

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук

На правах рукописи



Ларионов
Владимир Анатольевич

**МЕТАЛЛ-ТЕМПЛАТНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ХИРАЛЬНЫХ
КАТАЛИЗАТОРОВ И АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
БИОАКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ**

1.4.3 Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в лаборатории Асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Научный консультант:

Малеев Виктор Иванович

доктор химических наук, заведующий лабораторией Асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Официальные оппоненты:

Федин Владимир Петрович

доктор химических наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий лабораторией Металл-органических координационных полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН)

Вацадзе Сергей Зурабович

доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией Супрамолекулярной химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Магдесиева Татьяна Владимировна

доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Защита диссертации состоится «31» октября 2023 года в 11 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.161.01 на соискание ученой степени доктора химических наук при ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) по адресу: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.161.01 при ИНЭОС РАН, к.х.н.



В.А. Ольшевская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности. В настоящее время практически 2/3 всех лекарственных препаратов, применяемых в медицине, являются хиральными соединениями. В связи с этим одной из наиболее приоритетных задач для фарминдустрии является синтез биологически активных соединений и субстанций в энантиомерно чистой форме. На сегодняшний день наиболее привлекательными и надежными методами для получения новых хиральных молекул в энантиомерно чистом виде служат синтетические методы – стехиометрический асимметрический синтез и асимметрический катализ. Катализ с использованием хиральных индукторов является универсальным по ряду причин: 1) огромный диапазон возможных реакционных условий; 2) отсутствие принципиальных ограничений по реагентам, субстратам и растворителям; 3) новейшие синтетические металлокомплексные асимметрические катализаторы уже превосходят по своей каталитической способности природные ферменты и т.д. Однако, при этом существенным недостатком разрабатываемых катализаторов является высокая стоимость как лигандов (хиральные производные фосфора, аминов сложного строения и т.д.), так и металлов (Pd, Pt, Rh, Ir). В связи с этим в последнее время быстро развивается новое направление асимметрического катализа, так называемый органокатализ, в котором, по сравнению с металлокомплексным катализом, обходятся без использования ионов металлов. На сегодняшний день основные хиральные органические катализаторы представлены положительно заряженными соединениями (четвертичные аммониевые или фосфониевые соли) или хиральные доноры водородных связей (производные тиомочевины и скуарамидов). Преимуществом данного класса катализаторов является их экологичность, сравнительная дешевизна и концептуальная простота механизма действия. Их недостатком является сравнительно низкая эффективность, и, в следствие этого, требуется высокая загрузка катализатора. С другой стороны, стехиометрический асимметрический подход с использованием хиральных вспомогательных реагентов (лигандов) помогает решать более сложные задачи тонкого органического синтеза. Данный метод позволяет надежно получать диастереомерно чистые соединения сложной структуры, при освобождении которых от хирального вспомогательного агента получают требуемые энантиомерно чистые стереоизомеры. Таким образом, очевидна необходимость разработки как новых классов эффективных асимметрических катализаторов, лишенных, по крайней мере, некоторых недостатков обоих подходов, так и новых стехиометрических методов синтеза труднодоступных биоактивных молекул – потенциальных кандидатов для разработки новых фармпрепаратов.

Цель работы. В свете вышеизложенного, основной целью данного диссертационного исследования является развитие нового металл-темплатного подхода для построения концептуально новых катализаторов асимметрического образования связи C-C и C-гетероатом для синтеза энантиомерно обогащенных биологически активных соединений, а также металл-темплатный стереоселективный синтез труднодоступных

энантиомерно чистых небелковых α -аминокислот (α -АК), используя хиральные стереохимически стабильные комплексы Ni(II) в качестве субстрата.

Для достижения поставленной цели предлагается решение **следующих задач**:

1) Конструирование катализаторов на основе стереохимически инертных комплексов Co(III) с хиральностью как в лигандной части, так и на ионе металла, которые будут выступать в качестве «замаскированных органокатализаторов», т.к. ион металла не будет напрямую вовлечён в активацию субстратов в асимметрической реакции.

2) Синтез хиральных комплексов Cu(II) (кислоты Льюиса при не полностью заполненной координационной сфере) на основе аналогичных лигандов и сравнение их каталитической активности с комплексами Co(III) с целью исследования механизма катализа и стереоиндукции.

3) Разработка металл-темплатной каталитической системы, основанной исключительно на хиральном по металлу комплексе Ir(III) для применения в проблемных асимметрических трансформациях; его дальнейшая пришивка на полимерный материал с целью гетерогенизации и последующей регенерации после реакции.

4) Разработка, с использованием легкодоступных хиральных комплексов Ni(II), практически важных методов синтеза энантиомерно чистых труднодоступных α -АК, представляющих особую ценность для биологических исследований и фарминдустрии.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Построение концептуально нового класса хиральных металл-темплатных катализаторов на основе комплексов Co(III) с функциями доноров водородной связи для асимметрических реакций.

- Синтез и исследование каталитической активности новых хиральных комплексов Cu(II) как кислот Льюиса в реакции Анри и сравнение с активностью хиральных металл-темплатных катализаторов на основе комплексов Co(III).

- Разработка металл-темплатных катализаторов на основе комплексов Ir(III), исключительно с хиральностью на атоме металле, для применения в проблемных асимметрических трансформациях и их гетерогенизация для многократного использования.

- Разработка новых методов металл-темплатного синтеза труднодоступных энантиомерно чистых α -АК (в частности, триазол- и изохинолон-содержащих АК, β -арилзамещенных цистеинов) через металл-катализируемую функционализацию лигандной сферы хиральных комплексов Ni(II).

- Разработка новых методов металл-темплатного синтеза труднодоступных энантиомерно чистых α -АК с γ -третичными и четвертичными углеродными центрами, перфторалкил- и галоген-содержащих α -АК через радикальные реакции, используя хиральный дегидроаланиновый комплекс Ni(II) в качестве субстрата.

Научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы. В результате выполнения исследований впервые разработаны хиральные катализаторы нового типа, представляющие собой положительно заряженные стереохимически инертные

комплексы Co(III), имеющие, кроме хиральных лигандов, ещё и меридиональную хиральность (хиральность на атоме металла) и обладающие возможностями бифункциональных катализаторов. Координированные по иону металла аминокгруппы выступают в качестве доноров водородных связей и, за счет взаимодействия с субстратом, активируют его для дальнейшей химической трансформации. Было показано, что полученные хиральные комплексы Co(III) выступают в качестве эффективных межфазных переносчиков в реакциях энантиоселективного алкилирования субстрата О'Доннелла (третбутиловый эфир основания Шиффа глицина), где выходы целевых продуктов достигали 88%, а *ee* 92%; в реакции присоединения по Михаэлю данного субстрата к активированным олефинам были получены производные глутаминовой кислоты с выходами до 99% и энантимерной чистотой до 96% *ee*; в реакции окисления халконов в присутствии перекиси водорода были выделены практически важные эпоксиды с *ee* до 55%. На следующем этапе удалось вовлечь в катализ и противоион комплекса, тем самым продемонстрировав его бифункциональный характер. Так, комплексы Co(III) с иодид-анионом на внешней сфере (выполняющего роль нуклеофильного агента) эффективно катализировали реакцию циклоприсоединения углекислого газа с рацемическими эпоксидами, образуя высокомаржинальные циклические карбонаты с выходами до 99%. В случае кинетического расщепления удалось достичь фактор селективности $s = 2.8$. Было показано, что в зависимости от условий реакции хиральные стереохимически инертные комплексы Co(III) могут катализировать реакцию окислительного сдвигания 2-нафтола с образованием коммерчески важного продукта БИНОЛа с выходом 74% и асимметрической индукцией равной 22%. В свою очередь комплекс Cu(II), состоящий из аналогичного лиганда стереонаправленно, с энантиоселективностью до 78%, катализировал реакцию Анри. Детальное исследование механизма реакции показало, что комплекс Cu(II) в данной реакции выступает не в качестве активирующей альдегид кислоты Льюиса, как общепринято, а является активатором молекулы воды, которая в свою очередь превращается в кислоту Бренстеда и активирует альдегид для стереоселективного протекания реакции. Переход от комплексов Co(III) к стабильным металл-темплатным комплексам Ir(III) исключительно с хиральностью на атоме металла позволил получить эффективные кислоты Льюиса для кинетического расщепления различных эпоксидов с фактором селективности до 16.6. Кроме того, используя данную каталитическую систему в асимметрической реакции циклизации по Назарову был получен ряд важнейших дигидропирановых и индольных производных с асимметрической индукцией до 99%. Дальнейшая иммобилизация комплекса Ir(III) на полимерную подложку позволила получить легко регенерируемый гетерогенный катализатор для асимметрического алкилирования индола по Фриделю-Крафтсу и реакций присоединения по Дильсу-Альдеру 2,3-дигидропирана и изопрена к α,β -ненасыщенному 2-ацилимидазолу. Целевые продукты были получены с энантимерной чистотой свыше 97%, при этом было продемонстрировано, что катализатор сохраняет свою активность и стереоиндуцирующую способность минимум 15 циклов. Использование легкодоступных стереохимически инертных

комплексов Ni(II) в качестве хиральных субстратов позволило получить труднодоступные α -АК в энантимерно чистой форме. В частности, с помощью реакции клик-химии путем присоединения азидов к тройной связи пропаргильного комплекса был получен ряд триазол-содержащих α -АК. Присоединение гидроксаматов к тройной связи комплексов Ni(II) с помощью Rh(III)-катализируемой реакции C-H активации впервые позволило получить энантимерно чистые α -АК с изохинолоновым фрагментом. Кроме того, был разработан первый метод асимметрического синтеза 1*H*-индолилаланинов по реакции присоединения индолов к двойной связи дегидроаланинового комплекса Ni(II). Был разработан новый практически важный метод асимметрического синтеза β -арилзамещенных производных цистеина путем последовательной Pd(II)-катализируемой реакции кросс-сочетания по Хеку и реакции гидротииолирования. Путем радикального присоединения коммерчески доступных олефинов и перфторалкил иодидов к двойной связи дегидроаланинового комплекса Ni(II) удалось получить α -АК с γ -третичными и четвертичными углеродными центрами и β -фторалкил аланины. Таким образом, с помощью предложенного металл-темплатного подхода были разработаны эффективные и простые методы каталитического и стехиометрического асимметрического синтеза востребованных как в медицине, так и в фарминдустрии биологически активных хиральных соединений, таких как труднодоступные α -АК, эпоксиды, циклические карбонаты, β -нитроспирты, производные индолов и дигидропиранов. Полученные металлокомплексные катализаторы нового типа после дальнейших модификаций могут найти практическое применение в препаративном производстве α -АК, β -аминоспиртов, диолов, α -оксикислот, эпоксидов, аналогов природных алкалоидов и других биологически активных соединений. В свою очередь, с помощью хиральных комплексов Ni(II) возможно получать труднодоступные энантимерно чистые α -АК в килограммовых масштабах.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология и методы диссертационного исследования основываются на анализе литературных данных. Для получения целевых катализаторов и продуктов реакций применялся широкий арсенал синтетических методов, включающий как классические реакции присоединения ароматических соединений, аминов и альдегидов, так и современные приемы создания углерод – углеродных связей (реакции Сузуки и Хека) и ковалентной сшивки функциональных молекулярных фрагментов различного назначения, в частности иммобилизация комплекса Ir(III) на полистирольную смолу. Каталитические исследования полученных комплексов проводились как на классических, так и новых типах реакций. Полученные соединения были подробно охарактеризованы данными физико-химических методов установления строения и состава веществ, таких как ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F , масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК спектроскопия, элементный анализ. В большинстве случаев для однозначного установления как строения, так и абсолютной конфигурации комплексов и продуктов использовали рентгено-структурный анализ (РСА). Анализ результатов проводился с привлечением данных квантово-химических расчетов.

Личный вклад автора. Выбор темы, постановка задач исследования, обобщение полученных результатов и формулировка научных выводов, которые выносятся на защиту, принадлежат лично автору настоящей работы. Все работы, связанные с синтезом и разработкой новых методологий, а также исследованием каталитической активности соединений, описанные в диссертации, выполнены автором в сотрудничестве с коллегами, аспирантами и дипломниками Лаборатории асимметрического катализа ИНЭОС РАН, а также с коллегами из Марбургского университета (г. Марбург, Германия). Исследования полученных в работе комплексов и соединений методами спектроскопии ЯМР, рентгеноструктурного анализа, УФ и ИК анализа, а также квантово-химические расчеты проведены в рамках сотрудничества с профильными лабораториями ИНЭОС РАН и Марбургского университета. По тематике представленной работы под руководством автора была успешно защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, а также 5 дипломных работ.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены автором лично в виде устных докладов: на IV международной конференции молодых ученых «Химия сегодня-2014» (Ереван, Армения, 2014), International Materials Science Forum «IMTEX» (Москва, 2015), International Scientific Conference Dedicated to the 85th Anniversary of the Academician R.A. Alieva «Chemistry of Coordination Compounds: Actual Problems of Analytical Chemistry» (Баку, Азербайджан, 2017), Chemistry Conference for Young Scientists «ChemCYS 2018» (Бланкенберге, Бельгия, 2018), 28th International Conference on Organometallic Chemistry «ICOMC 2018» (Флоренция, Италия, 2018), Frontiers in Chemistry «ArmChemFront 2018» (Ереван, Армения, 2018), 2м и 3м Стручковских чтениях (Москва, 2018, 2021), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), International Conference «Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019» (Москва, 2019), VI Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии МОБИ-ХИМФАРМА 2020» (Нижний Новгород, 2020), VI Всероссийской студенческой конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 2021), Открытом конкурсе-конференции научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» (Москва, 2021), IV Российском конгрессе по катализу «Роскатализ-2021» (Казань, 2021), XXVIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Туапсе, 2021), Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2021), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2021» (Сочи, 2021), Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2022), VI Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии «NCOCS-2022» (Ставрополь, 2022), XIX Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, 2022), 6-й Международной научной конференции «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2022), 4-м Международном симпозиуме

«Современные тенденции в химии металлоорганических соединений и катализе», посвященный 100-летию со дня рождения академика М.Е. Вольпина (Москва, 2023), X Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2023).

Достоверность полученных результатов. Достоверность полученных в работе результатов следует из: а) надежного установления состава и структуры комплексов и соединений с помощью комплекса физико-химических методов анализа; б) отсутствия противоречий между выводами, сделанными в результате выполнения работы, и известными литературными данными; в) экспертной оценки редакционных коллегий высокоцитируемых журналов, в которых были опубликованы результаты данного диссертационного исследования.

Публикации по теме работы. Основное содержание диссертационной работы изложено в **22** публикациях в высокорейтинговых международных журналах, рекомендованных ВАК (**19** научных статей и **3** авторских обзора, из которых **16** статей в журналах первого квартала).

Гранты и программы. Диссертационное исследование выполнено в Лаборатории асимметрического катализа ИНЭОС РАН при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проекты № 13-03-92601_КО-а, 13-03-90600_Арм-а, 14-03-31262_мол_а, 15-03-05648_А, 15-53-05014_Арм-а, 18-33-20003_мол_а_вед, 19-03-00659_А, 20-03-00783_А, 20-53-05002_Арм_а), Российского научного фонда (проекты № 17-73-10016, 20-13-00155) и Программы фундаментальных исследований Отделения химии и наук о материалах РАН (П-8). Часть работы выполнялась в Марбургском университете им. Филиппа (Марбург, Германия) при поддержке фонда DFG.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, постановки задач, отдельных глав с литературным обзором и обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части и списка цитируемой литературы (398 ссылок). Материал диссертационной работы изложен на 306 страницах, содержит 42 схемы, 17 рисунков и 9 таблиц.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному консультанту д.х.н. В. И. Малееву; профессорам Ю. Н. Белоконю, Э. Меггерсу (Meggers) (Марбург, Германия), М. Норту (North) (Йорк, Англия), Б. Феринге (Feringa) (Гронинген, Нидерланды), А. С. Сагияну (Saghyan) (Ереван, Армения) и Д. Катаеву (Katayev) (Фрибург, Швейцария) за научные дискуссии, плодотворное сотрудничество и помощь в работе; сотруднику лаборатории РСА ИНЭОС РАН, к.х.н. А. Ф. Смольякову за постоянную поддержку, ценные советы и исследование кристаллических структур синтезированных соединений; зав. группой теоретической химии ИОХ РАН, к.х.н. М. Г. Медведеву и студенту А. А. Лисову за выполнение квантово-химических расчетов; зав. лаборатории Гидридов металлов ИНЭОС РАН д.х.н. Е. С. Шубиной и сотруднику к.х.н. А. А. Титову; сотрудникам лаборатории π -комплексов переходных металлов ИНЭОС РАН, д.х.н. Д. А. Логинову и аспиранту М. А. Арсенову; сотрудникам лаборатории ЯМР, д.х.н. А. С. Перегудову, д.х.н. И. А. Годовикову, к.х.н. А. А. Павлову, к.х.н. Т. В. Стрелковой, С. М. Перегудовой; сотрудникам лаборатории биологической химии Университета Марбурга, PhD Т. Крюхтеру (Cruchter), PhD Т.

Митьке (Mitke) и PhD Д. Кину (Qin). В особенности, автор благодарит весь коллектив лаборатории Асимметрического катализа №116 ИНЭОС РАН (руководитель – д.х.н. В. И. Малеев) за консультативную и методическую помощь, поддержку и создание дружной рабочей атмосферы при выполнении настоящей работы. Отдельно автор благодарит к.х.н. Т. Ф. Савельеву, к.х.н. З. Т. Гугкаеву, к.х.н. Н. В. Столетову, к.х.н. Л. В. Яшкину, к.х.н. Ю. А. Рулева, аспирантов М. А. Емельянова и О. В. Хромову, студентов Э. П. Маркелову и А. Р. Сташневу за помощь в выполнении работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Хиральные стереохимически инертные комплексы Co(III) как асимметрические катализаторы с функциями доноров водородных связей

1.1 Синтез и характеристика хиральных октаэдрических комплексов Co(III)

Объектами исследования были выбраны октаэдрические стереохимически инертные катионные комплексы Co(III), где в качестве лигандов выступили основания Шиффа из хиральных диаминов и замещенных салициловых альдегидов. При этом на внешней сфере комплексов содержится нуклеофильный анион (хлорид, бромид, йодид).

Данные комплексы были впервые получены в ходе выполнения диссертационной работы по Схеме 1.

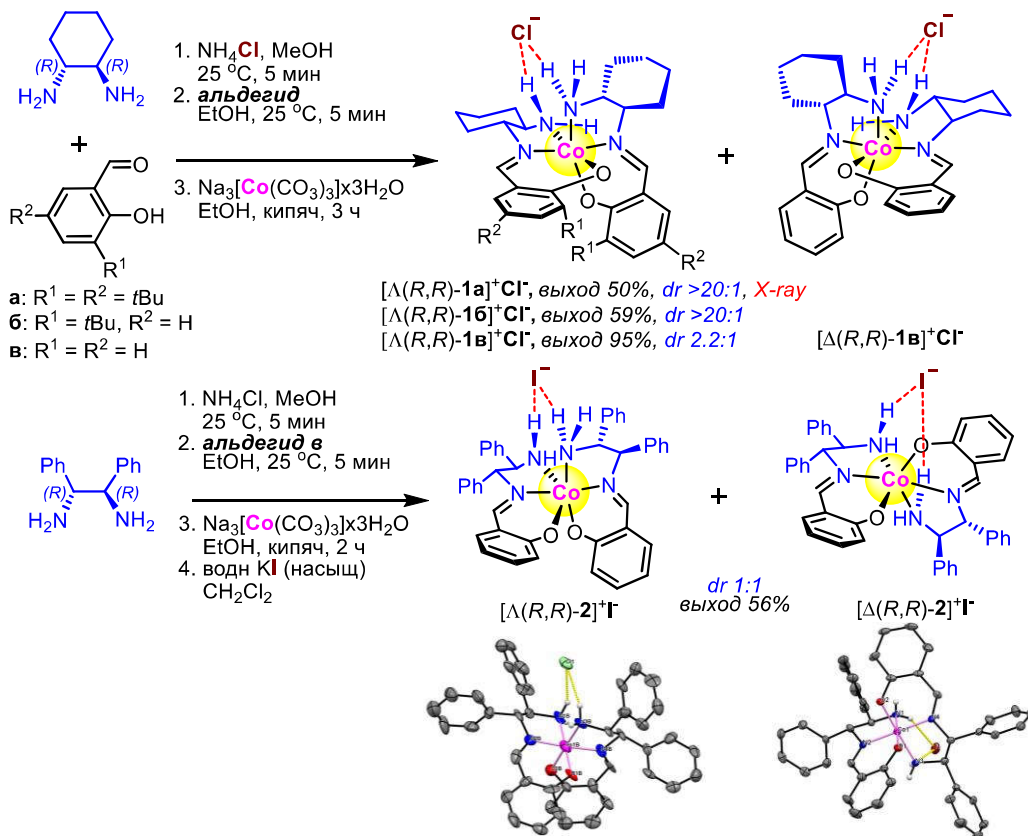


Схема 1. Синтез катионных комплексов Co(III) **1** и **2** на основе (1R,2R)-циклогександиамина и (1R,2R)-дифенилэтилендиамина.

В качестве модулей, из которых собираются хиральные основания Шиффа, выступали салициловые альдегиды (в частности, 3,5-ди-трет-бутилсалициловый альдегид, 3-трет-

бутилсалициловый альдегид, а также незамещенный салициловый альдегид), (1*R*,2*R*)- и (1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2-диамины (chda), (1*R*,2*R*)-дифенилэтилен-1,2-диамин (dpen), (*S*)-2-аминометилпирролидин (amp) (комплекс $[\Lambda(S)-3]^+Cl^-$, см. главу 2) и соль кобальта(III) ($Na_3[Co(CO_3)_3 \cdot 3H_2O]$).

