

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
им. А. Н. НЕСМЕЯНОВА

---



004609522

ГРАЧЕВ АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

СИНТЕЗ НОВЫХ ИМИДАЗОЛИЙ СОДЕРЖАЩИХ  $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ В  
ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТОЙ ФОРМЕ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В  
КАЧЕСТВЕ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРОВ И ЛИГАНДОВ ДЛЯ  
МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

30 СЕН 2010

Москва – 2010

Работа выполнена в Лаборатории асимметрического катализа Учреждения Российской академии наук Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН.

Научный руководитель:

доктор химических наук  
**Малеев Виктор Иванович**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук  
**Осипов Сергей Николаевич**  
**(ИНЭОС РАН)**

доктор химических наук  
**Васильев Андрей Александрович**  
**(ИОХ РАН)**

Ведущая организация:

Московский Государственный  
Университет им. М.В. Ломоносова

Защита диссертации состоится 20 октября 2010 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 при Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан «    » сентября 2010 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Д 002.250.01 при ИНЭОС РАН  
кандидат химических наук



Ларина Т.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Одной из важнейших задач современного асимметрического синтеза является разработка универсальных эффективных органических каталитических систем. Перспективным классом в этом отношении следует признать имидазолийсодержащие соединения, являющиеся в своем большинстве, как ионными жидкостями так и предшественники N-гетероциклических карбенов. Причем те и другие в настоящее время находят все большее применение в катализе, однако их более широкому использованию мешает отсутствие надежных методов синтеза энантиомерно чистых функционализированных имидазолийсодержащих соединений. Новый метод синтеза, позволяющий получать хиральные предшественники карбенов, содержащие помимо заряженного имидазолиевого фрагмента другие функциональные группы, которые легко можно модифицировать, открывает путь созданию принципиально новых каталитических систем.

**Цель исследования.** Целью настоящей работы являлась разработка метода получения имидазолийсодержащих аминокислот в энантиомерно чистом виде и построение многоцелевых каталитических систем на их основе. Использование производных имидазолийсодержащих аминокислот как в качестве лигандов в металлокомплексном катализе, так и в качестве бифункциональных органокализаторов.

**Научная новизна и практическая ценность работы.** Данная работа имеет как фундаментальную, так и практическую значимость. В рамках работы была разработана эффективная методика асимметрического синтеза нового класса небелковых  $\alpha$ -аминокислот, содержащих заряженный имидазолиевый фрагмент в боковой цепи. Показано, что производные таких аминокислот являются предшественниками N-гетероциклических карбенов и легко образуют карбеновые комплексы серебра при взаимодействии с  $Ag_2O$ . Показана принципиальная возможность использования производных новых аминокислот в качестве лигандов в Ti-катализируемом циансублировании альдегидов и кетонов и Cu-катализируемой реакции Мукайямы. Амидные и карбаматные производные аминокислот такого типа являются чрезвычайно эффективными катализаторами реакции триметилсилилцианирования альдегидов, значительно превосходя по эффективности все известные органокализаторы.

**Апробация работы.** Результаты работы были представлены на XVI международном симпозиуме по гомогенному катализу (Флоренция, Италия, 2008 г.), международной конференции «Современное состояние биотехнологии в Армении и роль МНТЦ в ее развитии» (Армения, Цахкадзор, 2008 г.), 6-ом международном конгрессе юных химиков (Польша, Краков, 2008), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, Россия, 2009).

**Публикации.** Основное содержание диссертации изложено в 2 статьях, опубликованных в ведущих международных и отечественных научных изданиях, а также в 4 тезисах докладов конференций.

**Связь работы с научными программами.** Работа проводилась в Лаборатории Асимметрического Катализа ИНЭОС РАН при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект 08-03-00466а) и фонда МНТЦ (грант G-1361).

4210<sup>3</sup>

**Структура диссертационной работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 117 страницах, содержит 82 схемы, 13 рисунков, 14 таблиц. Библиография содержит 141 литературную ссылку.

### Основные результаты и выводы.

#### Получение аминокислот, содержащих заряженный имидазольный фрагмент в боковой цепи

Для получения аминокислот, содержащих заряженный имидазольный фрагмент в боковой цепи, было решено использовать метод синтеза  $\alpha$ -аминокислот, базирующийся на использовании хиральных комплексов никеля(II), а именно исходить из дегидроаланинового комплекса **3**, являющего хорошим акцептором Михаэля и затем провести реакцию присоединения нуклеофила («азола») по двойной связи С-С. Для получения дегидроаланинового комплекса **3** была использована методика, отработанная в нашей лаборатории ранее (Схема 1). Для этого на первой стадии нами был получен комплекс Ni(II) **1** с основанием Шиффа глицина и хирального лиганда (*S*)-ВРВ. Далее при действии формальдегида в сильно оснóвной среде на глициновый комплекс **1** нами был получен сериновый комплекс **2**, который был подвергнут дегидратации в присутствии уксусного ангидрида и карбоната натрия.

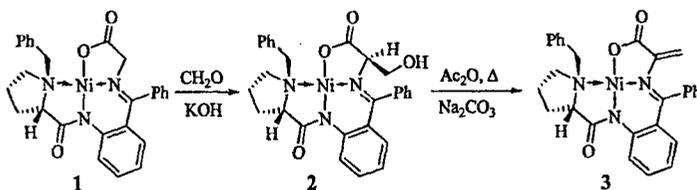


Схема 1. Синтез дегидроаланинового комплекса **3**

Следует заметить, что ранее многочисленными исследованиями было показано, что при всех манипуляциях пролиновый фрагмент не затрагивается и эпимеризации не происходит. Такие комплексы Ni(II) – это ярко-красные кристаллические вещества, атом никеля имеет плоско-квадратную конфигурацию, в связи с чем комплексы диамагнитны и легко могут быть охарактеризованы методом ЯМР. Кроме того, в связи с яркой окраской комплексов за ходом реакции очень удобно следить при помощи ТСХ.

На следующем этапе по двойной связи С=C комплекса **3** был присоединен имидазол (Схема 2). Реакция подчиняется термодинамическому контролю, и в присутствии небольшого избытка имидазола при нагревании можно наблюдать изменение соотношения диастереомерных продуктов присоединения по ТСХ. По окончании реакции основного изомера образуется более 90%, а после перекристаллизации продукта диастереомерная чистота комплекса превышает 99%. Помимо имидазола по связи С=C дегидроаланинового комплекса **3** были присоединены и другие, приведённые на схеме 2 гетероциклы.



