

Механизм асимметрической индукции в катализических реакциях гидрирования, гидросилирования, кросс-сочетания на комплексах металлов

В.А.Павлов

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135–5328

Рассмотрено современное состояние исследований в области изучения механизмов асимметрических реакций гидрирования, гидросилирования и кросс-сочетания, протекающих под действием комплексов металлов. Проанализирована возможность идентификации тех стадий катализической реакции, на которых происходит асимметрическая индукция. Предложена классификация асимметрической индукции, основанная на различии этих стадий. Отмечено, что в большинстве случаев асимметрическая индукция происходит на стадии координации субстрата катализитическим комплексом (взаимодействие «ключ–замок»). Приведены свидетельства в пользу предположения о формировании асимметрического атома углерода в продукте на стадиях превращения асимметрического интермедиата даже в тех случаях, когда исходный хиральный катализитический комплекс C_2 -симметричен. Библиография — 118 ссылок.

Оглавление

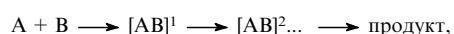
I. Введение	39
II. Асимметрическая индукция до начала катализической реакции	40
III. Асимметрическая индукция на стадии координации субстрата катализитическим комплексом	42
IV. Асимметрическая индукция на стадиях превращений первого или последующих интермедиатов катализической реакции	47
V. Асимметрическая индукция, обусловленная несвязывающими диастереомерными взаимодействиями	51
VI. Заключение	53

I. Введение

Асимметрическая катализическая реакция с участием прохирального субстрата на хиральном металлокомплексном катализаторе включает стадию взаимодействия этих частиц с образованием диастереомерных промежуточных комплексов. Для рационального описания феномена асимметрической индукции, или диастереоселективности,[†] в асимметрическом синтезе предложен ряд эмпирических стереохимических правил и моделей,¹ подобных правилам Прелога, Крама, Корнфорта и др. Асимметрическая индукция возможна либо на стадии взаимодействия (координации) металлокомплексного катализатора и субстрата с образованием промежуточного комплекса, либо на последующих стадиях превращений образовавшегося комплекса. Первый вариант иногда называют «стереическим контролем» или взаимодействием «ключ–замок» (употребляют также тер-

мины «хиральное распознавание», «хиральная дискриминация»).

Для реакции



где A — субстрат, B — реагент (катализатор), мы предлагаем следующую общую классификацию асимметрической индукции:

- 1) до начала реакции (за счет хиральной среды);
- 2) на стадии взаимодействия A и B (координация субстрата катализатором);
- 3) на стадии превращения первого ($[AB]^1$), второго ($[AB]^2$) и последующих интермедиатов, уже включающих в себя координированный субстрат;
- 4) за счет несвязывающих диастереомерных взаимодействий типа тех, которые существуют между энантиомерами в рацемате.

Асимметрическая индукция первого типа наблюдается при осуществлении реакций в хиральной матрице (например, в холестерическом жидкокристалле (ХЖК) в температурном интервале мезофазы, в котором образуется хиральная спиральная структура) или в хиральном растворителе, а также, возможно, при комбинированном воздействии электрического и магнитного полей.^{2,3} Асимметрическая индук-

В.А.Павлов. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории асимметрического катализа ИОХ РАН.
Телефон: (095)938–3502, e-mail: pvlv@caer.ioc.ac.ru
Область научных интересов: асимметрический гомогенный и гетерогенный катализ, восстановление хиральными гидридами, асимметрическая индукция как способ передачи стереохимической информации.

Дата поступления 25 апреля 2001 г.

[†] Мерой асимметрической индукции в асимметрическом катализе, когда энантиомерный продукт выделяется из диастереомерного промежуточного комплекса, можно считать энантиоселективность.

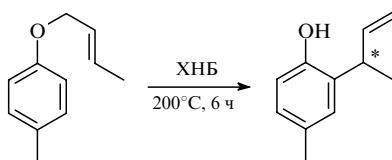
ция второго типа имеет место в асимметрическом металлокомплексном катализе, в частности, при гидрировании и гидросилировании ароматических кетонов. Асимметрическая индукция на стадии превращения первого или второго интермедиатов (третий тип) детально рассмотрена на примере реакций катализитического аллильного алкилирования.⁴ Мало изучена природа асимметрической индукции, которая возникает в результате взаимодействия между энантиомерами в рацемате (четвертый тип) и благодаря которой рацемат отличается по ряду химических и физических свойств от составляющих его индивидуальных энантиомеров.

Асимметрическая индукция, если рассматривать ее как способ передачи стереохимической информации, включает две составляющие: статическую дискриминацию, обусловленную стерическими препятствиями, и динамическую дискриминацию, обусловленную кинетическими или термодинамическими факторами.⁵

Процессы гидрирования, гидросилирования и кросс-сочетания важны в практическом отношении, поскольку они составляют минимальный набор реакций, который обеспечивает получение хиральных продуктов со многими функциональными группами, встречающимися в лекарствах.⁶ Поэтому механизм асимметрической индукции мы рассмотрим на примере этих трех реакций.

II. Асимметрическая индукция до начала катализитической реакции

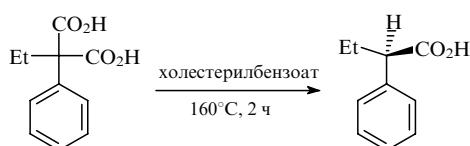
Асимметрическую индукцию до начала реакции следует понимать как проявление хирального воздействия среды и на катализатор, который может в этом случае быть ахиральным, и на прохиральный субстрат. В среде ХЖК в температурном интервале мезофазы, в котором образуется хиральная спиральная структура, могут протекать асимметрические реакции (более подробную аргументацию в пользу асимметрической индукции до начала реакции в этих случаях см. далее). Однако опубликованные данные об асимметрическом синтезе в среде ХЖК как хиральной матрицы противоречивы. Имеется сообщение о проведении энантиоселективной перегруппировки Клайзена в мезофазе ХЖК:⁷



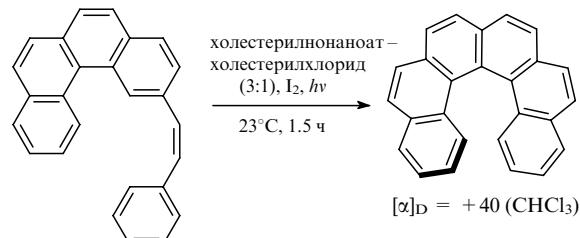
ХНБ — холестерил-*пара*-нитробензоат.

Об энантиоселективности реакции авторы судили по спектрам кругового дихроизма продукта.

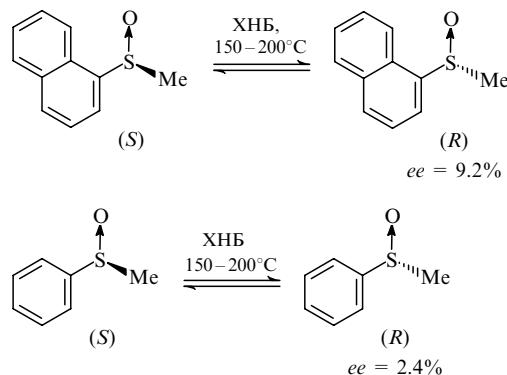
Осуществлено декарбоксилирование этилфенилмалоновой кислоты в мезофазе ХЖК с оптическим выходом (*p*), равным 18% (*R*):⁸



При фотохимическом синтезе гексагелицина в ХЖК в температурном интервале мезофазы 20–25°C энантиоселективность процесса составила 1%, что подтверждается наличием максимума кругового дихроизма в полосе поглощения полученного гексагелицина.⁹



Однако при фотоциклизации α -(*N*-метиланилино)стирола в *N*-метил-2-фенилindолин в мезофазе различных ХЖК был получен рацемический продукт.¹⁰ При изучении термохимического взаимопревращения сульфоксидов в мезофазе ХНБ была отмечена небольшой энантиомерный избыток (*ee*) продукта.¹¹



Авторы работ^{10,11} пришли к заключению, что асимметрические трансформации в холестерических мезофазах, как и в обычных хиральных растворителях, протекают с низкими оптическими выходами. Однако они отмечают, что если существуют сильные специфические взаимодействия между растворенным веществом и ХЖК, то могут быть исключения.

Другие исследователи¹² отрицают даже теоретическую возможность проявления асимметрического эффекта в мезофазе ХЖК, так как шаг спирали ХЖК (300–400 нм) несовместим с размерами молекул обычных реагентов. Эти молекулы «не замечают» спиральную конструкцию ХЖК примерно так же, как человек не замечает кривизны земной поверхности. Тем не менее в силу хиральности молекул ХЖК, последние все же могут оказывать некоторое асимметрическое влияние на химическую реакцию, хотя бы как оптически активные растворители.

Асимметризующее влияние магнитного поля мало изучено.[‡] Этой проблемой интересовался еще Пастер, который полагал, что если магнитное поле может индуцировать вращение плоскости поляризации света заведомо нехиральными соединениями (эффект Фарадея), то оно способно генерировать диссимметрию того же типа, которой обладают хиральные молекулы. Но Кельвин считал эту идею ошибочной, поскольку магнитное вращение не имеет качества правой или левой руки, т.е. не является хиральным. Однако П.Кюри отмечал, что магнитное поле, параллельное электрическому полю, может вызвать хиральность, так как к параллельному и антипараллельному расположению (молекул) в этом суммарном поле применима операция зеркального отражения, обеспечивающая их взаимозаменяемость.¹⁴ Такой энантиоморфизм и энантиоморфизм хиральных молекул различают как «фальшивую» и «истинную» хиральность соответственно.^{2,3} Может ли «фальшивое» хиральное влияние

[‡] Неасимметрическое влияние магнитного поля на химическую реакцию известно давно (см., например, обзор¹³).

вызвать асимметрическую индукцию? Как известно, на уровне элементарных частиц симметрия нарушается. Полагают, что аналогичные нарушения симметрии в химических реакциях могут быть вызваны «фальшивым» хиральным влиянием. Изменение симметричных (в отсутствие этого влияния) энергетических барьеров на пути образования энантиомеров продукта может привести к различию констант скорости образования энантиомеров в химической реакции вдали от равновесия.^{2,3}

Эти теоретические рассуждения как будто бы находят экспериментальное подтверждение. Так, Герике,¹⁵ используя различные комбинации (параллельное, антипараллельное и ортогональное расположение) электрического ($15-8100 \text{ В} \cdot \text{см}^{-1}$) и магнитного (постоянного и переменного, $8 \cdot 10^3-1.17 \cdot 10^5 \text{ А} \cdot \text{м}^{-1}$, 0-50 Гц) полей при проведении реакций присоединения брома по двойной связи, алкилирования прохиральных кетонов реагентами Гриньера и некоторых других, обнаружил (хотя и небольшое и нерегулярное) энантиомерное обогащение продукта ($ee < 1\%$). Появилось сообщение о высокой энантиоселективности реакций восстановления кетонов реагентами Гриньера и литийалюминий-гидридом в постоянном магнитном поле.¹⁶ Однако этот вывод был дезавуирован одним из авторов.¹⁷ Полагают,^{2,3} что представление об асимметризующем влиянии постоянного магнитного поля имеет здравую основу, но такое влияние может служить лишь «затравкой» и должно сочетаться с хиральным автокаталитическим процессом. Очевидно, требуется дальнейшее тщательное экспериментальное исследование этой проблемы.

Мы также изучали асимметрическую индукцию в катализических реакциях, протекающих в жидкокристаллической хиральной матрице,^{18,19} на примере гидрирования α -ацетамидокоричной кислоты (АКК) в присутствии ахирального катализатора Уилкинсона, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, обладающего значительным молекулярным объемом (это важно для более полной передачи спиральной упорядоченности молекул ХЖК молекулам катализатора). Поскольку $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ и АКК не растворяются в расплаве ХЖК, а именно холестерилтридеканоата (ХТД), реакцию проводили в смеси ХТД- $\text{Bu}^n\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_6$. В этом растворе молекулы ХТД, субстрата (АКК) и катализатора $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ при температуре мезофазы $60-70^\circ\text{C}$ имели спиральную упорядоченность. Об этом свидетельствовал тот факт, что в спектрах кругового дихроизма в полосах поглощения субстрата и катализатора появлялись максимумы индуцированного кругового дихроизма одного знака. Одинаковый знак спиральной упорядоченности молекул субстрата и катализатора, возможно, способствует дискриминации между ге- и си-сторонами связи $\text{C}=\text{C}$ в субстрате, координационно связанным с катализатором в промежуточном комплексе. Действительно, в реакции наблюдалась небольшая энантиоселективность, зависящая от температуры (рис. 1).

Зависимость имеет максимум, приходящийся на середину температурного интервала мезофазы ХТД, в которой холестерический жидкий кристалл имеет спиральную упорядоченность. Этот эффект можно было бы объяснить и влиянием ХЖК как хирального растворителя. Однако в пользу первого объяснения свидетельствует совпадение положения максимума энантиоселективности с серединой температурного интервала мезофазы жидкого кристалла.

Для изучения влияния комбинации постоянного магнитного и электрического полей на химические реакции мы[§] использовали соленоид.²⁰ Исследовалась реакция мутаротации D-глюкозы в воде, катализируемая кислотами и основа-

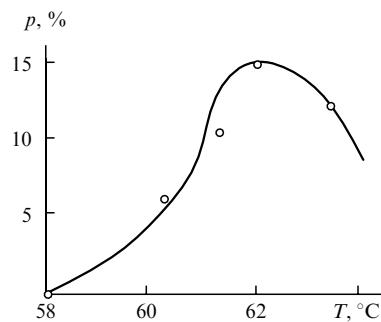


Рис. 1. Температурная зависимость оптического выхода *N*-ацетилфенилаланина при гидрировании АКК.