Надо отметить, что полученные положительно заряженные стереохимически инертные октаэдрические комплексы одновременно обладают как центральной, так и меридиональной хиральностью, и, в следствие этого, могут образовываться в виде смеси двух диастереомеров ($\Lambda(R,R)$ и $\Delta(R,R)$) (Схема 1). Так, в случае комплексов на основе (1*R*,2*R*)-chda и 3,5-ди-трет-бутилсалицилового и 3-трет-бутилсалицилового альдегидов стереоселективность сборки оказалась чрезвычайно высока, и Δ -изомерный комплекс образовывался в столь минорном количестве, что в виде индивидуального соединения выделить не удалось. С другой стороны, использование незамещенного салицилового альдегида привело к образованию обоих диастереомеров в соотношении 2.2:1 (Λ/Δ). В работе также был получен противоположный энантиомер комплекса $[\Delta(S,S)-1a]^+Cl^-$, исходя из (1*S*,2*S*)-chda). В случае получения комплекса на основе (1*R*,2*R*)-dpen и салицилового альдегида также наблюдалось образование обоих диастереомеров в соотношении 1:1 (Λ/Δ).

Абсолютные конфигурации комплексов $[\Lambda(R,R)-1a]^+Cl^-$, $[\Lambda(R,R)-2]^+Cl^-$, $[\Delta(R,R)-2]^+I^-$ и $[\Lambda(S)-3]^+Cl^-$ были однозначно установлены методом РСА.* В основе соотнесения абсолютной конфигурации остальных комплексов лежало сравнение спектров кругового дихроизма (КД). Кроме того, полученные комплексы были полностью охарактеризованы методами 1H и ^{13}C ЯМР, УФ-спектроскопии, элементного анализа и масс-спектроскопией высокого разрешения.

Анализ данных РСА для комплексов $[\Lambda(R,R)-1a]^+Cl^-$, $[\Lambda(R,R)-2]^+Cl^-$ и $[\Delta(R,R)-2]^+I^-$ показывает, что хлорид и йодид анионы образуют водородные связи с протонами аминогрупп комплекса (по одному протону от каждого). Расстояния $NH \cdots Cl$ в комплексах $[\Lambda(R,R)-1a]^+Cl^-$ и $[\Lambda(R,R)-2]^+Cl^-$ равны $2.27 \div 2.63 \text{ \AA}$, а $NH \cdots I$ в комплексе $[\Delta(R,R)-2]^+I^-$ равны $2.73 \div 2.88 \text{ \AA}$, что свидетельствует о сильных водородных связях с протонами координированных аминогрупп; следовательно, последние обладают высокой Бренстедовской кислотностью и являются эффективными донорами водородных связей.

Соответственно, полученные октаэдрические комплексы Со(III) можно рассматривать как новый тип хиральных «металлоактивированных органокатализаторов» модульного строения, которые, подобно хиральным тиомочевинам, могут катализировать широкий круг асимметрических превращений.

1.2 Оценка способности межфазного переноса анионов хиральным октаэдрическим комплексом Со(III)

Наличие положительного заряда и легкость замены противоиона позволяет предполагать, что полученные комплексы Со(III) **1** и **2** можно успешно использовать в

*Исследование выполнено сотрудниками ИНЭОС РАН д.х.н. Нелюбиной Ю. В. и к.х.н. Смольяковым А. Ф.

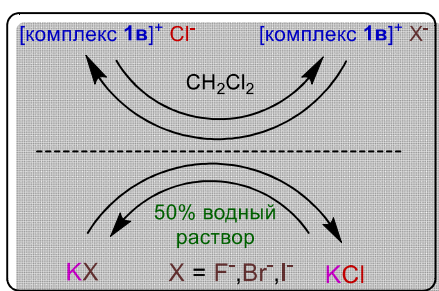


Схема 2. Обмен аниона хлора на другие противоионы.

качестве межфазных переносчиков. Подтверждением этого является эксперимент по обмену противоиона в комплексе $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$ в двухфазной системе вода/хлористый метилен (Схема 2, Таблица 1). С этой целью комплекс Co(III) с хлорид-анионом энергично перемешивали в смеси – хлористый метилен/ 50%-ный водный раствор (избыток) соли (KF, KBr и KI) в течение 2 ч. Комплексы $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+\text{X}^-$ практически не растворялись в воде (<1%). Соотношение комплексов $[\text{1b}]^+\text{Cl}^-$ и $[\text{1b}]^+\text{X}^-$ в CH_2Cl_2 слое было определено с помощью метода рентгенофлуоресцентного анализа* путем сравнения соотношения Co/Cl в органическом слое, а факт замены иона хлора на ион фтора дополнительно подтверждался анализом спектров ^{19}F ЯМР. Как видно из данных таблицы 1, анион хлора легко меняется на анионы брома и йода. Но, особенностью комплекса $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$ является то, что он может переносить из воды в органическую фазу даже анион фтора, где степень обмена составляет около 55%. Данный эксперимент подтверждает, что полученный металлокомплекс является очень эффективным межфазным переносчиком. Это может быть объяснено тем, что комплекс Co(III) эффективно сольватирует анион фтора за счет образования водородных связей с NH группами. Таким образом, данный эксперимент открывает прямой путь к асимметрическому межфазному катализу с использованием комплексов **1** и **2**.

Таблица 1. Данные обмена аниона хлора в комплексе Co(III) $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$ на анионы фтора, брома и йода

№ опыта	KX	$[\text{1b}]^+\text{Cl}^-$ (%)	$[\text{1b}]^+\text{X}^-$ (%)
1	KF	45	55
2	KBr	13	87
3	KI	10	90

1.3 Асимметрический катализ реакции алкилирования субстрата О’Доннелла в межфазных условиях

В качестве стандартной модельной реакции для тестирования каталитической активности и стереодифференцирующей способности комплексов **1** и **2** было выбрано асимметрическое алкилирование субстрата О’Доннелла **4** (третбутиловый эфир основания Шиффа глицина) в 2-х фазной системе (Схема 3).

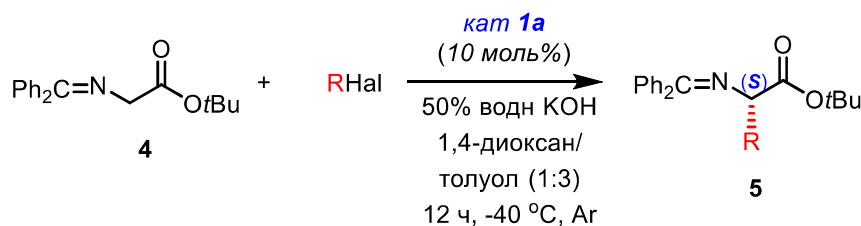


Схема 3. Реакция алкилирования субстрата О’Доннелла в условиях межфазного катализа с помощью катионного комплекса Co(III) **1a**.

*Исследование выполнено сотрудником ИНЭОС РАН к.х.н. Лепендиной О. Л.

Максимальная асимметрическая индукция (90%) была достигнута с катализатором $[\Lambda(R,R)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$ после оптимизации условий алкилирования субстрата **4** с бензилбромидом (Схема 3, Таблица 2), где выход продукта составил 88%. Далее, для реакции алкилирования субстрата О'Доннелла **4** в присутствии катализатора $[\Lambda(R,R)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$ были использованы различные алкилирующие реагенты (Таблица 2). Энантиомерная чистота продуктов вне зависимости от реагента меняется незначительно – от 86% до 92%. Так, самыми активными оказались бензил- и 4-фторбензилбромиды (*ee* до 92%). К сожалению, линейные алкилгалогениды оказались менее эффективными. Выходы продуктов варьировались от 21 до 30%, но при этом энантиоселективность реакции оставалась высокой (*ee* до 92%).

Таблица 2. Результаты реакции алкилирования субстрата О'Доннелла 4 .		
Алкилирующий реагент	выход (%)	<i>ee</i> (%)
бензил бромид	62	90
бензил хлорид	8	90
4-фторбензилбромид	63	92
метил йодид	30	87
этил йодид	21	92
аллил бромид	58	87
пропаргил бромид	41	86

Из алкилированного продукта **5** кислотным гидролизом был выделен фенилаланин и установлена его конфигурация на основе анализа методом хиральной ГЖХ. Оказалось, что при использовании комплекса $[\Lambda(R,R)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$ образуется продукт (*S*)-конфигурации, а энантиомерный комплекс $[\Delta(S,S)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$ давал соответственно (*R*)-АК. Таким образом, предлагаемая принципиально новая хиральная каталитическая система позволяет легко получить оба энантиомера продукта.

На основе полученных результатов и экспериментальных данных был предложен возможный вариант механизма реакции алкилирования (Схема 4). Сначала на поверхности твёрдой (или водной) щелочи происходит отрыв протона от субстрата **4** и генерируется карбанион $[4]^-$, который образует липофильную хиральную ионную пару с катализатором **1**, стабилизированную водородными связями. Далее происходит ее перенос в органическую фазу, где, собственно, и происходит селективное алкилирование глицинового производного в хиральной ионной паре с образованием целевого продукта **5**, а высвободившийся катализатор обратно возвращается в цикл.

Чтобы предложить возможную структуру промежуточной ионной пары была проведена серия DFT расчетов* с различными диспозициями катиона комплекса $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+$ и карбаниона $[4]^-$ (Схема 4). Во всех оптимизированных геометриях структура стабилизирована с помощью водородных связей между атомами кислорода аниона и атомами водорода аминогруппы катиона. В случае обоих, *Z*- и *E*-енолятов, наиболее стабильная конфигурация имеет сильные бифуркатные $\text{NH}\cdots\text{O}$ водородные связи (расстояния связи $\text{N}\cdots\text{O}$ колеблются в интервале 2.74÷2.81 Å), что, по-видимому,

*Исследование выполнено сотрудником ИНЭОС РАН к.х.н. Федяниным И. В.

способствует стабилизации переходного состояния. Наиболее выгодной оказалась *Z*-форма (−29.7 ккал/моль), которая дополнительно стабилизирована восьмью слабыми NH⋯N, CH⋯O и CH⋯π-контактами (Схема 4). В структуре стабильного *Z*-интермедиата расположение енолята асимметрично по отношению к катиону, и поэтому предпочтительным направлением электрофильной атаки оказывается открытая "передняя" *si*-сторона, приводящая к образованию (*S*)-продукта. При этом *re*-сторона енолята прикрыта циклогександиаминовым фрагментом катализатора **1**. Важно, что расчетные данные полностью согласуются с экспериментальными, т.е. в случае катализа комплексом $[\Lambda(R,R)\text{-1в}]^+\text{Cl}^-$ образуется продукт (*S*)-конфигурации.

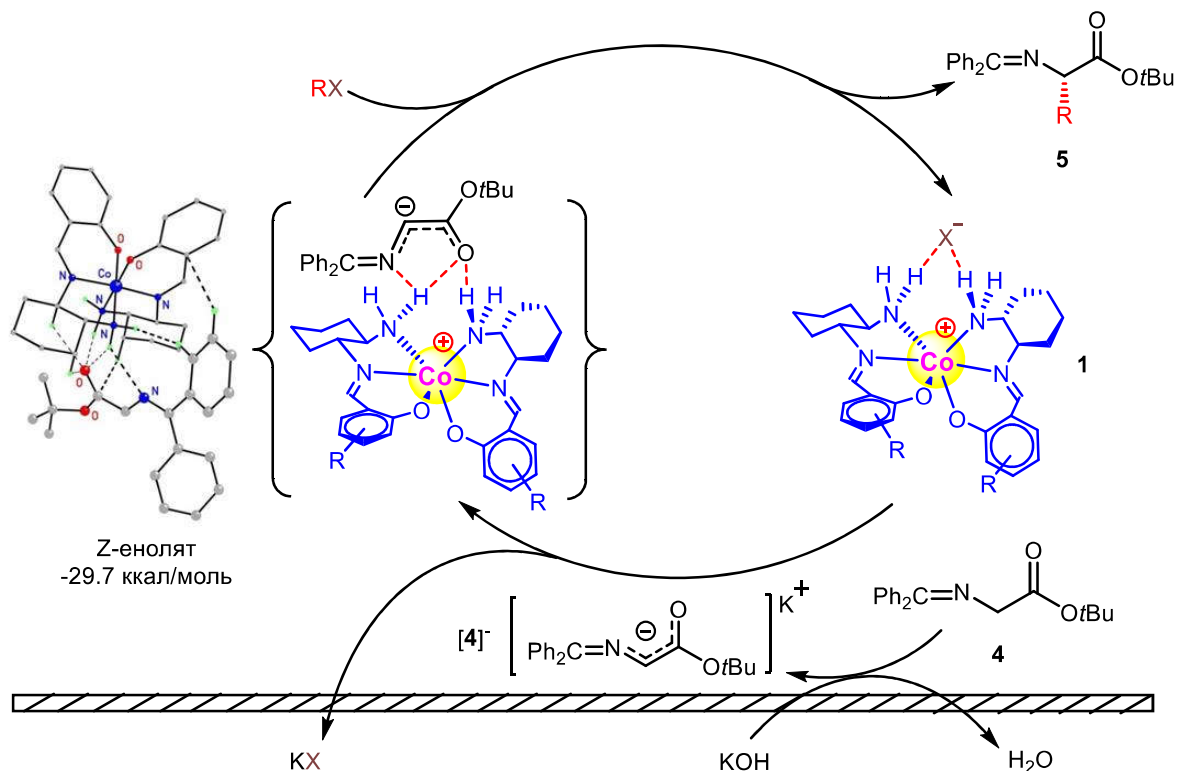


Схема 4. Предполагаемый механизм реакции алкилирования субстрата О'Доннелла **4** катализируемой комплексом Co(III) **1** в условиях межфазного катализа. Оптимизированная структура образовавшейся ионной пары *Z*-енолята субстрата О'Доннелла **4** и катионного комплекса $[\Lambda(R,R)\text{-1в}]^+$.

1.4 Асимметрический катализ реакции присоединения по Михаэлю субстрата О'Доннелла к активированным олефинам

Логично предположить, что семейство полученных металлокомплексов **1** и **2** может катализировать и другие реакции субстрата О'Доннелла **4**. Поэтому следующим этапом стал катализ реакции присоединения **4** по Михаэлю к активированным двойным связям олефинов в межфазных условиях (Схема 5). Выбранная в качестве модельной реакция является эффективным способом асимметрического синтеза производных глутаминовой кислоты и других энантиомерно обогащенных небелковых АК, которые являются важными строительными блоками и инструментами для исследования свойств белков.

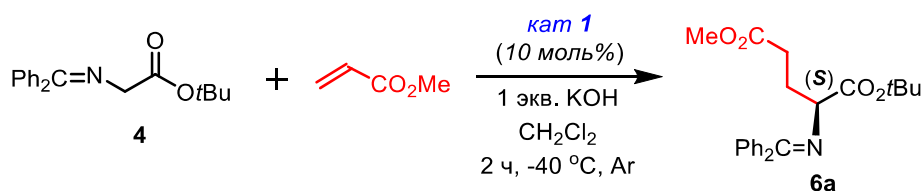
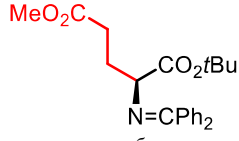
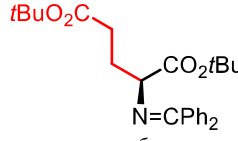
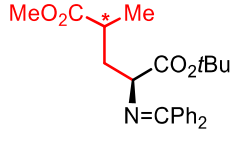
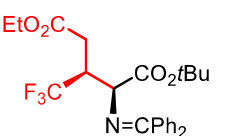
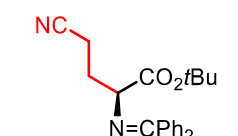
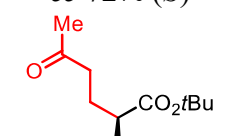
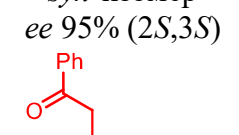
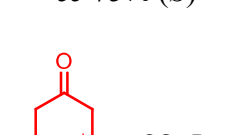
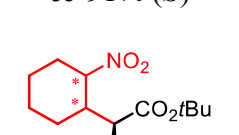


Схема 5. Асимметрическое 1,4-присоединение метилакрилат к **4**.

Оптимизацию условий проводили на реакции присоединения **4** к метилакрилату. В данном случае наиболее эффективным катализатором оказался комплекс Co(III) $[\Lambda(R,R)\text{-16}]^+\text{Cl}^-$. Целевой продукт **6a** был получен с количественным выходом (97%) и энантиомерной чистотой 96% при проведении реакции в CH_2Cl_2 при $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Абсолютная конфигурация стереоцентра в продукте **6a** была определена как (*S*). Как и следовало ожидать, $\Delta(S,S)$ -катализатор способствовал образованию продукта (*R*)-конфигурации, тогда как катализатор $\Lambda(R,R)$ -конфигурации приводил к (*S*)-энантиомеру продукта. Аналогичная зависимость между абсолютной конфигурацией катализаторов и продуктов наблюдалось в реакции асимметрического алкилирования (см. раздел 1.3). Этот вывод согласуется с DFT расчетом, который сделан для переходного состояния ионной пары карбаниона и катиона комплекса (см. раздел 1.3). Дополнительно было исследовано влияние хиральности на металле на результат энантиоселективного контроля в реакции. Для этого были использованы диастереомерные комплексы $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$ и $[\Delta(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$. Обнаружено, что при комнатной температуре комплекс $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$ обеспечивает образование продукта **6a** с выходом 98% и энантиоселективностью 76%, в то время как $[\Delta(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$ дал продукт также с количественным выходом, однако его энантиомерная чистота составила всего лишь 16%. Таким образом, показано, что хиральность на металле играет существенную роль в данной реакции.

Далее в реакции были протестированы другие активированные олефины (Таблица 3). Нужно отметить, что в зависимости от субстрата пришлось использовать либо катализатор $[\Lambda(R,R)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$ или $[\Lambda(R,R)\text{-1b}]^+\text{Cl}^-$. Примечательно, что объемный трет-бутилакрилат привел к образованию продукта **6b** с хорошим химическим выходом (70%), но при этом энантиомерный избыток оказался ниже (*ee* 67%). Аддукт **6b** образовался с хорошим химическим выходом (85%), но диастереоселективность оказалась очень низкой (*dr* 1.2:1), при этом энантиомерная чистота обоих диастереомеров была равна 72%. С другой стороны, в случае использования (*E*)-этил-4,4,4-трифторбутеоната в реакции присоединения получился только *syn*-стереоизомер **6г** с энантиомерной чистотой 95% и количественным выходом. Абсолютную конфигурацию стереоцентров (*2S,3S*) в аддукте **6г** определяли сравнением с литературными данными для выделенной трифторметилпироглутаминовой кислоты **7**, как показано на Схеме 6. Известно, что АК **7** является важным прекурсором для синтеза семейства модифицированных кальций зависимых антибиотиков (CDAs). В литературе есть несколько работ по синтезу производных трифторметилпироглутаминовой кислоты, однако во всех случаях кислота была получена в виде смеси всех четырех возможных стереоизомеров.

Таблица 3. Результаты реакции энантиоселективного присоединения по Михаэлю активированных олефинов к субстрату О’Доннелла 4, катализируемой катионными комплексами Co(III) 1a и 1б.^a

 <p>6a^б ВЫХОД 97% <i>ee</i> 96% (<i>S</i>)</p>	 <p>6b^б ВЫХОД 70% <i>ee</i> 67% (<i>S</i>)</p>	 <p>6v^б ВЫХОД 85% <i>dr</i> 1.2:1 <i>ee</i> 72% (<i>S</i>)</p>
 <p>6г^б ВЫХОД 97% <i>syn</i>-изомер <i>ee</i> 95% (<i>2S,3S</i>)</p>	 <p>6д^{б,2} ВЫХОД 90% <i>ee</i> 75% (<i>S</i>)</p>	 <p>6е^б ВЫХОД 96% <i>ee</i> 91% (<i>S</i>)</p>
 <p>6ж^{б,д} ВЫХОД 96% <i>syn</i>-изомер <i>ee</i> 70% (<i>2S,3R</i>)</p>	 <p>6з^{б,е} ВЫХОД 84% <i>dr</i> 2:1 <i>ee</i> 60% (конфигурация не определена)</p>	 <p>6и^{б,е} ВЫХОД 83% <i>dr</i> 18.3:16.7:1 <i>ee</i> 70/24/рацемат (конфигурация не определена)</p>

[а] Стандартные условия как в Схеме 5. [б] Использовали катализатор [Λ(*R,R*)-1б]⁺Cl⁻. [в] Использовали катализатор [Λ(*R,R*)-1а]⁺Cl⁻. [г] Использовали 1% водн. р-р КОН и реакцию проводили при 0°C. [д] Использовали 1.02 экв. халкона. [е] Использовали 2 экв. олефина и реакцию проводили при 0°C.

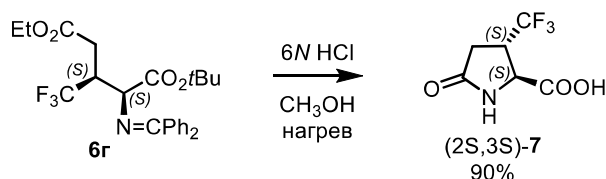


Схема 6. Выделение (*2S,3S*)-3-трифторметилпроглютаминовой кислоты 7 из аддукта 6г.

