РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи
УДК 547.466–568.1:542.971.2

ПАВЛОВ ВАЛЕРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

РГБ ОД
30 ОКТ

АСИММЕТРИЧЕСКАЯ ИНДУКЦИЯ В МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОМ КАТАЛИЗЕ И ГИДРИДНОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук.

Москва, 2000

Работа выполнена в лаборатории асимметрического катализа Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

Научный консультант: доктор химических наук, профессор Клабуновский Е. И.

Официальные оппоненты: чл.–корр. РАН, профессор Серебряков Э. П.

доктор химических наук, профессор Фролов В. М.

доктор химических наук, профессор Беликов В. М.

Ведущая организация: Химический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Защита диссертации состоится "26" октября 2000 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 002.62.01 по присуждению степени доктора химических наук в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской Академии Наук по адресу: 117913 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомится в библиотеке ИОХ им. Н. Д. Зелинского

Автореферат разослан "19" сентября 2000 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор Петросян В. А.

Г221.2,0
Г221.523.0

Введение

Актуальность работы. Большой интерес к асимметрическому синтезу, кроме объективных причин, обусловленных развитием органической химии, в значительной степени связан с ориентацией фармакологии в последнее десятилетие на получение лекарственных веществ в энантиомерно чистой форме.

Поэтому поиск нетрудоемких и дешёвых процессов разделения энантиомеров или синтеза веществ в виде энантиомеров является настоятельной необходимостью. Здесь вне конкуренции находится асимметрический катализ с получением продукта (или полупродукта) из прохирального соединения в одну стадию с высоким энантиомерным избытком (ее). Стоимость веществ, полученных по такой методике, может быть близка к стоимости рацемических препаратов, так как высокая цена хирального (гомогенного) катализатора часто компенсируется его низкой концентрацией в реакционной смеси. Так, например, нами получен синтон $ClCH_2\dot{C}H(OH)CH_2COOEt$ (см. раздел 3. 1. диссертации) с выходом 100%, оптическим выходом 99% при соотношении молярных концентраций субстрат/катализатор, равном 10000.

Несмотря на большие успехи в области асимметрического металлокомплексного катализа, невозможность предсказать "априори" тип требуемых лигандов, энантиомерный избыток и конфигурацию продуктов реакции несколько ограничивает рациональный подбор высоко энантиоселективных катализаторов и в целом тормозит дальнейшее развитие этой области. Поэтому предпринятый в диссертации поиск простых закономерностей, связывающих конфигурации металлокомплекса и продукта в каталитических

реакциях, приводящих к широкому спектру получаемых вещест (аминокислоты, оксикислоты, спирты, амины, карбоновые кислоты, углево дороды) является очень важным.

Другим перспективным направлением получения хиральных соеди нений с высокой оптической чистотой, также исследованным нами, является восстановление прохиральных соединений хиральными гидридами. Этим методом можно получить спирты и амины с ее 95–98 %. Здесь также бы проведен поиск закономерностей, связывающих конфигурации продукта хирального гидрида.

Все это позволяет считать предпринятое исследование асимметричес ких реакций под действием комплексов металлов, как катализаторов, ил гидридных реагентов важным и актуальным направлением.

Целью работы явилось:

- исследовать на оригинальных фосфиновых, аминовых и смешанных ме таллокомплексах, как катализаторах, гомогенные каталитические асим метрические реакции с получением наиболее важных хиральных соеди нений (аминокислоты, оксикислоты, карбоновые кислоты, спирты, амины углеводороды);
- опробовать полученные методики на прохиральных субстратах — пред шественниках важных лекарственных препаратов с целью получения их физиологически активных энантиомеров;

  изучить новые примеры восстановления хиральными гидридами и гидри рование в присутствии хиральных металлокомплексов, как катализаторов активированных ахиральными гидридами и другими восстановителями;
- изучить механизмы этих реакций для определения стадии асимметри ческой индукции;

- исследовать механизм асимметрической индукции в гетерогенном гидрировании прохиральных β–дикетонов на основе анализа хироптическими методами *разнолигандных хиральных комплексов металлов в растворе*, моделирующих промежуточные комплексы гетерогенного гидрирования.

Научная новизна и практическая ценность. Впервые при широком варьировании лигандов и реакций проведено систематическое исследование закономерностей, связывающих строение хирального катализатора (или хирального гидрида) и продукта (в том числе возможный механизм асимметрической индукции) наиболее перспективных каталитических и некаталитических асимметрических реакций (новое научное направление). Впервые предложена общая классификация асимметрической индукции. Разработаны новые хиральные лиганды и металлокомплексы (катализаторы) или гидридные реагенты на их основе и изучено их действие.

Впервые в очень широком интервале варьирования условий реакции каталитического гидрирования проведено изучение влияния этих условий на энантиомерный избыток (ее) продукта. Впервые на простых "in situ" комплексах рутения ($[RuCl_2(COD)]_2$/BINAP, $[RuCl_2(C_6H_6)]_2$/BINAP) получены синтоны $CH_3\dot{C}H(OH)CH_2COOEt$, $ClCH_2\dot{C}H(OH)CH_2COOEt$, $PhCH_2CH_2\dot{C}H(OH)COOEt$ и др. с ее до 99%, а на комплексе $[RuCl_2$(BINAP)(п–цимол)]Cl один из перечисленных продуктов получен с очень высокой энантиоселективностью при соотношении субстрат/катализатор свыше 70000. *Аминокислота α–фенилаланин синтезирована гидрированием* предшественника на комплексах родия ($[Rh(PheNOP)(COD)]ClO_4$, $[Rh(COD)Cl]_2$/dpcp) с оптической чистотой 70–90 %. Восстановлением ароматических кетонов хиральными гидридами на основе $NaAlH_4$ (впервые) получены соответствующие спирты с ее до 95 %.

Разработанные методики были опробованы в каталитическом синтезе физиологически активных энантиомеров некоторых лекарственных препаратов (Напроксен, Пиразидол и др.) с ее до 85 %.

Обнаруженные впервые для различных лигандов и реакций за висимости конфигурации продукта от конфигурации катализатора (ил гидрида) могут быть полезны при планировании асимметрической реакции целью получения нужного энантиомера продукта.

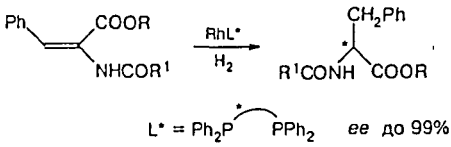
Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуж дались на Республиканских совещаниях по асимметрическим реакция (Боржоми, 1982 г., Батуми, 1986 г., Телави, 1989г.), Всесоюзных и Междуна родных конференциях: V Всесоюзной школе-семинаре "Применение опти ческой спектроскопии в адсорбции и катализе" (Иркутск, 1978 г.), Конференции социалистических стран по жидким кристаллам (Одесса, 198 г.), VIII Всероссийской конференции по химии фосфорорганических соеди нений (Казань, 1985 г.), II Конференции "Современные тенденции в хими ческой кинетике и катализе" (Новосибирск, 1998 г.), VII Международно конгрессе по катализу (Япония, Токио, 1980 г.), IV Международном симпо зиуме по гомогенному катализу (Ленинград, 1984 г.), IX Национально симпозиуме по катализу (Индия, Мадрас, 1988г.), VIII Конференции Федера ции Европейских Химических Обществ (FECHEM) по металлоорганическо химии (Венгрия, Веспрем, 1989 г.)

Публикации. По теме диссертации опубликовано 56 работ. В том числ 38 статей и 18 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 293 страница машинописного текста, включающего 47 рисунков, 32 схемы, 49 табли список литературы из 657 наименований. Она состоит из введения, 12 гла выводов экспериментальной части и библиографии. В главе 1 приведен обзо литературы за последние годы по теме диссертации. В главе 2 на основани литературных и собственных (ссылки на работы диссертанта подчеркнуты экспериментальных данных обосновываются некоторые закономерност связывающие конфигурации катализатора и продукта в гомогенно гидрировании, гидросилилировании и кросс–сочетании. В главе 3 последующих приведена основная часть диссертации, основанная на экспе риментальных данных диссертанта.

1. *Гомогенное каталитическое гидрирование на хиральных комплексах металлов с C_2-осью симметрии*

Поиск правил и закономерностей, связывающих конфигурацию (конформацию) каталитического комплекса и конфигурацию продукта, можно рассматривать как первый этап в познании механизма асимметрической индукции. Такой поиск удобно осуществить для комплексов с однотипно построенными лигандами. Этому условию отвечают хиральные бис-дифенилфосфиновые лиганды, образующие C_2-симметричные комплексы или C_2-симметричные хелатные циклы (без заместителей). Для комплексов родия с такими лигандами как катализаторов гидрирования однотипных субстратов — производных α-ацетаминокоричной кислоты накоплен большой экспериментальный материал.

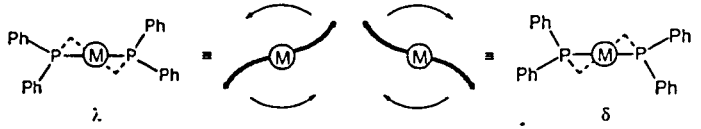


Ранее высказано предположение о связи энантиоселективного действия таких комплексов с хиральным расположением фосфиновых фенильных групп. Мы полагаем, что хиральное расположение фенильных групп, создающее спиральное асимметрическое окружение атома металла (М), удобно связать со знаком спиральности расположения этих групп (схема 1).

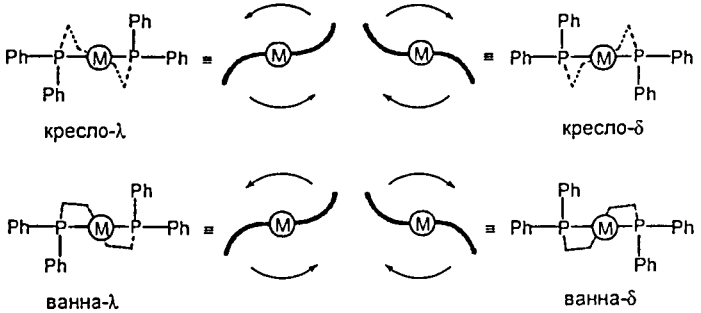
На схеме I представлены проекции (вид со стороны атома металла) пятичленных и семичленных хелатных циклов (без заместителей) металлических комплексов, наиболее энантиоселективных в гомогенном гидрировании. Эти комплексы образованы бис-дифенилфосфиновыми лигандами. Фигуры в центре показывают схематично знак спиральности расположения фосфиновых фенильных групп, которое и ответственно за энантиоселективность этих каталитических комплексов.

Схема 1

пятичленные хелатные комплексы



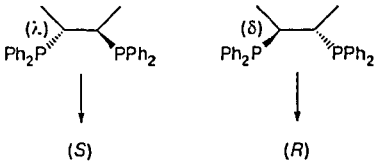
семичленные хелатные комплексы



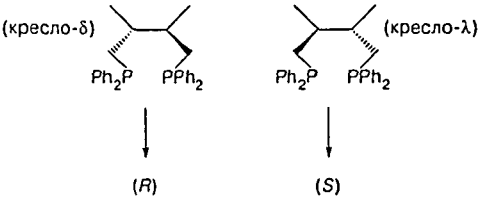
Анализ молекулярных моделей показывает, что конформация λ или δ пятичленного хелатного цикла может быть в той или иной степени искажена, но переход одной в другую или невозможен (хелаты на основе 1,2-дифосфинов в цикле) или должен приводить к хелату с невыгодным аксиальным расположением заместителя. В случае семичленных хелатных комплексов изменение знака хиральности расположения фенильных групп также сопровождается переходом выгодной конформации кресло-λ (или -δ) в невыгодную конформацию ванна-δ (или -λ).

В 1982 году одновременно и независимо мы [1- 3] и проф. Каган обнаружили связь конформации (хирального расположения фосфиновых фенильных групп) пятичленного хелатного цикла бис-дифенилфосфиновых комплексов родия и конфигурации продукта гидрирования ацетиламинокоричной кислоты в присутствии этих катализаторов. Конформация λ диктует образование (*S*)-, а конформация δ - (*R*)-продукта. Правило можно представить также, как свя конфигурации бис-дифенилфосфинового лиганда и конфигурации

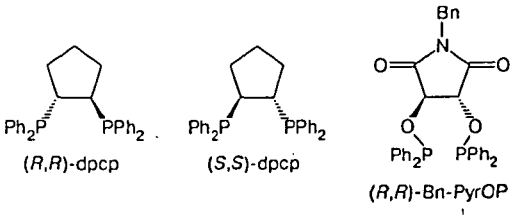
ацетилфенилаланина — продукта гидрирования ацетаминокоричной кислоты на комплексе родия с этим лигандом:



Нами была показана универсальность этого правила [4—6], которое применимо также для семичленных хелатных комплексов и для других реакций [7]. Для семичленных хелатных комплексов действует правило: кресло-δ — (*R*), кресло-λ — (*S*) или

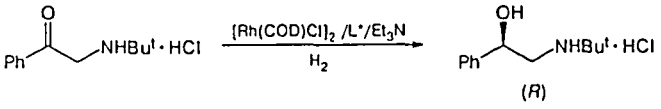


Эти закономерности подтверждены анализом реакции гидрирования производных ацетаминокоричной кислоты в присутствии родиевых комплексов с синтезированными нами лигандами [8, 9]:



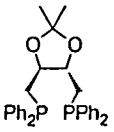
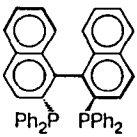
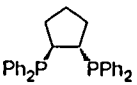
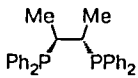
и с более 70 лигандами, известными из литературы.

Менее изучено гидрирование на бис-дифенилфосфиновых комплексах родия прохиральных кетонов. Мы [10] исследовали реакцию, моделирующую получение физиологически активного энантиомера лекарства «Сальбутамол»:



Экспериментальные данные приведены в табл. 1.

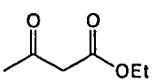
Таблица 1. Гидрирование $PhCOCH_2NHBu^t \cdot HCl$ на «*in situ*» комплексе $1/2[Rh(COD)Cl]_2/L^*/Et_3N$ [Субстрат (0.88 ммоль)]/[Rh] = 300, [L*]/[Rh] = 2.6, $[Et_3N]$/[Субстрат] = 0.01, 7 мл р-ля)

Лиганд	Растворитель	T/°C	p_{H_2}(атм)	Время реакции/ч	Конверсия*	*ee* (%) (конф)
 (*S,S*)-DIOP	$MeOH/C_6H_6$ (5 : 2)	50	100	4.5	100	34(*R*)
		50	50	5.5	100	35(*R*)
		50	30	4.5	100	35(*R*)
		50	30	1.0	86	21(*R*)
		50	17	4.5	100	34(*R*)
		20	30	4.5	55	26(*R*)
		50	30	4.5	100	30(*R*)
	$MeOH/C_6H_6$ (4 : 3)	50	50	4.5	100	35(*R*)
 (*R*)-BINAP	THF/C_6H_6 (4 : 3)	80	100	7.0	100	6(*R*)
 (*S,S*)-dpcp	$MeOH/C_6H_6$ (4 : 3)	50	50	4.5	65	17(*R*)
 (*S,S*)-Chiraphos	$MeOH/C_6H_6$ (4 : 3)	50	50	4.5	39	4(*R*)

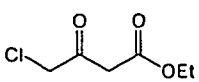
* Конверсия, *ee* и конфигурация определены ГЖХ с β-циклодекстриновой колонкой.

Как видно из табл. 1, бис-дифенилфосфиновые комплексы родия проявляют невысокую энантиоселективность в гидрировании кетона.

