



УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН (ИОХ РАН)



003452991

На правах рукописи

КУЧЕРЕНКО Александр Сергеевич

**ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
β-ГИДРОКСИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ АЛЬДЕГИДОВ И
КЕТОНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОЛИНСОДЕРЖАЩИХ
ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРОВ, ИММОБИЛИЗОВАННЫХ В ИОННЫХ
ЖИДКОСТЯХ И НА ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТАХ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2008

14 НОЯ 2008

Работа выполнена в лаборатории тонкого органического синтеза Учреждения Российской Академии Наук Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук, профессор
Злотин Сергей Григорьевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук, профессор
Пивницкий Казимир Константинович
(ИОХ РАН)
доктор химических наук,
Малеев Виктор Иванович
(ИНЭОС РАН)

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Московский государственный университет
Химический факультет

Защита диссертации состоится «02» декабря 2008 г. в 11-30 час. на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Учреждении Российской Академии Наук Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан «29» октября 2008 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 002.222.01,
доктор химических наук



Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Асимметрический органический катализ (органокатализ), является важной и бурно развивающейся областью современной синтетической химии: если до 2000 года были опубликованы лишь единичные примеры органокаталитических реакций, то в 2007 году количество публикаций по этой теме превысило 480. Термин «асимметрический органокатализ» обозначает способ проведения энантиоселективных реакций при содействии небольших хиральных органических молекул, не изменяющихся в ходе процесса. Органокатализаторами могут служить, в частности, хиральные амины и их производные (аминокислоты, аминокиспирты и т.д.), производные алкалоидов, карбоновых или фосфоновых кислот. К настоящему времени получен ряд не содержащих металлов органокатализаторов, которые по активности и энантиоселективности не уступают металлокомплексным катализаторам. К числу важнейших органокаталитических реакций относится альдольная реакция, являющаяся одним из наиболее удобных методов формирования C-C связи. В природе эта реакция катализируется альдозазами (тип I и II). В лабораторных условиях их действие способны моделировать производные природных аминокислот, простые ди- и трипептиды, а также некоторые хиральные амины и амиды. При этом не требуется предварительной активации карбонильных соединений путем образования соответствующих енолятов.

Недостатком большинства известных органокатализаторов альдольной реакции является то, что их не удается регенерировать. Этот недостаток становится особенно заметным в случае органокатализаторов, содержащих несколько хиральных центров в составе молекулы, синтез которых достаточно сложен и трудоемок. Перспективными способами регенерации органокатализаторов является их иммобилизация в среде ионных жидкостей (ИЖ) или включение в состав полимерных материалов, например полистирольных резин или полиэтиленгликоля. Первый из этих способов дал хорошие результаты в альдольных реакциях катализируемых (S)-пролином, однако не был изучен применительно к более эффективным органокатализаторам на основе амидов (S)-пролина. Недостатком

второго способа является многостадийность синтеза иммобилизованных гетерогенных органокатализаторов и необходимостью применения дорогостоящих реагентов. В связи с этим, создание простых и эффективных регенерируемых каталитических систем для проведения асимметрической альдольной реакции является актуальной задачей.

Цели работы.

Задачами диссертационной работы являются:

- 1) Разработка новых регенерируемых каталитических систем на основе (S)-пролина и его амидов, иммобилизованных в среде ИЖ или на поверхности модифицированных силикагелей и полиэлектролитов.
- 2) Применение разработанных каталитических систем для проведения асимметрических альдольных реакций с участием кетонов и альдегидов различного строения.

Научная новизна.

1. Предложена высокоактивная каталитическая система 1(R),2(R)-бис((S)-пролинамидо)циклогексан – тетрафторборат 1-бутил-3-метилимидазолия ($\text{bmim}[\text{BF}_4]$) для проведения асимметрической альдольной реакции между альдегидами и кетонами. Ее применение дало возможность вводить органокатализатор в реакцию 3 раза и значительно уменьшить избыток кетона по сравнению, с подобной реакцией, катализируемой (S)-пролином.
2. Асимметрическая альдольная реакция между альдегидами и кетонами впервые изучена в системе ионная ИЖ/вода. Установлено, что зависимость энантиомерного избытка продукта реакции от количества воды в ионной жидкости имеет сложный характер и достигает максимума при объемном соотношении ИЖ/вода 1:1. Применение воды позволило значительно уменьшить расход относительно дорогостоящей ИЖ и, в некоторых случаях, увеличить скорость реакции и срок действия каталитической системы при сохранении энантиоселективности процесса.
3. Для иммобилизации органо- и металлокомплексных катализаторов впервые предложено использовать органические полиэлектролиты. При этом катализатор удерживается на поверхности полиэлектrolита силами электростатического

взаимодействия без участия ковалентных связей, что значительно упрощает процедуру получения и регенерации иммобилизованного катализатора.

Практическая значимость.

Разработанные органокалитические системы, включающие ионные жидкости и полиэлектролиты, могут найти практическое применение при разработке новых технологий получения практически важных хиральных органических соединений. Применение для иммобилизации органокализаторов жидких и твердых ионных носителей обеспечивают возможность многократного применения хирального органокализатора при сохранении выхода и энантиомерной чистоты образующихся альдолей.

Апробация работы.

Результаты работы докладывались на пяти российских и международных конференциях, в том числе Международной конференции «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности» (26 - 29 июня 2006 г., Санкт-Петербург); 3rd International Conference on Green and Sustainable Chemistry (Netherlands, Delft, July 01 - 05, 2007 г.); II Молодежной конференции ИОХ РАН, (Москва, 20 апреля, 2006 г.); XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 23 сентября 2007 г.); 2nd International IUPAC Conference on Green Chemistry, Moscow - St. Petersburg (September 14 - 19, 2008 г.).

Публикации.

Основное содержание работы изложено в 4 статьях и 5 тезисах докладов на конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 111 наименований. Работа изложена на 92 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Катализируемые пролинамидами альдольные реакции в регенерируемых каталитических системах, содержащих ионные жидкости

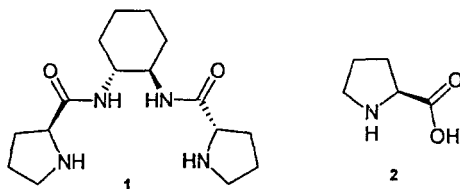
В настоящее время значительное внимание в качестве органокатализаторов, привлекают амиды пролина, которые обладают большей активностью в альдольной реакции, чем сама аминокислота. Их применение позволяет повысить энантиоселективность процесса, проводя его при более низких температурах (до -40°C). Скорость реакции обычно возрастает и при использовании в качестве растворителей ИЖ. Однако, до настоящей работы не предпринималось попыток объединить высокоактивные пролинамиды и ионные жидкости в составе одной каталитической системы*.

