

На правах рукописи

ШИРЯЕВ Алексей Александрович



**ХИРАЛЬНЫЕ P,N-БИДЕНТАТНЫЕ ЛИГАНДЫ ФОСФИТНОГО ТИПА:
СИНТЕЗ, КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ
В АСИММЕТРИЧЕСКОМ АЛЛИЛИРОВАНИИ**

Специальность 02.00.01 – неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Воронеж – 2003

Работа выполнена в Рязанском государственном педагогическом университете им.
С.А. Есенина

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Гаврилов Константин Николаевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Семенов Виктор Николаевич

доктор химических наук, профессор
Исаев Павел Павлович

Ведущая организация: Институт общей и неорганической химии
им. Н.С. Курнакова РАН

Защита состоится "18" декабря 2003г. в 14 час. на заседании диссертационного
совета Д 212.038.08 по химическим наукам при Воронежском государственном
университете по адресу: 394006, г. Воронеж, Университетская площадь, 1, ауд. 243

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного
университета.

Автореферат разослан "14" ноября 2003г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор

Семенова

Семенова Г.В.

2003-А
18771

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Хиральные азотсодержащие фосфиты и амидофосфиты представляют собой новое поколение *P,N*-бидентатных лигандов в современной координационной химии и металлокомплексном асимметрическом катализе. Это обусловлено внедрением принципиально нового метода управления стерическими и электронными параметрами фосфорсодержащего лиганда – введения в первую координационную сферу фосфора гетероатомов кислорода и (или) азота. Такой подход позволяет осуществлять тонкую регулировку химической устойчивости лиганда, его стерических требований и донорно-акцепторных свойств. К этому следует добавить, что соединения с тремя Р-О и (или) Р-Н связями обладают рядом важных достоинств: 1). Синтетической доступностью, так как большинство этих веществ достаточно легко и с высоким выходом получают из распространенных оптически активных предшественников. При этом возможно прямое одностадийное фосфорилирование хиральных синтонов, в то время как получение соответствующих фосфиновых производных требует их предварительной модификации. 2). Устойчивостью к окислительным воздействиям, обусловленной отсутствием в их структуре связи Р-С. 3). Выраженной λ -кислотностью, позволяющей координированным фосфитам стабилизировать низкие степени окисления металлов - комплексообразователей и повышать их электрофильность. Вполне закономерно, что *P,N*-бидентатные лиганды фосфитного типа нашли применение в энантиоселективных каталитических реакциях гидрирования, сопряженного присоединения, гидросилилирования и алкилирования.

Вместе с тем круг используемых в настоящее время *P,N*-бидентатных фосфитов существенно ограничен и поэтому нуждается в значительном расширении и оптимизации. Кроме того, систематические исследования координационных свойств и совершенствование каталитического применения таких лигандов так же является актуальным.

Цель работы: Получение принципиально новых хиральных *P,N*-бидентатных лигандов фосфитного типа, установление закономерностей их комплексообразования и создание высокоэффективных катализаторов асимметрического аллильного замещения.

Задачи работы:

- рациональный синтез неизвестных ранее *P,N*-бидентатных хиральных лигандов фосфитной природы, относящихся к следующим структурным группам: ациклическим фосфитам, аксиально-хиральным циклическим фосфитам, циклическим амидофосфитам с Р*-стереоцентром.

- оценка стерических, электронных и спектральных параметров новых *P,N*-бидентатных лигандов.

- изучение характера координации полученных лигандов путем проведения модельных реакций комплексообразования с $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$, $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ и $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$. Выявление факторов, определяющих закономерности комплексообразования, в том числе с прекатализаторами асимметрических реакций.

- исследование эффективности полученных хиральных лигандов в Рd-катализируемых реакциях асимметрического аллильного алкилирования и сульфонилирования.

Научная новизна:

- получены новые хиральные *P,N*-бидентатные лиганды фосфитного типа с разнообразными структурными и электронными характеристиками, в том числе с различными количеством и природой элементов хиральности. При этом впервые синтезированы фосфитные соединения sp^2 -гибридным донорным атомом азота –

иминофосфиты, обладающие высокой степенью электронной несимметрии; а так же фосфитооксазолины с ациклическими и P^* -хиральными фосфорными центрами.

- с использованием доступного оптически активного синтона (S)- и (или) (R)-BINOL синтезированы уникальные мультихиральные P,N -бидентатные лиганды.

- разработан неизвестный ранее хлорфосфитный метод фосфорилирования (S)-(2-анилинометил)пирролидина, открывающий доступ к стереоиндивидуальным циклическим амидофосфитам с P^* -стереоцентрами.

- впервые систематически исследовано координационное поведение различных групп новых лигандов по отношению к Rh (I) и Pd (II) и установлены его закономерности. Показано, что основным направлением является хелатообразование, при этом степень региоселективности зависит от стереохимии лиганда, характера азотного донорного центра и природы исходного металлокомплекса.

- ациклические и аксиально-хиральные циклические P,N -фосфиты исследованы в Pd-катализируемом алкилировании (3-пентен-2-ил)этилкарбоната диметилмалонатом, при этом достигнуто до 82% е. Показано, что наиболее эффективны лиганды с иминной периферией, выявлена прямая корреляция между величиной оптического выхода и стерическим объемом заместителей в составе периферийной иминогруппы.

- с использованием имино- и аминокамидофосфитов с P^* -стереоцентром созданы высокоэффективные палладиевые катализаторы асимметрического аллилирования. При этом в алкилировании 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата достигнуто до 98 % е, что является лучшим на сегодняшний день результатом среди всех известных хиральных фосфитных лигандов. В сульфонилировании 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата $NaSO_2P^*Tol$ достигнут наибольший на настоящий момент уровень энантиоселективности в 97 %.

Практическая значимость работы состоит в создании высокоэффективных катализаторов асимметрического аллильного замещения, которые могут найти применение в получении важных биологически активных соединений, например α - и β -аминокислот, простагландинов группы E и нестероидных противовоспалительных препаратов.

На защиту выносятся:

- дизайн и синтез неизвестных ранее групп хиральных P,N -бидентатных лигандов фосфитного типа.

- зависимость их комплексообразования с Rh (I) и Pd (II) от стерических и электронных параметров лигандов, а также от природы исходного металлокомплекса.

- разработка высокоэффективных каталитических систем для реакций Pd-катализируемого аллильного замещения.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на Второй региональной научной конференции по органической химии «Органическая химия на пороге третьего тысячелетия – итоги и перспективы» (Липецк – 2000г.); XX Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Ростов-на-Дону – 2001г.); 13-й Международной конференции по химии соединений фосфора (Санкт-Петербург – 2002г.); 14-м Международном симпозиуме по хиральности (Германия, Гамбург – 2002г.); VI Российской конференции «Механизмы каталитических реакций» (Москва – 2002г.).

Публикации. Основное содержание работы изложено в 14 публикациях, в том числе в 8 статьях в рецензируемых российских и зарубежных журналах.

Структура диссертации: Диссертация изложена на 116 страницах печатного текста, содержит 7 рисунков и 30 таблиц. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (102 наименования).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

I. Хиральные *P,N*-бидентатные фосфитного типа: синтез, комплексообразование и применение в асимметрическом аллилировании (литературный обзор).

Систематически проанализированы литературные источники, посвященные синтезу хиральных *P,N*-бидентатных лигандов фосфитного типа. Обсуждаются основные результаты в области использования таких соединений в координационной химии и металлокомплексном асимметрическом катализе. Проведена классификация литературных данных на основе структуры лигандов, а так же с учетом соблюдения хронологии и вклада наиболее результативных научных школ.

Показано, что на сегодняшний день координационная химия и асимметрический катализ с участием *P,N*-бидентатных фосфитных лигандов представляет собой самостоятельную область научных исследований. Вместе с тем основные направления ее развития только обозначились. В связи с этим работа по синтезу новых групп лигандов этого класса, а так же комплексов переходных металлов на их основе относятся к числу важнейших направлений развития современной координационной химии, химии органических производных фосфористой кислоты и асимметрического металлокомплексного катализа.