ниями. При мутаротации моносахаридов устанавливается равновесие между α - и β -формами, которые являются диастереомерами. В начальной стадии реакция далека от равновесия (это необходимое условие, при котором может осуществляться асимметризующее воздействие магнитного поля^{2,3}). Реакцию проводили в термостатированной поляризационной трубке, помещенной в соленоид, за ее ходом следили по изменению оптического вращения. Константу скорости мутаротации k вычисляли по уравнению первого порядка; напряженность магнитного поля (H) рассчитывали по величине магнитного вращения плоскости поляризации света водой при $\lambda = 589 \text{ нм}$. О направлении магнитного поля судили по знаку наблюдаемого вращения плоскости поляризации водой. Для более точного определения разброса величин констант скорости в ряде случаев эксперимент повторяли несколько раз при данной температуре. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1. Константы скорости мутаротации D-глюкозы при различных температурах в зависимости от направления магнитного поля в соленоиде.²⁰

T, °C	H, Гс	$k \cdot 10^3, \text{мин}^{-1}$		$\Delta k \cdot 10^3, \text{мин}^{-1}$
		(+)- $\alpha_D \text{H}_2\text{O}$	(-)- $\alpha_D \text{H}_2\text{O}$	
6.2	1266	3.73 ± 0.04	3.69 ± 0.02	$+0.04$
		3.74 ± 0.03	3.42 ± 0.08	$+0.32$
10.2	1265	6.01 ± 0.02	5.65 ± 0.03	$+0.36$
		5.81 ± 0.04	5.59 ± 0.02	$+0.22$
20	1262	6.02 ± 0.01	5.50 ± 0.04	$+0.52$
		16.68 ± 0.05	16.72 ± 0.05	-0.04
30	1259	16.80 ± 0.03	16.82 ± 0.06	-0.02
		43.57 ± 0.29	41.57 ± 0.08	$+2.00$
38.3	1256	42.50 ± 0.39	43.10 ± 0.20	-1.60
		90.87 ± 0.49	83.58 ± 0.62	$+7.29$

Однозначно ответить на вопрос — в какую сторону изменяется константа скорости в зависимости от направления магнитного поля — пока нельзя, хотя можно отметить небольшое ускорение реакции в поле с (+)- $\alpha_D \text{H}_2\text{O}$ по сравнению с полем (-)- $\alpha_D \text{H}_2\text{O}$ при низких температурах. Зато об отсутствии влияния постоянного магнитного поля (без комбинации с электрическим полем) можно говорить более определенно. Результаты исследования рассматриваемой реакции мутаротации D-глюкозы в воде в постоянном магнитном поле показали, что изменения констант скорости в зависимости от направления магнитного поля сопоставимы по величине с ошибками измерения (табл. 2).

§ Эксперимент выполнен совместно с Е.И.Клабуновским.

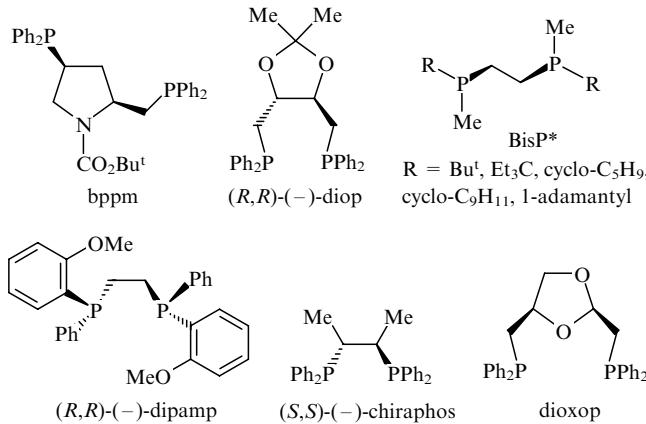
Таблица 2. Константы скорости мутаротации D-глюкозы при $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ в зависимости от направления постоянного магнитного поля ($H = 7490$ Гц).

$k \cdot 10^3$, мин $^{-1}$	$\Delta k \cdot 10^3$, мин $^{-1}$
(+)- α_D H ₂ O	(-)- α_D H ₂ O
13.73 ± 0.85	14.67 ± 0.29
14.84 ± 0.26	15.03 ± 0.07
14.17 ± 0.41	15.19 ± 0.23
15.14 ± 0.56	14.85 ± 0.11
15.00 ± 0.42	15.07 ± 0.11
	-0.94 ± 0.85
	-0.19 ± 0.26
	-1.02 ± 0.41
	$+0.29 \pm 0.56$
	-0.07 ± 0.42

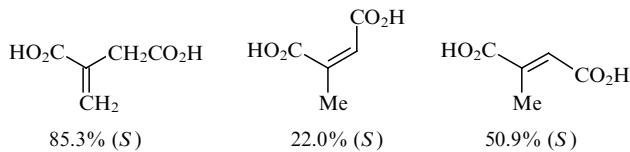
III. Асимметрическая индукция на стадии координации субстрата катализитическим комплексом

Выяснение природы асимметрической индукции и определение стадии, на которой она происходит, тесно связаны с изучением общего механизма асимметрической реакции. Последнее предполагает выявление отдельных элементарных стадий, установление их скоростей, нахождение и характеристику интермедиатов, в том числе определение их абсолютной конфигурации, и, наконец, идентификацию ключевой для асимметрической индукции стадии. Если такой стадией является координация субстрата хиральным катализитическим комплексом, то установить это можно с помощью достаточно простых логических приемов, о которых пойдет речь ниже.

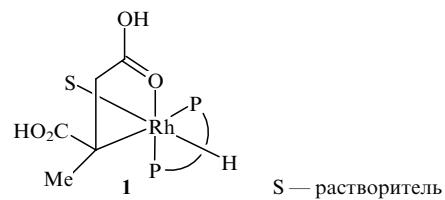
Механизм гидрирования связи $\text{C}=\text{C}$ в субстратах был исследован на родийфосфиновых катализаторах, включающих такие лиганды, как dipamp,^{21–25} chiraphos,^{26–29} diop,^{21,29} bppm,^{30,31} dioxop,^{32,33} BisP* (см.³⁴).



Попытка определить стадию, на которой происходит асимметрическая индукция, была предпринята при изучении реакций гидрирования итаконовой, цитраконовой и мезакновой кислот в 2-метилянтарную кислоту в присутствии $[\text{Rh}(\text{bppm})]^+$. Под формулами кислот указаны достигнутые оптические выходы продуктов.³⁵



Если бы энантиоселективность реакции контролировалась одинаковым для всех трех субстратов интермедиатом **1** (что вытекает из обсуждаемой ниже теории Гальперна),

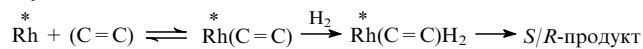


то оптические выходы были бы близкими, а это противоречит приведенным экспериментальным данным. Поэтому был сделан вывод, что асимметрическая индукция происходит на стадии координации субстрата (взаимодействие «ключ — замок»).

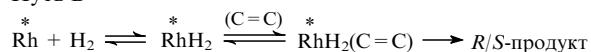
Следует отметить, что хиральный катализитический комплекс с лигандом bppm не обладает элементами симметрии (кроме C_1), поэтому асимметрическая индукция на стадии координации субстрата в этом случае осуществляется асимметричным комплексом.

На энантиоселективность гидрирования ацетил- и бензоиламинокоричной кислот и их эфиров в присутствии родиевых комплексов с лигандами bppm, diop, dipamp (с NEt_3 и без него) влияет давление водорода. Чтобы объяснить это, была выдвинута гипотеза о конкуренции двух реакционных путей:³⁵

Путь A

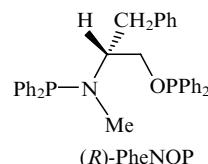


Путь B



Путь A благоприятен при низких давлениях водорода, путь B — при высоких. Существование пути B было ранее установлено при изучении гидрирования олефинов на катализаторе Уилкинсона. Авторы работы³⁵ постулировали, что пути A и B приводят к образованию разных энантиомеров. Поэтому при повышении давления, которое способствует протеканию реакции по пути B, энантиоселективность должна уменьшаться вплоть до обращения конфигурации, что и наблюдалось в эксперименте. Интересно, что добавление триэтиламина ослабляло влияние давления водорода на энантиоселективность. Анион, образующийся при добавлении NEt_3 к кислоте (субстрату), имеет гораздо большую склонность к образованию аддукта с родийфосфиновым комплексом, чем соответствующая кислота. Поэтому в присутствии основания вклад пути B минимален, что соответствует наблюдаемому в этом случае примерному постоянству энантиоселективности при разных давлениях водорода. Таким образом, рассматриваемая гипотеза хорошо объясняет влияние давления водорода и добавки основания на энантиоселективность.

Однако применительно к гидрированию производных амидокоричной кислоты данная схема не позволяет установить стадию, ответственную за асимметрическую индукцию, из-за отсутствия детальной стереохимической информации о двух конкурирующих реакционных путях. Тем не менее гипотеза о двух конкурирующих реакционных путях является плодотворной. Установлено,^{36–39} что энантиоселективность гидрирования АКК в присутствии комплекса $[\text{Rh}((R)\text{-PheNOP})(\text{cod})]\text{ClO}_4$



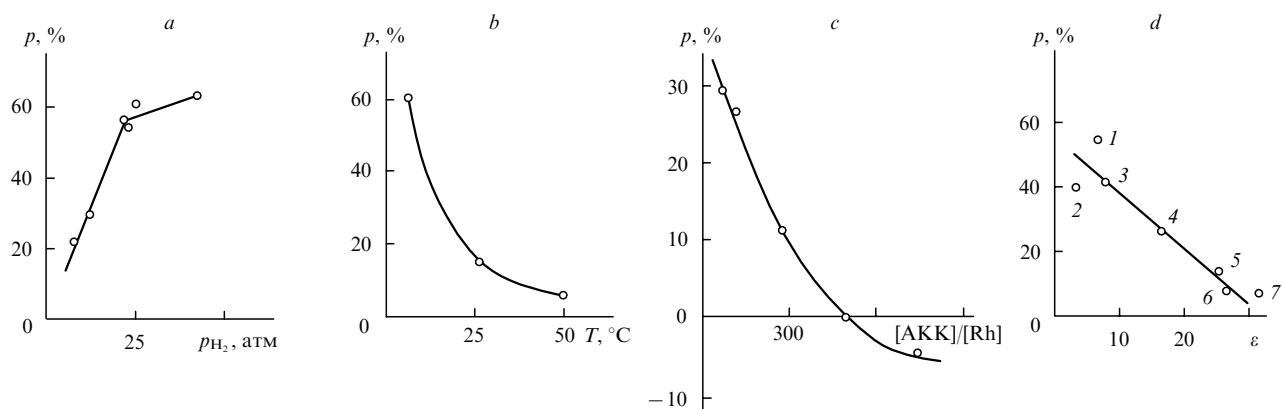


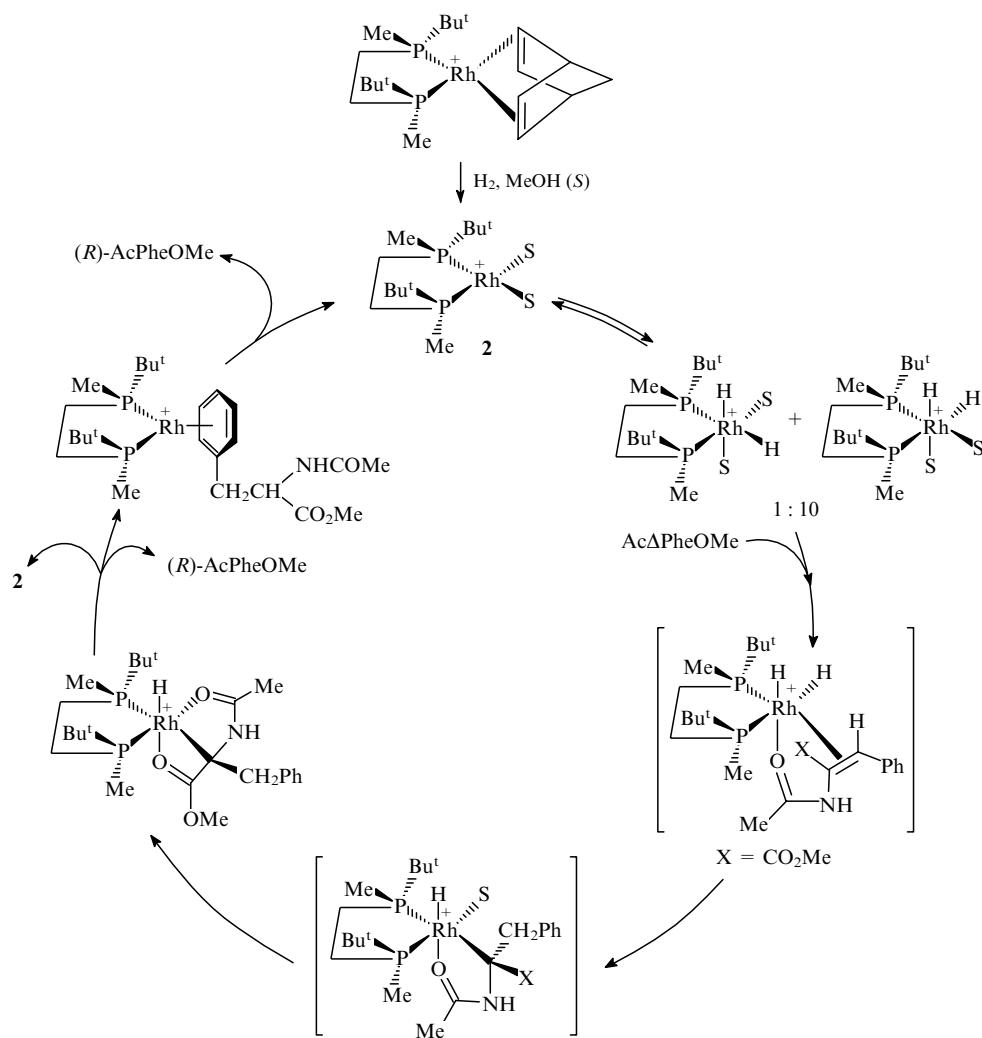
Рис. 2. Зависимость оптического выхода продукта (S)-AcPhe в реакции гидрирования АКК от давления водорода (a), температуры реакции (b), соотношения концентраций АКК и катализатора (c), диэлектрической проницаемости растворителя (d).

