливали физико-химическими методами анализа – основные методы – это спектры кругового дихроизма и различие химических сдвигов в спектре ПМР.

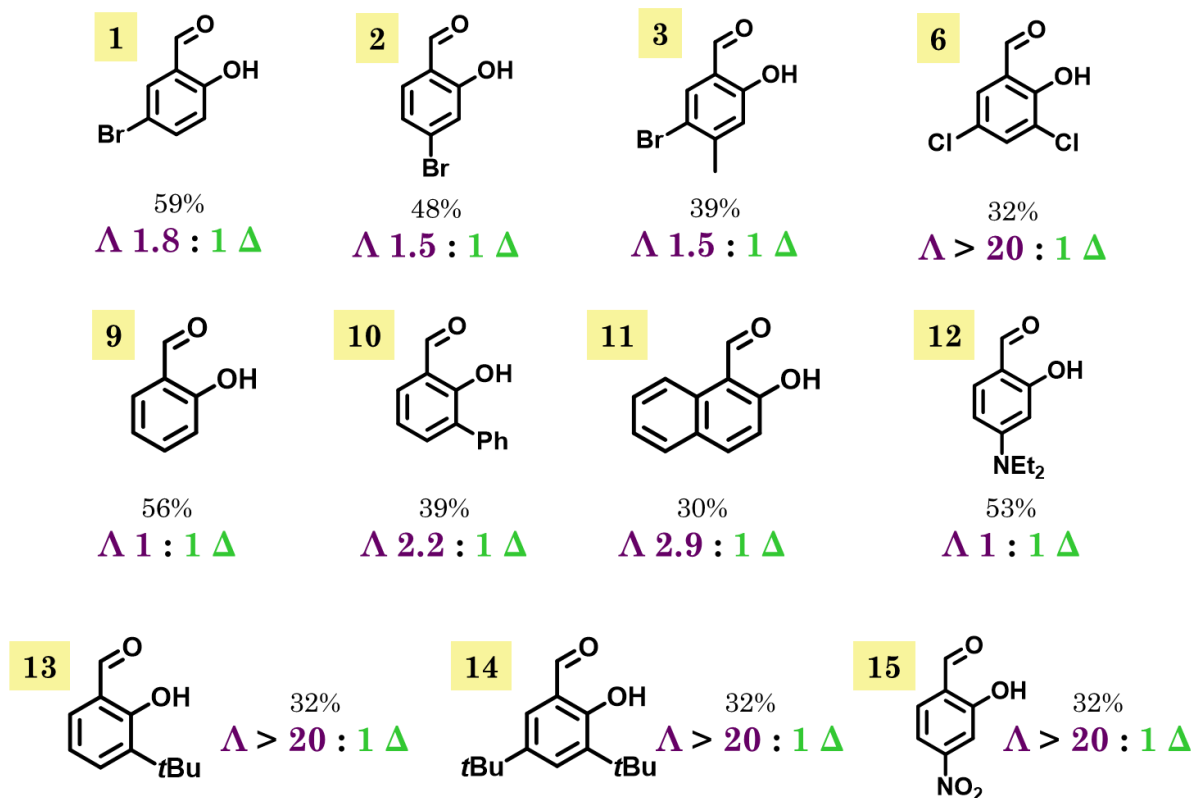


Рис. 11

Структуры некоторых комплексов однозначно подтверждены рентгеноструктурным анализом монокристаллов. Как и ожидалось, комплексы кобальта(III) имеют октаэдрическую геометрию и симметрию C_2 . Номера салициловых альдегидов здесь и далее будут применяться для обозначений заместителей, но уже в структуре комплексов.

