

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

На правах рукописи

Хромова Ольга Викторовна

**СИНТЕЗ, МОДИФИКАЦИЯ, ИССЛЕДОВАНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ И СТЕРЕОДИФФЕРЕНЦИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ
ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ Со(III)**

1.4.3 — Органическая химия

1.4.8 — Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва — 2024

Работа выполнена в Лаборатории асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмиянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Научные руководители:	Малеев Виктор Иванович доктор химических наук, заведующий лабораторией Асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмиянова Российской академии наук Ларионов Владимир Анатольевич кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории Асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмиянова Российской академии наук
Официальные оппоненты:	Брыляков Константин Петрович доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории Селективного окислительного катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук Приходченко Петр Валерьевич доктор химических наук, заведующий лабораторией Пероксидных соединений и материалов на их основе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт–Петербургский государственный университет»

Защита диссертации состоится «28» марта 2024 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета 24.1.161.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмиянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) по адресу: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, 28, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИНЭОС РАН (www.ineos.ac.ru).

Автореферат разослан « » 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.161.01
кандидат химических наук

В.А. Ольшевская

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Значимость научных исследований в области разработок новых хиральных каталитических систем или усовершенствования уже известных катализаторов для применения их в асимметрическом синтезе нельзя переоценить, поскольку с развитием медицины и фармацевтики возникает всё большая потребность в лекарственных средствах с высокой степенью энантиомерной чистоты. Однако, существующие каталитические системы продолжают оставаться далекими от идеала и могут иметь ограничения в эффективности, селективности или стабильности. Стремление решить названную проблему привело к созданию нового типа катализаторов – октаэдрических координационно–насыщенных хиральных стереохимически инертных заряженных комплексов Co(III), в которых каталитическим центром выступает лигандное окружение (несимметричные моно–основания Шиффа из простых и доступных компонентов), а не сам ион металла. Подобный тип катализаторов можно назвать **металл–темплатными органокатализаторами**, при этом ион металла комплекса выполняет сразу несколько функций: 1) ион металла в качестве темпляты в результате комплексообразования обеспечивает четкое лигандное окружение и является источником хиральности (за счёт наличия двух несимметричных лигандов и октаэдрической структуры появляется стереогенный центр на ионе металла, и возможно существование двух конфигураций: Λ и Δ); 2) меняет функциональность координированных NH_2 –групп и соответственно тип их связывания с субстратами посредством нековалентных взаимодействий. Наличие в лигандной сфере дополнительных заданных стереогенных центров приводит к тому, что октаэдрические комплексы Co(III) получаются уже в виде двух диастереомерных форм с разной конфигурацией на металле, но при этом с одинаковой конфигурацией в лигандной оболочке. Важно отметить, что диастереомерные формы металл–темплатных органокатализаторов обладают абсолютно разными каталитическими свойствами, и заранее предсказать какой из них эффективнее не представляется возможным. Потому при исследовании каталитической активности и стереодифференцирующей способности диастереомерных металл–темплатных органокатализаторов важно изучить свойства всех стереоизомеров комплекса. Простота синтеза координационно–насыщенных октаэдрических заряженных хиральных комплексов Co(III) из доступных лигандов, не требующих предварительного получения, открывает широкие возможности в поиске оптимальной методики получения обоих диастереомеров катализатора. Наряду с этим, их высокая стабильность открывает возможность модифицировать данные катализаторы напрямую после их синтеза, без необходимости трудоёмкого предварительного получения исходных лигандов заданной структуры.

Степень разработанности темы исследования. На момент начала работы существующий протокол получения хиральных октаэдрических комплексов Co(III) на основе *транс*–1,2–диаминоциклогексана и замещенных салициловых альдегидов

позволял с хорошим выходом получить катализатор лишь одной диастереомерной формы, в то время как второй диастереомер не был получен.

Решая проблему повышения эффективности модификаций металлокомплексных катализаторов и органокатализаторов, обычно прибегают к методам усложнения структуры хиральных катализаторов объемными группами, которые создают стерическое затруднение, или функциональными группами, которые обеспечивают дополнительную координацию с субстратами, и тем самым влияют на энантиоселективность каталитической системы. Однако, при этом модификация катализаторов в подавляющем большинстве случаев сопровождается увеличением стадий их синтеза, что сопровождается увеличением затрат реактивов и процесса очистки. В литературе нет примеров, когда хиральные стереохимически инертные октаэдрические комплексы Co(III) подвергались прямой пост–синтетической модификации посредством реакции кросс–сочетания, хотя реакция Сузуки–Мияуры уже зарекомендовала себя как метод модификации комплексов Ir(III), тем не менее, в литературе нет примеров, когда хиральные октаэдрические комплексы Co(III) подвергались прямой пост–синтетической модификации посредством реакции кросс–сочетания.

Поэтому, настоящая диссертационная работа посвящена исследованию влияния как условий реакции комплексообразования, так и строения лигантов на диастереоселективность получения хиральных октаэдрических положительно заряженных комплексов Co(III). А также, в данной диссертационной работе предложен универсальный протокол модификации исследуемых объектов для расширения библиотеки катализаторов схожей структуры. Финальная часть диссертационного исследования посвящена оценке каталитических свойств полученных комплексов и другому практическому применению этих комплексов.

Цели исследования. Целью настоящей работы является синтез, пост–синтетическая модификация и исследование влияния строения (в особенности, хиральности на атоме металла) хиральных координационно–насыщенных положительно заряженных комплексов Co(III) Λ – и Δ –конфигураций на их каталитические свойства в асимметрических реакциях. При этом решались следующие задачи:

1. Исследование влияния условий реакции комплексообразования и природы заместителя в салициловом альдегиде на диастереоселективность сборки комплексов Co(III) заданной структуры с целью получения Λ – и Δ –изомерных форм.
2. Разработка нового метода пост–синтетической модификации катализаторов на основе комплексов Co(III) с помощью реакции кросс–сочетания Сузуки–Мияуры.
3. Оценка и сравнение каталитической активности полученных комплексов Co(III), а также изучение влияния структуры комплексов на их стереодифференцирующую способность.

Расширение областей применения координационно–насыщенных и стереохимически инертных комплексов Co(III) как эффективных доноров водородной связи, в частности, используя их в качестве энантиоселективных селекторов в вольтамперометрических сенсорах.

Научная новизна работы и практическая значимость. Разработан метод синтеза ранее не описанных $\Delta(R,R)$ –диастереомеров (или $\Lambda(S,S)$ –диастереомеров) хиральных комплексов Co(III) на основе (R,R) – или (S,S) –1,2–диаминциклогексана. Получен ряд новых изоструктурных координационных соединений с галоген–замещенными (Cl, Br, I) лигандами на основе (R,R) –1,2–диаминциклогексана и (S,S) –1,2–дифенилэтилендиамина. Впервые проведена модификация каркаса катализатора путем введения арильных групп с помощью реакции кросс–сочетания по Сузуки–Мияуре. В работе проведено сравнение каталитических свойств полученных комплексов данного типа, имеющих одинаковую конфигурацию в лигандной оболочке и разную стереоконфигурацию металлоцентра. Таким образом удалось значительно расширить библиотеку октаэдрических положительно заряженных хиральных комплексов Co(III) на основе (R,R) – или (S,S) –1,2–диаминциклогексана и (R,R) – или (S,S) –1,2–дифенилэтилендиамина, а также систематически изучить влияние структуры комплекса, в частности влияние хиральности на металле, на его каталитические свойства. На примере эталонной реакции асимметрического цианосилилирования бензальдегида было показано, что диастереомеры комплекса Co(III) на основе (R,R) –1,2–диаминциклогексана $\Delta(R,R)$ –конфигурации обладают более выраженной стереоспецифичностью по сравнению с $\Lambda(R,R)$ –диастереомерами. Помимо применений комплексов Co(III) в асимметрическом катализе, в работе предложен новый оригинальный подход – использование координационно–насыщенных положительно заряженных комплексов(III) в качестве энантиоселективного селектора в вольтамперометрическом сенсоре для распознавания и определения (S) – и (R) –триптофана. По результатам исследований можно сделать прогноз дальнейшего перспективного вектора исследования – использование модифицированных координационно–насыщенных положительно заряженных комплексов(III) в качестве хиральных объектов для построения металл–органических координационных полимеров с большим потенциальным применения в различных областях.

Теоретическая значимость. В данной работе была реализована (ранее лишь теоретическая) возможность получения Λ – и Δ –диастереомеров комплексов Co(III) с хиральными лигандами на основе (R,R) – или (S,S) –1,2–диаминциклогексана или (R,R) – или (S,S) –1,2–дифенилэтилендиамина и различных салициловых альдегидов. Также, впервые была продемонстрирована возможность прямой пост–модификации кобальтовых катализаторов реакцией кросс–сочетания Сузуки–Мияуры.

Методология и методы диссертационного исследования. Была проведена оптимизация условий реакций получения координационных соединений комплекса(III) путем варьирования растворителя, концентраций реакционной смеси,

загрузки отдельных реагентов. Изучено влияние введения заместителей в структуру салицилового альдегида на стереоспецифичность реакции комплексообразования при синтезе различных комплексов Co(III) с одинаковыми хиральными диаминами. Проведено тестирование реакции пост–синтетической модификации кобальтовых катализаторов и оптимизация её условий для успешного внедрения арильных фрагментов в структуру изучаемых комплексов. Все полученные комплексы Co(III) были испытаны в качестве катализаторов в модельных реакциях: присоединения по Михаэлю, цианосилирования, эпоксидирования. В диссертационном исследовании использовались методики работы в инертной атмосфере аргона и с линией Шленка. Структура всех соединений была подтверждена спектроскопией ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , и масс–спектрометрией высокого разрешения. Диастереомерная природа и энантиомерная чистота комплексов были подтверждены спектроскопией кругового диахроизма и данных оптического вращения. Структура некоторых соединений определена с помощью метода рентгеноструктурного анализа. Энантиомерная чистота продуктов каталитических реакций определена с помощью хиральной ВЭЖХ–хроматографии.