1.1. Асимметрические альдольные реакции в системе пролинамид/ионная жидкость

В настоящей работе прямая асимметрическая альдольная реакция между альдегидами и кетонами реакция впервые изучена в каталитической системе пролинамид/ИЖ. Реакции проводились при мольном соотношении кетон/альдегид 3:1.

В качестве органокатализатора мы выбрали 1(R),2(R)-бис[(S)-пролинамидо]циклогексан (1), который был получен по известной методике из доступных и недорогих реагентов 1(R),2(R)-диаминоциклогексана и *N*-бензилоксикарбонил-(S)-пролина.

Схема 1



* В 2005 году вышла статья в которой использовали амид (2-гидрокси-1(S),2(R)-дифенил-этил)-пирролидин-2-карбоновой кислоты в $\text{btim}[\text{BF}_4]$. Однако в предложенных авторами условиях избыток кетона составил 27 экв. [H. M. Guo at all, *Chem. Commun.*, 1450-1452, (2005)]

Прежде всего, мы сравнили активность амида **1** и (S)-пролина (**2**) (по 10 мол. %) в модельной реакции между 4-нитробензальдегидом (**3a**) и ацетоном (**4a**) (3 экв.) в среде тетрафторбората 1-бутил-3-метилимидазолия ($\text{btim}[\text{BF}_4]$) (4 экв.). В реакции, катализируемой амидом **1**, были достигнуты значительно более высокие конверсии альдегида **3a** на разных стадиях процесса, чем в реакции, катализируемой аминокислотой **2**. Это свидетельствует о высокой активности выбранного катализатора (Рис. 1).

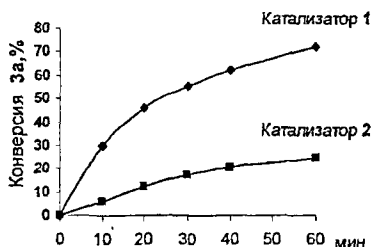
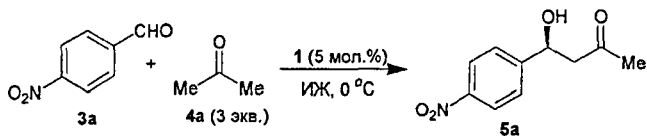


Рис. 1. Сравнение активности катализаторов **1** и **2** в асимметрической альдольной реакции между 4-нитробензальдегидом (**3a**) и ацетоном (**4a**) в $\text{btim}[\text{BF}_4]$ [реагенты и условия: **1** и **2** (по 0.013 ммоль), **3a** (0.13 ммоль), **4a** (0.40 ммоль), ИЖ (0.1 мл), 20°C.]

Уменьшение мольного соотношения **4a/3a** до 2/1 при использовании катализатора **1** приводит к снижению конверсии **3a** на 10% за 60 минут.

Затем, мы протестировали влияние различных ИЖ на катализируемую бис-амидом **1** асимметрическую альдольную реакцию между 4-нитробензальдегидом (**3a**) и ацетоном (**4a**) (3 экв.). Наряду с $\text{btim}[\text{BF}_4]$ были изучены соли 1-бутил-3-метилимидазолия $\text{btim}[\text{PF}_6]$, $\text{btim}[\text{NTf}_2]$, а также тетрафторборат 1-бутил-2,3-диметилимидазолия ($\text{bdtim}[\text{BF}_4]$) (Таблица 1, №1-4). Реакции проводили при 0°C, количество катализатора было уменьшено до 5 мол. %, мольное отношение **3a/ИЖ** составляло 1/4. Наибольший выход **5a** (83%) при энантиоселективности 50% ее достигнут в $\text{btim}[\text{BF}_4]$.

Таблица 1. Катализируемая бис-амидом **1** асимметрическая альдольная реакция между **3а** и **4а** в ионных жидкостях.

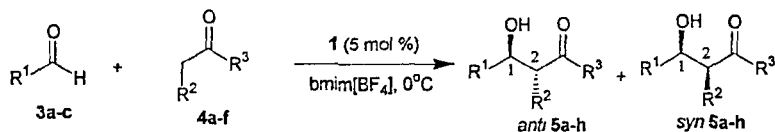


№	ИЖ	Цикл	τ (h)	Выход 5а (%)	<i>ee</i> (%)
1	bmim[PF ₆]	1	15	76	47
2	bmim[NTf ₂]	1	15	70	36
3	bdmim[BF ₄]	1	15	79	48
4	bmim[BF ₄]	1	15	83	50
5	-/-	2	15	84	50
6	-/-	3	25	70	51

Система **1**/[bmim][BF₄] была изучена далее в асимметрических альдольных реакциях между ароматическими альдегидами **3** и различными кетонами **4** в вышеописанных условиях. Во всех случаях в результате реакций были выделены альдоли **5** с удовлетворительными выходами и значениями *ee* (Таблица 2). Несимметричные кетоны **4b-d** реагировали региоселективно по метильной группе, связанной с карбонильной группой, с образованием альдолей **5b-d** (Таблица 2, №2-4). Альдоли **5e,f**, содержащие заместители при C², образовывались в реакциях альдегида **3а** с циклопентанолоном (**4е**) и гидроксиацетоном (**4f**) (Таблица 2, №5,6). Соотношение диастереомеров в продуктах **5e,f** зависит от строения кетона. Так, по данным ¹H ЯМР (КССВ между H¹ и H²), в альдоле **5e** преобладает *син*-диастереомер ($J_{H(1)-H(2)} = 2$ Гц), а в альдоле **5f** – *анти*-диастереомер ($J_{H(1)-H(2)} = 5$ Гц).

Следует отметить, что альдоль **5b** ранее был получен лишь в катализируемой природным энзимом - альдозазой асимметрической альдольной реакции **3а** с **4b**, а соединения **5c,d,h** не были синтезированы, вероятно, из-за низкой активности использованных катализаторов (кетоны **4b-d** не взаимодействуют с альдегидами **3** под действием (S)-пролина (**2**) (30 мол. %) в изученных условиях. Кроме того, благодаря высокой каталитической активности системы **1**/[bmim][BF₄], нам удалось впервые синтезировать хиральный альдоль **5h** металлокомплексного ряда из цимантренового альдегида (**3с**) и ацетона (**4а**) (Таблица 2, №8).