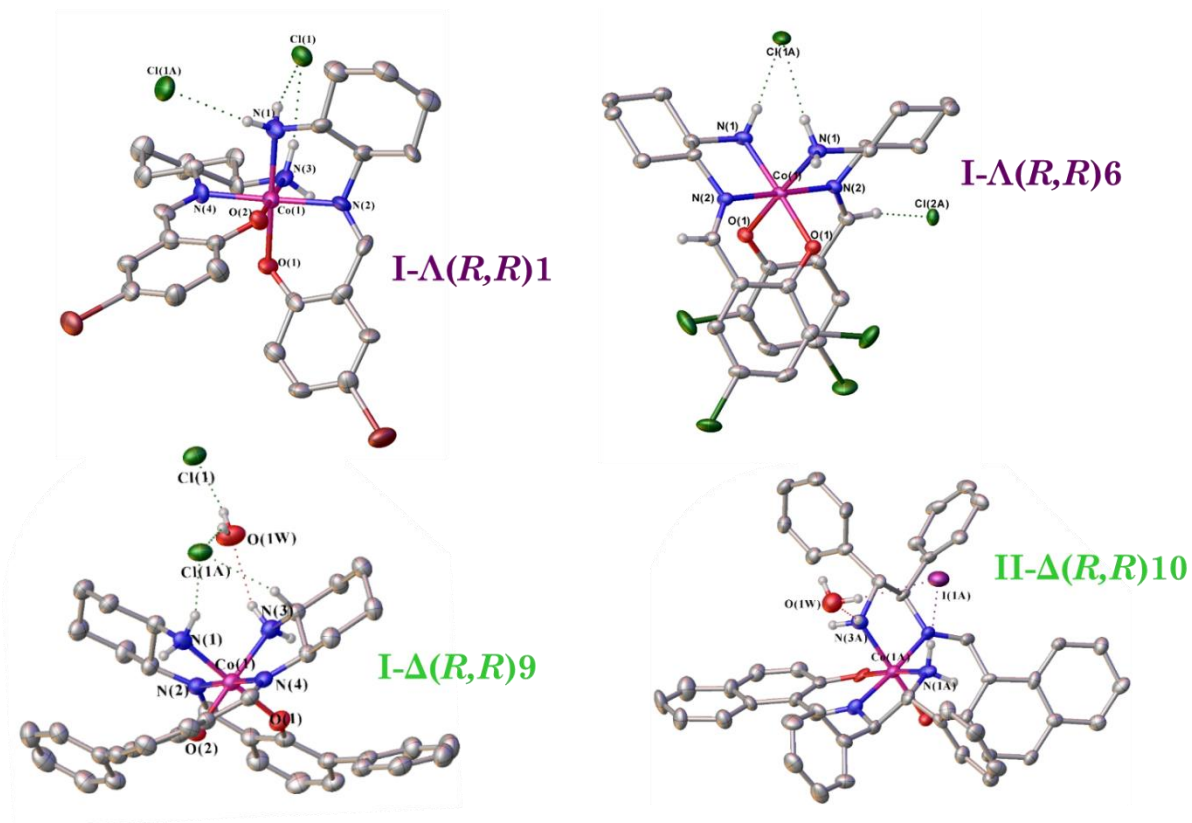


Рис. 12

В первую очередь, мы оценивали эффект хиральности на металле полученных катализаторов используя в качестве модели реакцию получения глутаминовой кислоты в условиях межфазного переноса. Диастереомеры Λ и Δ комплекса **I** на основе 1,2-диаминциклогексана приводят к избытку изомера продукта одинаковой конфигурации, т.е. конфигурацию продукта определяет лигандное окружение комплекса, при этом хиральность на металле драматически сказывается на степени энантиоконтроля.

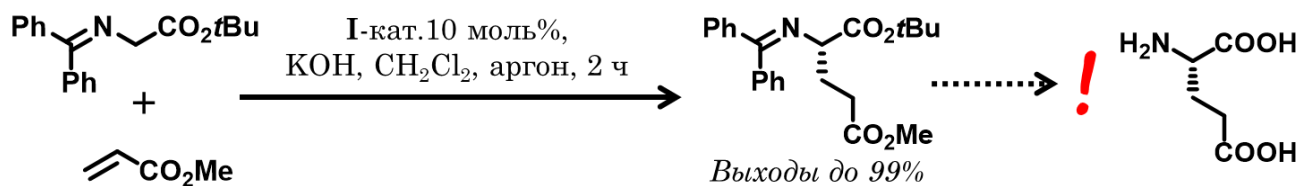


Рис. 13

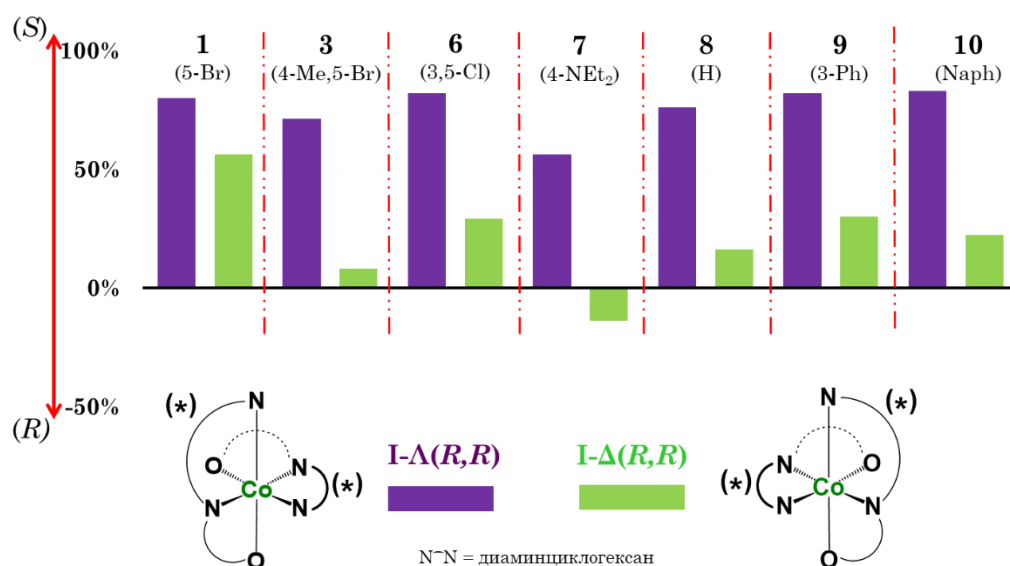


Рис. 14

Комплексы на основе 1,2-дифенилэтилендиамина для этой реакции оказались неподходящими хиральными катализаторами. У нас были предварительные данные для некоторых комплексов структуры II лямбда-конфигурации, и на основе этого нельзя было предполагать поведения дельта-изомера. И оказалось, что конфигурация по металлу нивелирует вклад в энантиоселективный процесс, вносимый хиральными лигандами комплекса, где *ee* не превышает 30% процентов.

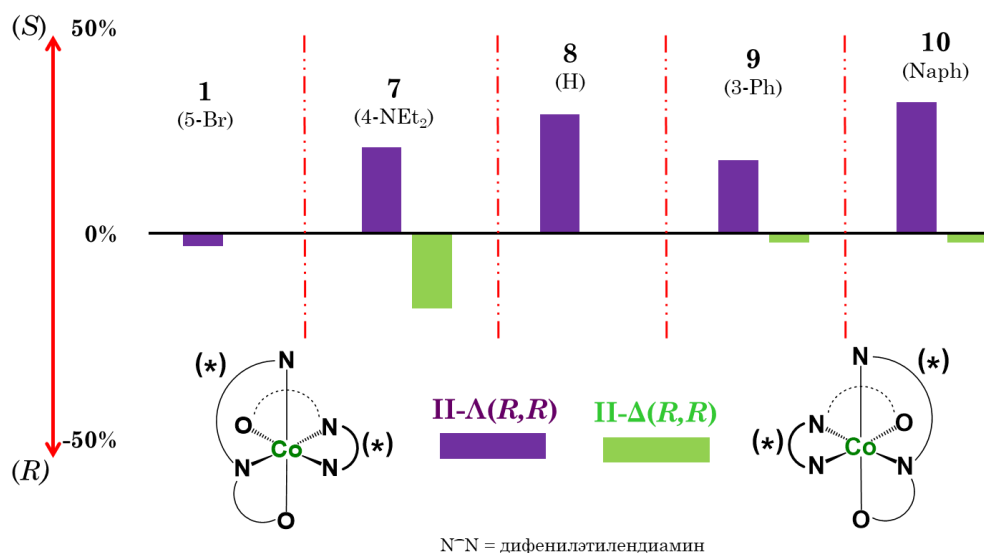


Рис. 15

В реакции асимметрического цианосилилирования заряженные хиральные комплексы выступают в качестве бифункциональных катализаторов, и в процессе активации участвует противоион комплекса, который оказывает существенное влияние на каталитическую

активность, при этом не оказывая эффекта на стереоиндукцию. Диастереомерные комплексы **I** на основе 1,2-диаминциклогексана ведут себя как псевдоэнантиомеры.