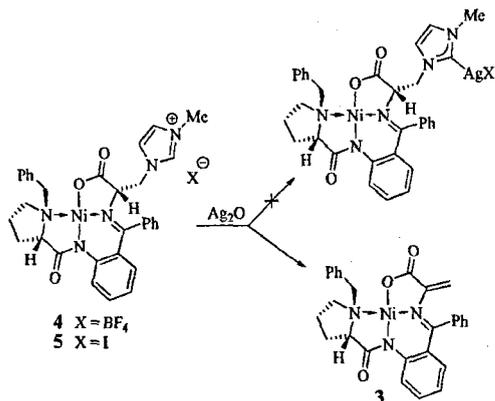


Схема 4. Взаимодействие имидазолисодержащих комплексов 4 и 5 с оксидом серебра.

Образование дегидроаланинового комплекса 3 связано с наличием в исходном соединении подвижного протона ( $pK_a \approx 18$  в ДМСО) в  $\alpha$ -положении аминокислотного фрагмента (Схема 5). Оксид серебра, будучи основанием, может отрывать этот протон, в результате чего происходит  $\beta$ -элиминирование  $N$ -метилимидазола, являющегося хорошей уходящей группой, что приводит к неопределённому комплексу 3.

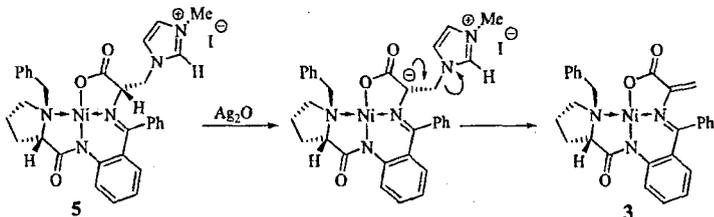


Схема 5. Ретроградный распад имидазолисодержащих комплексов под действием оксида серебра.

Очевидно, что  $\text{C}\alpha$ -кислотность  $\alpha$ -углеродного атома свободной аминокислоты ( $pK_a \approx 25$  в ДМСО) существенно ниже  $\text{C}\alpha$  кислотности того же атома в никелевом комплексе и, следовательно, в этом случае становится возможным получение карбеновых комплексов металлов.

На следующем этапе работы нами были выделены аминокислоты из синтезированных никелевых комплексов (Схема 6). Разложение комплексов Ni(II) и выделение аминокислот на начальном этапе проводилось согласно известным методикам, однако в случае гидрофобных аминокислот, содержащих в своей структуре большое количество бензольных колец, её пришлось существенно модифицировать.

\* При разложении комплексов регенерируется хиральный лиганд (*S*)-BPB, который затем может быть использован для получения комплексов повторно.

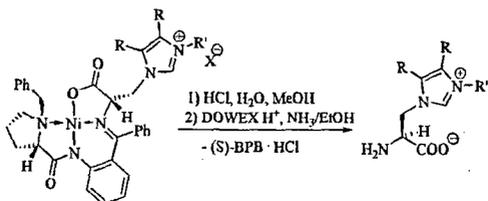


Схема 6. Выделение имидазолидсодержащих аминокислот из комплексов Ni(II).

Все полученные аминокислоты представляют собой чрезвычайно гигроскопичные стеклообразные вещества, расплывающиеся на воздухе. К тому же при длительном хранении на воздухе при комнатной температуре аминокислоты медленно разлагаются, о чем свидетельствует появление характерного аминного запаха. Полностью охарактеризовать их оказалось сложной задачей, однако различные производные синтезированных аминокислот представляли в своем большинстве устойчивые кристаллические вещества.

Для того, чтобы в дальнейших каталитических экспериментах установить, как влияет модификация аминогруппы на эффективность и стереоселективность катализа были получены производные, различающиеся типом связи N-заместитель, а также размером и типом защитной группы. В качестве модельного соединения была выбрана аминокислота 6.

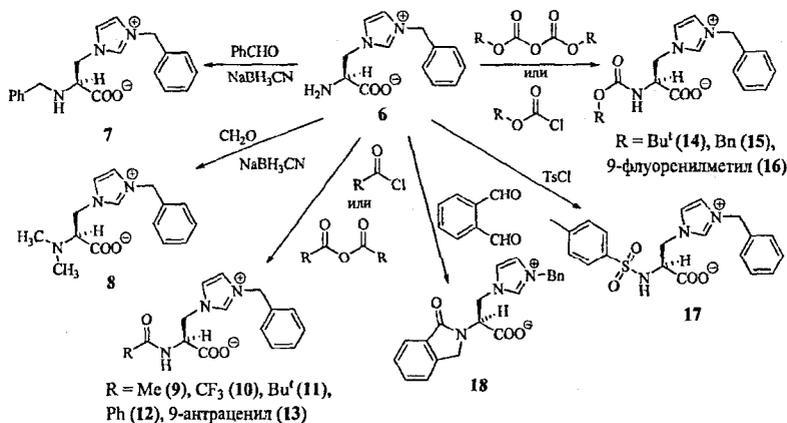
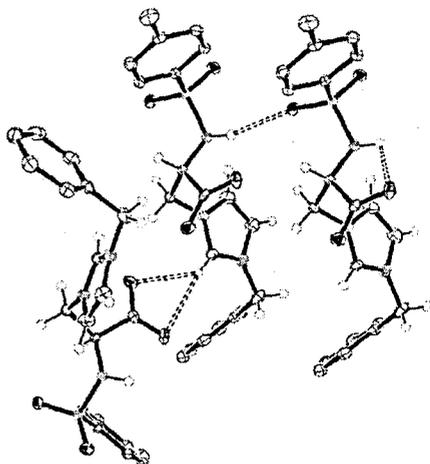


Схема 7. Модификация аминогруппы.

Для получения соединений отличающихся от исходной аминокислоты и стерическими и основными свойствами -NH<sub>2</sub> группа была превращена во вторичную и третичную (N-бензил (7) и N,N-диметил (8) производные соответственно) по стандартной методике с использованием соответствующих альдегидов и NaBH<sub>3</sub>CN в качестве восстановителя (Схема 7). Для получения конформационно жестких соединений различающихся стерической нагруженностью были получены амидные производные на основе антраценкарбоновой (13), бензойной (12), пивалоиловой (11) и уксусной кислот (9). Действием *орто*-фталового альдегида на аминокислоту 6 был получен конформационно жест-

кий аналог бензоильного производного, не имеющий амидных протонов **18**. Кроме того, были получены два соединения с повышенной NH кислотностью на основе трифторуксусной кислоты (**10**) и толуолсульфокислоты (**17**). Структура тозилного производного (**17**) (Рисунок 1) была подтверждена данными рентгеноструктурного исследования. Следует отметить, что в кристалле молекулы образуют ряды за счет водородных связей между протоном сульфамидной группы одной молекулы и кислотом сульфамидной группы другой, а ряды в свою очередь соединены между собой межмолекулярными водородными связями, образуемыми карбоксилатной группой и протоном во втором положении имидазольного кольца, что свидетельствует о высокой кислотности последнего.