Таблица 2. Катализируемый амидом 1 синтез β-гидроксикарбонильных соединений 5 в bmim[BF₄].



№	Реа- генты	Про- дукт	R ¹	R ²	R ³	τ (ч)	Выход (%)	dr (%) syn/anti	ee ^a (%)
1	3a,4a	5a	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	Me	15	83	-	50
2	3a,4b	5b	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	<i>n</i> -Et	35	56	-	42
3	3a,4c	5c	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	<i>c</i> -Pr	50	54	-	45
4	3a,4d	5d	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	^a - ^b	60	38	-	52
5	3a,4e	5e	4-O ₂ NC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -		30	43	72/28	54 ^c , 70 ^d
6	3a,4f	5f	4-O ₂ NC ₆ H ₄	OH	Me	30	63	30/70	6 ^c , 42 ^d
7	3b,4a	5g	3-O ₂ NC ₆ H ₄	H	Me	15	80	-	52
8	3c,4a	5h	(OC) ₃ MnC ₅ H ₄	H	Me	40	62	-	40

^aПо данным HPLC. ^b-(CH₂)₂CH=C(Me)₂. ^cВ *syn*-диастереомере. ^dВ *anti*-диастереомере.

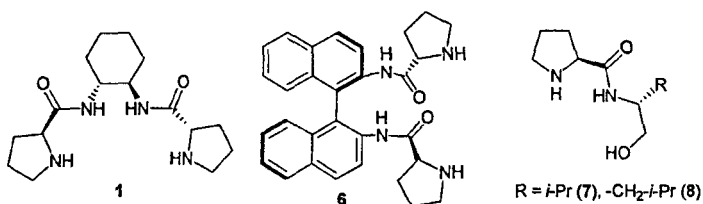
Каталитическая система 1/[bmim][BF₄] может быть регенерирована. После завершения реакции продукты экстрагировали органическим растворителем (Et₂O), к остатку добавляли новые порции реагентов и процесс проводили повторно. Катализатор был использован трижды без существенной потери активности и энантиоселективности (Таблица 1, №4-6).

1. 2. Асимметрические альдольные реакции в системах пролинамид - ионная жидкость – вода

Мы обнаружили, что добавление к реакционной массе воды может кардинально влиять на скорость и селективность альдольных процессов. В качестве модельной мы исследовали прямую асимметрическую альдольную реакцию между циклогексаоном (4g) и 4-нитробензальдегидом (3a) в системе ИЖ/вода. Катализаторами служили 1(R),2(R)-бис((S)-пролинамидо)циклогексан (1) и (R^{syn})-бис((S)-пролинамидо)бинафтил (6), а также амиды пролина, содержащие фрагменты β-аминоспиртов, в частности: N-(1-гидроксиметил-2-метил-пропил) и N-(1-гидроксиметил-3-метил-бутил)пиrolлидин-2-карбоновой кислоты-(7,8),

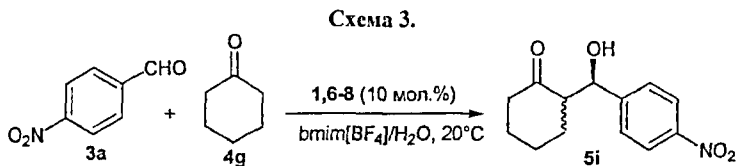
полученные из *N*-бензилоксикарбонил-(*S*)-пролина и коммерчески доступных хиральных аминов, таких как 1(*R*),2(*R*)-диаминоциклогексана, (*R*^{ax})-диаминобинафтола, (*S*)-валинола и (*S*)-лейцинола известными методами. Как было показано в разделе 1.1, бис-амид **1** является активным катализатором асимметрической альдольной реакции в ионных жидкостях. Катализатор **6** по литературным данным эффективно катализирует указанную реакцию в органических растворителях.

Схема 2.



Амиды **7** и **8** были взяты как примеры амидов пролина, содержащих гидроксигруппу в β положении к амидному атому азота, способную участвовать в енаминном переходном состоянии путем образования водородной связи с альдегидной группой акцептора. В качестве ИЖ использовали bmim[BF₄].

Прежде всего, мы сравнили диастерео- и энантиоселективность катализируемых амидами **1,6-8** альдольных реакций между 4-нитробензальдегидом (**3a**) и циклогексаноном (**4g**) в bmim[BF₄], воде и их смесях различного состава. Реакции проводили в сопоставимых условиях при комнатной температуре (схема 3). Мольное соотношение **3a/4g** составило 1:3, количество органокатализатора – 10 мол. % по отношению к **3a**. Оказалось что, как и в водном ДМСО, альдольные реакции в смесях bmim[BF₄]/вода под действием катализаторов **1,6-8** протекают быстрее, чем в безводной ИЖ и выходы продуктов **5i** близки к количественным.



По данным ^1H ЯМР ($J_{\text{H}(1)\text{-H}(2)} = 8.4$ Гц (анти), $J_{\text{H}(1)\text{-H}(2)} < 3$ Гц (син)), соотношение *анти/син* диастереомеров в альдоле **5i** мало зависит от содержания воды в ИЖ и находится в интервале 72/28 – 91/9. Однако вода влияет на величину *ee* преобладающего *анти*-диастереомера альдоля **5i**. Для всех изученных катализаторов величина *ee* минимальна при содержании воды 10-25 об. % и имеет максимум при 50 об. %.

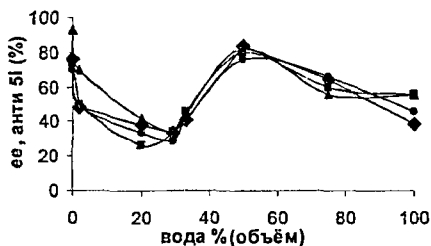
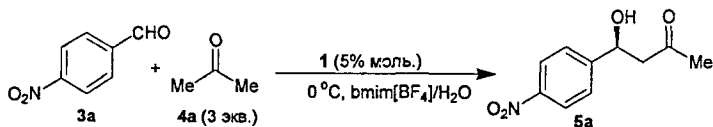


Рис. 2. Влияние содержания воды в системе $\text{bmim}[\text{BF}_4]/\text{H}_2\text{O}$ на величину *ee* анти-**5i** [реакции под действием **1** (▲), **6** (■), **7** (◆), **8** (●)].

При этом в точке максимума значения *ee* сопоставимы, или немного превышают показатели соответствующих реакций в безводной $\text{bmim}[\text{BF}_4]$ (Рис. 2).