Основные положения, выносимые на защиту.

- Оптимизация условий синтеза в результате чего были получены ряд новых диастереомерных комплексов Co(III) Λ – и Δ – конфигураций, на основе 1,2–диаминциклогексана, синтез новых диастереомерных комплексов Co(III) Λ – и Δ – конфигураций, на основе 1,2–дифенилэтилендиамина;
- Пост–синтетическая модификация комплексов Co(III) как прямой метод получения новых каталитических систем;
- Результаты исследования каталитической активности и стереодифференцирующей способности полученных катализаторов; установление закономерностей и взаимосвязи между структурой комплекса, его конфигурацией по металлу и каталитическими свойствами в асимметрических реакциях;
- Применение хиральных комплексов Co(III) в качестве селектора при создании энантиоселективных сенсоров.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач исследования и разработки методов синтеза до проведения синтетической работы, анализа и публикации результатов.

Достоверность полученных результатов подтверждалась физико–химическими методами анализа. Воспроизводимость полученных данных обеспечивалась экспериментальной работой с контролем условий и следованием методикам, а также использованием приборов и измерительных средств необходимой точности и многократным повтором экспериментов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: XXII Международная научно–практическая конференция «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2019); VI North Caucasus

Organic Chemistry Symposium 2022 (Stavropol, 2022); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2022); 4th International symposium "Modern trends in organometallic chemistry and catalysis" (Moscow, 2023).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 6 публикациях, а именно: 2 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, 4 – в сборниках тезисов докладов научных конференций.

Объем и структура работы. Диссертационная работа общим объемом 147 страниц состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов и содержит 14 схем, 13 таблиц и 36 рисунка. Список литературы включает 122 наименования.

Основное содержание диссертационной работы.

Во введении к диссертации обоснована актуальность научного исследования и определена тематика литературного обзора.

В литературном обзоре были рассмотрены геометрическая и оптическая изомерия октаэдрических комплексов с хиральностью на атоме металла на основе би- и тридентантных лигандов; проведён сравнительный анализ каталитических свойств известных металлокомплексных катализаторов, существующих в виде Л– и Δ–диастереомеров; проанализирован спектр возможного практического применения октаэдрических комплексов Co(III).

Раздел обсуждение результатов состоит из четырех глав, в которых описаны: 1) результаты синтеза диастереомерных комплексов Co(III) на основе хиральных диаминов и замещенных салициловых альдегидов Л– и Δ–конфигураций; 2) результаты пост–синтетической модификации полученных комплексов–катализаторов реакцией кросс–сочетания Сузуки–Мияуры; 3) оценка и сравнение каталитической и стереодифференцирующей способности новых комплексов и 4) роль комплекса Co(III) как хирального селектора при разработке нового энантиоселективного вольтамперометрического сенсора для распознавания энантиомеров аминокислоты.

1. Синтез Л– и Δ–диастереомеров комплексов Co(III) на основе 1,2–диаминоциклогексана и 1,2–дифенилэтилендиамина ((R,R)– или (S,S)–конфигурации) и замещенных салициловых альдегидов.

Синтетический путь к хиральным октаэдрическим комплексам Co(III) кационной природы был хорошо известен ранее, однако при стандартной методике формирование второго (минорного) диастереомера практически не происходило, либо же он образовывался в следовых количествах, из–за чего выделить этот диастереомер комплекса и идентифицировать крайне затруднительно, и никогда ранее не было реализовано. Поэтому исследование началось с детального экспериментального изучения реакции образования комплекса Co(III) с лигандом на основе 5–бромсалицилового альдегида и (R,R)–1,2–диаминоциклогексана (Схема 1).

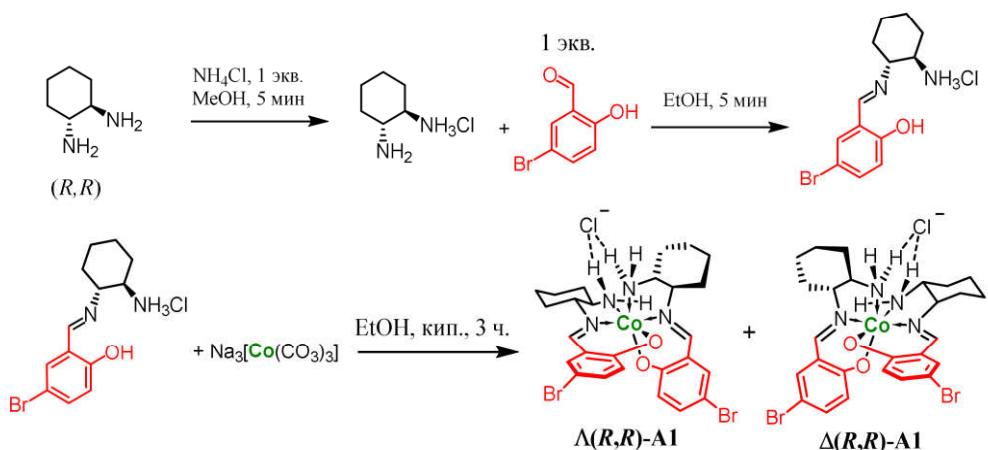


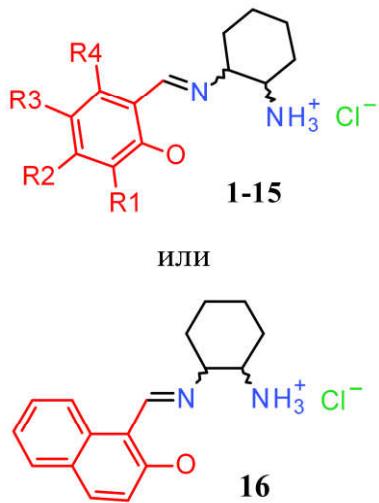
Схема 1. Синтез комплексов Co(III) $\Lambda(R,R)$ -A1 и $\Delta(R,R)$ -A1.

Как и следовало ожидать, в качестве основного диастереомера был выделен комплекс известной конфигурации $\Lambda(R,R)$ -A1. С лигандом, где в салициледеновом фрагменте имеется заместитель – бром – в положении C_5 , впервые наблюдалось образование минорного, термодинамически невыгодного, $\Delta(R,R)$ -A1 диастереомера с заметным выходом – 14% (см. Таблица 2). Соотношение Λ и Δ -диастереомеров составляет 5:1. Это дало возможность сначала определить наличие второго изомера методом ^1H ЯМР-спектроскопии реакционной смеси, а затем и выделить его в индивидуальном виде. В данном случае впервые были выделены и охарактеризованы оба ($\Lambda(R,R)$ - и $\Delta(R,R)$ -) диастереомера комплекса. Помимо различий в химических сдвигах на ЯМР спектрах, $\Lambda(R,R)$ и $\Delta(R,R)$ диастереомеры обладают разными спектрами кругового дихроизма, а так же наблюдается существенное различие в значениях угла оптического вращения.

Было проведено варьирование условий реакции с задачей повысить выход продукта Δ -конфигурации, при этом меняли количество исходной соли Co(III), концентрацию реакционной смеси и используемый растворитель. Оказалось, что количество соли Co(III), вводимое в реакцию, существенно влияет на соотношение диастереомеров, при этом чтобы добиться увеличения выхода $\Delta(R,R)$ -изомера, следует использовать 0.8 эквивалента соли Co(III). В оптимизированных по данному параметру (максимальное количество минорного $\Delta(R,R)$ -диастереомера) условиях в дальнейшем и проводилось получение комплекса А с различными салициловыми альдегидами (Таблица 1). Результаты синтеза комплексов структуры А представлены в Таблице 2.

Таблица 1. Структуры лигандов на основе транс–1,2–диаминоциклогексана, представленных в диссертационном исследовании.

заместители в салициловом альдегиде				лиганд комплекса А
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
H	H	Br	H	1
H	Br	H	H	2
H	Me	Br	H	3
Br	H	Br	H	4
Cl	H	H	H	5
H	H	Cl	H	6
H	H	H	Cl	7
Cl	H	Cl	H	8
H	H	I	H	9
I	H	I	H	10
H	H	H	H	11
Ph	H	H	H	12
H	NEt ₂	H	H	13
tBu	H	H	H	14
tBu	H	tBu	H	15
2–гидроксинафтальдегид				16



Интересное влияние оказывает присутствие галогенида в качестве заместителя в бензольном кольце салицилиденового фрагмента лиганда. Например, с лигандами, содержащими один атом брома, оба диастереомера $\Lambda(R,R)$ -A1-3 и $\Delta(R,R)$ -A1-3 получаются с отличными выходами (Таблица 2, опыты 1–3). Однако, в случае моно–хлорзамещённых лигандов, образуется в избытке только один диастереомер – термодинамически более выгодный продукт $\Delta(S,S)$ -A5-7 – в то время как второй диастереомер, с противоположной конфигурацией на металле, детектируется в следовых количествах (Таблица 2, опыты 6–8). Аналогичная картина вырисовывается в случае с моно–йодзамещённым лигандром, где основной продукт комплексообразования – это термодинамически выгодный $\Lambda(R,R)$ -A9 (или его энантиомер $\Delta(S,S)$ -A9, если исходить из диамина противоположной конфигурации) (Таблица 2, опыты 10 и 11). Однако, закономерность меняется, если в структуре лиганда имеется два галогена. Так, если в случае лиганда на основе 3,5–дихлорсалицилового альдегида, Λ – и Δ –диастереомеры получаются с соотношением 1:1.6 (Таблица 2, опыт 9), то в случае лигандов на основе 2,5–дибром– и 2,5–дийодсалицилового альдегида основным диастереомером становится термодинамически менее выгодные в предыдущих случаях $\Delta(R,R)$ -A4 (соотношение 1:10, Таблица 2, опыт 5) и $\Delta(R,R)$ -A10 (соотношение 1:5, Таблица 2, опыт 12). Стоит также отметить, что стереоселективность комплексообразования обращается и в случае комплексов $\Lambda(R,R)$ -A16 и $\Delta(R,R)$ -A16, где соотношение Λ к Δ составляет 1:1.2 (Таблица 2, опыт 18). Вероятно, за контроль комплексообразования Λ – и

Δ -изомеров соединений **A** ответственны стерические факторы в лигандной сфере, однако, нельзя исключить и электронного влияния заместителей в бензольном кольце на стереоселективность сборки.