Условия проведения реакции: $T = 20^\circ\text{C}$ (a), 50°C (c), 25°C (d); $p_{H_2} = 1$ атм (b, c, d); $[\text{АКК}]/[\text{Rh}] = 100:1$ (a, b, d); растворитель: a, b — $\text{C}_6\text{H}_6\text{—MeOH}$ (1:1); c — Pr^iOH ; d — DMF (1), диоксан (2), THF (3), $\text{EtOH—C}_6\text{H}_6$ (4), $\text{MeOH—C}_6\text{H}_6$ (5), EtOH (6), MeOH (7).

зависит от давления водорода, температуры, соотношения концентраций АКК и комплекса и диэлектрической проницаемости растворителя (рис. 2). Эти зависимости хорошо объясняются в рамках рассмотренной выше концепции. Чем больше давление водорода и ниже концентрация субстрата по отношению к катализатору, ниже температура и диэлект-

рическая проницаемость растворителя, тем заметнее становится вклад реакционного пути B и, соответственно, достигается все более значительный энантиомерный избыток продукта определенной конфигурации, а именно (S)-AcPhe. Роль двух первых факторов становится понятной при непосредственном рассмотрении уравнений реакционных маршрутов A

Схема 1



и *B*, а влияние двух последних соответствует наблюдениям, сделанным в работе³⁵. Предлагаемое объяснение подтверждает также обнаружение в реакционной смеси при низкой температуре (-20°C) гидрида родия.³⁷

Асимметрическая индукция при координации енамида-ного субстрата комплексами *bppt* и *PheNOP* осуществляется на стадии превращения асимметрического интермедиата.

Вариант чисто дигидридного механизма (путь *B*), реализующегося даже при низких температурах и давлениях водорода, был рассмотрен в работе³⁴, в которой исследовалось гидрирование метилового эфира α -ацетамидокоричной кислоты ($\text{Ac}\Delta\text{PheOMe}$) на родиевом комплексе, содержащем (*S,S*)-1,2-бис(*трет*-бутилметилфосфино)этан (схема 1).

Асимметрическая индукция происходит на стадии координации субстрата находящимся в избытке дигидридным комплексом (преобладающий интермедиат). Как видно из схемы 1, этот интермедиат лишен элементов симметрии, т.е. асимметрический атом углерода в продукте появляется на стадии превращения асимметрического интермедиата, хотя исходный хиральный катализитический комплекс **2** обладал симметрией C_2 .

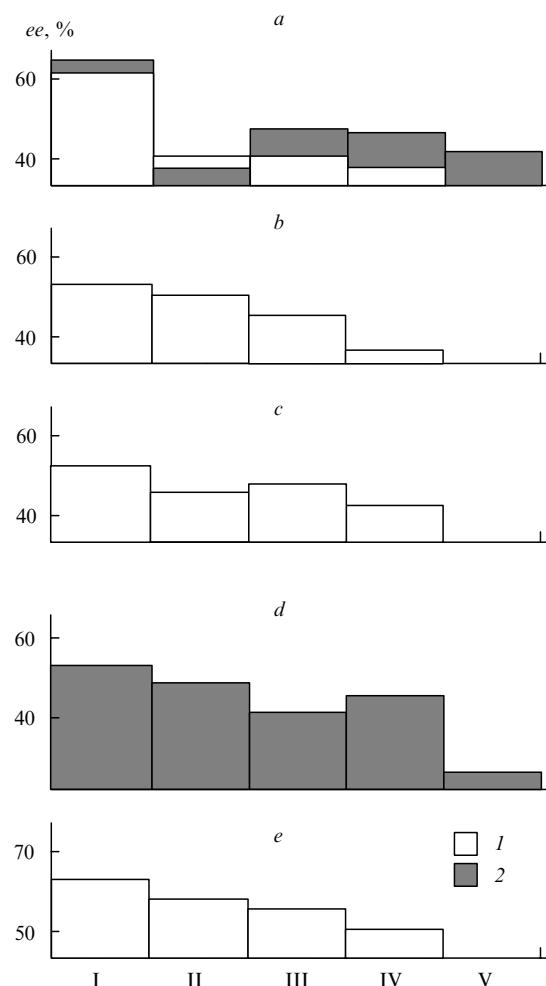
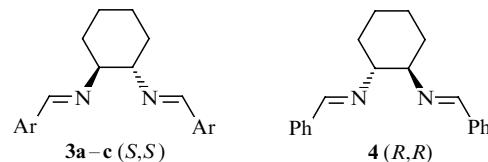


Рис. 3. Влияние разности молекулярных объемов заместителей R^1 и R^2 в кетоне R^2COR^1 ($\text{R}^2 > \text{R}^1$) на энантиселективность реакции гидрирования.

1 — (*R*)-продукт, 2 — (*S*)-продукт. Катализитическая система: *a* — Rh/3a (1), Rh/4 (2); *b* — Rh/3b; *c* — Rh/3c; *d* — Ir/4; *e* — Ir/3b.

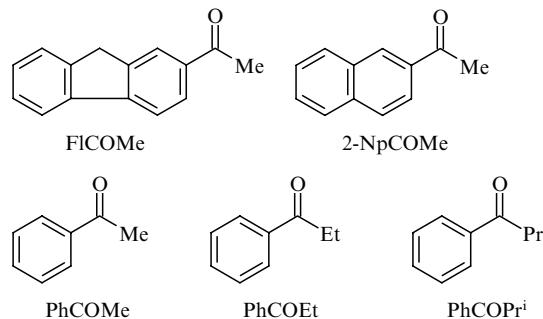
I — FICOMe, II — 2-NpCOMe, III — PhCOMe, IV — PhCOEt, V — PhCOPrⁱ.

Исследован механизм асимметрической индукции в реакции гидрирования ароматических кетонов с переносом водорода на получаемых *in situ* родиевых и иридиевых комплексах, которые содержат основания Шиффа — производные (*R,R*)- и (*S,S*)-1,2-диаминоциклогексана.⁴⁰

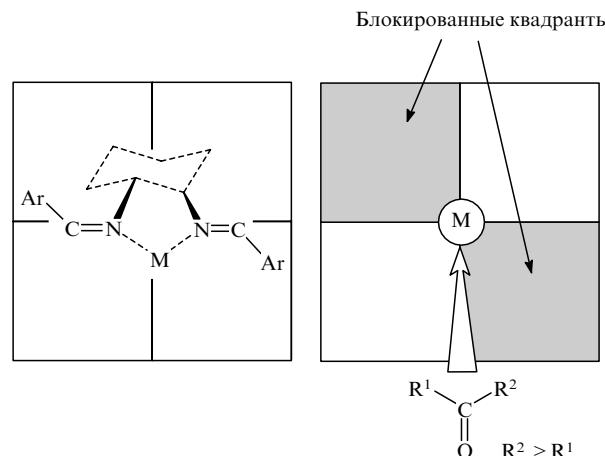


3: Ar = Ph (a), $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}o$ (b), Np-2 (c).

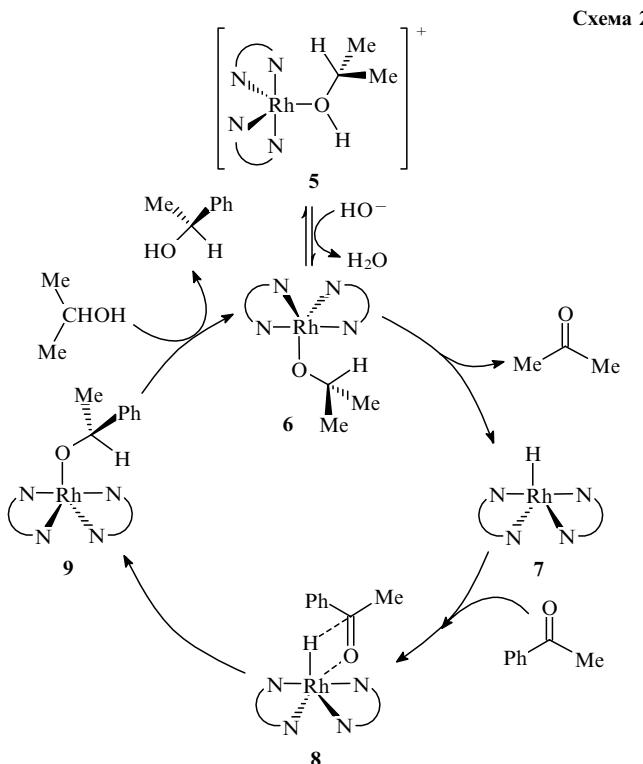
Во всех случаях конфигурация продукта определялась конфигурацией лиганда и не зависела от природы металла. Если кетоны как субстраты этой реакции расположить в порядке убывания разности молекулярных объемов двух заместителей в них (рис. 3), то будет видна тенденция к уменьшению *ee* в ряду: FICOMe > 2-NpCOMe > PhCOMe > PhCOEt > PhCOPrⁱ. В случае комплексов родия с лигандом 3a ряд имеет вид: FICOMe > 2-NpCOMe \approx PhCOMe \approx PhCOEt \approx PhCOPrⁱ.



Наиболее заметно различие значений *ee* для FICOMe и PhCOMe. Это наблюдение можно интерпретировать с помощью правила квадрантов.



Хелатный C_2 -симметрический хиральный комплекс (катализатор) ориентирован атомом металла в центр пересечения квадрантов, и C_2 -симметрически расположенные арильные заместители попадают в C_2 -симметрически расположенные квадранты (левый верхний и правый нижний), «блокируя» их. Чем больше различаются по молекулярному объему заместители координирующегося в промежуточном комплексе кетона (светлой стрелкой показано среднее из двух возможных положений, которые может занимать кетон в интермедиате), тем с более высокой вероятностью объемистый заместитель карбонильной группы кетона будет располагаться в свободном квадранте. Соответственно тем боль-



шее будет хиальная дискриминация и, следовательно, тем выше энантиоселективность. Именно это и наблюдается на опыте, так что полученные данные можно рассматривать как довод в пользу протекания асимметрической индукции (хиального распознавания) на стадии координации субстрата в промежуточном комплексе.

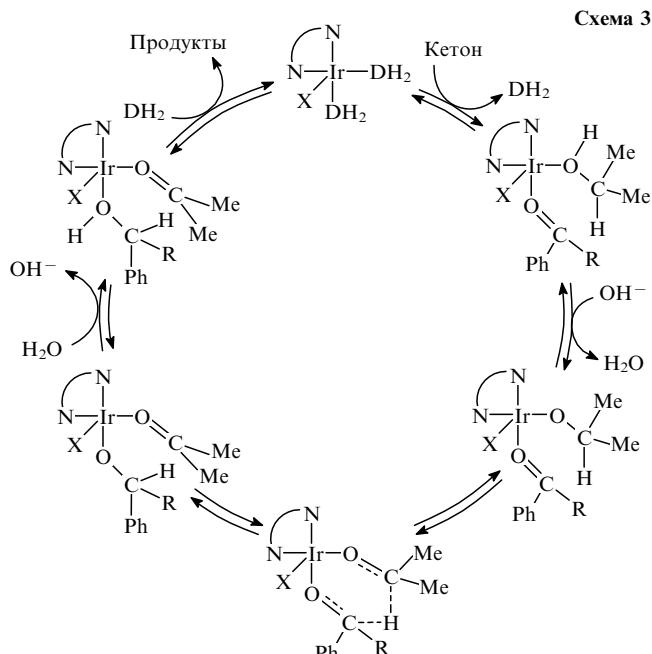
Мнения о том, что асимметрическая индукция в реакции гидрирования с переносом водорода на родиевых и иридиевых комплексах происходит на стадии координации кетона, придерживаются и другие авторы. Так, в работе⁴¹ предложен следующий катализический цикл гидрирования ацетофенона с переносом водорода на (*S*)-(+)-3-втор-бутил-, (*S*)-(-)-3-(1,2,2)-тритиометилпропил- и (*S,S*)-(+)-3,8-ди-втор-бутил-1,10-фенантролиновых комплексах родия(I) в среде $\text{Pr}^n\text{OH} - \text{KOH}$ (схема 2).

Как видно из схемы 2, асимметрическая индукция возникает при координации субстрата асимметрическим интермедиатом 7. Однако такая схема гидрирования нуждается в дополнительных доказательствах.

Для случая, когда катализаторами этой реакции являются иридиевые комплексы с основаниями Шиффа, полученными из пиридин-2-альдегида и α -фенилэтиламина, предложен механизм, согласно которому асимметрическая индукция происходит на стадии переноса водорода от донорной (изопропильной) группы к молекуле акцептора (гидрируемому кетону) в циклическом переходном состоянии (схема 3).^{42,43}

На схеме 4 изображен катализический цикл, предложенный⁴⁴ для реакции гидрирования бензилиденацетона в присутствии комплекса $\text{Ir}[(R)-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)]$. Строение интермедиата подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (РСА). В соответствии с этой схемой асимметрическая индукция происходит на стадии координации кетона асимметрическим комплексом.

Если в схеме 3 осуществляется прямой перенос водорода, то в схеме 4 в переносе участвует гидрид металла.⁴⁴ Обе схемы в значительной степени умозрительны, но последняя

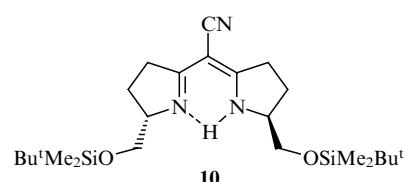


DH_2 — пропан-2-ол; $\text{X} = \text{DH}_2, \text{OH}^-$; $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^n, \text{Pr}^i$.