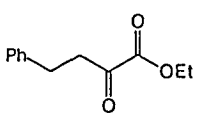
Гораздо более энантиоселективны в гидрировании кетонов комплексы рутения. Нами [11] исследовалось гидрирование прохиральных кетонов **1**—**4** (приводящих к ценным синтонам):



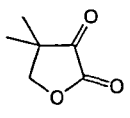
1



2



3



4

на катионном комплексе [RuCl(η^6-цимол)(BINAP)]Cl, «*in situ*» комплексе 1/2[$RuCl_2(\eta^6$-$C_6H_6)]_2$/BINAP и др. Результаты приведены в табл. 2 и 3. Видно, что скорость каталитического гидрирования кетоэфира **1** значительно возрастала в присутствии небольших количеств HCl. Благодаря этому эффекту (см. табл. 2) удалось осуществить энантиоселективное гидрирование при весьма малых количествах катализатора: отношение [субстрат]/[Ru] до 73000. Эффект добавления HCl зависит от растворителя и максимален в ТГФ. Вместе с тем, введение HCl не оказывало заметного влияния на скорость гидрирования кетоэфира **2**. Гидрирование **2** в присутствии обоих катализаторов (табл. 2 и 3) протекало в отсутствие добавки HCl количественно и энантиоселективно за 0.5—2 ч при 75—100 °C и давлении p_{H_2} = 20—100 атм при отношении субстрат/Ru = 10000—20000. Примечательно, что прослеживается определенная зависимость между энантиоселективностью гидрирования субстратов **1** и **2** и продолжительностью реакции в присутствии обоих катализаторов (табл. 2 и 3): более высоким значениям *ee* соответствует меньшая продолжительность реакции.

Из исследованных растворителей лучшие результаты дало использование смеси EtOH—CH_2Cl_2. Зависимость степени энантиомерного обогащения гидроксиэфира — продукта восстановления кетоэфира **2** от состава растворителя приведена на рис. 1. Из рис. 1 видно, что энантиоселективность гидрирования кетоэфира **2** возрастает с увеличением объемной доли CH_2Cl_2 в растворителе до отношения CH_2Cl_2/EtOH = 1 : 1, затем она остается постоянной (97—99%) вплоть до отношения CH_2Cl_2/EtOH = 9 : 1. В чистом CH_2Cl_2 реакция в выбранных условиях протекала очень медленно.

С целью повышения надежности количественной оценки стереоселективности гидрирования кетоэфиров определение энантиомерного состава гидроксиэфиров производилось различными методами с использованием поляриметрии, ГЖХ, ВЭЖХ, ЯМР в присутствии шифт-реагента. Как следует из табл. 2, 3 и рис. 1, разные методы давали близкие количественные характеристики степени энантиомерного обогащения продуктов.

Таблица 2. Асимметрическое гидрирование β-кетоэфиров **1** и **2**, катализируемое [RuCl(η⁶-цимол)(*R*)-BINAP)]Cl [a]

Субстрат (С)	Молярное отношение С/Ru	Растворитель[b]	Давление H_2/атм	*T* /°C	Время /ч	Конверсия субстрата (%)	Оптический выход продукта (*ee*) (%)[d]		Конфигурация гидроксиэфира
1[c]	1800	MeOH	120	55	11	92	92		R
1[c]	1800	MeOH + HCl [b]	105	55	10	100	92		R
1[c]	73000	MeOH + HCl [b]	90	60	50	88	89		R
1	1800	CH_2Cl_2	115	55	2.7	61	93		R
1	1800	THF	115	55	20	17	39		R
1	6000	THF + HCl [b]	100	25	120	100	86		R
1	1800	—	115	55	13	22	60		R
2	4500	EtOH	75	100	2	100	93	(91)	S
2	4500	EtOH + HCl [b]	75	100	4	100	88	(86)	S
2	10000	EtOH	90	100	1	100	96	(95)	S
2	20000	EtOH	90	100	1.5	100	93	(93)	S
2	10000	EtOH—CH_2Cl_2 (1 : 1)	100	95	0.5	100	99	(98)	S
2	10000	CH_2Cl_2	90	105	27	50		(95)	S
2	10000	THF	90	100	4	100		(93)	S

[a] В опытах использовали 15—20 ммолей субстрата и 5—10 мл растворителя. [b] К растворителю добавляли 1 %(об.) 1*N* HCl. [c] В качестве субстрата использовали метилацетоацетат. [d] Оптический выход определен поляриметрически (значения *ee*, найденные методом ГЖХ, приведены в скобках). [e] То же значение *ee* получено при использовании метода ЯМР в присутствии $Eu(hfc)_3$.

Таблица 3. Асимметрическое гидрирование соединений **2—4** в присутствии каталитической системы $1/2[RuCl_2(\eta^6\text{-}C_6H_6)]_2$/BINAP [a]

Субстрат (С)	Молярное отношение C/Ru	Молярное отношение Ru/BINAP	Конфигурация BINAP	Растворитель	Давление H_2/атм	T /°C	Время /ч	Конверсия субстрата (%)	Оптический выход продукта (*ee*) (%)[d]	Конфигурация гидроксиэфира
2	2000	1.05	*S*	EtOH	20	105	7.5	91	95 (91)	*R*
2	2000	1.05	*S*	EtOH	50	105	3	76	93	*R*
2	2000	1.05	*S*	EtOH	80	105	1.5	96	90	*R*
2	2000	1.5	*S*	EtOH	20	75	1.3	98	93	*R*
2	2000	1.5	*S*	EtOH	80	85	0.7	100	95	*R*
2	2000	1.5	*S*	EtOH	20	90	0.7	98	96	*R*
2	2000	1.5	*S*	EtOH—CH_2Cl_2 (1 : 1)	20	75	0.7	100	99	*R*
2	2000	1.5	R	EtOH—CH_2Cl_2 (1 : 1)	20	75	0.7	100	99 (98)	*S*
2	10000	1.5	*S*	EtOH—CH_2Cl_2 (1 : 1)	25	90	2	93	98	*R*
3	500	1.5	R	EtOH—CH_2Cl_2 (1 : 1)	85	20	80	99	83	*R*
4	200	1.5	R	EtOH—CH_2Cl_2 (1 : 1)	75	70	4	100	56	*R*

[a] См. примечание *a* к табл. 2. [b] См. примечание *d* к табл. 2.

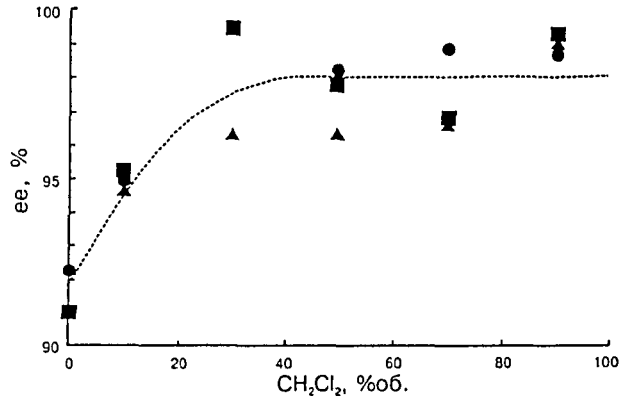
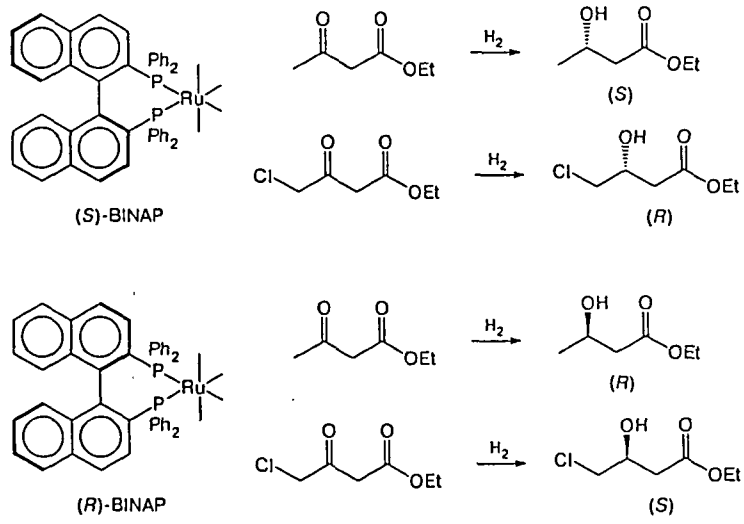


Рис. 1. Зависимость энантиоселективности асимметрического гидрирования кетоэфира **2** в присутствии комплекса $1/2[RuCl_2(\eta^6\text{-}C_6H_6)]$/BINAP от концентрации CH_2Cl_2 в смеси EtOH—CH_2Cl_2. Условия опытов: 15.8 ммоль **4**, 8 микромолей $1/2[RuCl_2(C_6H_6)]_2$, 12 микромолей (*R*)-BINAP и 10 мл растворителя; 22 атм H_2, 75—90 °С, 2 ч. Определение оптической чистоты продукта: ГЖХ (■), ВЭЖХ (черный треугольник), поляриметрия (●).

Гидрирование в сходных условиях субстратов 3 и 4 протекало с несколько меньшей энантиоселективностью, чем гидрирование β-кетоэфиров 1 и 2 (см. табл. 3). Это коррелирует с ранее опубликованными данными по асимметрическому гидрированию других 1,2-дикарбонильных соединений в присутствии BINAP-содержащих рутениевых комплексов.

Найденные оптимальные условия асимметрического гидрирования β-кетоэфиров в присутствии BINAP-содержащих катионных и «*in situ*» π-ареновых комплексов рутения могут быть рекомендованы для препаративного получения энантиомерно чистых синтонов, приведенных на схеме 2. На схеме отражены конфигурационные взаимоотношения катализатор—продукт. Во всех без исключения исследованных нами случаях комплексы с (*S*)-BINAP катализировали формирование одной конфигурации асимметрического атома углерода при гидрировании субстратов 1 и 2 (различие символов обусловлено изменением порядка старшинства), комплексы (*R*)-BINAP — другой.

Схема 2



Кетоны гидрируются энантиоселективно также на родиевых и иридиевых комплексах с основаниями Шиффа — производными (1*R*,2*R*)- и (1*S*,2*S*)-диаминоциклогексана в условиях реакции с переносом водорода, где донор водорода — Pr^iOH [12] (рис. 2). На этом рисунке прохиральные кетоны — субстраты этой реакции расположены в порядке убывания, слева направо, различия в молекулярных объемах заместителей:

(Fl >>> Me) > (2-Np >> Me) > (Ph > Me) > (Ph > Et) > (Ph ≥ Pr^i) (Fl — радикал флюорена).

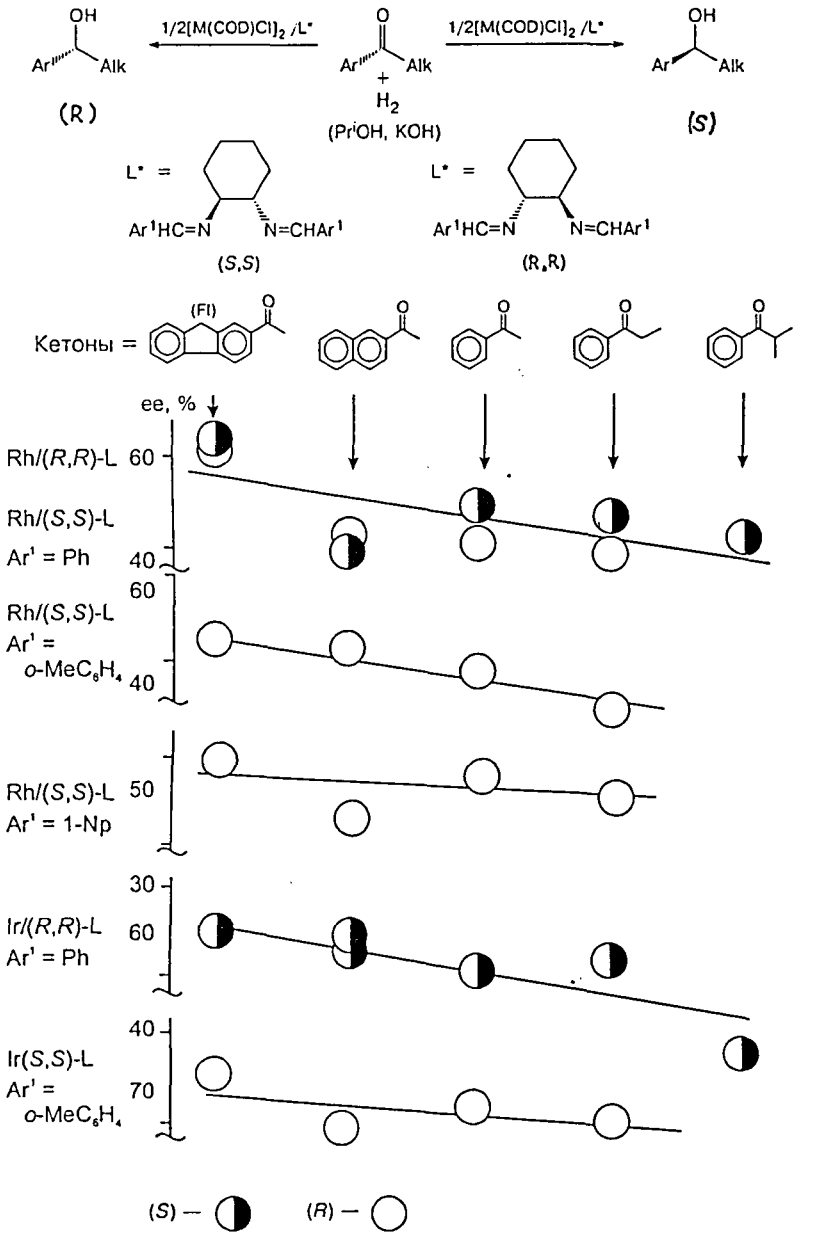
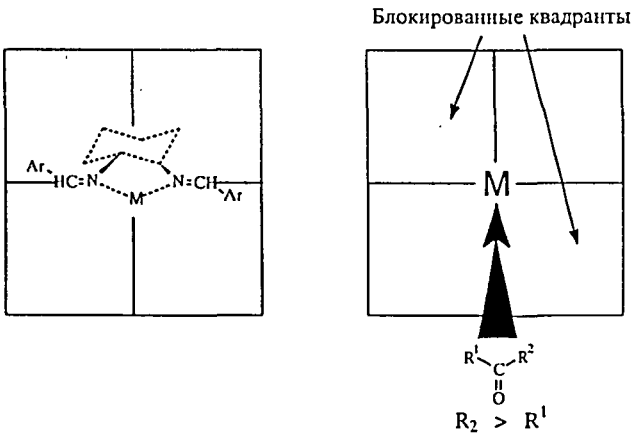


Рис. 2. Влияние различия в молекулярных объемах радикалов R^1 и R^2 гидрируемого кетона (R^2COR^1, $R^2 > R^1$) на величину энантиоселективности реакции гидрирования.

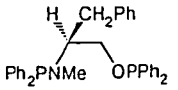
Как видно из рис. 2 видна тенденция уменьшения ее в рядах: FlCOMe > 2-NpCOMe ~ PhCOMe > PhCOEt > PhCOPr^i для Rh/(*S*,*S*)-L (Ar^1 = Ph) и Ph/(R,R)-L (Ar^1 = Ph) и т.д. Наиболее заметна разница *ее* между FlCOMe и PhCOEt для всех изученных реакций. Эту информацию можно интерпретировать с помощью правила квадрантов (схема 3). На схеме хелатный C_2-симметричный хиральный комплекс (катализатор) ориентирован атомом металла в центр пересечения квадрантов. C_2-Симметрично расположенные арильные заместители будут попадать в C_2-симметрично расположенные квадранты, «блокируя» их (на схеме левый верхний и правый нижний). Чем больше будут различия в молекулярных объемах координирующегося в промежуточном комплексе (на схеме показано справа) кетона, тем более большой по объему заместитель карбонильной группы кетона будет стремиться в свободный квадрант (тем больше будет хиральная дискриминация) и, следовательно, больше энантиоселективность. Это и наблюдается экспериментально. Поэтому эти данные можно рассматривать как аргумент в пользу асимметрической индукции (хирального распознавания) на стадии координации субстрата в промежуточном комплексе. Так как реакция гидрирования с переносом водорода, как известно, начинается с формирования моногидридного комплекса, ось симметрии в таком интермедиате утрачивается и хиральный C_2-комплекс становится асимметричным. Следовательно, асимметрическая индукция на стадии координации субстрата осуществляется асимметричным каталитическим комплексом.