Таблица 2. Синтез изоструктурных комплексов Co(III) A1–16 с различными заместителями в лигандной сфере.

опыт	комплекс	Σ выход (%) ⁱ	$dr \Lambda/\Delta^{ii}$
1	(R,R)-A1	85	2.5:1
2	(R,R)-A2	95	2.2:1
3	(R,R)-A3	62	1:1
4	(S,S)-A3	45	5:1 (ent)
5	(R,R)-A4	18	>1:10
6	(S,S)-A5	29	5:1 (ent)
7	(S,S)-A6	69	10:1 (ent)
8	(S,S)-A7	19	>20:1 (ent)
9	(R,R)-A8	31	1:1.6
10	(R,R)-A9	42	>20:1
11	(S,S)-A9	53	>20:1 (ent)
12	(R,R)-A10	25	1:6
13	(R,R)-A11	95	2.2:1
14	(R,R)-A12	90	1.4:1
15	(R,R)-A13	82	1.6:1
16	(R,R)-A14	76	>20:1
17	(R,R)-A15	89	>20:1
18	(R,R)-A16	90	1:1.2

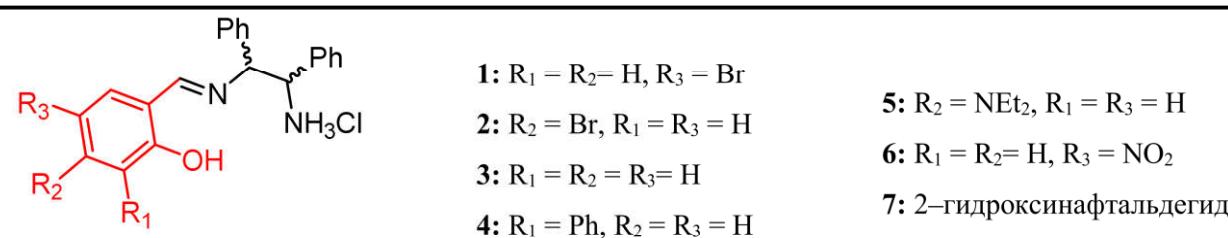
Условия реакции: (R,R)– или (S,S)–1,2–диаминоциклогексан (0.88 ммоль, 1 экв.), NH₄Cl (0.88 ммоль, 1 экв.), салициловый альдегид (0.88 ммоль, 1 экв.) и Na₃[Co(CO₃)₃]×3H₂O (0.70 ммоль, 0.8 экв.), EtOH (20 мл), 3 ч, кипячение.

ⁱСуммарный выход выделенных изомеров.

ⁱⁱДиастереомерное соотношение определено по выходу продуктов.

В синтезе комплексов Co(III) типа **B** в качестве исходного диамина был использован (R,R)– и (S,S)–1,2–дифенилэтилендиамин. По предварительным данным, ожидалось, что хиральные октаэдрические комплексы Co(III) на основе лигандов из незамещённого салицилового альдегида и (R,R)–1,2–дифенилэтилендиамина образуются в виде двух диастереомеров Λ – и Δ –конфигурации с выходом около 50% и dr примерно 1:1. Проведённое систематическое исследование реакции образования комплексов на основе 1,2–дифенилэтилендиамина показало, что стереоселективность зависит исключительно от природы заместителя в салициловом альдегиде или его аналогах, тогда как варьирование условий не влияет на соотношение диастереомеров. Результаты представлены в Таблице 3.

*Таблица 3. Синтез изоструктурных комплексов Co(III) **B1–7** с различными заместителями в лигандной сфере.*



опыт	комплекс	Σвыход (%) ⁱ	dr Λ/Δ ⁱⁱ
1	(R,R)–B1	59	1.8:1
2	(S,S)–B1	56	1.5:1 (ent)
3	(S,S)–B2	48	1.5:1(ent)
4	(R,R)–B3	56	1:1
5	(R,R)–B4	39	2.2:1
6	(R,R)–B5	53	1:1
7	(R,R)–B6	37	>20:1
8	(R,R)–B7	30	2.9:1

Условия реакции: (R,R)– или (S,S)–1,2–дифенилэтилендиамин (0.94 ммоль, 1 экв.), NH₄Cl (0.94 ммоль, 1 экв.), салициловый альдегид (0.94 ммоль, 1 экв.) и Na₃[Co(CO₃)₃]×3H₂O (0.56 ммоль, 0.6 экв.), EtOH (20 мл), 2 ч, кипячение. Далее в системе CH₂Cl₂/вода (1:1) интенсивно перемешивали с избытком KI (20 экв.) в течение 2 ч для замены противоиона на для последующего разделения смеси диастереомеров.ⁱСуммарный выход выделенных изомеров.
ⁱⁱДиастереомерное соотношение определяли по выделенной массе продуктов.

Таким образом, был разработан метод получения комплексов Co(III) как с Λ–конфигурацией, так и с Δ–конфигурацией на металлоцентре, что соответствует теоретическим постулатам стереохимии координационных соединений.

2. Пост–синтетическая модификация соединений типа А и В с помощью реакции кросс–сочетания Сузуки–Мияуры.

Очевидной является необходимость расширения семейства каталитических систем, представляющих собой, эффективные доноры водородных связей в асимметрических трансформациях. Для этого был предложен концептуально упрощённый подход: минимальный набор комплексов и универсальный инструмент для создания на их основе развернутых библиотек каталитических систем. Для решения данной задачи использовался метод пост–синтетической модификации диастерео– и энантиомерно чистых комплексов **A** и **B** с помощью достаточно хорошо изученной реакции кросс–сочетания (CCR) Сузуки–Мияуры.

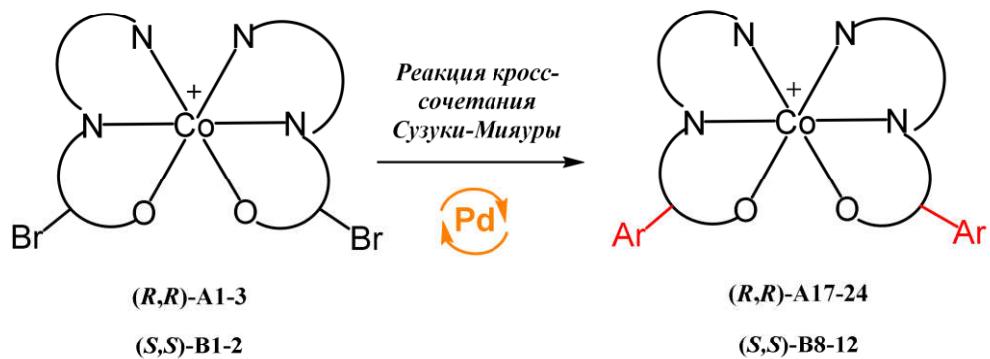


Схема 2. Пост–синтетическая модификация функционализированных бромом комплексов Co(III) A1–3 и B1–2 с помощью реакции кросс–сочетания.

В первую очередь, была реализована модификация катализаторов $\Lambda(R,R)$ -A, имеющих один галогенидный заместитель в салицилиденовом фрагменте. На стадии отработки методики были модифицированы (замена галогена на фенил) ряд комплексов по 4-му и 5-му положениям салицилиденового фрагмента. С хорошим выходом получается продукт кросс–сочетания $\Lambda(R,R)$ -A17 вне зависимости от источника арилборонового производного (Таблица 4, опыты 1 и 2). Стоит отметить, что кросс–сочетание комплекса $\Lambda(R,R)$ -A9, содержащего йод в 5-м положении салицилиденового фрагмента, также приводит к продукту $\Lambda(R,R)$ -A17, но с более низким выходом 48% (Таблица 4, опыт 3). Реакция кросс–сочетания комплекса $\Lambda(R,R)$ -A2 с фенилбороновой кислотой дает целевой продукт $\Lambda(R,R)$ -A20 с выходом 65% (Таблица 4, опыт 7). С другой стороны, более активный для процессов кросс–сочетания пинаколового эфира фенилбороновой кислоты приводит к разложению исходного комплекса и образованию трудноразделимой массы. Поэтому далее, для реализации цели модификации комплексов предпочтение было отдано бороновым кислотам, как к более мягкому арилирующему агенту для данных субстратов, так и более доступному реагенту. Так же, удалось успешно провести CCR комплекса кобальта $\Lambda(R,R)$ -A3 с получением фенил–замещённого целевого продукта $\Lambda(R,R)$ -A22 с хорошим выходом 51% (Таблица 4, опыт 9).