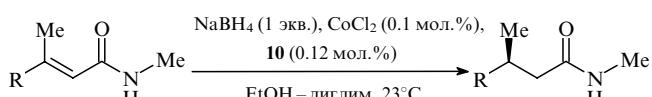
заслуживает большего доверия,⁴⁴ поскольку гидридный интермедиат был обнаружен экспериментально.⁴⁴

Таким образом, имеются определенные доказательства того, что асимметрическая индукция осуществляется при координации кетона асимметрическим промежуточным комплексом, утратившим симметрию C_2 (если она была в исходном катализитическом комплексе).

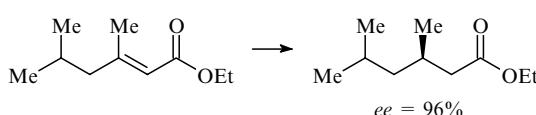
Эффективной катализитической системой для асимметрического восстановления является формируемый *in situ* комплекс на основе CoCl_2 , семикорринового лиганда **10** и NaBH_4 в спирте.^{46,47}



Амиды и эфиры α,β -ненасыщенных кислот восстанавливаются этой системой с высоким энантиомерным избытком ($ee = 90 - 99\%$).



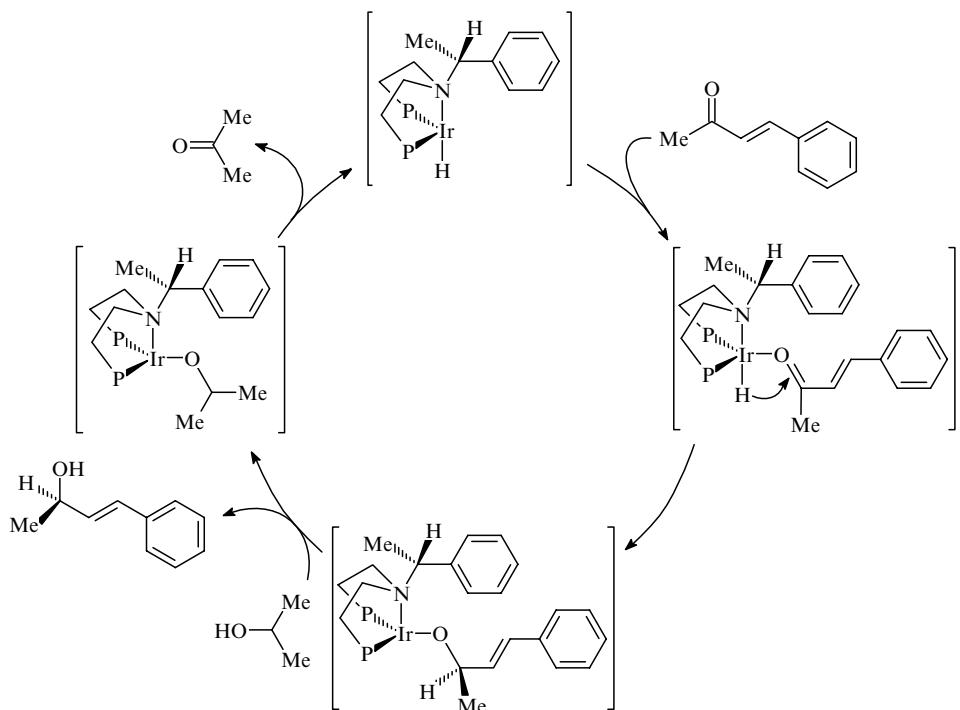
$ee = 98.7\%$ ($\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{Ph}$), 98.9% ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{11}$), 92.4% ($\text{R} = \text{Ph}$);



Исследование механизма реакции, проведенное с использованием NaBH_4 в среде EtOD-DMF и NaBD_4 в среде

[¶] В то же время в схеме 4 не учитывается обратимость реакции с переносом водорода от изопропилового спирта,⁴⁵ и в этом смысле более предпочтительной выглядит схема 3.

Схема 4



P = PPh₂.

EtOH-DMF, показало, что источником водорода при β -атоме углерода в продукте является боргидрид, а при α -атоме углерода — EtOH.⁴⁷ Субстраты, обладающие прохиральным атомом углерода в α -положении, гидрируются не энантиоселективно по отношению к этому атому.^{47,48} На рис. 4 показано предполагаемое строение промежуточного комплекса. Вхождение координируемого олефина в структуру **B** затруднено стерически, поэтому предпочтительным является переходное состояние **A**. Нам кажется, что авторы напрасно не показали на схеме связь Co—H, поскольку именно этим, возможно, объясняется, почему асимметрический атом углерода образуется только в β -положении олефина и за счет водорода из NaBH₄. Действительно, если предположить, что олефин с неравнозначными α - и β -углеродными атомами координируется атомом кобальта (гидрид-ион которого, несомненно, происходит из NaBH₄), как показано ниже,

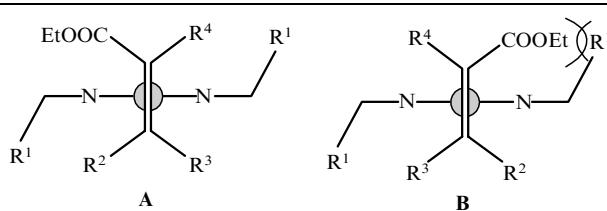
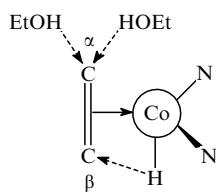


Рис. 4. Возможное строение промежуточного комплекса в реакциях восстановления на кобальтсодержащем катализаторе (связь кобальт — гидрид для простоты опущена).⁴⁷

то упомянутые экспериментальные наблюдения получают простое объяснение. При восстановлении C=C-связи в субстратах типа



после энантиоселективного присоединения гидрид-иона к атому C_B, контролируемому асимметричным Co-гидридным комплексом, оставшийся хиральный C₂-симметричный металлокомплексный фрагмент, по-видимому, не в состоянии обеспечить энантиоселективную атаку на α -углеродный атом. Это объяснение вполне соответствует сделанному ранее заключению о том, что асимметрическая индукция осуществляется на стадии превращения асимметричного интермедиата. Таким образом, возвращаясь к рис. 4, можно сказать, что асимметрическая индукция происходит на стадии координации олефина моногидридным асимметрическим комплексом кобальта.

Механизм асимметрического гидросилилирования изучен меньше, чем механизм асимметрического гидрирования. Высказано мнение,⁴⁹ что энантиоселективность является результатом конкуренции между диастереомерными силилосиланами-(арил)родиевыми интермедиатами (схема 5).

Согласно другому предположению, асимметрическая индукция происходит на стадии присоединения кетона к промежуточному комплексу^{50,51} (схема 6).

К этой схеме близка схема авторов работы⁵², которые предложили следующее строение пятичленного переходного состояния

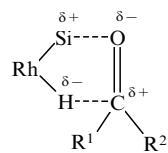
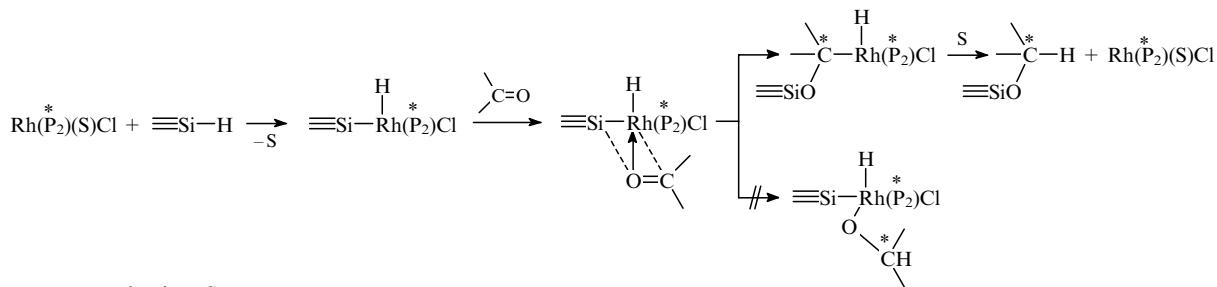
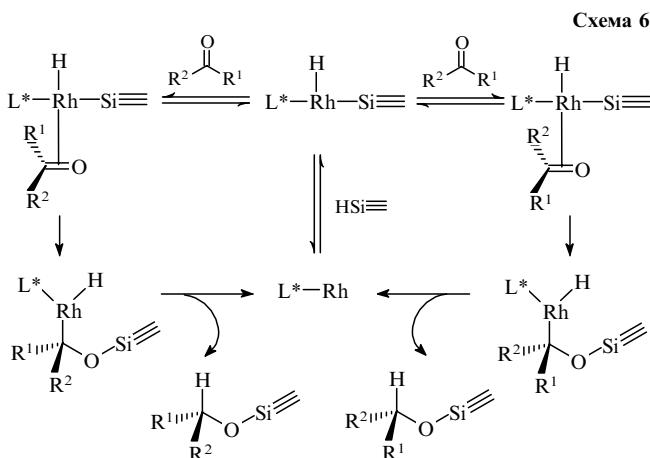


Схема 5



* — хиральный фосфин, S — растворитель.

Во всех рассмотренных вариантах асимметрическая индукция осуществляется на стадии координации субстрата асимметричным интермедиатом.



$\text{L}^* = (\text{S},\text{S})-(+)-2,3-\text{O}$ -изопропилиден-2,3-дигидрокси-1,4-бис(дифенилфосфино)бутан $((\text{S},\text{S})-(+)-\text{diop})$.

IV. Асимметрическая индукция на стадиях превращений первого или последующих интермедиатов катализитической реакции

Первым этапом изучения механизма катализитической реакции гидрирования субстратов типа (Z) - α -ацетамидокоричной кислоты в присутствии родийфосфиновых комплексов стало детальное изучение кинетики гидрирования метилового эфира (Z) - α -ацетамидокоричной кислоты на родиевом комплексе, содержащем ахиральный дифосфин 1,2-бис(дифенилфосфино)этан (diphos).^{27, 53–55} Катализитический цикл этой реакции приведен на схеме 7. Предшественник катализитического комплекса — ионный аддукт диена с катализатором (11) — входит в катализитический цикл после восстановления диена. Строение комплекса 12 установлено на основании спектров ЯМР ^{31}P ,⁵³ а строение 13 — с использованием ЯМР-спектроскопии ^{31}P , ^{13}C , ^1H и РСА.²⁴ При комнатной температуре окислительное присоединение водорода к комплексу 13 является лимитирующей стадией реакции, но ниже -40°C такой стадией становится восстановительное элиминирование продукта. В результате этого при -75°C накапливается гидридоалкильный комплекс 15 в концентрации, достаточной для анализа методами ЯМР ^{31}P , ^{13}C и ^1H .^{29, 54}

В схеме 7 не идентифицирован только интермедиат 14, и его строение приведено «по аналогии».^{56, 57} Позднее дигидридный интермедиат был обнаружен экспериментально.⁵⁸ Интермедиаты 13, 14 и 15, как и продукт, являются рацема-

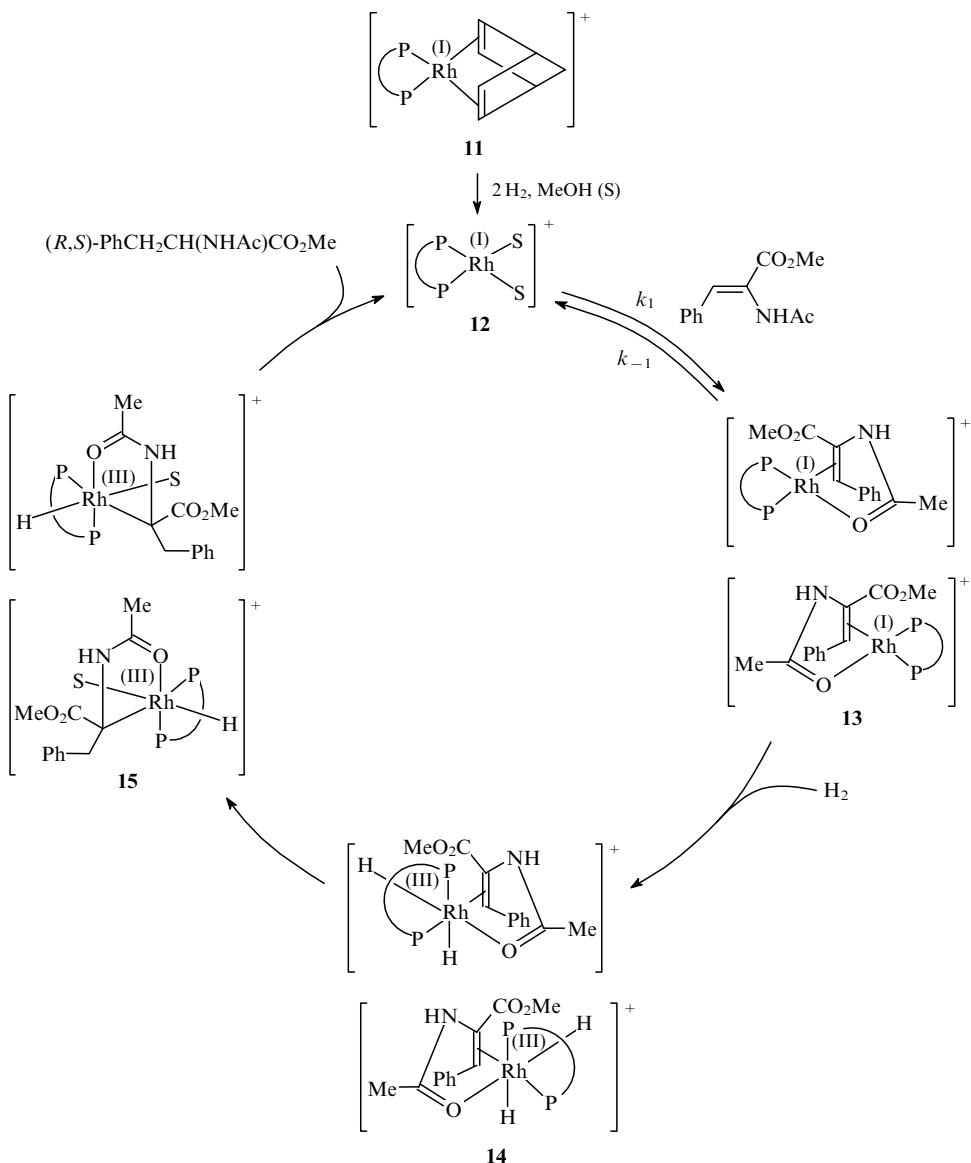
тами (на схеме 7 показаны оба энантиомера этих интермедиатов).