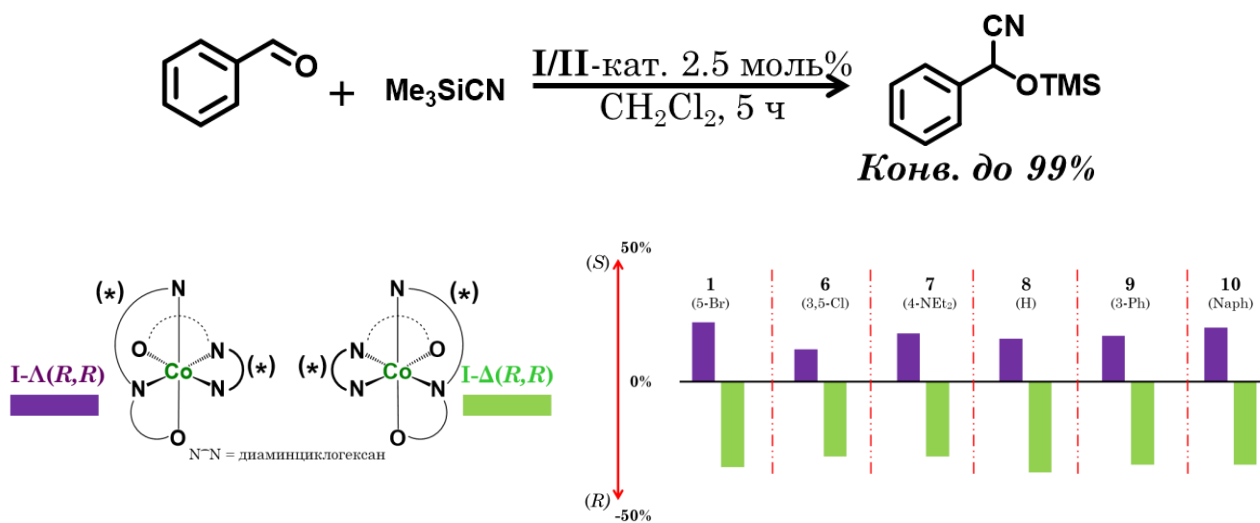


Рис. 16

Для комплексов **II** на основе 1,2-дифенилэтилендиамина, хиральность на металле в данном типе реакции существенного вклада не вносит, и лямбда и дельта комплексы приводят к практически идентичным результатам реакции.

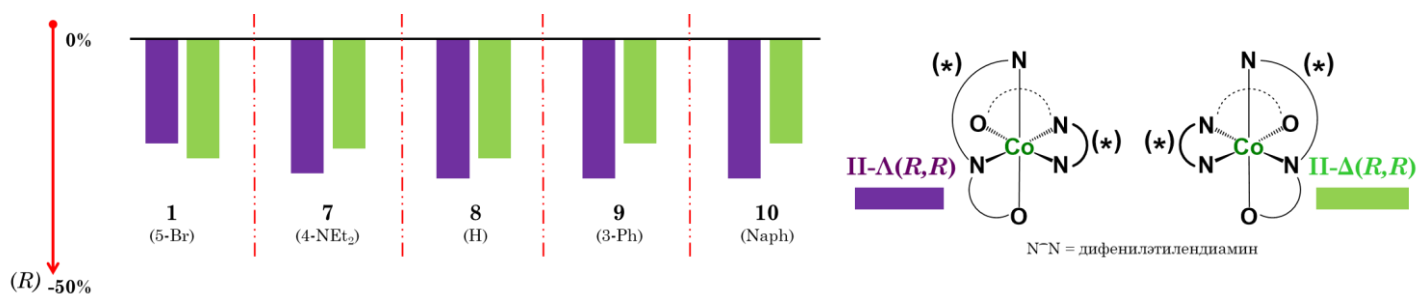


Рис. 17

В случае эпексидирования халкона, диастереомеры (лямбда и дельта) комплекса **I** также проявили себя как псевдоэнантиомеры. В некоторых случаях были достигнуты значения энантиоселективности выше 50% и в случае с комплексами **I** на основе 1,2-диаминциклогексана и в случае комплексов **II** на основе 1,2-дифенилэтилендиамина. Причем прослеживается влияние на величину *ee* как природы заместителя, так и его положения. На основе этих данных мы предположили, что если в лигандную сферу комплексов удастся ввести, например, объемный заместитель, то мы сможем управляемо менять энантиоселективные свойства наших комплексов.