Наряду с фенильным заместителем Ar_1 , комплексы $\Lambda(R,R)$ -A1–3 удалось модифицировать арил–производными, содержащими метокси–группу (Ar_2), карбоксиметильную группу (Ar_3) и трифторметильную группу (Ar_4). Целевые комплексы получаются с хорошими выходами 45–88% (Таблица 4, опыты 4–6, 8, 10, 11), и вызывают огромный интерес с точки зрения химии материалов не только для применения в асимметрическом катализе, но и как удобные блоки для построения гетерогенных катализаторов и для энантиоселективных хемосенсоров.

Таблица 4. Результаты пост–синтетической модификации $\Lambda(R,R)$ –изомера комплексов Co(III) на основе транс–1,2–диаминциклогексана.

	Ar_1	Ar_2	Ar_3	Ar_4	
опыт	исх. комплекс	ArB(OX)_2	продукт	выход (%) ⁱ	
1	$\Lambda(R,R)$ –A1	Ar_1BPin	$\Lambda(R,R)$ –A17	60	
2	$\Lambda(R,R)$ –A1	$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$	$\Lambda(R,R)$ –A17	64	
3	$\Lambda(R,R)$ –A9	Ar_1BPin	$\Lambda(R,R)$ –A17	48	
4	$\Lambda(R,R)$ –A1	Ar_2BPin	$\Lambda(R,R)$ –A18	59	
5	$\Lambda(R,R)$ –A1	Ar_3BPin	$\Lambda(R,R)$ –A19	62	
6	$\Lambda(R,R)$ –A1	$\text{Ar}_3\text{B}(\text{OH})_2$	$\Lambda(R,R)$ –A19	67	
7	$\Lambda(R,R)$ –A2	$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$	$\Lambda(R,R)$ –A20	65	
8	$\Lambda(R,R)$ –A2	$\text{Ar}_3\text{B}(\text{OH})_2$	$\Lambda(R,R)$ –A21	50	
9	$\Lambda(R,R)$ –A3	$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$	$\Lambda(R,R)$ –A22	51	
10	$\Lambda(R,R)$ –A3	$\text{Ar}_3\text{B}(\text{OH})_2$	$\Lambda(R,R)$ –A23	88	
11	$\Lambda(R,R)$ –A3	$\text{Ar}_4\text{B}(\text{OH})_2$	$\Lambda(R,R)$ –A24	45	

Условия реакции: $\Lambda(R,R)$ –A1–3,9 (0.14 ммоль, 1 экв.), арилбороновое производное (0.56 ммоль, 4 экв.), K_3PO_4 (0.56 ммоль, 4 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.014 ммоль, 0.1 экв.), SPhos (0.028 ммоль, 0.2 экв.), толуол (1 мл), вода (0.1 мл), инертная атмосфера аргона, 5 ч, 80 °C. ⁱВыход выделенного продукта.

Неожиданным оказалось, что кросс–сочетание комплекса $\Delta(R,R)$ –A1 (термодинамически невыгодный Δ –диастереомер, получающийся в минорных количествах) с фенилбороновой кислотой привело к эпимеризации стереоцентра на атоме металла с образованием бис–арилированного продукта Λ –конфигурации $\Lambda(R,R)$ –A17 с выходом 52% (Таблица 5, опыт 1). Аналогичное явление наблюдалось и для комплексов $\Delta(R,R)$ –A2 и $\Delta(R,R)$ –A3, при этом выход продукта с обращённой конфигурацией $\Lambda(R,R)$ –A20 составил всего лишь 20% (Таблица 5, опыт 6), а в случае 4–метил–5–бром–замещённого комплекса CCR–процесс привел к образованию смеси диастереомеров Λ – и Δ –конфигурации продукта (R,R) –A22 (выходы 20% и 28% соответственно, Таблица 5, опыт 8). Природа боронового производного на явление эпимеризации не оказывает влияния: и с бороновой кислотой, и с её пинаколовым эфиrom исход получается идентичным (Таблица 5, опыт 1, см. сноска). Однако, было замечено влияние функциональных групп в арильном фрагменте, например, модифицированный электронодонорной метокси–группой продукт $\Lambda(R,R)$ –A18 был получен с 40% выходом исходя из комплекса $\Delta(R,R)$ –конфигурации (Таблица 5, опыт 4). При этом, если модифицировать $\Delta(R,R)$ –комплекс Ar_3 –фрагментом, содержащим электроноакцепторную карбоксиметильную группу, частично сохраняется исходная $\Delta(R,R)$ –конфигурация на металле, что приводит к образованию смеси продуктов $\Lambda(R,R)$ –A19 и $\Delta(R,R)$ –A19 с выходами 33% и 31% соответственно (Таблица 5, опыт 5).

Таблица 5. Результаты пост–синтетической модификации комплексов $\Delta(R,R)$ –A1–3.

	Ar_1	Ar_2	Ar_3	
опыт	исх. комплекс	$\text{ArB}(\text{OX})_2$	продукт	выход (%) ⁱ
1	$\Delta(R,R)$ –A1	$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$	$\Delta(R,R)$ –A17	48–52 ^{iv}
2 ⁱⁱ	$\Delta(R,R)$ –A1	$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$	$\Delta(R,R)$ –A17	46
3 ⁱⁱⁱ	$\Delta(R,R)$ –A1	$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$	$\Delta(R,R)$ –A17	21
4	$\Delta(R,R)$ –A1	Ar_2BPin	$\Delta(R,R)$ –A18	40
5	$\Delta(R,R)$ –A1	$\text{Ar}_3\text{B}(\text{OH})_2$	$\Delta(R,R)$ –A19	33
6	$\Delta(R,R)$ –A2	$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$	$\Delta(R,R)$ –A20	20
7 ⁱⁱ	$\Delta(R,R)$ –A2	$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$	$\Delta(R,R)$ –A20	60
8	$\Delta(R,R)$ –A3	$\text{Ar}_1\text{B}(\text{OH})_2$	$\Delta(R,R)$ –A22	20
			$\Delta(R,R)$ –A22	28

Условия реакции: $\Delta(R,R)$ –A1–3 (0.073 ммоль, 1 экв.), арилбороновое производное (0.44 ммоль, 6 экв.), K_3PO_4 (0.44 ммоль, 6 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.007 ммоль, 0.1 экв.), SPhos (0.014 ммоль, 0.2 экв.), толуол (0.5 мл), вода (0.1 мл), инертная атмосфера аргона, 5 ч, 80 °C. ⁱВыход выделенного продукта. ⁱⁱТемпература реакции 50 °C, время проведения реакции 12 ч. ⁱⁱⁱТемпература реакции 25 °C, время проведения реакции 24 ч. ^{iv}Варьирование выходов зависит от выбора источника борного производного – пинаколовый эфир или бороновая кислота, соответственно.

Принимая в расчёт тот факт, что комплексы $\Lambda(R,R)$ -конфигурации обычно термодинамически более выгодные диастереомеры, было решено понизить температуру проведения реакции кросс–сочетания. Снижение температуры с 80 °C до 50 °C привело к падению конверсии (как и следовало ожидать), однако по–прежнему происходила трансформация стереоцентра на атоме металла и образование продукта $\Delta(R,R)$ –A17 с выходом 46% (Таблица 5, опыт 5). Для комплекса на основе 4–бромсалицилового альдегида, низкотемпературное кросс–сочетание (при 50 °C) позволило сохранить «невыгодную» конфигурацию на металле, и целевой продукт $\Delta(R,R)$ –A20 получался с выходом 60% (Таблица 5, опыт 7). Реакция кросс–сочетания $\Delta(R,R)$ –A1 с фенилбороновой кислотой, проведенная при комнатной температуре (время реакции увеличили до 24 часов), дала смесь обоих диастереомеров продуктов $\Delta(R,R)$ –A17 и $\Delta(R,R)$ –A17 с выходами 21% и 17% (Таблица 5, опыт 3); однако при этом наблюдалась неполная конверсия.

Явление эпимеризации хирального металлоцентра наблюдается так же и в случае октаэдрических комплексов Co(III) на основе (*S,S*)–1,2–дифенилэтилендиамина. Причем частичная инверсия металло–стереоцентра происходит в ходе CCR–процесса и для менее выгодной $\Lambda(S,S)$ –конфигурации, так и для более предпочтительной $\Delta(S,S)$ –конфигурации (Таблица 6, опыты 1–7). В связи с этим, было решено проводить модификацию лигандного окружения комплексов **B** арильными фрагментами исходя из смеси диастереомеров Λ – и Δ –конфигураций.

Таблица 6. Пост–синтетическая модификация бром–функционализированных комплексов Co(III) на основе (S,S)–1,2–дифенилэтлендиамина.