Рисунок 1. Структура соединения **17**.



Рентгеноструктурное исследование выполнено в лаборатории РСИ ИНЭОС РАН д.х.н. Хрустальевым В.Н.

Также были получены конформационно более подвижные по сравнению с жесткими амидами **9—13**, **18** карбаматные производные (N-Вос (**14**), N-Cbz (**15**) и N-Fmoc (**16**)) (Схема 7). Лабильность последних обусловлена наличием атома кислорода между органическим радикалом и карбонильной группой, предоставляющего дополнительные степени свободы объёмной защитной группе. При помощи рентгеноструктурного исследования было показано, что N-Вос производное **14** тоже обладает цвиттерионным стрессом.

Рентгеноструктурное исследование выполнено в лаборатории РСИ ИНЭОС РАН д.х.н. Хрустальевым В.Н.

Как уже упоминалось ранее, содержащие положительно заряженные имидазолиевые фрагменты соединения являются предшественниками N-гетероциклических карбенов. Как известно из литературных данных, серебряные карбеновые комплексы получаются довольно легко и широко используются для переноса карбенового лиганда в реакциях с другими металлами. Поэтому нами были получены карбеновые комплексы серебра (**19a—c**) (Схема 8) из трёх производных аминокислот.

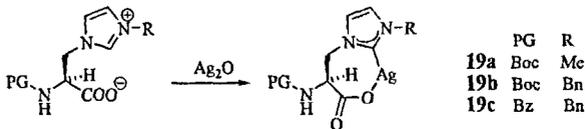
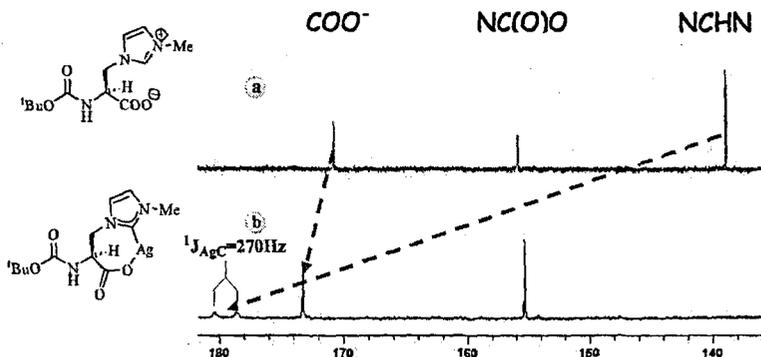


Схема 8. Синтез карбеновых комплексов серебра (**1**).

Однозначно судить об образовании карбенового комплекса серебра можно при помощи спектроскопии ЯМР. В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения 19a (Рисунок 2) виден сильный слабопольный сдвиг сигнала углеродного атома NCN фрагмента и превращение его в дублет с константой  $^1J_{\text{AgC}} = 270$  Гц. Также в спектре можно отметить небольшое изменение положения сигнала карбоксилатной группы, что свидетельствует о её участии в комплексеобразовании.

Рисунок 2. Фрагмент  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектра имидазольной соли и соответствующего карбенового комплекса серебра (I).



ЯМР исследование выполнено в лаборатории ЯМР ИНЭОС РАН д.х.н. Перегудовым А.С.

### Катализ с использованием карбеновых комплексов серебра.

Карбеновые комплексы серебра в количестве 5 моль% были использованы в качестве катализаторов в реакции раскрытия эпоксидов триметилсилилцианидом (Схема 9), и было показано, что в качестве единственного продукта реакции с выходом 53% образуется изонитрил.

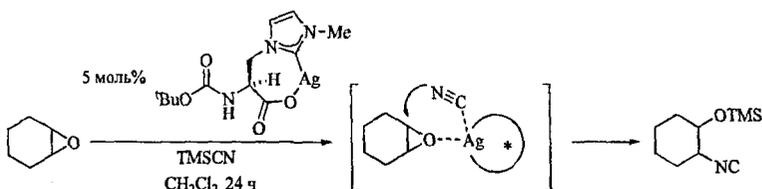


Схема 9. Раскрытие эпоксидов триметилсилилцианидом при катализе карбеновым комплексом серебра (I).

Образование изонитрила можно объяснить тем, что реальным реагентом в реакции является цианид-ион. Этот ион является амбидентным, и ион серебра(I) будучи мягкой кислотой Льюиса, координируется по мягкому нуклеофильному центру — атому углерода, поэтому атака на эпоксид происходит свободным атомом азота, что приводит к изонитрилу. Аналогичная ситуация наблюдалась в выполненной ранее в нашей лаборатории работе где использование комплекса алюминия(III), являющегося

жесткой кислотой Льюиса приводило к образованию нитрила, а использование комплекса Zn(II) — мягкой кислоты Льюиса — только изонитрила. К сожалению, в нашем случае продукт получается рацемическим.

В реакции триметилсилилицилирования карбонильных соединений карбеновые комплексы серебра проявили невысокую активность — выход продукта не превышал 30%.

Одной из реакций катализируемых солями серебра является реакция [3+2] циклоприсоединения карбаниона основания Шиффа ароматического альдегида и алифатического амина, имеющего  $\alpha$ -протон и алкена, содержащего электроноакцепторные группы, в частности диметилмалеата (Схема 10). Обычно в этой реакции используют основание Шиффа какого-либо эфира аминокислоты (чаще всего глицина) и бензальдегида, что позволяет получать производные пролина, которые в настоящее время используются не только в биохимии, но и в качестве катализаторов в большом числе органических превращений. Чаще всего в этой реакции в качестве катализатора используют фосфиновые комплексы серебра, поэтому мы надеялись, что наши соединения, будучи аналогами фосфиновых комплексов, также смогут катализировать реакцию [3+2] циклоприсоединения. Однако выяснилось, что данная реакция не идёт без добавления фосфина, но при добавлении одного эквивалента  $\text{Ph}_3\text{P}$  по отношению к катализатору реакция протекает нацело менее чем за сутки.

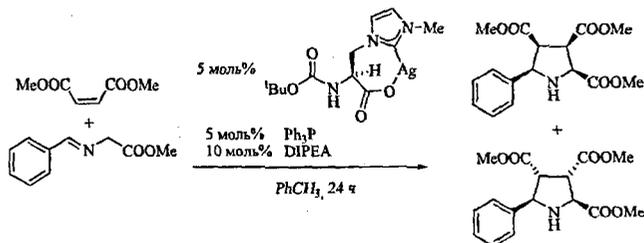


Схема 10. Реакция [3+2] циклоприсоединения катализируемая карбеновым комплексом серебра(I).