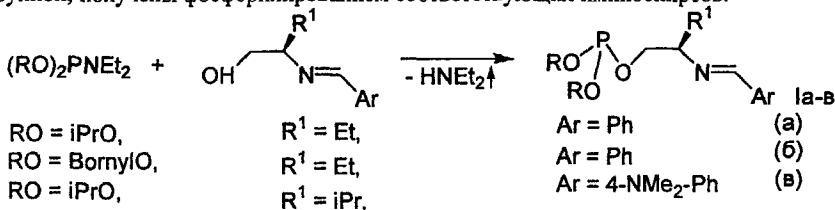
II. Хиральные *P,N*-бидентатные лиганды фосфитного типа: синтез, комплексообразование и применение в асимметрическом аллилировании (обсуждение результатов).

II.1. Ациклические *P,N*-бидентатные хиральные фосфиты.

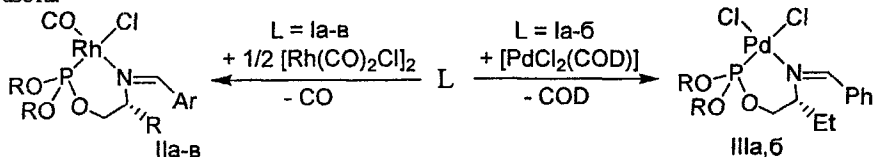
II.1.1. *P,N*-алкилфосфиты с sp^2 -гибридными донорными атомами азота.

В последние годы фосфиновые лиганды, располагающие периферийной иминогруппой, активно используются в асимметрическом металлокомплексном катализе и координационной химии. Включение такого донорного центра в состав молекулы эфира фосфористой кислоты приводит к созданию *P,N*-бидентатных лигандов нового типа – иминофосфитов. На первом этапе работы получено несколько представителей хиральных фосфитных производных оснований Шиффа и изучены их координационные и каталитические свойства.

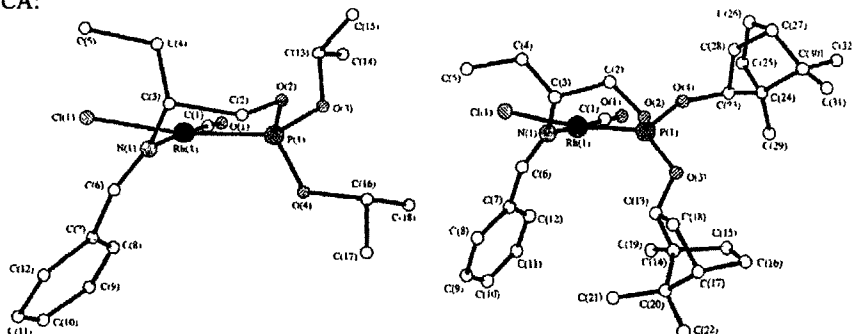
Новые иминофосфиты **Ia-v**, располагающие периферийной азометиновой группой, получены фосфорилированием соответствующих иминоспиртов.



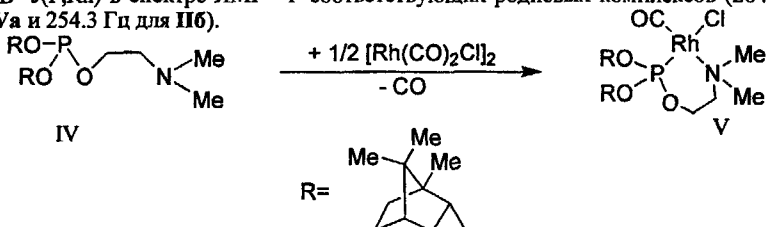
Соединения **Ia-v** хорошо растворимы в органических растворителях и устойчивы при хранении в безводных условиях в течение нескольких месяцев. Их координация приводит к формированию металлохелатов с *цис*-ориентацией атомов фосфора и азота.



Комплексы **Па** и **Пб** получены в виде монокристаллов и исследованы методом РСА:



Для того, чтобы оценить изменение электронной несимметрии при замене в структуре лиганда аминогруппы на иминогруппу было проведено сравнение параметра ν_{Rh} , а также КССВ $^1J(P,Rh)$ в ЯМР ^{31}P спектре соответствующих хлорокарбонильных комплексов Rh(I). Значение ν_{Rh} для **Пб** (2016 см^{-1}) ниже, чем для **V** (2022 см^{-1}), что отражает большую электронодонорную способность иминогруппы по сравнению с аминогруппой и, вследствие этого, большую электронную несимметрию иминофосфита **Iб**. Необходимо заметить также, что рост электронодонорной способности азотсодержащего фрагмента вызывает уменьшение КССВ $^1J(P,Rh)$ в спектре ЯМР ^{31}P соответствующих родиевых комплексов (264.8 Гц для **Va** и 254.3 Гц для **Пб**).



В реакции алкилирования диметилмалонатом 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата, катализируемой $[Pd(allyl)Cl]_2$ (схема I), лиганды **Ia**,**в** обеспечивают 13 и 57% **ее**, соответственно, а в того же рода реакции с 3-фенилпроп-2-енил ацетатом (схема II) с участием лигандов **Ia**,**в** достигнуто 17 и 40% **ее**, соответственно.*

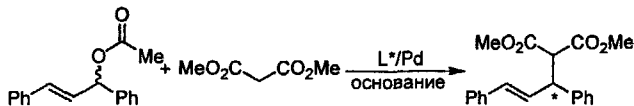


Схема I

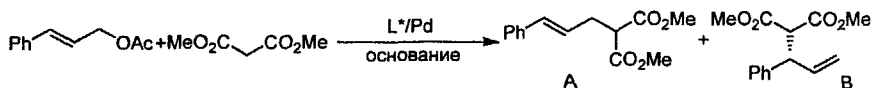


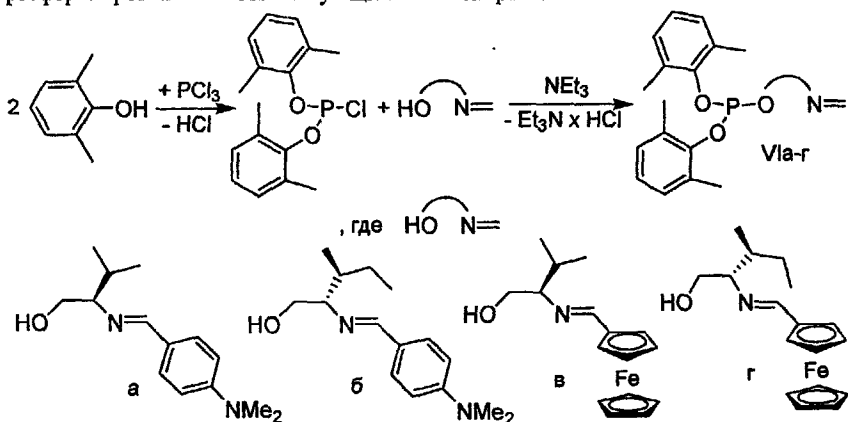
Схема II

*каталитический эксперимент выполнен в лаборатории профессора А. Пфальтца (Университет Базеля, Швейцария)

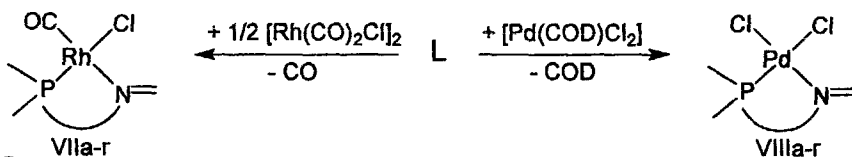
Необходимо отметить, что в составе фосфорного центра вышеупомянутых иминофосфитов имеются либо относительно небольшие изопропильные заместители, либо объемные борнильные, имеющие дополнительные C^* -стереоцентры. В тоже время существует эффективный путь тонкой регулировки стерических и электронных параметров фосфорных центров P,N -бидентатных фосфитов. Он заключается во введении арильных заместителей с различными радикалами в *орто*-положении. Это открывает путь к синтезу высокоэффективных P,N -лигандов. В частности, нами получена серия оптически активных иминофосфитов на основе 2,6-диметилфенола.

II.1.2. P,N -арилфосфиты с sp^2 -гибридными донорными атомами азота.