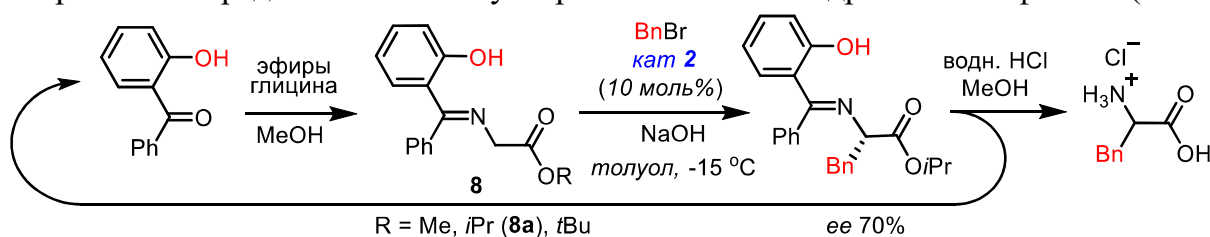
Известно также, что α-еноны являются хорошими электрофильными агентами для асимметрической реакции присоединения по Михаэлю. Присоединение субстрата О’Доннелла 4 к метилвинилкетону привело к образованию аддукта 6е с количественным выходом (96%) и энантиомерным избытком 91%. В случае реакции присоединения субстрата 4 к халкону образовывался только *syn*-стереомер (*2S,3R*)-6ж с *ee* равной 70%. В результате присоединения циклогексенона была получена смесь диастереоизомеров 6з в соотношении 2:1 с 60% энантиомерным избытком преобладающего диастереомера. В случае 1-нитро-1-циклогексена образовывался

продукт **6и** с выходом 80%, но при этом диастереоселективность оказалась очень низкой. Соотношение трех диастереоизомеров составило 18.3:16.7:1, где энантиомерная чистота каждого из диастереомеров равна 70/24/0%, соответственно. Нитростирол в качестве активированного олефина оказался неактивным в условиях реакции.

Из результатов реакций алкилирования и присоединения по Михаэлю субстрата О'Доннелла **4** очевидно, что катионные комплексы Со(III) являются эффективными межфазными катализаторами стереонаправленного образования связи С-С, в которых ион металла не участвует в ключевой стадии реакции, а служит, лишь, в качестве комплексообразователя и активатора аминогрупп, повышающего их эффективность в роли доноров водородных связей. Этот факт подтверждает нашу гипотезу о том, что катионные комплексы такого типа являются «замаскированными» органическими катализаторами.

1.5 Синтез основания Шиффа на основе глицина и 2-гидроксibenзофенона и его асимметрическое алкилирование

В случае использования субстрата О'Доннелла **4** для синтеза АК одной из главных проблем является то, что его нельзя синтезировать напрямую из бензофенона и эфира глицина. Его получают в две стадии из бензонитрила, путем присоединения фенилмагний бромида с образованием имида бензофенона и последующей реакцией с эфиром глицина. В связи с этим цена субстрата является довольно высокой. Кроме этого, бензофенон, образующийся после гидролиза промежуточного аддукта до целевой АК, не может быть использован повторно для синтеза исходного субстрата **4**, собственно, является отходом производства. Для решения данной проблемы нами впервые был предложен новый субстрат на основе 2-гидроксibenзофенона (Схема 7).



✓ исходный материал легко регенерируется ✓ выходы до 99%

Схема 7. Синтез нового субстрата **8** и его алкилирование.

Основания Шиффа получали путем взаимодействия коммерчески доступного 2-гидроксibenзофенона и хлоргидратов эфиров глицина в присутствии триэтиламина в метаноле, и, важно, что получающиеся субстраты **8** выпадали в кристаллическом виде в реакционной смеси (выходы >95%). РСА соединения **8a** (R = *i*Pr) показал, что протон гидроксильной группы образует внутримолекулярную водородную связь с иминовым азотом, тем самым стабилизируя основание Шиффа и способствуя его количественному образованию, а также увеличивая как стабильность целевого субстрата, так и кислотность α-протонов глицина. Далее субстрат **8a** (R = *i*Pr) был протестирован в асимметрическом варианте межфазного алкилирования бензил бромидом, катализируемом комплексами Со(III) [Λ(*R,R*)-**1a**]⁺Cl⁻ и [Λ(*R,R*)-**2**]⁺Γ⁻ (Схема

7). Так, катализатор **1a** на основе (1*R*,2*R*)-chda оказался менее эффективен в плане энантиоселективности, чем катализатор **2** на основе (1*R*,2*R*)-dpen (*ee* 40% и 70%, соответственно), но при этом в обоих случаях выходы были достаточно высокими (95 и 69% соответственно). Таким образом, разработанный субстрат **8** позволяет получать энантиомерно обогащенный фенилаланин с гораздо меньшими затратами нежели при использовании субстрата О'Доннелла **4**.

1.6 Асимметрический катализ реакции эпоксицирования халконов

В связи с тем, что окисление активированных олефинов (в частности, халконов) в межфазных условиях является также стандартной модельной реакцией для оценки активности и эффективности новых каталитических систем, поэтому на следующем этапе катионные комплексы Co(III) были испытаны в качестве катализаторов в данной реакции. Интерес к окислению последних связан с тем, что энантиомерно обогащенные α,β -эпоксикетоны являются универсальными хиральными строительными блоками для доступа к природным соединениям и лекарственным препаратам в синтетической и медицинской химии. В качестве субстрата для эпоксицирования использовались различные халконы **9** (Схема 8). Окислителем для данной реакции являлся дешевый 30%-ный водный раствор перекиси водорода.

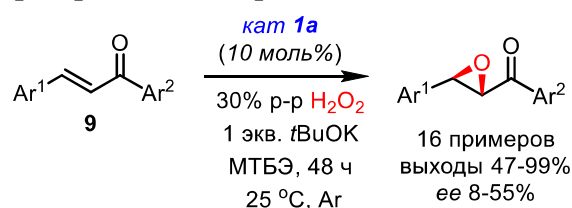


Схема 8. Асимметрическая реакция эпоксицирования халконов, катализируемая катионным комплексом Co(III) $[\Delta(S,S)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$.

В результате оптимизации условий реакции лучший результат энантиоселективности (55%) был достигнут при катализе комплексом Co(III) $[\Delta(S,S)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$ и использовании третбутилата калия в качестве основания в метилтретбутиловом эфире (МТБЭ).

Также было исследовано влияние хиральности на металле на результат энантиоселективного контроля в реакции при катализе диастереомерными комплексами $[\Lambda(R,R)\text{-1в}]^+\text{Cl}^-$ и $[\Delta(R,R)\text{-1в}]^+\text{Cl}^-$. Интересно отметить, что в данном случае комплексы выступили как «псевдо-энантиомеры», где комплекс $[\Lambda(R,R)\text{-1в}]^+\text{Cl}^-$ обеспечивал образование продукта (*R,S*)-конфигурации с энантиоселективностью 55%, в то время как $[\Delta(R,R)\text{-1в}]^+\text{Cl}^-$ давал (*S,R*)-продукт с энантиомерной чистотой 40%. Таким образом, продемонстрировано, что диастереомерные комплексы могут быть использованы в качестве «псевдо-энантиомерных» катализаторов в асимметрических трансформациях.

Применимость метода была продемонстрирована на 16 примерах халконов с различными заместителями в ароматическом кольце при использовании катализатора $[\Delta(S,S)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$. Природа заместителей практически не влияла на выход целевого эпоксида; при этом энантиоселективность реакции варьировалась в интервале от 8 (в случае наличия пиридинового или фуранового кольца в исходном халконе) до 55%.

1.7 Бифункциональный катализ реакции циклоприсоединения CO₂ к эпоксидам

В комплексах Co(III) на внешней сфере имеется нуклеофильный анион, который компенсирует положительный заряд иона металла, и при его вовлечении в каталитический цикл можно существенно расширить границы применимости полученных комплексов Co(III). Одной из важнейших реакций на сегодняшний день, является фиксация углекислого газа в циклические карбонаты (Схема 9). Получаемые соединения являются высокомаржинальными продуктами и широко востребованы в лакокрасочной промышленности, в качестве высококипящих растворителей, электролитов в литий-ионных батареях, при производстве косметических компонент и т.д.

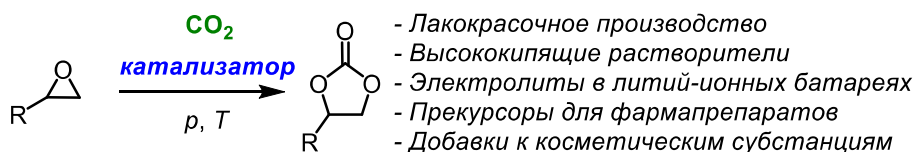
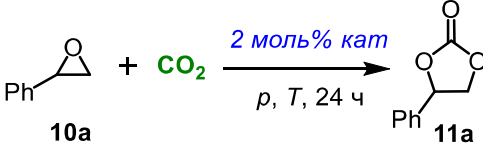


Схема 9. Реакция получения циклических карбонатов из эпоксида и CO₂.

Известно, что для успешного катализа данной реакции требуется бифункциональная система на основе кислоты Льюиса или кислоты Бренстеда, а в качестве со-катализатора зачастую – четвертичные аммонийные соли, предоставляющие нуклеофильную компоненту для раскрытия эпоксидного кольца. Для тестирования бифункциональной активности комплексов Co(III) **1** и **2** (имеющих каталитические центры в виде активированных аминогрупп и нуклеофильную компоненту на внешней сфере) была выбрана модельная реакция циклоприсоединения молекулы CO₂ к окиси стирола **10a** (Таблица 4).

Было исследовано влияние природы противоиона (см. опыты 1-5) и самым лучшим оказался йодид ион, который является хорошим нуклеофильным агентом и уходящей группой при циклизации (опыт 3, *механизм реакции см. ниже*). Далее комплексы **1** и **2** были протестированы в мягких условиях (1 атм. CO₂ и комн. температура). Комплекс **2** на основе (1*R*,2*R*)-dpen оказался в 2 раза активнее, чем комплекс **1** (сравн. опыты 6 и 7). Интересно отметить, что комплекс **2** Δ-конфигурации оказался неактивен в этих условиях (опыт 9), однако повышение температуры до 60 °C и давления до 10 бар привело к образованию целевого продукта с выходом 98% (опыт 10). Важно отметить, что комплекс [Λ(*R,R*)-**2**]⁺I⁻ оказался эффективен для фиксации CO₂ даже из смеси воздух/CO₂, где объемная доля последнего была всего лишь 15% (опыт 11). Контрольный эксперимент показал, что лиганд **L1** (основание Шиффа (1*S*,2*S*)-циклогександиамина и 3,5-ди-*трет*-бутилсалицилового альдегида в виде гидрохлорида), используемый для сборки комплекса, оказался неактивен сам по себе (опыт 12).

Таблица 4. Реакция присоединения CO₂ к окиси стирола, катализируемая комплексами Co(III) **1** и **2** с различными анионами.

					
№ опыта	катализатор	анион X ⁻	p (бар)	T (°C)	конв. 12a (%) ^a
1	Δ(S,S)- 1a	Cl	50	50	15
2	Δ(S,S)- 1a	Br	50	50	34
3	Δ(S,S)- 1a	I	50	50	95
4	Δ(S,S)- 1a	PhCOO	50	50	2
5	Δ(S,S)- 1a	4-MePhSO ₃	50	50	7
6	Δ(S,S)- 1a	I	1	25	40
7	Λ(R,R)- 2	I	1	25	79
8	Λ(R,R)- 2	I	1	40	98
9	Δ(R,R)- 2	I	1	25	следы
10	Δ(R,R)- 2	I	10	60	97
11 ^b	Λ(R,R)- 2	I	10	25	77
12	L1	Cl	1	25	0

[a] Конверсию определяли анализом ¹H ЯМР спектров. [б] Использовали разбавленную смесь газов (воздух/CO₂, где 15 объем% CO₂).

Практичность и применимость комплекса [Λ(R,R)-**2**]⁺I⁻ в качестве катализатора была продемонстрирована на ряде различных эпоксидов (Схема 10).

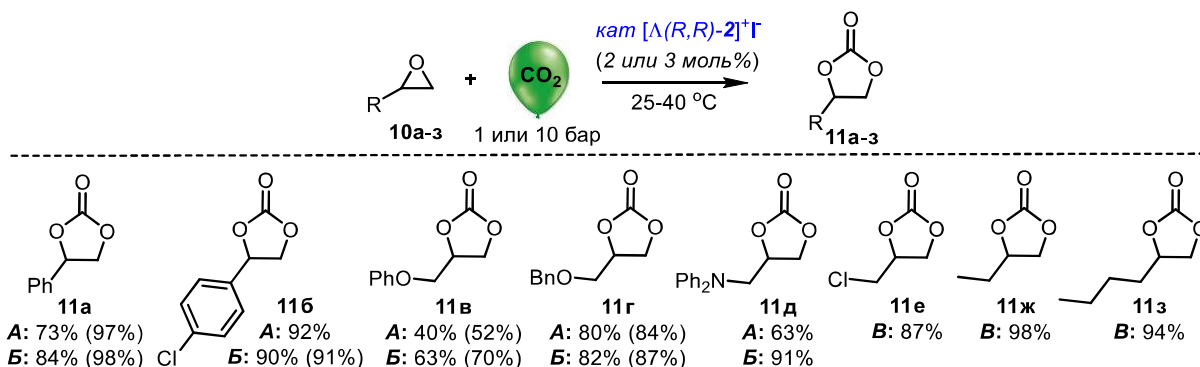


Схема 10. Реакция получения циклических карбонатов из различных эпоксидов и CO₂. Метод **A**: кат. 3 моль%, 1 бар CO₂, 25 °C, 24 ч; Метод **B**: кат. 2 моль%, 1 бар CO₂, 40 °C, 24 ч. Метод **B**: кат. 2 моль%, 10 бар CO₂, 25 °C, 24 ч. Выходы определены с помощью ¹H ЯМР анализа, используя внутренний стандарт (HMDSO). Конверсии указаны в скобках.

Из-за летучести некоторых эпоксидов и различной реакционной способности их тестировали в различных условиях для достижения высоких выходов (Методы **A**, **B** и **B**, условия реакции приведены в Схеме 10). Производные оксида стирола **10a** и **10б** давали желаемые циклические карбонаты **11a** и **11б** с выходами в диапазоне 73–92% при использовании как Метода **A**, так и **B**. Глицидиловые эфиры **10в** и **10г** оказались менее активны. В случае летучих алкил эпоксидов **10е-з** целевые циклические карбонаты **11е-з** были получены с высокими выходами (до 98%) в условиях Метода **B**.

На основе экспериментальных данных и квантово-химических расчетов* был предложен механизм катализа реакции с участием комплексов Co(III) **1** и **2** (Схема 11).

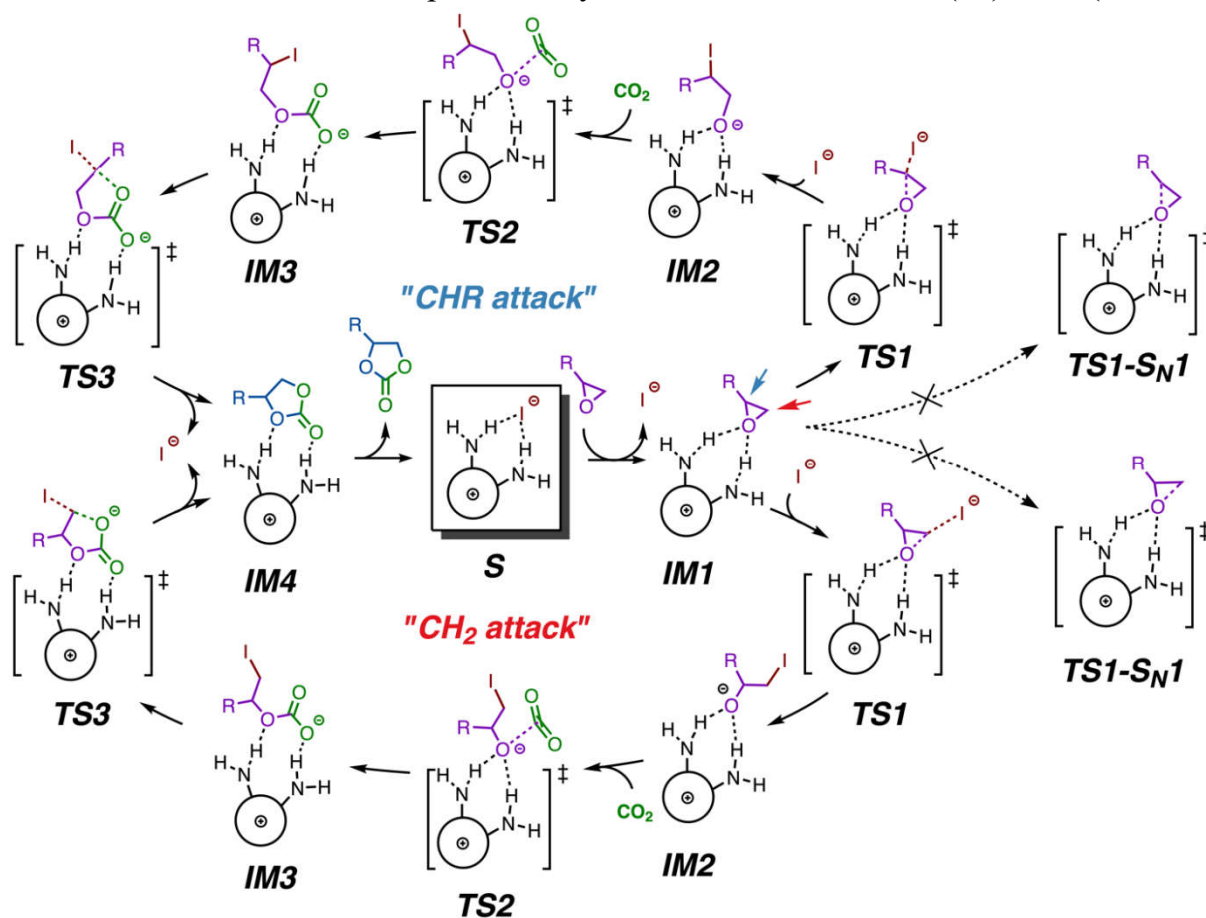


Схема 11. Механизм реакции циклоприсоединения эпоксидов к CO_2 , катализируемой комплексами Co(III) **1** и **2**, согласно квантово-химическим расчетам.

Так, координированные по катиону металла аминогруппы, являясь кислотами Бренстеда, активируют эпоксид за счет образования водородных связей, в то время как внешний йодид-анион, являясь нуклеофильной компонентой, ведет раскрытие эпоксидного кольца (**IM2**). Далее образовавшийся алколюлят атакует молекулу CO_2 (**IM3**) и путем внутримолекулярной циклизации (**TS3**) образуется целевой продукт, а комплекс обратно возвращается в каталитический цикл. Экспериментальные данные показали, что порядок по катализатору равен 1, т.е. в скорость-определяющей стадии участвует одна молекула комплекса. При этом квантово-химические расчеты подтвердили, что во всех смоделированных реакциях стадия S_N2 атаки йодидом, приводящая к раскрытию эпоксидного цикла (**TS1**), является скорость-определяющей стадией. Важно отметить, что механизм раскрытия кольца в случае окиси стирола и пропилен оксида, катализируемая комплексами Co(III) **1** и **2** отличается. Согласно DFT расчетам, в случае оксида пропилена раскрытие кольца приводит к образованию промежуточного α -алколюлят-аниона (атака по CH_2 группе, нижняя часть Схемы 11), тогда как раскрытие оксида стирола приводит к образованию β -алколюлят-аниона

*Расчеты выполнены сотрудниками лаборатории РСИ ИНЭОС РАН А. А. Лисовым и к.х.н. М. Г. Медведевым.

(атака по CPh группе, *верхняя часть* Схемы 11). Нужно отметить, что предлагаемые пути раскрытия оксидного кольца, к сожалению, недостаточно были исследованы до настоящего времени в литературе.

Учитывая, что используемые катализаторы **1** и **2** являются хиральными и обладают как хиральностью на атоме металла, так и в лигандной сфере, а с другой стороны, используемые эпоксиды являются рацемическими, было решено провести реакцию их кинетического расщепления, где необходимым условием является порог конверсии, не превышающий 50% (Схема 12).

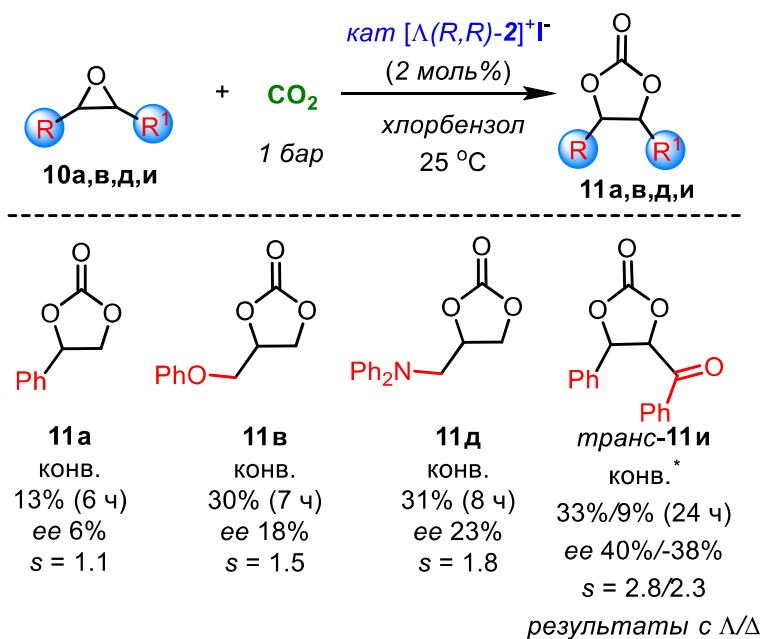


Схема 12. Реакция кинетического расщепления эпоксидов с помощью CO_2 , катализируемая комплексом Co(III) **2**. *20 бар CO_2 и 50 °С.