Для оценки влияния строения кетона на положение максимума кривой $ee = f(c, \text{H}_2\text{O})$ мы изучили также катализируемую амидом **1**, показавшем наиболее высокие значения стереоселективности альдольную реакцию между 4-нитробензальдегидом (**3a**) и ацетоном (**4a**) в системах $\text{bmim}[\text{BF}_4]/\text{вода}$ (Таблица 3). Реакции проводили при температуре 0°C . Оказалось, что и в этом случае зависимость *ee* альдоля **5a** от содержания воды имеет максимум в области 50 об. %.

Таблица 3. Влияние содержания воды в системе $\text{bmim}[\text{BF}_4]/\text{H}_2\text{O}$ на величину ee **5a**.

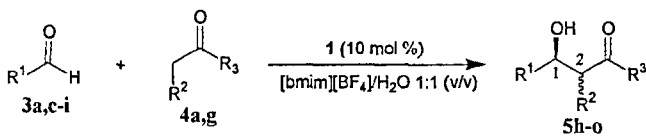
№	ИЖ/вода, v/v (%)	τ (h)	Выход 5a (%)	ee (%)
1	ИЖ	25	83	50
2	75/25	25	>95	23
3	50/50	25	>95	40
4	25/75	25	>95	26
5	H_2O	25	>95	17

Таким образом, характер зависимости $ee = f(c, \text{H}_2\text{O})$ мало зависит от природы катализатора и строения кетона и является, по-видимому, свойством изученной системы $\text{bmim}[\text{BF}_4]/\text{H}_2\text{O}$. При этом в точке максимума величина ee несколько меньше, а выход альдоля **5a** больше, чем в безводной ИЖ (Таблица 3, №3).

Каталитическая система $\text{bmim}[\text{BF}_4]/\text{вода}$ 1:1 (объем.) была применена далее в асимметрических альдольных реакциях между различными альдегидами и кетонами. Альдегидной компонентой послужили производные бензальдегида **3a,c-i** с различными заместителями в ароматическом ядре, 2-нитро-5-формилтиофен (**3h**), 2-формилпиридин (**3i**) и цимантреновый альдегид (**3c**). Нуклеофилами явились ацетон (**4a**), циклогексанон (**4g**) (Таблица 4).

Хиральные альдоли **5h-o**, в том числе не описанные ранее соединения **5j,k,l,p,o** образуются в изученных условиях с высоким выходом и диастереоселективностью ($dr \geq 80/20$ (анти/син)). В реакцию вступает лишь одна из двух альдегидных групп соединения **3f**. Значения ee основных анти-диастереомеров соединений **5i-l** и **5o**, а также альдолей **5h,m,n** составляют 26-82%, при этом для соединений **5h** и **5i** они близки к соответствующим значениям, полученным в безводной $\text{bmim}[\text{BF}_4]$. Преобладающие энантиомеры описанных ранее соединений **5h,i,m** имеют (R)-конфигурацию. Преобладающим энантиомерам вновь синтезированных альдолей **5j,k,l,n,o** по аналогии также приписано строение (R)-изомеров.

Таблица 4. Катализируемый амидом **1** синтез альдолей **5h-o** в системе $\text{bmim}[\text{BF}_4]/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (объем.)^a.



№	Реа- генты	Про- дукт	R ¹	R ²	R ³	τ (h)	Выход %	<i>dr</i> анти/син %	<i>ee</i> , %
1 ^c	3a,4g	5i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -		8(20 ^b)	99(70 ^b)	85/15	82/40(93 ^b)
2 ^c	3d,4g	5j	3-PhOC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -		45	77 ^c	80/20	26/26
3	3c,4g	5k	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -		45	72	84/16	81/52
4	3f,4g	5l	4-OHCC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₄ -		35	86	90/10	68/40
5	3g,4a	5m	2-O ₂ NC ₆ H ₄	H	CH ₃	25	86	-	53
6	3h,4a	5n	5-O ₂ N-тиенил	H	CH ₃	25	85	-	40
7 ^c	3i,4g	5o	2-C ₅ H ₄ N	-(CH ₂) ₄ -		15	98	82/18	40/10
8 ^c	3c,4a	5h	(CO) ₃ MnC ₅ H ₄	H	CH ₃	75(40 ^b)	68(62 ^b)	-	46(40 ^b)

^aРеакции проводились при 0°C, если не указано иное. ^bВ скобках приведены данные для реакции в безводной $\text{bmim}[\text{BF}_4]$. ^cРеакции проводили при комнатной температуре.

Система $1/\text{bmim}[\text{BF}_4]/\text{вода}$ может быть регенерирована. После завершения реакции альдоль **5i** экстрагировали органическим растворителем (Et_2O), к остатку добавляли новые порции реагентов **3a** и **4g** и процесс проводили повторно. Выход (95-98%), *dr* (82/18-87/13) и *ee* (80-84%) продукта **5i** сохранялись при пятикратном использовании катализатора, хотя время реакции увеличивалось с 8 до 25ч. Для сравнения отметим, что не содержащую воды систему $1/\text{bmim}[\text{BF}_4]$ удавалось вводить в альдольную реакцию трижды, после чего происходило значительное уменьшение выхода продукта.

Таким образом, нами разработаны эффективные каталитические системы для проведения асимметрической альдольной реакции между кетонами и альдегидами, а именно, 1(R),2(R)-бис[(S)-пролинамидо]-циклогексан **1**/ $\text{bmim}[\text{BF}_4]$ и амид **1**/ $\text{bmim}[\text{BF}_4]/\text{вода}$. Комбинированное использование высокоактивного амида (S)-пролина **1** и ионной жидкости позволило уменьшить требуемый избыток кетона до 3 эквивалентов и синтезировать ряд не описанных ранее хиральных β-гидроксикетонов. Добавление в систему воды дало возможность существенно уменьшить расход ИЖ без уменьшения диастereo- и энантиоселективности

процессов. В обоих случаях каталитическую систему можно легко регенерировать и использовать в альдольной реакции 3-5 раз при сохранении активности и селективности катализатора.