На схеме 8 приведен катализитический цикл гидрирования того же субстрата на катализаторе $[\text{Rh}((R,R)\text{-dipamp})]^+$, в котором соответствующие интермедиаты уже являются диастереомерами, и реакции с их участием, естественно, протекают с разной скоростью.⁵⁹ Аналогичный цикл предложен^{26, 27} для реакции гидрирования в присутствии $[\text{Rh}((S,S)\text{-chiraphos})]^+$. В обоих случаях методом ЯМР ^{31}P было найдено,^{26, 29, 55, 59} что один из диастереомеров (16^{maj}) находится в большом избытке по отношению к диастереомеру 16^{min}. Строение преимущественного (мажор) диастереомера (16^{maj}) при проведении реакции в присутствии $[\text{Rh}((S,S)\text{-chiraphos})]^+$ было установлено методами РСА²⁶ и кругового дихроизма.²⁷ Однако конфигурация полученного продукта оказалась противоположной той, которую следовало бы ожидать при протекании реакции через такой интермедиат.^{23, 26, 60, 61} Поэтому было высказано предположение,^{26, 55} что энантиоселективность возникает вследствие различия констант k_2^{min} и k_2^{maj} ($k_2^{\text{min}} \gg k_2^{\text{maj}}$, см. схему 8), благодаря чему реакция идет преимущественно через интермедиат 16^{min}, концентрация которого невелика по сравнению с 16^{maj}. В случае гидрирования метилового эфира (Z) - α -ацетамидокоричной кислоты при 0°C в присутствии $[\text{Rh}((R,R)\text{-dipamp})]^+$ отношение констант $k_2^{\text{min}} : k_2^{\text{maj}} \approx 1000$.⁵⁹ Гальперн полагает,⁵⁵ что в этом случае реализуется принцип Куртина — Гамметта, согласно которому соотношение продуктов зависит не от соотношения конформеров (интермедиатов), а только от различия свободных энергий переходных состояний. В соответствии с теорией Гальперна хиральное распознавание (асимметрическая индукция) происходит на стадии перехода 16 \rightarrow 17 в катализитическом цикле. К сожалению, не было предложено никакого объяснения различной устойчивости и реакционной способности интермедиатов 16^{maj} и 16^{min}, которое позволило бы понять, почему столь сильно различаются скорости их превращений.

Теория Гальперна объясняет влияние давления водорода и температуры на энантиоселективность реакции. Как было показано,³⁵ при повышении давления H_2 снижается энантиоселективность и даже меняется конфигурация продукта. Согласно механизму Гальперна (см. схему 8), по мере повышения давления водорода скорость образования интермедиатов 17 должна увеличиваться. В какой-то момент эта стадия может перестать быть лимитирующей, и тогда процесс будет контролироваться обратимой стадией образования диастереомерного аддукта 16, т.е. энантиоселективность будет определяться отношением $k_1^{\text{min}} : k_1^{\text{maj}}$. Так как $k_1^{\text{maj}} > k_1^{\text{min}}$, преимущество будет иметь уже другой цикл, который приводит к получению противоположного изомера продукта, и энантиоселективность будет уменьшаться, что и наблюдается на опыте.

Стадия образования аддукта 16 характеризуется значительно более высокой энタルпийей активации, чем следующая стадия присоединения водорода (соответственно 18.3 и

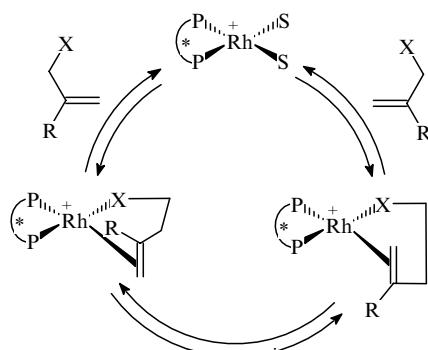
Схема 7



6.3 ккал·моль⁻¹ в присутствии $[\text{Rh-dipamp}]^+$ в качестве катализатора). Это означает, что при понижении температуры скорость первой стадии будет уменьшаться значительно быстрее, чем второй, и она может стать лимитирующей. Таким образом, при уменьшении температуры энантиоселективность должна снижаться, что и наблюдается в реакциях с участием некоторых фосфиновых катализаторов.^{32,35}

Теория Гальперна позволяет объяснить целый ряд экспериментальных фактов, поэтому в 1980-е годы она была принята большинством исследователей,^{62–65} но у нее имеются и недостатки.

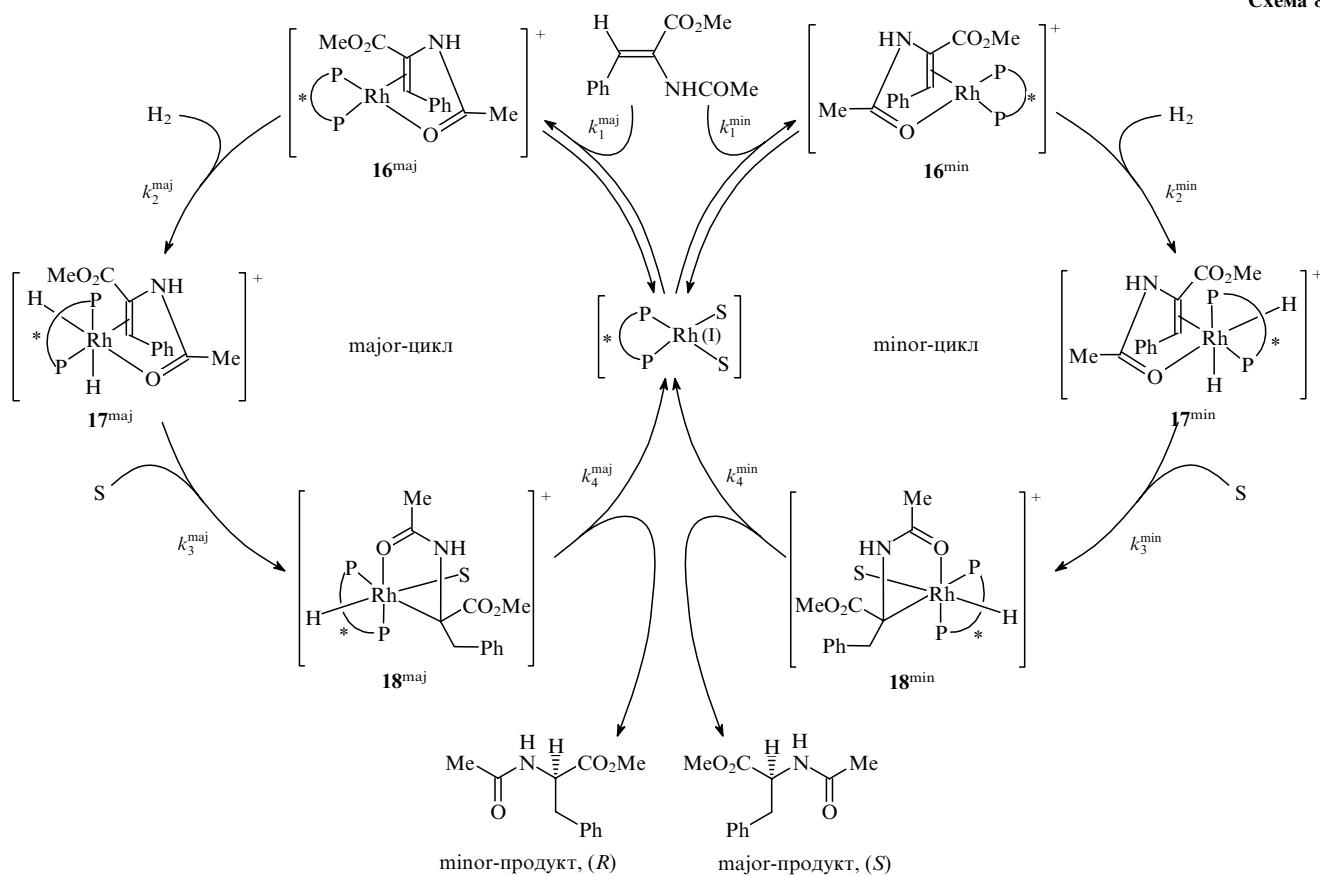
1. Как следует из схемы 8, при переходе от плоскоквадратного комплекса **16** с C_2 -симметричным хиральным Rh(I)-дифосфиновым фрагментом к октаэдрическому комплексу **17** с асимметричным Rh(III)-H₂-дифосфиновым фрагментом изменения координации енамида ге–си и, следовательно, изменения баланса между «мажорным» и «минорным» циклами не должно происходить. Однако реально картина может быть иной. Более того, внутримолекулярные взаимопревращения комплекса **16** вполне возможны и даже, как было показано,⁶⁶ их энергетический барьер невысок.



Можно допустить, что подобное взаимопревращение ге–си происходит на стадии **16** → **17**, и тогда мажорный энантиомер образуется в мажорном катализитическом цикле.

2. Теория Гальперна, скорее всего, неприменима к комплексам родия — катализаторам гидрирования енамидов с ee = 99.0–99.9%. В этом случае отношение констант скорости $k^{\text{min}} : k^{\text{maj}}$ при обычно наблюдаемом соотношении мажорного и минорного интермедиатов 10 : 1 должно быть еще на несколько порядков больше, чем при использовании

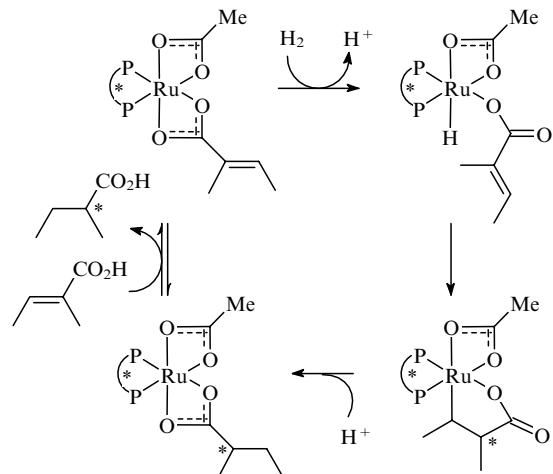
Схема 8



родиевого комплекса с лигандом chiraphos ($ee = 88\%$, $k^{\min} : k^{\maj} \approx 1000$). Такое различие констант скорости превращения диастереомерных интермедиатов представляется маловероятным. Для реакции с участием родиевого комплекса с лигандом BisP* предложен другой механизм³⁴ (см. выше).

3. Схема Гальперна не в состоянии объяснить ряд экспериментальных данных, например, различную энантиоселективность гидрирования *E*- и *Z*-изомеров.^{67,68} Энантиоселективность гидрирования *Z*- и *E*- α -бензоиламинокоричных кислот с использованием системы Rh/(S,S)-diop различна не только по величине, но и по знаку.⁶⁹ Причиной этого может быть разный тип координации указанных субстратов атомом родия (*E*-изомер координируется через карбоксильный карбонил, *Z*-изомер — через амидный карбонил).⁷⁰ Видимо, при этом может изменяться также ге- или *si*-сторона координируемой двойной связи субстрата. Теория Гальперна не в состоянии объяснить влияние оснований на величину *ee* реакции в присутствии катализаторов, для которых эта теория и была предложена.³⁵ Далеко не во всех случаях энантиоселективность гидрирования в присутствии дифосфиновых катализаторов уменьшается при снижении температуры, как должно происходить в соответствии с гипотезой Гальперна. Так, наблюдалось падение оптического выхода с ростом температуры при гидрировании дегидроаминокислот в присутствии родиевых комплексов с лигандами prophos, cusphtos, diop.^{42,71} По-видимому, механизм Гальперна является лишь частным случаем.

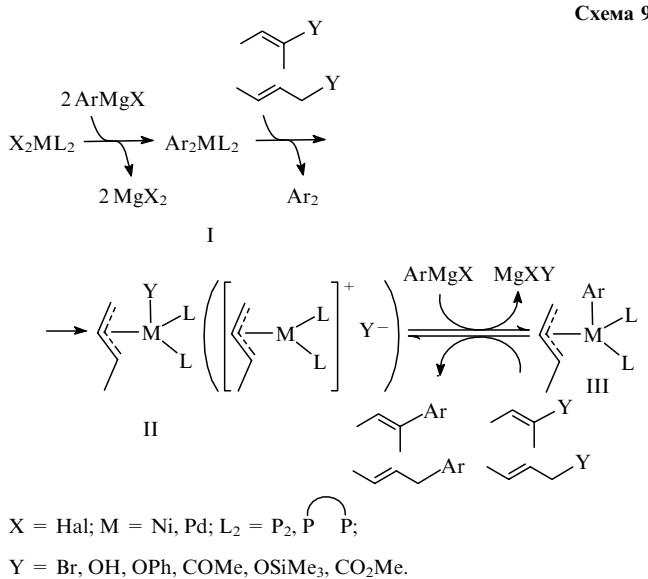
Сравнительно хорошо изучен механизм гидрирования субстратов типа тиглиновой кислоты на комплексе Ru(OAc)₂[binap]. Показано, что гидрирование протекает через образование моногидридного комплекса рутения.⁷² В работе⁷³ схема гидрирования тиглиновой кислоты на этом катализаторе была детализирована.