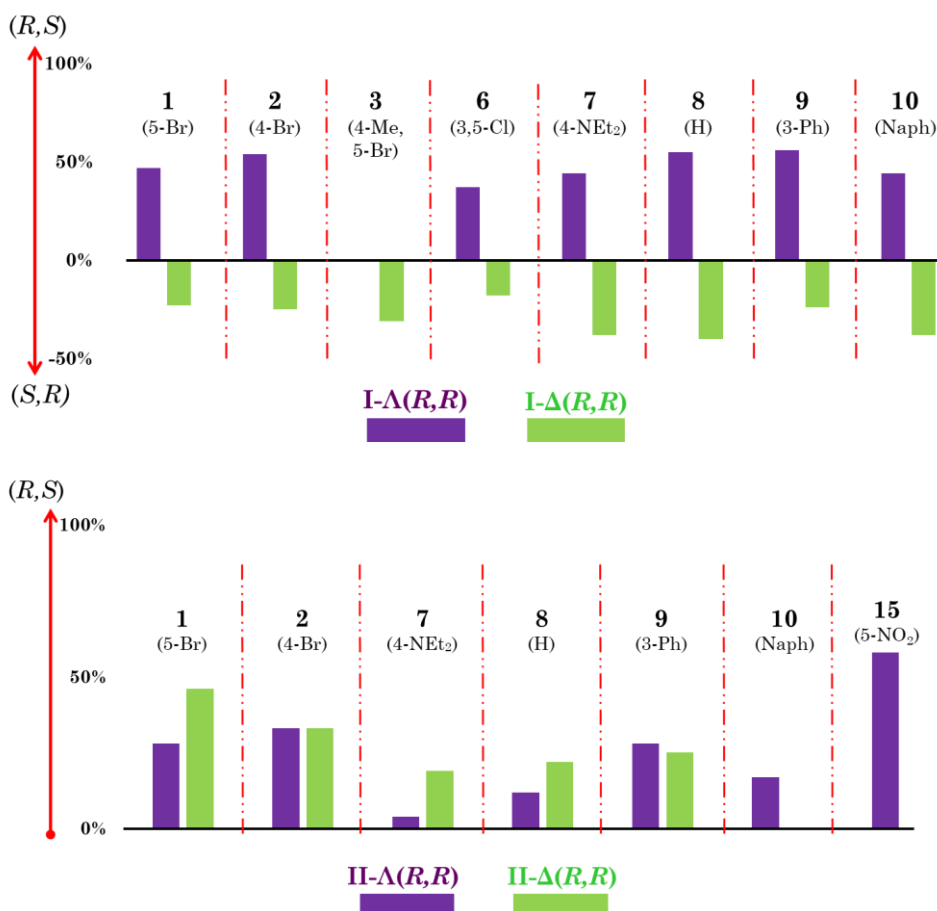
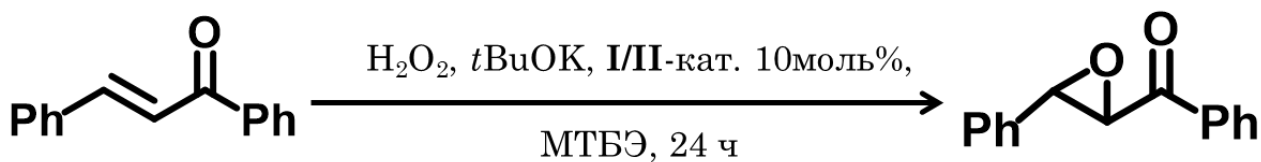


Рис. 18

Так мы подошли ко второй задаче данного исследования – модификации, а точнее пост-синтетическая модификации катализаторов реакцией кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Для этого мы выбрали арил-борные производные, которые позволят нам оценить влияние стерического эффекта, электронного эффекта и их комбинацию на каталитическое поведение комплексов.

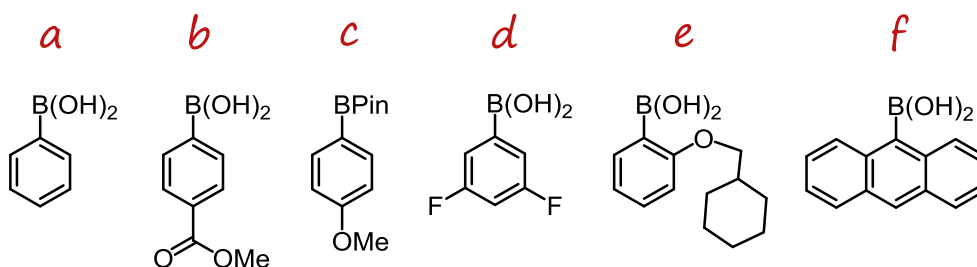


Рис. 19

Первыми опытами по модификации комплексов стало получение некоторых арилзамещенных лямбда-диастереомеров комплексов на основе циклогександиамина. На них мы изначально отработали методику, и нам удалось получить новые модифицированные комплексы с хорошими выходами.

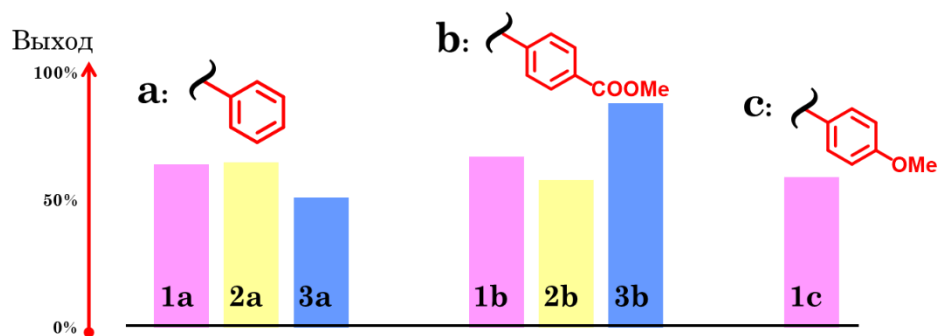
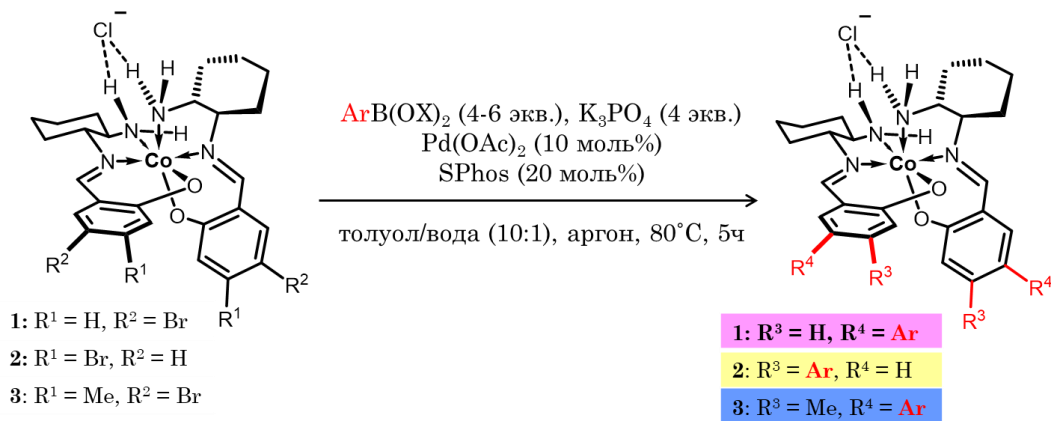


Рис. 20

Структуру некоторых из них дополнительно подтвердили методом РСА.