2. Асимметрические реакции под действием катализаторов, нанесенных на органические и неорганические полимеры

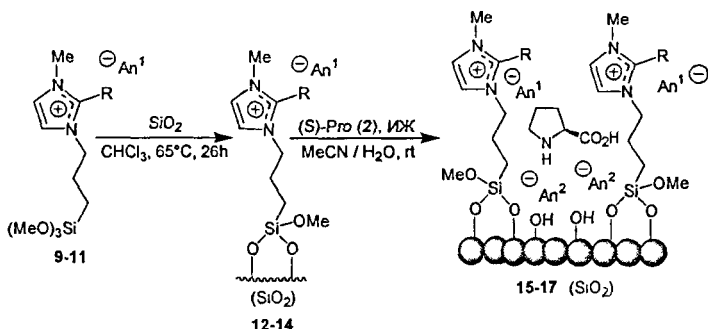
Перспективным подходом, интегрирующим достоинства гомогенных и гетерогенных каталитических реакций, является их проведение под действием органокатализаторов, нанесенных на органические или неорганические ионные полимеры (полиэлектролиты). Мы предположили, что входящие в состав полимера ионные группы будут удерживать катализатор на поверхности с помощью сил электростатического взаимодействия, что сделает излишней трудоемкую химическую модификацию катализатора и значительно упростит процесс его иммобилизации.

2.1. Альдольные реакции под действием (S)-пролина, нанесенного на силикагель, модифицированный катионами 1,2,3-тризамещенного имидазолия

Известно, что силикагель, модифицированный катионами 1,2,3-триалкилимидазолия (13), способен адсорбировать на своей поверхности некоторое количество (до 20%) ИЖ ($\text{bmim}[\text{BF}_4]$), и (S)-пролина. Активность и энантиоселективность описанной в литературе [*Tetrahedron Lett.*, 45, 6113, (2004)] гетерогенной каталитической системы **16a** (схема 4) в асимметрической альдольной реакции между ацетоном (**4a**) и ароматическими альдегидами, проводимой в 30-50-кратном избытке ацетона, оказались сопоставимыми с соответствующими характеристиками реакций под действием (S)-пролина (**2**) в ИЖ. Однако, авторами не сообщалось о возможности применения разработанной системы для проведения альдольных реакций в условиях незначительного избытка донора и с участием кетонов более сложного строения.

С целью определения области применения гетерогенных органокатализаторов на основе модифицированного силикагеля мы синтезировали ряд аналогов каталитической системы **16a** (Схема 4).

Схема 4.



R = Me; An = Cl (9, 12,15), BF₄ (10, 13,16)

R = H, An = BF₄ (11,14,17)

Каталитические системы 15a, 16a-f, 17a: Cat = bnmim; An² = BF₄ (a), NTf₂ (b), (C₂F₅)₃PF₃

(c), PF₆ (d) Cat = Bu₄N; An = BF₄ (e); Cat = bdmim; An² = BF₄ (f)

Исходные соединения **9-11** были получены алкилированием 1-метил- и 1,2-диметилимидазолов 3-хлор-1-триметоксисилпропаном с последующей заменой аниона и затем использовались для получения модифицированных силикагелей **12-14**, различающихся строением катиона и аниона.

Содержание модификатора в гетерогенных системах **12-14** составляло соответственно 20%, 33% и 36% (по данным элементного анализа) и не увеличивалось при обработке силикагеля избытком соли имидазолия. Увеличение времени реакции с 26 до 50 ч также не оказывало влияния на степень замещения. Вероятно, степень модификации лимитируется количеством свободных гидроксильных групп на силикатной поверхности и является характеристичной для используемой марки силикагеля («Acros» (0.060-0.200 мм)).

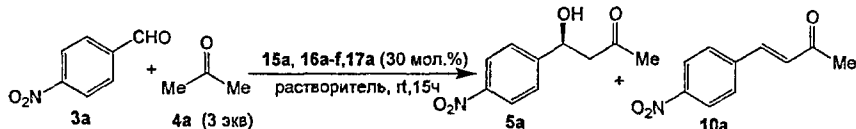
Путем адсорбции (S)-пролина (**2**) и ИЖ, содержащих различные катионы и анионы, на поверхности модифицированных силикагелей **12-14** были получены гетерогенные катализаторы **15-17**. Полученные катализаторы представляли собой бесцветные порошки. Количество (S)-пролина (**2**) (38%) и ИЖ (22%) от массы силикагеля было подобрано таким образом, чтобы системы **15-17** сохраняли свойственную силикагелю сыпучесть.

Сначала мы сравнили каталитическую активность систем **15a**, **16a**, **17a** в реакции между 4-нитробензальдегидом (**3a**) и ацетоном (**4a**) (3 экв.) в среде MeCN.

Использование органического растворителя и значительно меньшего избытка кетона отличало наши условия от предложенных ранее. Максимальный выход альдоля **5a** (70%) был достигнут при проведении реакции под действием каталитической системы **16a**, содержащей катионы 1,3-ди- и 1,2,3-триалкилимидазолия и анион BF_4^- (Таблица 5, №1-3).

Затем мы протестировали каталитическую систему **16a**, проявившую наибольшую активность, в растворителях различной полярности (ацетон, CH_2Cl_2 , бензол). Во всех случаях в результате реакций образовывалась смесь альдоля **5a** и α,β -енола **10a** (до 10%). Выход альдоля **5a** возрастает с увеличением полярности растворителя, достигая максимального значения (75%) в ацетоне (Таблица 5 №4-6). Энаптиомерная чистота продукта (64% *ee*) при этом несколько превосходит достигнутую под действием амида **1** в среде ИЖ (50% *ee*).

Таблица 5. Активность каталитических систем **15a**, **16a-f**, **17a** в реакции между 4-нитробензальдегидом (**3a**) и ацетоном (**4a**) в различных растворителях.



№	Каталитическая система	Растворитель	Выход 5a (цикл), %
1	15a	MeCN	50
2	16a	MeCN	70
3	17a	MeCN	2 ^o
4	16a	Me ₂ CO	75 ^a (1), 45 (2), 30 (3)
5	16a	CH ₂ Cl ₂	50
6	16a	C ₆ H ₆	20 ^b
7	16b	MeCN	35
8	16c	MeCN	53
9	16d	Me ₂ CO	25
10	16e	MeCN	67 (1), 4 (2)
11	16f	Me ₂ CO	47

^aВеличина *ee* по данным HPLC составила 64%. ^bКонверсия альдегида за 50 часов.

Полярные растворители (ацетон, MeCN) были использованы далее для изучения каталитической активности систем **16b-d**, содержащих наряду с анионом BF_4^- анионы NTf_2^- , $(\text{C}_2\text{F}_5)_3\text{PF}_3^-$ и PF_6^- соответственно, а также систем **16e,f** содержащих катионы тетрабутиламмония и 1-бутил-2,3-диметилимидазолия

([bdmim]). Было обнаружено, что нанесенные катализаторы **16b-d,f** по активности уступают системе **16a**, а система **16e** на основе $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ давала сопоставимые с **16a** результаты (Таблица 5, №7-11).

