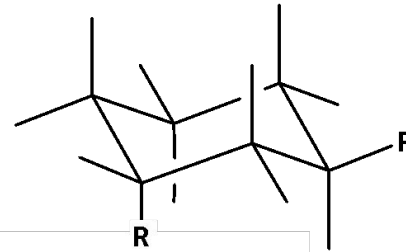
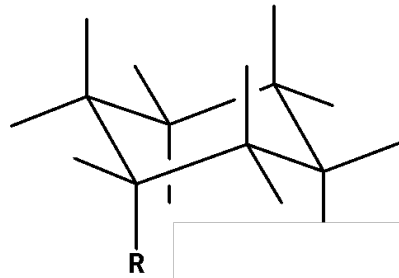
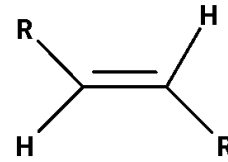
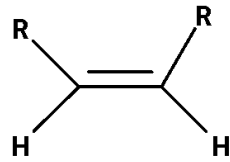
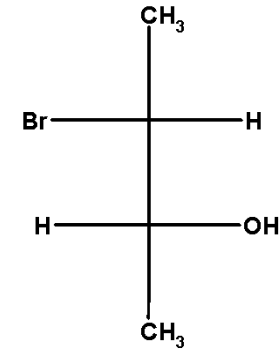
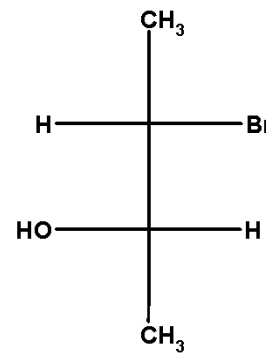
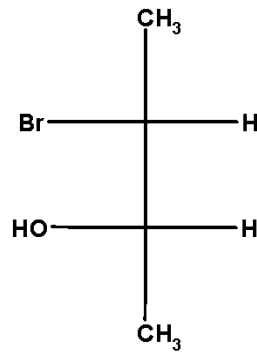
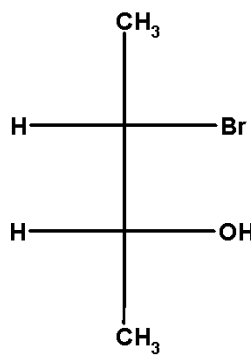


Стереоселективные синтезы



цис-

транс-



1

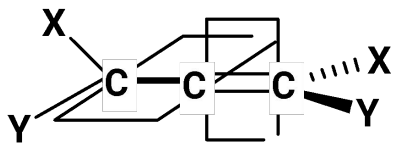
2

3

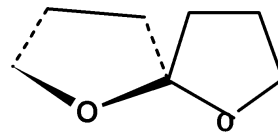
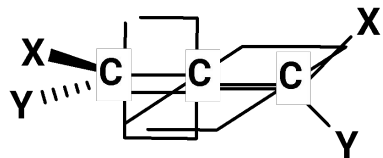
4

1-2, 3-4 - пары энантиомеров; 1-3, 1-4, 2-3, 2-4 - диастереомеры

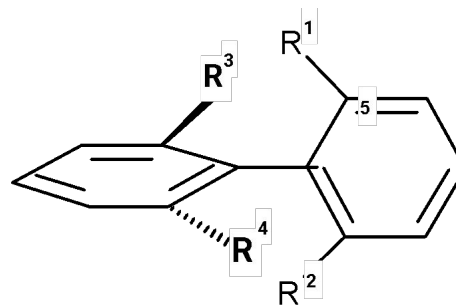
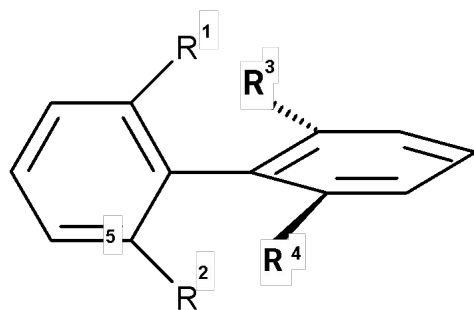
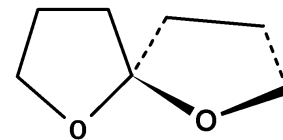
1 + 2, 3 + 4 - диастереомерные рацематы



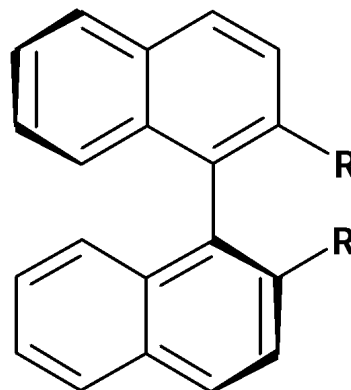
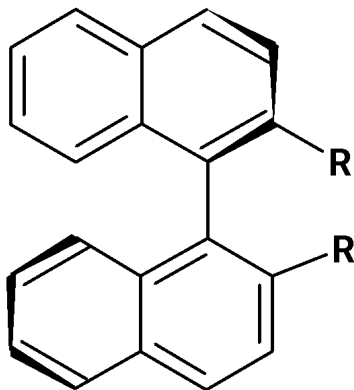
Аллены



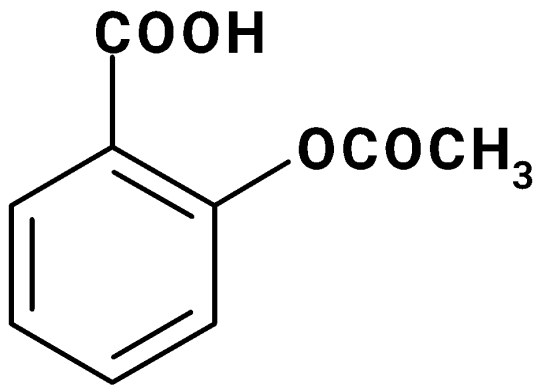
Спираны



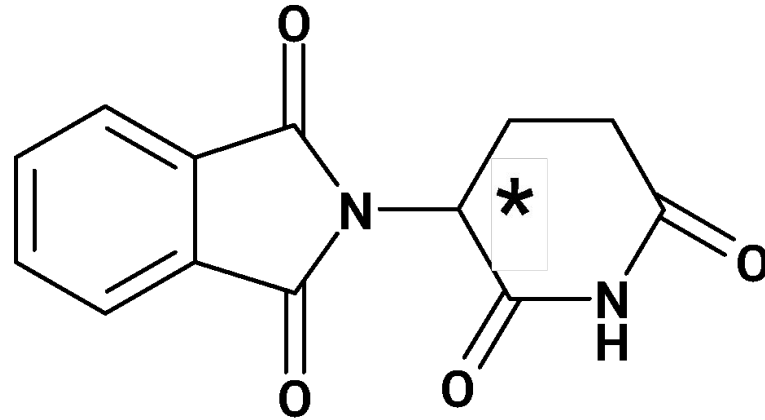
Атропоизмерия производных бифенила



Атропоизмерия производных 1,1'-бинафтила



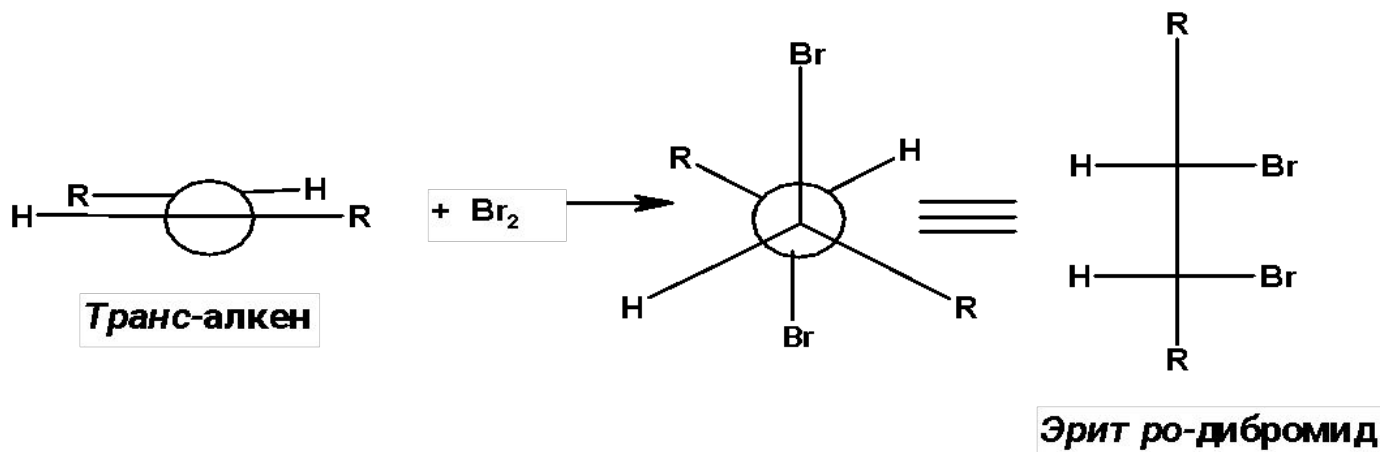
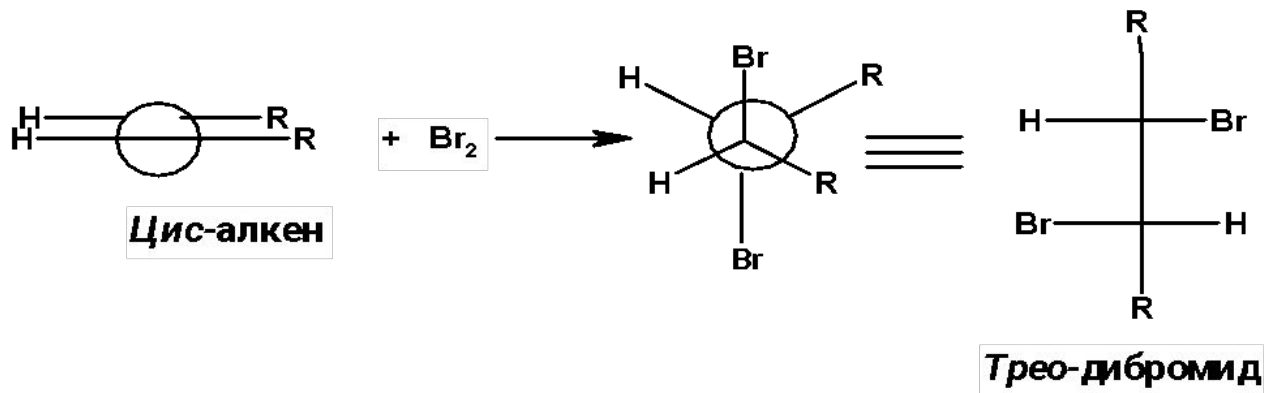
АСПИРИН

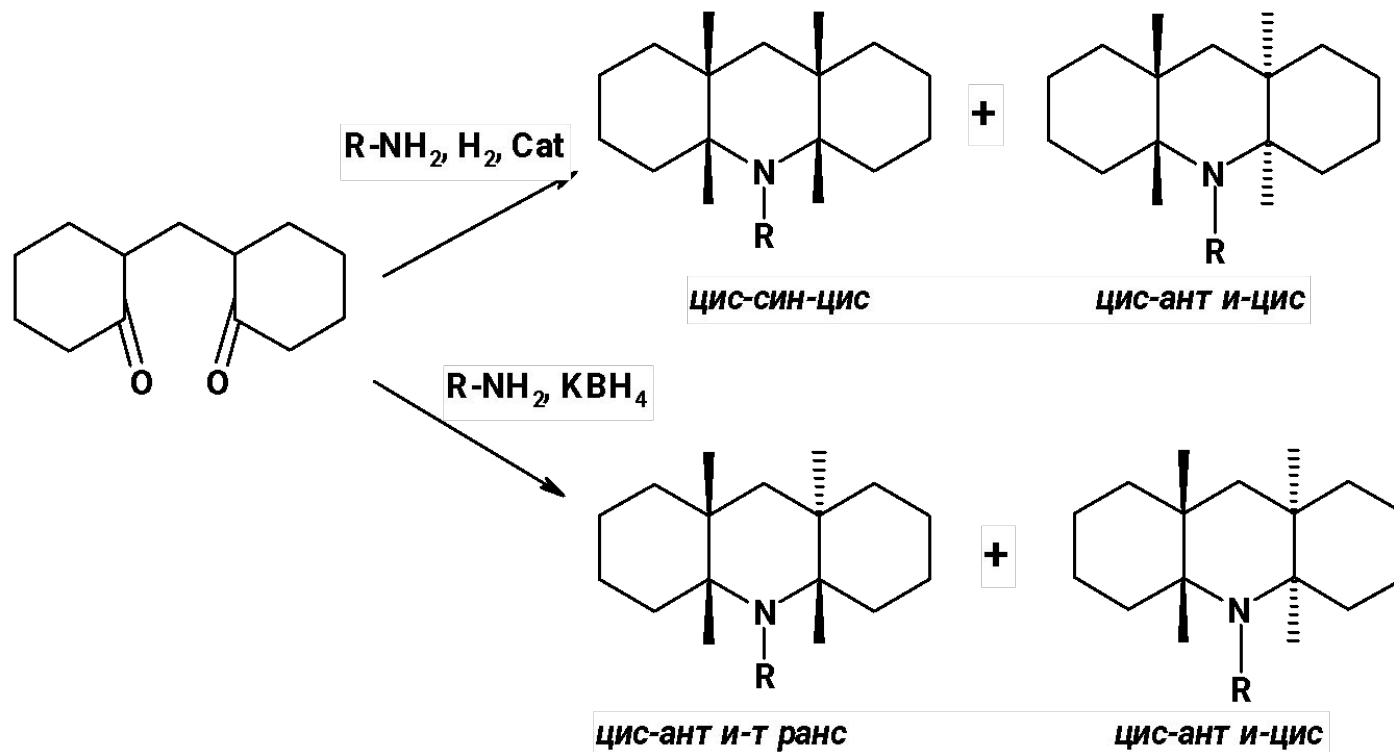
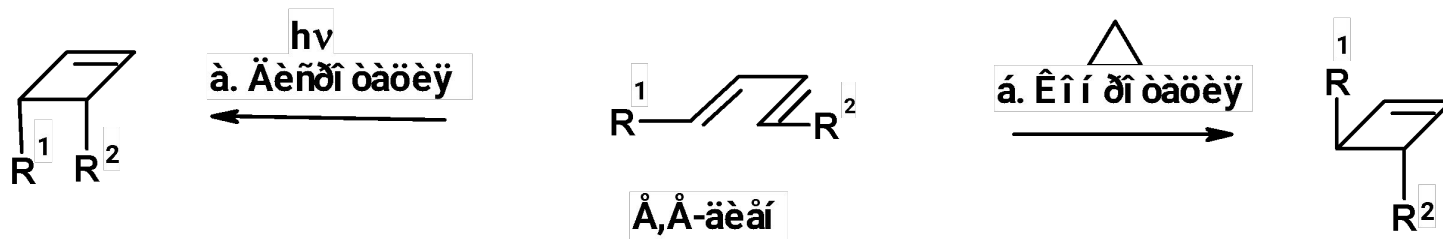


ТАЛИДОМИД

+ -терапевтическое действие

- - тератогенное действие





$$ee = \frac{M_R - M_S}{M_R + M_S} \cdot 100$$

$$\left(\frac{M_S - M_R}{M_R + M_S} \cdot 100 \right)$$

ee - enantiomeric excess

- СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЕ ЭНАНТИОМЕРНО ИЗБЫТОЧНЫХ И ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТЫХ ВЕЩЕСТВ

- Расщепление рацематов (конгломератов).