Схема 3



2. Гомогенное каталитическое гидрирование на асимметричных металлокомплексах

Для исследования гидрирования на хиральных комплексах родия, лишенных элементов симметрии, нами [12—15] синтезированы лиганды (*R*)- и (*S*)-PheNOP



(*R*)-PheNOP

и комплексы [Ph((*R*)-PheNOP)(COD)]ClO_4 и [Rh((*S*)-PheNOP)COD)]ClO_4 на их основе. Можно было утверждать, что образуемый лигандами семичленный хелатный цикл этих комплексов не будет обладать осью симметрии C_2 не только из-за различия дентантных атомов, но и из-за асимметричной конформации хелатного цикла. Чтобы подтвердить это экспериментально, в совместной работе с Стручковым и Яновским [9, 19, 17] методом рентгеноструктурного анализа (РСА) была изучена молекулярная структура 2*R*-3-фенил-2*N*-метил-2*N*-дифенилфосфинамино-1-дифенилфосфиноксипропан(1,5-циклооктадиен)родий(I) перхлората (рис. 3).

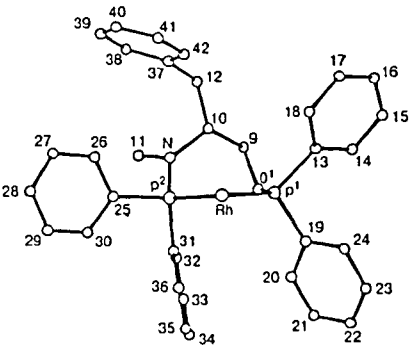


Рис. 3. Проекции катиона (I) со стороны атома Rh вдоль плоскости P^2—Rh—P^1. Циклооктадиеновый лиганд не показан.

Из рис. 3 видно, что конфигурация металлоцикла асимметрична, его конформацию условно можно описать как «ванну», в которой атомы P^2, O^1 и N отклоняются от средней плоскости $RhP^1C^9C^{10}$, выполняющейся с точностью 0.15 Å, в одну и ту же сторону на 1.598; 0.680 и 1.105 Å соответственно. В общепринятых терминах это «твист ванна». Понятно, что рассуждения и правило, использованные нами в гл. 1, здесь неприменимы.

Зависимость оптического выхода продукта реакции гидрирования ацетаминокоричной кислоты (АКК) в присутствии [Ph((*R*)-PheNOP)(COD)]ClO_4 от давления водорода (рис. 4), температуры (рис. 5), соотношения концентраций АКК и комплекса (рис. 6) и диэлектрической проницаемости растворителя (рис. 7) приведены ниже:

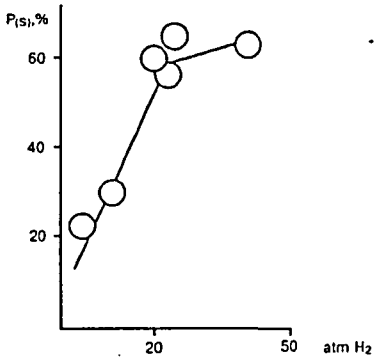


Рис. 4. (20 °C, [АКК]/[Rh] = 100) C_6H_6/MeOH (1 : 1).

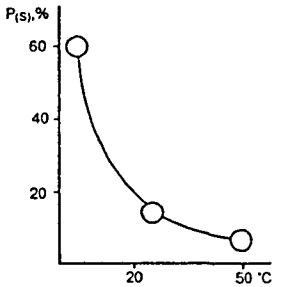


Рис. 5. (p_{H_2} = 1 атм, [АКК]/[Rh] = 100) C_6H_6/MeOH (1 : 1).

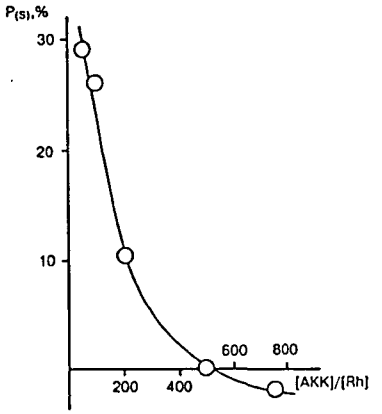


Рис. 6. (p_{H_2} = 1 атм, 50 °C, PrⁱOH).

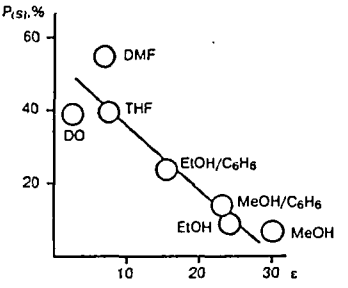


Рис. 7. (p_{H_2} = 1 атм, 25 °C, [АКК]/[Rh] = 100).

Как видно из рисунков, условия реакции сильно влияют на энантиоселективность комплекса. Мы [9, 15, 18] попытались проанализировать полученные результаты в свете предложенных ранее Оджимой конкурирующих реакций:

$$A.\ Rh^* + (C{=}C) \rightleftharpoons Rh^*(C{=}C) \xrightarrow{H_2} Rh^*(C{=}C)H_2 \longrightarrow R(S)\text{-Продукт}$$

$$B.\ Rh^* + H_2 \rightleftharpoons Rh^*H_2 \xrightarrow{(C=C)} Rh^*H_2(C{=}C) \longrightarrow S(R)\text{-Продукт}$$

Так как оптический выход (*S*)-аминокислоты возрастает с увеличением давления водорода (рис. 4) и снижается с увеличением концентрации субстрата, переходя через 0 при [АКК]/[Rh] = 500, можно полагать, что при низких давлениях водорода и соотношении [АКК]/[Rh] = 500 реакция проходит по двум реакционным путям (*A* и *B*) примерно в равных долях, давая рацемический продукт. Увеличение давления водорода и уменьшение концентрации АКК резко увеличивает долю реакционного пути *B* и энантиоселективность реакции, что соответствует эксперименту (рис. 4 и 6). Увеличение температуры реакции, как было показано ранее Оджимой, должно снижать долю пути *B*. Это подтверждено для нашей реакции экспериментально (рис. 5). Согласно концепции конкурирующих реакций *A* и *B*, растворители с высокой диэлектрической проницаемостью угнетают реакционный путь *B* в большей степени, чем путь *A*. Наши данные о падении оптического выхода (*S*)-AcPhe с ростом диэлектрической проницаемости растворителя (рис. 7) подтверждают это предположение.

Таким образом, механизм гидрирования α-ацетаминокоричной кислоты в присутствии хирального комплекса [Rh((*R*)-PheNOP)(COD)]ClO_4 можно объяснить с позиции вышеупомянутый гипотезы конкурирующих реакций. При высоких давлениях водорода и низких температурах, когда предпочтителен реакционный путь *B*, асимметрическая индукция, очень возможно, происходит на стадии координации субстрата интермедиатом Rh^*H_2. Мы попытались экспериментально обнаружить этот интермедиат (рис. 8).

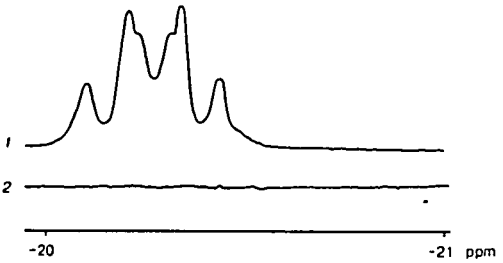
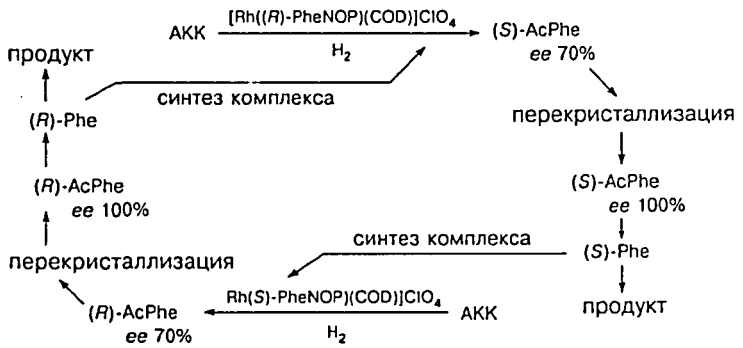


Рис. 8. Гидридная область спектра ЯМР ^1H комплекса [Rh((*R*)-PheNOP)(COD)]ClO_4 в $CDCl_3$ при −20 °C после обработки водородом (*1*) и дейтерием (*2*) в течение 1 ч.

Замещение водорода дейтерием приводило к исчезновения сигнала в области гидрида родия. Идентификация сигнала, как принадлежащего связи Rh—H была сделана также по аналогии с другими комплексами. Эта связь была обнаружена также на ИК-спектрах. Попытки зафиксировать интермедиат $Rh^*H_2(C{=}C)$ были безуспешны.

Синтез лиганда PheNOP осуществлялся, исходя из (*S*)- или (*R*)-фенилаланина, поэтому процесс гидрирования ацетиламинокоричной кислоты в присутствии катализатора Rh—PheNOP представляет особый интерес, так как отвечает принципиальной возможности создания замкнутого безотходного цикла получения оптических изомеров фенилаланина, часть которого может быть использована для синтеза лиганда каталитического комплекса (после 2^x-кратной перекристаллизации продукта гидрирования (p = 70%) из хлороформа при 0 °C оптическая чистота AcPhe становится близкой к 100% (общий выход 45%) (схема 4).

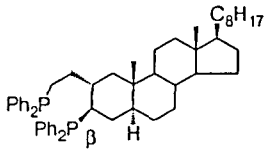
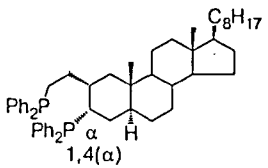
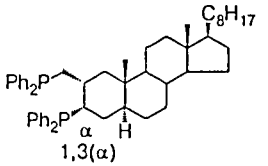
Схема 4



Итак, изученная нами каталитическая система имеет не только теоретический, но и практический интерес.

Теоретический интерес представляет также использование найденных нами закономерностей, связывающих конфигурации металлокомплекса (катализатора) и продукта гидрирования, и данные асимметрического гидрирования для оценки возможных конформаций хелатного цикла каталитического комплекса. Проф. Джексон и сотр. в совместной с нами работе [19] синтезировали стероидные 1,3- и 1,4-дифосфиновые лиганды холестанового ряда и использовали «*in situ*» комплексы родия на их основе в гидрировании АКК. Экспериментальные данные приведены в табл. 4.

Таблица 4. Гидрирование ацетиламинокоричной кислоты в присутствии «*in situ*» комплексов $[Rh(COD)Cl]_2/L^*$ (1 : 2.3)

Лиганд (L*)	Выход (%)	Оптический выход (%)*
 1,4(β)	50	75(*S*)
 1,4(α)	60	90(*R*)
 1,3(α)	95	82(*R*)

* p_{H_2} = 1 атм, $T_{комн}$, C_6H_6/EtOH (1 : 2).

Возможные конформации комплексов родия, соответствующие этим данным, приведены на рис. 9. Конформация кресло-λ хелатного цикла, образованного 1,4-дифенилфосфином с 3β-расположением заместителя (1,4(β)) является вполне вероятной с точки зрения молекулярных моделей (объемные заместители кольца *A* стероида в конформации кресла находятся в выгодных экваториальных положениях).

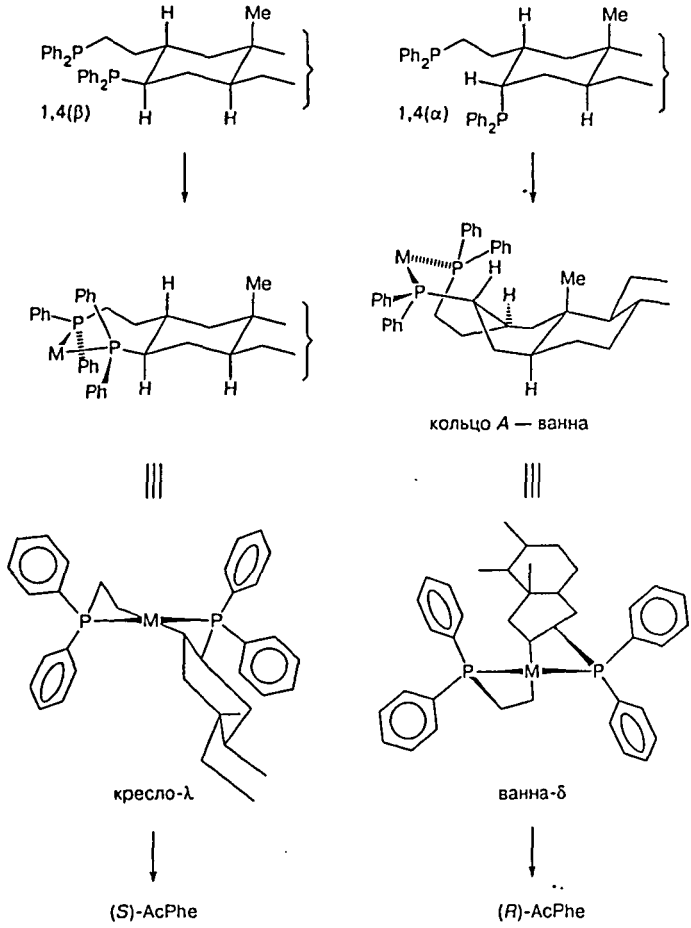


Рис. 9. Предпочтительные конформации комплексов металлов на основе 1,4-дифосфинов.

Хиральное расположение фосфиновых фенильных групп диктует в этом случае (*S*)-конфигурацию продукта (правило λ-(*S*)), которая и была обнаружена экспериментально. В случае 1,4(α)-дифосфинового лиганда объемный заместитель в семичленном хелатном цикле (стероидные кольца) занимает невыгодное аксиальное положение. Более выгодна здесь конформация ванны кольца *A*, при которой стероидные кольца занимают экваториальное положение в хелатном цикле, что дает выигрыш энергии согласно данным Кори—Бейлара. При этой конформации кольца *A* семичленный хелатный цикл замыкается атомом родия с образованием конформации ванна-δ. Именно такому расположению фосфиновых фенильных групп отвечают данные гидрирования

(правило δ-(*R*)). Те же рассуждения применимы и для 1,3-дифосфина с 3α-расположением заместителя в кольце *A*.

3. Гетерогенное каталитическое гидрирование на металлических катализаторах, модифицированных оптически активными аминокислотами

Стереохимические аспекты реакции гетерогенного асимметрического гидрирования изучались нами на скелетных медных, никелевых и кобальтовых катализаторах, модифицированных ароматическими аминокислотами. Хотя эти каталитические системы являются менее энантиоселективными, чем скелетный никель — тартрат, они более предпочтительны для изучения, так как им соответствуют растворимые в органических растворителях и, следовательно, доступные для изучения спектроскопическими методами хелатные комплексы — гомогенные аналоги упомянутых модифицированных катализаторов.