	Ar₁	Ar₅	Ar₆	Ar₇	
опыт	исх. комплекс	ArB(OX)₂	продукт	выход (%)ⁱ	
1	Δ(S,S)–B1	Ar ₁ B(OH) ₂	Δ(S,S)–B8	50 (6) ⁱⁱ	
2	Δ(S,S)–B1	Ar ₁ BPin	Δ(S,S)–B8	33	
3	Λ(S,S)–B1	Ar ₁ B(OH) ₂	Δ(S,S)–B8	52 (10) ⁱⁱ	
4	Λ(S,S)–B1	Ar ₁ BPin	Δ(S,S)–B8	42	
5	Δ(S,S)–B2	Ar ₁ B(OH) ₂	Δ(S,S)–B9	48 (10) ⁱⁱ	
6	Δ(S,S)–B2	Ar ₁ BPin	Δ(S,S)–B9	48 (9) ⁱⁱ	
7	Λ(S,S)–B2	Ar ₁ B(OH) ₂	Δ(S,S)–B9	28 (16) ⁱⁱ	
8 ⁱⁱⁱ	Λ(S,S)–B2	Ar ₁ BPin	—	—	
9 ^{iv}	(S,S)–B1	Ar ₁ BPin	Δ(S,S)–B8	44	
10 ^{iv}	(S,S)–B2	Ar ₁ B(OH) ₂	Δ(S,S)–B9	48 (17) ⁱⁱ	
11 ^{iv}	(S,S)–B1	Ar ₅ B(OH) ₂	Δ(S,S)–B10	33	
12 ^{iv}	(S,S)–B1	Ar ₆ B(OH) ₂	Δ(S,S)–B11	31	
13 ^{iv}	(S,S)–B1	Ar ₇ B(OH) ₂	Δ(S,S)–B12	26	

Условия реакции: 1) комплекс (S,S)–B1–2 (0.103 ммоль, 1 экв.), арилбороновое производное (0.61 ммоль, 6 экв.), K₃PO₄ (0.61 ммоль, 6 экв.), Pd(OAc)₂ (0.01 ммоль, 0.1 экв.), SPhos (0.02 ммоль, 0.2 экв.), толуол (1 мл), вода (0.1 мл), инертная атмосфера аргона, 5 ч, 80 °C. 2) KI (20 экв.), CH₂Cl₂/вода (1:1), 2 ч, комнатная температура. ⁱВыход выделенного продукта. ⁱⁱВ скобках указан выход диастереомерного продукта Λ(S,S)–B8–9. ⁱⁱⁱПинаколовый эфир использовался вместо бороновой кислоты. ^{iv}dr Δ(S,S) к Λ(S,S) составляет 1.5:1.

Таким образом, из диастереомерной смеси комплекса (S,S)–B8 были получены новые комплексы–катализаторы, модифицированные 3,5–дифторменильным фрагментом с выходом 33% (Таблица 6, опыт 11), 2–(циклогексилметокси)фенильным фрагментом с выходом 31% (Таблица 6, опыт 12) и антрацен–9–ильным фрагментом с выходом 26% (Таблица 6, опыт 13), при этом, продуктов с Λ(S,S)–конфигурацией не наблюдалось. С другой стороны, реакция смеси 4–бромзамещенных комплексов Δ(S,S)–B2 и Λ(S,S)–B2 (dr 1.5:1) с фенилбороновой кислотой приводит к образованию смеси обоих диастереомеров целевого продукта Δ(S,S)–B9 и Λ(S,S)–B9 с выходами 48% и 17% (Таблица 6, опыт 10).

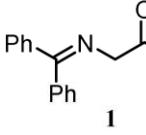
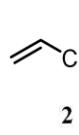
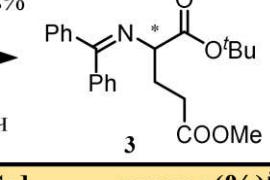
3. Исследование влияния конфигурации металлоцентра в октаэдрических комплексах А и В на их каталитическую активность и стереодифференцирующую способность.

Стереохимически инертные октаэдрические катионные комплексы Co(III) уже зарекомендовали себя как эффективные хиральные межфазные катализаторы в некоторых асимметрических реакциях, однако ранее не удавалось изучить непосредственное влияние хиральности на металле на эффективность катализа и степень асимметрической индукции. В этой работе впервые были изучены Λ– и Δ–диастереомеры комплексов А и В на предмет влияния Λ/Δ–конфигурации металлоцентра на каталитические свойства комплексов. Также, было изучено как

природа и положения заместителя в лигандной сфере комплексов Co(III) влияют на стереохимический результат катализа такими комплексами в модельных реакций.

Первой стандартной реакцией было выбрано присоединение по Михаэлю трет-бутилглицинат-бензофенонового основания Шиффа к метилакрилату в условиях межфазного переноса. Результаты асимметрического присоединения при использовании библиотеки катализаторов **A** и **B** при одинаковых условиях представлены в Таблице 7. Выход продукта **3** составляет 50–99% в зависимости от структуры лигандов. Как и ожидалось, катализаторы **A1–A16** (на основе 1,2-диаминоциклогексана) с термодинамически выгодной конфигурацией ($\Delta(R,R)$ и $\Delta(S,S)$) давали продукт **3** (*S*-конфигурации с высокими значениями *ee* (76–84%) (Таблица 7, опыт 1, 5, 7–10, 12, 13, 16 и 20), исключения составляют **A(R,R)–A2** (на основе 4-бромсалицилового альдегида) и **A(R,R)–A13** (на основе 4-диэтиламинсалицилового альдегида), с которыми величины *ee* составляют 66% и 56% (Таблица 7, опыт 3 и 18).

Таблица 7. Асимметрическое присоединение по Михаэлю, катализируемое комплексами A–B.

		 1		 2		[Co] 10 моль%		 3	
опыт	[Co]	выход (%) ⁱ	<i>ee</i> (%) ⁱⁱ	опыт	[Co]	выход (%) ⁱ	<i>ee</i> (%) ⁱⁱ		
1	$\Delta(R,R)$ –A1	>99	80 (<i>S</i>)	18	$\Delta(R,R)$ –A13	91	56 (<i>S</i>)		
2	$\Delta(R,R)$ –A1	>99	56 (<i>S</i>)	19	$\Delta(R,R)$ –A13	>99	14 (<i>R</i>)		
3	$\Delta(R,R)$ –A2	57	66 (<i>S</i>)	20	$\Delta(R,R)$ –A16	95	83 (<i>S</i>)		
4	$\Delta(R,R)$ –A2	54	23 (<i>R</i>)	21	$\Delta(R,R)$ –A16	92	22 (<i>S</i>)		
5	$\Delta(R,R)$ –A3	78	75 (<i>S</i>)	22	$\Delta(R,R)$ –B1	56	3 (<i>R</i>)		
6	$\Delta(R,R)$ –A3	50	8 (<i>S</i>)	23	$\Delta(R,R)$ –B1	98	raç		
7	$\Delta(S,S)$ –A5	58	77 (<i>R</i>)	24	$\Delta(R,R)$ –B3	82	29 (<i>S</i>)		
8	$\Delta(S,S)$ –A6	61	77 (<i>R</i>)	25 ⁱⁱⁱ	$\Delta(R,R)$ –B3	97	23 (<i>S</i>)		
9	$\Delta(S,S)$ –A7	69	78 (<i>R</i>)	26	$\Delta(R,R)$ –B3	96	raç		
10	$\Delta(R,R)$ –A8	>99	82 (<i>S</i>)	27	$\Delta(R,R)$ –B4	83	18 (<i>S</i>)		
11	$\Delta(R,R)$ –A8	83	29 (<i>S</i>)	28	$\Delta(R,R)$ –B4	>99	2 (<i>R</i>)		
12	$\Delta(S,S)$ –A9	55	75 (<i>R</i>)	29	$\Delta(R,R)$ –B5	72	21 (<i>R</i>)		
13	$\Delta(R,R)$ –A11	72	76 (<i>S</i>)	30	$\Delta(R,R)$ –B5	60	18 (<i>S</i>)		
14 ⁱⁱⁱ	$\Delta(R,R)$ –A11	98	71 (<i>S</i>)	31	$\Delta(R,R)$ –B6	76	raç		
15	$\Delta(R,R)$ –A11	>99	16 (<i>S</i>)	32	$\Delta(R,R)$ –B7	78	36 (<i>S</i>)		
16	$\Delta(R,R)$ –A12	96	82 (<i>S</i>)	33	$\Delta(R,R)$ –B7	76	2 (<i>R</i>)		
17	$\Delta(R,R)$ –A12	68	30 (<i>S</i>)						

Условия реакции: субстрат О’Доннелла **1** (20 мг, 0.068 ммоль), [Co]–катализатор (0.0068 ммоль, 10 моль.%), KOH (0.068 ммоль, 1 экв.), метилакрилат **2** (0.203 ммоль, 3 экв.), CH_2Cl_2 (1 мл), инертная атмосфера аргона, 2 ч при комнатной температуре. ⁱВыход определяли по ^1H ЯМР спектру в присутствии HMDSO в качестве внутреннего стандарта. ⁱⁱЭнантиомерную чистоту продукта **3** определяли с помощью хиральной ВЭЖХ. Абсолютная конфигурация стереогенного центра показана в скобках. ⁱⁱⁱИспользовали 2 моль.% катализатора.

С другой стороны, $\Delta(R,R)$ -диастереомеры комплексов **A** обеспечивали низкий энантиоконтроль (значения *ee* находятся в диапазоне 16–56%), хотя конфигурация

полученного продукта **3** была такой же (*S*). Интересно отметить, что в случае $\Delta(R,R)$ -**A13** преобладал противоположный (*R*)-энантиомер продукта с 14% *ee* (Таблица 7, опыт 19), но объяснить это пока сложно. Примечательно, что уменьшение загрузки катализатора до 2 моль.% по–прежнему дает высокое значение *ee* и выход продукта (Таблица 7, опыт 14). Комплексы Co(III) **B** на основе (*R,R*)-1,2-дифенилэтилендиамина катализируют образование продукта **3** либо с очень низкой стереоселективностью (до 36% *ee*), либо даже с образованием рацемического продукта (Таблица 7, опыт 22–35).

Для объяснения экспериментальных результатов, были выполнены квантово–химические расчеты методом DFT для ионных пар аниона субстрата О’Доннелла (имин глицина **1**) с $\Lambda(R,R)$ -**A11** и $\Delta(R,R)$ -**A11**. Согласно расчетам, наиболее благоприятной конфигурацией для аниона субстрата **1** является *Z*–енолят. При этом, в случае $\Lambda(R,R)$ -**A11**, единственная выгодная конфигурация ионной пары экранирована с *re*–стороны, что приводит к образованию (*S*)-продукта. Иная ситуация для ионной пары с $\Delta(R,R)$ -**A11**. Его наиболее благоприятная конформация менее стабилизирована, а также возможны обе конформации, с экранированными *re*– и *si*–сторонами, с небольшой разностью в энергиях. Это объясняет относительно низкие значения *ee* получаемые при катализе $\Delta(R,R)$ –формой комплексов.