- А. *Разделение кристаллов конгломератов*
- Б. *Использование хиральных расщепляющих реагентов*
- В. *Кинетическое расщепление рацематов*

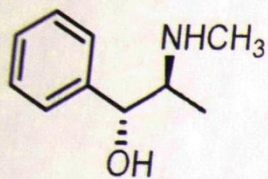
- II. Асимметрический синтез

- А. *Использование энантиомерно чистых исходных соединений.*
- Б. *. Абсолютный асимметрический синтез*
- В. *Использование хиральных растворителей*
- Г. *Использование хиральных реагентов*
- Д. *Асимметрический катализ .*

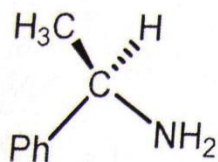
- Разделение рацематов

- А. *Разделение кристаллов конгломератов (но не рацематов). Затравка одной из кристаллических форм (отобрана из смеси)*

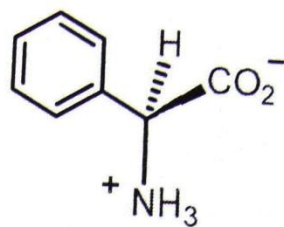
- Б. *Использование хиральных расщепляющих реагентов (образующих диастереомерные соли, эфиры и т.д.*



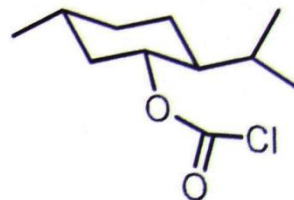
1R,2S-эфедрин



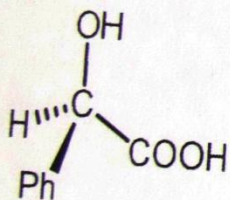
S- α -метилбензиламин



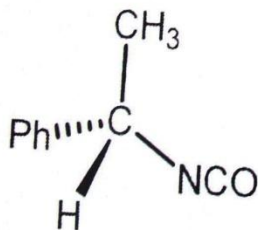
S-фенилглицин



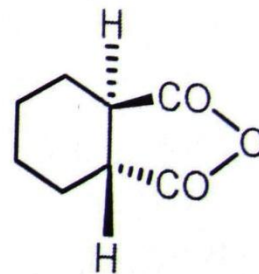
ментилхлоркарбонат



R-миндальная кислота

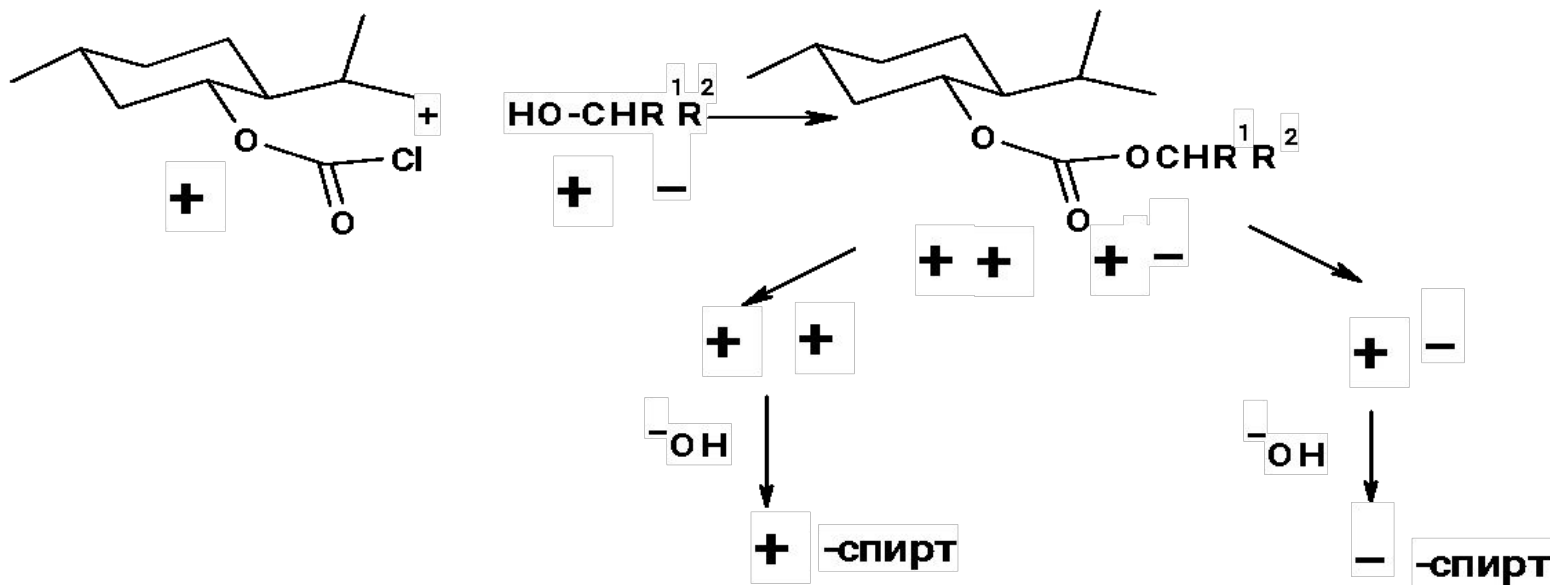
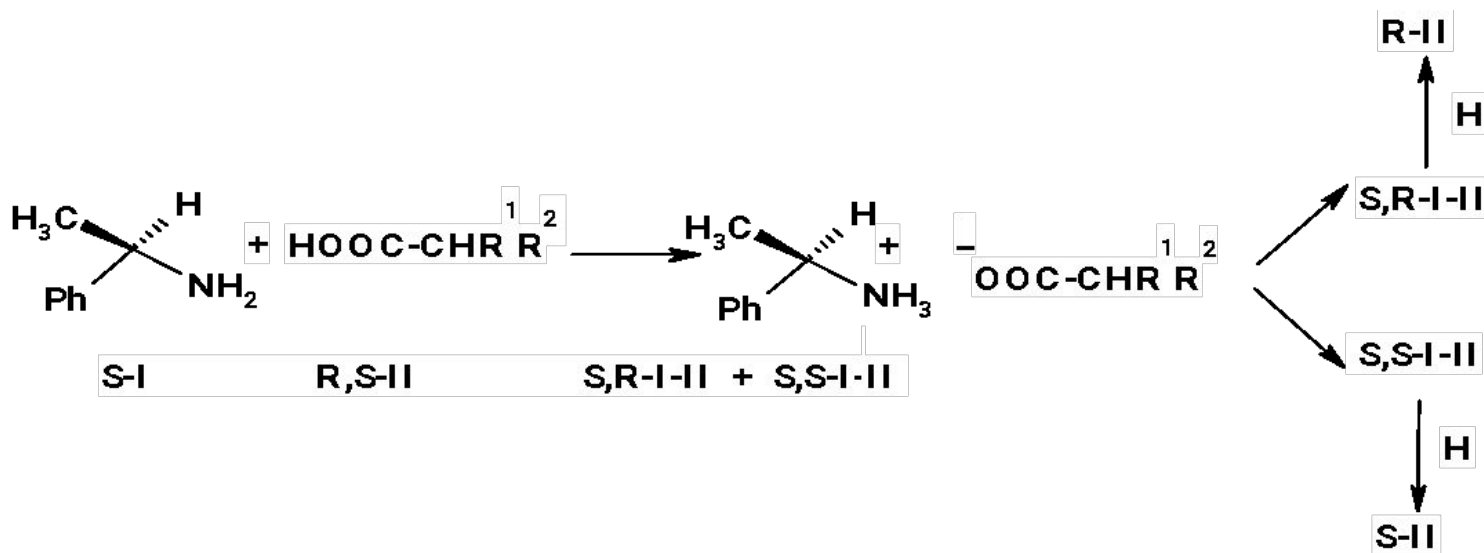


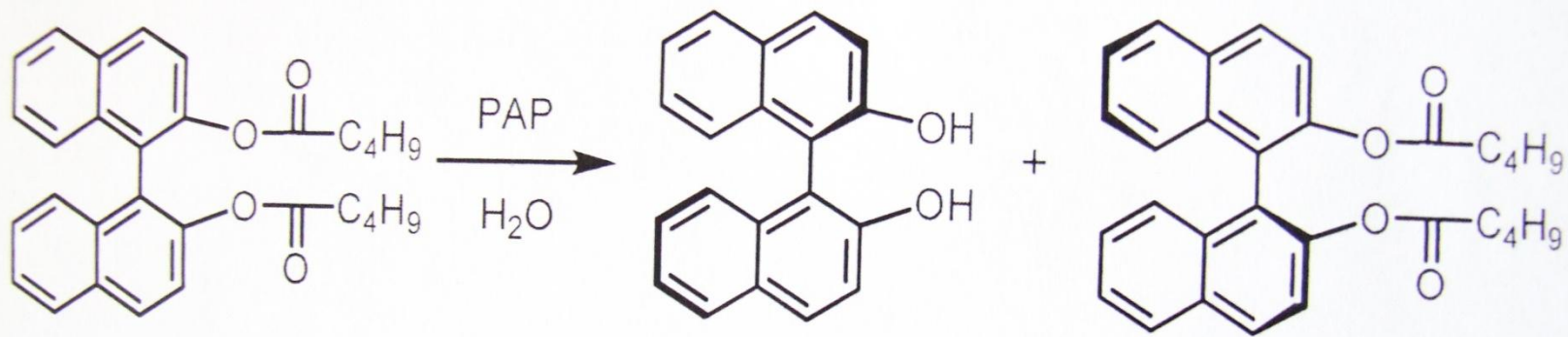
S- α -метилбензилизоцианат



ангидрид транс-1,2-циклогександикарбоновой кислоты

Рис. 7. Примеры хиральных расщепляющих реагентов для карбоновых кислот, лактонов, азотистых оснований, спиртов и тиолов





рацемат

R-бинол
(R-1,1'-бинафтил-2,2'-диол)

выход 66%, ee 99%

S-изомер

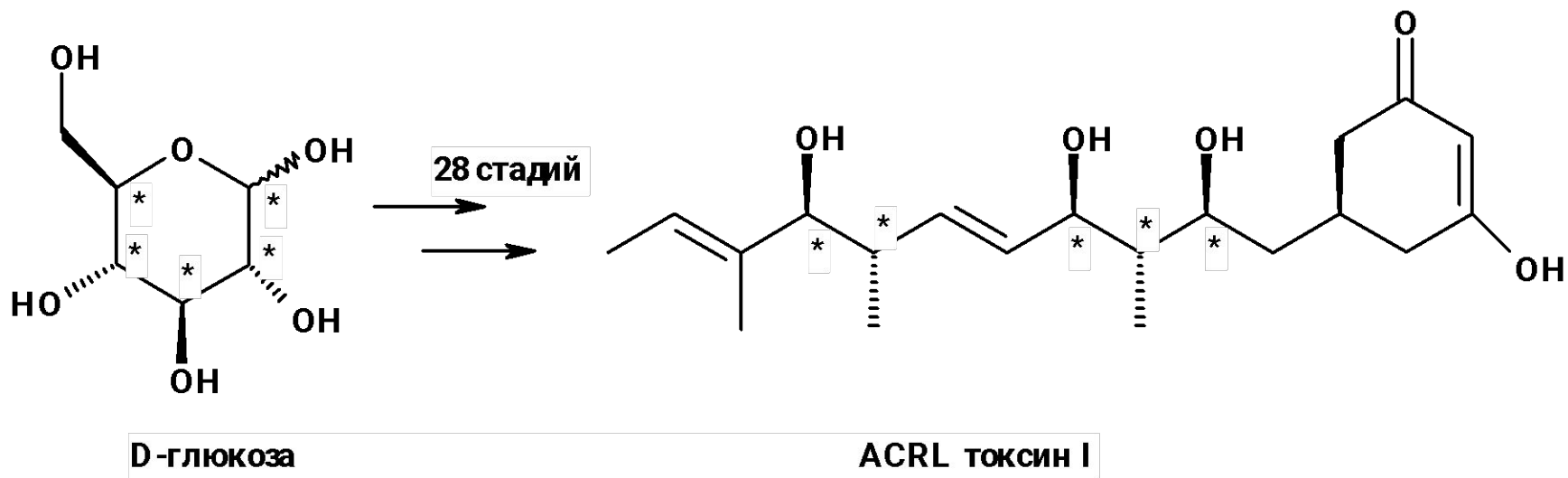
CH₃OH,
CH₃ONa

S-бинол

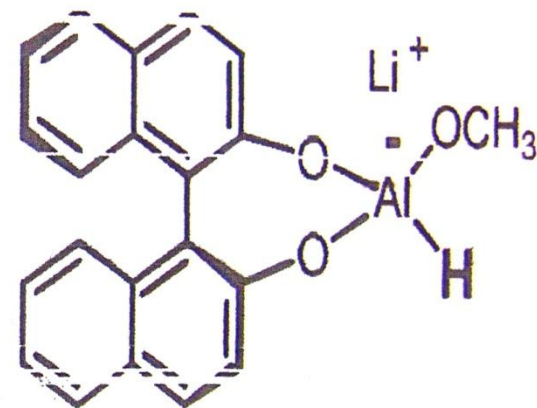
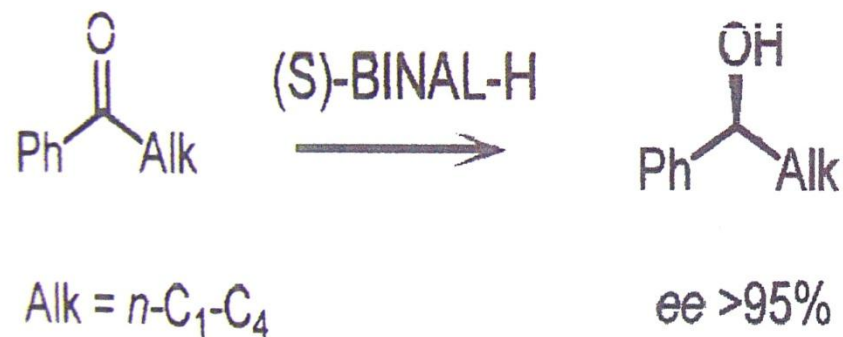
выход 63%, ee 99%

Рис. 9. Получение энантиомеров бинола кинетическим расщеплением рацемического дипентаноата бинола

- ***Энантиселективный синтез***
- **А. Использование энантиомерно чистых исходных соединений. Это не совсем энантиселективный синтез, т.к. новые хиральные центры не создаются – они уже есть, но это – тем не менее, способ получения энантиомерно чистых соединений**
-
- **Абсолютный асимметрический синтез – синтез без хирального реагента, растворителя или катализатора – обычно синтез при освещении циркулярно-поляризованным светом. Эффективность очень невысока даже при фотохимических реакциях (ее не более 5%). Этот вариант интересен как возможная причина появления энантиомерных соединений в природе**

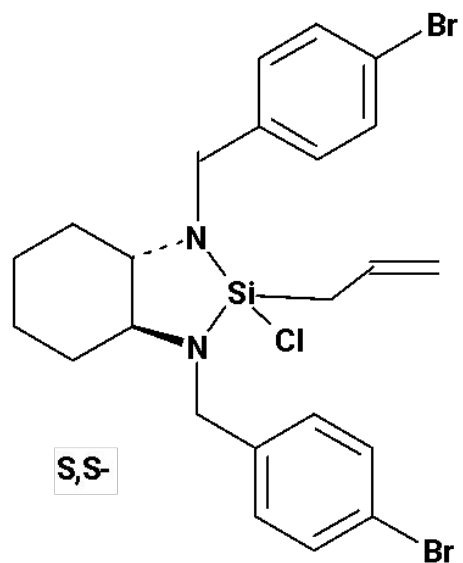
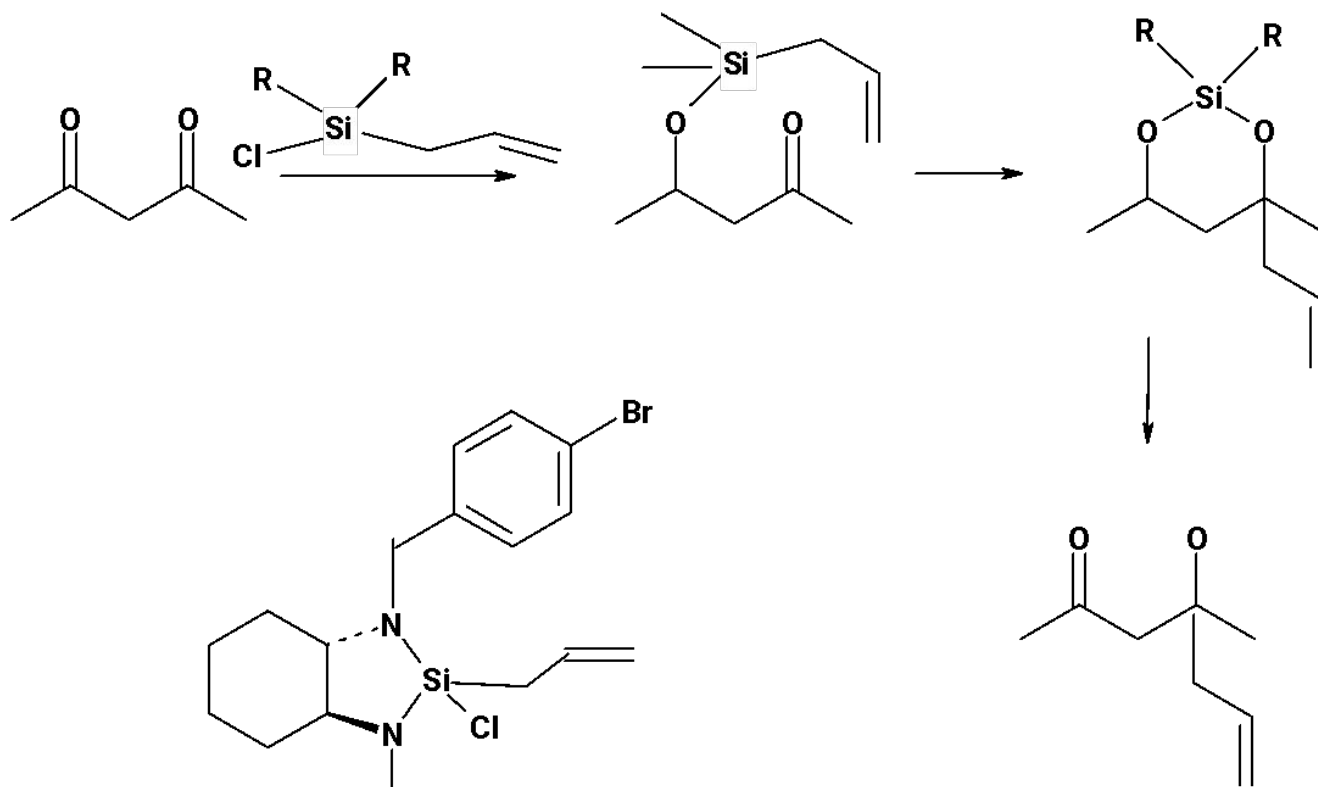