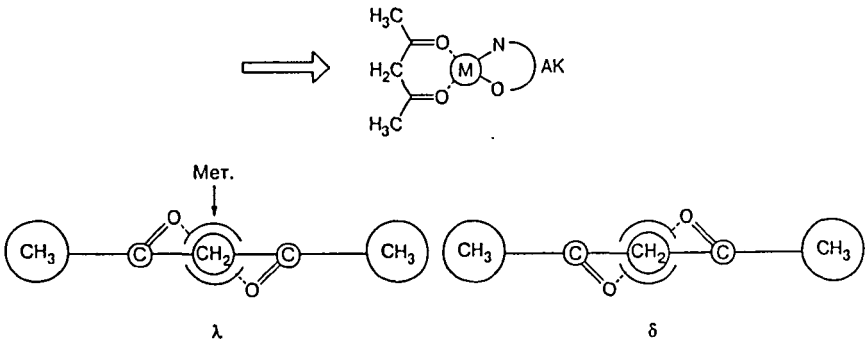
Ранее Клабуновским для объяснения энантиоселективности таких катализаторов была предложена гипотеза о промежуточном образовании «тройных» комплексов модификатор—металл—субстрат. Нами [20, 21] показано, что корреляция оптического выхода гетерогенного гидрирования дикетонов (кетоэфиров) и констант устойчивости соответствующих хелатных комплексов в растворе свидетельствует о прямой аналогии таких тройных комплексов на поверхности с разнолигандными хелатными комплексами, лигандами которых являются субстрат и модификатор. Асимметрическая индукция в этом случае происходит внутри этого разнолигандного комплекса как влияние хирального лиганда (модификатора) на координированный субстрат, точно так же, как и в интермедиатах гомогенного катализа. Но, в отличии от последних, разнолигандные хелатные комплексы могут существовать изолированно от реакции гидрирования и, следовательно, в гораздо большей концентрации, что делает их доступными для изучения спектроскопическими методами. Особенно полезны в этом случае хироптические методы (дисперсия оптического вращения и, в особенности, круговой дихроизм (КД)). Поэтому мы [22—27] изучили этими методами строение разнолигандных хелатных комплексов меди, никеля, кобальта с ацетилацетоном и хиральными ароматическими (фенилаланин ((*S*)-Phe и (*R*)-Phe), триптофан ((S)-Trp и (*R*)-Trp) и тирозин ((*S*)-Tyr и (*R*)-Tyr) аминокислотами. Предварительно, на примере медных хелатных комплексов [27] было показано, что, хотя разнолигандные хелаты частично диспропорционируют в растворе, образуя смесь равнолигандных хелатов по реакции:

$$2\ Cu(acac)(AK) \rightleftharpoons Cu(acac)_2 + Cu(AK)_2$$

доля разнолигандного хелата в растворе составляет не менее 50% (α = 0.55—0.78), причем этот показатель возрастает в ряду Phe < Trp < Tyr (ДМСО).

Было показано, что на всех изученных спектрах КД разнолигандных хелатных комплексов меди, никеля и кобальта с ацетилацетоном и хиральными аминокислотами в полосе поглощения ацетилацетона появляется максимум КД. Это свидетельствует, что ацетилацетонатный лиганд в разнолигандном комплексе имеет складчатую конформацию, которая под влиянием хирального аминокислотного лиганда становится хиральной (схема 5, вид со стороны, указанной стрелкой).

Схема 5

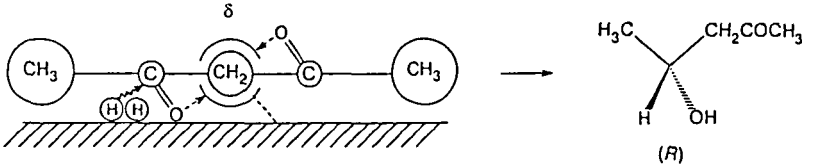


Для комплексов никеля, если λ конформация ацетилацетонатного лиганда соответствует положительному максимуму КД при 315 нм (данные Наканиши), то в исследованных комплексах Ni(acac)(*R*-Phe), Ni(acac)(*R*-Tyr) и Ni(acac)(*R*-Trp) и, по аналогии, в соответствующих медных хелатах, сходных по строению с никелевыми, отрицательному максимуму КД в этой области соответствует складчатая конформация δ координированного ацетилацетона. Согласно данным Кори, Бейлара для трис-этилендиаминовых комплексов энергетически предпочтительна Λ(δδδ)-конфигурация (Λ(δδδ) > Λ(λδδ) > Λ(λλδ) > Λ(λλλ)). Можно предположить поэтому, что асас-лиганд в Λ-(−)-[Co(acac)$_3$] имеет конформацию δ. Тогда отрицательный максимум КД при 330 нм для Co(acac)$_2$(*R*-Phe) и Λ-(−)-[Co(acac)$_3$] соответствует конформации δ ацетилацетонатного лиганда, а положительный максимум КД при 330 нм комплекса Co(acac)(AK) отвечает конформации λ этого лиганда. Различные конформации ацетилацетоната в комплексах Co(acac)$_2$(*R*-Phe) и Co(acac)(*R*-AK) при одинаковой конфигурации аминокислотного лиганда могут быть объяснены различной симметрией этих комплексов. По этой же причине различаются конформации ацетилацетоната в комплексах Ni(Cu) и Co^{II}.

Принятая в настоящее время гипотеза плоского расположения на поверхности металлического катализатора хелатного цикла координированного

β-дикетона в гетерогенном гидрировании позволяет предполагать на основании схемы 6.

Схема 6



(*R*)

предпочтительность образования (*R*)-кетола при гидрировании ацетилацетона на скелетном никеле (меди), модифицированном *R*-аминокислотами (для комплексов кобальта — наоборот). В табл. 5 приведены экспериментальные данные по гидрированию ацетилацетона на скелетных медных, никелевых и кобальтовых катализаторах, модифицированных ароматическими аминокислотами (взяты из работ Клабуновского и Изуми).

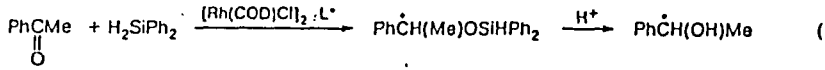
Таблица 5. Параметры энантиоселективного гидрирования на скелетных Cu, Ni, Co, модифицированных аминокислотами (давление 90—100 атм, время гидрирования 5—12 ч)

Модификатор	Катализатор	Субстрат (растворитель)	Условия модифицирования в H_2O		Условия гидрирования		Степень конверсии (%)*	Оптический выход (%)	Конфигурация продукта	Объясняемая конфигурация
			$C_{мод}$ (%)	T /°C	количество катализатора (субстрата)/г	T /°C				
S-Phe	Cu	acac (EtOH)	1	20	0.5 (5.8)	130	20	1.2	*S* (+)	*S*
S-Trp	Cu	acac (EtOH)	1	20	0.5 (5.8)	130	74	1.4	*S* (+)	*S*
R-Tyr	Cu	acac (EtOH)	0.1	20	0.5 (5.8)	130	29	0.2	*R* (−)	*R*
S-Phe	Cu	acac	1	20	0.5 (5.8)	130	63	1.4	*S* (+)	*S*
S-Trp	Cu	acac	1	20	0.5 (5.8)	130	57	1.8	*S* (+)	*S*
R-Tyr	Cu	acac	0.1	20	0.5 (5.8)	130	54	0.5	*R* (−)	*R*
R-Phe	Ni	acac	1	100	1 (19.44)	80	25.3	2.1	*R* (−)	*R*
S-Phe	Ni	acac	1	100	1 (19.44)	80	28.2	2.1	*S* (+)	*S*
R-Trp	Ni	acac	1	100	1 (19.44)	80	4.8	3.2	*R* (−)	*R*
R-Tyr	Ni	acac	1	100	1 (19.44)	80	32.5	2.3	*R* (−)	*R*
R-Phe	Co	acac	1	100	1 (19.44)	80	14.1	1.0	*S* (+)	*S*
S-Phe	Co	acac	1	100	1 (19.44)	80	19.1	1.0	*R* (−)	*R*
R-Trp	Co	acac	1	100	1 (19.44)	80	20.0	0.7	*S* (+)	*S*
R-Tyr	Co	acac	1	100	1 (19.44)	80	26.3	0.4	*S* (+)	*S*

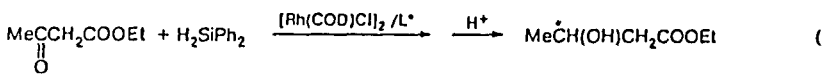
Эти данные сопоставлены с конфигурациями, прогнозируемыми на основании схемы 6. Как видно, имеется полное совпадение [28, 29].

4. Гомогенное каталитическое гидросилилирование на хиральных комплексах металлов

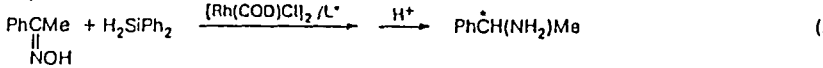
Родственная гидрированию реакция гидросилилирования исследована нами [30—38] для различных субстратов:



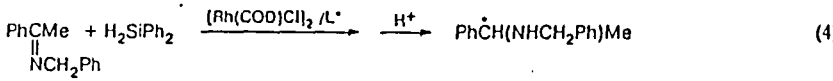
(1)



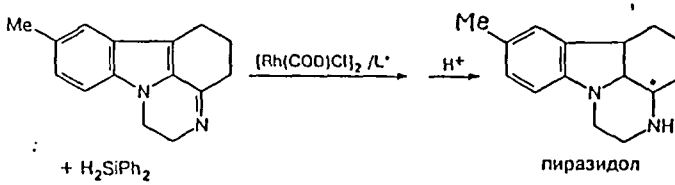
(2)



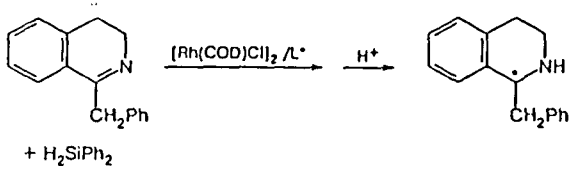
(3)



(4)

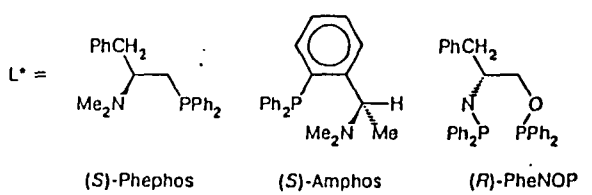


(5)



(6)

в присутствии хиральных «*in situ*» комплексов родия с лигандами



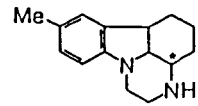
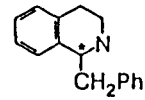
(*S*)-Phephos (*S*)-Amphos (*R*)-PheNOP

образующими 5-, 6- и 7-членные хелатные циклы, лишенные элементов симметрии (кроме C_1).

Экспериментальные результаты приведены в табл. 6. Как видно из таблицы, комплексы с лигандами Phephos и Amphos по влиянию реакционных условий на энантиоселективность существенно отличаются друг от друга. Это связано, по-видимому, с нестабильностью связи Rh—N в комплексе Rh-Phephos при низких температурах (по данным ЯМР [30—33]), что делает лиганд Phephos монодентантным и снижает шансы комплекса в достижении высокой энантиоселективности. Комплекс Rh-Amphos при высоких температурах становится конформационно нестабильным (по данным ЯМР [30—33]) поэтому

его энантиоселективность, наоборот, должна повышаться при низких температурах, что соответствует эксперименту.

Таблица 6. Асимметрическое гидросилилирование дифенилсиланом на хиральных «*in situ*» комплексах $[Rh(COD)Cl]_2/L^*$

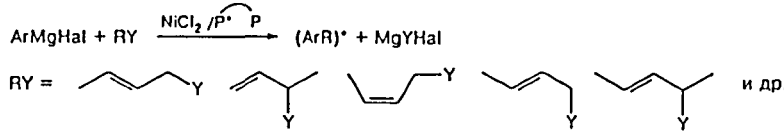
Реакция	Лиганд L*	Условия проведения реакции			Продукт	Выход (%)	*P* (%)
		T /°C	[Субстрат] [Rh]	[L*] [Rh]			
(1)	(*S*)-Phephos	+20	300	1	PhCH(OH)Me [a]	81	10(*S*)
	(*S*)-Phephos	−20	300	1		96	2(*S*)
	(*S*)-Phephos	+60	1200	3		84	33(*S*)
	(*S*)-Phephos	+80	20000	2		11	55(*S*)
(1)	(*S*)-Amphos	+70	4000	2	PhCH(OH)Me	26	3(*S*)
	(*S*)-Amphos	+20	300	1		78	33(*S*)
(1)	(*R*)-PheNOP [b]	+20	600	1	PhCH(OH)Me		3(*R*)
(1)	(*R*,*R*)-Bn-PyrOP	+50	300	1	PhCH(OH)Me		6(*S*)
(2)	(*S*)-Phephos	−10	400	2	$MeCH(OH)CH_2COOEt$		15(*S*)
(3)	(*S*)-Phephos	+20	50	2	$PhCH(NH_2)Me$		4(*S*)
							
(5)	(*S*)-Phephos	+20	200	1.14	пиразидол	75	57
	(*S*)-Phephos	+20	200	2		71	52
	(*S*)-Phephos	+20	400	2		69	73
							
(6)	(*S*)-Phephos	+20	200	1.36		98	5

[a] Приведенные четыре экспериментальных варианта для этой реакции являются ключевыми. Оценка одновременного влияния трех параметров (*T*/°C, [субстрат]/[Rh] и [L*]/[Rh]) на основании результатов двадцати основных и четырех уточняющих опытов по величинам химического и оптического выхода проводилась с помощью методов регрессионного анализа. Расчеты выполнены Ю. Д. Корешковым в совместной с нами работе [32]. [b] В комплексе $[Rh(L)(COD)]ClO_4$.

Оптический выход лекарственного препарата (антидепрессанта) *пиразидола* при гидросилилировании соответствующего циклического основания Шиффа может быть существенно большим, чем 73%, так как оптимизация производилась всего по трем опытам.

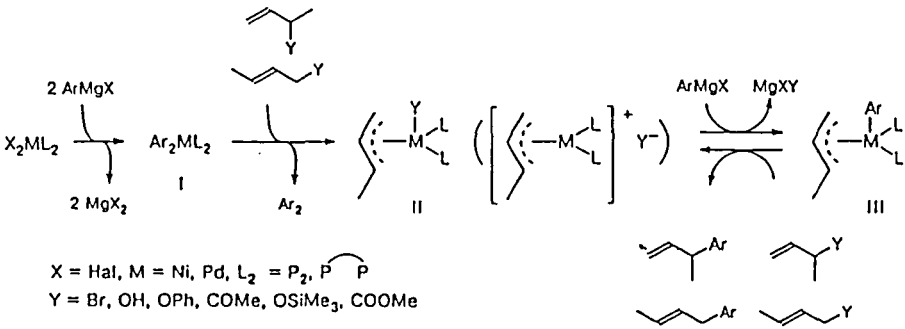
5. Гомогенная реакция кросс-сочетания на хиральных комплексах металлов

Для изучения асимметрической индукции в реакции кросс-сочетания арилмагнийгалоидов и функционализированных олефинов:

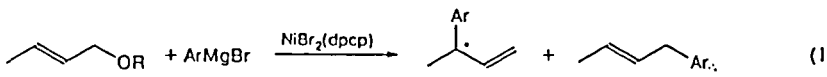


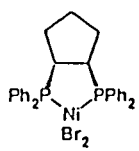
проходящей по механизму, предложенному Кумадой (схема 7):

Схема 7



нами [39] исследована реакция арилмагнийбромидов и производных кротилового спирта с последовательно возрастающими по молекулярному объему размерами «уходящей группы» (Y = OR), катализируемая хиральными комплексами никеля:





(−)-$NiBr_2$ ((*R*,*R*)-dpcp),
)-конформация хелатного цикла
по данным РСА

R = H, Ph, COOEt, $SiMe_3$

Возможными стадиями реакции, ответственными за асимметрическую индукцию, могут быть I → II, II → III, III → продукты (схема 7). Чтобы идентифицировать промежуточные комплексы I, II и III мы изучили спектры КД реакционной смеси (рис. 10).