Также диастереомерные комплексы Co(III) были протестированы в качестве катализаторов асимметрического эпоксидирования халкона **4** в условиях межфазного переноса (Таблица 8). Примечательно, что катализаторы на основе *R,R*-1,2-диаминоциклогексана, имеющие Λ –конфигурацию, давали эпоксид (*2R,3S*)-конфигурации с *ee* до 40%, тогда как комплексы с противоположной конфигурацией на металле – $\Delta(R,R)$ -**A1-16** – давали противоположный (*2S,3R*)-энантиomer с *ee* до 57% (Таблица 8, опыты 1–22). Таким образом, катализаторы $\Lambda(R,R)$ -**A** и $\Delta(R,R)$ -**A** в данной реакции ведут себя как «псевдо–энантиомеры». А в случае же комплексов типа **B**, конфигурация по металлоцентру не влияет на результат стереоиндукции, что приводит к образованию избытка продукта **5** одинаковой конфигурации (Таблица 8, опыты 23–35). На основании представленных результатов становится явным влияние структуры лигандной оболочки катализаторов и конфигурации комплексов на стереохимический контроль реакции эпоксидирования. Поэтому именно эта реакция была выбрана в качестве модельной для оценки и сравнения каталитических свойств комплексов, модифицированных реакцией кросс–сочетания (Таблица 9).

Таблица 8. Асимметрическое эпоксидирование халкона, катализируемое комплексами A–B.

опыт	[Co]	конв. (%) ⁱ	ee (%) ⁱⁱ	опыт	[Co]	конв. (%) ⁱ	ee (%) ⁱⁱ
1	$\Lambda(R,R)$ -A1	>99	47 (R,S)	19	$\Lambda(R,R)$ -A13	>99	44 (R,S)
2	$\Delta(R,R)$ -A1	63	23 (S,R)	20	$\Delta(R,R)$ -A13	35	38 (S,R)
3	$\Lambda(R,R)$ -A2	71	54 (R,S)	21	$\Lambda(R,R)$ -A16	91	57 (R,S)
4	$\Delta(R,R)$ -A2	42	25 (S,R)	22	$\Delta(R,R)$ -A16	80	39 (S,R)
5	$\Lambda(R,R)$ -A3	0	—	23	$\Lambda(R,R)$ -B1	75	28 (R,S)
6	$\Delta(R,R)$ -A3	23	33 (S,R)	24	$\Delta(R,R)$ -B1	8	46 (R,S)
7	$\Delta(R,R)$ -A4	>99	30 (S,R)	25	$\Delta(S,S)$ -B2	66	33 (S,R)
8	$\Delta(S,S)$ -A5	59	55 (S,R)	26	$\Delta(S,S)$ -B2	28	33 (R,S)
9	$\Delta(S,S)$ -A6	84	32 (S,R)	27	$\Lambda(R,R)$ -B3	93	12 (R,S)
10	$\Delta(S,S)$ -A7	25	рац.	28	$\Delta(R,R)$ -B3	27	22 (R,S)
11	$\Lambda(R,R)$ -A8	51	37 (R,S)	29	$\Lambda(R,R)$ -B4	34	28 (R,S)
12	$\Delta(R,R)$ -A8	>99	18 (S,R)	30	$\Delta(R,R)$ -B4	47	25 (R,S)
13	$\Delta(S,S)$ -A9	89	45 (S,R)	31	$\Lambda(R,R)$ -B5	63	4 (R,S)
14	$\Delta(R,R)$ -A10	36	18 (S,R)	32	$\Delta(R,R)$ -B5	59	19 (R,S)
15	$\Lambda(R,R)$ -A11	55	55 (R,S)	33	$\Lambda(R,R)$ -B6	73	58 (R,S)
16	$\Delta(R,R)$ -A11	67	40 (S,R)	34	$\Lambda(R,R)$ -B7	81	17 (R,S)
17	$\Lambda(R,R)$ -A12	60	56 (R,S)	35	$\Delta(R,R)$ -B7	0	—
18	$\Delta(R,R)$ -A12	75	24 (S,R)				

Условия реакции: халкон **4** (20 мг, 0.1 ммоль), [Co] (0.01 ммоль, 10 моль.%), *t*BuOK (0.1 ммоль, 1 экв.), 30% водн. р-р H_2O_2 (0.5 ммоль, 5 экв.), МТБЭ (1 мл), 24 часа, комнатная температура. ⁱКонверсию определяли с помощью 1H ЯМР анализу. ⁱⁱЭнантиомерную чистоту определяли с помощью хиральной ВЭЖХ. Абсолютная конфигурация стереогенных центров продукта **5** указана в скобках.

Таблица 9. Асимметрическое эпоксидирование халкона, катализируемое модифицированными комплексами A17–22 и B8–12.

опыт	катализатор	конв. (%)	ee (%)
1	$\Lambda(R,R)$ –A1	>99	47 (R,S)
2	$\Lambda(R,R)$ –A17	81	45 (R,S)
3	$\Lambda(R,R)$ –A2	71	54 (R,S)
4	$\Lambda(R,R)$ –A20	55	48 (R,S)
5	$\Delta(R,R)$ –A2	42	25 (S,R)
6	$\Delta(R,R)$ –A20	65	25 (S,R)
7	$\Lambda(R,R)$ –A3	0	—
8	$\Lambda(R,R)$ –A22	51	50 (R,S)
9	$\Delta(R,R)$ –A3	23	33 (S,R)
10	$\Delta(R,R)$ –A22	75	4 (S,R)
11 ⁱ	$\Lambda(R,R)$ –B1	75	28 (R,S)
12	$\Delta(S,S)$ –B8	28	11 (S,R)
13	$\Delta(S,S)$ –B10	83	19 (S,R)
14	$\Delta(S,S)$ –B11	68	18 (S,R)
15	$\Delta(S,S)$ –B12	90	6 (S,R)
16	$\Delta(S,S)$ –B2	66	33 (S,R)
17	$\Delta(S,S)$ –B9	50	31 (S,R)

ⁱЭнантиомер комплексу $\Delta(S,S)$ –B1.

Пост–модифицированные комплексы $\Lambda(R,R)$ –A17 и $\Lambda(R,R)$ –A20 сохранили уровень стереодифференцирующей способности своих предшественников $\Lambda(R,R)$ –A1 и $\Lambda(R,R)$ –A2 (Таблица 9, опыты 1 и 2, 3 и 4). При этом для комплексов $\Lambda(R,R)$ –A3 и $\Lambda(R,R)$ –A22 наблюдалась иная ситуация: в данном случае комплекс до модификации был неактивен в реакции эпоксидирования халкона, в то время как после модификации лигандного окружения катализатора, конверсия реакции достигла 51% и ee 50% (Таблица 9, опыты 7 и 8). Для комплексов $\Delta(R,R)$ –A2 и $\Delta(R,R)$ –A20 характерно увеличение каталитической активности после CCR–модификации, при этом стереодифференцирующая способность катализаторов сохраняется на одном уровне (Таблица 9, опыты 5 и 6). На примере катализаторов $\Delta(R,R)$ –A3 – до пост–синтетической модификации – и $\Delta(R,R)$ –A22 – после введения фенильной группы – видно, как сильно влияет природа заместителей в одном положении лигандного окружения комплексов на исход каталитической реакции. В то время как бром–замещённый комплекс $\Delta(R,R)$ –A3 катализировал реакцию эпоксидирования с низкой конверсией 23% и значениями ee 33% (Таблица 9, опыт 9), конверсия реакции, катализируемой уже комплексом $\Delta(R,R)$ –A22, достигла 75%, однако при этом энантиоселективность оказалась низкой (Таблица 9, опыт 10).

Пост–модифицированные комплексы $\Delta(S,S)$ –B8,10–12 показали меньшую стереоселективность по сравнению с исходным бром–содержащим комплексом в реакции асимметрического эпоксидирования халкона (Таблица 9, опыты 11–15), однако при этом выход продукта 5 повысился с 75% до 90%. Из этих результатов можно сделать вывод, что заместители именно в пятом положении салицилиденового фрагмента комплексов $\Lambda(R,R)$ –B1,6, $\Delta(S,S)$ –B8,10–12 достаточно серьёзно влияют на

геометрическое искажение в структуре катализатора, что, в свою очередь, отражается на изменениях в стереоиндукиции (энантиомерный избыток продукта **5** варьируется от 11% до 58%).

Следующей модельной реакцией было выбрано асимметрическое присоединение триметилсилицианида к бензальдегиду, в которой реализуется потенциал изучаемых комплексов Co(III) как бифункциональных катализаторов за счет вовлечения в катализический процесс противоаниона комплекса. Первоначальные исследования показали, что природа противоаниона имеет важное значение для катализической активности в этой реакции, не влияя при этом на стереоселективность. Однако протестировать диастереомерные пары катализаторов впервые удалось именно в настоящей работе.