При этом образуются лишь два диастереомерных продукта в соотношении 4,5:1 с преобладанием транс изомера (Схема 10). К сожалению, пока не удалось подобрать условия для определения энантиомерного избытка продуктов реакции.

Ещё одной реакцией, в которой была исследована каталитическая активность карбеновых комплексов серебра, является реакция направленной альдольной конденсации — реакция Мукайямы (Схема 11). В качестве карбонильной компоненты использовался бензальдегид, а в качестве метилеловой — силиловый эфир  $\alpha$ -нольной формы ацетофенона.

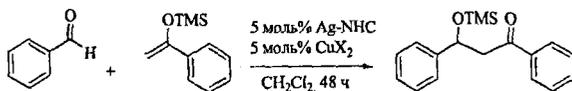
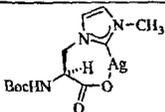
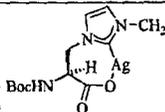
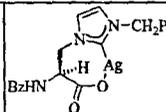


Схема 11. Реакция Мукайямы, катализируемая карбеновыми комплексами серебра и меди.

Выяснилось, что при использовании карбенового комплекса серебра в количестве 5 моль% реакция идёт медленно: выход продукта через двое суток не превышает 5%. Аналогичная ситуация наблюдается в случае хлоридного карбенового комплекса меди (II), полученного *in situ* взаимодействием карбенового комплекса серебра (I) с эквимолярным количеством хлорида меди (II). В то же время, если в качестве источника меди (II) использовать ацетат или трифлат меди(II), то выход продукта реакции за те же двое суток достигает 56%, что может свидетельствовать о том, что либо образующиеся комплексы более активны, нежели хлоридный, либо в этом случае осуществляется кооперативный гетеробиметаллический катализ комплексами меди и солями серебра, что невозможно в случае хлорида меди, так как хлорид серебра нерастворим в хлористом метиле. Катализ же солями меди исключается, так как холостой опыт с ацетатом меди, но без карбенового комплекса серебра не идёт.

Таблица 1. Катализ реакции Мукайямы (см. Схему 11).

Катализатор								
	CuX <sub>2</sub>	-	CuCl <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	
Выход, %	<5	5	56	50	35	21		

Условия реакции: 5 моль% AgNHC, 5 моль% CuX<sub>2</sub>, 0,25 ммоль бензальдегида, 0,37 ммоль силевого эфира энольной формы ацетофенона, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комнатная температура, 48 ч.

### Использование оснований Шиффа имидазолийсодержащих аминокислот в качестве лигандов в металлокомплексном катализе

Карбеновые комплексы можно получать не только переметаллированием из серебряных, но и из имидазолиевых солей в присутствии основания и источника металла, а в некоторых случаях лиганды при ионе металла могут обладать основными свойствами, как, например, в диацетате палладия или тетраизопропилате титана.

Для получения тетрадеггтатных лигандов для асимметрического металлокомплексного катализа были получены основания Шиффа (Схема 12) аминокислоты с салициловым и 3,5-ди-*трет*-бутилсалициловым альдегидами (соединения 20 и 21 соответственно).

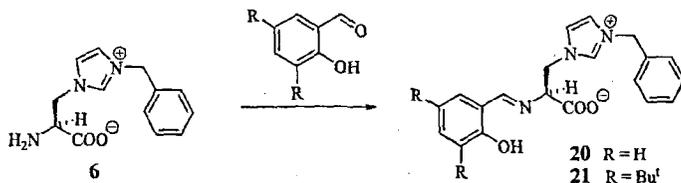


Схема 12. Синтез оснований Шиффа 20 и 21.

Комплексы Ti(IV) с синтезированными лигандами получали *in situ* непосредственно перед реакцией в хлористом метиле. На этом этапе работы имела место одна особенность: основания Шиффа практически нерастворимы в хлористом метиле, но после добавления Ti(OiPr)<sub>4</sub> через некоторое время раствор становится

гомогенным. При использовании полученных таким образом комплексов в качестве катализаторов реакции триметилсилилцианирования ацетофенона наблюдалась плохая воспроизводимость результатов, что мы первоначально связали с методом получения комплексов, точнее с влиянием качества перемешивания гетерогенной реакционной смеси.

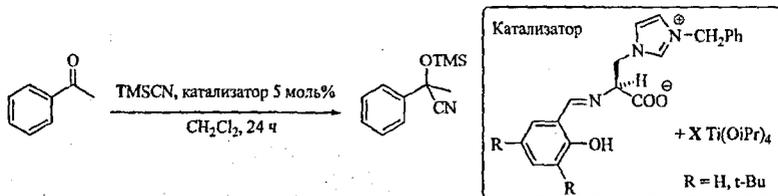


Схема 13. Использование комплексов Ti(IV) оснований Шиффа в качестве катализаторов в реакции триметилсилилцианирования ацетофенона.

Варьируя соотношение Ti/лиганд (Таблица 2), мы выяснили, что оптимальным является использование двух эквивалентов тетраизопропилата титана на один лиганд.

Таблица 2. Влияние соотношения Ti—лиганд 20 на эффективность и стереоселективность катализа реакции триметилсилилцианирования ацетофенона.

Экв. «Ti» на 1 экв лиганда	1	1,5	1,7	2	2,5
Химический выход, %	16	20	47	70	62
ee, %	25	25	26	35	24

Условия реакции: 0,25 ммоль ацетофенона, 0,37 ммоль TMSCN, 5 моль% лиганда 20, соответствующее количество Ti(OiPr)<sub>4</sub>, 1 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 ч, Ar, комнатная температура.

Было замечено, что наличие воды негативно сказывается на стереоселективности триметилсилилцианирования – энантиомерный избыток продукта при наличии следов влаги в системе меньше, чем в абсолютно сухих условиях. Поэтому непосредственно перед реакцией навеска лиганда тщательно высушивалась в вакууме при небольшом нагревании (40-50 °С). После этой процедуры воспроизводимость результатов существенно улучшилась, а энантиомерный избыток продукта реакции в случае использования основания Шиффа с *tert*-бутильными группами вырос до 40%. При этом разница в стереодифференцирующей способности между комплексами на основе лигандов с замещенным и незамещенным алицикловыми альдегидами оказалась незначительной: 40% и 35% энантиомерного избытка соответственно.