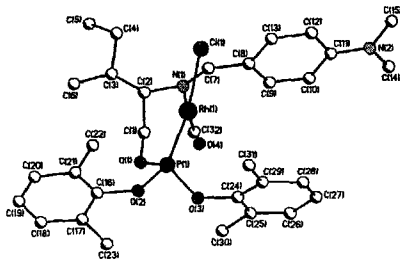
Новые P,N -бидентатные арилфосфиты легко получают одностадийным фосфорилированием соответствующих иминоспиртов.

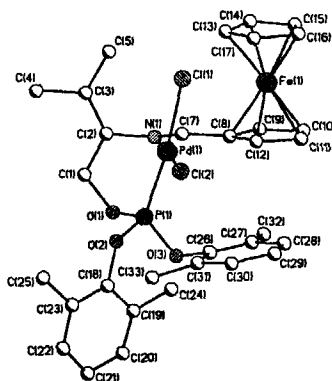
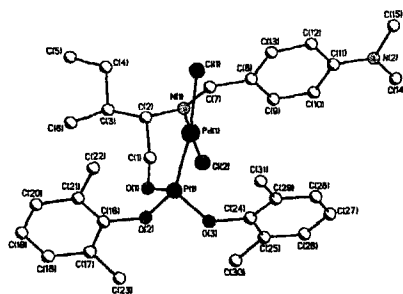


Как и в случае Ia-в, их взаимодействие с $[Rh(CO)_2Cl]_2$ и $[Pd(COD)Cl_2]$ приводит к получению хелатных мооядерных соединений с *цис*- P,N -бидентатной координацией арилфосфитов:



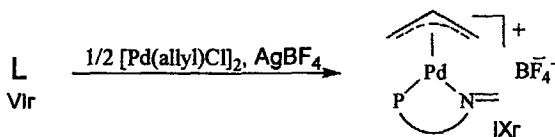
Строение лигандов и их металлокомплексов установлено с привлечением методов ЯМР 1H , ^{13}C , ^{31}P и ИК – спектроскопии, масс – спектрометрии, поляриметрии, седиментационного и элементного анализа; а в случае комплексов VIIб и VIIб,в – и PCA:





Таким образом, лиганды **VIa-g** являются хелатообразующими.

Кроме того, на основе лиганда **VIg** получен катионный комплекс **IXg**:



Новые *P,N*-гибридные фосфиты были использованы в реакции Pd-катализируемого алкилирования (3-пентен-2-ил)этилкарбоната диметилмалонатом (Схема III). Результаты представлены в таблице 1.

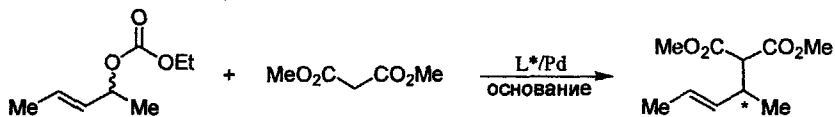


Схема III

Таблица 1. Асимметрическое Pd-катализируемое аллильное алкилирование (3-пентен-2-ил)этилкарбоната диметилмалонатом с участием **VI***

№	L*	Раст-ль	T, °C	Выход, %	ee, %
1	VIa	ТГФ	RT	60	24 (<i>S</i>)
2	VIб	ТГФ	RT	50	58 (<i>S</i>)
3	VIв	ТГФ	RT	75	38 (<i>S</i>)
4	VIг	ТГФ	RT	65	69 (<i>R</i>)
5	VIг	ТГФ	5	70	77 (<i>R</i>)
6	VIг	CH ₃ CN	RT	55	54 (<i>R</i>)
7	VIг	ДМФА	RT	70	45 (<i>R</i>)
8	VIг	(CH ₂ OMe) ₂	RT	60	53 (<i>R</i>)
9	VIг	Толуол	RT	60	61 (<i>R</i>)
10	VIг	CH ₂ Cl ₂	RT	80	82 (<i>R</i>)

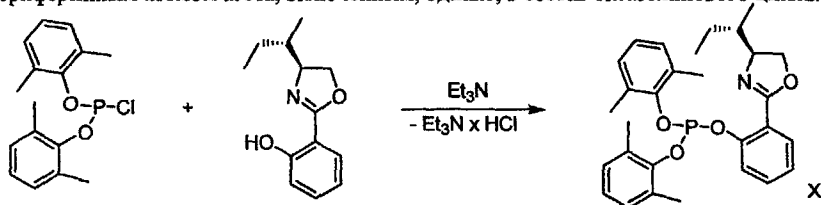
*каталитический эксперимент выполнен в лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

1) Оптический выход сильно зависит от природы радикала при хиральном центре, что демонстрирует гомологичные лиганды VIa (24% ee) и VIб (58% ee), VIв (38% ee) и VIг (82% ee); 2) Наблюдается существенная зависимость оптического выхода от природы растворителя; 3) Наиболее энантиоселективным является лиганд VIг. Достигнутый с его участием оптический выход 82% является высоким для столь трудно оптимизируемого субстрата как (3-пентен-2-ил)этилкарбонат.

Важно добавить, что в реакции алкилирования 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата диметилмалонатом (Схема I) с использованием фосфита VIг получено уже 97% ee (опыт проведен с готовым катионным комплексом IXг).

Отдельно следует остановиться на синтезе и комплексообразовании лиганда, также располагающего ациклическим арилфосфитным центром и sp^2 -гибридным периферийным атомом азота, включенным, однако, в состав оксазолинового цикла:



На его основе также получены хелатные комплексы Rh (I) и Pd (II): нейтральный $[Rh(CO)Cl(PN)]$ и катионный $[Pd(allyl)(PN)]^+BF_4^-$. Использование последнего в Pd-катализируемом аллильном алкилировании 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата диметилмалонатом (Схема I) позволяет достичь 96% ee при практически количественной конверсии. Сходный результат этот комплекс дает и в родственной реакции аллильного сульфонилирования (Схема IV) – оптический выход составил 92%:

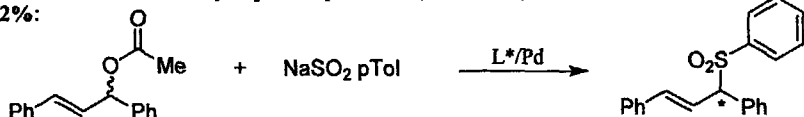
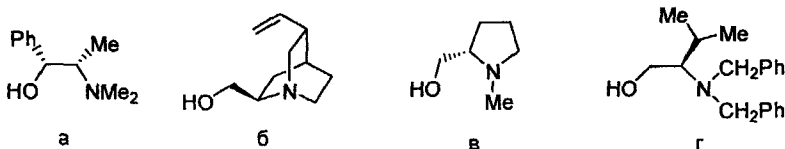
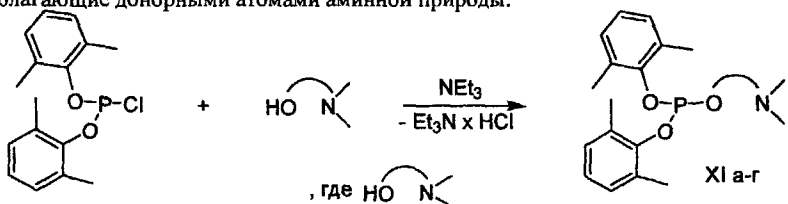


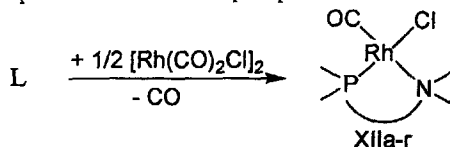
Схема IV

II.1.3. *P,N*-арилфосфиты с sp^3 -гибридными донорными атомами азота.