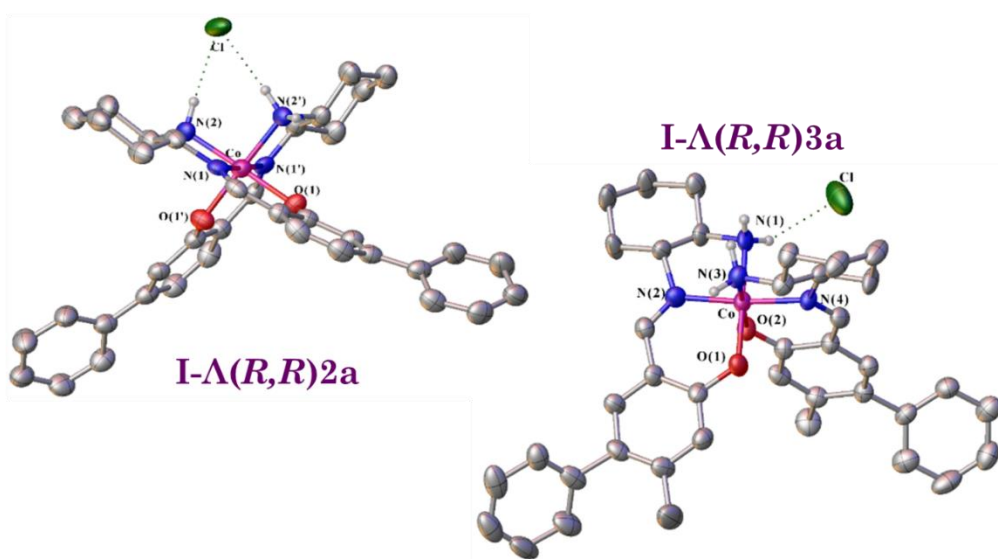


Рис. 21

Однако, при попытке провести модификацию в стандартных условиях, термодинамически менее выгодный диастереомер превратился в более стабильную форму. Это первый пример эпимеризации по металлу таких комплексов, т.к. ранее были попытки перевернуть такой трюк, но во всех условиях комплексы оказались интактными. Конечно же нам стал интересен этот процесс. Мы начали со снижения температуры до 50 градусов – выход стал меньше, но инверсия по-прежнему была полная. Оказалось, что целевой продукт дельта-конфигурации можно получить если реакцию проводить при комнатной температуре, но эпимеризация всё равно идёт. Тогда мы решили провести некоторые механистические исследования и пришли к выводу, что переход дельта диастереомера в лямбда скорее всего происходит в момент транс-металлирования на палладию. Несмотря на фундаментально интересный результат, задача провести кросс-сочетание, сохранив дельта-конфигурацию в продукте, так и оставалась не решённой. Поэтому было решено исследовать влияние различных палладиевых катализаторов на эпимеризацию хирального металлоцентра в этой реакции.

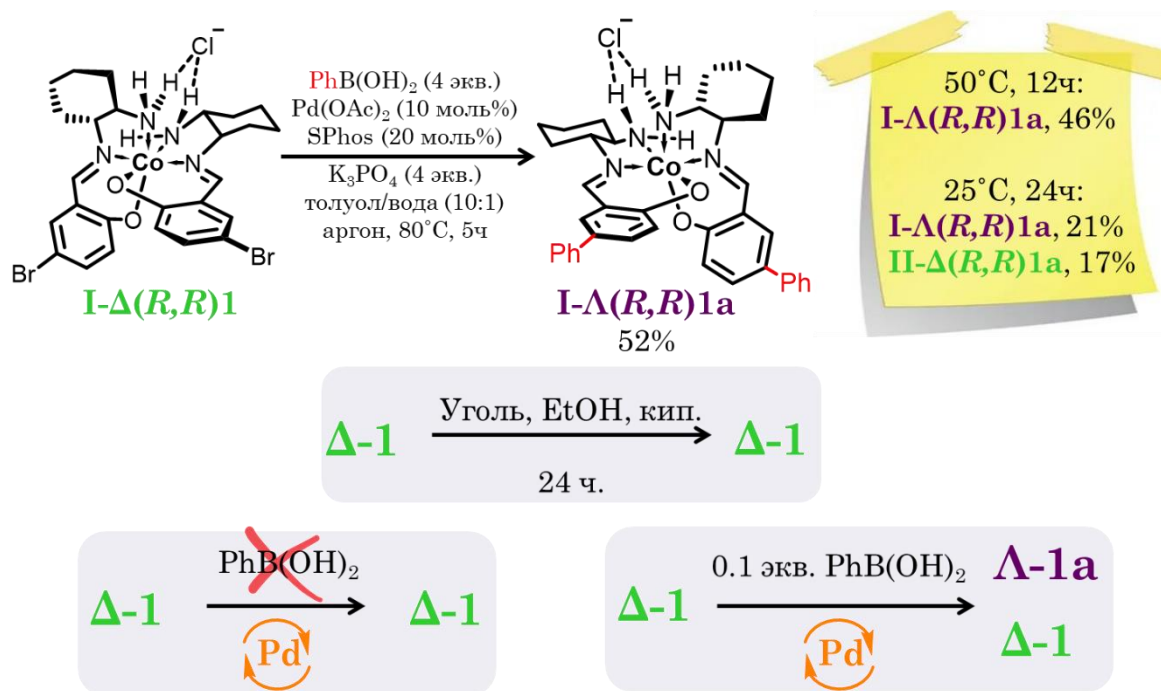


Рис. 22

С менее стерически загруженными дифосфорными лигандами целевой продукт получить не удалось вовсе. С dppe-лигандом и некоторыми NHC-лигандами конфигурация комплекса всё равно менялась на более выгодную. Приемлемый результат мы получили в случае использования катализатора со смешанными лигандами, и смогли сохранить невыгодную конфигурацию в процессе кросс-сочетания. Похожую картину мы наблюдали и в

случае с комплексами на основе дифенилэтилендиамина, причем инверсия хиральности по металлу происходила как в случае лямбда-диастереомера, так и в случае дельта-изомера комплекса.