#### Использование производных имидазолийсодержащих аминокислот в качестве органокатализаторов.

Как было показано при помощи рентгеноструктурного исследования нескольких различных производных, все они обладают цингерионным стронием со свободной карбоксилатной группой и заряженным имидазольным фрагментом. Как известно, в апротонной среде карбоксилат-анион является довольно сильным основанием, и, следовательно, возможен перенос протона из 2-го положения имидазольного кольца (Схема 14) на карбоксилатную группу с образованием карбена, содержащего кислотную функцию.

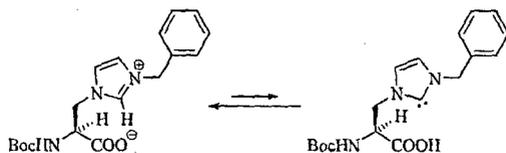


Схема 14. Возможное равновесие имидазолиевая соль — карбен.

### Реакция Штреккера

Кроме того известно, что N-гетероциклические карбены эффективно катализируют реакцию присоединения триметилсилилцианида к альдегидам и иминам при использовании 0,5-10 моль% катализатора. Поэтому в качестве модельных реакций были выбраны триметилсилилцианирование бензальдегида и реакция Штреккера между различными иминами и триметилсилилцианидом.

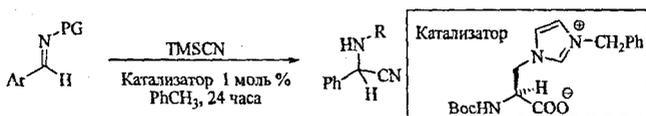


Схема 15. Реакция Штреккера.

Оказалось, что имидазолийсодержащие производные аминокислот эффективно катализируют реакцию Штреккера (Схема 15) при использовании всего 1 моль% катализатора. N-тозилминн в этой реакции оказался, как и ожидалось, более активным субстратом, с ним реакция проходит нацело менее чем за сутки (Таблица 3). Однако продукт во всех случаях получался рацемическим, что было определено методом  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием хирального shift-reagenta – камфорсульфонокислоты.

Таблица 3. Результаты использования различных субстратов в реакции Штреккера.

Субстрат	$\text{PhCH=NPh}$	$4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=NCHPh}_2$	$\text{PhCH=NTs}$
Выход, %	60	87	>99

Условия реакции: 0,25 ммоль имина, 0,37 ммоль TMSCN, 1 моль% катализатора, 1 мл толуола, комнатная температура, 24 ч.

### Реакция триметилсилилцианирования альдегидов

Следующей реакцией, в которой тестировалась каталитическая активность полученных соединений — реакция триметилсилилцианирования бензальдегида (Схема 16).

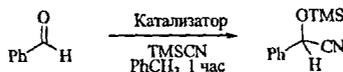


Схема 16. Реакция триметилсилилцианирования бензальдегида.

Реакцию триметилсилилцианирования бензальдегида проводили при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение часа. В ходе исследования было показано, что при использовании N-Бос-производного (14) в качестве катализатора в количестве 5 моль% реакция протекает практически мгновенно с сильным разогревом реакционной смеси. Уменьшение количества катализатора до 1, а затем и до 0,5 моль% не приводят к падению выхода – он остается количественным. При использовании

всего 0,1 моль%, т.е. при соотношении субстрат: катализатор 1000/1 за 1 час реакция протекает практически нацело – выход превышает 95%.

Далее при использовании 0,1 моль% катализатора нами было исследовано влияние растворителя на скорость протекания реакции триметилсилилицианирования (Таблица 4), и было показано, что реакция хорошо идет как в полярных, так и неполярных апротонных растворителях. В то время как в этаноле образуются лишь следы десилилированного продукта, а в тетрагидрофуране реакция не идет вовсе.

Таблица 4. Влияние растворителя на скорость реакции триметилсилилицианирования бензальдегида.

Растворитель	EtOH	ТГФ	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PhCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	DMCO
Выход циангидрина, %	<5	следы	82	97	>99	91

Условия реакции: 0,25 ммоль бензальдегида, 0,37 ммоль TMSCN, 0,1 моль% катализатора 14, 1 мл растворителя, комнатная температура, 1 ч.

При проведении реакции без растворителя загрузка катализатора может быть снижена до 0,001 моль%, без значительного снижения эффективности катализа – выход за 1 час превышает 90%. Таким образом, использование наших соединений в качестве органокатализаторов в реакции триметилсилилицианирования бензальдегида позволит получать значение TON 91000, что на сегодняшний день является самым лучшим результатом для органокатализа.

Помимо триметилсилилицианида для получения циангидринов используют и другие источники цианид-иона (Таблица 5), например ацетилцианид, этилцианформиат и синильную кислоту. Обычно активация ацетилцианида и этилцианформиата достигается за счет атаки нуклеофильного катализатора по карбонильной группе с высвобождением цианид-иона. Примечательно, что при использовании в качестве катализатора производного 14 реакция образования циангидрина протекает только с TMSCN. Это свидетельствует о том, что катализатор активирует именно триметилсилилицианид, и наличие силильной группы в реагенте является основополагающим.

Таблица 5. Использование различных источников цианид-иона в реакции триметилсилилицианирования бензальдегида.

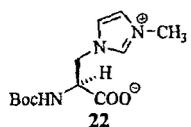
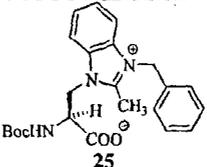
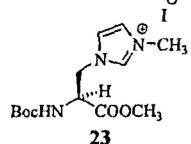
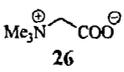
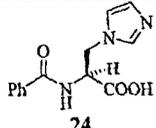
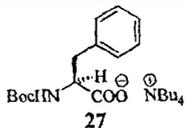
Источник CN <sup>-</sup>	HCN			TMSCN
Выход, %	0	0	0	>99

Условия реакции: 0,25 ммоль бензальдегида, 0,37 ммоль цианирующего реагента, 0,1 моль% катализатора 14, 1 мл растворителя, комнатная температура, 1 ч.