В целях сравнения с координационными и каталитическими свойствами ациклических фосфитных лигандов с sp^2 -гибридными периферийными атомами азота были получены соединения с тем же строением фосфитных центров, но располагающие донорными атомами аминной природы:

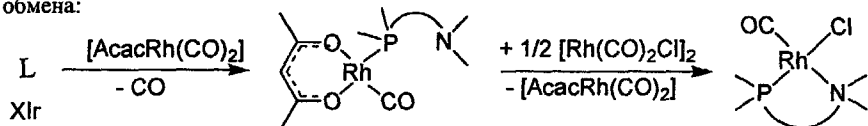


С их участием синтезированы хелатные хлорокарбонильные комплексы Rh (I):



Необходимо отметить, что в случае соединения с циклической XIIб,в или стерически затрудненной аминогруппой XIIг побочно образуются комплексы *транс*-[Rh(CO)Cl(η^1 -PN)₂]. Это связано с недостаточной прочностью хелатного металлоцикла вследствие стерических препятствий координации азотного атома.

В целях селективного синтеза хелатного хлорокарбонильного комплекса с лигандом XIIг проведена оригинальная реакция межмолекулярного лигандного обмена:

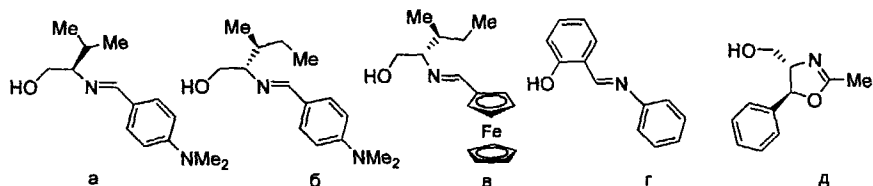
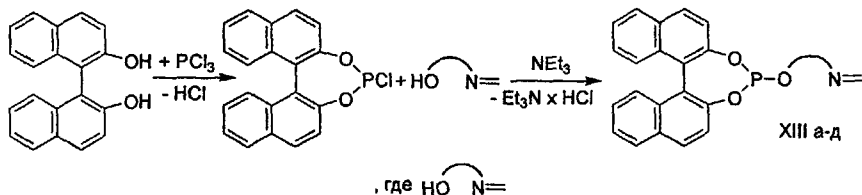


Следует подчеркнуть, что хиральные аминоксфиты XI(a-r) оказались неэффективными в реакциях асимметрического катализа. Так, в одном из вариантов Pd-катализируемого аллильного алкилирования (Схема III) удалось достичь не более 11% *ee*. В качестве одной из возможных причин такого поведения этих лигандов может служить их меньшая склонность (по сравнению с системами с *sp*²-гибридным азотом) к образованию хелатных металлоциклов.

II.2. Циклические *P,N*-бидентатные фосфиты с аксиальной хиральностью.

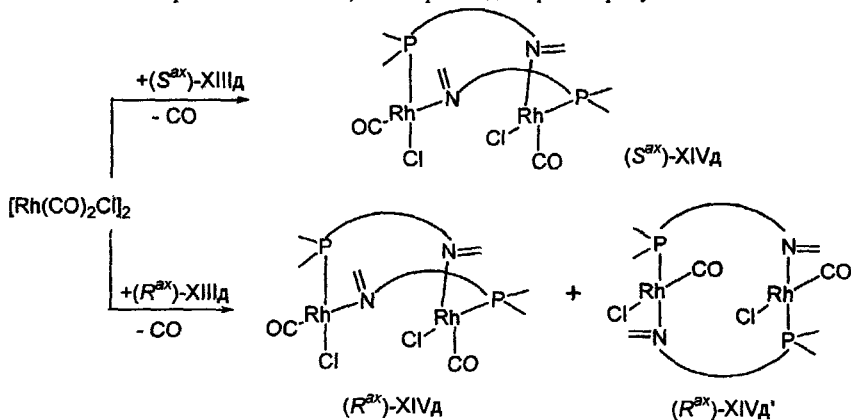
II.2.1. Аксиально-хиральные *P,N*-фосфиты с *sp*²-гибридными донорными атомами азота.

Известным путем создания эффективных каталитических систем является введение в структуру молекулы лиганда мощного стереоселекторного фрагмента с планарной или аксиальной хиральностью. В связи с этим была синтезирована серия новых *P,N*-гибридных лигандов на основе широко известного хирального индуктора BINOL. Эти соединения получены путем фосфорилирования иминоспиртов и оксазолина:



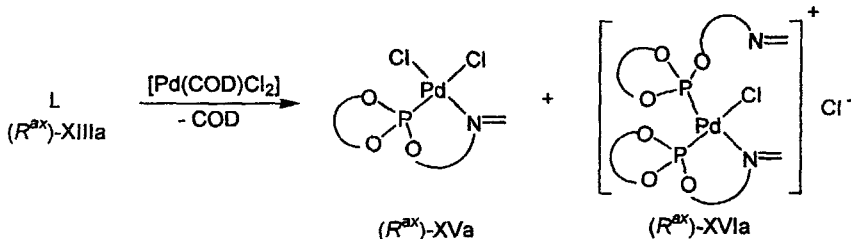
На следующем этапе работы было изучено взаимодействие фосфитов XIII и $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$. Как и при исследовании координационной химии ациклических *P,N*-бидентатных фосфитов, выбор этого исходного металлокомплекса обусловлен тем, что хлорокарбонильные родиевые производные *P,N*-бидентатных лигандов имеют в соответствующих спектрах специфические спектральные параметры: колебательные частоты $\nu(\text{CO})$ в ИКС и КССВ $^1\text{J}(\text{P}, \text{Rh})$ в ЯМР ^{31}P . Они позволяют надежно оценить характер комплексообразования нового лиганда, а также позволяют судить об электронных характеристиках координированных *P,N*-бидентатных лигандов (в частности, о π -акцепторной способности фосфорного центра и σ -донорной азотного).

Во всех случаях было установлено, что образуются хелатные комплексы $[\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\text{PN})]$. Однако в случае фосфитооксазолина XIIIд комплексообразование протекает сложнее, чем у остальных представителей лигандной серии. В этом случае различные эпимеры соединения XIIIд образуют разные металлопроизводные. Исследование комплексообразования стереоиндивидуальных эпимеров показало, что (S^{ax}) -XIIIд формирует *цис*-димерный комплекс типа (S^{ax}) -XIVд, а (R^{ax}) -XIIIд — ответствен за образование смеси *цис*- и *транс*-димерных продуктов.



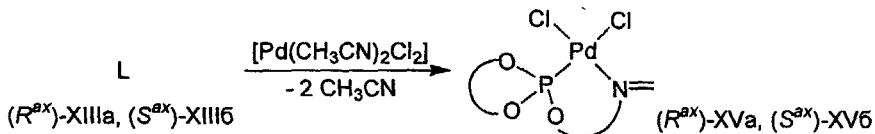
Также было проведено исследование взаимодействия ряда новых *P,N*-гибридных лигандов с исходными комплексами палладия (II), поскольку последние активно используются в Pd-катализируемом аллильном замещении.

Показано, что комплексообразование (R^{ax}) -XIIIа с $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$ протекает не селективно — в частности, в ЯМР ^{31}P спектре реакционного раствора присутствуют сигналы нейтрального хелатного комплекса (R^{ax}) -XVа и катионного (R^{ax}) -XVIа.



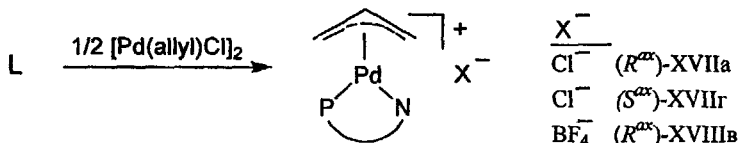
Впоследствии, при добавлении второго моля лиганда осуществлен целенаправленный синтез катионного комплекса (R^{ax}) -XVIа.

Добиться селективного хелатообразования оказалось возможным при использовании в качестве исходного металлокомплекса $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$.



Причем проведение реакции комплексообразования в отношении $\text{L}^*/\text{Pd}=2$ (как на $[\text{Pd}(\text{COD})\text{Cl}_2]$, так и $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$), приводит к образованию катионного комплекса **XVIa**.

Взаимодействием лигандов $(\text{R}^{\text{ax}})\text{-XIIIa}$, $(\text{S}^{\text{ax}})\text{-XIIIb}$ и $(\text{R}^{\text{ax}})\text{-XIIIb}$ с $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ получены катионные металлохелаты $(\text{R}^{\text{ax}})\text{-XVIIa}$, $(\text{S}^{\text{ax}})\text{-XVIIb}$ и $(\text{R}^{\text{ax}})\text{-XVIIb}$ (последний путем ионного обмена с AgBF_4).