- **Б. Использование хиральных растворителей (хиральная сольватация)., например, эфиров винной кислоты или терпенов (пинена). Эффективность невысокая (ее порядка 10%).**
-
- **В. Использование хирального реагента.**
- **Г. Асимметрический катализ – наиболее эффективный подход.**
- **А. Биокатализ (ферменты). Б. Металлокатализ (точнее металлокомплексный катализ;**
- **В. Органокатализ**
-



(S)-BINAL-H

Рис. 13. Эnantioселективное восстановление алкилфенилкетонов до энантиомерно избыточных α -алкилбензиловых спиртов



Nature, 2012

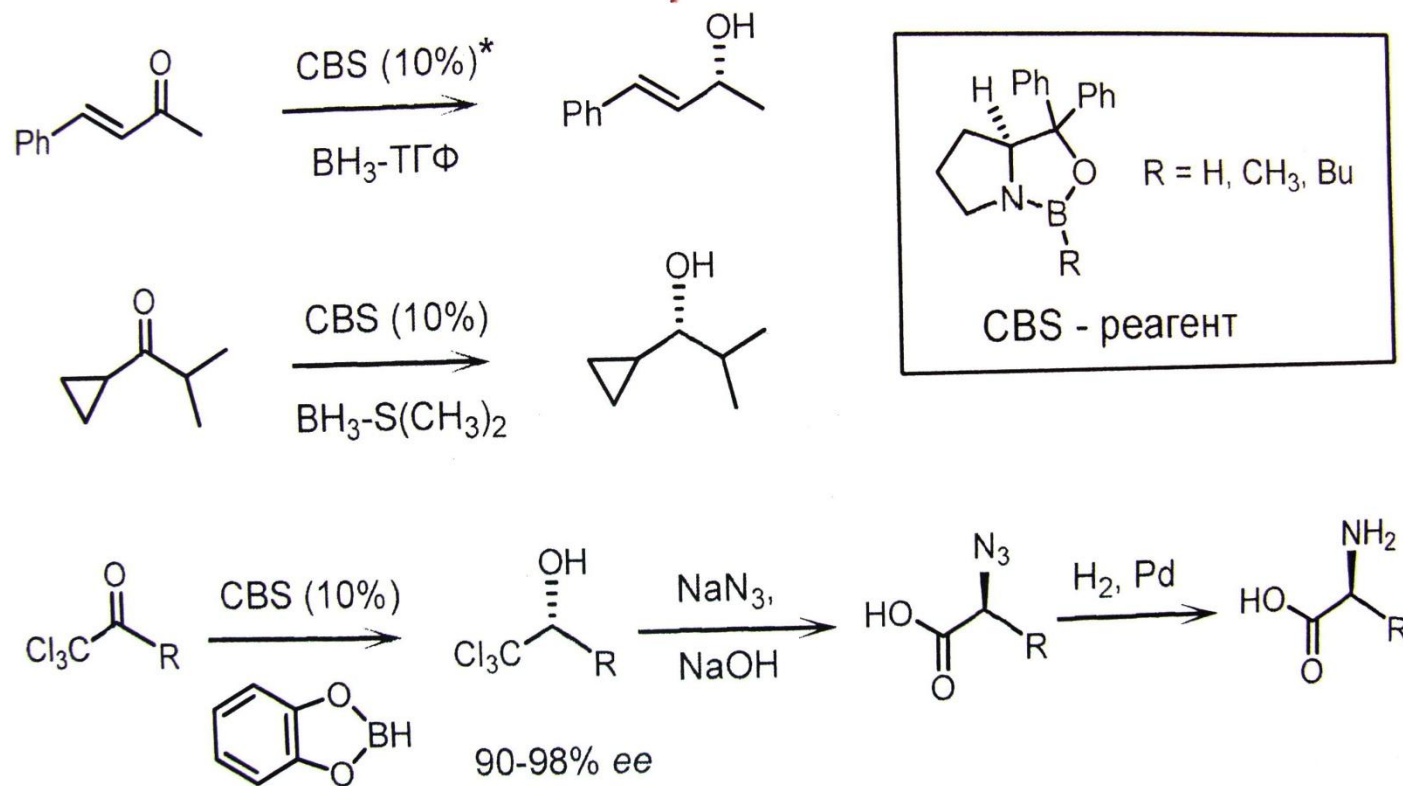
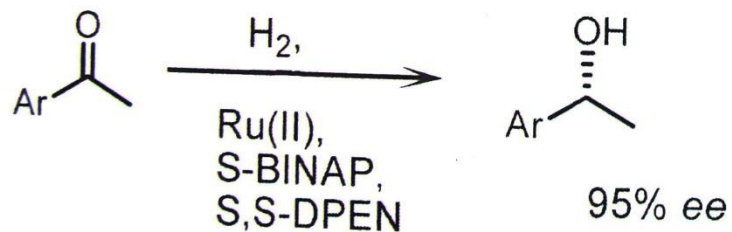
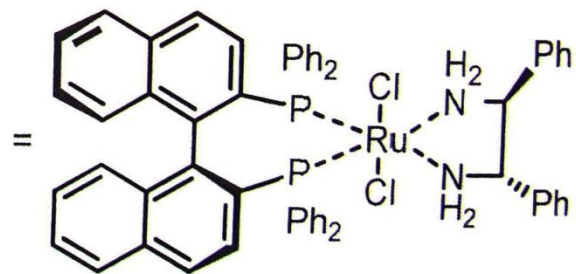


Рис. 18. Примеры асимметрического восстановления кетонов с использованием реагента (катализатора) CBS



Ru(II),
S-BINAP,
S,S-DPEN



Условия
реакций:

комнатная температура,
давление водорода - 20-100 атм,
растворитель - метиловый, этиловый или изопропиловый
спирт

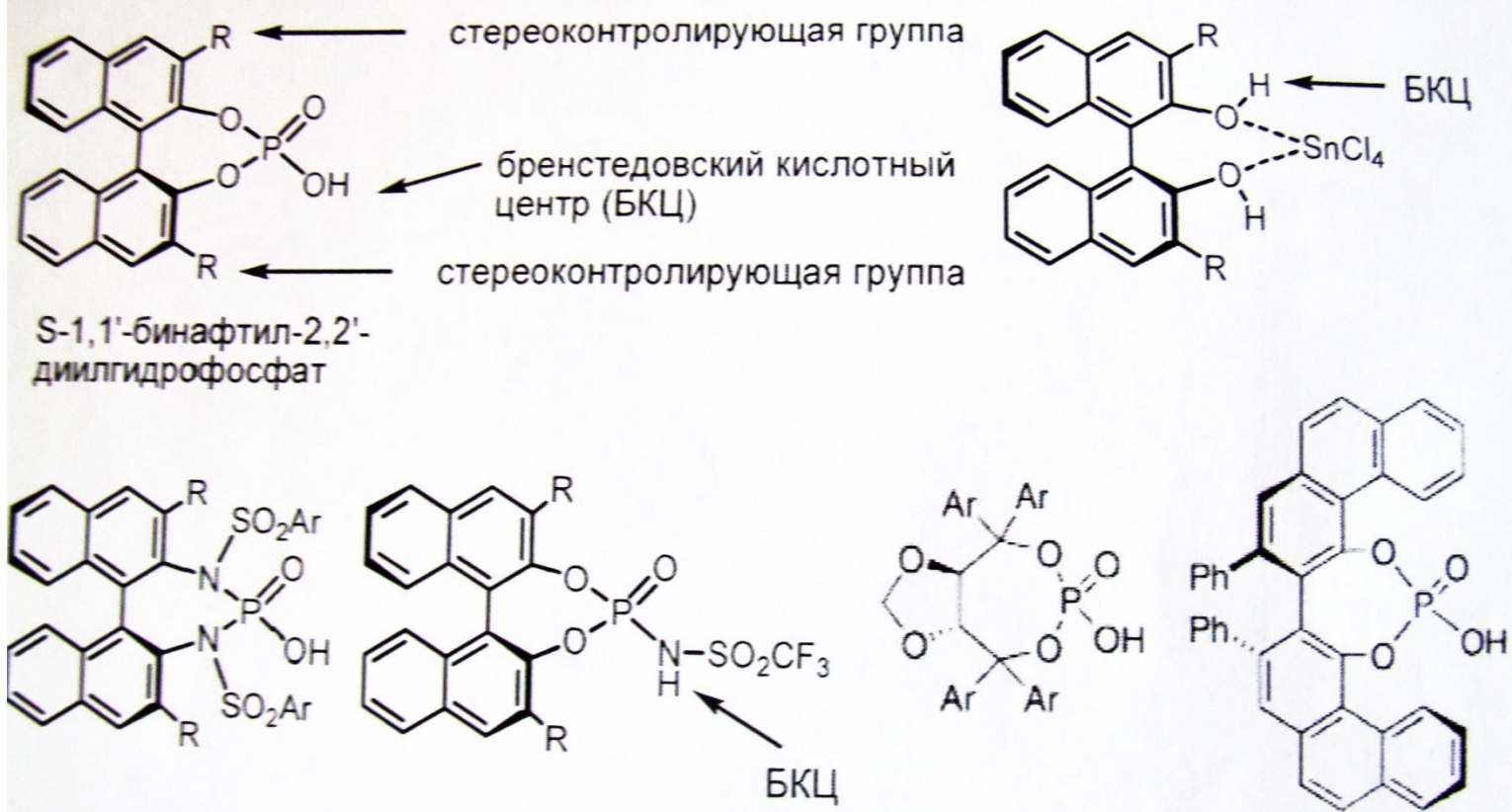


Рис. 33. Типичные брэнстедовские хиральные кислотные катализаторы

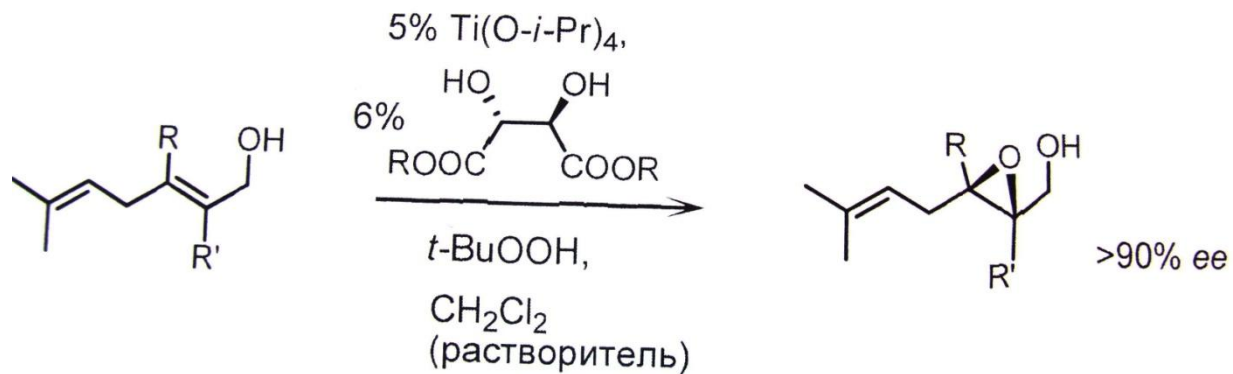
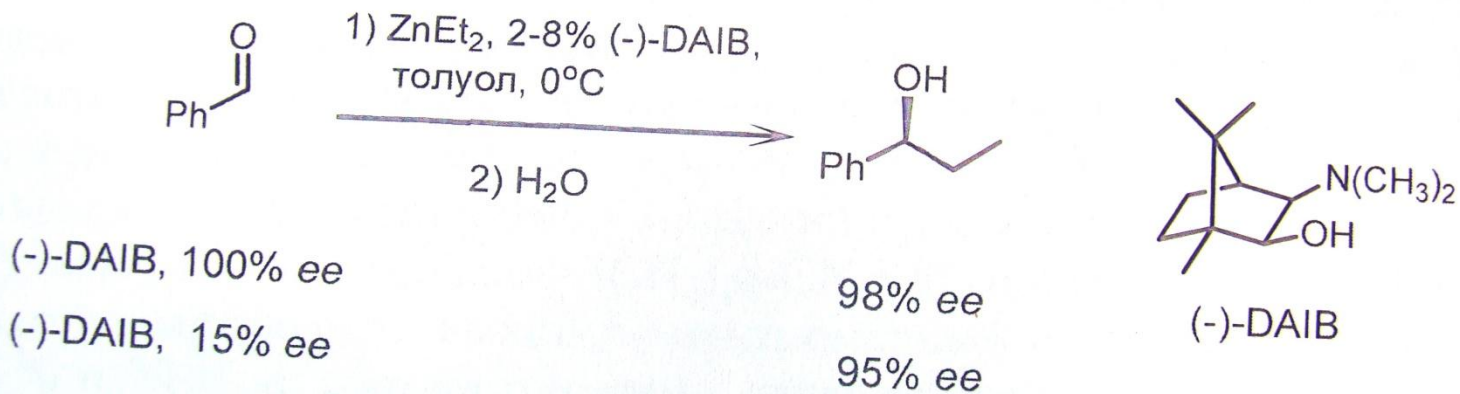
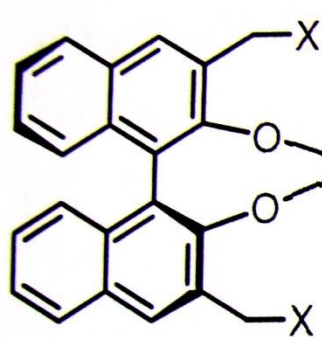


Рис. 25. Эпоксидирование аллиловых спиртов по Шарплесу

Энантиоселективное взаимодействие альдегидов с металлорганическими соединениями в присутствии хирального катализатора - DAIB