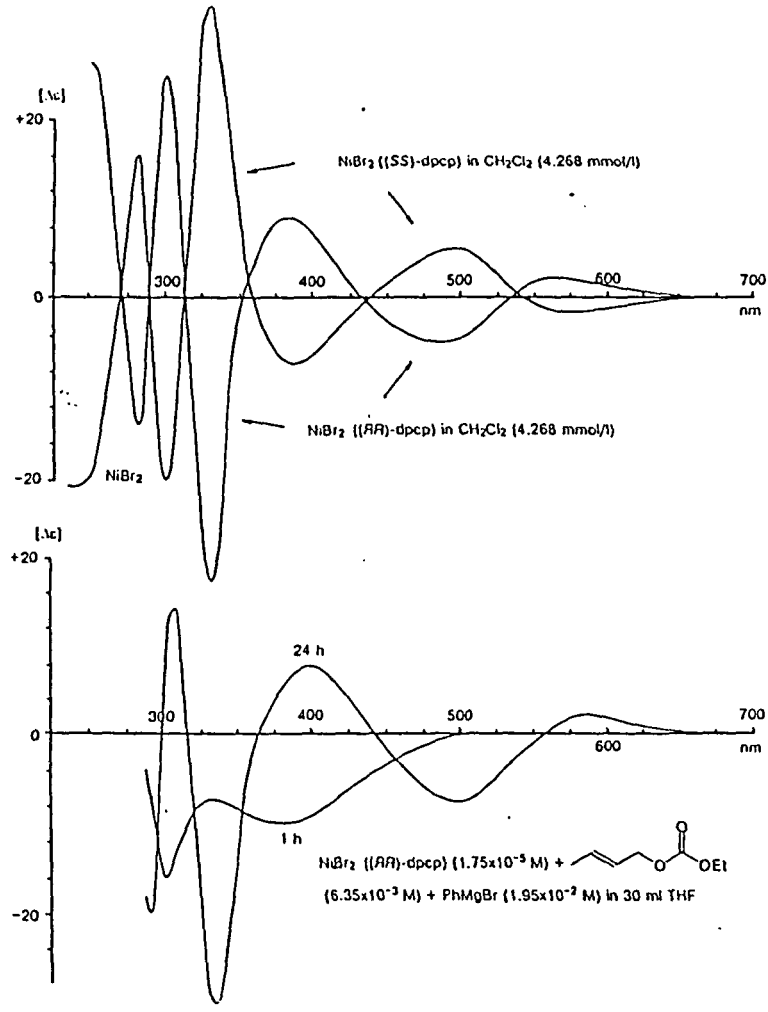
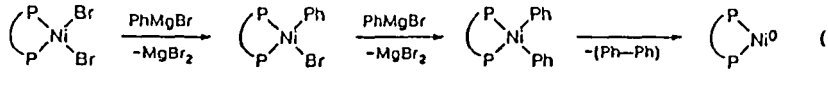


Рис. 10. Спектры КД комплексов и реакционной смеси.

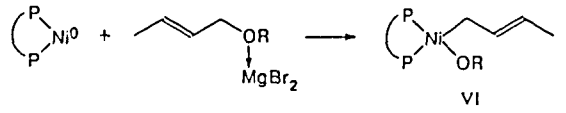
Полагают, что реакция кросс-сочетания начинается с реакции:



(2)

При концентрации реактива Гриньяра, недостаточной для полного протекания реакции (рис. 10, нижние кривые КД) сначала по реакции (2), видимо, накапливается интермедиат V (кривая, 1 ч реакции), так как полностью

пропадают максимумы КД в d—d области комплекса Ni^{+2}. По мере исчерпания PhMgBr, избыток субстрата, активированный $MgBr_2$,



(3)

VI

может окислить Ni^0 в Ni^{+2}, и, в конечном итоге, в растворе может остаться избыток исходного комплекса, продукты реакции и непрореагировавший субстрат. Из этой смеси наблюдаться на кривых КД будет только исходный комплекс. Действительно, на рис. 10 (нижняя кривая, 24 ч реакции) результирующая кривая КД полностью повторяет спектр исходного комплекса.

Изучение спектров КД реакционной смеси при различных «уходящих группах», OR, кротилового фрагмента, в большом интервале концентраций показало их подобие. Это может быть в том случае, когда интермедиаты II и VI в которых представлены эти группы, находятся в очень незначительной концентрации (видимо, по причине своей высокой реакционной способности).

Мы попытались идентифицировать интермедиаты I, III, IV и V в реакционной смеси с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P (рис. 11). Смесь комплекса $NiBr_2$ ((*R*,*R*)-dpcp) (δ = 35 в исходном состоянии) и избытка PhMgBr показывает один основной ^{31}P резонанс около δ = 30 и один слабый максимум вблизи 27 ppm после 1 ч реакции при комнатной температуре (рис. 11, *a*). Из уравнения реакции (2) можно представить, что только интермедиаты IV, Ni(Ph)Br(dpcp) и I, $NiPh_2$(dpcp), появляются вначале реакции. После реакции $NiBr_2$(dpcp) с PhMgBr в течение 24 ч возникают новые резонансы вблизи δ = 45 и δ = 35 ppm ($NiBr_2$(dpcp)). Первый из них появляется также в реакционных смесях с другими кротилами (рис. 11, *b*, *c*, *e*, *g*, *h*, *j*) и второй возникает только в смеси кротилового спирта (рис. 11, *g*). Резонанс около δ = 45 появляется также в реакционных смесях с EtMgCl, 2-NpMgBr и 1-NpMgBr. Интенсивность сигнала при δ = 30 ((dpcp)NiBr(Ph)) убывает и сигнала при δ = 45 возрастает с увеличением времени реакции в смесях $NiBr_2$((*S*,*S*)-dpcp), $CH_3CH{=}CHCH_2OPh$ и PhMgBr в интервале 1—3 ч при комнатной температуре, а также в реакционных смесях $NiBr_2$((*S*,*S*)-dpcp), $CH_3CH{=}CHCH_2OSiMe_3$ и 2-NpMgBr; $NiBr_2$((*S*,*S*)-dpcp), $CH_3CH{=}CHCH_2OPh$ и 2-NpMgBr в интервале 1—10 мин при 67 °C (в этих случаях ^{31}P ЯМР спектры были измерены через ~30 мин, при комнатной температуре). Поэтому мы полагаем, что резонанс при δ = 45 ppm может принадлежать Ni^0(dpcp), а ^{31}P резонансы при 35, 30 и 27 ppm могут быть приписаны $NiBr_2$(dpcp), Ni(Ph)Br(dpcp) и $NiPh_2$(dpcp) интермедиатам, соответственно.

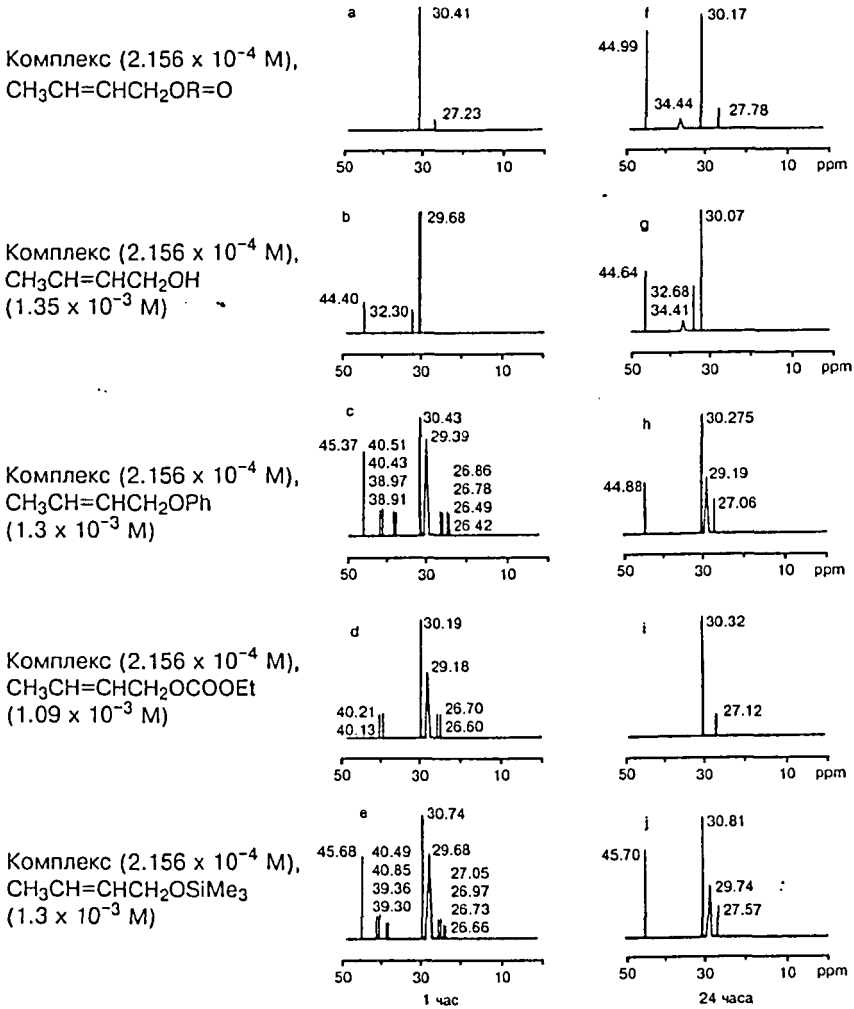
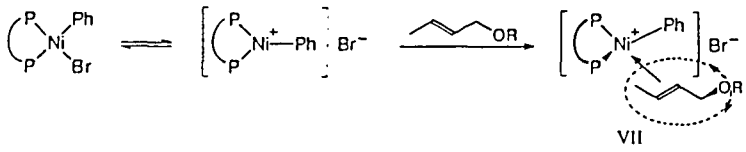


Рис. 11. Спектры ЯМР ^{31}P реакционных смесей $NiBr_2((R,R)$-dpcp), $CH_3CH{=}CHCH_2OR$ и PhMgBr (3.25 ммоля) в THF (5 мл) при комнатной температуре.

Все упомянутые комплексы с точки зрения атомов фосфора симметричны (P_2Ni, P_2NiR_2, P_2NRR'), поэтому их ^{31}P резонансы являются синглетами. Сигнал вблизи $\delta = 29$, который возникает в реакционной смеси комплекса, кротилов и PhMgBr (рис. 11*c*, *d*, *e*, *h*, *j*) должен также принадлежать симметричному интермедиату. Этот пик появляется только в полной реакционной смеси, поэтому этот интермедиат должен включать кротиловый фрагмент. Этот пик широкий, следовательно, интермедиат конформационно

нестабильный. Наконец, этот интермедиат может быть близок к (dpcp)NiBr(Ph), так как различие в химическом сдвиге ^{31}P составляет только 1 ppm. Интермедиат VII, появляющийся в результате реакции (4):



(4)

VII

мог бы удовлетворять вышеупомянутым условиям.

Таким образом, ни спектроскопия ЯМР ^{31}P, ни круговой дихроизм не обнаруживают в реакционных смесях π-аллил(OR)Ni(dpdp) интермедиата (интермедиат II, схема 7). Следовательно, этот интермедиат настолько быстро реагирует, что присутствует в очень незначительной концентрации. В целом, наш анализ подтвердил механизм (схема 7), предложенный ранее Кумадой.

На рис. 12 показано, что энантиомерный избыток продукта реакции ($CH_3CH{=}CHCH_2OR$, $NiBr_2$(dpcp) и PhMgBr) не зависимо от температуры возрастает с увеличением молекулярного объема «уходящей группы» (OR).

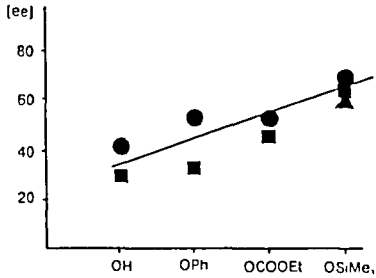
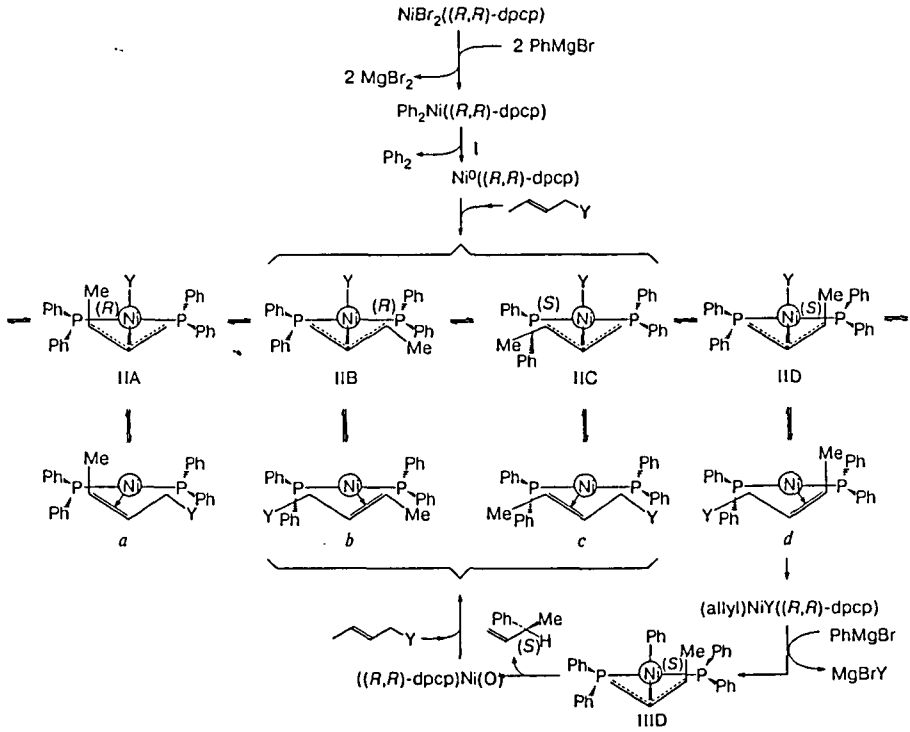


Рис. 12. Зависимость *ee* от молекулярного объема «уходящей группы», OR, $CH_3CH{=}CHCH_2OR$, R = H, (1); Ph, (2); COOEt, (3); $SiMe_3$ (4). (■) (1), (2), (3), (4): 84.8, 50.7, 50, 50 ммоль,соответственно, PhMgBr: 189.6, 60.7, 160, 110 ммоль, соответственно, $NiBr_2$((*S,S*)-dpdp)·CH_2Cl_2; 0.364, 0.512, 0.283, 0.323 ммоль, соответственно; в THF: 150, 150, 175, 150 мл,соответственно. При 67 °C. (●) (1), (2), (3), (4): 60, 50, 33.8, 30.3 ммоль,соответственно; PhMgBr: 140, 100, 120, 60.6 ммоль, соответственно, $NiBr_2$((*R,R*)-dpcp)·CH_2Cl_2: 0.303, 0.296, 0.175, 0.269 соответственно; в THF: 115, 85, 150, 100 мл,соответственно. При $T_{комн}$ (черный треугольник) (3), (4): 50, 50 ммоль,соответственно; PhMgBr: 160, 110 ммоль, соответственно; $NiBr_2$(*S,S*)-dpcp)·CH_2Cl_2: 0.876, 0.876,соответственно; в THF: 103, 72 мл,соответственно,при −20 °C.

Тот же самый вывод можно сделать из анализа экспериментальных данных, известных из литературы (см. [39]).

На основе анализа полученных нами экспериментальных данных предлагается более детальный механизм реакции и в том числе механизм асимметрической индукции в реакции кросс-сочетания кротилов с фенилмагнийбромидом в присутствии комплекса $NiBr_2$-((*R*,*R*)-dpcp), как катализатора (схема 8). *Строение ключевого интермедиата* II (A—D) основано на данных РСА π-металлил[бис-1,2-(дифенилфосфино)этан]никель бромида. Этот интермедиат показан в проекции со стороны координированного кротила.