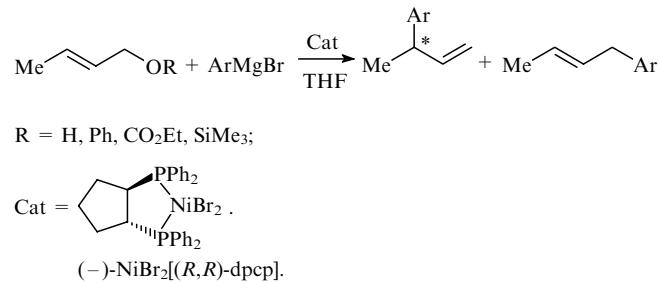
Содержащий субстрат бис(карбоксилато)рутениевый комплекс расщепляет гетеролитически H₂, при этом появляется гидрид. Гидрид-ион восстанавливает связь C=C координированного субстрата с образованием хелатного комплекса, который содержит хиральный продукт в полу гидрированном состоянии. Протонолиз сформировавшейся связи Ru—C приводит к получению продукта. Согласно этой схеме, асимметрическая индукция возникает на стадии образования хелатного комплекса с гидрируемым субстратом, т.е. на стадии превращения интермедиата, лишенного элементов симметрии (кроме C₁). Сходная схема гидрирования тиглиновой кислоты на металлическом катализитическом комплексе [binap]Ru(η^3 -(CH₂)₂CHMe)₂ предложена в работе⁷⁴, в которой также предполагается, что асимметрическая индукция осуществляется на стадии превращения асиммет-

ричного интермедиата, уже содержащего субстрат в координационной сфере.

К числу менее изученных реакций принадлежит асимметрическое кросс-сочетание реагентов Гриньяра и олефинов. Согласно принятому в настоящее время механизму реакция происходит с образованием интермедиата π -аллил-(арил)ML₂ (схема 9).⁷⁵⁻⁷⁹

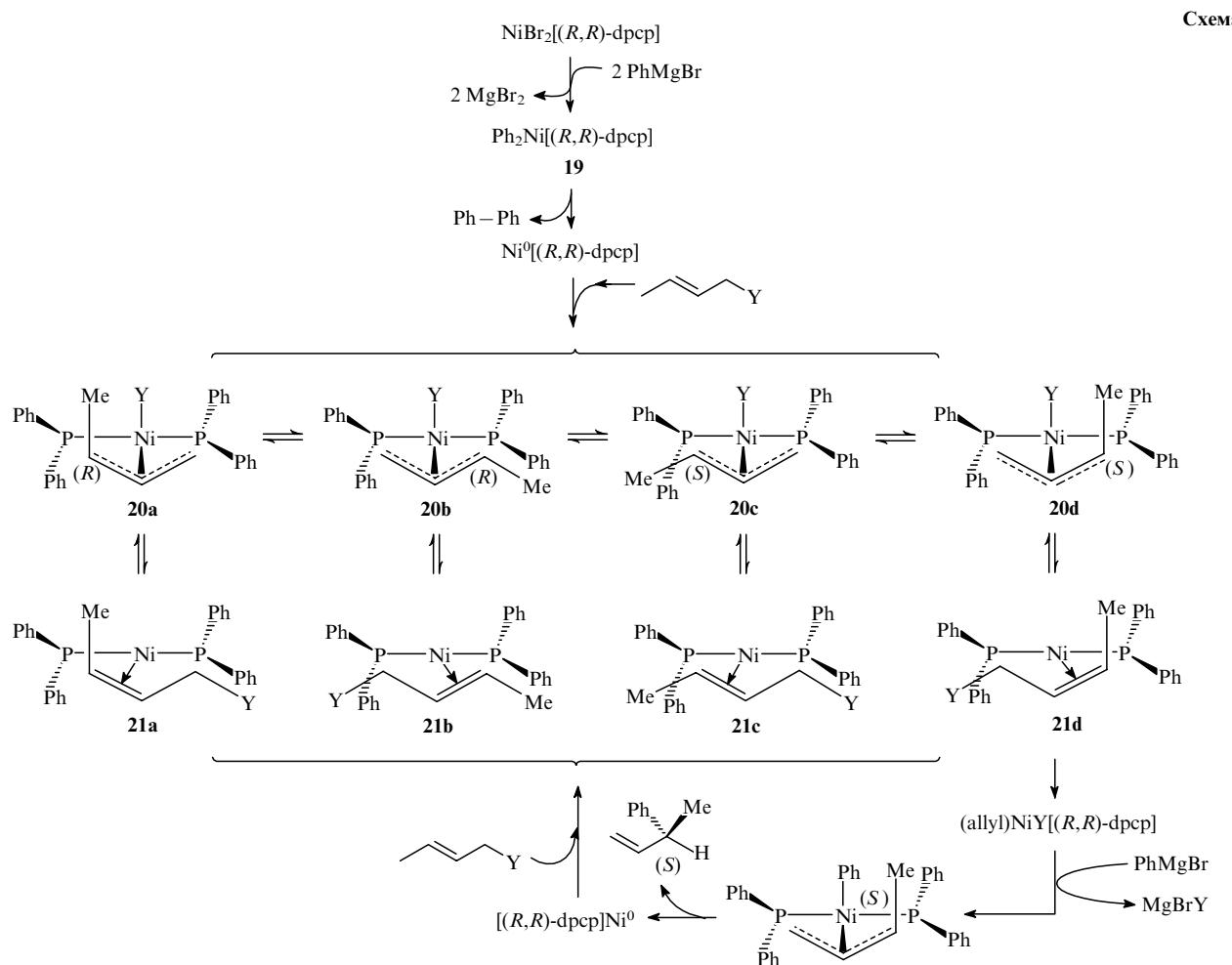


За асимметрическую индукцию могут быть ответственны стадии I \rightarrow II, II \rightarrow III, или III \rightarrow продукты. С целью идентификации этой стадии мы изучили реакцию между арилмагнийбромидами и производными кротилового спирта под действием никелевого катализатора, увеличивая последовательно молекулярный объем «уходящей группы» (OR):⁸⁰



Методами ЯМР ^{31}P и кругового дихроизма среди идентифицированных интермедиатов, наличие которых подтверждает предложенный ранее общий механизм реакции, были обнаружены частицы, включающие π -координированный олефин (субстрат). Возможно, этот интермедиат, находящийся в равновесии с интермедиатом 20, участвует в суммарной реакции (схема 10).

Представленное на схеме хиральное расположение фосфиновых фенильных групп координированного лиганда дрср основывается на результатах РСА комплекса;⁸¹ циклопентановое кольцо дрср не показано. Кротиловые лиганды в

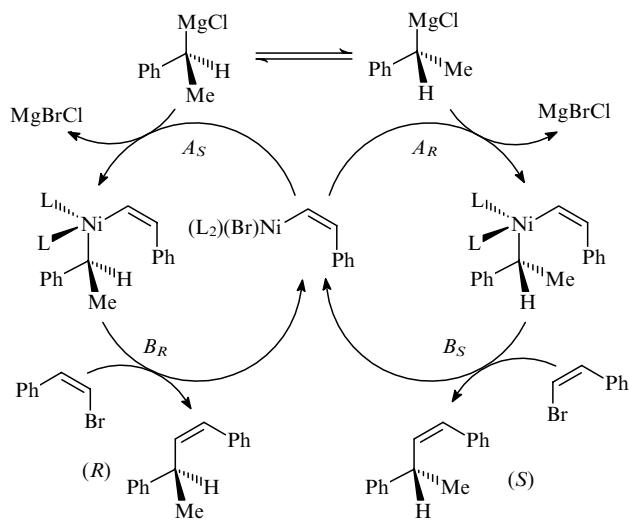


интермедиатах **20a–20d** включают стереогенный⁸² атом углерода, конфигурация которого описывается символами (*R*) и (*S*). π -Координированный кротил этого типа может подвергаться как (*R*)–(*S*)-инверсии π -аллильной хиральности, так и *син*–*анти*-преобразованию по механизму π – δ – π .^{83–85} Поэтому мы предполагаем, что устанавливается равновесие всех возможных форм интермедиата **20** (**a–d**). В свою очередь каждый из этих интермедиатов может находиться в равновесии с интермедиатами **21a–21d**. Наименьшие стерические затруднения встречает взаимопревращение **20d** \rightleftharpoons **21d**. В реакции, протекающей через эти интермедиаты, должен образовываться продукт, конфигурация которого совпадает с экспериментально наблюдаемой конфигурацией. Чем больше молекулярный объем «уходящей» группы, тем предпочтительнее этот путь и тем выше должна быть энантиоселективность, что подтверждается на опыте. Таким образом, асимметрическая индукция в обсуждаемой реакции осуществляется на стадии взаимопревращения асимметрических интермедиатов **20(a–d)** \rightleftharpoons **21(a–d)**.

С учетом этого механизма достаточно просто объяснить экспериментальные особенности реакции: зависимость энантиоселективности от молекулярного объема «уходящей» группы (чем больше этот объем, тем выше предпочтительность пути через интермедиат **21d** и тем выше энантиоселективность) и независимость энантиомерного избытка продукта от температуры (так как равновесие может устанавливаться уже при низких температурах). Оба интермедиата, ответственные за асимметрическую индукцию, уже имеют в своем составе координированный субстрат и являются асимметрическими.

Реакция кросс-сочетания другого типа, например, взаимодействие рацемической смеси 1-фенилэтилмагнийхлорида с (*Z*)- β -бромстиролом, катализируемое комплексами никеля (динамическое кинетическое расщепление), может быть представлена схемой 11.⁸⁶

Схема 11



Асимметрическая индукция возможна как на стадии *A*, так и на стадии *B* (в обоих случаях интермедиаты асимметричны).

V. Асимметрическая индукция, обусловленная несвязывающими диастереомерными взаимодействиями

Растворы, содержащие один энантиомер или смесь энантиомеров (рацемат), могут различаться по своим физическим свойствам. Так, спектры ЯМР рацемата отличаются от

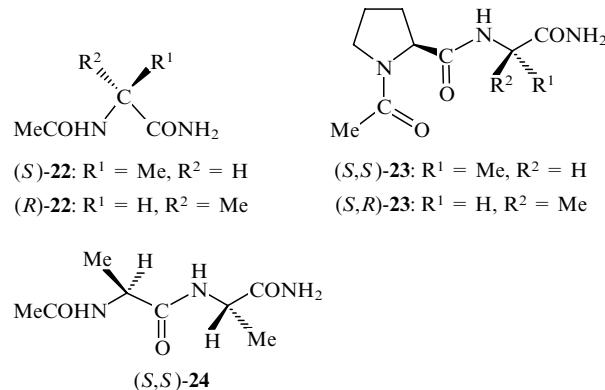
Таблица 3. Энталпия взаимодействия пептидных фрагментов, содержащих концевые остатки L- и D-аланина.⁹¹

Раствор А	Раствор В	H_{AB} , Дж·кг·моль ^{–2} (см. ^a)
(<i>S</i>)-22	(<i>S</i>)-22	269 \pm 5
(<i>R</i>)-22	(<i>R</i>)-22	277 \pm 5
(<i>R</i>)-22	(<i>S</i>)-22	337 \pm 10
(<i>S,S</i>)-24	(<i>S</i>)-22	488 \pm 17
(<i>S,S</i>)-24	(<i>R</i>)-22	578 \pm 9
(<i>S,S</i>)-23	(<i>S</i>)-22	769 \pm 49
(<i>S,S</i>)-23	(<i>R</i>)-22	748 \pm 16
(<i>S,R</i>)-23	(<i>S</i>)-22	803 \pm 22
(<i>S,S</i>)-23	(<i>S,S</i>)-23	1629 \pm 24
(<i>S,R</i>)-23	(<i>S,R</i>)-23	1399 \pm 8
(<i>S,S</i>)-23	(<i>S,R</i>)-23	1515 \pm 43

^a Авторы работы⁹¹ использовали именно такую размерность.

спектров оптически активных соединений, составляющих этот рацемат.^{87,88} Подобные эффекты наблюдаются также при проведении калориметрических исследований. Их можно объяснить существованием диастереомерных взаимодействий между энантиомерами в растворе.^{89,90}

В табл. 3 приведены энталпии взаимодействия водных растворов амидных производных L- и D-аланина, а также дипептидов, содержащих концевые остатки L- и D-аланина.

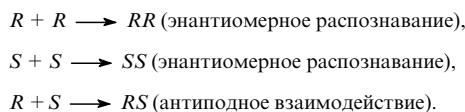


Наблюдаемые различия величин H свидетельствуют о существовании несвязывающих взаимодействий между энантиомерами в растворах мономер–мономер, мономер–димер и димер–димер, содержащих концевые остатки L- и D-аланина.⁹¹

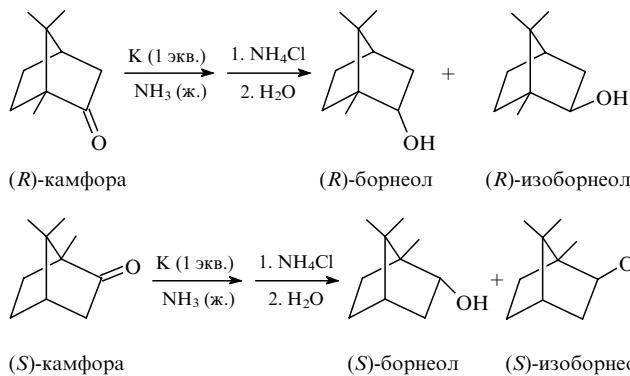
В сообщении⁹² приведен поразительный пример разделения энантиомера и рацемата путем фракционной перегонки. Оказалось, что температуры кипения рацемата трифтормолочной кислоты и ее энантиомеров различны. Это свидетельствует о наличии сильных несвязывающих диастереомерных взаимодействий. Однако в случае эфира молочной кислоты такой эффект не наблюдается. Чаще всего различия физических свойств энантиомеров и рацемата в растворе невелики,[†] вполне достаточны для проявления этими субстратами различной химической активности.⁹⁴

Сформулирован общий принцип: скорость реакции хирального соединения и соотношение образующихся продуктов зависят, помимо прочего, от энантиомерного состава исходного соединения.⁹⁵ Различают следующие реакции:

[†] Различия физических свойств энантиомеров и рацемата в кристаллах известны давно и описаны в учебниках (см., например,⁹³). Они обусловлены главным образом различной пространственной упаковкой молекул в кристаллах.