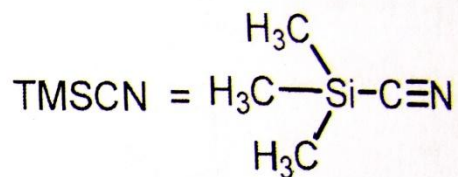




8

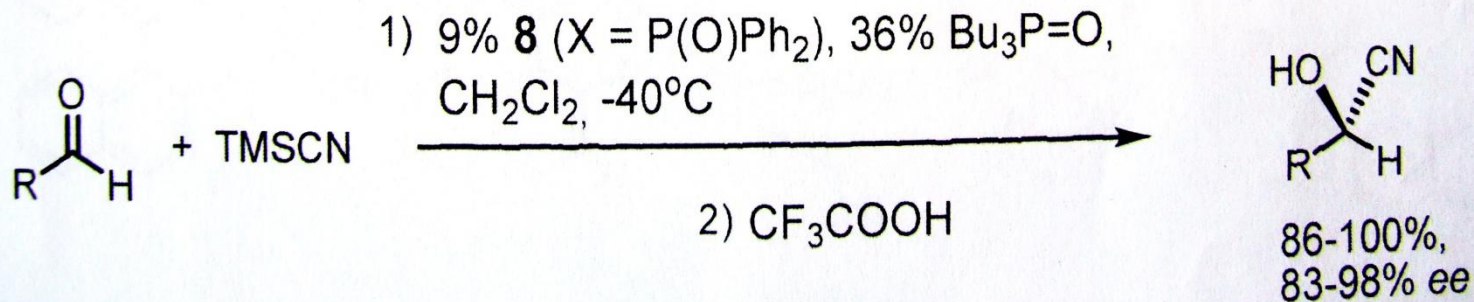
← основание Льюиса

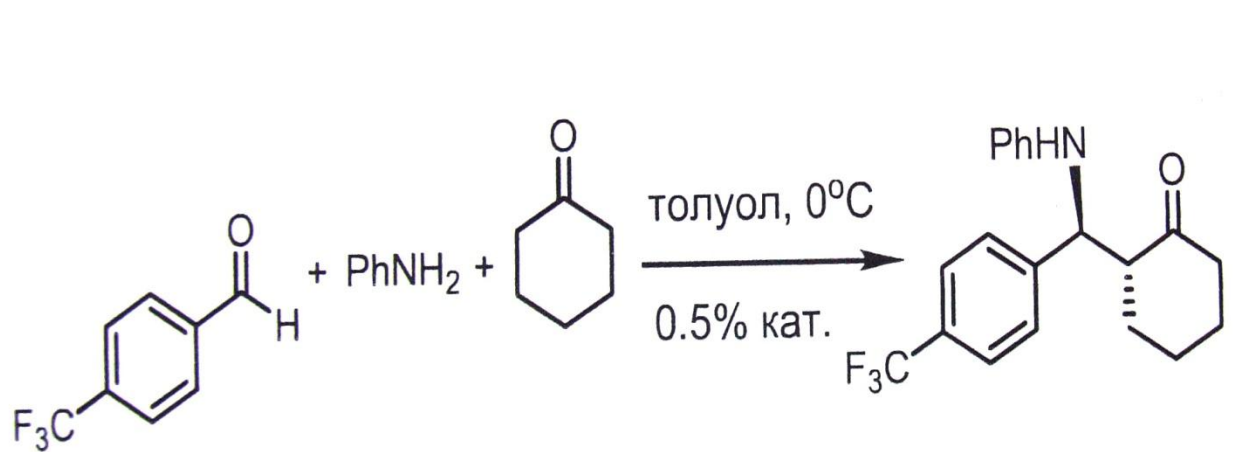
← кислота Льюиса



X = NEt₂, P(O)Ph₂, PPh₂, SEt и др.

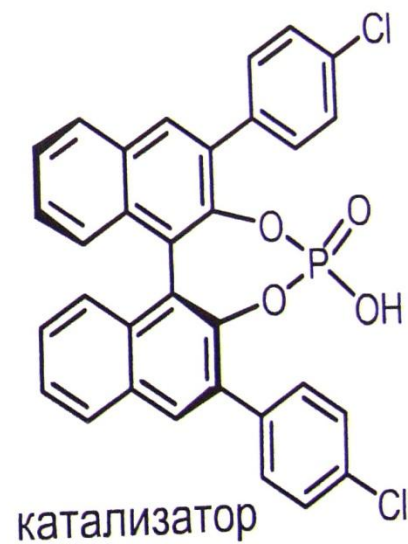
Примеры реакций:





реакция Манниха

90%, 94% ee



катализатор

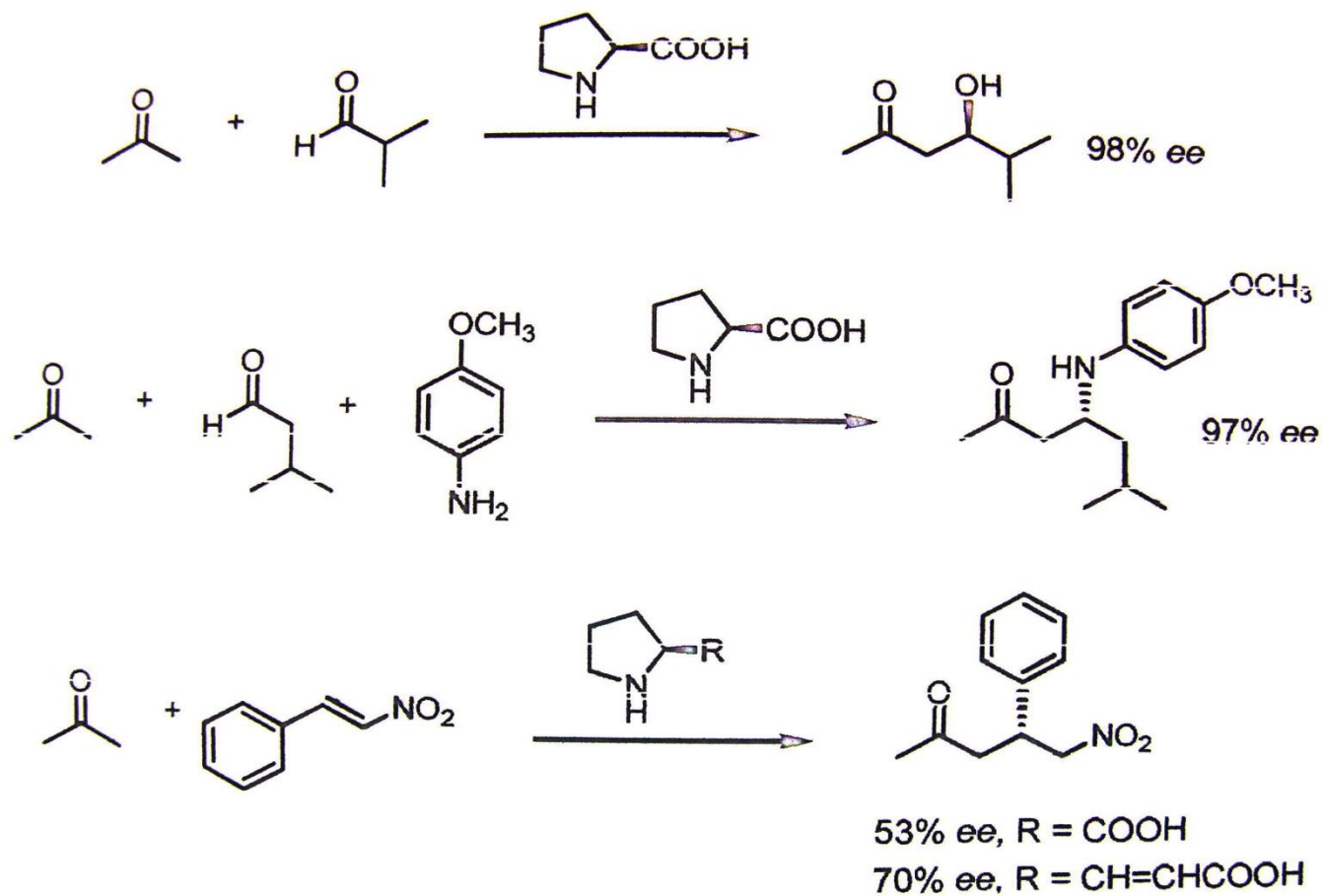
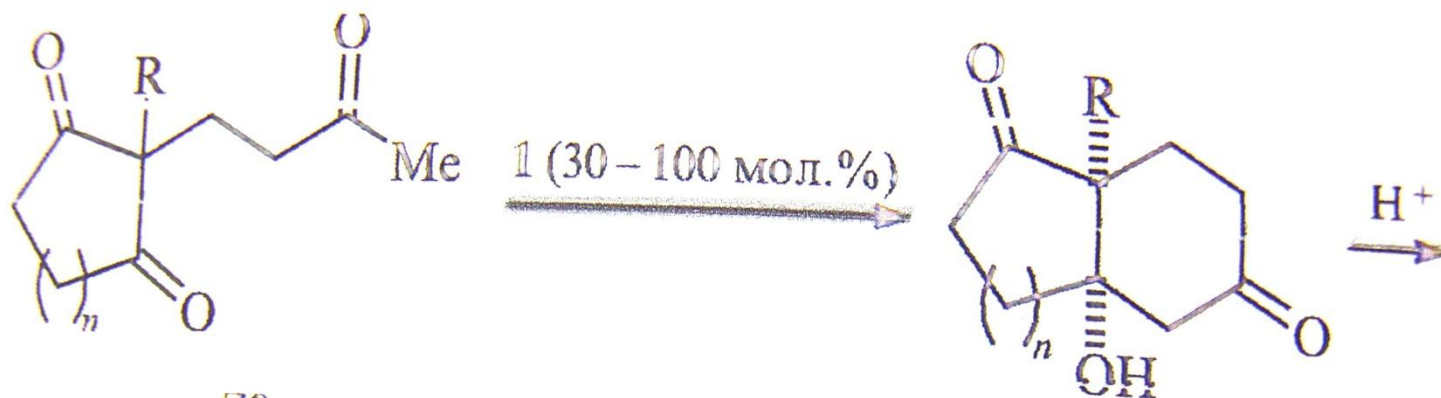
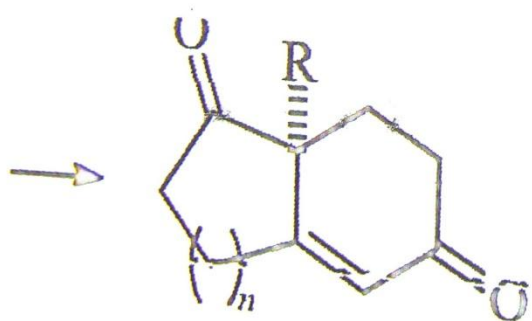


Рис. 37. Примеры асимметрических реакций альдольной конденсации, реакции Манниха и реакции Михаэля, катализируемых L-пролином



73

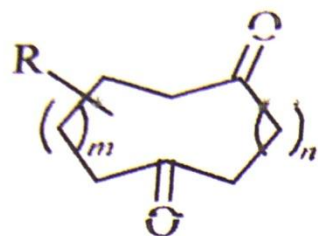
74 (35 – 100%, ee 90 – 99%)



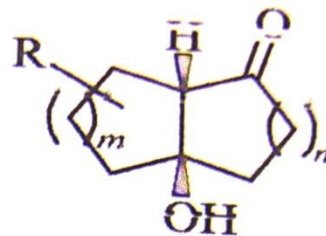
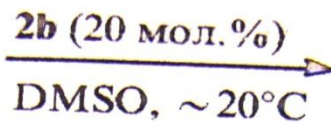
75 (49 – 80%, ee 27 – 84%)

= 1, 2; R = Me, SPh.

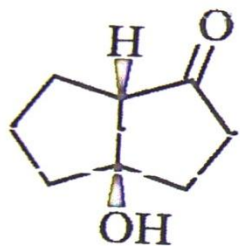
Внутримолекулярная
альдольно-кетоновая
конденсация



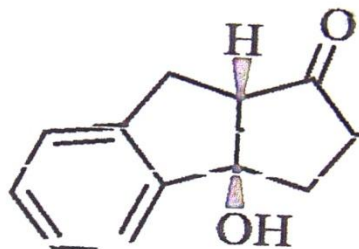
78



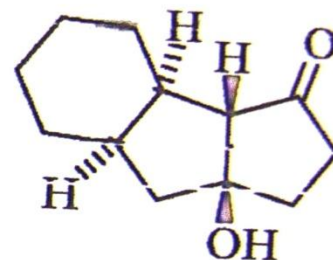
79a – e (32 – 97%)



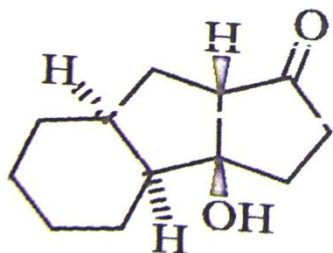
79a (53%, ee 95%)



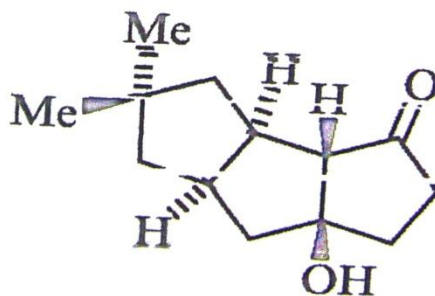
79b (80%, ee 94%)



79c (68%, ee 94%)