Для того чтобы ответить на вопрос о том, каков же механизм реакции, были проведены реакции с рядом модельных соединений. Выше говорилось, что имидазольное-содержащее цвиттерионное N-Вос производное 22 обеспечивает практически количественный выход циангидрина при использовании всего 0,1 моль% катализатора в реакции триметилсилилицианирования бензальдегида. В случае метилового эфира 23 такого производного, полученного взаимодействием 22 с избытком йодистого метила, наблюдались лишь следы продукта. Таким образом, можно с уверенностью сказать, что карбоксилат-анион играет ключевую роль в катализе. Однако роль его сводится не к отрыву протона от имидазольного фрагмента с образованием карбена, а, по-видимому, к активации триметилсилилицианида посредством нуклеофильной атаки атома кремния, о чем свидетель-

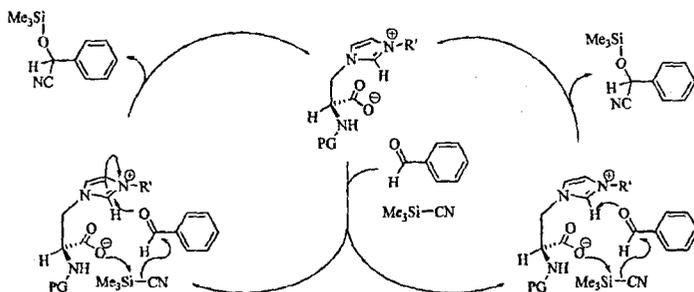
ствует тот факт, что соединение 25, лишённое протонов в имидазолиевом кольце, т.е. не способное образовать карбен, катализирует триметилсилилцианирование бензальдегида хотя и не так эффективно как соединение 22. Однако карбоксилат анион сам по себе не способен столь эффективно вести процесс, о чем свидетельствуют результаты, полученные при использовании в качестве катализаторов коммерчески доступного бетаина 26 и полученного *in situ* взаимодействием серебряной соли N-Вос фенилаланина с  $\text{Vc}_4\text{NBg}$  27. Если в первом случае преимущество нашей системы очевидно, то во втором случае аммонийная соль N-Вос фенилаланина 27 лишь немного уступает имидазолийсодержащему производному 22, однако, при сравнении каталитической активности данных соединений в реакции триметилсилилцианирования ацетофенона в случае использования 22 выход составил 87% (Таблица 9), а в случае аммонийной соли N-Вос аминокислоты 27, лишённой имидазолиевого фрагмента — лишь 28%. Кроме того, использование в качестве катализатора соединения 24, содержащего имидазольное кольцо, но не обладающего цвиттерионной структурой позволило получить продукт с выходом всего 43%.

Таблица 6. Результаты использования различных модельных соединений в качестве катализаторов реакции триметилсилилцианирования бензальдегида.

Катализатор	Выход, %	Катализатор	Выход, %
 <p>22</p>	>95	 <p>25</p>	52
 <p>23</p>	<1	 <p>26</p>	30
 <p>24</p>	43	 <p>27</p>	88

Условия реакции: 0,25 ммоль  $\text{PhCHO}$ , 0,37 ммоль  $\text{TMSCN}$ , 0,1 моль% катализатора, 1 мл толуола, комнатная температура, 1 ч, Ar.

На основании полученных результатов можно предложить два возможных механизма протекания процесса, причем оба они подразумевают бифункциональный катализ. В то время как карбоксилатная группа активизирует триметилсилилцианид, в первом случае имидазольный фрагмент в переходном состоянии процесса выступает в роли кислоты Льюиса, стабилизируя отрицательный заряд на атоме кислорода образующегося цианидрина, во втором случае — в качестве кислоты Бренстеда (рК<sub>a</sub> таких соединений в ДМСО составляет  $\approx 20$ ). Далее происходит сilyлирование продукта и каталитический цикл повторяется.



Имидазольный фрагмент - кислота Льюиса      Имидазольный фрагмент - кислота Бренстеда

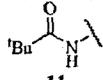
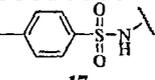
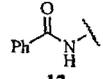
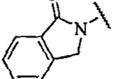
**Схема 17.** Возможные механизмы катализа реакции триметилсилилирования бензальдегида имидазолидсодержащими производными аминокислот.

На первом этапе исследования влияния структуры катализатора на его стереодифференцирующую способность были проведены реакции с использованием катализаторов, различающихся только заместителями у атома азота аминокислоты (Таблица 7). Это были карбаматные, амидные, аминные, а также сульфамидное производные.

**Таблица 7.** Влияние структуры катализатора на эффективность и стереоселективность катализа реакции триметилсилилирования бензальдегида.

R	Выход, %	ee, %	R	Выход, %	ee, %
<p>7</p>	>99	0	<p>13</p>	>99	0
<p>8</p>	>99	0	<p>14</p>	>95	0
<p>9</p>	>99	0	<p>15</p>	>95	2
<p>10</p>	40	0	<p>16</p>	83	2

Таблица 6 (продолжение)

R	Выход, %	ee, %	R	Выход, %	ee, %
 <p>11</p>	>99	11	 <p>17</p>	31	0
 <p>12</p>	>99	10	 <p>18</p>	>99	0

Условия реакции: 0,25 ммоль бензальдегида, 0,37 ммоль TMSCN, 0,1 моль% катализатора, 1 мл толуола, комнатная температура, 1 ч.

Использование вторичного **7** (N-бензил) и третичного **8** (N,N-диметил) аминных производных привело количественному выходу рацемического триметилсилилпроизводного циангидрина, что может свидетельствовать о необходимости наличия NH-кислотной функции для дополнительной координации субстрата. Кроме того, реакция может протекать при катализе не карбоксилатной группой, а аминогруппой, поскольку известно, что такие нуклеофильные частицы как амины и фосфины могут катализировать реакцию триметилсилилцианирования альдегидов.

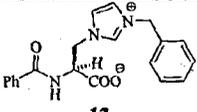
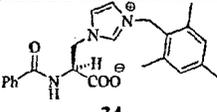
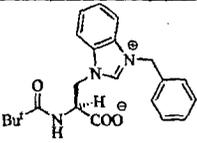
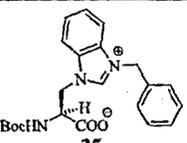
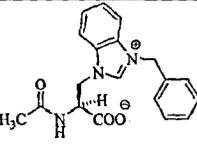
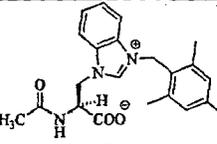
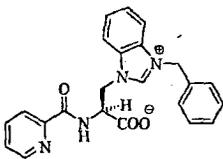
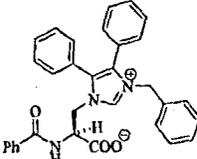
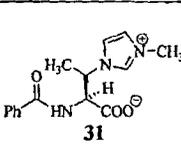
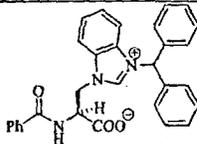
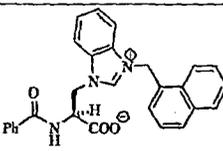
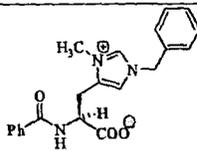
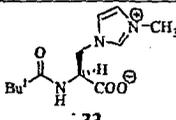
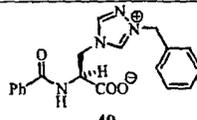
Использование карбаматных производных **14**—**16** приводит к практически количественному выходу циангидрина, хотя в спектре ЯМР виден сигнал оставшегося бензальдегида при 10 м.д. Вопреки нашим ожиданиям, использование более объемного Fmoc производного **16** не привело к увеличению энантиоселективности процесса. Возможно, это связано с тем, что данное соединение довольно неустойчиво в растворе, по-видимому, из-за того, что основная карбоксилатная группа способствует снятию Fmoc-защиты. Сокращение расстояния между объемной группой и атомом азота аминокислоты, т.е. при переходе от карбаматных производных к конформационно более жестким амидным, привело к появлению небольших значений энантиомерного избытка в случае N-бензоил **12** и N-пivaloил **11** производных. В случае объемного антраценильного производного **13** продукт оказался рацемическим (Таблица 7).