Таким образом, результаты координационного поведения лигандов с различными металлокомплексами следует учитывать при выборе исходного прекатализатора в каталитических реакциях.

Новые стереоиндивидуальные лиганды **XIII** были использованы в реакции Pd-катализируемого аллильного алкилирования (3-пентен-2-ил)этилкарбоната диметилмалонатом (СхемаIII), результаты суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Асимметрическое Pd-катализируемое аллильное алкилирование (3-пентен-2-ил)этилкарбоната диметилмалонатом с участием **XIII**.*

№	L*	Раст-ль	T, °C	Выход, %	ee, %
1	(S ^{ax})-XIIIb	ТГФ	RT	90	41 (R)
2	(R ^{ax})-XIIIb	ТГФ	RT	95	48 (R)
3	(S ^{ax})-XIIIa	ТГФ	RT	90	58 (S)
4	(R ^{ax})-XIIIa	ТГФ	RT	95	5 (S)
5	(R ^{ax})-XIIIa	ТГФ	5	65	11 (S)
6	(S ^{ax})-XIIIb	ТГФ	RT	65	50 (R)
7	(S ^{ax})-XIIIb	CH ₂ Cl ₂	RT	98	49 (R)
8	(R ^{ax})-XIIIb	ТГФ	RT	55	76 (R)
9	(R ^{ax})-XIIIb	ТГФ	5	86	81 (R)
10	(R ^{ax})-XIIIb	Толуол	RT	80	81 (R)
11	(S ^{ax})-XIIIг	ТГФ	RT	20	7 (S)
12	(R ^{ax})-XIIIд	ТГФ	RT	40	28 (R)

На основании ее данных можно сделать следующие выводы:

1) Наиболее результативны системы с периферийными иминогруппами – $(\text{S}^{\text{ax}})\text{-XIIIa}$ и $(\text{R}^{\text{ax}})\text{-XIIIb}$ (до 81% ee); при этом в составе азотсодержащего фрагмента необходимо наличие C*-стереоцентров: в случае иминофосфита $(\text{S}^{\text{ax}})\text{-XIIIг}$ ее только 7%;

*каталитический эксперимент выполнен в лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН

2) Фосфитооксазолин (R^{ax})-XIIIд оказался малоэффективным (до 28% ee);

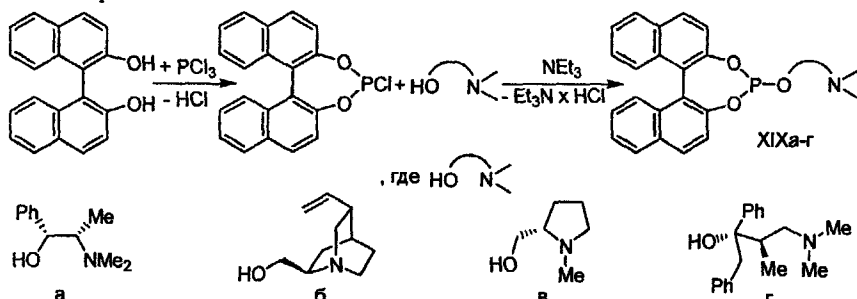
3) Значительное влияние на величину оптического выхода оказывает абсолютная конфигурация бинольного остова, а в ряде случаев – температура и природа растворителя.

4) Как и в случае рассмотренных в главе 2 ациклических иминофосфитов, внутри лигандной серии XIII наблюдается корреляция между стерическим объемом заместителя при иминном азоте и величиной оптического выхода. Так, самым энантиоселективным вновь является лиганд (R^{ax})-XIIIв, располагающий ферроценильным ядром.

Следует отметить, что достигнутые с участием иминофосфитов VIг и (R^{ax})-XIIIв энантиоселективность (до 82%) является высокой, так как с участием диметилзамещенных аллильных субстратов достаточно сложно добиться высокой энантиоселективности. В литературе известно только два *P,N*-бидентатных лиганда, обеспечивающие оптический выход более 80%: один из фосфинооксазолинов нового поколения (70-90% ee) и замещенный 2-(фосфиноарил)пиридин (78-93% ee).

II.2.2. Аксиально-хиральные *P,N*-фосфиты с sp^3 -гибридными атомами азота.

С целью расширения круга *P,N*-бидентатных фосфитных производных BINOL были получены аминокфосфитные соединения на основе соответствующих аминоспиртов:

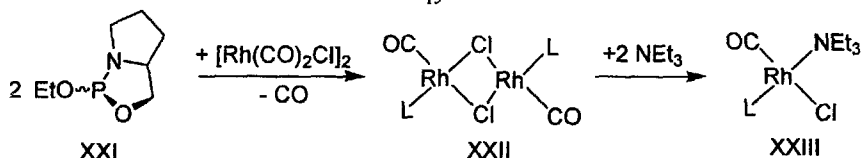


Подобно лигандам XIII, их взаимодействие с $[Rh(CO)_2Cl]_2$ имеет результатом формирование хелатных мономерных комплексов $[Rh(CO)Cl(PN)]$. Такой характер комплексообразования имеет место во всех случаях, независимо от длины моста, соединяющего донорные атомы и природы азотного донорного центра.

Тем не менее в Pd-катализируемом аллильном алкилировании (3-пентен-2-ил)этилкарбоната диметилмалонатом (Схема III) аминокфосфиты XIX продемонстрировали достаточно умеренную стереоиндукцию – не более 34% ee (в случае (R^{ax})-XIXа). Из этого следует, что на уровень энантиоселективности решающее влияние оказывает не только стерический объем азотного центра и, как следствие, прочность металлохелатного цикла (см. раздел 2.2) но и тип гибридизации азотного атома. Очевидный приоритет имеют *N* – sp^2 -гибридные системы. Можно предположить, что это обусловлено уже отмечавшимся большим σ -донорным характером периферийной иминогруппы.

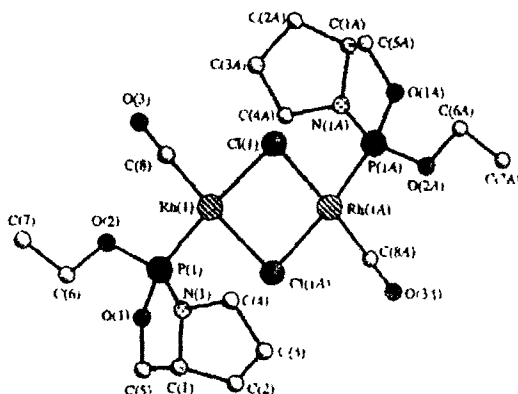
II.3. Циклические *P*,N*-бидентатные амидофосфитные лиганды на основе (S)-пролина.

Хорошо известно, что увеличению стереоиндукции способствует приближение хиральных центров в составе молекулы лиганда к атому переходного металла соответствующего комплексного соединения. В связи с этим как особо



В частности, спектральные характеристики биядерного комплекса с лигандом XXII и комплекса XXIII закономерно близки.

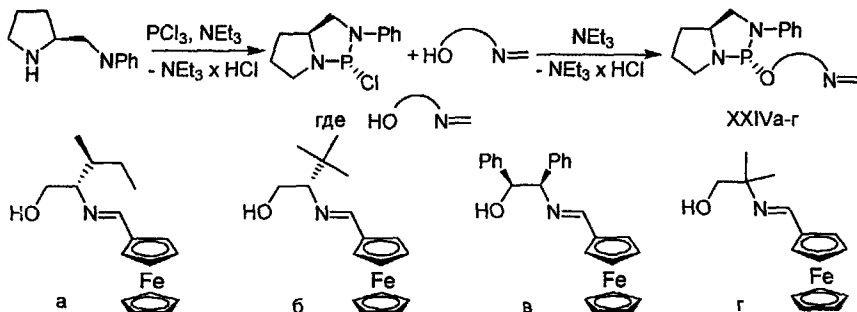
Соединение XXII было охарактеризовано в том числе методом рентгеноструктурного анализа, который подтвердил псевдоэкваториальную ориентацию экзоциклической этокси- группы при атоме фосфора.