К сожалению, система **16e** оказалась практически неактивна в повторной реакции, а систему **16a** удалось использовать трижды, однако выход альдоля **5a** уменьшился с 70% в первом цикле до 45% во втором и 30% в третьем цикле (Таблица 5, №4,10).

Возможными причинами дезактивации катализатора являются: вымывание катализатора и ионной жидкости с поверхности силикагеля из-за низкого содержания закрепленных ионных групп (20-30%), а также низкая химическая устойчивость спейсера Si-O-C. Это предположение согласуется с тем, что выход продукта под действием системы **16a** в третьем цикле практически совпадает с выходом в реакции, катализируемой (S)-пролином (**2**), нанесенным на обычный силикагель. Кроме того, модифицированный катионами 1,2,3-триалкилимидазолия силикагель **13** терял около 15% прикрепленных групп при перемешивании в воде в течение 30 минут при 20°C.

Таким образом, производные силикагеля, модифицированные ионными группами, не могут быть использованы для создания регенерируемых пролин-содержащих органокатализаторов асимметрической альдольной реакции, проводимой в условиях избытка кетона, не превышающего 3 экв. по отношению к акцепторной компоненте.

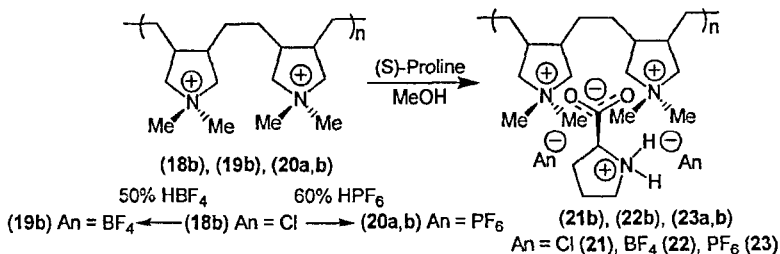
2.2. Асимметрические реакции под действием гетерогенных каталитических систем, содержащих органические полиэлектролиты

Можно было предположить, что более высокой адсорбционной способностью и химической устойчивостью будут обладать твердые органические полиэлектролиты, в которых ионные фрагменты связаны с полимерной цепью не склонными к гидролизу химическими связями. К таким полимерам относятся, в частности, карбоцепные полиэлектролиты с ионными фрагментами, встроенными в структурное звено полимера. Насколько нам известно, органические полиэлектролиты не применялись ранее для иммобилизации органокатализаторов.

Нами впервые обнаружено, что прямая асимметрическая альдольная реакция между альдегидами и кетонами может эффективно протекать под действием твердофазной гетерогенной регенерируемой каталитической системы, состоящей из (S)-пролина (2), адсорбированного на твердых солях поли(диаллилдиметиламмония).

В качестве полиэлектролитов мы изучили соли поли(диаллилдиметиламмония) различной молекулярной массы [100.000 - 200.000 (a), и 400.000 - 500.000 Da (b)], содержащие анионы Cl⁻ 18, BF₄⁻ 19, и PF₆⁻ 20. Твердый поли(диаллилдиметиламмоний) хлорид (18b) был выделен из коммерчески доступного (Aldrich) 20%-ного водного раствора соответствующего полимера. Тетрафторборат 19b и гексафторфосфаты поли(диаллилдиметиламмония) (20a,b) получены обработкой водных растворов 18a,b соответственно 50%-ной HBF₄ и 60%-ной HPF₆. Плохо растворимые в воде полимеры 19b и 20a,b выпадали в осадок. Строение полиэлектролитов 19b и 20a,b подтверждено спектрами ЯМР ³¹P и ¹⁹F, и результатами микроанализа.

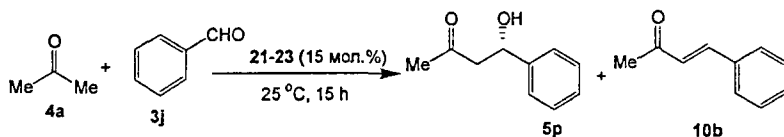
Схема 5



(S)-Пролин (2) наносили на полиэлектролиты 18b, 19b и 20a,b смешивая метанольные растворы (или суспензии) полиэлектролита и органокализатора. Для лучшей адсорбции количество аминокислоты было выбрано таким образом, чтобы на одну молекулу (S)-пролина приходилось два пирролидиновых фрагмента полиэлектролита. После удаления MeOH при пониженном давлении были получены соответствующие нанесенные катализаторы 21b, 22b и 23a,b, которые представляли собой бесцветные сыпучие порошки. Строение полученных соединений подтверждено методом ИК – спектроскопии (схема 5).

Сначала мы изучили каталитическую активность гетерогенных катализаторов **21b**, **22b** и **23a,b** в асимметрической альдольной реакции между бензальдегидом (**3j**) и ацетоном (**4a**). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 15 ч в избытке ацетона. После завершения реакции нерастворимые в ацетоне катализаторы **21b**, **22b** и **23a,b** отфильтровывались из реакционной смеси, а из фильтрата выделялась смесь альдоля **5p** и α,β -енона **10b**. Все исследованные катализаторы проявили близкую каталитическую активность в первом цикле (Таблица 6). Выходы альдоля **5p** после колоночной хроматографии на силикагеле составил 55 - 59%, *ee* 66 - 69%. Соотношение продуктов **5p/10b**, как правило, мало зависит от типа катализатора. Исключением является каталитическая система на основе низкомолекулярного поли(диаллилдиметиламмоний) гексафторфосфата (**23a**), в которой было отмечено некоторое уменьшение доли α,β -енона **10b**.

Таблица 6. Асимметрическая альдольная реакция между бензальдегидом (**3j**) и ацетоном (**4a**) под действием каталитических систем **21a**, **22b** и **23a-c**.



№	Катализатор	Цикл	Соотношение 5p/10b	Выход ^b 5p , %	<i>ee</i> ^c 5p , %
1	21b	1	10:2	55	67
2	21b	2	10.7(11:7)	25	67
3	22b	1	9:1	59	66
4	22b	2	9:1	36	67
5	23a	1	15:1	53	69
6	23a	2	12:1	52	67
7	23b	1	10:1	55	69
8	23b	2	10:1	54	67

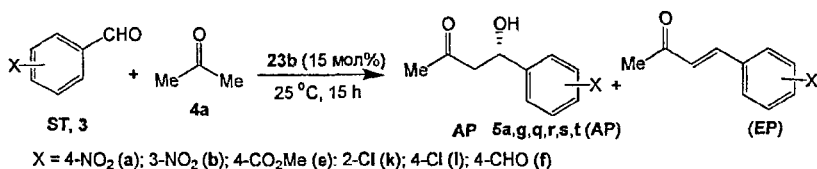
^aПо данным ¹H ЯМР неочищенной смеси продуктов и исходных соединений. ^bВыход альдоля после колоночной хроматографии на силикагеле. ^cПо данным HPLC, $\alpha_D^{20} = +48 \pm 2$ ($c = 1.41$, CHCl₃).