Катализатор $[\Delta(S,S)\text{-1a}]^+\text{I}^-$ на основе (1*S*,2*S*)-chda оказался неселективен и приводил к образованию целевого циклического карбоната в рацемической форме. А вот комплекс $[\Lambda(R,R)\text{-2}]^+\text{I}^-$ на основе (1*R*,2*R*)-dpen позволил провести реакцию стереонаправленно. В подобранных условиях провели реакцию с различными эпоксидами, используя в качестве растворителя хлорбензол (Схема 12). В целом, фактор селективности (*s*) в случае терминальных эпоксидов не превышал 2, а самый высокий $s=2.8$ удалось достичь в реакции с дизамещенным эпоксидом халкона **11и**, при этом пришлось повысить температуру до 50 °С и давление до 20 бар. Полученный результат является лучшим на сегодняшний день для данного класса субстратов. С другой стороны, $\Delta(R,R)$ -диастереомер **2** катализировал реакцию менее эффективно, и при этом образовывался продукт **11и** с противоположной конфигурацией (−38% *ee*). Таким образом, показано, что диастереомерные комплексы $[\Lambda(R,R)\text{-2}]^+\text{I}^-$ и $[\Delta(R,R)\text{-2}]^+\text{I}^-$ и в этом случае выступают в качестве «псевдо-энантимерных» катализаторов

1.8 Асимметрический катализ реакции окислительного сдвигания нафта-2

В предыдущих реакциях комплексы Co(III) выступали в качестве «замаскированных органокатализаторов», однако, с другой стороны, надо отметить, что в системе есть ион переходного металла и, его можно попытаться использовать и в

окислительно-восстановительных реакциях (ОВР), таким образом существенно расширив границы применимости хиральных комплексов Co(III). В этих комплексах электроны могут приниматься, как лигандами, так и центральным ионом металла и затем передаваться субстрату – акцептору электронов. Следовательно, можно было ожидать, что эти системы могут катализировать асимметрические ОВР.

С этой целью были измерены потенциалы восстановления для ряда катионных комплексов Co(III),* и показано, что комплекс $[\Lambda(R,R)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$ может легко восстанавливаться ($E^{red}_{1/2} = -1.12$ В) и обратимо окисляться ($E^{ox}_{1/2} = 0.99$ В). Для оценки каталитической активности и стереодифференцирующей способности комплексов Co(III) использовали реакцию окислительного сдвигания нафтола-2, т.к. полученный в этой реакции продукт – C₂-симметричный БИНОЛ (BINOL) – является широко востребованным хиральным лигандом и катализатором. После подбора условий (показаны на Схеме 13) удалось получить (R)-продукт с энантиомерной чистотой 22% и выходом 74%. Наряду с основным продуктом в зависимости от структуры катализатора наблюдалось образование множества побочных окисленных продуктов (хиноновые производные), в связи с чем, выходы продукта колебались в интервале 20–50%.

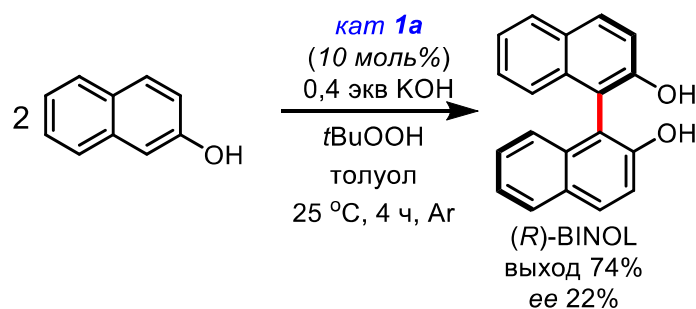


Схема 13. Асимметрическая реакция окислительного сдвигания нафтола-2, катализируемая катионным комплексом Co(III) $[\Lambda(R,R)\text{-1a}]^+\text{Cl}^-$.

Таким образом, хотя энантиоселективность реакции оказалась низкой, но была продемонстрирована принципиальная возможность использования комплекса Co(III) **1a** для асимметрического катализа ОВР. Следует отметить, что изоструктурный комплекс Cr(III) оказался неактивен в данной реакции поскольку его потенциал восстановления оказался на много выше ($E^{red}_{1/2} =$ не восстанавливался до -2.1 В) чем у комплекса Co(III).

Глава 2. Хиральные комплексы Co(III) и Cu(II) как асимметрические катализаторы с функциями доноров водородных связей в реакции Анри

На следующем этапе было принципиально важным проверить возможность использования противоиона хирального комплекса Co(III) **1** в качестве основания Бренстеда для активации/генерации нуклеофилов в асимметрической реакции. В качестве тестовой реакции для оценки каталитической активности и стереодифференцирующей способности была выбрана востребованная в прикладном

*Исследование выполнено сотрудником ИНЭОС РАН к.х.н. Перегудовой С. М.

плане реакция Анри, представляющая собой присоединение альдегидов или кетонов к нитроалканам с образованием β -нитроспиртов (Схема 14).

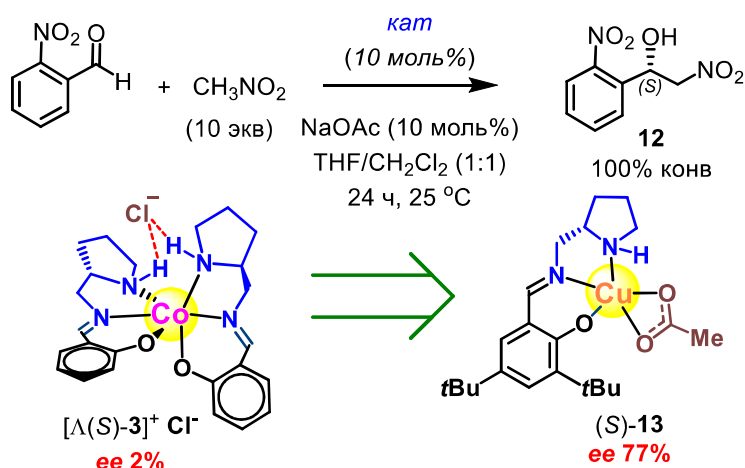


Схема 14. Асимметрическая реакция Анри, катализируемая катионными комплексами Co(III) $[\Lambda(S)\text{-}3]^+ \text{Cl}^-$ и Cu(II) (S)-13 OAc^- .

В частности, комплекс Co(III) $[\Lambda(S)\text{-}3]^+ \text{Cl}^-$ с хлорид анионом, полученный из основания Шиффа (S)-амр и салицилового альдегида, не катализировал реакцию присоединения 2-нитробензальдегида к нитрометану (Таблица 5, опыт 1). Замена *in situ* хлорид аниона на ацетат (основание Бренстеда) привела к увеличению каталитической активности комплекса **3**, но, к сожалению, полученный нитроспирт **12** оказался рацемическим (опыт 2).

Для решения проблемы с энантиоселективным контролем в реакции Анри были синтезированы комплексы Cu(II) **13** на основе аналогичного тридентатного лигананда – основания Шиффа (S)-амр и 3,5-ди-трет-бутилсалицилового альдегида, содержащие в качестве аниона – хлорид и ацетат (Схема 15).

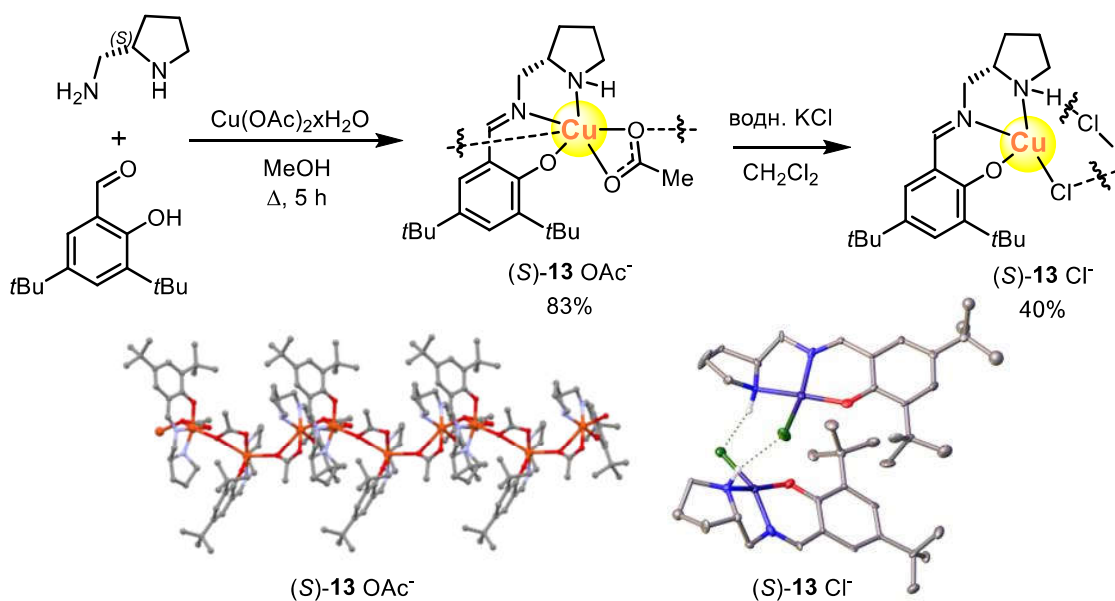


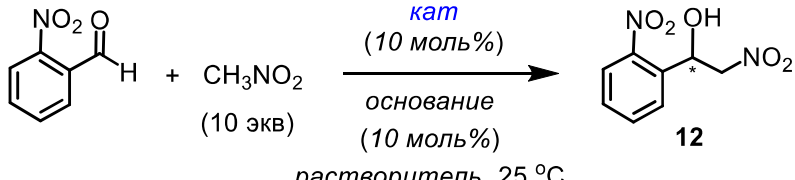
Схема 15. Синтез и структуры комплексов Cu(II) **13** по данным РСА.

Известно, что хиральные комплексы Cu(II) являются эффективными катализаторами асимметрической реакции Анри, выступая в качестве кислот Льюиса. Так, полученный комплекс (S)-13 OAc^- по данным РСА представляет собой 1D-

координационный полимер с повторяющимися звеньями LCu-OAc, которые организованы перпендикулярно, и при этом ионы Cu(II) являются гексакоординированными и имеют искаженную октаэдрическую геометрию. В свою очередь, комплекс (S)-13 Cl⁻ имеет димерную структуру «островного типа» с двумя независимыми по симметрии молекулами, связанными водородными связями N-H...Cl, а ионы Cu(II) – тетракоординированные и имеют плоско-квадратную геометрию.

Ожидаемо, комплекс Cu(II) (S)-13 Cl⁻ сам по себе оказался неактивен в данной реакции (опыт 3); однако добавление каталитического количества NaOAc привело к образованию целевого продукта **12** с количественным выходом и энантиоселективностью равной 77%. С другой стороны, комплекс (S)-13 OAc⁻ катализировал реакцию без добавления основания с идентичным стереоконтролем, но с меньшей эффективностью (конв. 47%, опыт 5).

Таблица 5. Реакция Анри, катализируемая комплексами Co(III) **3** и Cu(II) **13** с различными анионами.

						
№ опыта	катализатор	основание	растворитель	t (ч)	конв. (%) ^a	ee 12 (%)
1	[Λ(S)-3] ⁺ Cl ⁻	-	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	24	0	-
2	[Λ(S)-3] ⁺ Cl ⁻	NaOAc	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	24	>99	2 (R)
3	(S)-13 Cl ⁻	-	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	24	0	-
4	(S)-13 Cl ⁻	NaOAc	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	24	>99	77 (S)
5	(S)-13 OAc ⁻	-	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	24	47	76 (S)
6	(S)-13 OAc ⁻	-	MeOH	24	>99	рацем.
7	(S)-13 OAc ⁻	-	H ₂ O	1	>99	61 (S)
8	(S)-13 OAc ⁻	-	-	1	28	73 (S)
9	[Λ(S)-3] ⁺ Cl ⁻	NaOAc	H ₂ O	1	84	6 (R)
10	[Λ(S)-3] ⁺ Cl ⁻	NaOAc	-	1	52	9 (R)

[a] Конверсию определяли анализом ¹H ЯМР спектров.

Из литературы известно, что реакция Анри, проводимая в спиртах, дает высокие энантиоселективности (*выше 90% ee в большинстве случаев*), однако в нашей ситуации использование метанола в качестве растворителя привело к образованию рацемического продукта **12** (опыт 6). Интересно, что реакцию Анри удалось провести и в двухфазной системе: альдегид-нитрометан-вода (или по-другому «на воде») даже за меньшее время (1 ч), но при этом наблюдалось уменьшение энантиоселективности (опыт 7). С другой стороны, реакция в чистом нитрометане (без растворителя и воды) протекает гораздо медленнее по сравнению с реакцией на воде с выходом продукта **12** равным 28% (опыт 8). Вероятной причиной низкой активности является то, что полимерная структура комплекса Cu(II) (S)-13 OAc⁻ не успевает диссоциировать на мономеры.

Для выяснения механизма катализа были проведены кинетические исследования с помощью ^1H ЯМР анализа. Было найдено, что порядок по альдегиду равен 1, по нитрометану – 0, а по катализатору – 2. Таким образом, можно предположить, что каталитической частицей является димер (также подтвержден методом масс-спектрологии высокого разрешения). Наблюдение нулевого порядка по нитрометану объясняется тем, что лимитирующей стадией реакции является отрыв α -протона, тогда как атака образующегося карбаниона по карбонильной группе альдегида (образование связи C-C) и другие стадии каталитического цикла происходят намного быстрее (также подтверждается кинетическим изотопным эффектом равным 6.3). Самое интересное наблюдение, что в случае кинетических экспериментов результаты зависели от содержания количества воды в CD_2Cl_2 (Рисунок 1). Так, реакция в CD_2Cl_2 , содержащем 1 экв. воды (относительно катализатора) достигает 78% конверсии за 24 ч с энантиоселективностью 77%, тогда как в CD_2Cl_2 , насыщенном водой или практически не содержащей воды (10 экв. или 0.2 экв. воды соответственно) конверсии составили 47% и 37% через 24 ч соответственно, где также наблюдалось понижение энантиоселективности (68% и 61% соответственно).

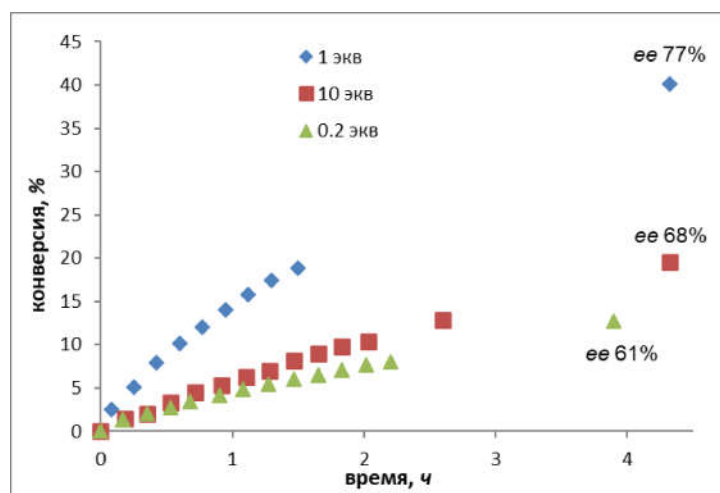


Рисунок 1. График зависимости кинетического профиля от времени для реакции Анри, катализируемой (S)-13 OAc⁻ с различным количеством воды (по отношению к катализатору) в CD_2Cl_2 .

Таким образом, на основе экспериментальных и квантово-химических расчетов предложен следующий механизм катализа реакции (Схема 16). На первом этапе, вода координируется с ионом меди, разрушая полимерную структуру исходного комплекса Cu(II) (S)-13 OAc⁻. При этом ион Cu(II) не участвует в прямой активации карбонильной группы альдегида по типу кислоты Льюиса, вопреки общепринятому мнению о катализе реакции Анри комплексом меди. Вместо этого Льюисовский кислотный центр координируется с молекулами воды, превращая их в высокоэффективную кислоту Бренстеда. Координированная молекула воды образует водородные связи с молекулой нитрометана, сильно повышая ее СН-кислотность, что облегчает отрыв протона ацетат-анионом (данная стадия является скоростью-определяющей). В итоге, для эффективной каталитической работы системы необходимо участие четырех мономеров исходного комплекса Cu(II) (S)-13 OAc⁻ (Схема 16).

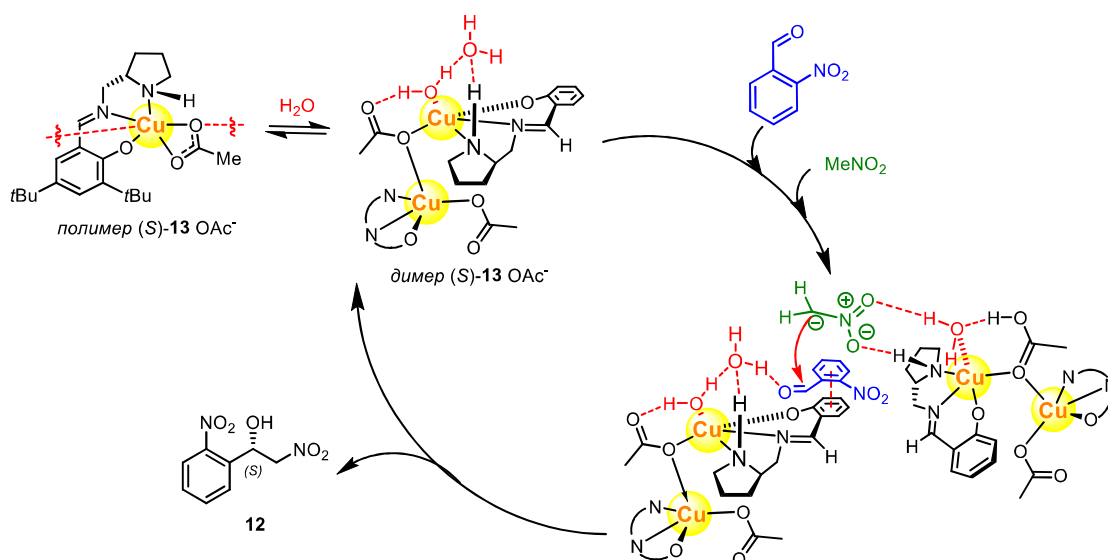


Схема 16. Предполагаемый каталитический цикл асимметрической реакции Анри, катализируемый димерным комплексом (S)-13 OAc⁻ в CH₂Cl₂ в присутствии воды.

Глава 3. Комплексы Ir(III) с хиральностью исключительно на ионе металла как асимметрические катализаторы с функциями кислот Льюиса

3.1 Синтез хиральных комплексов Ir(III) и катализ кинетического расщепления рацемических эпоксидов с CO₂

В главе 1.7 было продемонстрировано, что хиральные комплексы Co(III) выступают в качестве асимметрических катализаторов для кинетического расщепления рацемических эпоксидов при реакции с углекислым газом, приводя к образованию циклических карбонатов в энантиомерно обогащенной форме; но к сожалению, фактор селективности оказался очень низким.

В связи с этим для данной реакции было решено применить хиральные кислоты Льюиса на основе октаэдрических комплексов Ir(III) **14**, обладающих исключительно меридиональной хиральностью (хиральность на атоме металла). Модульная сборка комплексов с расщеплением на Λ и Δ-энантиомеры с помощью хирального вспомогательного лиганда (S)-L2 приведена на Схеме 17. Надо отметить, что полученные комплексы **14** конфигурационно-стабильны как в обычных условиях, так и в условиях реакции; при этом, за счет наличия лабильных MeCN лигандов, они способны выступать в качестве кислот Льюиса и активировать различные органические молекулы для последующих трансформаций.

В качестве модельного субстрата для подбора и оптимизации условий реакции кинетического расщепления был использован рацемический бензилглицидиловый эфир **10г** (Таблица 6). Реакция, проводимая в среде толуола при давлении CO₂ 20 бар в присутствии 1 моль% хирального катализатора Λ-**14а** (бензотиазольный комплекс Ir(III)) с 2 моль% *n*Bu₄NBr в качестве со-катализатора, привела к образованию циклического карбоната **11г** с 20% конверсией и 50% *ee*, что соответствует *s*-фактору 3.4 (опыт 1). Наилучший *s*-фактор, равный 10.8, был достигнут в 1,4-диоксане при использовании модифицированного катализатора Λ-**14в** на основе бензоксазольного

лиганда с карбазольным фрагментом и 1.5 моль% Et₄NBr (опыт 5). Реакция не шла в отсутствие как катализатора, так и со-катализатора (опыты 7 и 8).

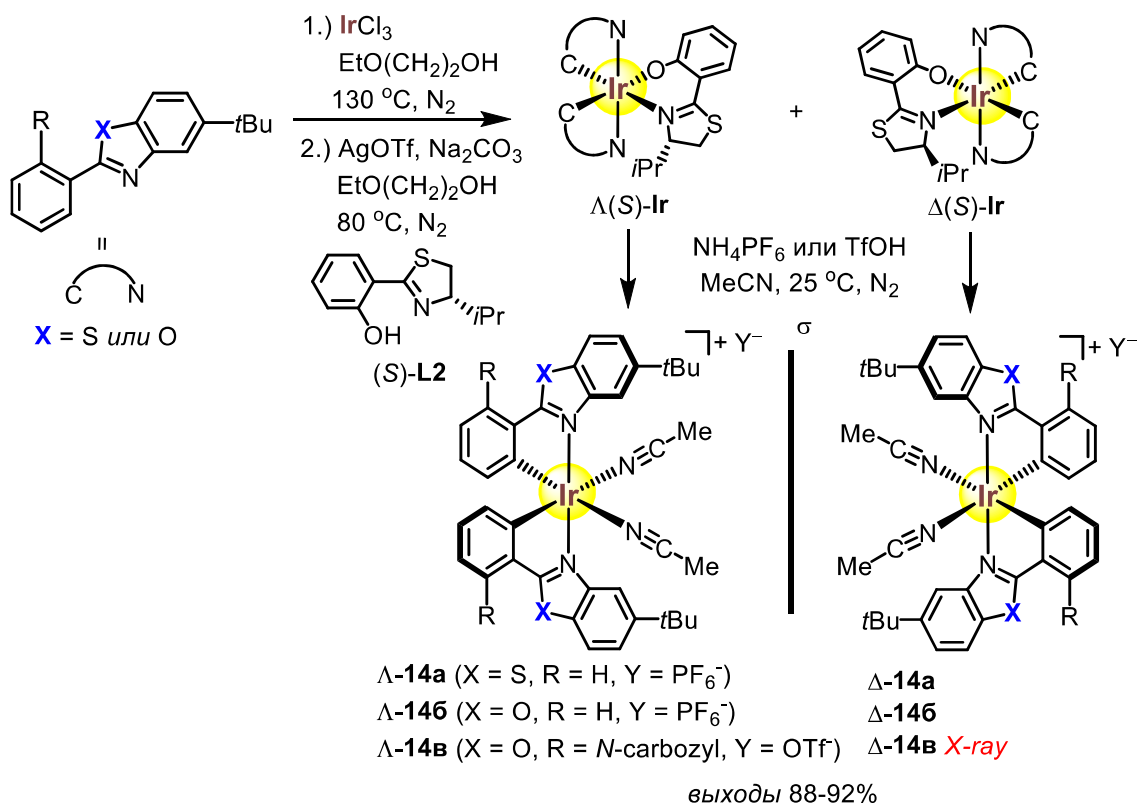


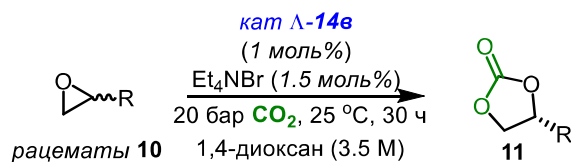
Схема 17. Синтез хиральных комплексов Ir(III) 14.