II.4. Циклические *P*,N*-бидентатные амидофосфитные лиганды на основе (S)-2-(анилинометил)пирролидина.

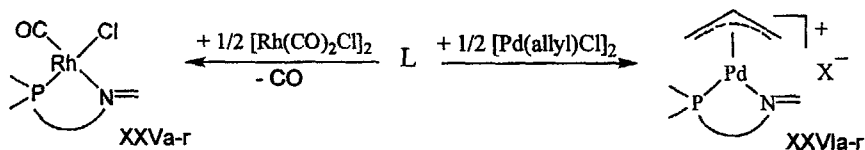
II.4.1. *P*,N*-амидофосфиты с sp^2 -гибридными донорными атомами азота.

Другой группой амидофосфитных лигандов с *P**-стереоцентром являются соединения XXIVa-г, получаемые на основе (S)-2-(анилинометил)пирролидина, в свою очередь удобно синтезируемого из доступной L-глутаминовой кислоты. Ключевым синтоном здесь выступает соответствующий монохлордиамидофосфит. Это соединение синтетически доступно, устойчиво при хранении в сухой атмосфере, легко очищается вакуумной перегонкой и может нарабатываться в мультиграммовых количествах. При этом оно быстро и эффективно фосфорилирует в достаточно мягких условиях:



Синтез лигандов XXIVa-г характеризуется высокой стереоселективностью. При этом почти количественно образуются эпимеры с псевдоэкваториальной ориентацией экзоциклических заместителей. Об этом свидетельствуют данные ЯМР ^3P и ^{13}C спектроскопии. В этом случае псевдоэкваториальная ориентация соответствует (R)-конфигурации Р*-стереоцентра.

Взаимодействие XXIVa-г с $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ и $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (в присутствии AgBF_4) получены нейтральные комплексы Rh (I) и ионные комплексы Pd (II).



Следует отметить, что как с Rh (I) так и с Pd (II) соединения XXIVa-г образуют исключительно моноядерные металлохелаты.

Использование лигандов XXIVa-г, а также готовых комплексов XXVIa-г в реакциях аллильного замещения с участием 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата (Схема I и IV) выявило их высокий потенциал в качестве стереоселекторов. Результаты суммированы в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Асимметрическое Pd-катализируемое аллильное алкилирование 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата диметилмалонатом с участием XXIVa-в и XXVIa-г.

№	L*	Раст-ль	Конверсия, %	е, %
1	XXIVa	ТГФ	99	87(S)
2	XXVIa	ТГФ	76	60(S)
3	XXVIa	CH_2Cl_2	97	65(S)
4	XXIVб	ТГФ	99	96(S)
5	XXVIб	ТГФ	78	83(S)
6	XXVIб	CH_2Cl_2	99	86(S)
7	XXIVв	ТГФ	37	92(S)
8	XXVIб	ТГФ	56	90(S)
9	XXVIв	CH_2Cl_2	28	68(S)
10	XXVIг	ТГФ	99	97(S)
11	XXVIг	CH_2Cl_2	96	96(S)

Таблица 4. Асимметрическое Pd-катализируемое аллильное сульфонилирование 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата паратолуолсульфинитом натрия с участием XXIVa-г и XXVIa-г.

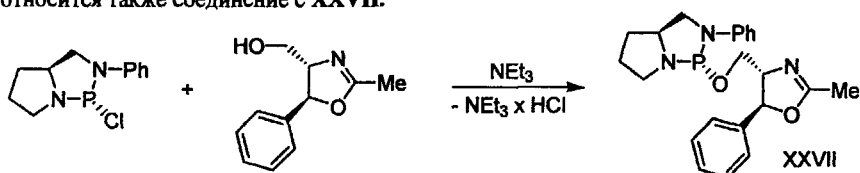
№	L*	Выход, %	е, %
1	XXIVa	78	84(S)
2	XXVIa	99	96(S)
3	XXIVб	24	75(S)
4	XXVIб	20	86(S)
5	XXIVв	16	58(S)
6	XXVIв	4	10(S)
7	XXVIг	26	94(S)
8	XXVIг	85	97(S)

Растворитель – ТГФ

Из данных таблиц 3 и 4 следует, что результативность каталитических процессов характеризуется определенной зависимостью от природы лиганда и растворителя,

однако в целом иминоамидофосфиты **XXIVa-г** зарекомендовали себя отличными стереоиндукторами, позволяющими достигать в вышеупомянутых реакциях практически количественных величин оптических и химических выходов. Обращает на себя внимание, что лиганд **XXIVг** без дополнительного C*-стереоцентра в составе периферийной иминогруппы оказался не менее эффективным чем **XXIVa-в**. Все эти факты в сочетании с синтетической доступностью и химической устойчивостью соединений **XXIVa-г** позволяет рассматривать их в качестве реальных кандидатов на использование в практически значимых процессах асимметрического синтеза. Это особенно актуально в свете последних литературных данных по использованию асимметрического Pd-катализируемого аллильного замещения в получении распространенного нестероидного противовоспалительного фармпрепарата *Ibuprofen*.

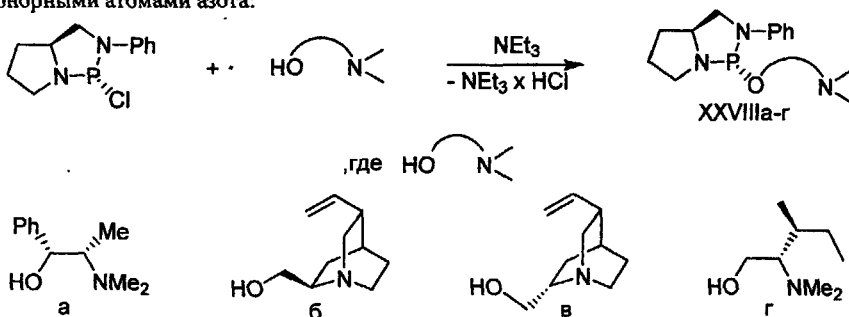
К числу высокоэффективных лигандов, обладающих амидофосфитным центром с асимметрическим атомом фосфора и sp^2 -гибридным донорным атомом азота относится также соединение с **XXVII**.



Как и в случае **XXIVa-г**, на основе **XXVII** получены хелатные металлокомплексы $[Rh(CO)Cl(PN)]$ и $[Pd(allyl)(PN)]^+BF_4^-$. Использование лиганда **XXVII** в Pd-катализируемом аллильном сульфонилировании (Схема IV) позволило достичь до 92% ee.

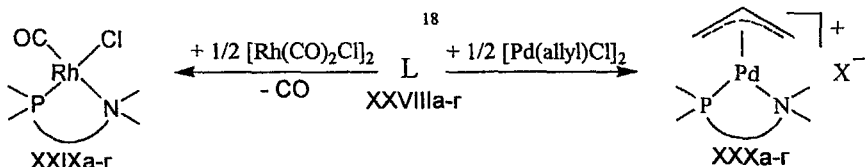
II.4.2. *P*,N*-амидофосфиты с sp^3 -гибридными донорными атомами азота.

С использованием (S)-(анилинометил)пирролидина и соответствующих аминоспиртов получена серия лигандов **XXVIIIa-г**, располагающих sp^3 -гибридными донорными атомами азота:



Как и в случае амидофосфитов **XXIVa-г**, их синтез протекает с высокой диастереоселективностью и приводит к получению изомеров с (R)-конфигурацией фосфорного стереоцентра.

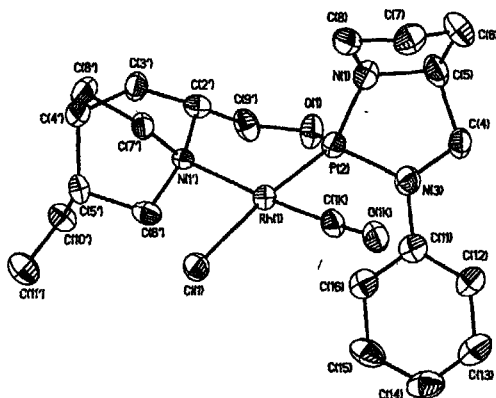
Комплексообразование **XXVIIIa-г** с $[Rh(CO)_2Cl]_2$ и $[Pd(allyl)Cl]_2$ (в присутствии $AgBF_4$) формирует соответствующие нейтральные и катионные металлохелаты:



Следует отметить, что величины КССВ $^1\text{J}(\text{P}, \text{Rh})$ и $\nu(\text{CO})$ в ЯМР ^{31}P и ИК спектрах комплексов **XXIXa-g** (как и в спектрах упомянутых ранее хлорокарбонильных родиевых производных соединений **XXa,б** и **XXIVa-g**) позволяют оценить положение циклических *P*,N*-бидентатных амидофосфитов в спектрохимическом ряду фосфорсодержащих лигандов. Оно является промежуточным между фосфиновыми и фосфитными лигандами.