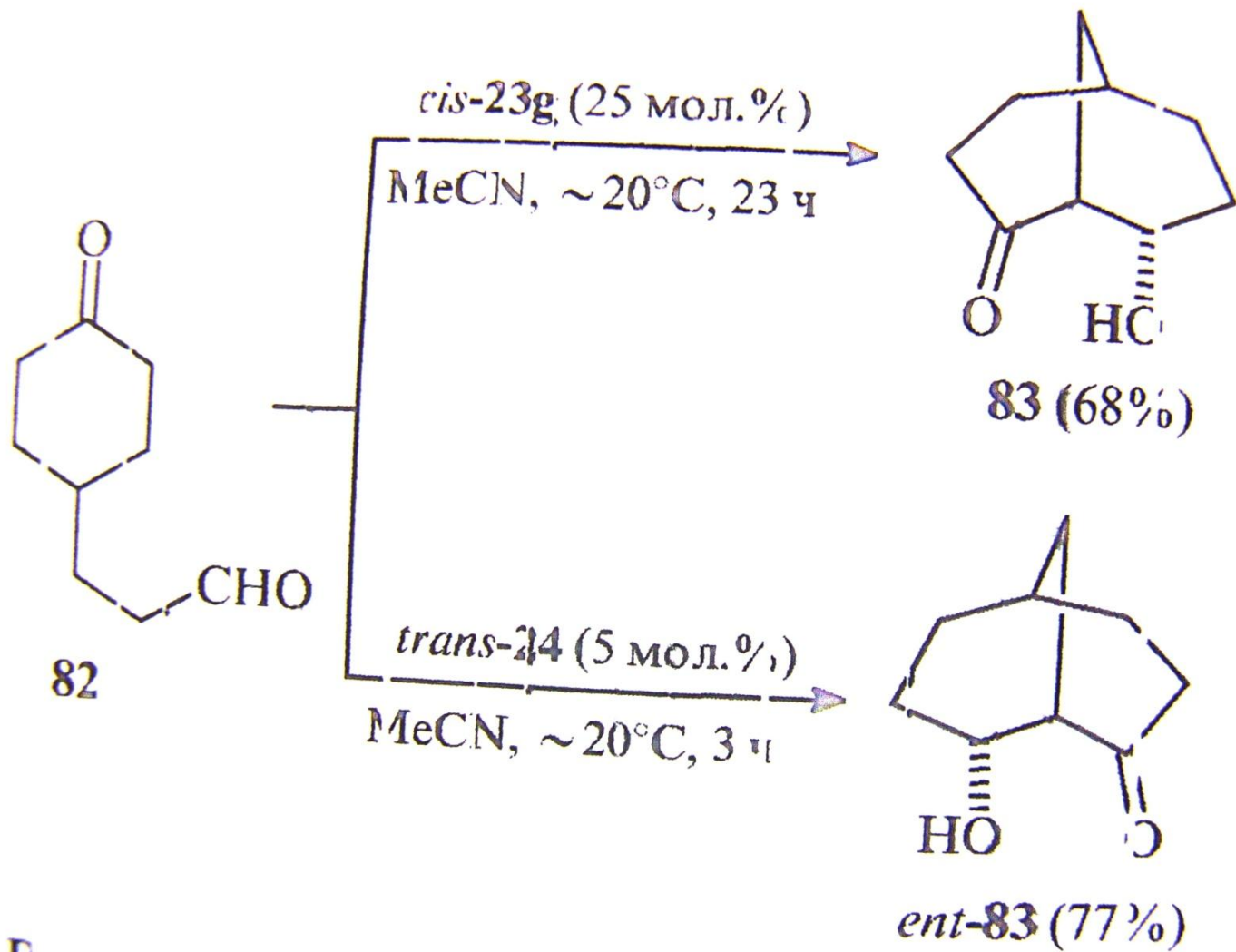


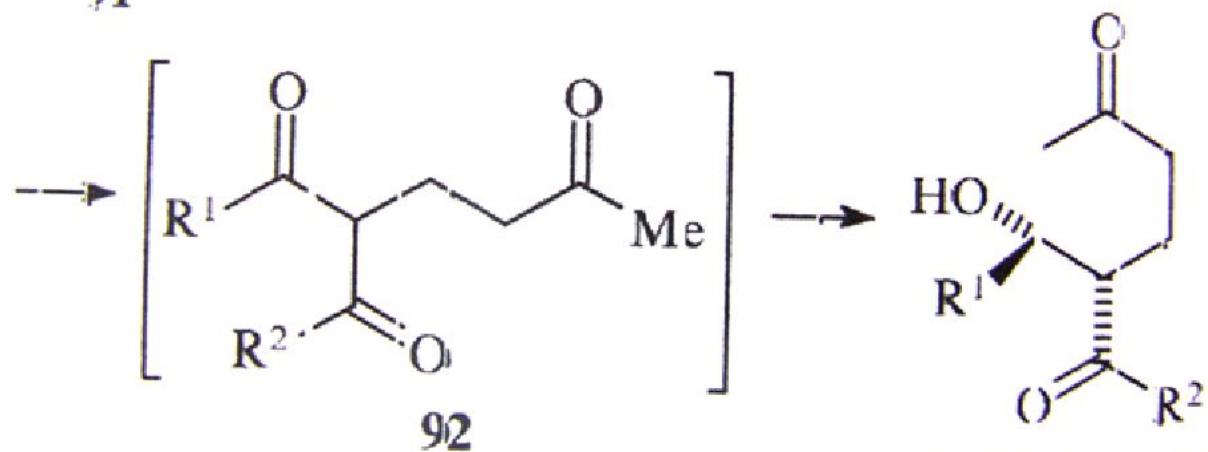
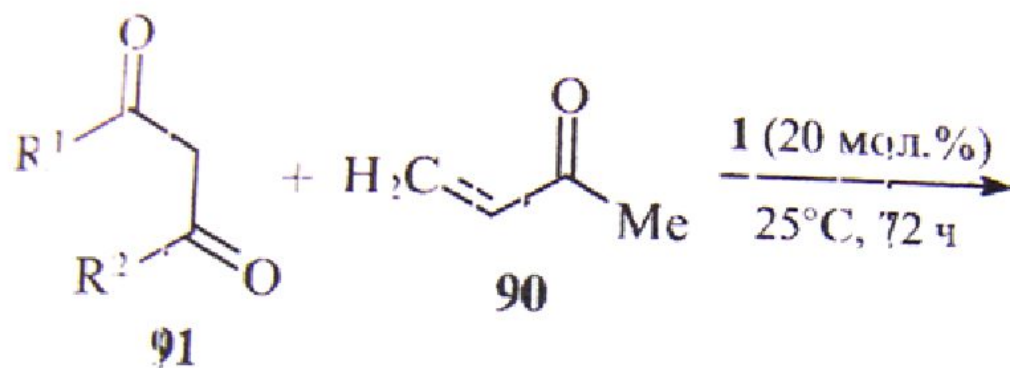
79d (42%, ee 90%)



79e (84%, ee 96%)

Трансаннулярная
 конденсация



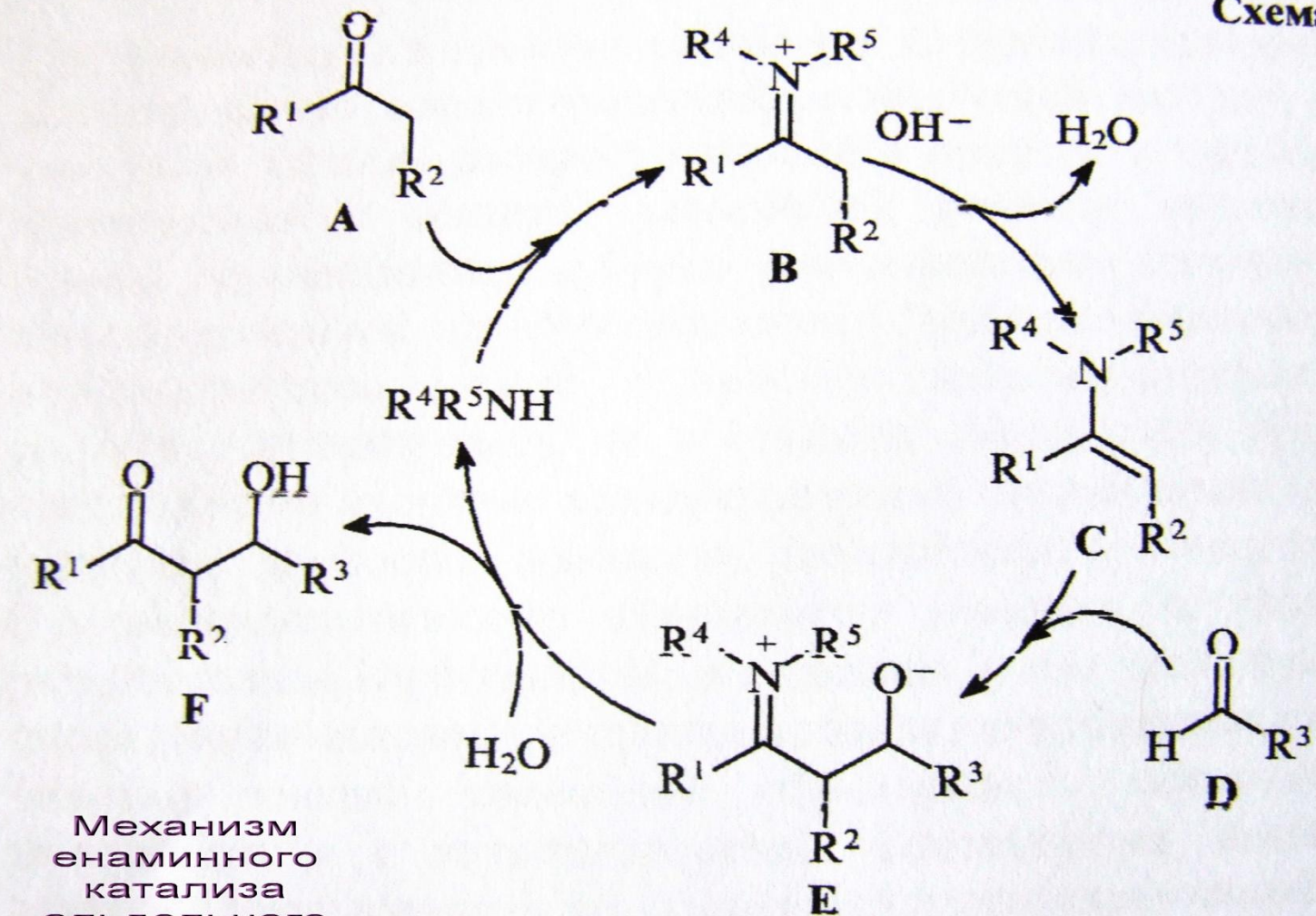


93 (39–92%, ee 43–80%)

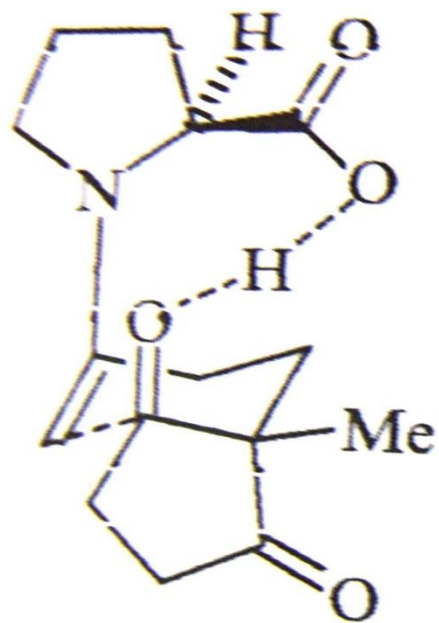
$\text{R}^1, \text{R}^2 = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ (X = H, Cl, Br, OMe), 2-фурил, 2-генил, 4-пиридил.

Реакция Михаэля

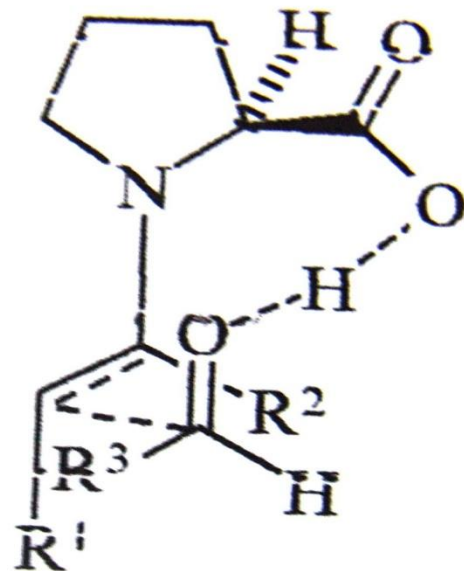
Схема 1



Механизм
енаминного
катализа
альдольного
присоединения



G



H

Переходные состояния при
внутримолекулярной (G) и межмолекулярной
(H) альдолизации

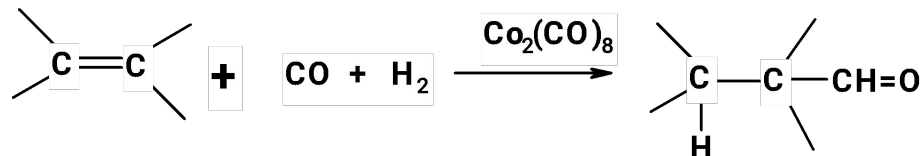
К. Ю. Колтунов
ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
Учебное пособие Новосибирск 2010

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЙ КАТАЛИЗ

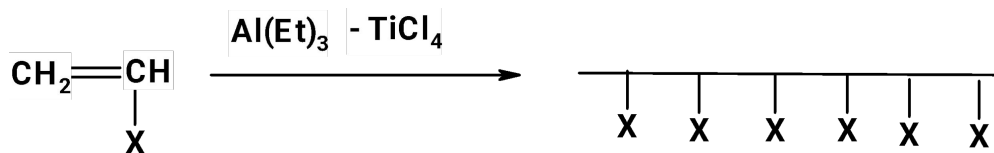
Катализ в органической химии. Традиционный – кислотный (дегидратация спиртов, реакции карбонильных соединений, карбоновых кислот и их производных, перегруппировки), и основной (р-ии элиминирования, р-ии карбонильных соединений), катализ реакций гидрирования-дегидрирования (благородные металла и их оксиды).

В конце XIX в. – катализ солями ртути (р-я Кучерова).

Начало использования металлокомплексного катализа – 1938 г. (О. Рёлен):



Начало интенсивного развития – 1955 г., когда были разработаны катализаторы Циглера-Натта и получены стереорегулярные полимеры



Впечатляющие результаты: новые реакции, новые синтезы, новые перспективы; 5 нобелевских премий:

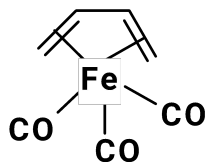
К. Циглеру, Дж. Натта (1963 г.); *Д. Уилкинсону и Э. О. Фишеру* (1973 г.) «За новаторскую, проделанную независимо друг от друга работу в области химии металлоорганических, так называемых, сэндвичевых соединений»; *У. С. Ноулесу и Р. Нойроу* «за их работу по хирально катализируемым реакциям гидрирования» и *К. Б. Шарплессу* «за его работу по хирально катализируемым реакциям окисления» (2001 г.); *И. Шовену, Р. Шроку, Р. Граббсу* (2005 г.) «За вклад в развитие метода метатезиса в органическом синтезе»; *Р. Хеку, Э. Нэгиси, А. Судзуки* (2010 г.) «За разработку новых, более эффективных путей соединения атомов углерода друг с другом с целью построения сложных молекул».

Комплексы переходных металлов - ML_n , где М – металл IV – VIII групп, L – лиганд; в качестве лигандов могут выступать CO (см. выше), алкены, диены (особенно часто циклодиены), арены, фосфины и т.д.

Структуры комплексов не всегда легко установить (обычно РСА, но далеко не всегда удаётся получить кристаллы). В ряде случаев помогает эмпирическое правило 18 электронов: *Устойчивым комплексам переходных металлов соответствуют их валентные оболочки, содержащие формально 18 электронов.*

$$m + n = 18$$

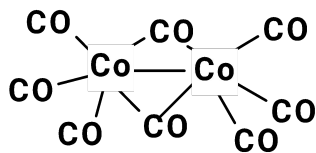
Например, для Co у нейтрального атома $m=9$, у Co^+ $m=8$, Co^{2+} -7 у нейтр. атома Fe $m=8$ и т.д.); n – число электронов, которое поставляют лиганды (например, CO – 2 электрона, 4 CO- 8 электронов, циклопентадиенил-анион – 5. 2 таких лиганда – 10)



или

$$[\pi-C_5H_5Fe(CO)_2C_2H_4] + Fe^+ = 8 - 1 = 7; \pi - C_5H_5 = 5; (CO)_2 = 4; C_2H_4 = 2; \Sigma = 18.$$

Хороший пример – димерный тетракарбонил кобальта (он газообразный). По правилу 18 электронов получается такая структура:



$$\text{Здесь } m = 9 \quad n = 3 \times 2 + 3 \times 1 = 9 \quad m + n = 18$$

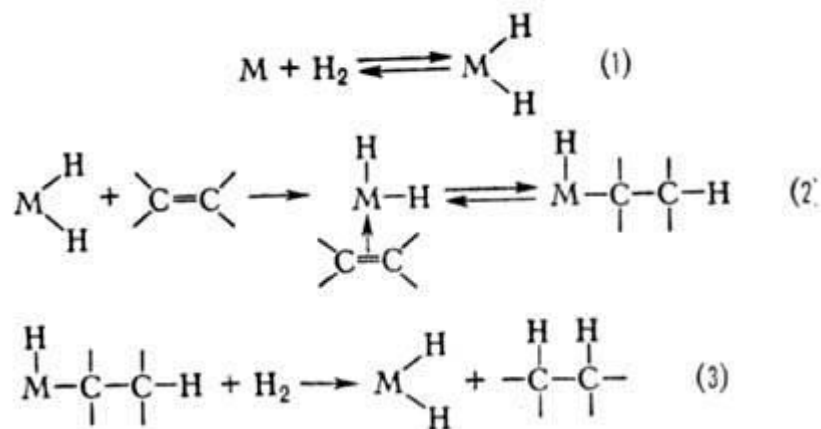
Металлокомплексные катализаторы могут быть гомогенными и гетерогенными. В лабораторных синтезах чаще используют гомогенные.

Преимущества гомогенного металлокомплексного катализа прежде всего связаны с его исключительной селективностью и эффективностью. Взятый в сотой или даже тысячной доле от количества исходного соединения, катализатор способен осуществить его полное превращение в продукт. Таким образом, даже при высокой стоимости катализаторов процесс становится экономически выгодным. Важной характеристикой гомогенных реакций, катализируемых комплексами металлов, является то, что их удается провести почти без образования побочных продуктов с селективностью, близкой к 100%. Это делает процессы, как принято теперь говорить, дружественными экологически, дает возможность создавать безотходные технологии. Использование в качестве катализаторов комплексов переходных металлов с хиральными (оптически деятельными) лигандами позволяет осуществлять асимметрические синтезы с использованием небольшого

количества хирального материала. Известно, что в некаталитических процессах для получения оптически активного соединения требуется использовать стехиометрическое количество хирального реагента. В реакциях, катализируемых комплексами металлов, достаточно иметь хиральный лиганд при металле, применяемом в каталитическом количестве. Гетерогенный вариант реакции пока не позволяет осуществлять асимметрический синтез. При правильно подобранном лиганде, что, конечно, требует большой работы, интуиции и удачи, возможно осуществить реакции с энантиоселективностью, близкой к той, которая наблюдается только в энзиматических (ферментативных) процессах.