Таблица 6. Подбор условий реакции кинетического расщепления эпоксида 10г с помощью CO₂, катализируемой комплексами Ir(III) 14.

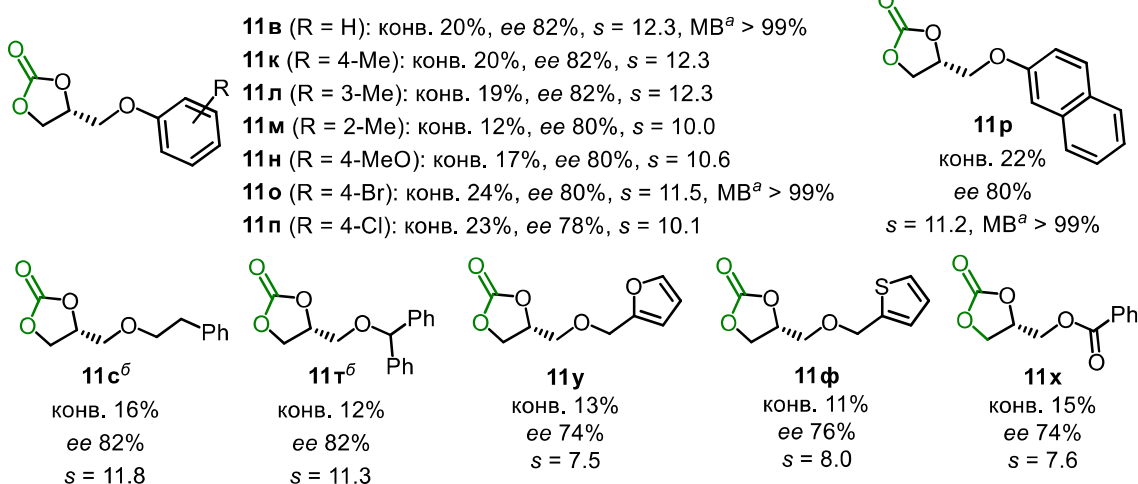
№ опыта	катализатор	со-катализатор (моль%)	растворитель	конв. 10г (%) ^a	ee 11г (%)	s-фактор ^b
1	Λ-14a	nBu ₄ NBr (2.0)	толуол	20	50	3.4
2	Λ-14b	nBu ₄ NBr (2.0)	толуол	16	68	6.0
3	Λ-14в	nBu ₄ NBr (2.0)	толуол	14	70	6.3
4	Λ-14в	Et ₄ NBr (1.5)	толуол	14	77	8.7
5 ^c	Λ-14в	Et ₄ NBr (1.5)	1,4-диоксан	14	81	10.8
6	Λ-14в	Et ₄ NBr (1.5)	-	21	64	5.4
7 ^c	Λ-14в	-	1,4-диоксан	0	-	-
8 ^c	-	Et ₄ NBr (1.5)	1,4-диоксан	<1	-	-

[a] Конверсию определяли по данным ¹H ЯМР спектров. [б] $s = (\ln[1-c(1+ee)]) / (\ln[1-c(1-ee)])$, где c – конверсия, ee – энантиомерный избыток циклического карбоната. [в] Время реакции 30 ч.

Далее в оптимальных условиях были использованы различные эпоксиды (Схема 18).



Циклические карбонаты из глицидиловых эфиров



Циклические карбонаты из других эпоксидов

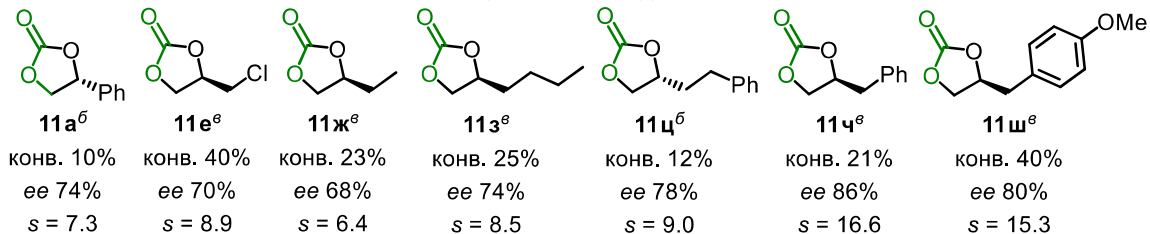


Схема 18. Кинетическое расщепление различных эпоксидов с помощью CO₂. [a] MB = массовый баланс. [б] 70 ч. [в] Использовали 1 моль% Δ-14в, 2 моль% nBu₄NBr, 45 ч.

Фенилглицидиловые эфиры с различными заместителями в ароматическом кольце давали целевые циклические карбонаты с энантиомерной чистотой в районе 74–82%, где *s*-фактор был в интервале 7.5–12.3. В случае оксида стирола *s*-фактор составил 7.3 (*ee* продукта 74%), эпихлоргидрина – *s*=8.9 (*ee* 70%), гекс-1-еноксида – *s*=8.5 (*ee* 75%). Максимальный фактор селективности, равный 16.6, был получен в случае оксирана **10ч** с бензильным заместителем, где энантиомерная чистота циклического карбоната **11ч** составила 86% при конверсии 21%. Нужно отметить, что большинство из полученных результатов превосходят литературные данные.

Основываясь на предыдущих работах и механизмических экспериментах, был предложен механизм катализа (Схема 19). Комплекс Δ-14в сначала реагирует с одним эквивалентом nBu₄NBr, замещая один MeCN лиганд бромидом и образует нейтральный комплекс иридия (**I**). Затем замена второго MeCN лиганда с эпоксидом приводит к комплексу (**II**). Наблюдаемая стереоселективность происходит либо во время координации комплекса с эпоксидом (**II**), либо при образовании промежуточного алкоголята (**III**) в результате раскрытия цикла с бромидом. Затем нуклеофильный алкоголят реагирует с молекулой CO₂, давая промежуточный карбонат (**IV**), который подвергается внутримолекулярной S_N2 циклизации с образованием циклического карбоната, связанного с катализатором (**V**). Последующая диссоциация продукта и новая координация субстрата инициируют новый каталитический цикл (Схема 19).

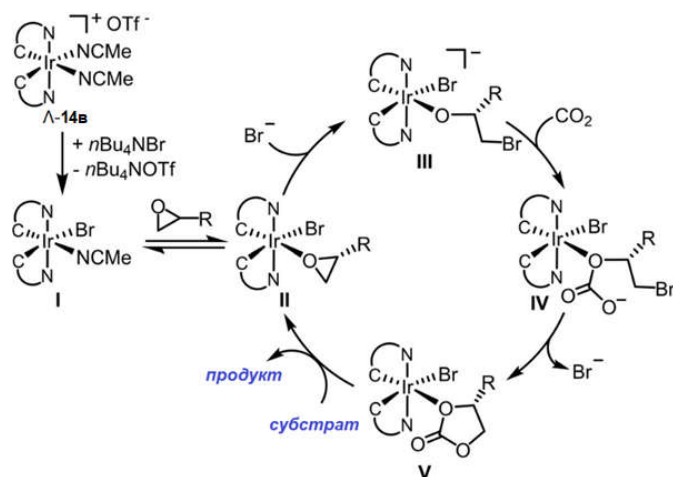


Схема 19. Предполагаемый механизм катализа реакции образования циклического карбоната в присутствии комплекса Ir(III) *Λ*-14в.

3.2 Асимметрический катализ реакции Назарова

Циклизация Назарова представляет собой универсальный метод получения пятичленных карбоциклов, в частности, замещенных циклопентенонов, которые часто встречаются в структуре природных соединений, биоактивных молекул и их предшественников. Учитывая большой интерес к этому направлению и отсутствия универсального хирального катализатора, позволяющего достигать высокий уровень энантиоконтроля при использовании разного класса исходных субстратов в данной реакции, на следующем этапе хиральный октаэдрический комплекс Ir(III) *Λ*-14а был протестирован в реакции Назарова с целью получения важнейших классов хиральных гетероциклических соединений.

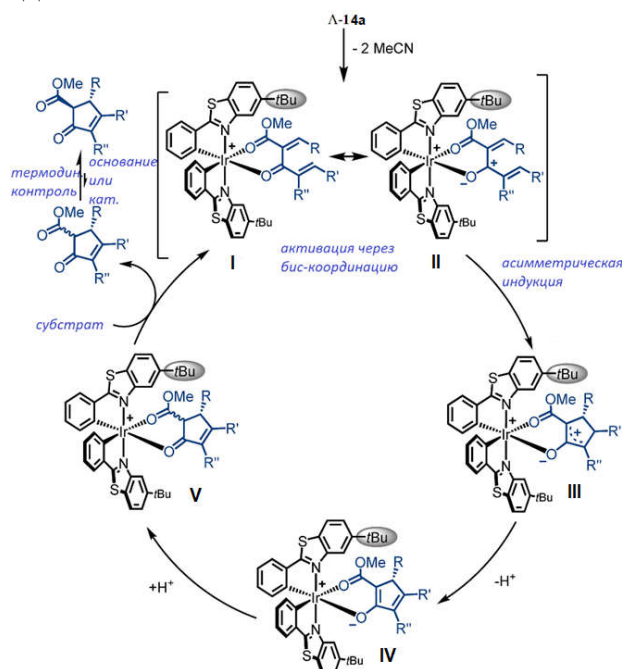


Схема 20. Предполагаемый механизм асимметрического катализа реакции Назарова α -ненасыщенных β -кетоефиров в присутствии комплекса Ir(III) *Λ*-14а.

Как правило, хиральная кислота Льюиса, координируясь с диеновым субстратом (в данном случае, α -ненасыщенные β -кетоефиры), образует промежуточный пентадиенильный катион (II) и далее катализирует 4п-

электроциклизацию (III) с последовательными процессами депротонирования (IV) и протонирования (V) с получением конечного нерацемического циклопентенона с двумя вицинальными стереоцентрами (Схема 20). Асимметрическая индукция в этом процессе происходит либо на ключевой стадии циклизации (III) или на конечной стадии протонирования (V).

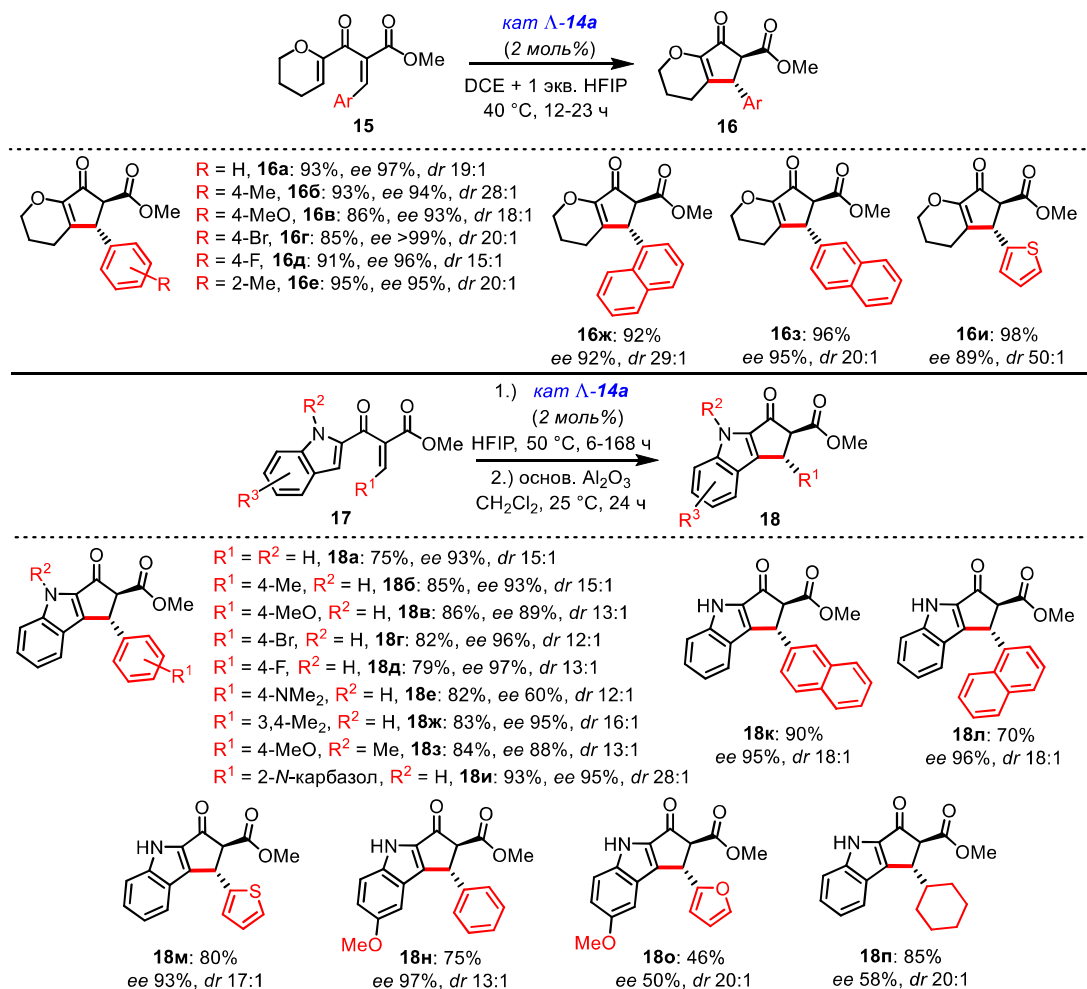


Схема 21. Асимметрический катализ реакции Назарова: субстратная специфичность.

Таким образом, асимметрическая реакция Назарова, катализируемая бензотиазольным комплексом Ir(III) Δ-14a, позволила получить энантиомерно обогащенные функционализированные циклопентеноны **16** и **18**, содержащие дигидропирановый и индольный фрагменты, с выходами 46–98%, энантиоселективностью 50–>99% ee и соотношением *транс/цис*-изомеров в интервале 12:1–50:1 (24 примера, Схема 21). Примечательно, что в экспериментах с индольным субстратом **17** наблюдалось преимущественное образование *цис*-диастереомера (кинетический продукт). При длительном времени реакции с катализатором Δ-14a происходила эпимеризация с образованием *транс*-диастереомера (термодинамический продукт). Поскольку *транс/цис*-равновесие оказалось очень медленным в условиях циклизации, что приводило к частичному разложению продуктов, в реакцию добавляли основной оксид алюминия в качестве слабого гетерогенного основания и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре.

3.3 Имобилизация хирального комплекса Ir(III) и его использование в качестве гетерогенного катализатора в асимметрических реакциях Фриделя-Крафтса и Дильса-Альдера

Фактор гетерогенности является основным критерием для внедрения перспективных катализаторов в промышленность. Это позволяет легко отделять и регенерировать катализатор после проведения реакции с помощью обычной фильтрации для повторного использования. Одним из методов гетерогенизации каталитических систем является иммобилизация на твердую подложку (в частности, на полимерную подложку).

В связи с тем, что гомогенные катализаторы на основе Ir(III) являются относительно не дешевыми, было решено разработать методику гетерогенизации хирального октаэдрического комплекса Ir(III) путем пришивки к полимерной матрице для многократного применения (Схема 22).

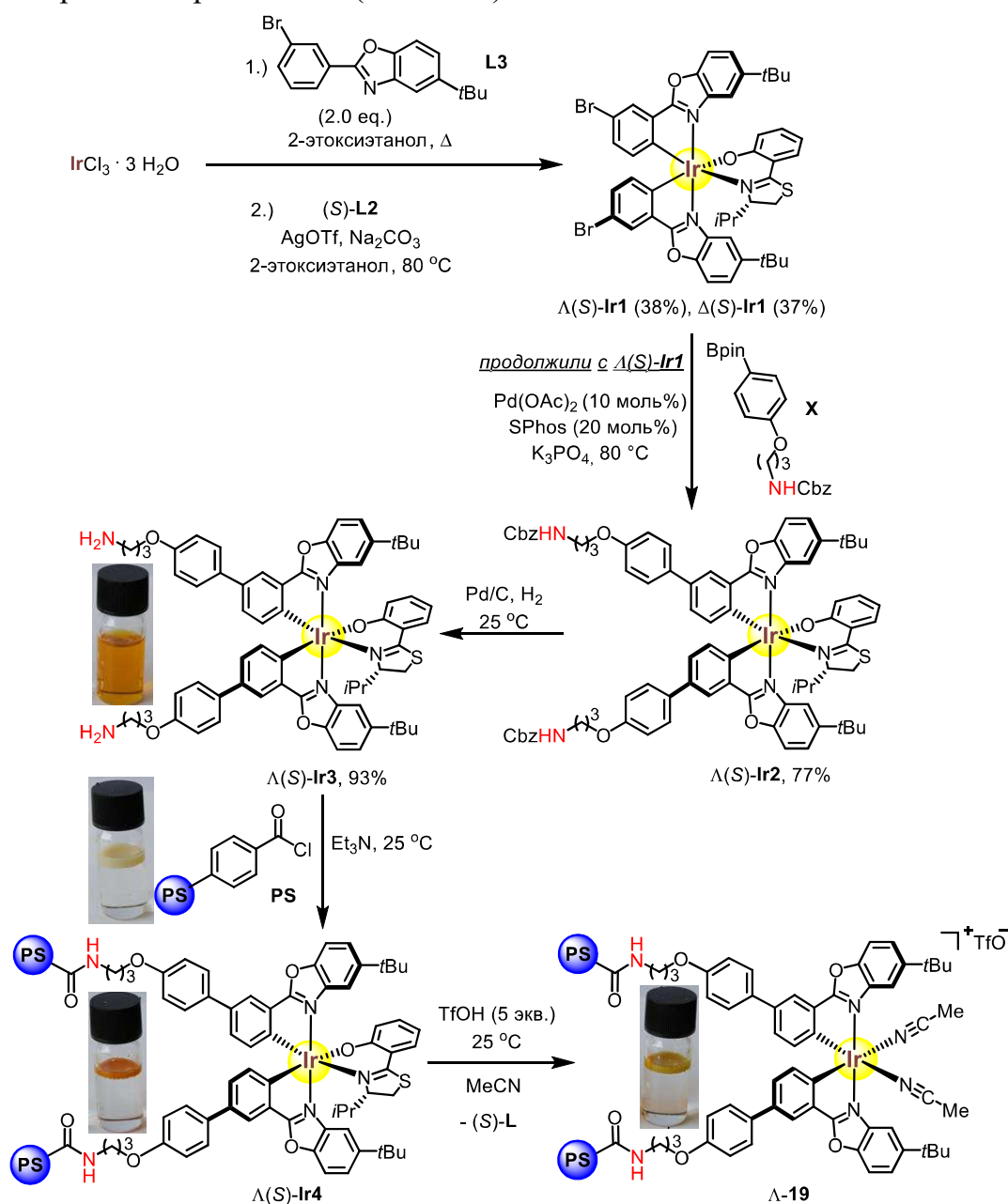


Схема 22. Имобилизация хирального комплекса Ir(III) на полимерную подложку.

Разработанный метод заключается в синтезе рацемического бис-циклометаллированного комплекса из 3-бромфенил-содержащего бензоксазола **L3** и соли $\text{IrCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, который расщеплялся с помощью хирального лиганда (*S*)-**L2** с образованием двух диастереомеров $\Lambda(S)\text{-Ir1}$ и $\Delta(S)\text{-Ir1}$. На следующем ключевом этапе вводится линкер **X** с помощью реакции кросс-сочетания бром-содержащего диастереомера $\Lambda(S)\text{-Ir1}$ с защищенным аминифениловым эфиром бороновой кислоты в присутствии палладиевого катализатора с образованием комплекса $\Lambda(S)\text{-Ir2}$ (77%). Затем защитную Cbz-группу удаляли с помощью восстановления водородом на Pd/C, чтобы получить комплекс $\Lambda(S)\text{-Ir3}$ со свободной первичной аминогруппой. Последующая реакция с функционализированной полистирольной смолой **PS** (содержащей бензоилхлоридный остаток) в присутствии Et_3N привела к иммобилизованному амидному комплексу $\Lambda(S)\text{-Ir4}$, в котором загрузка комплекса оказалась равна 0,162 ммоль/г. Активный катализатор $\Lambda\text{-19}$ (хиральность исключительно на металле), пришитый к полистирольной подложке, был получен путем замены хирального лиганда (*S*)-**L2** двумя молекулами ацетонитрила при обработке трифторметансульфоновой кислотой (Схема 22).

Далее полученная гетерогенная каталитическая система и его гомогенный аналог были протестированы в асимметрической реакции алкилирования индола по Фриделю-Крафтсу с α,β -ненасыщенным 2-ацилимидазолом **20a** (Таблица 7). Реакция, катализируемая бензоксазольным комплексом Ir(III) $\Lambda\text{-146}$, позволила получить энантиомерно обогащенный продукт **21** с конверсией 98% и *ee* 93% (опыт 1). Интересно, что по сравнению с гомогенным катализатором $\Lambda\text{-146}$, иммобилизованный катализатор $\Lambda\text{-19}$ обеспечил более высокий энантиоконтроль; однако ожидаемо, что каталитическая активность в одинаковых условиях оказалась несколько ниже (опыт 2). Данная проблема была решена с помощью увеличения загрузки по катализатору до 3 моль% и увеличения температуры до 40 °C (опыт 3).