Катализатор	Конфигурация исходного 1	Конфигурация продукта 1a	Выход (%)
Pd(SPhos) ₂ (OAc) ₂	Δ	Λ	52
Pd(dppe)(OAc) ₂	Δ	Λ	
Pd(<i>R,R</i> -dppb)(OAc) ₂	Δ	Λ	
Pd(dppf)Cl ₂	Δ	Λ	50
PdI ₂ (NHC-IPr)	Δ	Λ	20
[Pd(μ-Br)Br(NHC-IPr)]	Δ	Λ	56
[PdCl ₂ (NHC-IPr)(SPhos)]	Δ	Δ + исходный Δ + моно-Ph продукт Δ	52
[PdCl ₂ (NHC-IPr)(PPh ₃)]	Δ	Λ	48

Рис. 23

Поэтому далее на стадии кросс-сочетания мы исходили из смеси диастереомеров с последующим выделением индивидуальных комплексов. Т.е. мы исключили промежуточную стадию разделения лямбда и дельта форм прекурсоров, дабы облегчить немного рабочие моменты. Таким образом, в четвертое положение комплексов нам удалось ввести фенил, а в пятое положение помимо фенила, мы ввели изображенные на слайде заместители... выходы около 30%, при этом конфигурация целевого продукта была лямбдой, а второй диастереомер мы наблюдали в следовых количествах, либо не наблюдали вовсе.

Модификация комплексов II-1,2

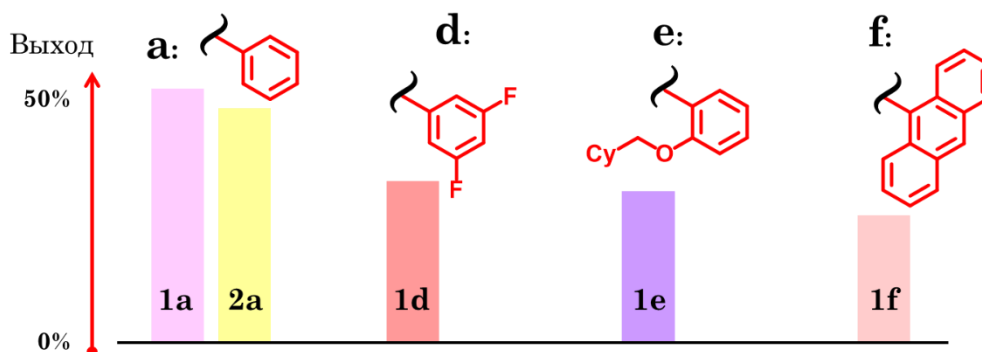


Рис. 24

Далее, новые модифицированные комплексы были протестированы в качестве катализаторов в реакции эпоксицирования халкона, потому как предыдущие результаты продемонстрировали существенную чувствительность этой реакции к структуре комплексов. Как вы видите, для комплексов на основе циклогександиамина, введение арильной группы в 4-е и 5-положение слабо повлияло на энантиоселективность.

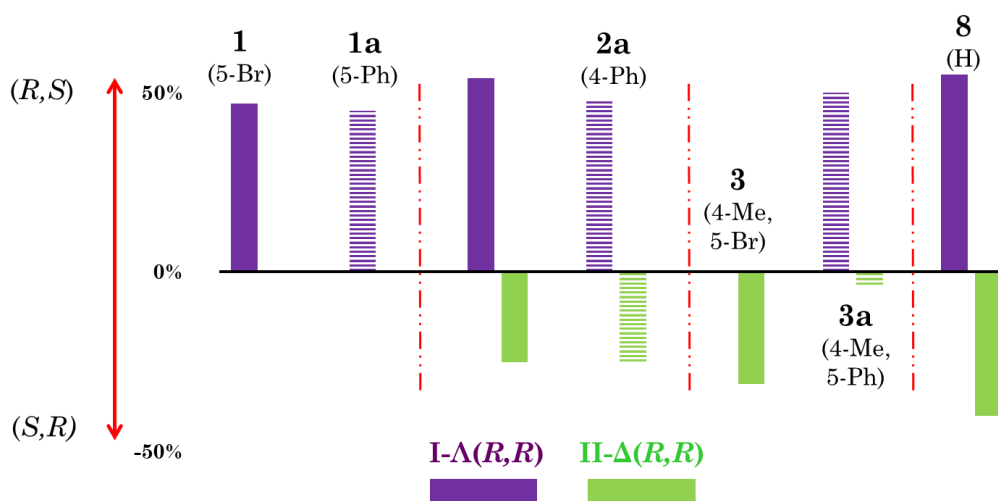


Рис. 25

Для комплексов **2** на основе 1,2-дифенилэтилендиамина введение арильных заместителей более выражено повлияло на стереоиндукцию каталитической системы. Пусть энантиоселективность при этом упала, однако влияние заместителей в лигандном окружении катализаторов стало очевидным.