Однако наряду с неоспоримыми достоинствами гомогенный катализ имеет и недостатки. Прежде всего это трудность отделения металлокомплексного катализатора от продукта и возможность повторного использования. Именно в этом он прежде всего проигрывает гетерогенному катализу. Во многих случаях этот недостаток препятствует его применению, поскольку при получении биологически активных соединений, используемых в качестве лекарств, недопустимо содержание даже следовых количеств металла в продукте. Экономический фактор также важен. Природа устроила все таким образом, что наиболее сильным каталитическим действием обладают металлы платиновой группы, являющиеся драгоценными металлами, поэтому важно не только количественно извлечь металл, но и суметь регенерировать катализатор. В асимметрических синтезах стоимость хирального лиганда может значительно превышать стоимость драгоценного металла, поэтому возможность повторного, а тем более многократного использования металлокомплексного катализатора представляет важную задачу, на решение которой сейчас направлены большие усилия. Другим недостатком гомогенных металлокомплексных катализаторов является их неустойчивость, в связи с чем их часто трудно синтезировать (за исключением тех случаев, когда они образуются из доступных предшественников *in situ*) и с ними трудно манипулировать. Тем не менее преимущества этого катализа перед катализом металлами, нанесенными на различные носители, который пока превалирует в промышленности, если говорить об эффективности, совершенно очевидны. А каталитическое получение оптически активных соединений с высокой оптической чистотой возможно пока только с использованием гомогенного катализа.

Один из путей устранения этих неудобств – иммобилизация на твердых подложках. Суть катализа – взаимодействие [субстрата](#) с [реагентом](#) в координационной сфере комплекса [металла](#). Это обеспечивает высокую селективность (как регио-, так и стерео-) и высокую скорость реакций. Необходимым условием для большинства металлокомплексных катализаторов является наличие (или возможность создания) вакантного координационного места, по которому к нему присоединяется реагент. Такие вакансии существуют у координационно ненасыщенных комплексов, и именно поэтому эти комплексы могут быть активными катализаторами. Например, для гидрирования (реагент – водород)



Наиболее важные типы реакций, катализируемых комплексами переходных металлов:

Гидрирование

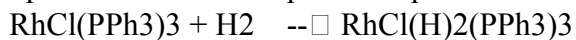
Карбонилирование

Олиго- и полимеризация алкенов, диенов и алкинов.

Метатезис

Гидрирование; катализатор Уилкинсона;

При пропускании водорода в раствор комплекса Уилкинсона происходит быстрое и обратимое окислительное присоединение водорода с образованием Rh(III):

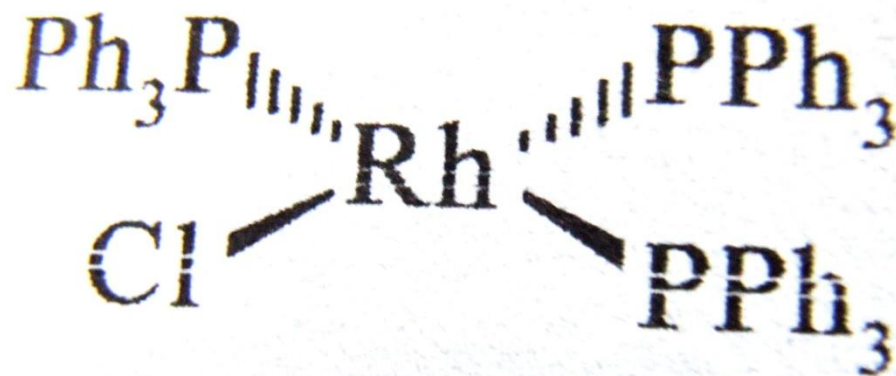


Обратная реакция является восстановительным элиминированием. Полученный гидридный комплекс родия может обратимо терять один лиганд с образованием вакантного места в ненасыщенном пяти-координационном комплексе:

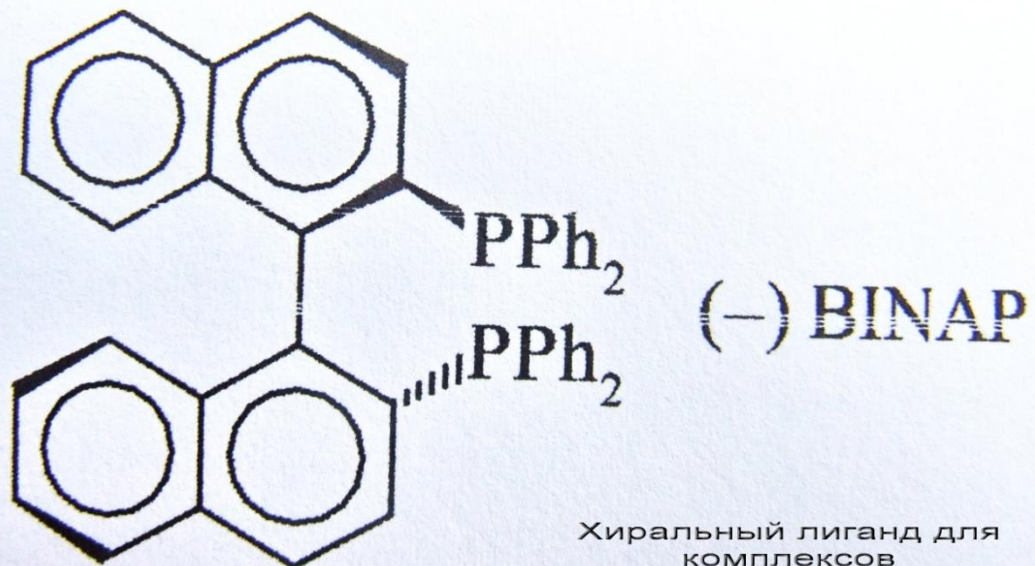


По этой вакансии к ненасыщенному комплексу присоединяется молекула алкена и комплекс вновь становится насыщенным шестикординационным – $\text{Rh}(\text{алкен})\text{Cl}(\text{H})_2(\text{PPh}_3)_2$. **В этом комплексе с одним и тем же атомом родия связаны атом водорода и алкен, и, таким образом, они подготовлены к реакции.**

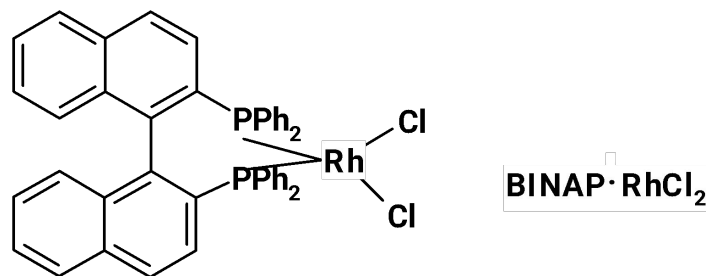
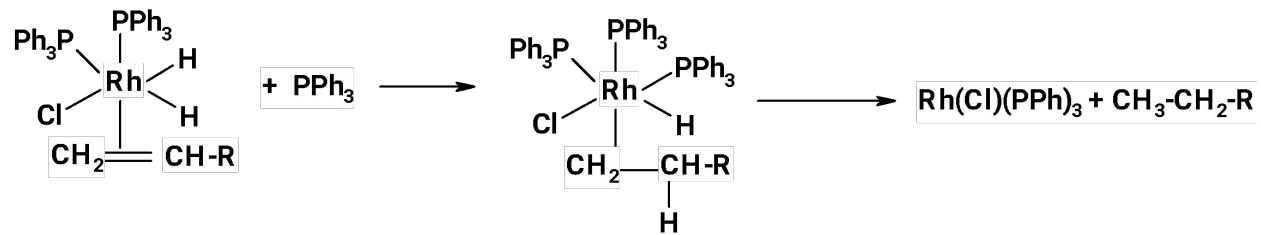
Отметим, что хемо- и стереоселективность процесса связана с тем, что катализ осуществляется на комплексе как на темплате (матрице), на котором реагенты удерживаются в определенной конфигурации. Именно это обстоятельство позволяет при использовании хиральных комплексов осуществить асимметрическое гидрирование



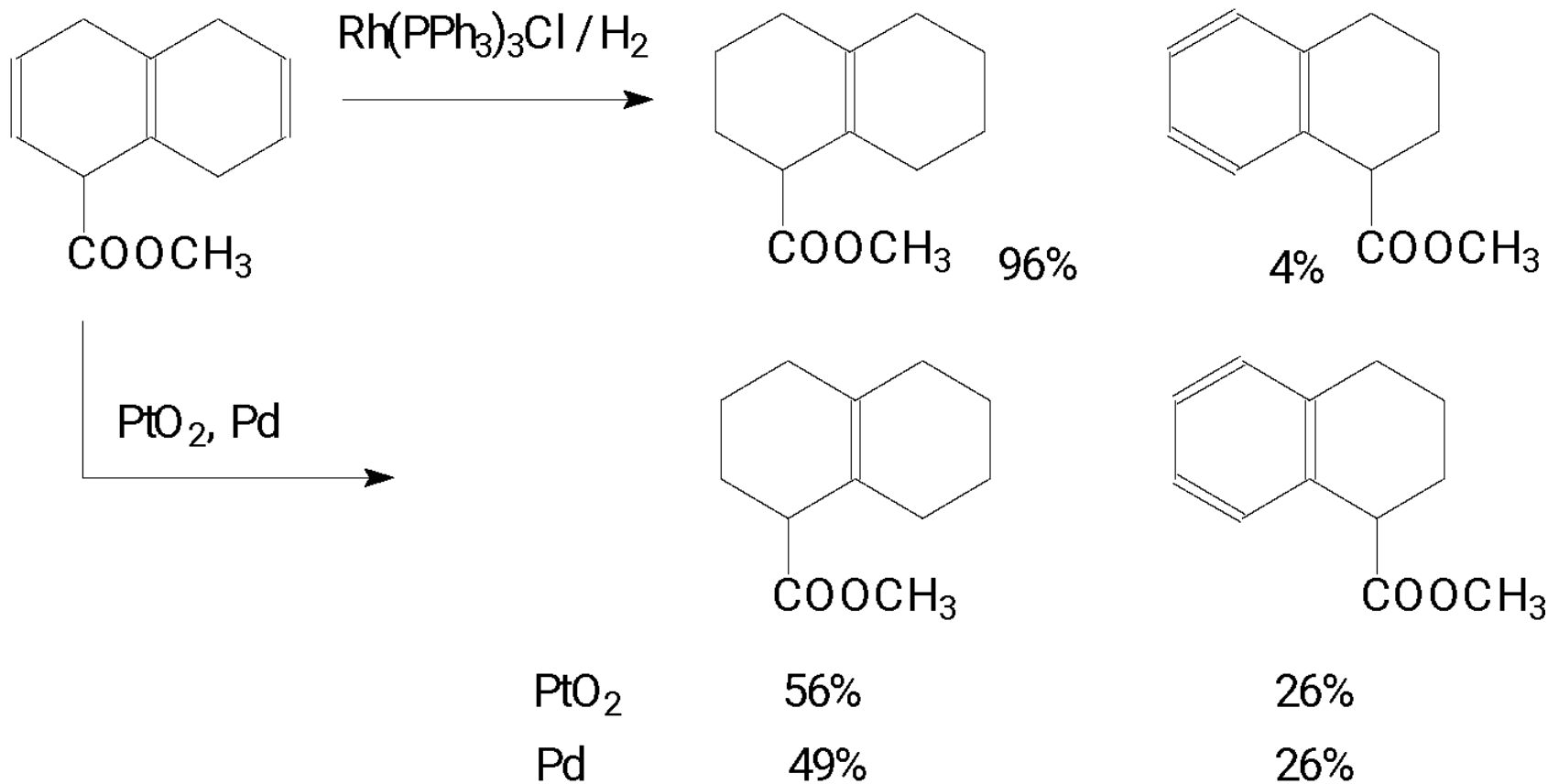
Катализатор Уилкинсона

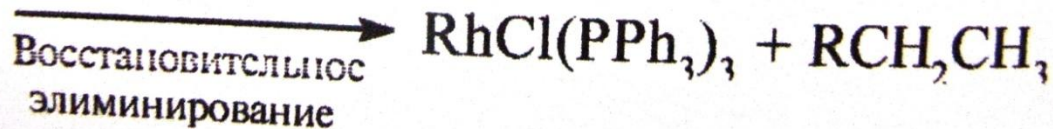
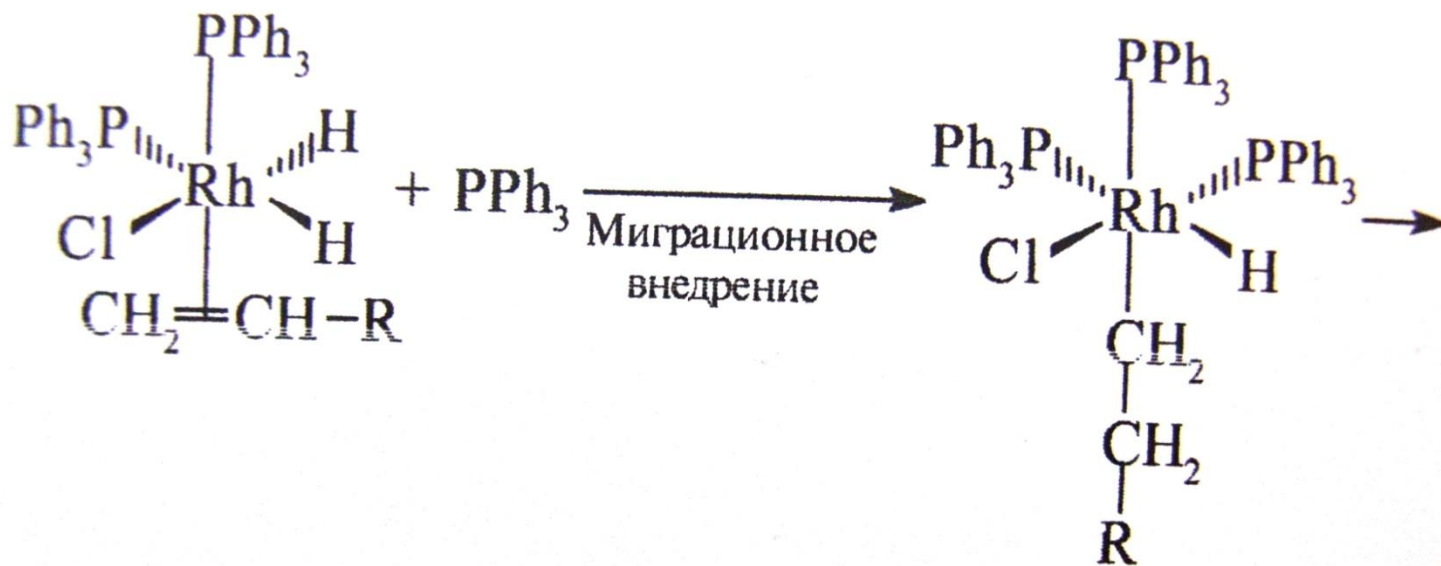
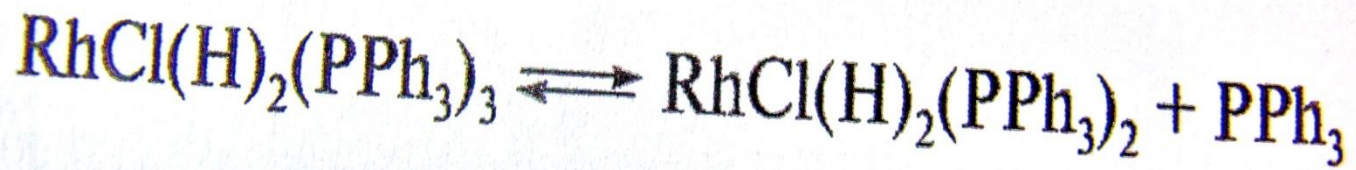