Схема 8



Хиральное расположение фосфиновых фенильных групп координированного лиганда представлено в схеме на основе РСА комплекса $NiBr_2$((*R*,*R*)-dpcp); *циклопентановое кольцо dpcp опущено. Кротиловые лиганды в* II (A—D) имеют стереогенный атом углерода, конфигурация которого описывается (*R*) и (*S*) символами. Этот тип π-координированного кротила может подвергаться, как (*R*)—(*S*) инверсии π-аллильной хиральности, так и *syn—anti* преобразованию через π—δ—π механизм. Поэтому мы предполагаем, что на основе вышеупомянутых механизмов устанавливается равновесие всех возможных форм

II (A—D). В свою очередь, каждый из интермедиатов II (A—D) может находиться в равновесии с интермедиатами *a—d* (аналогичных по строению идентифицированному ^{31}P ЯМР интермедиату VII). Участие таких частиц в механизме реакции имеет косвенное свидетельство: чем бóльший молекулярный объем имеет «уходящая группа», Y, тем бóльшая предпочтительность интермедиата *d* (из-за заслоненной конформации интермедиатов *a*, *b* и *c*) и находящегося с ним в равновесии интермедиата IID, через который реакция приводит к (*S*)-энантиомеру продукта, наблюдаемого экспериментально. Таким образом, асимметрическая индукция по этому механизму происходит на стадии взаимопревращения асимметрических частиц II (A—D) ⟷ *a—d*.

C_2-Хиральный каталитический комплекс $NiBr_2$(dpcp) обладал в исследованной реакции кросс-сочетания максимальной энантиоселективностью 70%. Мы [33, 36, 40, 41] изучили также в аналогичных реакциях кросс-сочетания хиральный каталитический комплекс $NiCl_2$/(*S*)-Phephos, лишенный элементов симметрии (кроме C_1). Результаты приведены в табл. 7.

Таблица 7. Асимметрическая реакция кросс-сочетания на $NiCl_2$/(*S*)-Phephos комплексе, как катализаторе (T = 20 °C)

Реагенты		Продукты	
Реактив Гриньяра	Олефин	RCH(Me)—CH=CH$_2$ *P* (%) (конф.)	RCH(Me)—COOH *P* (%) (конф.)
PhMgBr [a]	$CH_3CH{=}CHCH_2OH$	51 (*S*)[b]	—
PhMgBr	$CH_3CH{=}CHCH_2OH$	53 (*S*)[b]	—
PhMgBr	$CH_3CH{=}CHCH_2OH$	—	54 (*R*)[c]
p-MeC_6H_4MgBr	$CH_3CH{=}CHCH_2OH$	29 (*S*)[d]	—
p-$Me_2CHCH_2C_6H_4CH(Me)MgBr$	$CH_2{=}CHBr$	—	72 (*R*)[e]
p-$Me_2CHCH_2C_6H_4CH(Me)ZnBr$	$CH_2{=}CHBr$	—	83 (*R*)[e]

[a] T = +20 °C. [b] (*R*)-3-фенил-1-бутен, $[\alpha]_D^{22} = -5.91$ (чист.). [c] (*S*)-2-фенилпропионовая кислота, $[\alpha]_D^{20} = +81.1$ (*c* 3.108, спирт). [d] (*R*)-3-(4-метилфенил)-1-бутен, $[\alpha]_D^{22} = -8.15$ (чист.). [e] (*S*)-2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота, $[\alpha]_D^{25} = +60$ (спирт).

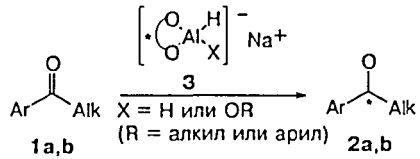
Как видно из табл. 7, при переходе к реакции 1-(4-изобутилфенил)этилцинкбромида с винилбромидом энантиоселективность комплекса $NiCl_2$/(*S*)-Phephos существенно увеличивается. Окисление продуктов кросс-сочетания в кислоту протекает без потери оптической чистоты (замена конфигурационного индекса (*S*) на (*R*) при переходе от олефина к кислоте происходит из-за изменения порядка старшинства заместителей). Таким образом, в последней реакции получен известный противоревматический препарат «Ибупрофен» с оптической чистотой 83% физиологически активного энантиомера (*R*).

6. Восстановление карбонильных соединений хиральными гидридами

В реакции асимметрического восстановления кетонов хиральными гидридами нами [42] исследованы малоизученные хиральные гидриды на основе $NaAlH_4$ и оптически активных диолов, образующих C_2-симметричные хиральные и асимметричные гидриды (схема 9, диолы *4—8*, *11—14* и *9*, *10*, соответственно). Как следовало ожидать, наибольшую энантиоселективность показали гидриды на основе лигандов BINOL и TADDOL (IPTOL и CYTOL), создающих наиболее объемное хиральное окружение дентантных групп. Природа катиона (Na и Li) в гидриде с хиральным и ахиральным (MeOH) лигандами не влияет на стереохимию восстановления и лишь незначительно отражается на энантиоселективности (гидриды на основе $LiAlH_4$ менее энантиоселективны). Однако, при переходе к дигидридным (X = H) комплексам BINOL природа катиона сказывается более резко: дигидриды на основе $LiAlH_4$ совершенно утрачивают энантиоселективные свойства, тогда как комплексы на основе $NaAlH_4$ обладают незначительной энантоиселективностью (*ee* = 31—38%). В случае TADDOL — дигидридных комплексов различия проявляются лишь в величине наблюдаемой энантиоселективности, меньшей для дигидрида на основе $LiAlH_4$.

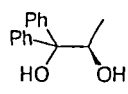
Введение ахирального лиганда, столь необходимое для увеличения энантиоселективности системы BINOL—$LiAlH_4$, практически не отражается на стереохимии реакции с TADDOL—$NaAlH_4$ (табл. 8, №№ *1* и *2*, *3*; *4* и *6*; *9* и *10*; *13* и *14*, *15*; *16* и *17*). Замена субстрата ацетофенона на пропиофенон не влияет на энантиоселективность реакции восстановления дигидридом (табл. 8, №№ *4* и *5*; *11* и *12*; *18* и *19*). Гидрид с лигандом *12* (аналог TADDOL без фенильных заместителей) теряет энантиоселективные свойства (табл. 8, ср. № *3* и *20*).

Схема 9

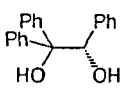


Ar = Ph, Alk = Me (**a**)
Ar = Ph, Alk = Et (**b**)

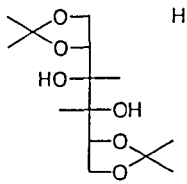
= бидентатный лиганд, образованный ди-олом **4**—**14**



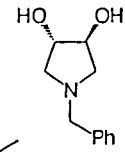
4



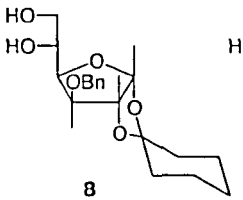
5



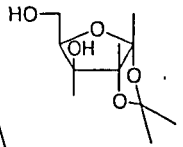
6



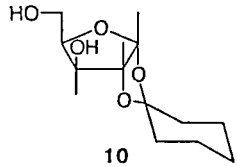
7



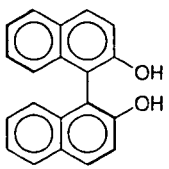
8



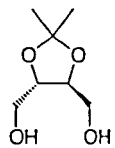
9



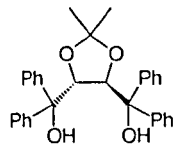
10



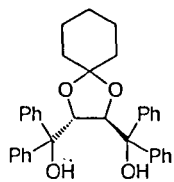
11 ((*S*)-BINOL)



12



13 ((*R*,*R*)-(−)-IPTOL)



TADDOL:

14 ((*R*,*R*)-(−)-CYTOL)

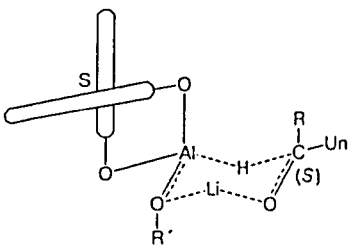
Таблица 8. Асимметрическое восстановление кетонов **1** TADDOL-содержащими реагентами **3**

Порядковый №	TADDOL	Конфигурация лиганда	X	Кетон	Условия реакции		Конверсия кетона **1** во *втор*-алканол **2**, %	Продукт	*ee* (%)
					Растворитель	*T* (°C)/время, ч			
1	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	H	**1a**	ТГФ	0/20	100	**2a**	68 (*S*)
2	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	MeO	**1a**	ТГФ	0/20	97	**2a**	65 (*S*)
3	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	EtO	**1a**	ТГФ	0/20	98	**2a**	60 (*S*)
4	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	H	**1a**	ТГФ	−20/20	100	**2a**	76 (*S*)
5	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	H	**1b**	ТГФ	−20/20	97	**2b**	82 (*S*)
6	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	MeO	**1a**	ТГФ	−20/20	78	**2a**	59 (*S*)
7	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	Bu^{t}O	**1a**	ТГФ	−20/20	48	**2a**	52 (*S*)
8	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	RO [b]	**1a**	ТГФ	−20/20	48	**2a**	61 (*S*)
9	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	H	**1a**	Диглим	−20/20	100	**2a**	77 (*S*)
10	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	RO [b]	**1a**	Диглим	−20/20	78	**2a**	76 (*S*)
11	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	H	**1a**	ТГФ	−70/24	95	**2a**	82 (*S*)
12	**13** (IPTOL)	(*R*,*R*)	H	**1b**	ТГФ	−70/24	100	**2b**	87 (*S*)
13	**13** (IPTOL)	(*S*,*S*)	H	**1a**	Диглим	0/5	91	**2a**	68 (*R*)
14	**13** (IPTOL)	(*S*,*S*)	Pr^{i}O	**1a**	Диглим	0/5	82	**2a**	72 (*R*)
15	**13** (IPTOL)	(*S*,*S*)	PhO	**1a**	Диглим	0/5	92	**2a**	65 (*R*)
16	**14** (CYTOL)	(*S*,*S*)	H	**1a**	Диглим	−20/20	100	**2a**	80 (*R*)
17	**14** (CYTOL)	(*S*,*S*)	RO [b]	**1a**	Диглим	−20/20	76	**2a**	75 (*R*)
18	**14** (CYTOL)	(*S*,*S*)	H	**1a**	ТГФ	−70/24	100	**2a**	85 (*R*)
19	**14** (CYTOL)	(*S*,*S*)	H	**1b**	ТГФ	−70/24	100	**2b**	77 (*R*)
20	**12**	(*S*,*S*)	OEt	**1a**	ТГФ	−20/24	99	**2a**	8 (*R*)

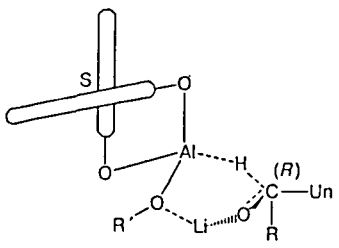
[a] Молярное отношение Al : TADDOL : XH : **1** = 1 : 1 : 1(0) : 0.33. [b] RO = $MeOCH_2CH_2O$.

При рассмотрении стереохимии промежуточного состояния восстановления ацетофенона литийалюмогидридными комплексами на основе BINOL и ахирального спирта Нойори постулировал предпочтительность кресло-подобной структуры. Между тем, промежуточное состояние в конформации ванны может оказаться также вероятным. В этой конфигурации атомы алюминия и кислорода карбонильной группы несколько более сближены в пространстве, чем в конформации кресло (схема 10).

Схема 10



1



2

Это может уменьшить энергию активации реакции, промежуточным продуктом которой является алкоголят алюминия. Другим фактором, способствующим стабилизации конформации ванна (*2*), может служить более выгодное для хелатных циклов (согласно постулату Кори—Бейлара) экваториальное расположение алкоксильного радикала.

Рассмотрение на молекулярных моделях Дрейдинга возможных конформаций промежуточного состояния реакции восстановления ацетофенона дигидридом $Na(BINOL)AlH_2$ показало, что наименьшим пространственным затруднениям отвечает конформация ванны со сближенными в пространстве H и Na атомами (рис. 13, *A*), приводящая к экспериментально наблюдаемой конфигурации продукта. Конформация ванны со сближенными в пространстве O и Al атомами (рис. 13, *B*) является также возможной.

Присутствие этой конформации промежуточного состояния, приводящей к другому энантиомеру продукта, можно объяснить невысокую энантиоселективность (*ee* = 31—38%), наблюдаемую экспериментально для этого гидрида. При восстановлении ацетофенона дигидридом $Li(BINOL)AlH_2$, по-видимому, возможна структура *C* (рис. 13), где ион Li, как более сильная кислота Льюиса, образует более прочную связь с кислородным атомом карбонила. Такое промежуточное состояние объясняет отсутствие энантиоселективности в этой реакции как следствие «незакрепленности» карбонила в этом интермедиате.

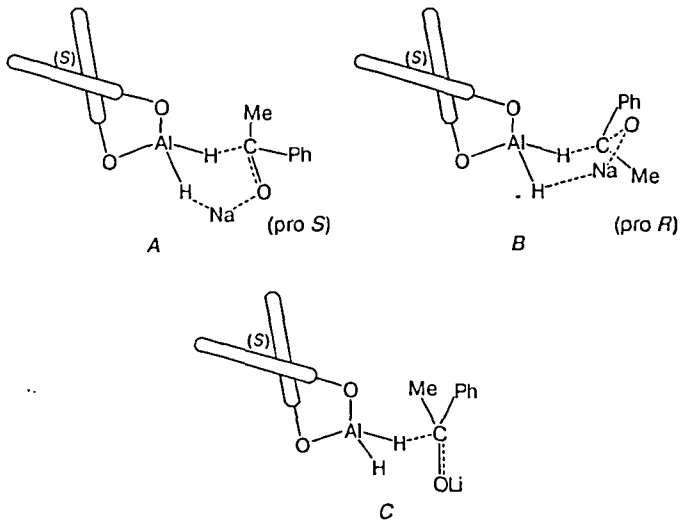


Рис. 13. Возможные конформации промежуточных комплексов Na(BINOL)AlH_2 и Li (BINOL)AlH_2.

Строение дигидрида Na(TADDOL)AlH_2 (рис. 14, *A*) можно представить схематично на основании данных РСА $(TADDOL)_2Ti$ комплекса (рис. 14, *B*, проекция со стороны атома Al). Как видно из проекции, C_2-симметричный комплекс TADDOL—AlH_2 способен осуществить дискриминацию при координации прохирального кетона по гидридным атомам в промежуточном состоянии, так как обладает выраженной C_2-хиральностью окружения атома алюминия. Ожидаемая конфигурация продукта при конформации ванны промежуточного состояния (для построения полного промежуточного состояния совместить в пространстве по атому Al структуры *B* и *C*, рис. 14) совпадает с полученной экспериментально. Как видно из приведенных на рис. 13 и 14 проекций, исходные C_2-симметричные хиральные дигидридные соединения в промежуточном состоянии, в котором осуществляется асимметрическая индукция, утрачивают свою C_2-симметрию. Поэтому в гидридном восстановлении, также как и в катализе, видимо, действует закономерность, согласно которой интермедиат, формирующий асимметрический атом углерода в продукте (ответственный за асимметрическую индукцию) должен быть асимметричным.

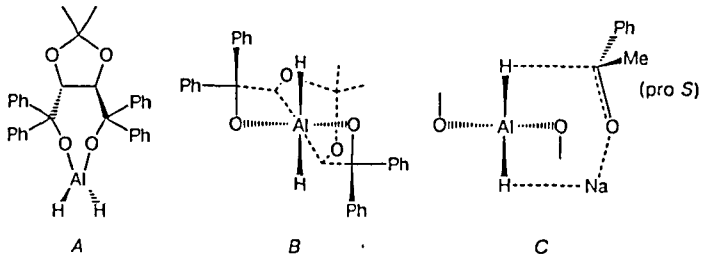
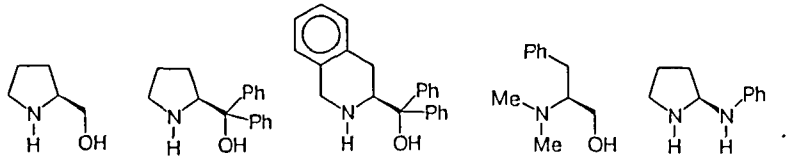


Рис. 14. Фрагмент ((*R,R*)-IPTOL)AlH_2 (*A*), его вид со стороны атома Al вдоль оси C_2 (*B*) и промежуточный комплекс PhCOMe—Na((*R,R*)-IPTOL)AlH_2 (совместить по атому Al структуры *B* и *C*).