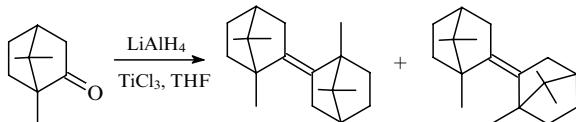


Представленные ниже примеры иллюстрируют случаи, когда одно из таких несвязывающих взаимодействий (или все вместе) приводит к различному составу продуктов.

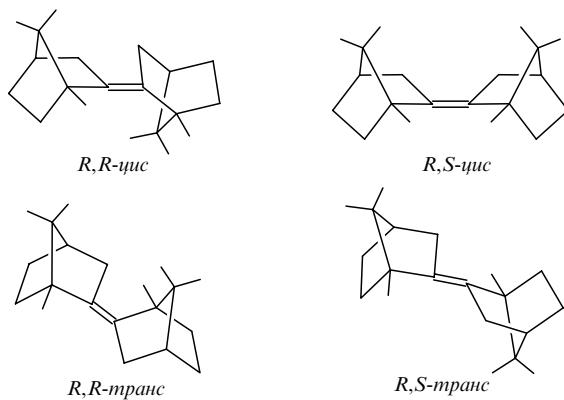


Если исходным субстратом является (R)- или (S)-камфора, то борнеол лишь незначительно преобладает в образующейся смеси, но если исходить из рацемической камфоры, то он становится главным продуктом.⁹⁶ При восстановлении (R)-камфоры LiAlH_4 , наоборот, в продукте присутствует больше изоборнеола, чем борнеола (90.2 и 9.8% соответственно).^{95,97} Состав продуктов несколько изменяется, если исходить из (R,S)-камфоры (88.7 и 11.3% соответственно).

При восстановительной димеризации камфоры

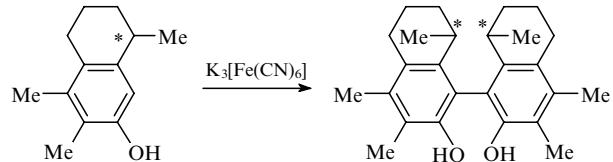


получается смесь изомеров

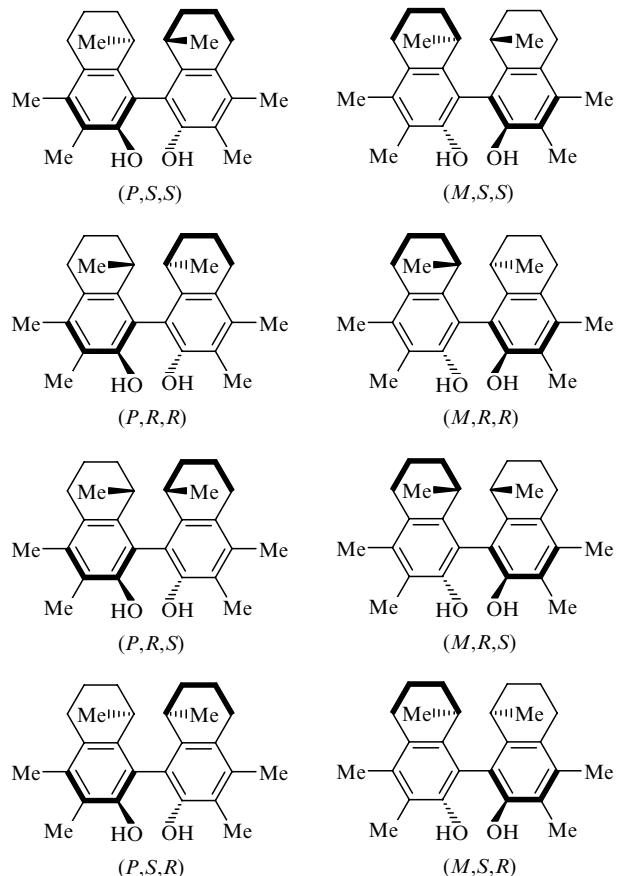


В реакции с участием R-мономеров камфоры R,R-*cis*- и R,R-*транс*-димеры образуются в соотношении 34.8:65.2. В продукте, полученном из рацемата камфоры, соотношение R,S-*cis*- ((R,R,S,S)-*cis*-) и R,S-*транс*- ((R,R,S,S)-*транс*)-изомеров составляет 37.4:62.6 (см.⁹⁵).

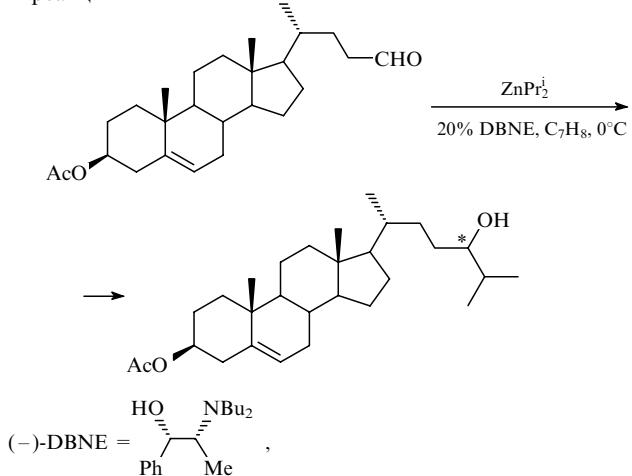
При окислительной димеризации (S)-мономера производного фенола



образуется более 97.5% (P,S,S)- и (M,S,S)-диастереомеров.⁹⁵ Из рацемического мономера в принципе могут образоваться восемь диастереомеров:



Между тем при димеризации такого мономера было получено 66% смеси (P,S,S)-, (M,S,S)-, (P,R,R)- и (M,R,R)-диастереомеров (транс-димеров) вместо теоретически возможных 50%. Это несовпадение можно рассматривать как аргумент в пользу активного взаимодействия между энантиомерами. В реакции



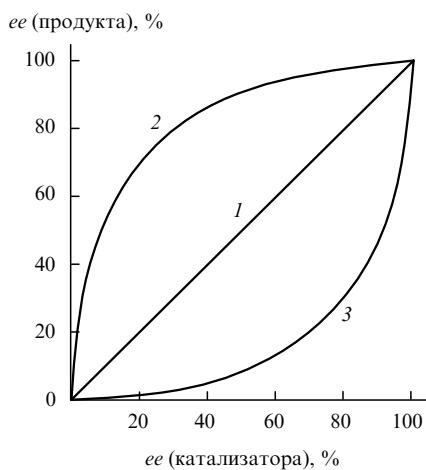


Рис. 5. Возможные отклонения от линейной зависимости ee продукта от ee катализатора.

1 — линейная зависимость; 2 — положительный и 3 — отрицательный нелинейные эффекты.

протекающей под действием хирального аминоспирта в качестве катализатора, в концевом фрагменте хирального соединения возникает асимметрический центр.⁹⁸ (−)-Аминоспирт, независимо от его энантиомерной чистоты (100 и 21%), катализировал образование (*R*)-спирта с диастереомерным избытком $de = 97\%$, тогда как в присутствии (+)-аминоспирта ($ee = 100\%$) был получен (*S*)-продукт с $de = 87\%$. Этот результат можно объяснить наличием несвязывающего диастереомерного взаимодействия между хиральным субстратом и аминоспиртом.

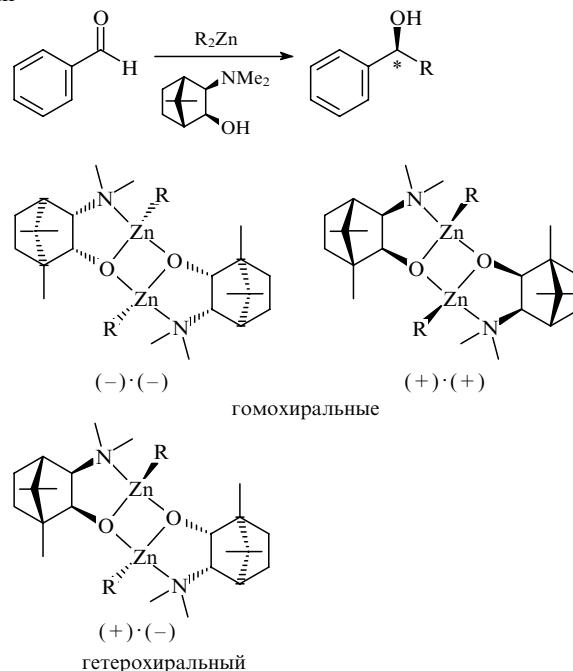
Аналогичной причиной объясняют и наблюданную иногда нелинейность изменения оптической и энантиомерной чистоты.

Если хиральный катализатор (или реагент) способен образовывать с одним из реагентов каталитической (или некаталитической) реакции димерный, диастереомерный комплекс, то в асимметрическом катализе⁹⁹ (при асимметрическом синтезе и в стереоселективных реакциях¹⁰⁰) может возникнуть эффект нелинейной зависимости энантиомерного избытка продукта от энантиомерной (или диастереомерной, если это диастереоомер) чистоты катализатора (реагента).

Таблица 4. Лиганды для катализитических комплексов, использующихся в различных реакциях.

Лиганд, комплекс	ee , %	Ссылки	Лиганд, комплекс	ee , %	Ссылки
<i>Гидрирование енамидов на комплексах родия</i>					
	98–100	20, 81		98.9	40, 47
	99	104		98	113
	100	105			
	>99.9	106			
<i>Восстановление енамидов и иминов на комплексах кобальта</i>					

На рис. 5 представлены возможные зависимости энантиомерного избытка продукта от энантиомерного избытка катализатора (реагента). В настоящее время известно большое число таких реакций.^{99, 100} Эти эффекты объясняют различной реакционной способностью гомохиральных и гетерохиральных димерных комплексов. Например, в реакции

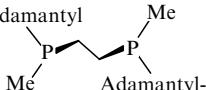
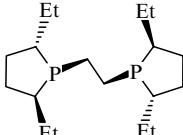
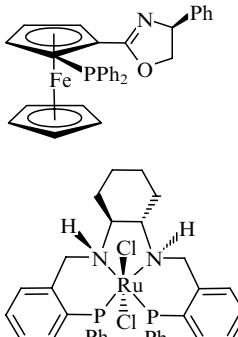
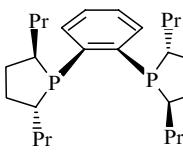
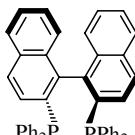
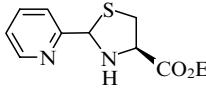
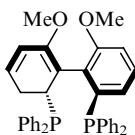
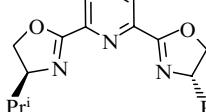
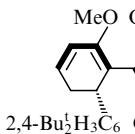


гомохиральный (−)·(−)-димер в 1200 раз активнее гетерохирального димера, благодаря чему обеспечивается положительный нелинейный эффект.^{101–103}

VI. Заключение

Исследования последних лет показали, что энантиоселективность некоторых металлокомплексных катализаторов приближается к 100%. В табл. 4 приведены лиганды для комплексов, которые обеспечивают рекордную энантиомерную чистоту продуктов различных реакций. Все перечисленные лиганды являются конформационно жесткими и

Таблица 4 (окончание).

Лиганд, комплекс	ee, %	Ссылки	Лиганд, комплекс	ee, %	Ссылки
<i>Гидрирование енамидов на комплексах родия</i>					
1-Adamantyl 	99.9	107	<i>Гидрирование кетонов с переносом водорода на комплексах рутения</i>		
	98.1	108		97	114
	99.8	108		97	115
<i>Гидрирование кетонов, кетоэфиров и аминокетонов на комплексах рутения</i>					
	99–100	109, 110		98	116
	98	111		95	117, 118
	97.8	112			
2,4-Bu ^t ₂ H ₃ C ₆ C ₆ H ₃ Bu ^t ₂ -2,4					

обладают ярко выраженной спиральной составляющей с объемистыми группами на концах неполного витка спирали.⁶

Исследование механизма гидрирования енамидов в присутствии одного из таких комплексов (октаэдрического дигидридного асимметричного комплекса родия с лигандом BisP*) показало, что асимметрическая индукция возникает на стадии координации субстрата комплексом. Высокая энантиоселективность этой каталитической реакции (99.9%) определяется 99.95%-ной вероятностью координации енамида одной стороной (re-стороной в случае комплекса Rh[(S,S)-BisP*]).¹⁰⁶ Это должно означать большое различие между свободными энергиями активации координации субстрата «выгодной» и «невыгодной» сторонами. Вероятность выбора той или иной стороны субстрата для координации должна определяться спиральной составляющей конформационно жесткого лиганда комплекса с объемистыми группами на концах неполного витка спирали.

Внутримолекулярная изомеризация как альтернативный механизм повышения диастереомерной чистоты аддукта дигидридный комплекс–енамид менее вероятна из-за высокой реакционной способности (малого времени жизни) этого интермедиата (такая изомеризация возможна, скорее, в случае аддукта исходный комплекс–субстрат,⁶⁶ который не принимает участия в каталитическом цикле³⁴).

Связь между знаком спиральной составляющей лиганда комплекса родия, участвующего в гидрировании енамидов, и конфигурацией продукта⁶ может быть либо результатом асимметрической индукции на стадии координации субстрата, либо следствием какого-то другого механизма, скорее всего, единого для всей серии реакций, в которых данная закономерность соблюдается.

Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в случае реакции под действием хиральных C_2 -симметричных металлокомплексных катализаторов, асимметрический атом углерода формируется в продукте на стадии реакции с участием асимметрического интермедиата. Видимо, принцип Кюри–Пастера «без асимметрии нет асимметрии» имеет буквальный смысл.