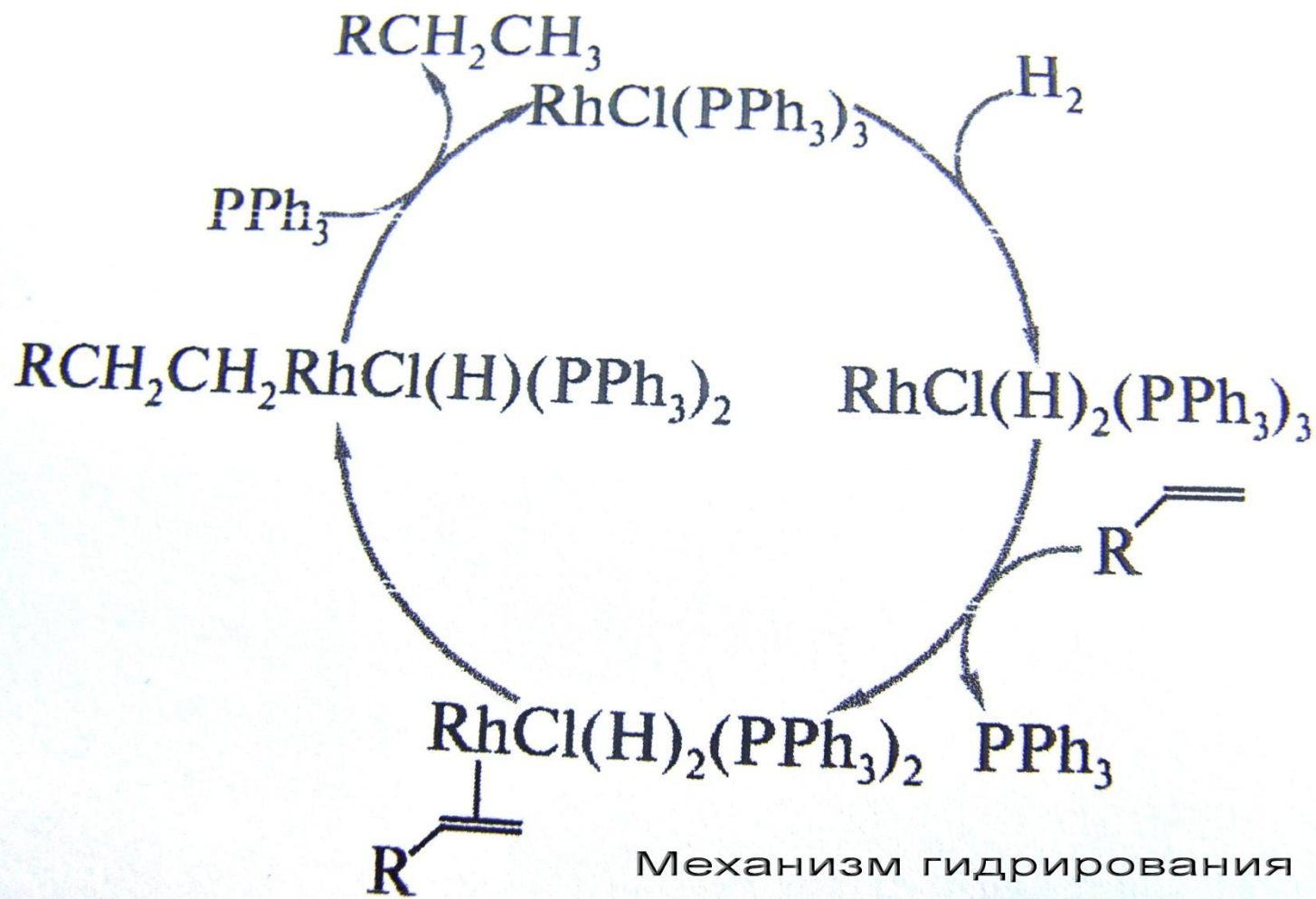
Хиральный лиганд для комплексов

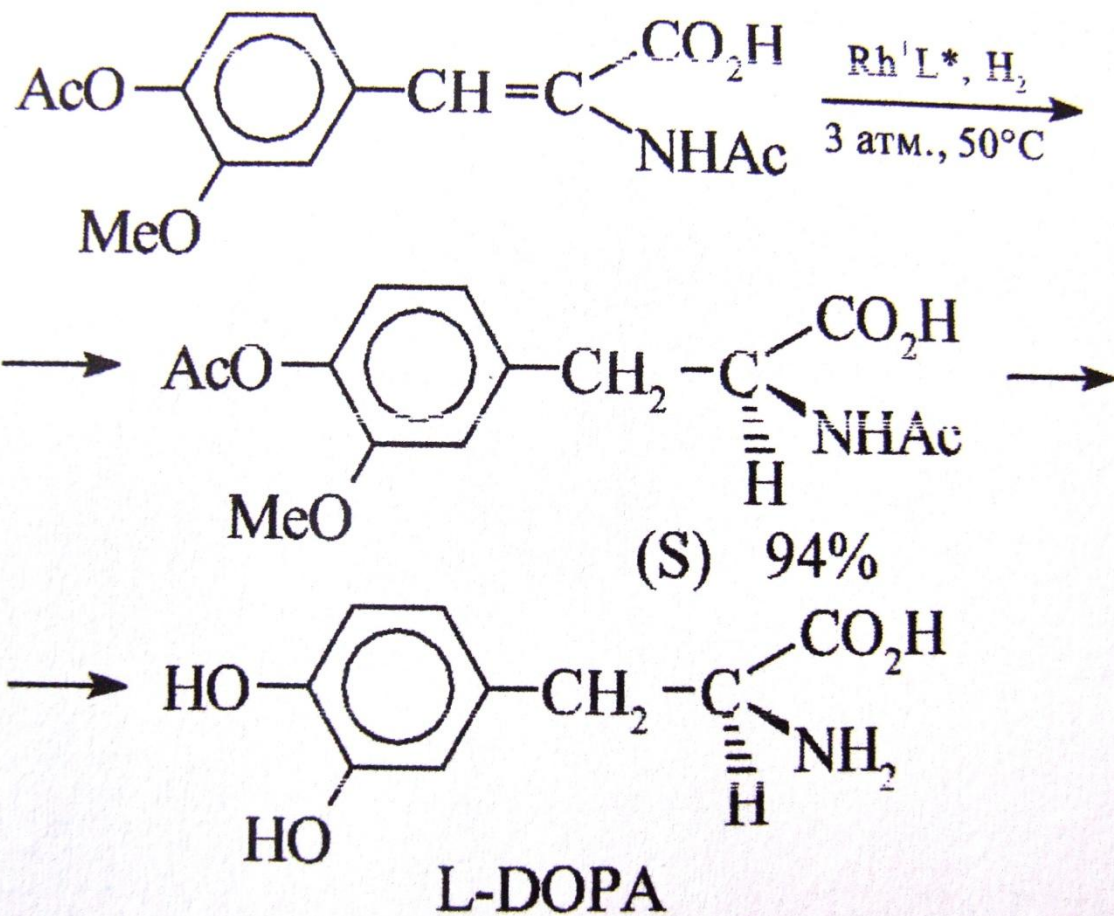


Достоинством комплексных катализаторов является
селективность их действия



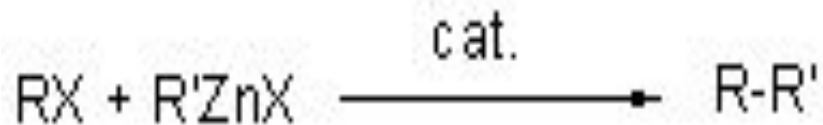






Препарат для лечения болезни Паркинсона

Реакция Негиши

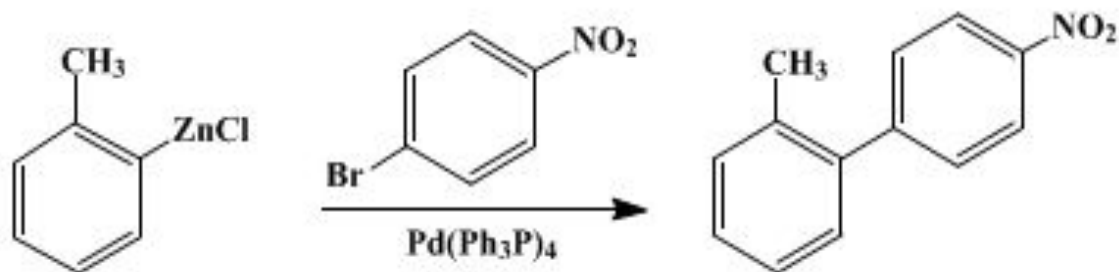
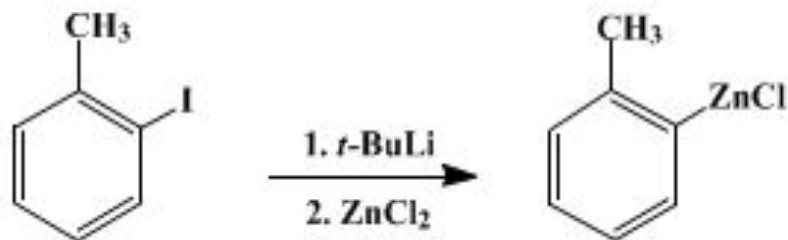


R = винил, арил, бензил, аллил

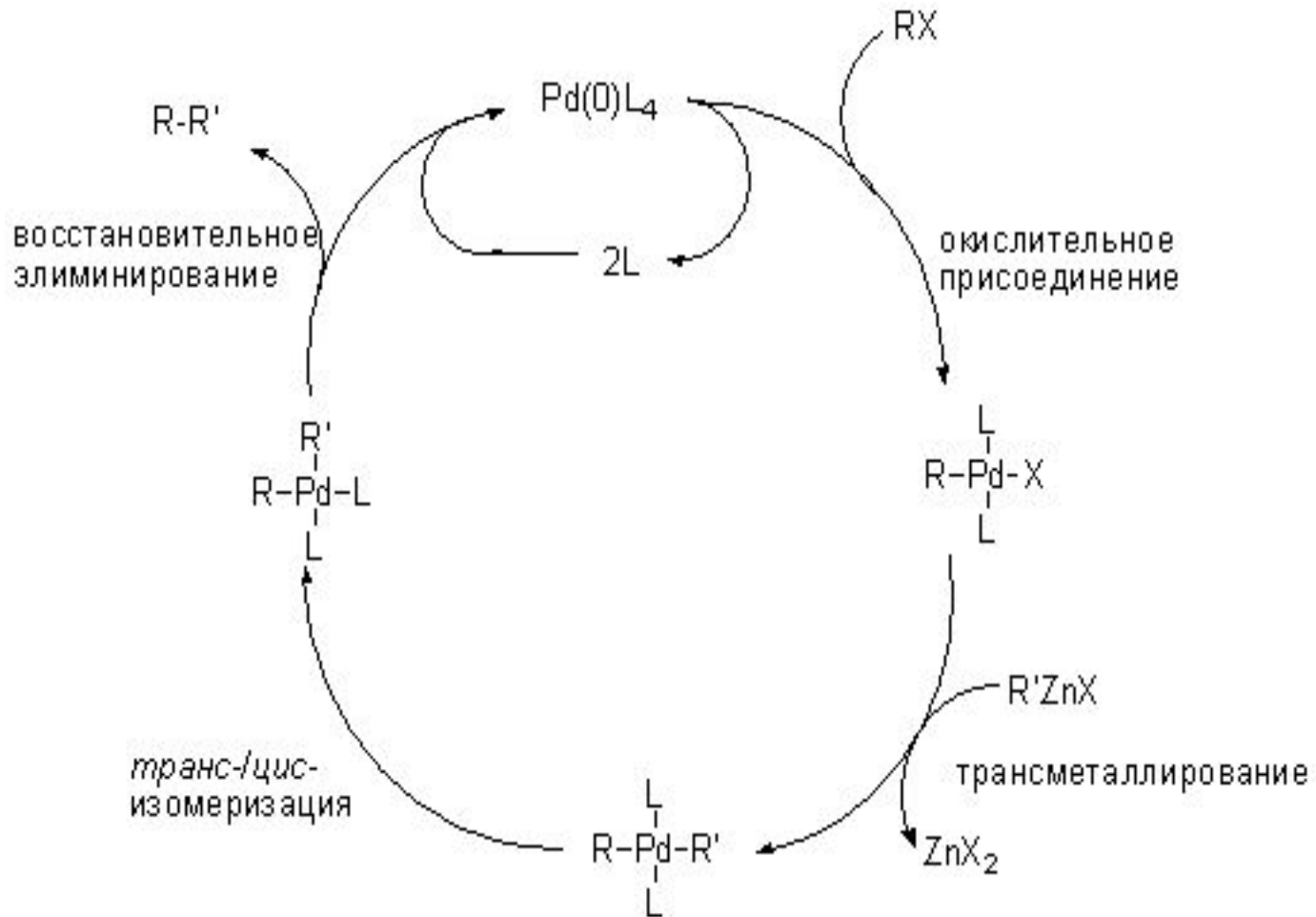
R = винил, арил, бензил, аллил, алкил

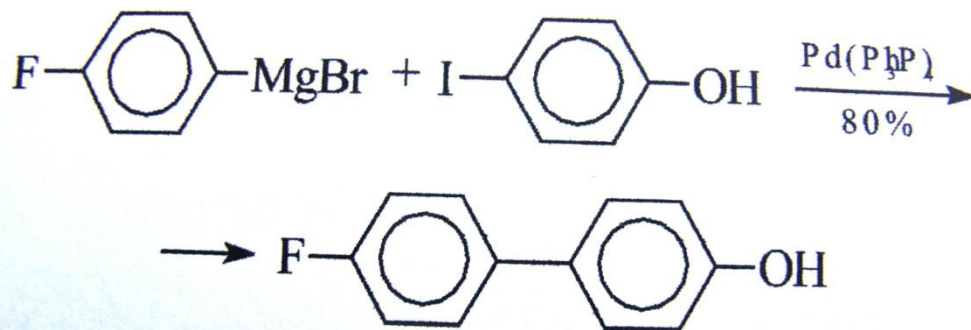
cat. = Ni(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₄, и т.д..