1,3-Диолы *9* и *10*, не имеющие объемного хирального окружения дентатных групп, почти утрачивают энантиоселективные свойства дигидрида на их основе. Ситуацию не изменяет присутствие ахирального лиганда.

Изучение ИК-спектров важнейших гидридов показало, что упомянутые моногидридные и дигидридные реагенты не диспропорционируют в растворе.

Из бидентатных хиральных лигандов, образующих изначально асимметричные гидридные комплексы на основе $NaAlH_4$ (кроме диолов **4**, **5**, **8—10**, образующих гидриды невысокой энантиоселективности) мы [43] изучили также хиральные 1,2-аминоспирты с асимметрическим атомом углерода при аминогруппе одной и той же абсолютной конфигурации:

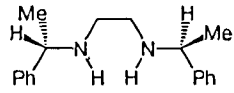


Как видно из табл. 9, конфигурация продукта восстановления ацетофенона гидридами на основе этих лигандов определяется конфигурацией асимметрического атома углерода в лиганде, даже, если заменить спиртовую группу в аминоспирте на аминогруппу.

Таблица 9. Восстановление ацетофенона гидридами на основе $NaAlH_4$ и бидентатных асимметричных лигандов, содержащих аминогруппу

Лиганд	(*S*)-PM	(*S*)-DPP	(*S*)-DTM	(*S*)-DMPP	(*S*)-AMP
Конверсия (%)	36	85—95	85—95	36	14
ee (%) (конфигурация) продукта	38 (*R*)	75—95 (*R*)	55—65 (*R*)	19 (*R*)	23 (*R*)

Энантиоселективность существенно возрастает при введении объемных заместителей (ср. PM и DPP) в атом углерода при одной из дентатных групп. Это соответствует сделанному нами ранее выводу о необходимости объемного хирального окружения дентатных групп для увеличения энантиоселективности. Действительно, хиральный диамин,

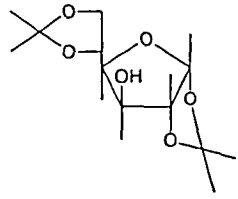


в котором асимметрический атом углерода вынесен за пределы хелатного кольца, образуемого этим лигандом, и не создает вследствие свободного вращения вокруг C*—N связи фиксированного хирального окружения дентатных групп, не эффективен в гидридном восстановлении (табл. 10).

Таблица 10. Восстановление ацетофенона хиральными гидридами на основе *N,N'*-бис((*S*)-α-метилбензил)этилендиамина [44, 45, 9]

Гидрид	Лиганды гидрида		*T*/°C	*P* (%) (конфигурация)
	хиральный	ахиральный		
$LiAlH_4$	*N,N'*-бис((*S*)-α-метилбензил)этилендиамин	—	−78	12 (*S*)
—"—	—"—	Bu^{t}OH	−78	10 (*S*)
$NaBH_4$	—"—	—	20	8 (*R*)

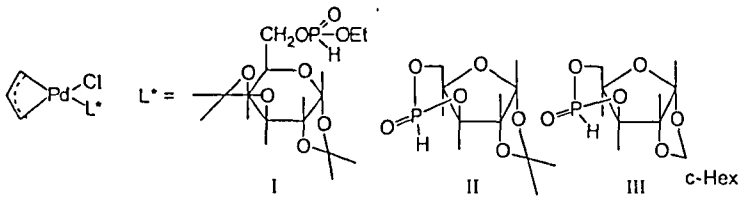
С другой стороны, монодентантные лиганды, которые также могут свободно вращаться, но в которых создано объемное хиральное окружение дентантной группы, например, 1,2; 5,6-ди-*O*-изопропилиден-α-D-глюкофураноза



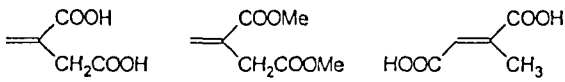
могут образовывать достаточно энантиоселективные гидриды. Как показано нами [44, 45, 9] этот замещенный моносахарид, бензойная кислота (ахиральный лиганд) и натрийборгидрид (2 : 1.2 : 1 мольн.) образуют хиральный гидрид, восстанавливающий ацетофенон с оптическим выходом 80%.

7. Каталитическое гидрирование на хиральных комплексах металлов, активированных гидридами и другими восстановителями

Мы [46- 49] в совместной работе с проф. Нифантьевым и сотр. исследовали гидрирование олефинов на палладиевых комплексах фосфитов и циклофосфитов сахаров:



Экспериментальные данные по гидрированию субстратов 1 3



1 2 3

в присутствии Et_3N на комплексах I- III приведены в табл. 11.

Таблица 11. Асимметрическое гидрирование на палладиевых комплексах, полученных восстановлением предшественников боргидридом натрия (в прис. Et_3N)

№	Комплекс	Субстрат	Продукт Опт. вых. (конфиг.)
1	I	1*	15.4 (*R*)
2	I	3*	10.5 (*R*)
3	I	2	23 (*R*)
4	I	2*	23 (*R*)
5	II	1	27 (*S*)
6	II	3	9.6 (*S*)
7	III	1	10 (*S*)

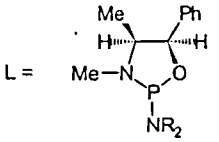
EtOH, 20 °C, p_{H_2} = 1 атм.

* $PhCH(Me)NH_2$ вместо Et_3N.

Как видно из табл. 11, оптические выходы продукта гидрирования итаконовой (1) и цитраконовой (3) кислот (продукт - 2-метилянтарная кислота) в одинаковых условиях для одного и того же комплекса (№ 1 и 2 для комплекса I, № 5 и 6 для комплекса II) различаются. Поэтому, согласно представлениям Оджимы, можно предполагать, что асимметрическая индукция в этой реакции происходит на стадии координации субстрата. Как и следовало

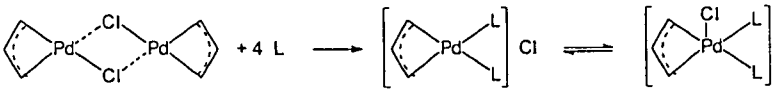
ожидать для монодентантных лигандов, комплексы палладия на их основе проявляют невысокую энантиоселективность. Промежуточный комплекс, осуществляющий хиральное распознование, является асимметричным.

Другие монодентантные фосфорсодержащие хиральные лиганды:



1a (R = Me), 1b (R = Et)

использованы нами [49] в комплексах, получаемых по реакции:



Ia (R = Me), Ib (R = Et)

После восстановления натрийборгидридом комплекс был применен в качестве катализатора (EtOH, 30 °C, p_{H_2} = 1 атм) в каталитической реакции гидрирования метилового эфира α-ацетаминокоричной кислоты. Как и для предыдущих комплексов с монодентантными лигандами, реакция гидрирования на комплексе Ia,b проходила с невысоким оптическим выходом (p = 16.4 (*R*)).

Хиральные комплексы Rh^{III}, восстановленные боргидридом натрия, также могут служить катализаторами асимметрического гидрирования олефинов. Мы [50] использовали в гидрировании α-ацетаминокоричной кислоты систему на основе одного из простейших хиральных лигандов, $(py)_3RhCl_3$ -$NaBH_4$ -(*S*)-*N*-α-фенилэтилформамид, предложенную ранее для асимметрического гидрирования β-метилкоричной кислоты. Неожиданно было обнаружено, что в новой реакции упомянутый "*in situ*" комплекс обладает почти рекордной для комплексов с монодентантными лигандами энантиоселективностью (p = 72 -76(*R*), конверсия 70%, условия реакции: моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, 20 °C, p_{H_2} = 1 атм).

Другой системой хиральный металлокомплекс - восстановитель, активной в асимметрическом гидрировании олефинов является система типа катализаторов Циглера- Натта: Co(acac)$_2$-(+)-PPh_2(неоментил)-$AlEt_3$ и Co(acac)$_2$-(-)-PPh_2(*O*-ментил)-$AlEt_3$, заявленная проф. Шмидтом и сотр. совместно с нами [51, 52]. Оптические выходы гидрирования олефинов на этой каталитической системе (p_{H_2} = 60 атм) невысоки. Более энантиоселективна система $CoCl_2$ -(+)-PPh_2(неоментил) -$NaBH_4$ [53]. Энантиоселективность этого катализатора в гидрировании (p_{H_2} = 20- 40 атм) метилового эфира α-ацетаминокоричной кислоты достигает 60% (*S*).

8. Асимметрическая индукция в жидкокристаллической хиральной матрице

Асимметрическая индукция в реакциях в жидкокристаллической хиральной матрице изучалась нами [54—56] на примере реакции гидрирования α-ацетаминокоричной кислоты (АКК) в присутствии ахирального катализатора Уилкинсона, $RhCl(PPh_3)_3$ в смеси холестерилтридеканоат (ХТВ)—*n*-$BuOH—C_6H_6$. В этом растворе ХТД сохраняет при температуре мезофазы спиральную структуру, так как в спектрах кругового дихроизма растворов ХТД, АКК и комплекса родия в полосе поглощения этих соединений наблюдался индуцированный круговой дихроизм (ИКД). Из рис. 15 и 16 видно, что в спектрах как субстрата,так и катализатора максимуму на электронных спектрах поглощения отвечает максимум на спектрах КД, свидетельствуя о том, что наблюдаемый эффект действительно является ИКД.

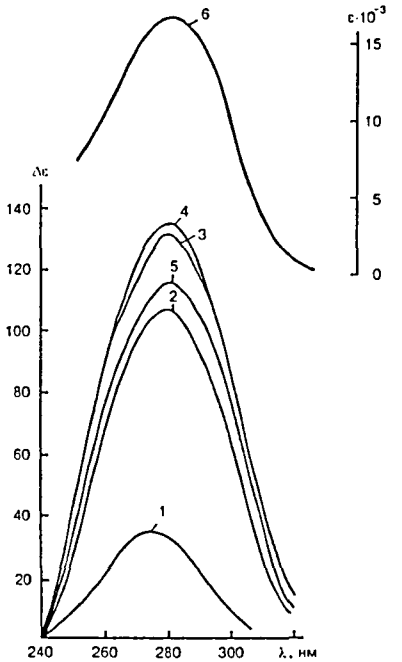


Рис. 15

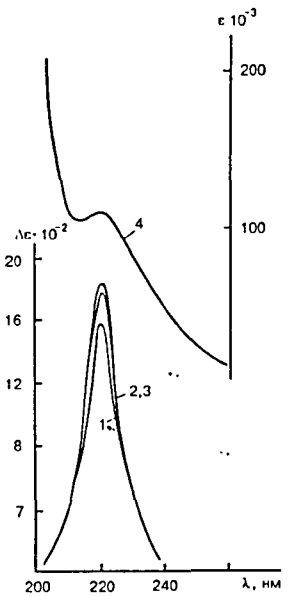


Рис. 16

Рис. 15. Спектры индуцированного кругового дихроизма (*1—5*) и УФ-спектр (*6*) *N*-ацетиламинокоричной кислоты (0.01 г) в растворе Bu^nOH (1 мл), содержащем холестерилтридеканоат (0.332 г), при 54 °С, слой 20 мк: *1* — 15 мин; *2* — 30; *3* — 60; *4* — 90; *5* — 120 мин.

Рис. 16. Спектры индуцированного кругового дихроизма (*1—3*) и УФ-спектр (*4*) $RhCl(PPh_3)_3$ (0.004 г) в растворе Bu^nOH (1 мл), содержащем холестерилстеарат (0.332 г) при 67 °С (холестерилстеарат и холестерилтридеканоат в их мезофазе образуют спирали одного знака и с близким шагом).

Появление ИКД служит доказательством сохранения спиральной структуры ХТД в растворе и спиральной упорядоченности молекул-хромофоров. Рост максимума ИКД во времени в растворах, как субстрата, так и катализатора с достижением постоянных значений приблизительно через 1 ч свидетельствует о постепенном формировании спиральной упорядоченности. Сравнение рис. 15 и 16 показывает, что величина ИКД молекулы комплекса родия на порядок превосходит величину ИКД для субстрата и имеет тот же знак. Это свидетельствует о лучшем восприятии комплексом, как гораздо более объемном соединении, спиральной структуры жидкокристаллической матрицы.

Каталитическая реакция с участием двух спирально упорядоченных компонентов, возможно, способствует дискриминации межу re- и si-сторонами C=C связи в субстрате, координирующемся в промежуточном комплексе. Действительно, наблюдается небольшая энантиоселективность реакции гидрирования (рис. 17), зависящая от температуры.

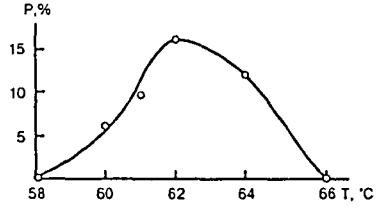


Рис. 17. Зависимость оптического выхода *N*-ацетилфенилаланина от температуры (1.66 г ХТД, 0.013 г $RhCl(PPh_3)_3$, 0.107 и ААКК, 4 мл Bu^nOH, 2 мл C_6H_6).

Эта зависимость имеет вид максимума, приходящегося на середину температурного интервала мезофазы ХТД, в которой холестерический жидкий кристалл имеет спиральную упорядоченность. Альтернативным объяснением этого эффекта является влияние холестерического жидкого кристалла, как хирального растворителя. Однако, в пользу первого объяснения свидетельствует совпадение максимума энантиоселективности с серединой температурного интервала мезофазы жидкого кристалла ХТД.

Выводы

1. Найдена новая закономерность: в асимметрических гомогенных каталитических реакциях на хиральных бис-дифенилфосфиновых комплексах металлов, обладающих C_2-осью симметрии хелатного цикла, катализаторы одной конформационной серии (λ, кресло-λ, ванна-λ или δ, кресло-δ, ванна-δ) катализируют образование продуктов одной и той же конфигурации для данной конформационной серии, реакции и металла.

2. Каталитические комплексы (или гидрид) обладают тем большей энантиоселективностью, чем более выражено объемное хиральное окружение дентатных групп лигандов.

3. Впервые обнаружена высокая каталитическая активность и энантиоселективность простых " *in situ*" комплексов ($[RuCl_2(C_6H_6)]_2$/BINAP, $[RuCl_2(COD)]_2$/BINAP) и комплекса [(BINAP)RuCl(*p*-цимол)]Cl в гидрировании β-кетоэфиров (выход до 98%, *ee* до 99% при мольном соотношении субстрат/катализатор до 73000).

4. Найдена связь энантиоселективности рутениевых комплексов и их активности как катализаторов гидрирования: большей активности отвечает бóльшая энантиоселективность.

5. Предложен новый гомогенный родиевый катализатор ($[Rh(PheNOP)(COD)]ClO_4$) гидрирования предшественников аминокислот (выход продукта 95%, *ee* 70%). Зависимость энантиоселективности реакции от давления водорода, температуры и др. в присутствии этого комплекса объяснена с позиции двух, параллельно идущих реакций.

6. Разработаны новые методики (на основе реакций кросс-сочетания и гидросилилирования) каталитического синтеза оптических изомеров лекарственных препаратов (Ибупрофен, Пиразидол и др.) с *ee* до 83%.

7. Предложен новый механизм энантиоселективного гетерогенного гидрирования β-дикетонов и кетоэфиров на металлических медных, никелевых и кобальтовых катализаторах, модифицированных хиральными ароматическими аминокислотами.

8. Впервые изучена стереохимия гомогенной реакции кросс-сочетания производных кротилового спирта и арилмагнийбромидов на хиральном катализаторе $NiBr_2$(dpcp). Асимметрическая индукция в этой реакции происходит на стадии интермедиата с π-координированным олефином (субстратом).