Использование **18** в качестве катализатора ожидаемо (по аналогии с **12**) привело к количественному выходу циангидрина, однако продукт оказался рацемическим. Возможно, амидные протоны играют роль очень слабой кислоты Бренстеда, координируя субстрат при помощи водородной связи, а поскольку в соединении **18** отсутствует амидный протон, то и продукт присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду получается рацемическим.

Следующим логичным шагом было варьировать кислотность протона у атома азота амидной группы, поэтому нами были получены N-трифторацетильное **10** и N-тозилное **17** производные.  $pK_a$  таких производных находится в пределах 15—17 в ДМСО, в то время как амидные и карбаматные производные имеют  $pK_a$  в районе 22—25 в ДМСО. Выяснилось, что производные, обладающие более высокой NH-кислотностью, хуже катализируют реакцию присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду.

В продолжение исследований мы протестировали набор производных новых аминокислот, различающихся не только защитной группой у атома азота, но также строением гетероциклического фрагмента и заместителями у атома азота имидазольного кольца.

Таблица 8. Влияние структуры катализатора на его каталитическую и стереодифференцирующую способность в реакции триметилсилилцианирования бенальдегида.

Катализатор	Выход, %	ee, %	Катализатор	Выход, %	ee, %
	>99	10		>99	7
	46	10		73	3
	65	4		71	4
	31	0		>99	7
	>99	4		>99	0
	>99	0		>99	4
	>99	10		84	21

Условия реакции: 0,25 ммоль бенальдегида, 0,37 ммоль TMSCN, 0,1 моль% катализатора, 1 мл толуола, комнатная температура, 1 ч.

Из таблицы можно проследить две основных тенденции: при переходе от имидазолиевого ядра к бензимидазолиевому эффективность катализа, как правило, снижается, а введение объемных групп в гетероциклический фрагмент, снижает стереоселективность процесса. Если в случае имидазолиевых производных заместители у атома азота гетероциклического фрагмента не оказывают никакого влияния на стереоселективность реакции (сравни. Соединения 11 (Таблица 6) и 33 (Таблица 7)), по-видимому, из-за свободного вращения заместителя вокруг C-N связи, то в случае бензимидазолиевых производных такое вращение затруднено из-за стерического влияния протона в 4-м положении бензимидазола, и становится заметным изменение энантиомерного избытка продукта реакции. Расположение заместителей в имидазолиевом кольце также заметно влияет на стереоселективность процесса, что прекрасно видно на примере соединения 12 и полученного из гистидина соединения 39. Наибольшую стереоиндукцию обеспечивает триазольное производное 40.

### Реакция триметилсилилирования ацетофенона

Мы показали, что такие цвиттерные соединения катализируют реакцию присоединения триметилсилиланида к карбонильной группе не только альдегидов, но и кетонов (Схема 18), что является нетривиальной задачей.

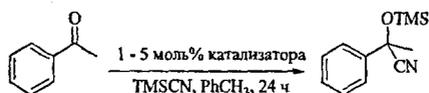


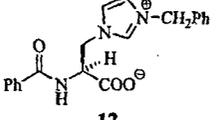
Схема 18. Реакция триметилсилилирования ацетофенона.

В этом случае время реакции возрастает до 24 часов и требуется 5 моль% катализатора. Как и в предыдущих каталитических экспериментах бензоильное производное 12 оказалось наиболее активным.

Таблица 9. Результаты катализа реакции триметилсилилирования ацетофенона.

Катализатор	Загрузка катализатора, моль%	Выход, %	ee, %
<p>22</p>	5	87	5
<p>14</p>	5	62	6
<p>35</p>	5	49	8

Таблица 9. (Продолжение)

 <p>12</p>	5	>95	8
	1	47	8

Условия реакции: 0,25 ммоль ацетофенона, 0,37 ммоль TMSCN, 1 мл толуола, комнатная температура, 24 ч.

**Реакция трифторметилирования бенальдегида**

Если наши соединения активируют триметилсилилцианид, катализируя тем самым его присоединение по связям C=O и C=N, то можно предположить, что они должны активировать и другие TMS-нуклеофилы. И действительно, при использовании всего 1 моль% цвиттерсионного производного аминокислоты удаётся провести реакцию трифторметилирования альдегидов реагентом Рупперта — TMSCF<sub>3</sub> (Схема 19). Обычно же для проведения такой реакции используется 5 моль% катализатора, который обычно представляет собой ионное соединение, содержащее фторид-анион.

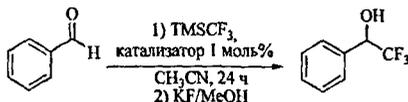
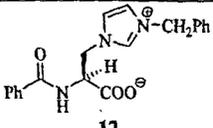
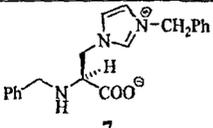
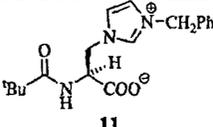
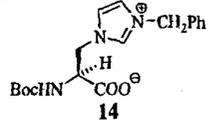


Схема 19. Трифторметилирование бенальдегида с использованием реагента Рупперта.

Примечательным является тот факт, что данная реакция протекает только в ацетонитриле, но ни в толуоле, ни в хлористом метиле выход продукта реакции при прочих равных условиях не превышает 5%.

Таблица 10. Результаты катализа реакции TMSCF<sub>3</sub> с бенальдегидом.

Катализатор	Выход, %	Катализатор	Выход, %
 <p>12</p>	5	 <p>7</p>	78
 <p>11</p>	13	 <p>14</p>	>95

Условия реакции: 0,25 ммоль PhCHO, 0,5 ммоль TMSCF<sub>3</sub>, 1 моль% катализатора, 1 мл CH<sub>3</sub>CN, комнатная температура, 24 ч, Ar.