Заметим, что реакция **XXVIIIg** с $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ протекает неселективно, и наряду с хелатным соединением **XXIXg** образуется комплекс *транс*- $[\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\eta^1\text{-PN})_2]$ с *P*-монодентатным связыванием лигандов. Как уже отмечалось ранее, это связано со стерическим препятствием хелатированию со стороны объемного азотного центра.

Родиевый комплекс **XXIXб** охарактеризован методом РСА:*



При этом подтверждена (*R*)-конфигурация *P**-стереоцентра и установлена (*S*)-конфигурация донорного атома азота. Результаты тестирования лигандов **XXIXa-g** в *Pd*-катализируемом аллильном замещении (Схемы I и IV) представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5. Асимметрическое Pd-катализируемое аллильное алкилирование 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата диметилмалонатом с участием комплексов XXXa-г.

№	L*	Раст-ль	Конверсия, %	ee, %
1	XXXa	ТГФ	83	98(S)
2	XXXa	CH ₂ Cl ₂	88	79(S)
3	XXXб	ТГФ	>99	95(S)
4	XXXб	CH ₂ Cl ₂	99	97(S)
5	XXXв	ТГФ	98	91(R)
6	XXXв	CH ₂ Cl ₂	72	52(R)
7	XXXг	ТГФ	>99	92(S)
8	XXXг	CH ₂ Cl ₂	92	98(S)

Таблица 6. Асимметрическое Pd-катализируемое аллильное алкилирование 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата паратолуолсульфинитом натрия с участием XXVIIIa-г и XXXa-г.

№	L*	Выход, %	ee, %
1	XXVIIIa	25	61(S)
2	XXXa	66	80(S)
3	XXVIIIб	50	73(S)
4	XXXб	24	76(S)
5	XXVIIIв	65	76(S)
6	XXXв	41	60(S)
7	XXVIIIг	40	90(S)
8	XXXг	40	83(S)

Растворитель – ТГФ

Эти данные отражают зависимость результативности катализаторов от природы растворителя и периферийной азотсодержащей функции лиганда. Необходимо отметить, что эффективность иминоамидофосфитной XXIVa-г и аминокамидофосфитной XXVIIIa-г лигандной групп вполне сопоставима. При этом XXIVa-г проявляют большую энантиоселективность в аллильном сульфонилировании (Таблицы 4 и 6), а XXVIIIa-г – в аллильном алкилировании (Таблицы 3 и 5). К этому добавим: достигнутый в Pd-катализируемом аллильном алкилировании 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата диметилмалонатом с участием комплекса XXXг оптический выход 98% является на сегодняшний день лучшим среди всех известных хиральных фосфитных лигандов.

III. Экспериментальная часть.

Инфракрасные спектры записывали на приборах Specord M80 и Nicolet 750 в таблетках KBr, в нуйоле и в органических растворителях между пластинами CsI и в полиэтиленовых кюветах.

Спектры ЯМР ³¹P, ¹³C, ¹H регистрировали на приборе «Bruker AMX-400»: на частотах 162.0, 100.6, 128.4 и 400.13 MHz соответственно, относительно Me₄Si (¹H и ¹³C – ЯМР), 85% H₃PO₄ в D₂O (³¹P – ЯМР), BF₃·Et₂O (¹H – ЯМР). Отнесение ЯМР ¹³C спектральных сигналов сделано на основании техники DEPT. Спектрами ЯМР ¹⁹F регистрировали на приборе «Bruker WP-200-SY» на частоте 188.3 MHz (относительно CF₃COOH).

Данные рентгеноэлектронной спектроскопии (РЭС) получены на спектрометрах Kratos XSAM800 и MAC-2 Riber, калибровка по Ag (линия 368.3 эВ), учет зарядки образцов C 1S 284.6 эВ, точность определения максимума спектральной линии ±0.1 эВ.

Масс-спектры электронного удара (ЭУ) записывали на приборах Kratos MS890 и Varian MAT 311 с прямым вводом образца; плазменно-десорбционные (ПД) – МСВХ с ионизацией осколками деления Cf-252; бомбардировки быстрыми атомами (ББА) – на приборе АМД-402; электроиспря – на масс-спектрометре Micromass Bio Q-ZS.

Данные седиментарного анализа и данные по измерению коэффициента диффузии D получены на аналитической ультрацентрифуге MOM 31-80 с использованием оптики Филпота – Свенссона при 20-25 °С.

Оптическое вращение измерялось на поляриметре Perkin-Elmer-141. Элементный анализ выполнен в Лабораториях микроанализа ИХЭОС РАН и ИОХ РАН. Рентгеноструктурные эксперименты выполнены на рентгеновском дифрактометре Bruker SMART 1000 CCD.

Хроматографический анализ проводили на хроматографах HPLC марок Bischoff 1152, Varian 5000, Bruker LC 41; GC марки Sigma 2000 фирмы Perkin-Elmer на хиральных колонках Chiracel OD, Chiraldex B-DM, (R,R) Whelk-01, DP-TFA-γ-CD, Lipodex-γ.

В экспериментальной части также представлены общие методики синтеза лигандов, комплексов и проведения каталитических опытов.

Выводы.

1. Разработаны эффективные методики получения 35 новых *P,N*-бидентатных лигандов фосфитного типа с различными стерическими и электронными характеристиками, а также природой и положением элементов хиральности (в том числе мультихиральных). Эти соединения относятся к трем основным структурным группам в соответствии с природой фосфорного центра: 1) ациклическим фосфитам; 2) аксиально-хиральным циклическим фосфитам; 3) циклическим амидофосфитам с P^* -стереоцентром. При этом они располагают периферийными amino- или иминогруппами.

2. Показано, что *P,N*-бидентатные лиганды с иминной периферией обладают более высокой степенью электронной несимметрии и являются более выраженными хелатообразователями, чем аналогичные соединения с периферийной aminoгруппой.

3. Установлено, что координация с Rh (I) и Pd (II) ациклических *P,N*-фосфитов приводит к формированию устойчивых хелатных мономерных комплексов. Исключение составляют соединения со стерически объемной aminoгруппой, образующие побочные продукты с P -моодентатным связыванием.

4. С участием ациклических *P,N*-фосфитов в Pd -катализируемой реакции алкилирования 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата диметилмалонатом достигнуто до 97% ee, (3-пентен-2-ил)этилкарбоната диметилмалонатом – до 82% ee. В последнем случае aminoфосфиты мало результативны, наиболее энантиоселективны иминофосфитные лиганды. Для последних найдена прямая корреляция между величиной оптического выхода и стерическими требованиями заместителей при азотном и хиральном углеродном атомах.

5. Выявлено, что по сравнению с ациклическими аналогами хелатирующая способность аксиально-хиральных *P,N*-фосфитов на основе BINOL выражена в меньшей степени и зависит от стереохимии лиганда, природы азотного донорного центра и исходного металлокомплекса.

6. Использование *P,N*-фосфитных производных BINOL в Pd -катализируемой реакции алкилирования (3-пентен-2-ил)этилкарбоната диметилмалонатом позволяет достичь до 81% ee. Как и в случае ациклических систем, обнаружена существенно большая энантиоселективность иминофосфитов, а также корреляция между стерическим объемом заместителя при иминном азоте и величиной оптического

выхода. При этом мультихиральность является необходимым условием высокой энантиоселективности.