*Таблица 10. Асимметрическое цианосилилирование бензальдегида, катализируемое комплексами **A** и **B**.*

опыт	[Co]	конв. (%) ⁱ	ee (%) ⁱⁱ
1	$\Delta(R,R)$ -A1	>99	22 (<i>S</i>)
2	$\Delta(R,R)$ -A1	>99	32 (<i>R</i>)
3	$\Delta(R,R)$ -A2	>99	22 (<i>S</i>)
4	$\Delta(R,R)$ -A2	>99	31 (<i>R</i>)
5	$\Delta(R,R)$ -A3	98	24 (<i>S</i>)
6	$\Delta(R,R)$ -A3	>99	32 (<i>R</i>)
7	$\Delta(R,R)$ -A4	>99	16 (<i>S</i>)
8	$\Delta(S,S)$ -A5	93	19 (<i>R</i>)
9	$\Delta(S,S)$ -A6	>99	22 (<i>R</i>)
10	$\Delta(S,S)$ -A7	>99	18 (<i>R</i>)
11	$\Delta(R,R)$ -A8	81	12 (<i>S</i>)
12	$\Delta(R,R)$ -A8	88	28 (<i>R</i>)
13	$\Delta(S,S)$ -A9	>99	21 (<i>R</i>)
14	$\Delta(R,R)$ -A10	>99	17 (<i>S</i>)
15	$\Delta(R,R)$ -A11	>99	16 (<i>S</i>)
16	$\Delta(R,R)$ -A11	>99	34 (<i>R</i>)
17	$\Delta(R,R)$ -A12	96	17 (<i>S</i>)
18	$\Delta(R,R)$ -A12	96	31 (<i>R</i>)
19	$\Delta(R,R)$ -A13	72	18 (<i>S</i>)
20	$\Delta(R,R)$ -A13	>99	28 (<i>R</i>)
21	$\Delta(R,R)$ -A16	80	20 (<i>S</i>)
22	$\Delta(R,R)$ -A16	>99	31 (<i>R</i>)
23	$\Delta(R,R)$ -B1	98	21 (<i>R</i>)
24	$\Delta(R,R)$ -B1	>99	20 (<i>R</i>)
25	$\Delta(R,R)$ -B3	>99	28 (<i>R</i>)
26	$\Delta(R,R)$ -B3	>99	24 (<i>R</i>)
27	$\Delta(R,R)$ -B4	91	21 (<i>R</i>)
28	$\Delta(R,R)$ -B4	90	24 (<i>R</i>)
29	$\Delta(R,R)$ -B5	>99	27 (<i>R</i>)
30	$\Delta(R,R)$ -B5	>99	22 (<i>R</i>)
31	$\Delta(R,R)$ -B6	>99	17 (<i>R</i>)
32	$\Delta(R,R)$ -B7	91	28 (<i>R</i>)
33	$\Delta(R,R)$ -B7	43	21 (<i>R</i>)

Условия реакции: бензальдегид **6** (26 мг, 0.246 ммоль), [Co] (0.0062 ммоль, 2.5 моль.%), Me₃SiCN (0.369 ммоль, 1.5 экв.), CH₂Cl₂ (1 мл), инертная атмосфера аргона, 5 ч при комнатной температуре. ⁱКонверсию определяли с помощью анализа ¹H ЯМР спектров. ⁱⁱЭнантиомерную чистоту продукта **7** определяли с помощью хиральной ГХ. Абсолютная конфигурация стереоцентра в продукте **7** показана в скобках.

Результаты катализа суммированы в Таблице 10. Из данных Таблицы 10 видно, что большинство реакций, катализируемых комплексами **A–B**, протекает с высокими значениями конверсии (>70%), за исключением катализатора $\Delta(R,R)$ -B7 (Таблица 10, опыт 33). Энантиомерная чистота продукта **7** находится в пределах 8–24% для

(S)-конфигурации, и 17–34% для (R)-конфигурации. Как и в случае реакции эпоксидирования, диастереомерные комплексы $\Lambda(R,R)\text{-A1-16}$ и $\Delta(R,R)\text{-A1-16}$ действуют как «псевдо-энантиомеры», катализируя образование противоположных энантиомеров. Соответственно, катализаторы $\Lambda(R,R)\text{-A1-16}$ давали (S)-O-триметилсилилманделонитрил с *ee* до 22%, тогда как катализ $\Delta(R,R)\text{-A1-16}$ приводил к образованию избытка (R)-энантиомера продукта с более высоким значением *ee* (до 34%) (Таблица 10, опыты 1–22). При этом, комплексы на основе 1,2-дифенилэтилендиамина и Λ - и Δ -конфигураций катализируют реакцию с образованием (R)-энантиомера манделонитрила (*ee* от 17 до 28%) (Таблица 10, опыты 23–33). Таким образом, на стереоиндукуцию в реакции цианосилирования влияет не только конфигурация металлоцентра катализатора, но и хиральный диамин в структуре лигандов катализатора, поскольку к энантиомерному избытку (S)-продукта 7 приводят комплексы $\Lambda(R,R)\text{-A}$, в то время как образование (R)-энантиомера продукта катализируют комплексы $\Delta(R,R)\text{-A}$ и $\Lambda,\Delta(R,R)\text{-B}$.

4. Разработка энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров на базе стереохимически инертных хиральных октаэдрических комплексов Co(III) $\Lambda(R,R)$ - и $\Delta(S,S)$ -конфигураций

Избирательность связывания комплексов **A** и **B** с прохиральными субстратами с обеспечением стереодифференцирования при атаке на диастереотопные стороны молекулы позволила сделать вывод о возможности и конкурентном связывании энантиомерных молекул. Соответственно, был сделан следующий шаг в развитии исследований в данном направлении, а именно предложено использовать соединение $\Lambda(R,R)\text{-A15}$ и его энантиомер $\Delta(S,S)\text{-A15}$ (наиболее доступные и хорошо изученные комплексы Co(III)) в качестве энантиоселективных селекторов. В этих комплексах аминогруппы лигандов, координированные ионом металла, становятся эффективными донорами водородных связей, находясь близко друг к другу, и могут избирательно связывать энантиомеры субстрата посредством хорошо организованных и адаптированных нековалентных взаимодействий, тем самым обеспечивая высокий энантиоселективный контроль.

Примечательно, что изучаемые комплексы Co(III) нерастворимы в воде при любых значениях pH, что важно для эксплуатационной стабильности целевых сенсоров. Научной группой Зильберг Р.А. из Уфимского университета науки и технологии (УУНиТ) была проведена модификация графитированной сажи «Carboblack C» комплексом $\Lambda(R,R)\text{-A15}$ (и его энантиомером $\Delta(S,S)\text{-A15}$), осуществлено создание электродов $\Lambda(R,R)\text{-A15@C}$, $\Delta(S,S)\text{-A15@C}$ и выполнены все сопутствующие аналитические исследования по распознаванию энантиомерных форм триптофана.

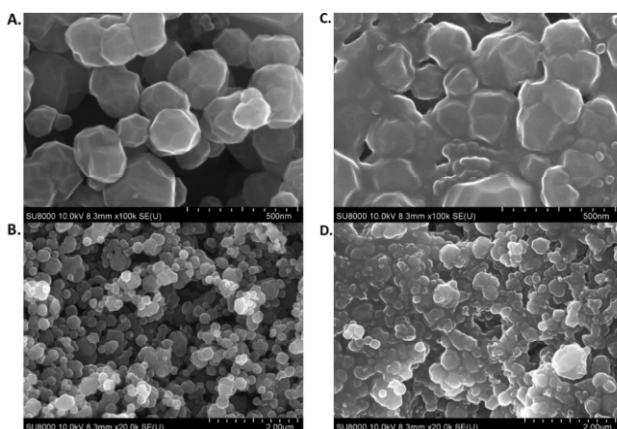


Рисунок 1. СЭМ–изображения частиц «Carboblack C» до (A и B) и после модификацией комплексом $\Lambda(R,R)$ –A15 (C и D).

На Рисунке 1 хорошо видно, что $\Lambda(R,R)$ –A15 равномерно распределен по сферической поверхности частиц «Carboblack C», что подтверждает успешную иммобилизацию селектора на углеродной поверхности. Комплекс $\Lambda(R,R)$ –A15 (или $\Delta(S,S)$ –A15) иммобилизовали на коммерчески доступной графитированной саже «Carboblack C» простым перемешиванием в хлороформе в течение часа с последующим удалением растворителя. Далее был приготовлен модифицированный углеродно–пастовый электрод $\Lambda(R,R)$ –A15@C (или $\Delta(S,S)$ –A15@C), снабженный платиновой проволокой.

В качестве стандартной тестовой системы для исследования аналитических свойств новых энантиоселективных сенсоров стали энантиомеры триптофана (Trp). Известно, что Trp необратимо окисляется в фосфатно–солевом буферном растворе (PBS) при pH = 6.86 с потерей двух электронов (Схема 3), демонстрируя на вольтамперограммах один пик.

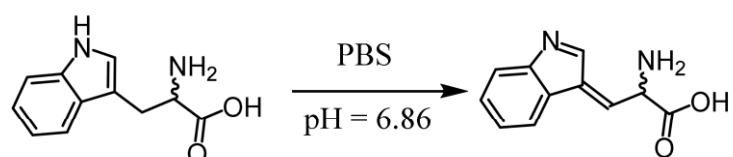


Схема 3. Реакция окисления триптофана в фосфатно–солевом буферном растворе.

На Рисунке 2 представлены дифференциальные импульсные вольтамперограммы раствора рацемического Trp с тремя различными аналитическими электродами: углеродно–пастовый электрод без модификации (a), модифицированный с $\Lambda(R,R)$ –A15@C (b) и $\Delta(S,S)$ –A15@C (c). Как и следовало ожидать, разницы в пиках между D– и L–триптофаном на сенсоре без селектора нет (Рисунок 2a). В случае сенсоров с энантиомерными модификаторами $\Lambda(R,R)$ –A15@C (Рисунок 2b) и $\Delta(S,S)$ –A15@C (Рисунок 2c) ожидаемая разница сигналов проявляется в изменении значений окислительно–восстановительного потенциала ($\Delta E_p \approx 35$ мВ) и пиковых значений тока ($i_D/i_L = 1.36$ и $i_L/i_D = 1.34$).