9. Впервые изучена стереохимия асимметрического восстановления кетонов натрийалюмогидридом, модифицированным хиральными диолами, аминоспиртами, диаминами и спиртами с оптическим выходом продукта α-

фенилэтилового спирта до 95% и предложена модель промежуточного комплекса реакции.

10. Обнаружена асимметрическая активация каталитической реакции гидрирования в хиральной жидкокристаллической матрице.

Список опубликованных по теме диссертации работ

1. Павлов В. А. «Конформационные и конфигурационные корреляции в гомогенном асимметрическом каталитическом гидрировании под действием хиральных фосфиновых комплексов родия»// в Сб. *Координационное совещание по асимметрическому катализу*, Тезисы докладов, Боржоми. -1982. -С. 31.

2. Павлов В. А., Клабуновский Е. И. «Стереохимические закономерности асимметрического гидрирования в присутствии бис-дифенилфосфиновых комплексов родия»// *Докл. АН СССР*, -1983. -Т. 269. -№ 4. -С. 856—858.

3. Павлов В. А., Клабуновский Е. И. «Асимметрическое гидрирование в присутствии бисдифенилфосфиновых комплексов родия»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1983. -№ 9. -С. 2015—2022.

4. Павлов В. А., Багатурьянц А. А., Казанский В. Б., Клабуновский Е. И. «Асимметрическое гидрирование в присутствии бисдифенилфосфиновых комплексов родия. Сообщение 1. Стереохимическое рассмотрение»// *Изв. АН, Сер. хим.* -1987. -№ 3. -С. 508—513.

5. Павлов В. А., Клабуновский Е. И. «Асимметрическая индукция в катализе на комплексах металлов»// в Сб. *Второе республиканское совещание по асимметрическим реакциям.* Тезисы докладов. Телави. -1989. -С. 29.

6. Pavlov V. A., Klabunovskii E. I.// VIIIth FECHEM Conference on Organometallic Chemistry. Abstracts, Vezprem—Balatonfüred (Hungary). -1989. -P. 77.

7. Pavlov V. A., Zhorov E. Yu., Voloboev A. A., Klabunovskii E. I. «Relationship between product configuration and complex conformation in asymmetric catalysis on metal complexes (cross-coupling and hydrosilylation reactions)»// *J. Mol. Catal.* -1990. -V. 59. -P. 119—135.

8. Волобоев А. А., Павлов В. А., Клабуновский Е. И. «Новые хиральные фосфинитные лиганды родиевых комплексов с C_2-осью симметрии, катализаторов гидрирования и гидросилилирования»// в Сб. *Второе республиканское совещание по асимметрическим реакциям.* Тезисы докладов. - Телави. -1989. -С. 34.

9. Pavlov V. A., Klabunovskii E. I., Struchkov Yu. T., Voloboev A. A., Yanovsky A. I. «Asymmetric reduction of C=C and C=O bonds. Stereochemical approach»// *J. Mol. Catal.* -1988. -V. 44. -P. 217—243.

10. Pavlov V. A, Starodubtseva E. V., Vinogradov M. G., Mistryukov E. A., Ferapontov V. A., Dorochin G. V. «Homogeneous catalytic asymmetric hudrogenation of *N*-*t*-Butylphenacylamine into (*R*)-2-tert-Butylamino-1-phenylethanol modelling

approach to medicine Salbutamol»// *The Second Conference «Modern trends in chemical kinetics and catalysis»*. Abstracts. Novosibirsk. -1995. -P. 331—332.

11. Павлов В. А, Стародубцева Е. В., Виноградов М. Г., Ферапонтов В. А., Малышев О. Р., Хейс Г. А. «Энантиоселективное гидрирование β-кетоэфиров. катализируемое хиральными бинафтилбисфосфиновыми комплексами рутения»// *Изв. РАН. Сер. хим.* -2000. -№ 4. С. 725. -728.

12. Павлов В. А., Виноградов М. Г., Стародубцева Е. В., Чельцова Г. В., Ферапонтов В. А., Малышев О. Р. «Асимметрическое восстановление кетонов с переносом водорода, катализируемое комплексами родия и иридия с хиральными *N,N*-бидентантными основаниями Шиффа»// *Изв. АН, Сер. хим.* 2000. -№ 7.

13. Pavlov V. A., Voloboev A. A., Gorschkova L. S., Klabunovskii E. I.// In *4th International Symposium on Homogeneous Catalysis*. Abstracts Book I. Leningrad. -1984. -P. 290.

14. Павлов В. А., Волобоев А. А., Горшкова Л. С., Клабуновский Е. И. «Новый родиевый катализатор асимметрического гидрирования с хиральным лигандом PheNOP»// *Докл. АН СССР*, -1985. -Т. 283. -№ 5. -С. 1206—1208.

15. Павлов В. А., Волобоев А. А., Горшкова Л. С., Карпейская Е. И., Клабуновский Е. И. «Асимметрическое гидрирование в присутствии бисдифенилфосфиновых комплексов родия. Сообщение 2. 2*R*-3-фенил-2*N*-метил-2*N*-дифенилфосфинамино-1-дифенилфосфиноксипропан(1,5-циклооктадиен)родий(I)перхлорат — катализатор гидрирования»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1987. -№ 3. -С. 513—518.

16. Волобоев А. А., Павлов В. А., Клабуновский Е. И., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. «Кристаллическая структура нового хирального родиевого комплекса с лигандом (*R*)-PheNOP»// *I Республиканское Совещание по асимметрическим реакциям*. Тезисы докладов. -Батуми. -1986. -С. 16.

17. Стручков Ю. Т., Яновский А. И., Павлов В. А., Волобоев А. А., Клабуновский Е. И. «Асимметрическое гидрирование в присутствии бисдифенилфосфиновых комплексов родия. Сообщение 3. Молекулярная структура 2*R*-3-фенил-2*N*-метил-2*N*-дифенилфосфинамино-1-дифенилфосфиноксипропан(1,5-циклооктадиен)родий(I)перхлората и оценка его эффективности как энантиоселективного катализатора»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1987. -№ 3. -С. 518—524.

18. Волобоев А. А., Павлов В. А., Горшкова Л. С., Клабуновский Е. И. «Механизм действия комплекса [Rh((*R*)-PheNOP)(COD)]ClO_4 в синтезе (*S*)-ацетилфенилаланина»// *I Республиканское Совещание по асимметрическим реакциям*. Тезисы докладов. Батуми. -1986. -С. 15.

19. Thomson R. J., Jackson W. R., Haarburger D., Klabunovskii E. I., Pavlov V. A. «The Stereochemistry of organometallic compounds. XXIX. Synthesis of steroidal 1,4-,

1,3- and 1,6-diphosphines and their evaluation as ligands in metal-catalysed asymmetric synthesis»// *Australian J. Chem.* -1987. -V. 40. -P. 1083—1106.

20. Клабуновский Е. И., Павлов В. А., Фридман Я. Д. «О хиродиастальтических взаимодействиях в разнолигандных комплексах металл—аминокислота—дикетон(кетоэфир)»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1984. -№ 5. -С. 1005—1010.

21. Фридман Я. Д., Михайлюк Л. Я., Петренко С. В., Павлов В. А., Айрапетов Ю. С., Клабуновский Е. И. «Образование смешанных соединений меди с ацетилацетоном и аминокислотами в растворе и адсорбционном слое»// *Координационная химия.* -1977. -Т. 3. -№ 9. -С. 1309—1315.

22. Павлов В. А., Клабуновский Е. И., Пилоян С. Р., Айрапетов Ю. С., Рухадзе Е. Г. «Исследование оптически активных разнолигандных хелатных комплексов. Сообщение 2. Изучение хелатов меди с ацетилацетоном и ароматическими аминокислотами хироптическими методами»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1987. -№ 5. -С. 1052—1056.

23. Павлов В. А., Клабуновский Е. И., Пилоян С. Р., Айрапетов Ю. С. «Исследование оптически активных разнолигандных хелатных комплексов. Сообщение 3. Изучение разнолигандных хелатов меди с ацетилацетоном и ароматическими аминокислотами методом дисперсии магнитооптического вращения»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1978. -№ 6. -С. 1331—1334.

24. Павлов В. А., Пилоян С. Р., Клабуновский Е. И., Псалидас В. С., Яковлев И. П., Рухадзе Е. Г. «Исследование оптически активных разнолигандных хелатных комплексов. Сообщение 4. Изучение разнолигандных хелатов меди с ацетилацетоном и ароматическими аминокислотами в твердой фазе и в растворе»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1979. -№ 8. -С. 1711—1714.

25. Павлов В. А., Пилоян С. Р., Клабуновский Е. И. «Исследование оптически активных разнолигандных хелатных комплексов. Сообщение 5. Изучение разнолигандных хелатных комплексов никеля с ацетилацетоном и ароматическими аминокислотами»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1979. -№ 8. -С. 1714—1719.

26. Павлов В. А., Пилоян С. Р., Клабуновский Е. И. «Исследования оптически активных разнолигандных хелатных комплексов. Сообщение 6. Изучение разнолигандных хелатов Co(II) и Co(III) с ацетилацетоном и ароматическими аминокислотами»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1980. -№ 3. -С. 539—545.

27. Клабуновский Е. И., Павлов В. А., Айрапетов Ю. С., Фридман Я. Д., Петухов В. А., Яковлев И. П., Пилоян С. Р., Михайлюк Л. Я. «Исследование оптически активных разнолигандных хелатных комплексов. Сообщение 1. Исследование строения и устойчивости разнолигандных хелатов меди с ацетилацетоном и ароматическими аминокислотами»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1978. -№ 5. -С. 1047—1052.

28. Павлов В. А., Пилоян С. Р., Клабуновский Е. И. «Исследование хироптическими методами разнолигандных комплексов меди, никеля, кобальта с аминокислотами и ацетилацетоном, как моделей тройного комплекса на поверхности катализатора в энантиоселективном катализе»// *Тезисы докладов к V Всесоюзной школе-семинару «Применение оптической спектроскопии в адсорбции и катализе»*. Иркутск. -1978. -С. 18—19.

29. Павлов В. А., Пилоян С. Р., Клабуновский Е. И. «Исследование оптически активных разнолигандных хелатных . комплексов. Сообщение 7. Разнолигандные комплексы как модели промежуточных комплексов в энантиоселективном гидрогенизационном катализе»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1980. -№ 3. -С. 545—551.

30. Жоров Е. Ю., Павлов В. А., Горшкова Л. С., Родин А. П., Караханов Р. А., Клабуновский Е. И. «Получение [(*S*)-2-(диметиламино)-3-фенилпропил]дифенилфосфина и изучение свойств его комплексов с родием»// *I Республиканское совещание по асимметрическим реакциям. Тезисы докладов.* Батуми. -1986. -С. 17.

31. Жоров Е. Ю., Гаврилов К. Н., Павлов В. А., Горшкова Л. С., Клабуновский Е. И. «Аминофосфиновые хелатные комплексы родия как катализаторы асимметрического гидросилилирования»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1991. -№ 6. -С. 1464—1465.

32. Жоров Е. Ю., Павлов В. А., Корешков Ю. Д., Клабуновский Е. И. «Энантиоселективный металлокомплексный катализ. Сообщение 5. Асимметрическое гидросилилирование на фосфиновом комплексе $[Rh(COD)Cl]_2$/(*S*)-Phephos»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1990. -№ 9. -С. -1951—1955.

33. Pavlov V. A., Zhorov E. Yu., Voloboev A. A., Klabunovskii E. I. «Effective aminophosphine Ni and Rh catalysts for asymmetric cross-coupling and hydrosilylation reactions»// *Catalysis. Concepts and Application. Preprints Ninth National Symposium on catalysis.* (Madras) -1988. POS 38-1-POS 38-9.

34. Жоров Е. Ю., Гаврилов К. Н., Павлов В. А., Телешев А. Т., Нифантьев Э. Е., Клабуновский Е. И. «Новые катализаторы асимметрического гидросилилирования на основе хиральных фосфитов»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1990. -№ 6. -С. 1451—1452.

35. Гаврилов К. Н., Жоров Е. Ю., Телешев А. Т., Павлов В. А., Горшкова Л. С., Клабуновский Е. И., Нифантьев Э. Е. «Оптически активные гидроспирофосфораны как лиганды в координационной химии родия»// *Второе республиканское совещание по асимметрическим реакциям.* Тезисы докладов. Телави. -1989. -С. 32.

36. Жоров Е. Ю., Гаврилов К. Н., Павлов В. А., Телешев А. Т., Корешков Ю. Д., Горшкова Л. С., Нифантьев Э. Е., Клабуновский Е. И. «Новые родиевые катализаторы гомогенного асимметрического гидросилилирования на основе

аминофосфиновых. аминофосфитных и фосфитных лигандов»// *Второе республиканское совещание по асимметрическим реакциям.* Тезисы докладов. Телави. -1989. -С. 33.

37. Nifantyev E. E., Gavrilov K. N., Timofeeva G. I., Teleshew A. T., Krasnokutsky S. N., Zhorov E. Y., Pavlov V. A., Klabunovskii E. I. «Complexation of rhodium(I) with 5-hydro-3,8-*R,R*-1,6-dioxa-4,9-diaza-5-phosphaspiro[4.4]nonane»// *J. Organomet. Chem.* -1990. -V. 397. -P. 245—253.

38. Жоров Е. Ю., Гаврилов К. Н., Павлов В. А., Телешев А. Т., Горшкова Л. С., Нифантьев Э. Е., Клабуновский Е. И. «Энантиоселективный металлокомплексный катализ. Сообщение 6. Родиевые катализаторы асимметрического гидросилилирования на основе хиральных фосфитов»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1991. -№ 5. -С. 938—989.

39. Pavlov V. A., Mistryukov E. A., Duddeck H., Vinogradov M. G., Snatzke G. «Stereochemistry in cross-coupling reaction of crotyl alcohol derivatives and arylmagnesium bromides on trans-bis-1*S*,2*S*- and trans-bis-1*R*,2*R*-(diphenylphosphino)cyclopentanenickel dibromide»// *J. Mol. Catal.* -1993. -V. 79. -P. 55—74.

40. Павлов В. А., Клабуновский Е. И., Жоров Е. Ю., Горшкова Л. С., Родин А. П. «Энантиоселективный металлокомплексный катализ. IV. Зависимость конфигурации продукта от конфигурации металлокомплекса в асимметрической реакции кросс-сочетания»// *Ж. орган. химии.* -1989. -Т. 25. -№ 6. -С. 1121—1131.

41. Pavlov V. A., Zhorov E. Yu., Voloboev A. A., Klabunovskii E. I. «Relationship between product configuration and complex conformation in asymmetric catalysis on metal complexes (cross-coupling and hydrosilylation reactions)»// *J. Mol. Catal.* -1990. -V. 59. -P. 119—135.

42. Виноградов М. Г., Горшкова Л. С., Павлов В. А., Михалев О. В., Чельцова Г. В., Разманов И. В., Ферапонтов В. А., Малышев О. Р., Хейс Г. Л. «Асимметрическое восстановление кетонов натрийалюминийгидридом, модифицированном хиральными диолами»// *Изв. РАН. Сер. хим.* -2000. -№ 3. -С. 459—464.

43. Виноградов М. Г., Михалев О. В., Павлов В. А., Малышев О. Р., Хейс Г. Л. «Асимметрическое восстановление арилкетонов $NaAlH_4$. модифицированном хиральными аминоспиртами»// *Изв. РАН. Сер. хим.* -2000 -№ 7.

44. Павлов В. А., Симонова Т. В., Патрикеев В. В., Клабуновский Е. И. «Асимметрическое восстановление кетонов хиральными гидридами»// *I Республиканское совещание по асимметрическим реакциям.* Тезисы докладов. Батуми. -1986. -С. 47.

45. Павлов В. А., Симонова Т. В., Клабуновский Е. И. «Асимметрическое восстановление карбонильной группы хиральными гидридами. Сообщение 1. Стереохимическое рассмотрение»// *Изв. АН СССР, Сер. хим.* -1987. -№ 4. -С. 843—848.