Литература

1. Y.Izumi, A.Tai. *Stereo-Differentiating Reactions*. Academic Press, New York, 1977
2. L.D.Barron. *Science*, **266**, 1491 (1994)
3. M.Avalos, R.Babiano, P.Cintas, J.L.Jimenez, J.C.Palacios, L.D.Barron. *Chem. Rev.*, **98**, 2391 (1998)
4. B.M.Trost. *Acc. Chem. Res.*, **29**, 355 (1996)
5. H.Brunner. *Acc. Chem. Res.*, **12**, 250 (1979)
6. В.А.Павлов. *Успехи химии*, **70**, 1175 (2001)

7. F.D.Saeva, P.E.Sharpe, G.R.Olin. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 204 (1975)
8. L.Verbit, T.R.Halbert, R.B.Patterson. *J. Org. Chem.*, **40**, 1649 (1975)
9. M.Nakazaki, K.Yamamoto, K.Fujiwara. *Chem. Lett.*, **8**, 863 (1978)
10. C.Eskanazi, J.F.Nicoud, H.B.Kagan. *J. Org. Chem.*, **44**, 995 (1979)
11. W.H.Pirkle, P.L.Rinaldi. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3510 (1977)
12. A.Dondoni, A.Medici, S.Colonna, G.Gottarelli, B.Samorui. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **55**, 47 (1979)
13. F.F.Roca. *Ann. Chim.*, **2**, 255 (1967)
14. P.Curie. *J. Phys. (Paris)*, **3**, 393 (1894)
15. P.Gerike. *Naturwissenschaften*, **62**, 38 (1975)
16. G.Zadel, C.Eisenbraun, G.-J.Wolff, E.Breitmaier. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 454 (1994)
17. E.Breitmaier. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1461 (1994)
18. В.А.Павлов, Н.И.Спицына, Е.И.Клабуновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2838 (1982)
19. В.А.Павлов, Н.И.Спицына, Е.И.Клабуновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1653 (1983)
20. В.А.Павлов. Дис. д-ра хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2000
21. J.M.Brown, D.Parker. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 342 (1980)
22. W.C.Christophel, B.D.Vineyard. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4406 (1979)
23. J.M.Brown, P.A.Chaloner. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1877 (1978)
24. A.S.C.Chan, J.J.Pluth, J.Halpern. *Inorg. Chim. Acta*, **37**, L477 (1979)
25. J.M.Brown, P.A.Chaloner. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3040 (1980)
26. A.S.C.Chan, J.J.Pluth, J.Halpern. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5952 (1980)
27. P.S.Chua, N.K.Roberts, B.Bosnich, S.J.Okrasinski, J.Halpern. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1278 (1981)
28. J.M.Brown, P.A.Chaloner. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 321 (1978)
29. J.M.Brown, P.A.Chaloner. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 344 (1980)
30. K.Achiwa, P.A.Chaloner, D.Parker. *J. Organomet. Chem.*, **218**, 249 (1981)
31. K.Achiwa, Y.Ohga, Y.Itaka, H.Saito. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4683 (1978)
32. D.Sinou. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2987 (1981)
33. J.M.Brown, P.A.Chaloner, G.Descotes, R.Glaser, D.Lapont, D.Sinou. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 611 (1979)
34. I.D.Gridnev, N.Higashi, K.Asakura, T.Imamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7183 (2000)
35. I.Ojima, T.Kigure, N.Yoda. *J. Org. Chem.*, **45**, 4728 (1980)
36. V.A.Pavlov, A.A.Voloboev, L.S.Gorshkova, E.I.Klabunovsky. In *The 4th International Symposium on Homogeneous Catalysis. (Abstracts of Reports)*. Vol. 1. Leningrad, 1984. P. 290
37. V.A.Pavlov, E.I.Klabunovskii, Yu.T.Struchkov, A.A.Voloboev, A.I.Yanovsky. *J. Mol. Catal.*, **44**, 217 (1988)
38. В.А.Павлов, А.А.Волобоеv, Л.С.Горшкова, Е.И.Клабуновский. *Докл. АН СССР*, **283**, 1206 (1985)
39. В.А.Павлов, А.А.Волобоеv, Л.С.Горшкова, Е.И.Карпейская, Е.И.Клабуновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 513 (1987)
40. В.А.Павлов, М.Г.Виноградов, Е.В.Стародубцева, Г.В.Чельцова, В.А.Ферапонтов, О.Р.Мальшев, Г.Л.Хейс. *Изв. АН. Сер. хим.*, 704 (2001)
41. S.Gladiali, L.Pinna, G.Delogu, S. De Marton, G.Zassinovich, G.Mestroni. *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 635 (1990)
42. G.Zassinovich, G.Mestroni. *J. Mol. Catal.*, **42**, 81 (1987)
43. G.Zassinovich, G.Mestroni, S.Gladiali. *Chem. Rev.*, **92**, 1050 (1992)
44. C.Bianchini, E.Farnetti, L.Glendenning, M.Graziani, G.Nardin, M.Peruzzini, E.Roccini, F.Zanobini. *Organometallics*, **14**, 1489 (1995)
45. R.Noyori, S.Hashiguchi. *Acc. Chem. Res.*, **30**, 97 (1997)
46. U.Leutenegger, A.Madin, A.Pfaltz. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 60 (1989)
47. A.Pfaltz. *Acc. Chem. Res.*, **26**, 339 (1993)
48. P.von Matt, A.Pfaltz. *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 691 (1991)
49. I.Ojima, K.Hirai. In *Asymmetric Synthesis. Vol. 5*. (Ed. J.D.Morrison). Academic Press, New York, 1985. P. 103
50. R.Glaser. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2127 (1975)
51. D.Haag, J.Runsink, H.D.Scharf. *Organometallics*, **17**, 398 (1998)
52. M.Akita, O.Mitani, Y.Moro-oka. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 527 (1989)
53. J.Halpern, D.P.Riley, A.S.C.Chan, J.J.Pluth. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8055 (1977)
54. A.S.C.Chan, J.Halpern. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 838 (1980)
55. J.Halpern. *Pure Appl. Chem.*, **55**, 99 (1983)
56. J.Halpern. *Inorg. Chim. Acta*, **50**, 11 (1981)
57. J.Halpern. *Acc. Chem. Res.*, **3**, 386 (1970)
58. A.Harthun, R.Kadyrov, R.Selke, J.Bargon. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 1103 (1997)
59. C.R.Landis, J.Halpern. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1746 (1987)
60. M.D.Fryzuk, B.Bosnich. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6262 (1977)
61. P.A.MacNeil, N.K.Roberts, B.Bosnich. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2273 (1981)
62. J.M.Brown. In *Hydrogenation of Functionalized Carbon–Carbon Double Bond. Vol. 1*. (Eds E.N.Jacobsen, A.Pfaltz, H.Yamamoto). Springer-Verlag, Berlin, 1999. P. 119
63. C.R.Landis, S.Feldgus. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **39**, 2863 (2000)
64. H.Bircher, B.R.Bender, W.van Philipsborn. *Magn. Reson. Chem.*, **31**, 293 (1993)
65. J.M.Brown, P.A.Chaloner. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1583 (1987)
66. R.Kadyrov, T.Freier, D.Heller, M.Michalik, R.Selke. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1745 (1995)
67. G.Gelbard, H.B.Kagan, R.Stern. *Tetrahedron*, **32**, 233 (1976)
68. J.D.Morrison, W.F.Masler, S.Nathaway. In *Catalysis in Organic Synthesis*. (Eds P.N.Rylander, H.Garfield). Academic Press, New York, 1976. P. 203
69. C.Detellier, G.Gelbard, H.B.Kagan. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7556 (1978)
70. J.M.Brown, P.A.Chaloner. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 613 (1979)
71. W.R.Cullen, Y.Sugi. *Tetrahedron Lett.*, **19**, 1635 (1978)
72. T.Ohta, H.Takaya, R.Noyori. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7189 (1990)
73. M.T.Ashby, J.Halpern. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 589 (1991)
74. J.P.Genet, C.Pinel, V.Ratovelomanana-Vidal, S.Mallart, X.Pfister, L.Bischof, M.C.Cano de Andrade, S.Darses, C.Galopin, J.A.Laffitte. *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, 675 (1994)
75. G.Consiglio, O.Piccolo, L.Roncetti, F.Morandini. *Tetrahedron*, **42**, 2043 (1986)
76. T.Hayashi, M.Konishi, K.I.Yokota, M.Kumada. *J. Organomet. Chem.*, **285**, 359 (1985)
77. K.Tamao, K.Sumitani, Y.Kiso, M.Zembayashi, A.Fujio, S.Kodama, I.Nakajima, A.Minato, M.Kumada. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 1958 (1976)
78. H.Felkin, M.Joly-Goudket, S.G.Davies. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1157 (1981)
79. H.Felkin, G.Swierczewski. *Tetrahedron*, **31**, 2735 (1975)
80. V.A.Pavlov, E.A.Misryukov, H.Duddeck, M.G.Vinogradov, G.Snatke. *J. Mol. Catal.*, **79**, 55 (1993)
81. D.L.Allen, V.C.Gibson, M.L.H.Green, J.F.Skinner, J.Bashkin, P.D.Grebenik. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 895 (1983)
82. V.Prelog, G.Helmchen. *Angew. Chem.*, **94**, 614 (1982)
83. J.W.Faller, M.E.Thomsen, M.J.Mattina. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2642 (1971)
84. J.W.Faller, M.T.Tully. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2676 (1972)
85. T.Corradi, G.Maglio, A.Musco, G.Paiaro. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 618 (1966)
86. G.C.Lloyd-Jones, C.P.Butts. *Tetrahedron*, **54**, 901 (1998)
87. M.J.P.Harger. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 555 (1976)
88. M.I.Kabachnik, T.A.Mastruykova, E.I.Fedin, M.S.Vaisberg, L.I.Morozov, P.V.Petrovsky, A.E.Shipov. *Tetrahedron*, **32**, 1719 (1976)
89. A.Horeau. *Tetrahedron Lett.*, 3121 (1969)
90. A.Horeau, J.P.Guette. *Tetrahedron*, 1923 (1974)
91. G.M.Blackburn, T.H.Lilley, P.J.Milburn. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 299 (1985)
92. T.Katagiri, C.Yoda, K.Furuhashi, K.Ueki, T.Kubota. *Chem. Lett.*, 115 (1996)

93. Э.Илиел. *Стереохимия соединений углерода*. Мир, Москва, 1965
94. D.P.Craig, D.P.Mellor. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **63**, 1 (1976)
95. H.Wynberg, B.Feringa. *Tetrahedron*, **32**, 2831 (1976)
96. V.Rautenstrauch, P.Megard, B.Bourdin, A.Furrer. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1418 (1992)
97. H.C.Brown, H.R.Deck. *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5620 (1965)
98. M.Okamoto, M.Tabe, T.Fujii, T.Tanaka. *Tetrahedron Asymmetry*, **6**, 767 (1995)
99. H.B.Kagan, C.Girard, D.Guillaneux, D.Rainford, O.Samuel, S.Y.Zhang, S.H.Zhao. *Acta Chem. Scand.*, **50**, 345 (1996)
100. C.Girard, H.B.Kagan. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 2923 (1998)
101. M.Kitamura, S.Okada, R.Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4028 (1989)
102. M.Yamakawa, R.Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6327 (1995)
103. R.Noyori, M.Kitamura. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 49 (1990)
104. U.Nagel. *Angew. Chem.*, **96**, 425 (1984)
105. H.Takaya, T.Souchi, R.Noyori. *Tetrahedron*, **40**, 1245 (1984)
106. Y.Yamanoi, T.Imamoto. *J. Org. Chem.*, **64**, 2988 (1999)
107. T.Imamoto, J.Watanabe, Y.Wada, H.Masuda, H.Yamada, H.Tsuruta, S.Matsukawa, K.Yamaguchi. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1635 (1998)
108. M.J.Burk, J.E.Feaster, W.A.Nugent, R.L.Harlow. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10125 (1993)
109. R.Noyori. *Acta Chem. Scand.*, **50**, 380 (1996)
110. В.А.Павлов, Е.В.Стародубцева, М.Г.Виноградов, В.А.Ферапонтов, О.Р.Малышев, Г.Л.Хейс. *Изв. АН. Сер. хим.*, 725 (2000)
111. B.Heiser, E.A.Broger, Y.Cramer. *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 51 (1991)
112. M.J.Fehr, G.Consiglio, M.Scalone, R.Schmid. *J. Org. Chem.*, **64**, 5768 (1999)
113. K.D.Sugi, T.Nagata, T.Yamada, T.Mukaiyama. *Chem. Lett.*, 493 (1997)
114. T.Sammakia, E.L.Stangeland. *J. Org. Chem.*, **62**, 6104 (1997)
115. J.X.Gao, T.Ikariya, R.Noyori. *Organometallics*, **15**, 1087 (1996)
116. H.Brunner, R.Becker, G.Riepl. *Organometallics*, **3**, 1354 (1984)
117. H.Nishiyama, M.Kondo, T.Nakamura, K.Hoh. *Organometallics*, **10**, 500 (1991)
118. H.Nishiyama, S.B.Park, K.Itoh. *Tetrahedron Asymmetry*, **3**, 1029 (1992)

MECHANISM OF ASYMMETRIC INDUCTION IN CATALYTIC HYDROGENATION, HYDROSILYLATION AND CROSS-COUPING REACTIONS ON METAL COMPLEXES

V.A.Pavlov

*N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5328*

The current state of studies on the mechanisms of asymmetric hydrogenation, hydrosilylation and cross-coupling induced by metal complexes is considered. These mechanisms are analysed for identification of the stage in which the asymmetric induction takes place. Classification of asymmetric induction in accordance with the difference between these stages is proposed. In most cases asymmetric induction occurs in the stage of substrate coordination by catalytic complex (key—lock interaction). It is reasonable to suppose that asymmetric carbon atom in the product is formed in the stage of transformation of the asymmetric intermediate, even though the starting chiral catalytic complex is C_2 -symmetrical.
Bibliography — 118 references.

Received 25th April 2001