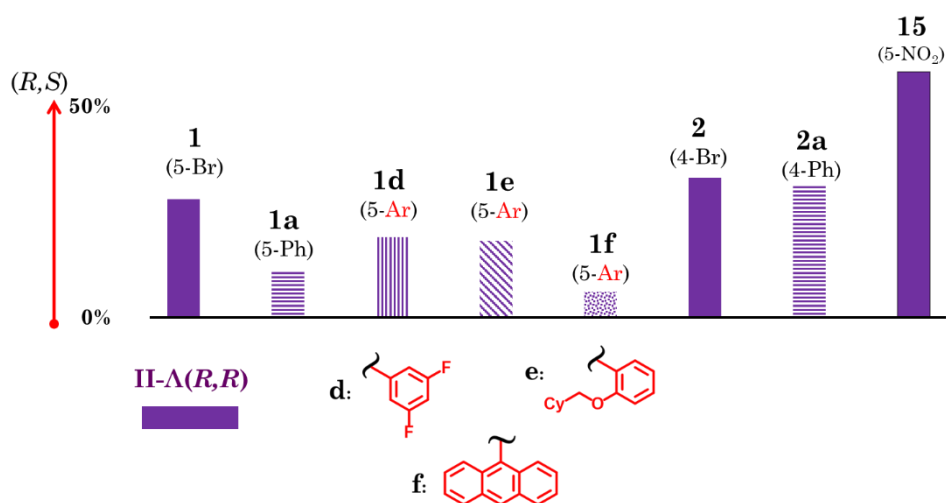


Рис. 26

Третья задача, (программа-максимум) которая была поставлена на стадии формирования плана моего диссертационного исследования — это построение гомохиральных металл-органических каркасов, используя карбоксил-функционализованные комплексы в качестве линкеров. Поскольку данный модифицированный комплекс является хиральным, может использоваться в катализе в качестве доноров водородной связи, а также является термически стабильным металлокомплексом – потенциал использования такого комплекса для построения хиральных металл-органических каркасных решеток крайне высок. Разработка таких решеток для применения в асимметрическом катализе сейчас является одним из самых актуальных направлений, а внедрить доноры водородных связей в жесткую решетку – непростая задача. И мы взяли за её решение.

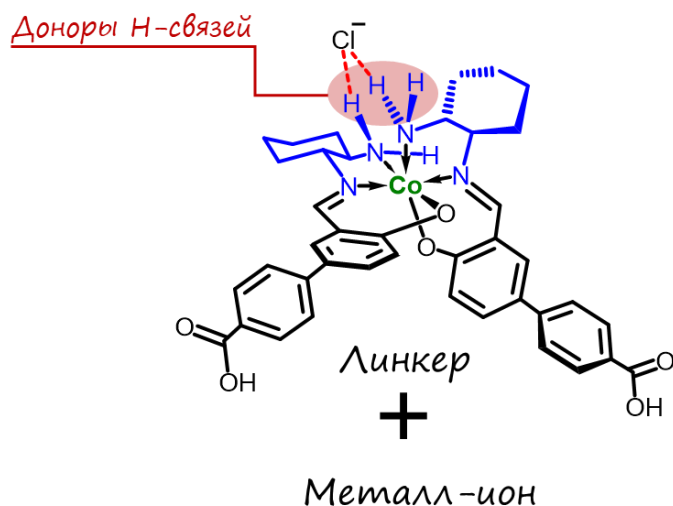


Рис. 27

К сожалению, синтетическая часть предыдущей задачи заняла больше времени, чем мы планировали, конечных результатов пока не очень много, однако уже на данный момент было проварьировано множество условий образования координационных полимеров. Например, с европием, на данный момент, мы добились образования некой сетчатой решетки, с остальными металлами ещё в процессе.