Таблица 7. Энантиоселективное алкилирование индола по Фриделю-Крафтсу, катализируемое гомогенным и иммобилизованным катализаторами Ir(III).					
№ опыта	катализатор (моль%)	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (ч)	конв. 20a (%) ^a	<i>ee</i> 21 (%)
1	$\Lambda\text{-146}$ (1.0)	25	16	98	93
2	$\Lambda\text{-19}$ (1.0)	25	72	75	97
3	$\Lambda\text{-19}$ (3.0)	40	48	>99	95
4 ^б	$\Lambda\text{-19}$ (3.0)	50	72	>99	96
[a] Конверсию определяли анализом ¹ H ЯМР спектров. [б] Результаты с регенерированным катализатором на 15 цикле.					

Далее было продемонстрировано, что иммобилизованная система $\Lambda\text{-19}$ может быть легко регенерирована простой декантацией реакционной смеси из реактора и,

самое главное, не теряет свою активность и стереодифференцирующую способность как минимум после 15 циклов (опыт 4).

На следующем этапе, каталитическая активность Λ -146 и Λ -19 была исследована и сравнена в асимметрической реакции Дильса-Альдера (Схема 23). Соответственно, реакция α,β -ненасыщенного 2-ацилимидазола **206** с 2,3-дигидрофураном, катализируемая 4 моль% Λ -19, обеспечивала образование дигидропирана **22** с выходом 86% (*ee* 98%) и диастереоселективностью *эндо/экзо* >50/1. Кроме того, реакция Дильса-Альдера субстрата **206** с изопреном также дала целевой продукт **23** с высокой энантио- и диастереоселективностью.

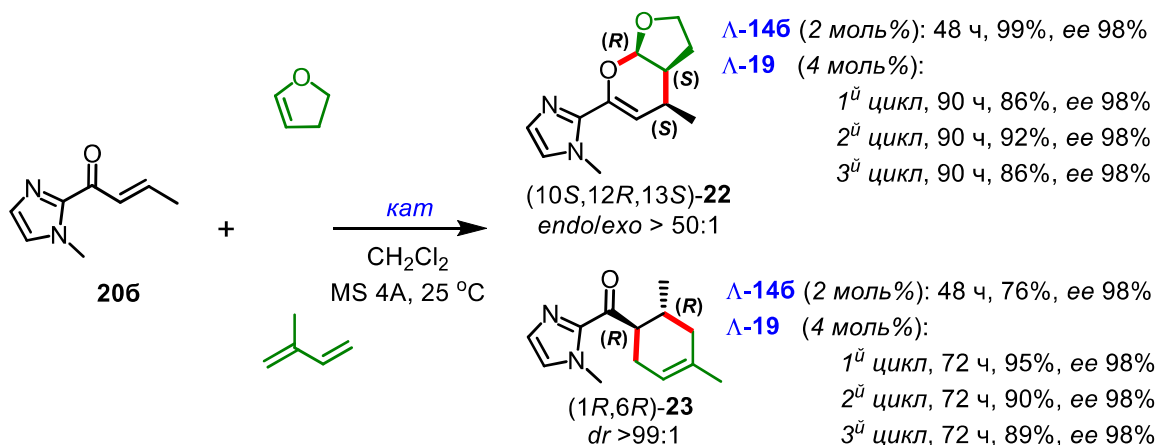


Схема 23. Асимметрический катализ реакций Дильса-Альдера.

В целом иммобилизованный катализатор Λ -19 обеспечивал такую же энантио- и диастереоселективность по сравнению с гомогенным аналогом Λ -146, но его необходимо использовать при удвоенной загрузке катализатора. Продемонстрировано, что иммобилизованный катализатор может быть регенерирован и использован повторно для двух дополнительных циклов без потери какой-либо активности.

Таким образом, показано, что хиральные октаэдрические комплексы Ir(III), имеющие исключительно только хиральность на металле, выступают в качестве высокоэффективных кислот Льюиса в важнейших, и в то же время проблемных, асимметрических трансформациях при низких загрузках катализатора. Более того, реализована возможность построения хиральной гетерогенной каталитической системы на основе них путем иммобилизации на полимерной матрице.

Глава 4. Асимметрический металл-темплатный синтез α -АК сложного строения, используя хиральные комплексы Ni(II) в качестве субстратов

4.1 Асимметрический синтез триазол-содержащих α -АК с помощью реакции азид-алкинового циклоприсоединения

АК с гетероциклическими фрагментами в своей структуре представляют собой интересный класс соединений с ярко выраженной физиологической и терапевтической активностью, а также являются компонентами биологически активных пептидов и антибиотиков. В частности, α -АК с 1,2,3-триазольным ядром являются перспективными кандидатами для этих целей. Исследования показали, что триазол-

связанные металлоорганические пептидные конъюгаты показывают значительную антимикробную активность.

С этой целью был разработан общий и практически важный метод асимметрического синтеза 1,2,3-триазол-содержащих α -АК, используя универсальную медь-катализируемую реакцию азид-алкинового циклоприсоединения. Для этого было решено использовать асимметрический металл-темплатный подход. Важно отметить, что комплексообразование, в своем роде, является защитной группой как карбоксильной, так и аминогруппы АК. С тех пор предложенный метод является универсальным, надежным и практически значимым инструментом для синтеза энантиомерно чистых α -АК небелкового строения в лабораторных условиях в граммовых масштабах. В качестве исходного субстрата использовался высокостабильный хиральный комплекс Ni(II) глицина **24**, легко синтезируемый из хирального лиганда (*S*)-бензил пролин бензофенона ((*S*)-ВРВ), нитрата никеля и глицина практически с количественным выходом и выделяемый путем простой кристаллизации из реакционной смеси.

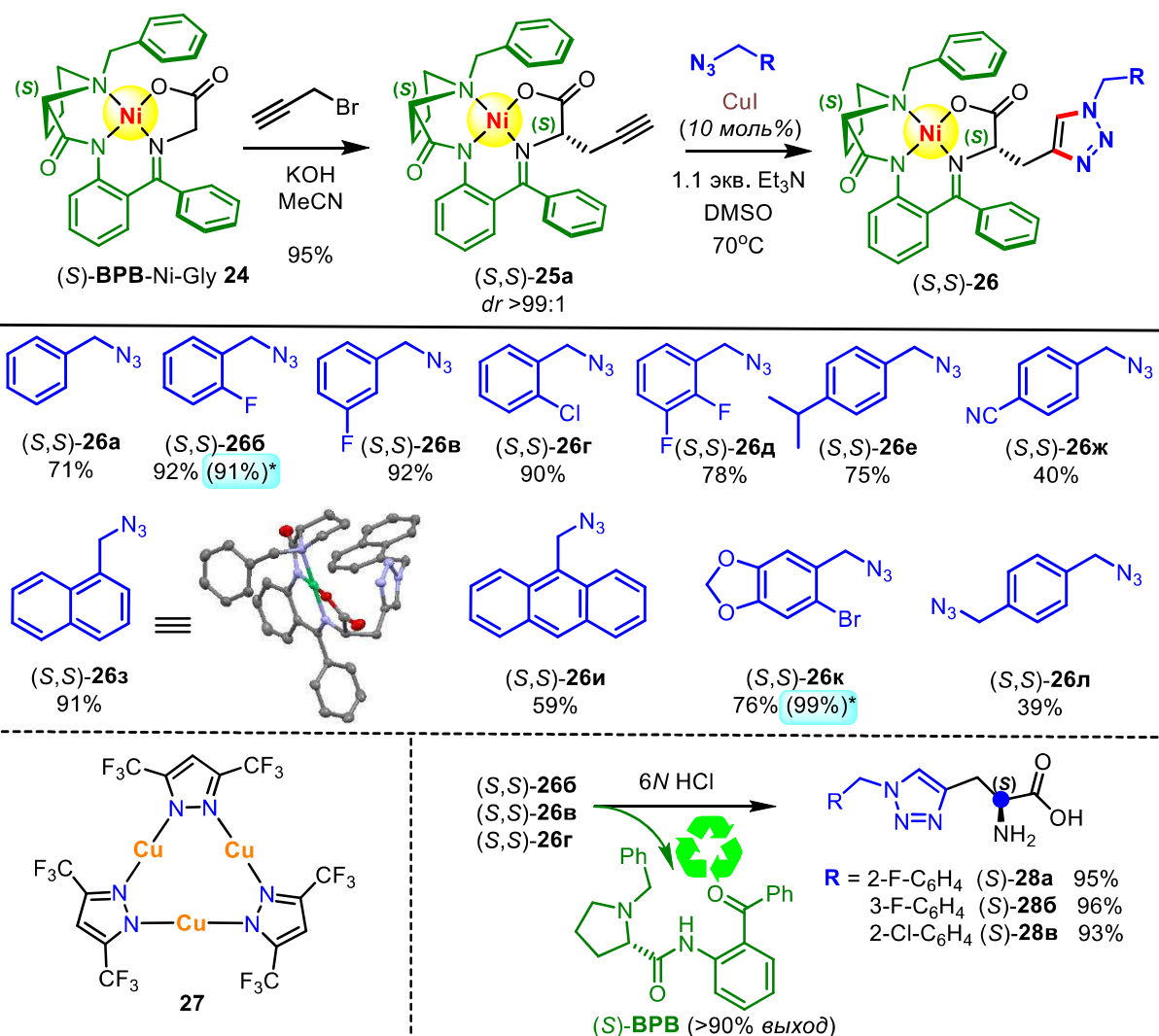


Схема 24. Асимметрический метал-темплатный метод синтеза триазол-содержащих α -АК **28**. *В скобках указаны выходы продуктов в условиях катализа комплексом Cu(I) **27** (1 моль%), CH₂Cl₂, 25 °С, без основания, 24 ч.

Алкилированием комплекса **24** был получен пропаргилглициновый комплекс Ni(II) (*S,S*)-**25a** и использован в качестве субстрата в клик-реакции. Смешивание (*S,S*)-**25a** с раствором CuI (10 моль%), Et₃N (1.1 экв.) и различных замещенных бензилазидов в ДМСО при 70 °С привело к образованию желаемых комплексов **26** с триазольным кольцом с выходами 39–92% и отличной диастереоселективностью (*dr* >99:1) (Схема 24).

Более того, данную реакцию удалось провести в мягких условиях без использования основания и при комнатной температуре в неполярном растворителе (CH₂Cl₂), используя *трис*-пиразолатный комплекс меди(I) **27** в качестве катализатора, что было продемонстрировано на примере получения комплексов **26б** и **26к** (выходы составили 91% и 99%, соответственно). Надо отметить, что это первый пример использования комплекса меди(I) **27** в катализе, и самое интересное, было показано, что в данном случае скорость определяющей стадией реакции является образование первой связи C-N между азидом и ацетиленом (мигрирующее внедрение азиды), а не образование ацетиленида меди(I), как общепринято.

На финальной стадии, в качестве демонстрации и практической применимости метода, из диастереомерных комплексов (*S,S*)-**26б-г** были выделены целевые энантимерно чистые триазол-содержащие α-АК (*S*)-**28a-в** (*ee* 99%) с помощью стандартного разложения комплексов Ni(II) в среде 6*N* HCl в метаноле (Схема 24). И самое главное, что в процессе выделения хиральный лиганд (*S*)-**BPB** легко регенерируется из реакционной смеси путем фильтрации в виде гидрохлорида или экстракции с выходом более 90%.

4.2 Асимметрический синтез изохинолон-содержащих α-АК с помощью Rh(III)-катализируемой реакции C-H активации/аннелирования различных арилгидроксаматов

α-АК, содержащие изохинолоновый фрагмент в боковой цепи, являются перспективными соединениями с потенциальными противораковыми и противоопухолевыми активностями, а также новыми объектами для получения фармакоформных пептидов-конъюгатов.

В связи с этим был разработан первый асимметрический метод синтеза изохинолон-содержащих α-АК, используя Rh(III)-катализируемую реакцию C-H активации/аннелирования различных арилгидроксаматов с легкодоступными пропаргильными комплексами Ni(II) (*S,S*)-**25a-и** (Схемы 25-26). Реакции пропаргилглицинового комплекса Ni(II) (*S,S*)-**25a** с набором арилгидроксамовых кислот, катализируемые с пентаметилциклопентадиенильным комплексом [Cp**Rh*Cl₂]₂ (4 моль% в пересчете на Rh) в присутствии CsOAc в качестве основания для ускорения стадии C-H активации давали желаемые продукты **29** с выходами в интервале 43–85%. Аналогичным образом, комплекс (*S,S*)-**25б** на основе (*S*)-пропаргилаланина эффективно реагировал с арилгидроксаматами, приводя к получению целевых продуктов **30a-г** с выходами в интервале 79–89% (Схема 25). Примечательно, что в случае масштабирования реакции (*S,S*)-**25б** (на 1 грамм) с фенилгидроксаматом

наблюдалось образование другого региоизомера (4-замещенный изохинолон) с выходом 3%.

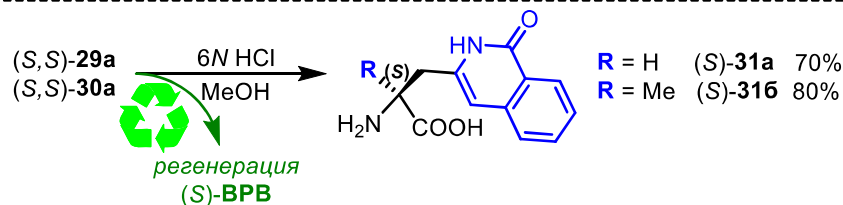
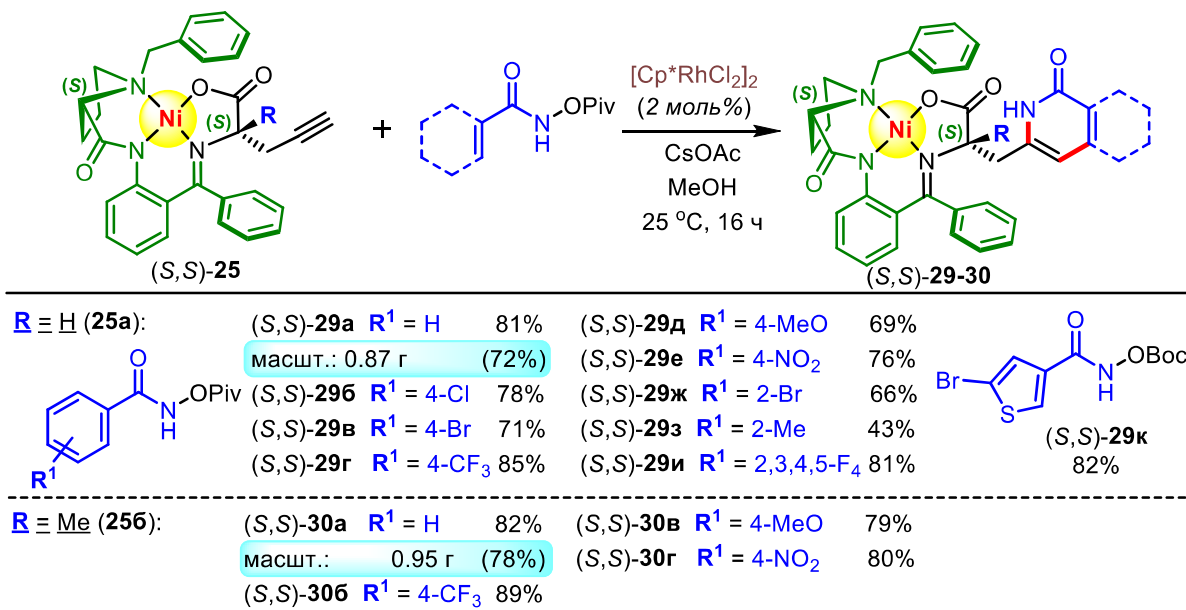


Схема 25. Асимметрический метал-темплатный метод синтеза изохинол-содержащих α-АК 31.

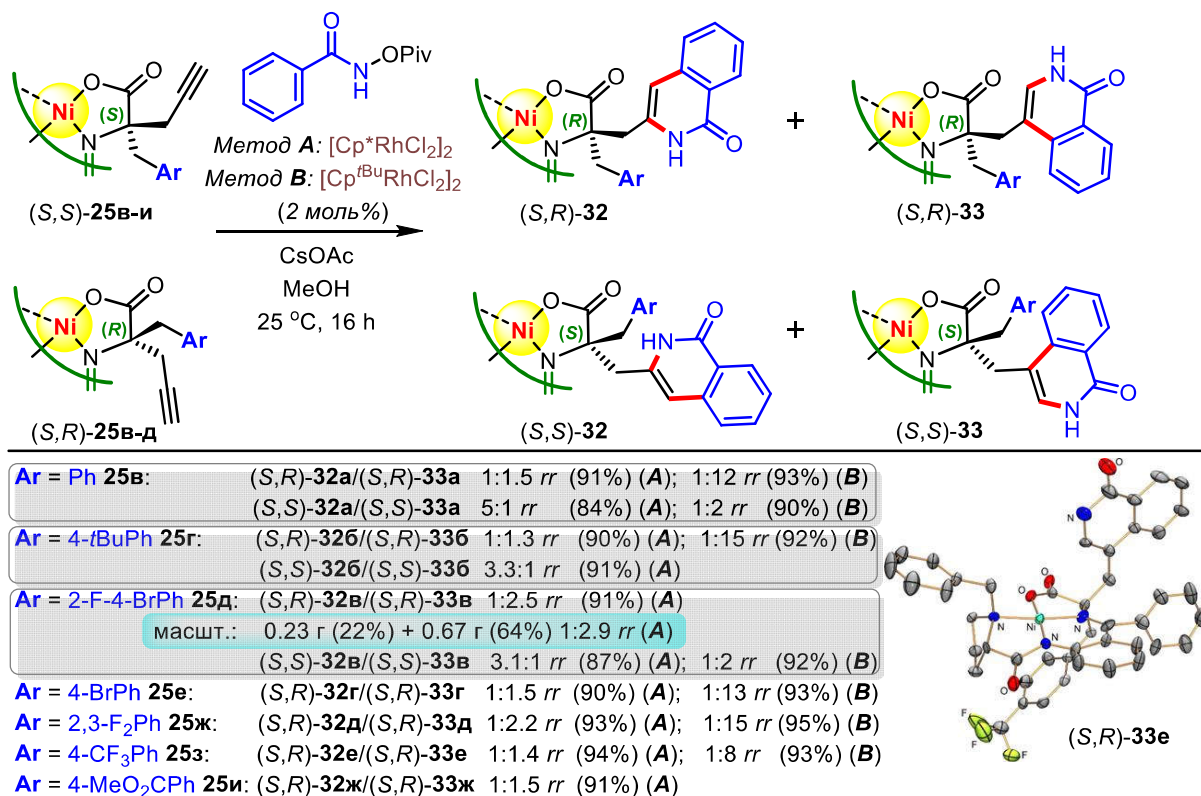


Схема 26. Асимметрический метал-темплатный метод региоселективного синтеза изохинол-содержащих комплексов Ni(II) 32-33.

Также была исследована субстратная специфичность на примере реакций с комплексами Ni(II) (*S,S*) и (*S,R*)-**25в-и** на основе фенилаланиновых производных (Схема 26). В отличие от приведенных выше результатов, в данном случае мы наблюдали снижение контроля региоселективности (*параллельное образование 4-замещенного изохинолона*) в реакции обоих диастереомеров в присутствии катализатора [Cr^{*}RhCl₂]₂. Реакция (*S,S*)-**25в-и** с фенилгидроксаматом давала оба комплекса (*S,R*)-**32а-ж** и (*S,R*)-**33а-ж** (конфигурация при α-центре изменилась с *S* на *R* из-за изменения старшинства заместителей после реакции) с общими выходами в диапазоне 90–94% и соотношением региоизомеров (*rr*) 1:2.5 (**32:33**) (Схема 26). С другой стороны, сочетание комплексов Ni(II) (*S,R*)-**25в-д** с фенилгидроксаматом дало смесь продуктов (*S,S*)-**32а-в** и (*S,S*)-**33а-в** с преобладанием 3-замещенных изохинолонов в соотношении до 5:1 *rr* (**32:33**) с суммарным выходом 84–91%. Тем не менее, нам удалось повысить региоселективность до 1:15 *rr* (**32:33**) с преимущественным образованием противоположных 4-замещенных производных изохинолона **33** в реакции с (*S,S*)-**25в-з** путем замены катализатора на более стерически загруженный комплекс [Cr^{tBu}RhCl₂]₂ (Схема 26). Важно отметить, что данные реакции являются первым примером образования 4-замещенных изохинолонов из эфиров гидроксамовых кислот и терминальных алкинов с высокой региоселективностью. Интересно, что в случае использования комплексов (*S,R*)-**25в,д** региоселективность реакции в присутствии катализатора [Cr^{tBu}RhCl₂]₂ также сдвинулась в сторону преимущественного образования 4-замещенных изомеров в соотношении 1:2 *rr* (**32:33**). Таким образом, впервые показано, что как структура субстрата, так и объемный катализатор способны контролировать образование труднодоступного термодинамически невыгодных 4-замещенных изохинолонов. Структура и абсолютная конфигурация всех вновь полученных комплексов были установлены на основании РСА комплекса (*S,R*)-**33е**.

На финальном этапе были выделены две целевые энантиомерно чистые α-АК с изохинолоновым кольцом в боковой цепи (*S*)-**31а** и (*S*)-**31б** путем стандартного кислотного разложения комплексов Ni(II) с выходами 70 и 80% соответственно (Схема 26), где хиральный вспомогательный лиганд (*S*)-**ВРВ** был также регенерирован.