7. Изучение комплексообразования аминоамидофосфитных производных (S)-пролинола показало, что включение донорного атома азота в состав пиперидинового цикла препятствует хелатообразованию и приводит к образованию биядерного продукта с мостиковым связыванием лигандов по типу «голова к хвосту».

8. Найдено, что фосфорилирование соответствующих имино- и аминоспиртов монохлордиамидофосфитным производным (S)-2-(анилинометил)пирролидина протекает с высокой стереоселективностью и приводит к эписмерам с (R)-конфигурацией Р*-стереоцентра. Эти лиганды при координации с Rh (I) и Pd (II) являются как правило типичными хелатообразователями за счет *P,N*-бидентатного связывания. С их участием в Pd-катализируемом аллильном алкилировании 1,3-дифенилпропен-2-ил ацетата диметилмалонатом достигнуто до 98% *ee*, в аллильном сульфонилировании этого же субстрата действием NaSO₂ pTol – до 97% *ee*.

9. Впервые в Pd-катализируемом аллильном сульфонилировании использованы фосфитные и амидофосфитные производные оксазолинов, при этом для 1,3-дифенилаллилпропен-2-ил ацетата достигнуто 92% оптического выхода.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Полосухин А.И. Родневые комплексы фосфопроизводных (S)-пролинола / А.И. Полосухин, О.Г. Бондарев, С.Е. Любимов, А.А. Ширяев, К.Н. Гаврилов // Координационная химия. – 2000. – Т. 26, № 5. – С. 400.

2. Бондарев О.Г. Оптически активные иминофосфиты – первые представители нового типа хиральных *P,N*-бидентатных лигандов / О.Г. Бондарев, А.И. Полосухин, С.Е. Любимов, Ширяев, В.А. Даванков, К.Н. Гаврилов, И.И. Самсонов // Вторая региональная научная конференция по органической химии «Органическая химия на пороге третьего тысячелетия – итоги и перспективы», Липецк, 2000. – С. 57-59.

3. Gavrilov K.N. Iminophosphites as new chiral *P,N* – bidentate ligands / K.N. Gavrilov, A.I. Polosukhin, O.G. Bondarev, A.V. Korostylev, S.E. Lyubimov, A.A. Shiryayev, Z.A. Starikova, V.A. Davankov // Mendeleev Commun. – 2001. P. 33-35.

4. Гаврилов К.Н. Координационный синтез и катализ с участием хиральных азотсодержащих арилфосфитов / К.Н. Гаврилов, О.Г. Бондарев, С.Е. Любимов, А.И. Полосухин, А.А. Ширяев, Р.В. Лебедев, В.А. Даванков // XX Международная Чугасовская конференция по координационной химии, 25-29 июня 2001 г., Ростов-на-Дону. – 2001. – С. 27-28.

5. Бондарев О.Г. Координационное поведение новых *P,N*-бидентатных фосфитных лигандов на основе бинола с атомами Rh(I) и Pd(II) / О.Г. Бондарев, А.А. Ширяев, Р.В. Лебедев, А.И. Полосухин, К.Н. Гаврилов, В.А. Даванков // XX Международная Чугасовская конференция по координационной химии, 25-29 июня 2001 г., Ростов-на-Дону. – 2001. – С. 142-145.

6. Полосухин А.И. *P,N*-бидентатные фосфопроизводные (S) – пролинола / А.И. Полосухин, О.Г. Бондарев, С.Е. Любимов, А.А. Ширяев, П.В. Петровский, К.А. Лысенко, К.Н. Гаврилов // Координационная химия. – 2001. – Т. 27, № 8. – С. 630-636.

7. Gavrilov K.N. Easily Accessible Chiral *P,N*-Bidentate Aryl Phosphites, Their Complexation and Application in Enantioselective Allylic Alkylation, Sulfonylation and Hydrosilylation / K.N. Gavrilov, O.G. Bondarev, R.V. Lebedev, A.A. Shiryayev, S.E. Lyubimov, A.I. Polosukhin, G.V. Grintselev-Knyazev, K.A. Lyssenko, S.K. Moiseev, N.S. Ikonnikov, V.N. Kalinin, V.A. Davankov, A. V. Korostylev, and H.-J. Gais // Eur. J. Inorg. Chem. – 2002. – P. 1367 - 1376.

8. Gavrilov K.N. New amino-, imino- and oxazolinophosphites based on 1,1'-bi-2-naphthol: coordination and catalytic properties / K.N. Gavrilov, O.G. Bondarev, R.V.

Lebedev, A.I. Polosukhin, A.A. Shryaev, S.E. Lyubimov, P.V. Petrovskii, S.K. Moiseev, V.N. Kalinin, N.S. Ikonnikov, V.A. Davankov, A.V. Korostylev // *J. Organomet. Chem.* – 2002. – Vol. 655, № 1-2. – P. 204-217.

9. Бондарев О.Г. Новые хиральные *P,N*-бидентатные фосфиты: координация и каталитическое использование / О.Г. Бондарев, В.Н. Царев, К.Н. Гаврилов, В.А. Даванков, С.Е. Любимов, А.А. Ширяев, С.В. Жеглов, Н.Е. Кадильников // 13-я Международная конференция по химии соединений фосфора и 4-й Международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи», 26-31 мая, Санкт-Петербург. – 2002. – С. 21.

10. Gavrilo K.N. Novel *P,N*-Bidentate Phosphite Ligands in Asymmetric Catalysis. / K.N. Gavrilo, O.G. Bondarev, A.V. Korostylev, A.I. Polosukhin, V.N. Tsarev, N.E. Kadilnikov, S.E. Lyubimov, A.A. Shiryayev, S.V. Zheglov, H.-J. Gais, V.A. Davankov // 14 th International Symposium on Chirality, 8-12 September 2002, Hamburg, Germany. – P. 48.

11. Царев В.Н. Новые хиральные азотсодержащие фосфиты в асимметрическом катализе / В.Н. Царев, О.Г. Бондарев, К.Н. Гаврилов, В.А. Даванков, А.А. Ширяев, Н.Е. Кадильников, С.В. Жеглов, А.С. Сафронов, Э.Б. Бенецкий и В.В. Кудинов // IV Российская конференция «Механизмы каталитических реакций», 1-5 октября 2002, Москва. – 2002. – С. 132-133.

12. Bondarev O.G. An efficient phosphitoxazoline ligand for Pd-catalyzed asymmetric allylic sulfonylation / O.G. Bondarev, S.E. Lyubimov, A.A. Shiryayev, N.E. Kadilnikov, V.A. Davankov, K.N. Gavrilo // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – Vol. 13, № 15. – P. 1587-1588.

13. Гаврилов К.Н. Новый оксазолиноамидофосфитный лиганд для катализируемого палладием асимметрического аллильного сульфонилования / К.Н. Гаврилов, О.Г. Бондарев, В.Н. Царев, А.А. Ширяев, С.Е. Любимов, А.С. Кучеренко, В.А. Даванков // *Известия АН. Сер. хим.* – 2003. – № 1. С. 116-118.

14. Gavrilo K.N. Novel *P,N*-Bidentate Phosphite Ligands in Asymmetric Catalysis / K.N. Gavrilo, O.G. Bondarev, A.V. Korostylev, A.I. Polosukhin, V.N. Tsarev, N.E. Kadilnikov, S.E. Lyubimov, A.A. Shiryayev, S.V. Zheglov, H.-J. Gais and V.A. Davankov // *Chirality*. – 2003. – P. S97.

ШИРЯЕВ Алексей Александрович

**ХИРАЛЬНЫЕ P,N-БИДЕНТАТНЫЕ ЛИГАНДЫ ФОСФИТНОГО ТИПА:
СИНТЕЗ, КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ
В АСИММЕТРИЧЕСКОМ АЛЛИЛИРОВАНИИ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Подписано в печать 16.10.03. Гарнитура Times New Roman.
Формат 60х84^{1/16}. Бумага газетная. Печать трафаретная.
Усл. печ. л. 1,3. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 100 экз. Заказ № 225.

Отпечатано в редакционно-издательском центре РГПУ имени С.А. Есенина
390023, г. Рязань, ул. Урицкого, 22

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Рязанский государственный педагогический университет имени С.А. Есенина»
390000, г. Рязань, ул. Свободы, 46

2003-A
18771

■18771