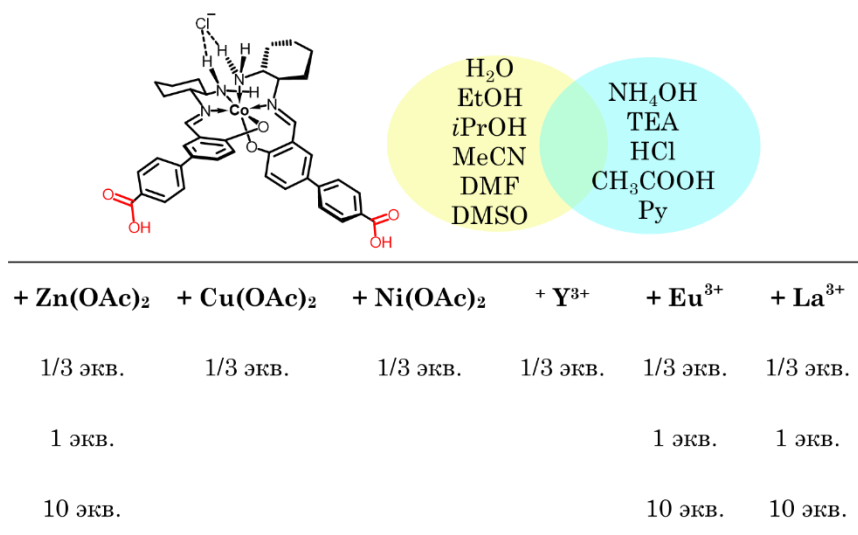


Рис. 28

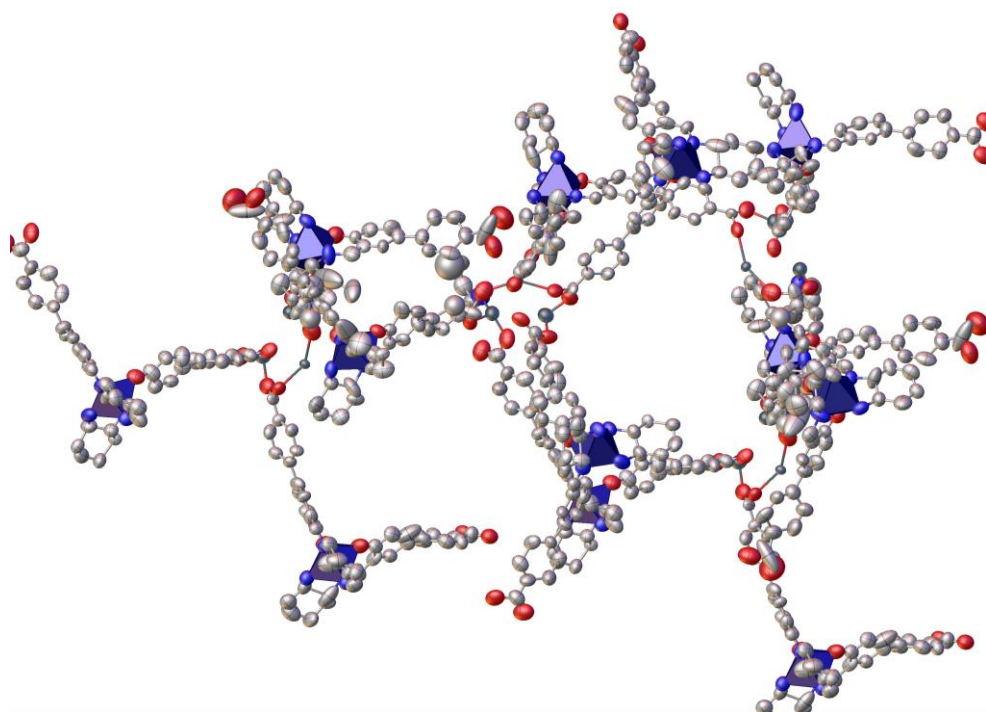


Рис. 29

Хиральные пористые координационные полимеры находятся в стадии быстрого развития. По сравнению с ахиральными решётками, работ с хиральными MOF мало, хотя у хиральных MOF весьма широкие перспективы применения. От асимметрического катализа и энантиоселективного разделения молекул, до применения в некоторых областях физики и даже доставки лекарств.

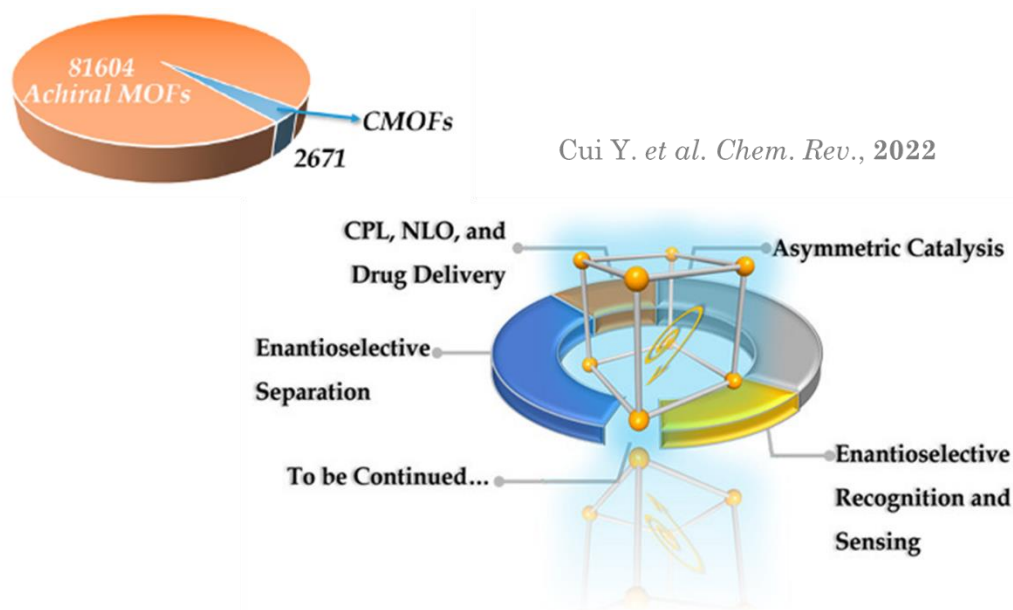


Рис. 30

Таким образом,

1. Была реализована теоретическая возможность получения Λ- и Δ-диастереомеров комплексов Co(III) с хиральными лигандами на основе 1,2-диаминциклогексана/1,2-дифенилэтилендиамина и различных салициловых альдегидов. Было получено около 30 новых изоструктурных комплексов-катализаторов.
2. Впервые была продемонстрирована возможность пост-модификации кобальтовых катализаторов реакцией кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Удалось ввести различные арильные заместители в 4-е и 5-е положение салицилиденового фрагмента комплексов. В результате экспериментально проверена идеология объектно-ориентированной методологии создания «катализаторов по запросу».
3. Все полученные комплексы были протестированы в реакции присоединения по Михаэлю, эпоксирирования и цианосилилирования. В результате установлено, что в зависимости от типа реакции стереохимия процесса определяется либо конфигурацией лиганда (при этом конфигурация на металле вносит как позитивный, так и негативный вклад), либо конфигурацией на ионе металла (комплексы действуют как псевдоэнантиомерные катализаторы)

Список литературы

1. Ohkuma T., Ooka H., Yamakawa M., Ikariya T., Noyori R. Stereoselective Hydrogenation of Simple Ketones Catalyzed by Ruthenium(II) Complexes. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4872–4873.
2. Okino T, Hoashi Y., Takemoto Y. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
3. Kumar A., Ghosh S. K., Gladysz J. A. Tris(1,2-diphenylethylenediamine)cobalt(III) Complexes: Chiral Hydrogen Bond Donor Catalysts for Enantioselective α -Aminations of 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 760–763.
4. Huo H., Fu C., Wang C., Klaus Harms, Meggers E. Metal-templated enantioselective enamine/H-bonding dual activation catalysis. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 10409-10411.
5. Farney E. P., Chapman S. J., Swords W. B., Torelli M. D., Hamers R. J., Yoon T. P. Discovery and Elucidation of Counteranion Dependence in Photoredox Catalysis *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 6385–6391.
6. Larionov V. A., Feringa B. L., Belokon Y. N. Enantioselective “organocatalysis in disguise” by the ligand sphere of chiral metal-templated complexes. *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, 9715-9740.
7. Gong W., Chen Z., Dong J., Liu Y., Cui Y. Chiral Metal–Organic Frameworks. *Chem. Rev.*, **2022**, *122*, 9078–9144.