4.3 Асимметрический синтез 1*H*-индолилаланинов с помощью реакции Михаэля

В данном разделе обсуждается первый метод получения α-АК, содержащих индольный фрагмент, присоединенный по 1-положению (по атому азота). Для их синтеза была использована реакция *aza*-Михаэлевского присоединения различных индолов к двойной связи С=С хирального дегидроаланинового комплекса Ni(II) (*S*)-**34**. Данный комплекс был впервые получен группой Белокопя в 1988 году из глицинового комплекса (*S*)-**24** (Схема 27). Реакция комплекса (*S*)-**34** с 2 экв. различных индолов в присутствии 25 моль% NaN в ацетонитриле дали ожидаемые продукты (*S,S*)-**35а-з** с выходами 55–82% и высокой диастереоселективностью (*dr* >20:1) (Схема 27).

Структура и абсолютная конфигурация продукта (*S,S*)-**35г** были определены методом РСА.

Целевые энантиомерно чистые 1*H*-индолаланины (*S*)-**36а** и (*S*)-**36б** были выделены после разложения соответствующих никелевых комплексов в кислой среде с выходами 65% и 80% (Схема 27).

Для объяснения необычной региоселективности присоединения индола (по *N1*-положению, а не *C3*, как могло ожидать) к двойной связи хирального комплекса Ni(II) **34** были проведены квантово-химические расчёты значений энергий переходных состояний для двух возможных путей реакции: присоединение индола по атому азота и по атому *C3*-углерода. Расчеты показали, что энергия переходного состояния чуть ниже для продукта присоединения индола по атому азота (на 0.4 ккал/моль), чем для *C3*-алкилирования (где соотношение продуктов должно было бы составить 66:34); однако оказалось, что в процессе *C3*-алкилирования образование *C-C* связи обратимо (разрыв связи *C-C* равен ~13 ккал/моль, а *C-N* – ~20 ккал/моль), что приводит к преимущественному образованию *N1*-алкилированного продукта.

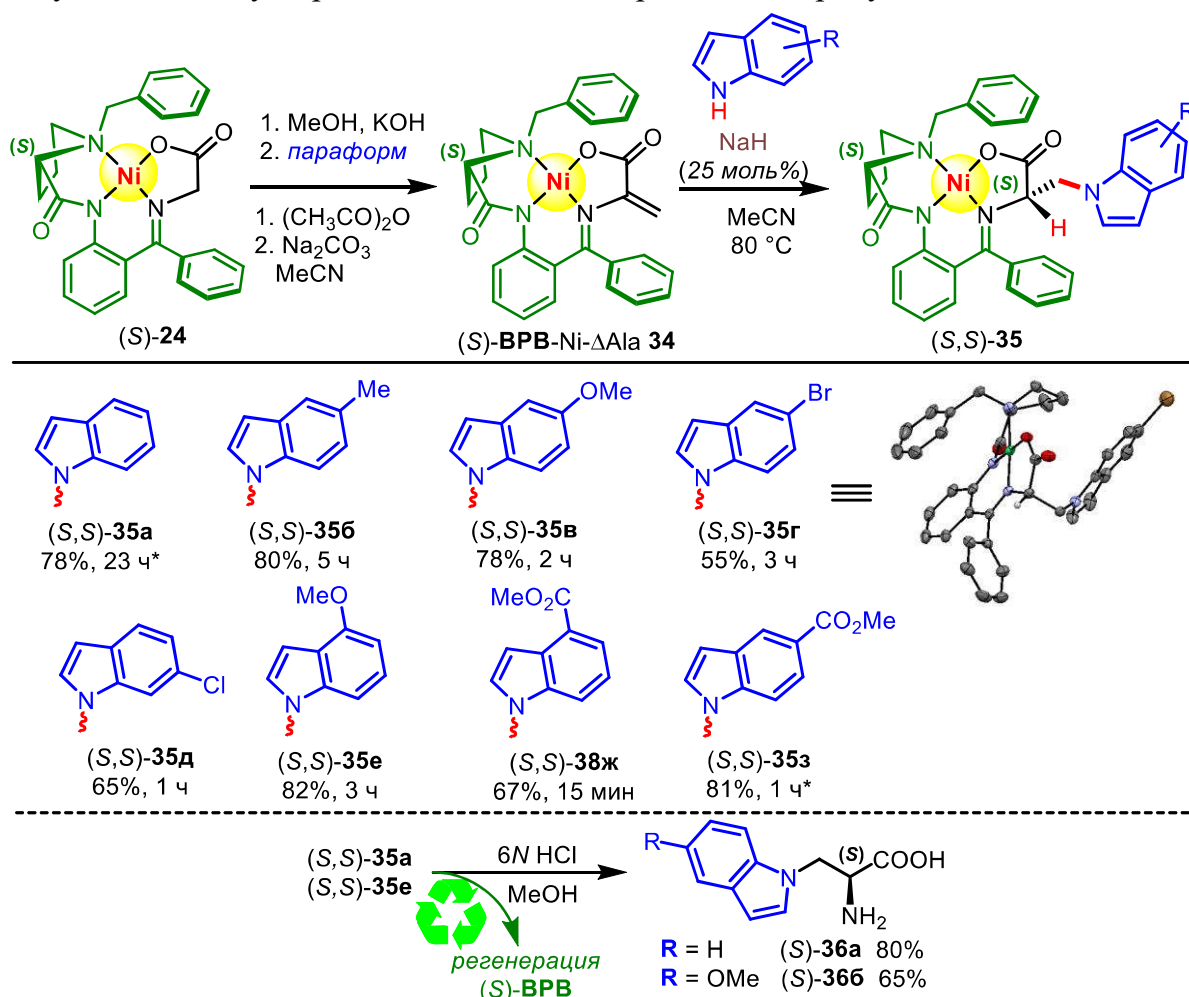


Схема 27. Асимметрический метал-темплатный метод синтеза 1*H*-индолаланинов **36**. * CH₂Cl₂, 25 °C.

4.4 Асимметрический синтез β-арилзамещенных цистеинов с помощью последовательных реакций Хека и гидротииолирования

Производные цистеина в живых организмах в основном отвечают за процесс образования белков и другие метаболические функции. В частности, β-замещенные и S-защищенные цистеины представляют большой интерес для био- и медицинской химии.

Учитывая значительный интерес к производным цистеина, был разработан оригинальный и практически важный метод асимметрического синтеза β-арилзамещенных производных цистеина с помощью модификации двойной связи дегидроаланинового комплекса Ni(II) (S)-34 путем последовательного Pd(II)-катализируемого кросс-сочетания и реакции гидротииолирования (Схема 28).

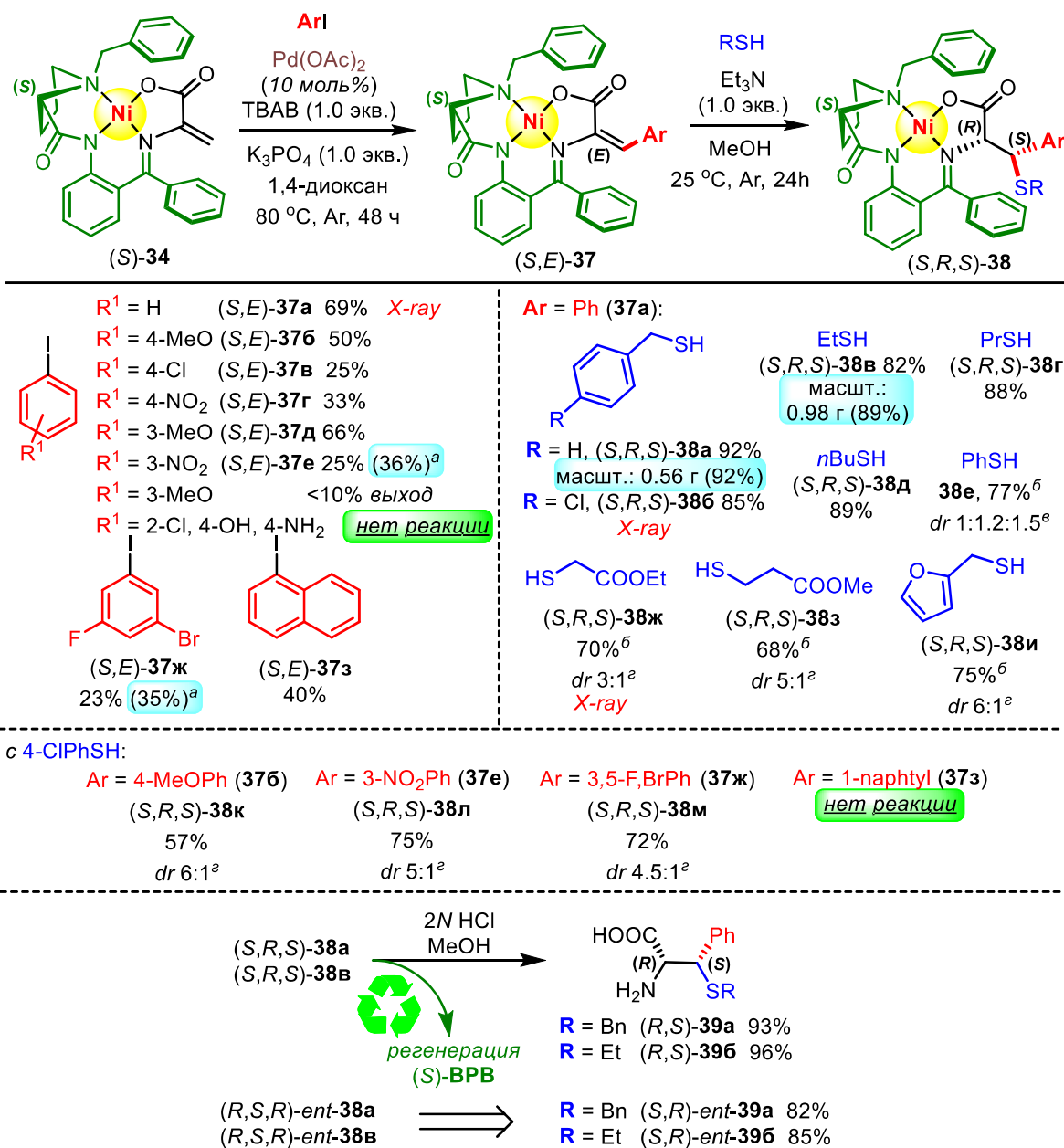


Схема 28. Асимметрический метал-темплатный метод синтеза β-арилзамещенных цистеинов 39. [а] В скобках указан выход комплексов при использовании NaOAc в качестве основания. [б] Общий выход смеси диастереомеров. [в] Соотношение диастереомеров (S,R,S)-38е/(S,S,S)-38е/(S,R,R)-38е. [г] Соотношение диастереомеров (S,R,S)-38/(S,S,S)-38.

С помощью реакции Хека с различными арилиодидами в присутствии Pd(OAc)₂ (катализатор), *n*Bu₄NBr (межфазный переносчик) и K₃PO₄ (основание) в молекулу комплекса Ni(II) **34** был введен ароматический заместитель в β-положение двойной связи. Преобладающими получались продукты **37** *E*-конфигурации с выходами 23–69%, где образование *Z*-изомеров наблюдалось с выходами, не превышающими 10%. Структура и конфигурация *E* и *Z*-изомеров комплекса Ni(II) **37a** были однозначно подтверждены методом РСА.

На второй стадии к полученным комплексам в присутствии триэтиламина были присоединены различные тиолы (Схема 28). В случае присоединения алкилтиолов к *E*-**37** в основном получались комплексы (*S,R,S*)-**38a-d** с высокими выходами (82–92%). Реакции тиолов с функциональными группами приводили к образованию смеси диастереомеров (*S,R,S*)-**38ж-и**/*(S,S,S)*-**38ж-и** в соотношении от 3:1 до 6:1 с приемлемыми выходами (68–75%). Тиофенол реагировал с комплексом (*S,E*)-**37a**, приводя к смеси трех диастереомеров (*S,R,S*)-**38e**/*(S,S,S)*-**38e**/*(S,R,R)*-**38e** в соотношении 1:1.2:1.5 и суммарным выходом 77%. С другой стороны, реакция гидротииолирования β-ариллированных комплексов Ni(II) **37б,е,ж** с различными заместителями (4-MeOPh, 3-NO₂Ph, 3,5-FBrPh) с 4-хлорбензилтиолом давала желаемые продукты с соотношением диастереомеров в интервале 4.5:1–6:1 и выходами 57–75% (Схема 28). Надо отметить, что *Z*-**37a**, равно как и комплекс (*S,E*)-**37з** (с нафтильным заместителем) оказались неактивны в реакции гидротииолирования, что, вероятно, связано со стерическими факторами.

Энантиомерно чистые β-фенил-*S*-защищенные цистеины (*R,S*)-**39a** и (*R,S*)-**39б** были выделены после разложения соответствующих комплексов Ni(II) в кислой среде с выходами 93% и 96% (Схема 28). Кроме того, были выделены (*S,R*)-энантиомеры производных цистеина **39a** и **39б** исходя из комплекса Ni(II) **34** (*R*)-конфигурации.

4.5 Асимметрический синтез α-АК с γ-третичными и четвертичными углеродными центрами с помощью Fe(III)-катализируемой радикальной реакции

Неприродные α-АК с γ-третичными и четвертичными углеродными центрами проявляют различную биологическую активность, в частности, являясь азепаноновыми ингибиторами человеческого катепсина S, и как сильнодействующие *N*-метил-агонисты рецепторов D-аспарагиновой кислоты.

С этой целью был разработан эффективный и практический метод асимметрического синтеза энантиомернообогащенных неприродных α-АК с γ-третичным и четвертичным углеродными центрами с помощью селективного межмолекулярного Fe(III)-катализируемого сочетания хирального комплекса Ni(II) (*S*)-**34** с различными коммерчески доступными олефинами (Схема 29). Из комплекса (*S*)-**34** был получен широкий набор продуктов (*S,S*)-**40** с выходами 42–97% и диастереоселективностью до *dr* >20:1 (Схема 29). Олефины, содержащие сложноэфирные, нитро, спиртовые, циано, амидные, кето и фосфорные группы, были толерантны в условиях реакции, и успешно приводили к соответствующим продуктам (**40г,е,м-р**) с выходами от умеренных до хороших (42–91%). Стоит отметить, что в

случае использования олефинов, таких как стирол, 2-изопропоксистирол, 3-фенилпроп-2-ен-1-ол, инден, акрилонитрил, акриламид, β -метилстирол, сафрол, халкон и метилметил(винил)фосфинат, появлялся новый стереогенный центр в γ -положении АК, и поэтому наблюдалось образование смеси диастереомеров (*S,S,S*)-**40ж-р** и (*S,S,R*)-**40ж-р** в соотношении 1:1–5.5:1. Большинство полученных диастереомеров были легко разделены с помощью простой колоночной хроматографии на SiO₂. Структура и абсолютная конфигурация комплексов **40а**, **40д** и **40н** также были однозначно определены с помощью РСА.

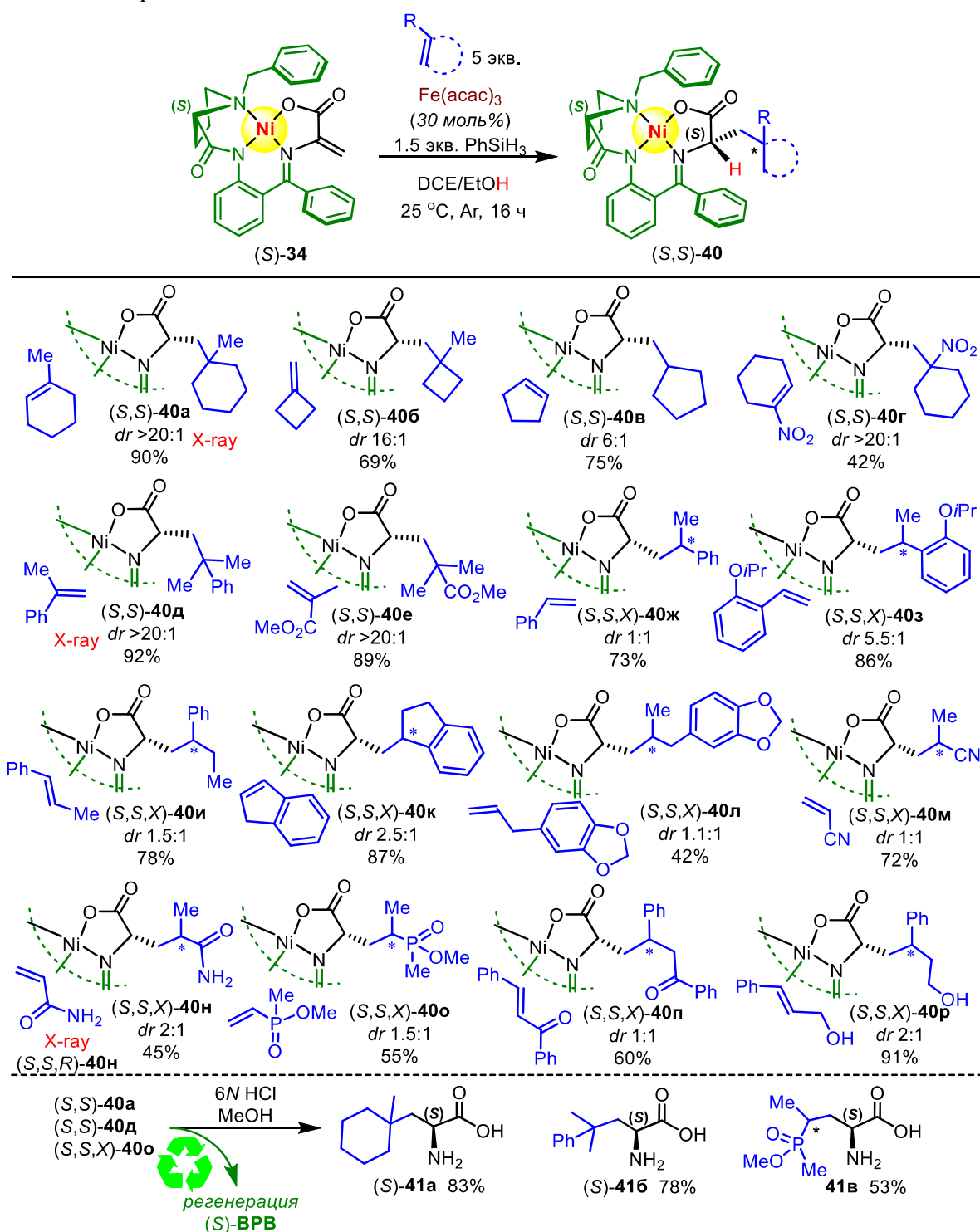


Схема 29. Асимметрический метал-темплатный метод синтеза α -АК с γ -третичными и четвертичными углеродными центрами **41**.

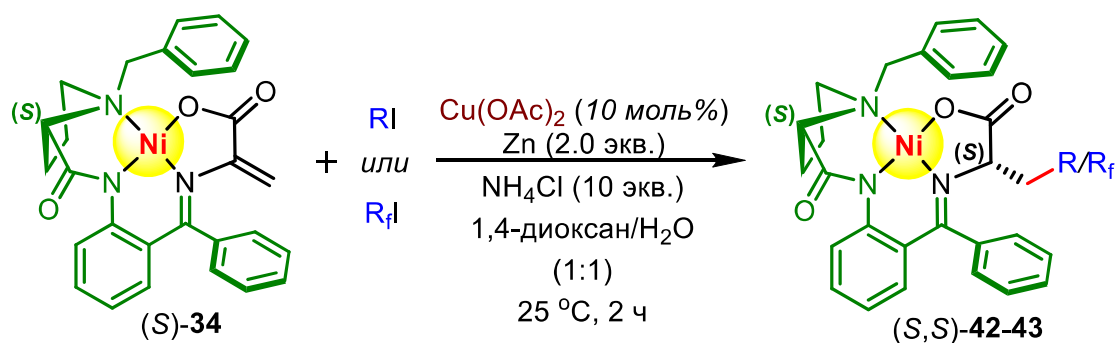
Из полученных комплексов (*S,S*)-**40а,д,о** были выделены соответствующий ингибитор человеческого катепсина S (*S*)-**41а**, (*S*)-4-фенил лейцин **41б** (который нельзя получить простым алкилированием глицинового остатка) и впервые полученная (2*S*)-2-амино-4-(гидрокси(метил)фосфорил)пентановая кислота **41в** (является аналогом L-фосфинотрицина – неселективного гербицида общего действия) с выходами 83%, 78% и 53%, соответственно (Схема 29).

4.6 Асимметрический синтез алкильных и перфторалкильных α -АК с помощью комбинированной Cu(II)/Zn-катализируемой радикальной реакции

В современной биохимии и фармацевтической промышленности растет интерес к алифатическим и перфторалкилированным α -АК в связи с их широким применением для модификации и тонкой настройки пептидов и белков, а также в дизайне новых лекарственных препаратов. Введение длинноцепочечных (перфтор)алкильных групп в фрагмент α -АК повышает их липофильность, что, в свою очередь, повышает их поверхностную активность, агрегационные свойства, метаболическую стабильность и усиливает фармакокинетические свойства.

Данный раздел посвящен разработке нового метода асимметрического синтеза (перфтор)алкил-содержащих α -АК через радикальную реакцию (перфтор)алкилирования двойной связи хирального дегидроаланинового комплекса Ni(II) (*S*)-**34** (Схема 30). С помощью кросс-электрофильного сочетания (*S*)-**34** с алкилиодидами в присутствии Cu(OAc)₂ (10 моль%) и Zn (2 экв.) был получен широкий набор алкилированных комплексов (*S,S*)-**42а-н** с выходами 46–95% и диастереоселективностью в интервале *dr* 1:1–21:3. В случаях, когда наблюдался низкий диастереоконтроль (*кинетический контроль*), соотношение диастереомеров (*S,S*)-**42**/*(S,R)*-**42** удалось повысить путем эпимеризации смеси с помощью MeONa в растворе MeOH (*термодинамический контроль*)(Схема 30). Кроме того, было продемонстрировано, что разработанный протокол также применим для синтеза перфторалкильных α -АК. Комплексы Ni(II) (*S,S*)-**43а-д** были получены с диастереоселективностью от умеренной (4.6:1) до высокой (14:1) и с выходами 24–63%. Реакция (*S*)-**34** с этиловым эфиром 2,2-дифтор-2-йодацетата дала γ -фторированное производное глутаминовой кислоты **43е** с выходом 46% и *dr* 6:1 (Схема 30).