Оказалось, что повторное использование катализаторов не приводит к уменьшению оптической чистоты продуктов. Однако, химический выход альдоля в реакциях под действием катализаторов **21b** и **22b**, содержащих анионы Cl⁻ и BF₄⁻,

стал заметно ниже (25% и 36% соответственно). При этом в случае хлорида **21b** отмечалось существенное увеличение доли енона **10b**. В то же время в реакциях под действием гексафторфосфатов **23a,b** выходы альдоля и продукта элиминирования остались практически неизменными.

Каталитическая система **23b**, показавшая высокую каталитическую активность в двух реакционных циклах, была изучена в качестве энантиоселективного катализатора асимметрической альдольной реакции между замещенными альдегидами **3a,b,e,f,k,l**, и ацетоном (**4a**). Оказалось, что производные бензальдегида, содержащие электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре, взаимодействуют с ацетоном под действием каталитической системы **23b**, образуя продукты альдольного присоединения AP **5a,g,q** с выходами 96-98%. Побочный продукт элиминирования **10c** был зафиксирован (¹H ЯМР) лишь в случае 4-хлорбензальдегида (**3l**) (Таблица 7, №4). Терефталевый альдегид (**3f**) в изученных условиях количественно образовывал смесь продуктов моно и диприсоединения в соотношении 2:1. При увеличении времени реакции с 15 ч до 30 ч соотношение соединений в реакционной смеси оставалось неизменным.

Таблица 7. Асимметрическая альдольная реакция между замещенными альдегидами **3** и ацетоном (**4a**) под действием каталитической системы (S)-пролин/поли(диаллилдиметиламмоний) гексафторфосфат (**23b**).



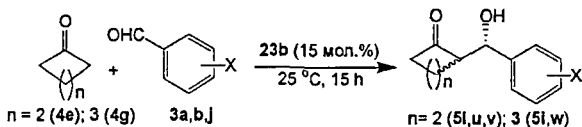
№	Реагенты	Продукты	ST/AP/EP ¹ H ЯМР	Выход, AP %	ee ^b , %	[α] _D ²⁰ (c 1, CHCl ₃)
1	3a,4a	5a	<1:98:<1	96-98 ^c	69-70 ^c	+46.4
2	3b,4a	5g	<1:98:<1	96-97 ^c	71-72 ^c	+51.4
3	3e,4a	5q	<1:98:<1	97	65	+66.2
4	3l,4a	5r	19:77:4	65	62	+41.2
5	3k,4a	5s	<1:98:<1	96	62	+36.8
6	3f,4a	5t	<1:98:<1	58 ^d	62	+49.9

^aВыход альдоля после колоночной хроматографии на силикагеле. ^bПо данным HPLC. ^cВыход и ee продукта в 6 реакционных циклах. ^dВыход продукта моно - присоединения.

С целью определения области применения реакции мы вовлекли в альдольную реакцию под действием каталитической системы **23b** циклические кетоны: циклопентанон (**4e**) и циклогексанон (**4g**).

Как и в случае ацетона, реакции проводились в избытке кетона без добавления других растворителей, а также в CH_3CN и ТГФ в условиях 3 - кратного избытка циклопентанона. Ароматические альдегиды **3a,b,j** образуют с циклоалканами **4e,g** в этих условиях смесь *син*- и *анти*-изомерных альделей **5i,l,u,v,w** (Таблица 8).

Таблица 8. Асимметрическое альдольное присоединение альдегидов **3a,b,j** к циклоалканами **4e,g** под действием каталитической системы **23b**.



№	Субстраты	5	Растворитель	Выход, %	<i>dr</i> (анти/син), %	<i>ee</i> , (анти/син), %
1	3j, 4e	u	-	70	29/71	71/20
2	3a, 4e	l	-	98	29/71	70/52
3	3b, 4e	v	-	90	28/72	69/31
4	3b, 4e	v	MeCN	82 ^a	20/80	66/16
5	3b, 4e	v	ТГФ	74 ^a	40/60	50/72
7	3a, 4g	i	-	98	81/19	78/62
6	3b, 4g	w	-	90	74/26	91/78

^aВ реакцию вводили 3 экв. **4e**; время реакции - 56ч.

Соотношение диастереомеров в продуктах реакции производилось на основании сопоставления химических сдвигов сигналов протонов в α -положении к гидроксильной группе (5.31-5.48 м.д. в *син*-изомерах, 4.71-4.91 м.д. в *анти*-изомерах) и величин $^3J_{\text{HH}}$ между винциальными протонами при атомах углерода образовавшейся С-С связи (2-3 Гц в *син*-изомерах, 8-9 Гц в *анти*-изомерах). При этом в продуктах присоединения циклопентанона **5i,l,u,v** преобладающим является *син*-изомер, в продуктах присоединения циклогексанона **5i,w** - *анти*-изомер. На соотношение диастереомеров практически не влияет

природа и ориентация заместителей в ароматическом кольце. Определяющим фактором является размер цикла в циклоалканоне, который, по-видимому, оказывает влияние на соотношение свободных энергий соответствующих енаминовых интермедиатов.

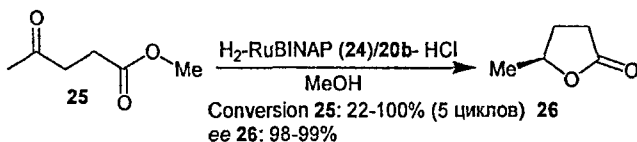
Принципиальное значение имеет тот факт, что реакции под действием системы (S)-пролин/полиэлектролит **23b** протекают не только в среде кетона, но и в других растворителях. Это позволяет уменьшить требуемый избыток донора до 3-х эквивалентов по отношению к альдегиду и в перспективе открывает путь к использованию системы **23b** в альдольных реакциях с участием кетонов более сложного строения.

При этом, варьируя природу растворителя, можно управлять диастereo- и энантиоселективностью катализируемых системой **23b** альдольных реакций. (Таблица 8, № 4,5).