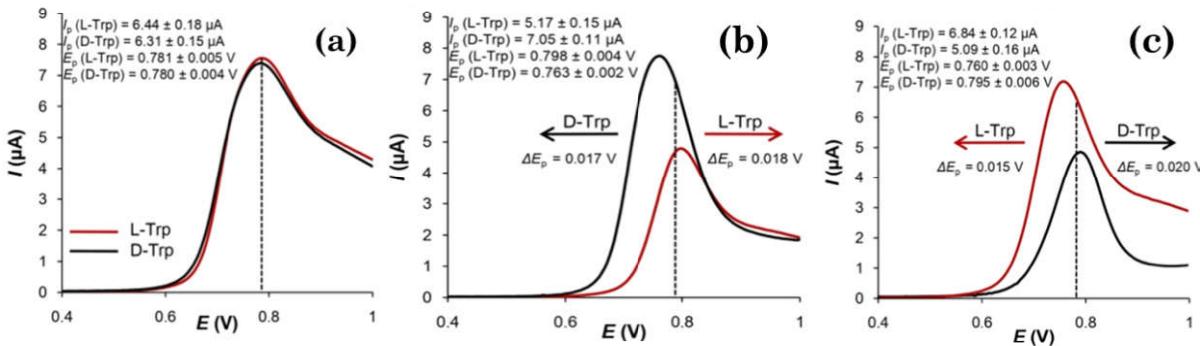


Рисунок 2. Дифференциальные импульсные вольтамперограммы (*R*)–Trp и (*S*)–Trp на углеродно–пастовом электроде без модификации (а), электроде $\Lambda(\mathbf{R},\mathbf{R})\text{-A15@C}$ (б) и электроде $\Lambda(\mathbf{S},\mathbf{S})\text{-A15@C}$ (с); записывали в 0.1M PBS ($pH = 6.86$).

Этот результат показывает, что образование ассоциатов между аналитом и хиальным селектором играет ведущую роль в энантиораспознавании и, соответственно, процесс окисления преимущественно контролируется диффузией анализаторов. Далее, были проведены квантово–химические расчеты, на основе которых можно предположить более точный механизм действия комплекса Co(II) как селектора. По данным расчета, комплекс $\Lambda(\mathbf{R},\mathbf{R})\text{-A15}$ координируется с одним из энантиомеров аминокислоты прочнее, чем с другим, таким образом, (*S*)–Trp концентрируется на электроде и окисляется быстрее, чем (*R*)–Trp что полностью согласуется с экспериментом.

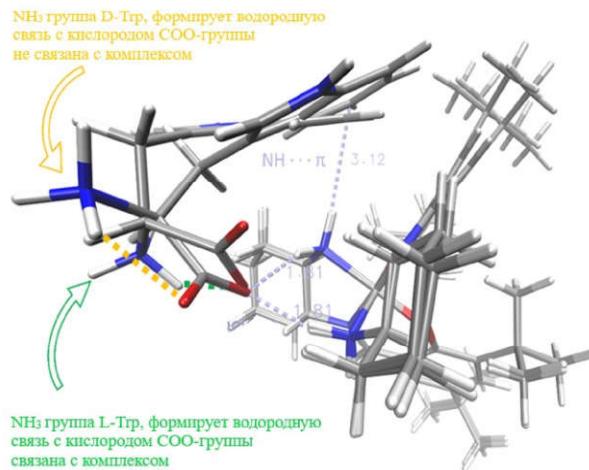


Рисунок 3. Наложение низкоэнергетических комплексов $\Lambda(\mathbf{R},\mathbf{R})\text{-A15}$ с (*S*)– и (*R*)–Trp; взаимодействия, удерживающие комплекс, показаны бледно–голубым цветом, водородные связи между группами $-\text{NH}_3^+$ и COO^- для (*S*)–Trp окрашены в зеленый цвет, а для (*R*)–Trp — в золотой; окраска атомов: углерод — серый, азот — синий, кислород — красный, водород — белый.

Таким образом, энантиоселективный сенсор $\Lambda(\mathbf{R},\mathbf{R})\text{-A15@C}$ может быть использован для быстрого определения энантиомеров Trp в смеси различных соединений, что имеет большое значение для распознавания хиальных объектов и

определения энантиомерной чистоты биоактивных соединений. Кроме того, простота получения хирального комплекса Co(III) из недорогих коммерческих материалов, его высокая стабильность и нерастворимость в воде делают его перспективным селектором для создания эффективных многофункциональных энантиомерных вольтамперометрических сенсоров для анализа различных водных растворов.

5. Выводы

1. Впервые получены хиральные координационно–насыщенные положительно заряженные комплексы Co(III) на основе (R,R) –1,2–диаминоциклогексана и ряда замещённых салициловых альдегидов с Δ –конфигурацией металло–стереоцентра.
2. Впервые проведена прямая модификация комплексов $\Lambda(R,R)$ –A1–3, $\Delta(R,R)$ –A1–3, $\Lambda(S,S)$ –B1–2 и $\Delta(S,S)$ –B1–2 с введением арильных фрагментов (содержащих как объемные заместители, так и функциональные группы) реакцией кросс–сочетания Сузуки–Мияуры. В результате экспериментально реализована идеология объектно–ориентированной методологии создания катализаторов по запросу. Показано, что карбоксиметильную группу в модифицированном комплексе $\Lambda(R,R)$ –A18 можно успешно гидролизовать до карбоксильной группы для последующей сборки металл–органических координационных полимеров (МОКП).
3. Обнаружено, что в ходе реакции кросс–сочетания комплексов $\Delta(R,R)$ –A1–2, $\Lambda(S,S)$ –B1–2 и $\Delta(S,S)$ –B1–2 происходит эпимеризация стереогенного металлоцентра, в результате которой получается более термодинамически–выгодный стереоизомер продукта (комплекс $\Lambda(R,R)$ – и $\Delta(S,S)$ –конфигураций). Наблюдаемое явление свидетельствует о кинетическом контроле реакции получения данного типа комплексов и вклада электронного эффекта в диастереоселективность их сборки.
4. Установлено, что в зависимости от типа реакции, катализируемой индивидуальными диастереомерными комплексами А и В, стереохимия процесса определяется либо конфигурацией лиганда, либо конфигурацией металло–стереоцентра.
5. Комpleксы Co(III) $\Lambda(R,R)$ –A15 и $\Delta(S,S)$ –A15 были впервые применены в качестве хирального селектора для энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров с последующим использованием для распознавания энантиомеров триптофана.

Перспективы дальнейшей разработки темы. С помощью реакции кросс–сочетания Сузуки–Мияуры открывается возможность модифицировать хиральные координационно–насыщенные комплексы Co(III) такими функциональными группами, которые позволят в дальнейшем с легкостью иммобилизовать данный тип катализаторов путем сшивки с полимером. Помимо этого, в работе уже реализовано введение функциональной группы в лигандную сферу комплекса, которая позволит в дальнейшем использовать хиральный комплекс Co(III) в качестве линкера для построения гомохирального металл–органического

координационного полимера с широким спектром потенциального применения в асимметрическом катализе и энантиоселективном разделении хиральных молекул. Энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры на основе хиральных координационно–насыщенных комплексов Co(III) в дальнейшем возможно использовать для определения прочих лекарственных препаратов или хиральных соединений не только в аналитическом растворе, но и в реальных жидкостях, таких как кровь, плазма и т.д.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Статьи в журналах

1. **Khromova O.V.** A Family of well-defined chiral-at-cobalt(III) complexes as metal-templated hydrogen bond donor (HBD) catalysts: Effect of chirality at metal center on stereochemical outcome of reaction / **Khromova O.V.**, Emelyanov M.A., Smol'yakov A.F., Fedyanin I.V., Maleev V.I., Larionov V.A. // Inorg. Chem. 2022. Vol. 6. P. 5512–5523.
2. **Khromova O.V.** Post-modification of octahedral chiral-at-metal cobalt(III) complexes by Suzuki–Miyaura cross-coupling and evaluation of their catalytic activity / **Khromova O.V.**, Emelyanov M.A., Stoletova N.V., Bodunova E.E., Prima D.O., Smol'yakov A.F., Eremenko I.L., Maleev V.I., Larionov V.A. // Organometallics. 2023. Vol. 42, №18. P. 2505–2513.

Тезисы докладов:

1. **Хромова О.В.** Хиральный комплекс Co(III) с фрагментом третичной аминогруппы в качестве катализатора / **Хромова О.В.**, Савельева Т.Ф., Ларионов В.А., Белоконь Ю.Н., Малеев В.И. // XXII Международная научно–практическая конференция «Химия и химическая технология в XXI веке»: 17–20 мая 2021, Томск, Россия, 2021. С. 261–262.
2. **Khromova O.V.** Diastereomeric cobalt(III) complexes as hydrogen–bond–donor (HBD) catalysts: synthesis and effect of chirality at metal center on asymmetric transformations / **Khromova O.V.**, Maleev V.I., Larionov V.A. // VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium 2022 (NCOCS 2022): 17–23 April 2022, Stavropol, Russia, 2022. P. 175.
3. **Хромова О.В.** Эффект хиральности на металле в октаэдрических комплексах Co(III) на результат асимметрического катализа / **Хромова О.В.**, Емельянов М.А., Малеев В.И., Ларионов В.А. // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (WSOC2022): 16–21 сентября 2022, Сочи, Россия, 2022. С. 104.
4. **Khromova O.V.** Direct modification of chiral-at-metal Co(III) "organocatalysts in disguise" by Suzuki–Miyaura cross–coupling reaction (CCR) / **Khromova O.V.**, Emelyanov M.A., Maleev V.I., Larionov V.A. // 4th International Symposium "Modern trends in organometallic chemistry and catalysis" (VolpinSymposium–2023): 23–27 May 2023, Moscow, Russia, 2023. P. 110.