Далее, по стандартной методике из (*S,S*)-аддуктов **42и,м** и **43д** были выделены целевые алифатические α -АК (*S*)-**44а,б** и β -перфторциклогексилаланин (*S*)-**44в** с выходами 85%, 66% и 61%, соответственно (Схема 30).



<i>R</i> _I :	<i>i</i> PrI	MeI	EtI	C ₃ H ₇ I	C ₅ H ₁₁ I	C ₆ H ₁₃ I	C ₈ H ₁₇ I	C ₁₀ H ₂₁ I
(<i>S,S</i>)-42а	(<i>S,S</i>)-42б	(<i>S,S</i>)-42в	(<i>S,S</i>)-42г	(<i>S,S</i>)-42д	(<i>S,S</i>)-42е	(<i>S,S</i>)-42ж	(<i>S,S</i>)-42з	(<i>S,S</i>)-42и
<i>dr</i> 13.2:1 (17.7:1)* 83%	<i>dr</i> 2.8:1 46%	<i>dr</i> 3.6:1 (23.1:1) 89%	<i>dr</i> 3.5:1 (27.3:1) 81%	<i>dr</i> 3.6:1 (21.6:1) 74%	<i>dr</i> 3.6:1 (26.2:1) 84%	<i>dr</i> 3.7:1 85%	<i>dr</i> 3.7:1 90%	<i>dr</i> 21.3:1 95%
X-ray								
	<i>t</i> BuI							
	(<i>S,S</i>)-42и	(<i>S,S,X</i>)-42к	(<i>S,S</i>)-42л	(<i>S,S</i>)-42м	(<i>S,S</i>)-42н			
	<i>dr</i> 21.3:1 95%	<i>dr</i> 1:1 74%	<i>dr</i> 3.7:1 (28.7:1) 89%	<i>dr</i> 9.6:1 87%	<i>dr</i> 4.2:1 (>50:1) 90%			
			X-ray					
<i>R</i> _f :	C ₄ F ₉ I	C ₆ F ₁₃ I	C ₇ F ₁₅ I					
(<i>S,S</i>)-43а	(<i>S,S</i>)-43б	(<i>S,S</i>)-43в	(<i>S,S</i>)-43г	(<i>S,S</i>)-43д	(<i>S,S</i>)-43е			
<i>dr</i> ND 58%	<i>dr</i> ND 24%	<i>dr</i> 4.6:1 32%	<i>dr</i> 14:1 63%	<i>dr</i> ND 40%	<i>dr</i> ND 46%			
				X-ray				

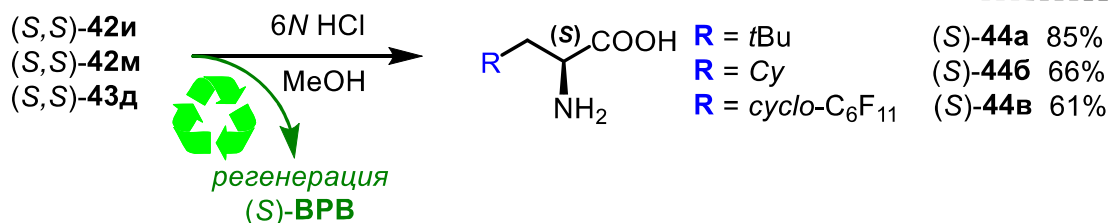


Схема 30. Асимметрический метал-темплатный метод синтеза алкильных и перфторалкильных α -АК 44. *В скобках указаны значения *dr* комплексов Ni(II), определенные методом ¹H ЯМР после эпимеризации смеси диастереомеров с помощью MeONa в растворе MeOH.

4.7 Асимметрический синтез перфторалкильных и галогенсодержащих α -АК с помощью органо-катализируемой радикальной реакции

На следующем этапе был разработан метод асимметрического синтеза перфторалкил- и галогенсодержащих α -АК через органо-катализируемую радикальную реакцию (Схема 31). Реакцией алкилирования хирального дегидроаланинового комплекса Ni(II) (*S,S*)-34 с перфторалкилиодидами, катализируемой системой 4-цианопиридин/бис(пинаколато)дифторборан (является инициатором образования радикалов) были получены продукты присоединения (*S,S*)-43а-з с выходами 46–70% и диастереоселективностью в интервале *dr* 3.1:1–>20:1. В некоторых случаях порционное добавление 4-цианопиридина и бис(пинаколато)дифторборана помогло увеличить выходы желаемых продуктов (Метод Б, Схема 31). Затем, область

применения данной реакции была расширена для получения галоген-замещенных α -АК с использованием в качестве источников радикалов хлор и бром-содержащие органические молекулы. В результате была получена серия комплексов Ni(II) (*S,S*)-**45а-ж** с выходами 40–51% и высокой деастереоселективностью ($dr > 20:1$) в отличие от реакции с перфторалкил иодидами.

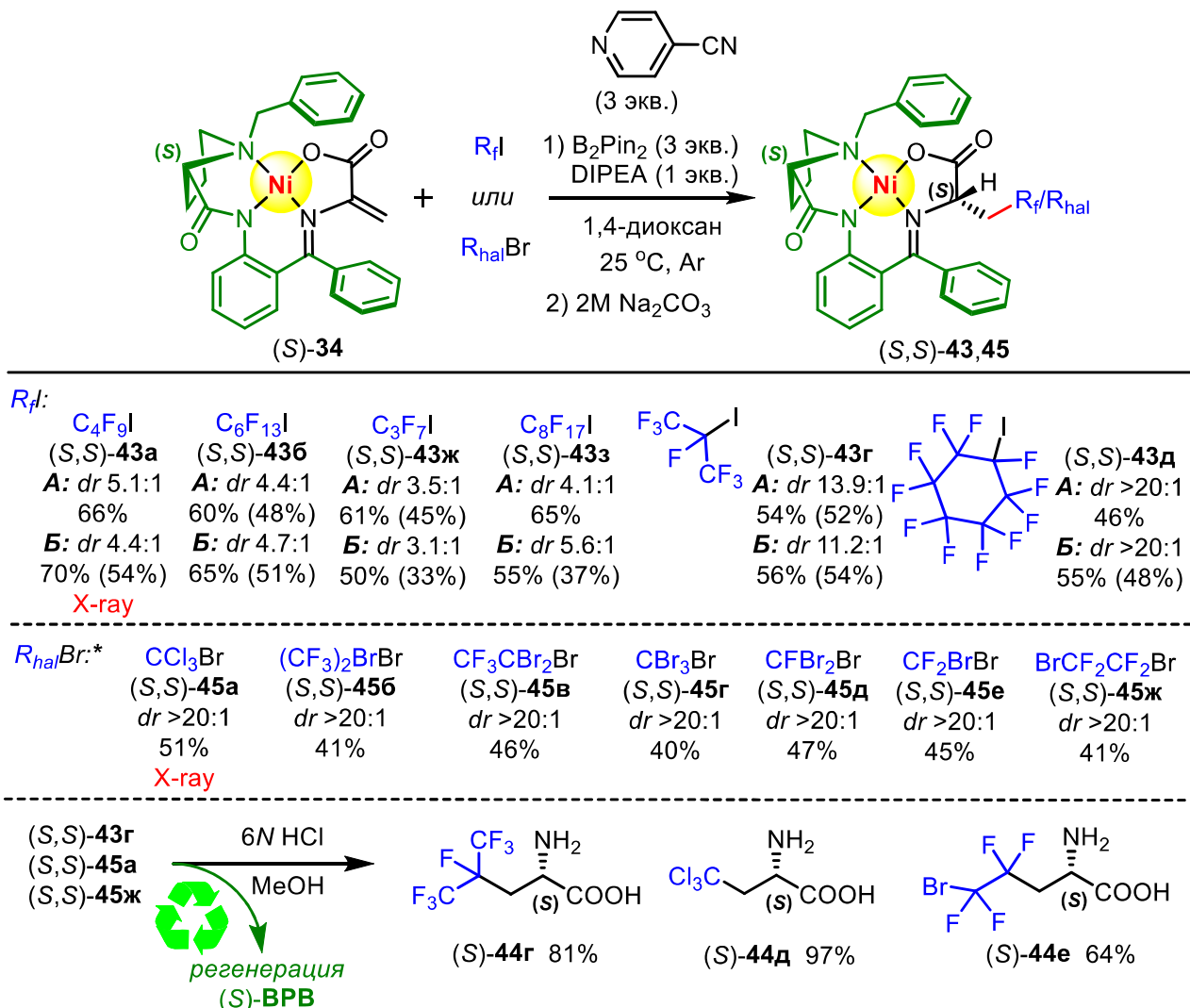


Схема 31. Асимметрический метал-темплатный метод синтеза перфторалкильных и галогенсодержащих α -АК **44**. Метод **А**: добавление 4-цианопиридина и бис(пинаколато)диборона в одну порцию. Метод **Б**: добавление 4-цианопиридина и бис(пинаколато)диборона в две порции в интервале 1.5 часа. Указаны выходы и диастереомерное соотношение, определённые методом ^{19}F ЯМР в реакционной смеси, а в скобках приведены выходы выделенных продуктов (в случае реакции перфторалкил иодидами). *Для реакции галогеналкилбромидов использовали в качестве растворителя EtOAc и 10 экв. HFIP.

После разложения полученных комплексов (*S,S*)-**43г**, (*S,S*)-**45а** и (*S,S*)-**45ж** были выделены энантиомерно чистые (*S*)-гептафторлейцин **44г** (фторсодержащий аналог лейцина), (*S*)- β -трихлорметилаланин **44д** и фтор,бром-содержащая α -АК **44е** с выходами 81%, 97% и 64%, соответственно (Схема 31).

Выводы

1. Впервые были синтезированы и охарактеризованы энантиомерно- и диастеремерно-чистые октаэдрические стереохимически инертные комплексы Co(III), состоящие из основания Шиффа хиральных диаминов с замещенными салициловыми альдегидами. Полученные комплексы обладают как хиральностью в лигандной сфере, так и хиральностью на атоме металла.
2. Показано, что хиральные катионные комплексы Co(III) выступают как эффективные межфазные переносчики, катализируя реакции асимметрического алкилирования и присоединения по Михаэлю субстрата О'Доннелла с выходами до 99% и высокой стереоиндуцирующей способностью (*ee* до 96%). Установлено, что катионные комплексы Co(III) эффективно катализируют асимметрическое эпоксидирование халкона в межфазных условиях с энантиоселективностью до 55%. Таким образом, продемонстрировано, что полученные хиральные катионные комплексы Co(III) выступают в качестве «замаскированных» металл-темплатных органокатализаторов.
3. Разработаны новые бифункциональные каталитические системы для синтеза циклических карбонатов в мягких условиях (комн. температура и 1 атм. CO₂) на основе металл-темплатных комплексов Co(III), где противоион выступает в качестве нуклеофильной компоненты. Показано, что хиральные катионные комплексы Co(III) могут катализировать реакцию кинетического расщепления рацемических эпоксидов с помощью CO₂.
4. Показано, что хиральные катионные комплексы Co(III) также могут выступать в роли новой каталитической системы в реакции окислительного сдвигания 2-нафтола с энантиоселективностью до 22%.
5. Сравнена каталитическая активность металл-темплатных комплексов Co(III) и Cu(II) в асимметрической реакции Анри. Обнаружено, что молекула воды, координированная с ионом Cu(II), выступает в качестве кислоты Бренстеда и активирует альдегид, а ацетат-анион функционирует как основание Бренстеда для депротонирования молекулы нитрометана. Таким образом, показано, что комплекс Cu(II) в данной реакции работает не в качестве кислоты Льюиса, как общепринято.
6. Разработана новая металл-темплатная каталитическая система на основе комплекса Ir(III), исключительно с хиральностью на атоме металла, для кинетического расщепления рацемических эпоксидов с помощью CO₂ с фактором селективности до 16.6. Показано, что хиральная каталитическая система на основе комплекса Ir(III) эффективна и в важнейшей асимметрической реакции циклизации Назарова, обеспечивая асимметрическую индукцию до 99%.
7. Разработан новый метод иммобилизации каталитической системы на основе комплекса Ir(III), исключительно с хиральностью на атоме металла, и продемонстрирована высокая энантиоселективность (*ee* до 97%) в асимметрическом алкилировании индола по Фриделю-Крафтсу и присоединении по Дильсу-Альдеру 2,3-дигидропирана и изопрена к α,β -ненасыщенному 2-

ацилимидазолу. При этом продемонстрировано, что катализатор сохраняет свою активность и стереоиндуцирующую способность до 15 циклов.

8. Разработаны новые методы металл-темплатного синтеза труднодоступных энантиомерно чистых α -АК (в частности, триазол- и изохинолон-содержащих АК, β -арилзамещенных цистеинов) с помощью металл-катализируемой функционализации лигандной сферы хиральных комплексов Ni(II).
9. Разработаны новые методы синтеза труднодоступных энантиомерно чистых α -АК с γ -третичными и четвертичными углеродными центрами, перфторалкил- и галоген-содержащих α -АК через радикальные реакции, используя хиральный дегидроаланиновый комплекс Ni(II) в качестве субстрата.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные в ходе диссертационного исследования комплексы-катализаторы могут быть использованы в дальнейшем и для более сложных асимметрических трансформаций. Имобилизованный на полимерной подложке Ir(III) катализатор может быть применен для практически важных асимметрических реакций и с его использованием могут быть реализованы технологии производства ценных биологически активных соединений, требуемых в фарминдустрии в небольшом количестве (до килограмма в год).

Также полученные хиральные комплексы могут быть исследованы в материальной химии в качестве потенциальных энантиоселективных сенсоров. Кроме того, на сегодняшний день становится популярным разработка фармпрепаратов на основе металлокомплексов, и поэтому планируются провести исследования биологической активности и токсичности полученных металлокомплексов.

В свою очередь, растущая потребность в труднодоступных энантиомерно обогащенных АК, дает возможность проведения биологических испытаний α -АК сложного строения, впервые полученных в ходе диссертационного исследования, с целью выявления различных видов активностей. Далее, при необходимости можно будет разработать и масштабировать технологии производства данных α -АК для коммерческого использования.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

Обзоры

1. Cruchter T., **Larionov V. A.** Asymmetric Catalysis with Octahedral Stereogenic-at-Metal Complexes Featuring Chiral Ligands // *Coord. Chem. Rev.* – 2018. – Vol. 376. – P. 95–113.
2. **Larionov V. A.**, Stoletova N. V., Maleev V. I. Advances in Asymmetric Amino Acid Synthesis Enabled by Radical Chemistry // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – Vol. 362. – P. 4325–4367.
3. **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. – Vol. 50. – P. 9715–9740.

Оригинальные статьи

4. **Larionov V. A.**, Markelova E. P., Smol'yakov A. F., Savel'yeva T. F., Maleev V. I., Belokon Y. N. Chiral Octahedral Complexes of Co(III) as Catalysts For Asymmetric Epoxidation of Chalcones under Phase Transfer Conditions // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 72764–72771.
5. **Larionov V. A.**, Peregudova S. M., Maleev V. I., Belokon Y. N. A Novel Type of Catalysts for Asymmetric Oxidative Coupling of 2-Naphtol // Russ. Chem. Bull. – 2016. – Vol. 65. – P. 685–688.
6. Rulev Y. A., **Larionov V. A.**, Lokutova A. V., Moskalenko M. A., Lependina O. L., Maleev V. I., North M., Belokon Y. N. Chiral Cobalt(III) Complexes as Bifunctional Brønsted Acid–Lewis Base Catalysts for the Preparation of Cyclic Organic Carbonates // ChemSusChem. – 2016. – Vol. 9. – P. 216–222.
7. **Larionov V. A.**, Cruchter T., Mietke T., Meggers E. Polymer-Supported Chiral-at-Metal Lewis Acid Catalysts // Organometallics. – 2017. – Vol. 36. – P. 1457–1460.
8. Gugkaeva Z. T., **Larionov V. A.**, Moskalenko M. A., Khrustalev V. N., Nelyubina Y. V., Peregudov A. S., Tsaloev A. T., Maleev V. I., Belokon Y. N. Economical Synthesis of α -Amino Acids from a Novel Family of Easily Available Schiff Bases of Glycine Esters and 2-Hydroxybenzophenone // Synthesis. – 2018. – Vol. 50. – P. 607–616.
9. **Larionov V. A.**, Yashkina L. V., Smol'yakov A. F., Zubavichus Y. V., Babievsky K. K., Akat'yev N. V., Titov A. A., Belokon Y. N., Maleev V. I. Synthesis and Investigations of Chiral NNO Type Copper(II) Coordination Polymers // ChemistrySelect. – 2018. – Vol. 3. – P. 653–656.
10. **Larionov V. A.**, Adonts H. V., Gugkaeva Z. T., Smol'yakov A. F., Saghyan A. S., Miftakhov M. S., Kuznetsova S. A., Maleev V. I., Belokon Y. N. The Elaboration of a General Approach to the Asymmetric Synthesis of 1,4-Substituted 1,2,3-Triazole Containing Amino Acids via Ni(II) Complexes // ChemistrySelect. – 2018. – Vol. 3. – P. 3107–3110.
11. Mietke T., Cruchter T., **Larionov V. A.**, Faber T., Harms K., Meggers E. Asymmetric Nazarov Cyclizations Catalyzed by Chiral-at-Metal Complexes // Adv. Synth. Catal. – 2018. – Vol. 360. – P. 2093–2100.
12. Qin J., **Larionov V. A.**, Harms K., Meggers E. Kinetic Resolution of Epoxides with CO₂ Catalyzed by a Chiral-at-Iridium Complex // ChemSusChem. – 2019. – Vol. 12. – P. 320–325.
13. **Larionov V. A.**, Stoletova N. V., Kovalev V. I., Smol'yakov A. F., Savel'yeva T. F., Maleev V. I. A General Synthesis of Unnatural α -Amino Acids by Iron-Catalysed Olefin-Olefin Coupling via Generated Radicals // Org. Chem. Front. – 2019. – Vol. 6. – P. 1094–1099.
14. **Larionov V. A.**, Savel'yeva T. F., Medvedev M. G., Stoletova N. V., Smol'yakov A. F., Gugkaeva Z. T., Cruchter T., Maleev V. I. The Selective *N*-Functionalization of Indoles via aza-Michael Addition in the Ligand Sphere of a Chiral Nickel(II) Complex:

- Asymmetric Synthesis of (*S*)-1*H*-Indole-Alanine Derivatives // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – P. 3699–3703.
15. **Larionov V. A.**, Yashkina L. V., Medvedev M. G., Smol'yakov A. F., Peregudov A. S., Pavlov A. A., Eremin D. B., Savel'yeva T. F., Maleev V. I., Belokon Y. N. Henry Reaction Revisited. Crucial Role of Water in an Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by Chiral NNO-Type Copper(II) Complexes // Inorg. Chem. – 2019. – Vol. 58. – P. 11051–11065.
 16. **Larionov V. A.**, Stashneva A. R., Titov A. A., Lisov A. A., Medvedev M. G., Smol'yakov A. F., Tsedilin A. M., Shubina E. S., Maleev V. I. Mechanistic Study in Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) Catalyzed by Bifunctional Trinuclear Copper(I) Pyrazolate Complex: Shift in Rate-Determining Step // J. Catal. – 2020. – Vol. 390. – P. 37–45.
 17. Stoletova N. V., Moshchenkov A. D., Smol'yakov A. F., Gugkaeva Z. T., Maleev V. I., Katayev D., **Larionov V. A.** Asymmetric Synthesis of Perfluoroalkylated α -Amino Acids via Generated Radicals using a Chiral Ni(II) Complex // Helv. Chim. Acta. – 2021. – Vol. 104. – Article number. e2000193.
 18. Savel'yeva T. F., Khromova O. V., **Larionov V. A.**, Smol'yakov A. F., Fedyanin I. V., Belokon Y. N., Maleev V. I. Expanding the Family of Octahedral Chiral-at-Metal Cobalt(III) Catalysts by Introducing Tertiary Amine Moiety Into the Ligand // Catalysts. – 2021. – Vol. 11. – Article number. 152.
 19. Gugkaeva Z. T., Smol'yakov A. F., Maleev V. I., **Larionov V. A.** A General Asymmetric Synthesis of Artificial Aliphatic and Perfluoroalkylated α -Amino Acids by Luche's Cross-Electrophile Coupling Reaction // Org. Biomol. Chem. – 2021. – Vol. 19. – P. 5327–5332.
 20. Emelyanov M. A., Stoletova N. V., Smol'yakov A. F., Il'in M. M., Maleev V. I., **Larionov V. A.** Synthesis and a Catalytic Study of Diastereomeric Cationic Chiral-at-Cobalt Complexes Based on (*R,R*)-1,2-Diphenylethylenediamine // Inorg. Chem. – 2021. – Vol. 60. – P. 13960–13967.
 21. Gugkaeva Z. T., Mardiyani Z. Z., Smol'yakov A. F., Poghosyan A. S., Saghyani A. S., Maleev V. I., **Larionov V. A.** Sequential Heck Cross-Coupling and Hydrothiolation Reactions Taking Place in the Ligand Sphere of a Chiral Dehydroalanine Ni(II) Complex: Asymmetric Route to β -Aryl Substituted Cysteines // Org. Lett. – 2022. – Vol. 24. – P. 6230–6235.
 22. Arsenov M. A., Stoletova N. V., Savel'yeva T. F., Smol'yakov A. F., Maleev V. I., Loginov D. A., **Larionov V. A.** Asymmetric Metal-Templated Route to Amino Acids with an Isoquinolone Core via a Rh(III)-Catalyzed Coupling of Aryl Hydroxamates with Chiral Propargylglycine Ni(II) Complexes // Org. Biomol. Chem. – 2022. – Vol. 20. – P. 9385–9391.