Преимуществом каталитической системы **23b** является легкость ее регенерации. Отфильтрованный от реакционной массы и промытый растворителем катализатор не требует дополнительной очистки и сохраняет каталитическую активность и энантиоселективность, по меньшей мере, в шести реакционных циклах (Таблица 7, №1,2).

Предложенный нами подход к иммобилизации хиральных катализаторов путем их нанесения на органические полиэлектролиты был применен совместно с лаб. №2 ИОХ РАН (зав. лаб. проф. М.Г. Виноградов) в катализируемой Ru (II)-BINAP (**24**) реакции асимметрического гидрирования метиллсвулината (**25**) до хирального γ -валеролактона (**26**) (Схема 6). Лактон **26** является ценным структурным блоком для синтеза лекарственных и других биологически активных веществ.

Схема 6



Было найдено, что проведение реакции гидрирования под действием катализатора **24**, нанесенного на полиэлектродит **20b**, позволяет синтезировать лактон **26** с выходом и селективностью, не уступающим достигнутому ранее в органических растворителях и ионных жидкостях. Однако, в отличие от гомогенных условий, гетерогенную каталитическую систему удалось регенерировать и использовать повторно. Регенерированный катализатор сохранял активность в трех реакционных циклах (схема б). В четвертом цикле активность системы заметно снижалась (до 52%), тем не менее, энантиоселективность гидрирования сохранялась по меньшей мере в течение 5 циклов.

Таким образом, нами предложен новый подход к регенерации катализаторов асимметрических реакций, основанный на их нанесении на твердые органические полиэлектродиты. Предложенный метод может оказаться полезным при разработке новых экологически безопасных технологий получения хиральных β -гидроксикарбонильных соединений, в том числе полупродуктов для получения энантиомерно чистых природных соединений и других биологически активных веществ. Он может быть использован также в других практически важных энантиоселективных процессах тонкого органического синтеза.

ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный метод синтеза хиральных β -гидроксикарбоильных соединений различного строения под действием гетерогенной каталитической системы (S)-пролин/поли-(диметилдиаллиламмоний) гексафторфосфат. Имобилизация органокатализатора на полиэлектrolите обеспечивает легкость регенерации и многократное (не менее 6 раз) его использование без уменьшения его активности и энантиоселективности.
2. Предложена высокоактивная регенерируемая каталитическая система 1(R),2(R)-бис[(S)-пролинамидо]циклогексан/bmim[BF₄], позволяющая проводить прямую асимметрическую альдольную реакцию между альдегидами и кетонами в условиях трехкратного избытка кетона - значительно меньшего, чем требуется в аналогичной реакции, катализируемой (S)-пролином.
3. Разработан эффективный метод проведения асимметрической альдольной реакции между альдегидами и кетонами в системе ИЖ/вода (1:1 объем.). Добавление воды повышает скорость, диастереоселективность и, в некоторых случаях, энантиоселективность реакции, а также увеличивает срок службы каталитической системы.
4. На примере асимметрического гидрирования эфира левулиновой кислоты в у-валеролактон показано, что предложенный подход к иммобилизации хиральных катализаторов путем их нанесения на твердые органические полиэлектrolиты носит общий характер и может быть применен для регенерации металлокомплексных катализаторов.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. A.S. Kucherenko, M.I. Struchkova, S.G. Zlotin. (S)-Proline - polyelectrolyte system: an efficient heterogeneous reusable catalyst for direct asymmetric aldol reactions. *Eur. J. Org. Chem.* 2006. p. 2000-2004.
2. A.S. Kucherenko, D.E. Siyutkin, V.O. Muraviev., M.I. Struchkova, S.G. Zlotin. 1(R),2(R)-Bis[(S)-prolinamido]cyclohexane/[bmim][BF₄] ionic liquid as an efficient catalytic system for direct asymmetric aldol reactions., *Mend. Commun.*, 2007, 17, p. 277.
3. А. С. Кучеренко, Д. Е. Сюткин, С. Г. Злотин. Катализируемая производными (S)-пролинамида асимметрическая альдольная реакция в системе ионная жидкость-вода. *Изв. АН, Сер. химич.* 2008. №3. с. 578.
4. E.V. Starodubtseva, O.V. Turova, M.G. Vinogradov, V.A. Ferapontov, I.V. Razmanov S. G. Zlotin, A. S. Kucherenko. Asymmetric hydrogenation of the C=O bond with the recycling of an organometal catalyst deposited on a solid organic polyelectrolyte., *Mend. Commun.*, 2007, 17, p. 20.
5. A.S. Kucherenko, M.I. Struchkova, S.G. Zlotin. (S)-Proline - polyelectrolyte system: an efficient heterogeneous reusable catalyst for direct asymmetric aldol reactions., Международная конференция по органической химии Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности, 26-29 июня, 2006, Санкт-Петербург, Россия. Тезисы докладов, с 171.
6. S.G Zlotin, G.V. Kryshchal, G.M. Zhdankina, A.S. Kucherenko, A.V. Bogolyubov, D.E Siyutkin, O.V. Turova, M.G. Vinogradov. Recycling of Inorganic, Organic and Organometal Catalysts via Immobilization in (on) Organic Salts with Fluorinated Anions: a New Approach to Green Sustainable Processes., 3rd International Conference on Green and Sustainable Chemistry, Netherlands, Delft, July 01-05, 2007, Book of abstracts, p. 22.
7. А.С. Кучеренко, М.И. Стручкова, С.Г. Злотин. Система (S)-пролин-полиэлектролит – регенерируемый катализатор асимметрической альдольной реакции. II Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 13-14 апреля 2006 г. Тезисы докладов, с. 135.
8. А.С. Кучеренко, Д.Е. Сюткин, В.О. Муравьев, М.И. Стручкова, С.Г. Злотин. 1(R),2(R)-Бис(пролинамидо)-циклогексан/ионная жидкость bmim[BF₄] – новая эффективная каталитическая система для проведения асимметрической альдольной

реакции. XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Москва, 23-28 сентября 2007 г. Тезисы докладов, т. 5, с. 414.

9. S.G Zlotin, G.V. Kryshtal, G.M. Zhdankina, A.S. Kucherenko, A.V. Bogolyubov, D.E. Siyutkin. Regio-, Stereo- and Enantioselective CH-Acid Reactions Catalyzed by Recoverable Organic Catalysts Bearing Ionic Liquid Moieties. *2-nd International IUPAC Conference on Green Chemistry*, Moscow - St. Petersburg, September 14-19, 2008, Book of abstracts, p.117.

Подписано в печать 24.10.2008 г.

Печать трафаретная

Заказ № 1042

Тираж: 100 экз.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

www.autoreferat.ru