В реакции трифторметилирования бенальдегида в отличие от реакции триметилсилилцианирования амидные производные оказались наименее активными — выход продукта не превысил 13%, в то время как аминное и особенно карбаматное производные показали хорошую активность.

**Реакция присоединения TMSN<sub>3</sub> и TMSCl к 2-циклогексенону.**

В ходе работы было показано, что синтезированные соединения катализируют 1,4-присоединение TMSN<sub>3</sub> и TMSCl к циклогексенону. Выход продукта не превышает 60%, что является средним показателем, однако, с точки зрения универсальности катализатора, это можно считать достаточно значимым результатом.

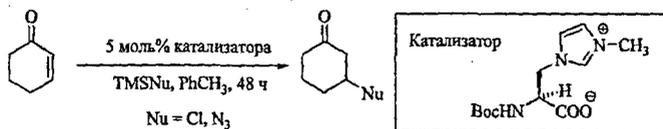


Схема 20. Реакция 1,4-присоединения TMS-нуклеофилов к циклогексенону.

**Использование цвиттеррионных производных имидазольсодержащих аминокислот в качестве межфазных переносчиков.**

Цвиттеррионное строение полученных нами соединений позволяет предположить, что они кроме всего прочего могут выступать в качестве межфазных переносчиков, перевода неорганические соли в органическую фазу. Первые попытки в этом направлении были сделаны в реакции получения циангидринов с использованием в качестве источника цианид-иона KCN (Схема 21). Для того, чтобы получить О-защипленный циангидрин в реакции использовался уксусный ангидрид.

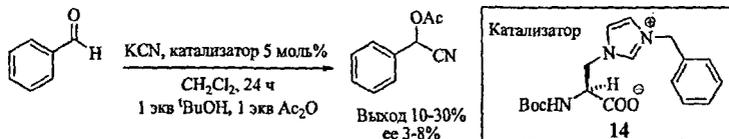


Схема 21. Цианирование бензальдегида в условиях межфазного катализа.

Несмотря на то, что реакция протекает плохо и выход циангидрина не превышает 30%, важным является тот факт, что продукт всё-таки образуется, а следовательно наша концепция, заключающаяся в том, что такие цвиттеррионные соединения могут выступать в качестве межфазных переносчиков, является верной.

Имидазольсодержащие производные аминокислот на примере соединения 14 были протестированы в ещё одной реакции требующей использования межфазных переносчиков — реакции Дарзана (Схема 22). В качестве субстратов были выбраны бензальдегид и *трет*-бутиловый эфир  $\alpha$ -бромуксусной кислоты, а в качестве оснований — твердые щелочи.

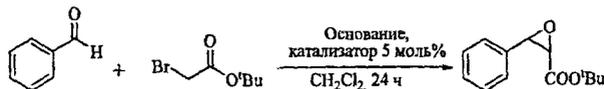


Схема 22. Реакция Дарзана.

Без основания реакция не идёт, а в присутствии основания образуются два диастереомерных продукта (*цис*- и *транс*-), причем их соотношение зависит от используемого иона щелочного металла. Так с гидроксидом лития реакция не идёт вовсе, с NaOH продукт образуется с выходом 33%, а соотношение *цис*-/*транс*- изомеров составляет 2:1. С остальными щелочами наблюдается практически количественный выход продукта, в то время как соотношение *цис*- и *транс*- изомеров возрастает с увеличением радиуса иона металла (см. таблицу 11).

Таблица 11. Влияние основания на химический выход и диастереоселективность реакции Дарзана.

Основание	LiOH	NaOH	KOH	RbOH	CsOH
Выход, %	0	33	97	93	>99
<i>Цис/транс</i>	—	2/1	3,5/1	3,85/1	5,8/1

Условия реакции: 0,25 ммоль PhCHO, 0,25 ммоль *трет*-бутилового эфира  $\alpha$ -бромуксусной кислоты, 2,5 экв. Твердой щелочи, 5 моль% катализатора, 1 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комнатная температура, 24 ч, Ag.

### Выводы

1. Разработана методика получения имидазольсодержащих  $\alpha$ -аминокислот в энантиомерно чистой форме.
2. Показана возможность образования карбеновых комплексов серебра N-Вос и N-Vz производных имидазольсодержащих аминокислот.
3. Показана возможность использования производных аминокислот в качестве лигандов в металлокомплексном катализе в реакциях триметилсилилцианирования альдегидов и кетонов, а также в реакции Мукайямы.
4. Производные синтезированных аминокислот являются чрезвычайно эффективными органокатализаторами реакции триметилсилилцианирования альдегидов, обеспечивая количественный выход продукта менее чем за час при использовании всего 0,1 моль% катализатора.
5. Показана принципиальная возможность использования цвиттернонных производных синтезированных аминокислот в качестве межфазных переносчиков в реакции Дарзана и цианирования бензальдегида.

### Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. Yuri N. Belokon, Andrey V. Grachev, Victor I. Maleev, Victor N. Khrustalev, Alexander S. Peregodov, Michael North, "Novel type of trifunctional chiral N-heterocyclic carbene (NHC) precursors", *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19, 756–760
2. В. И. Малеев, А. В. Грачев, В. Н. Хрусталеv, Ф. М. Долгушин «Синтез новых небелковых  $\alpha$ -аминокислот, содержащих заряженный имидазольный фрагмент в боковой цепи», *Изв. Акад. наук Сер. Хим.*, 2010, 6, 1245
3. Yuri N. Belokon, Andrey V. Grachev, Viktor I. Maleev, Michael North, "Novel type of trifunctional chiral N-heterocyclic carbene (NHC) precursors", 16th international symposium on homogeneous catalysis, Florence, Italy, 2008

4. Andrey V. Grachev, Yuri N. Belokon, Viktor I. Maleev, Michael North, "Небелковые аминокислоты как предшественники хиральных трифункциональных N-гетероциклических карбенов", Современное состояние биотехнологии в Армении и роль МНТЦ в ее развитии, Армения, Цахкадзор, 2008
5. Andrey V. Grachev, Yuri N. Belokon, Viktor I. Maleev, Michael North, "Synthesis of Novel Type of Trifunctional Chiral N-heterocyclic Carbenes (NHC) and First Examples of Their Application", 6th international congress of young chemists, Krakow, Poland, 2008
6. Грачев А.В., Малеев В.И., Белокопъ Ю.Н. «Новые имидазолсодержащие аминокислоты и их производные – цвиттерионные катализаторы реакции образования циангидринов», Новые направления в химии гетероциклических соединений, Кисловодск, Россия, 2009

82

Подписано в печать: 10.09.2010

Заказ № 4100 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)