X = Cl, Br, I для Ni-катализаторов., и Br, I для Pd-катализаторов

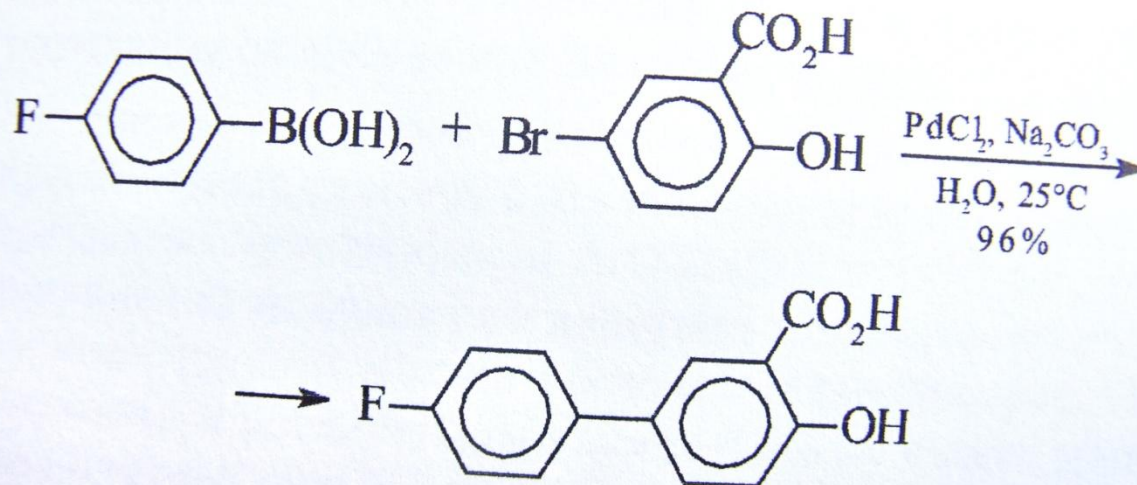


Механизм реакции Негиши



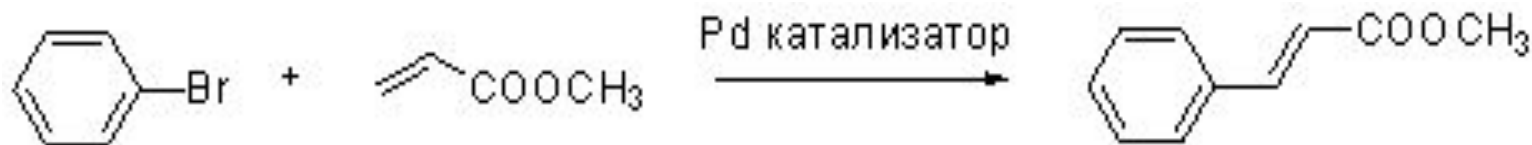


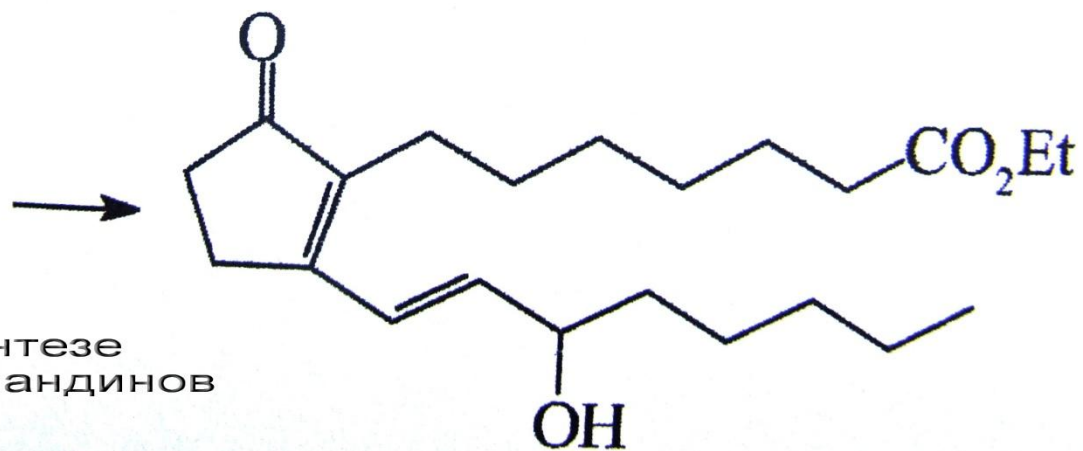
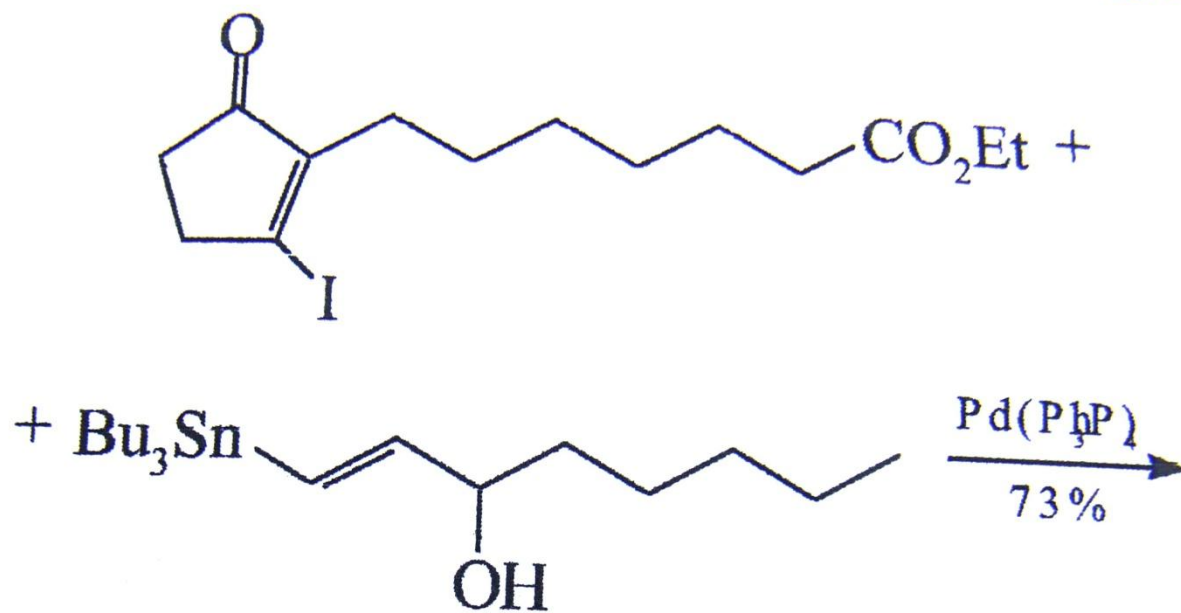
Реакция Сузуки



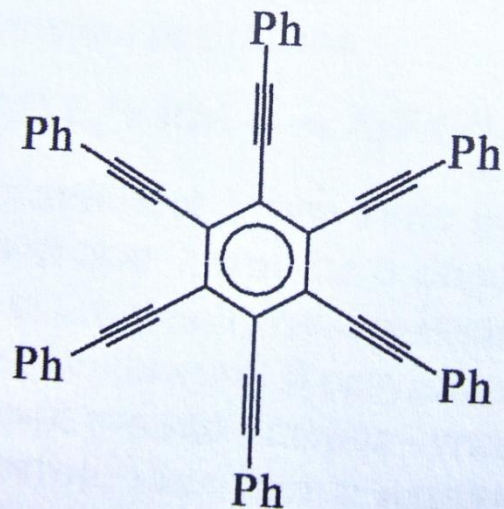
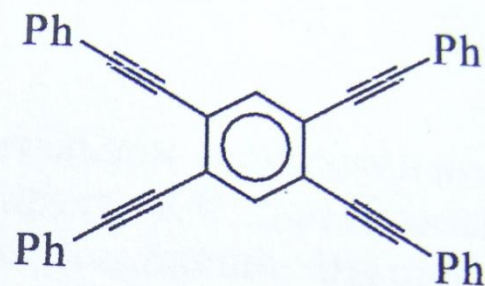
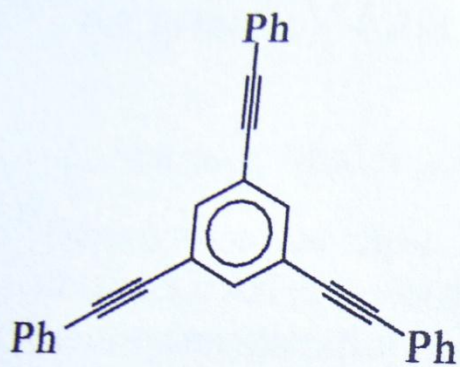
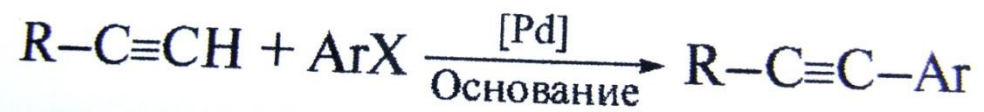
Реакция Хека – катализируемая палладием реакция сочетания арилгалогенида с алкеном.

Классическими компонентами реакции Хека являются арил-, бензил- или винилгалогениды, а также алкены, содержащие по крайней мере один атом водорода, и являющиеся как правило электронно-дефицитными соединениями (такими как например производные акриловой кислоты). В качестве катализатора может применяться тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), хлорид палладия or палладий(II) ацетат. Лигандами палладия в этой реакция являются как правило Трифенилфосфин или BINAP. Как основания используют триэтиламин, карбонат калия или ацетат натрия.

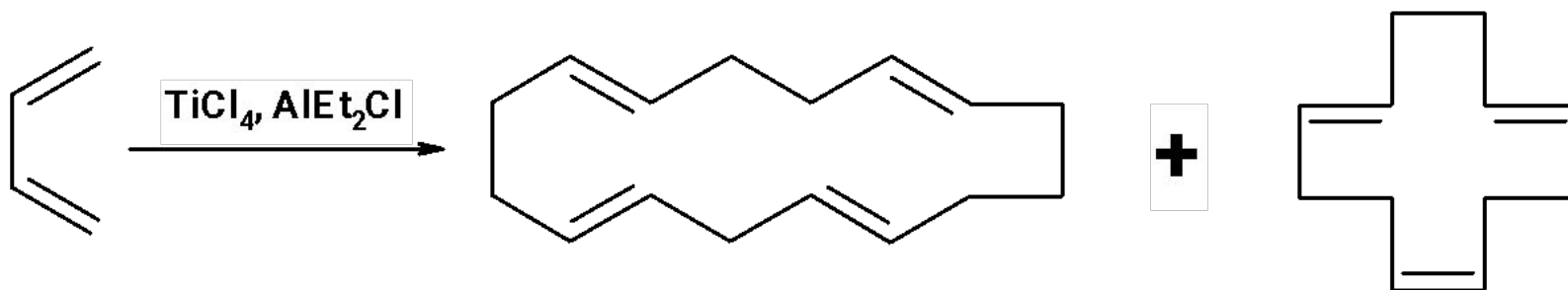
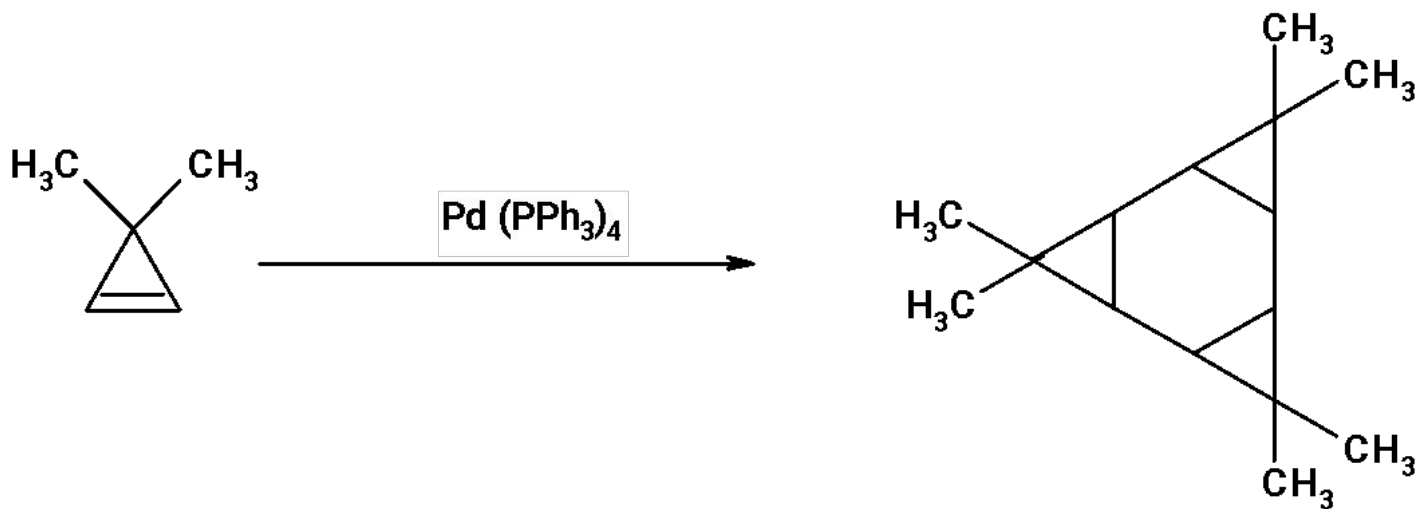




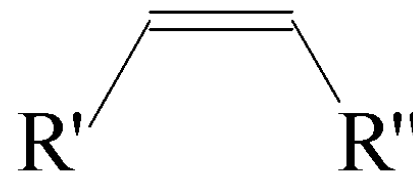
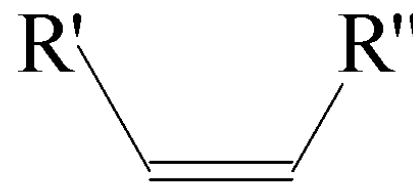
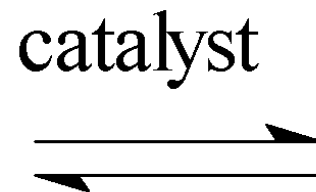
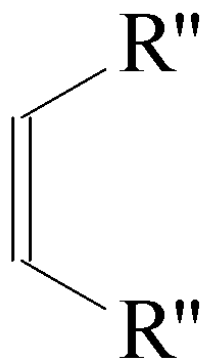
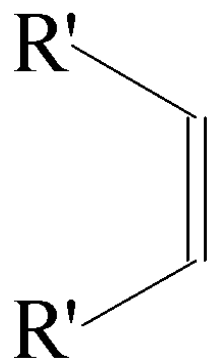
В синтезе
простагландинов



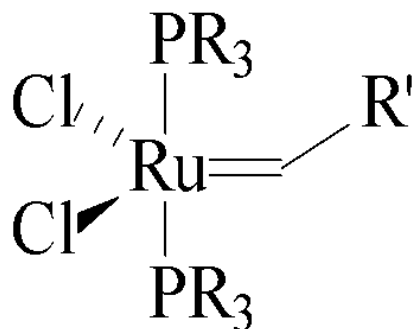
Реакции циклоолигомеризации



Метатезис олефинов



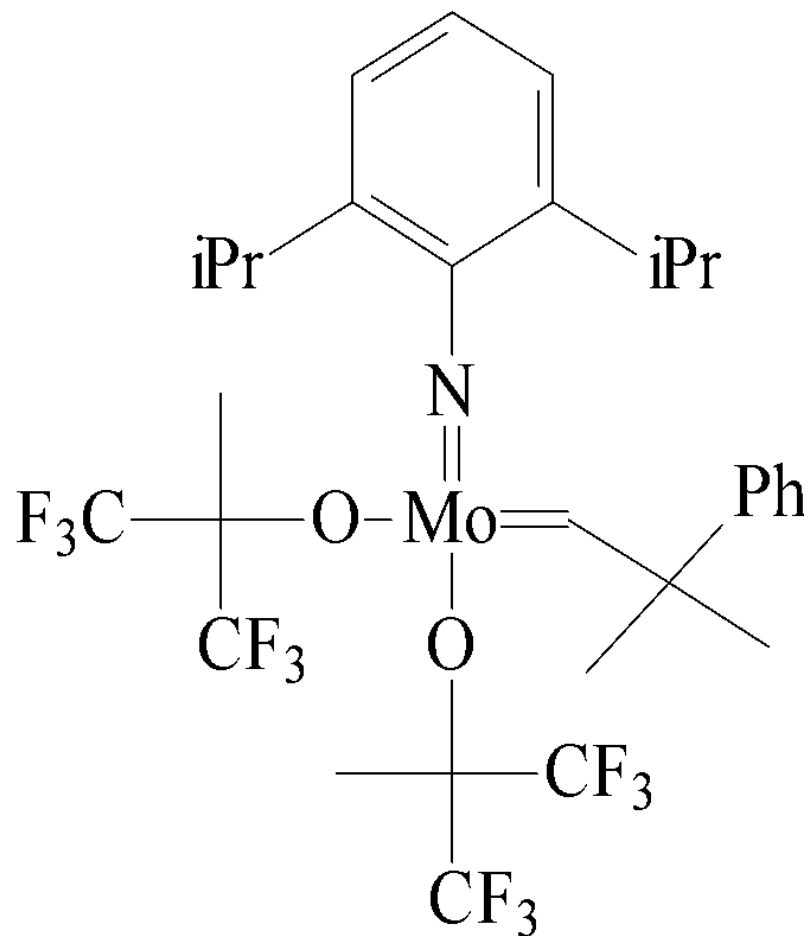
Примеры катализаторов метатезиса



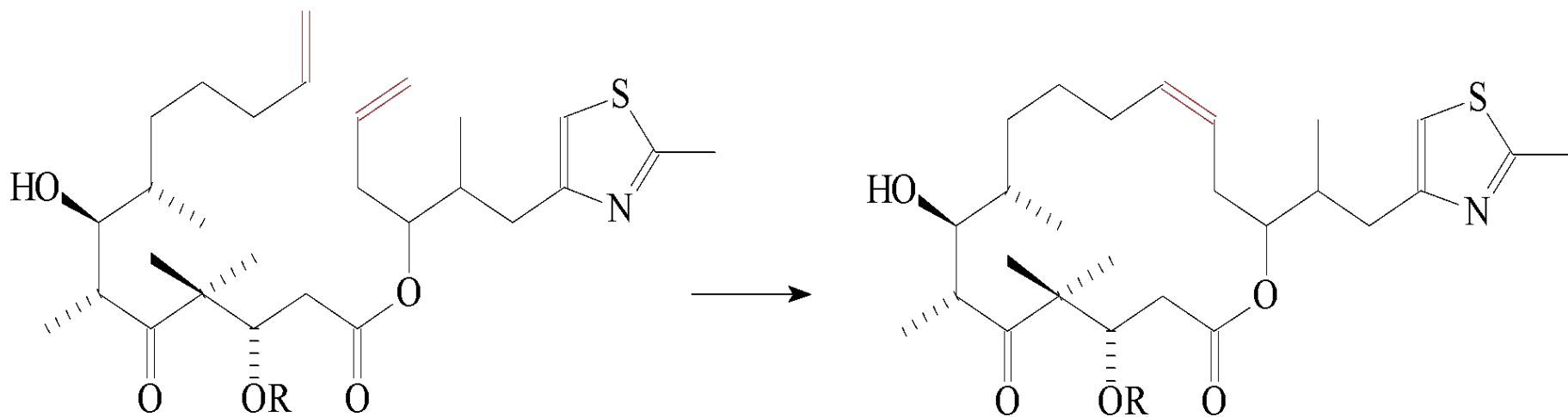
R = Cy

R' = CH=C(Ph)₂, Ph

etc.



Ключевая стадия синтеза эпотилона

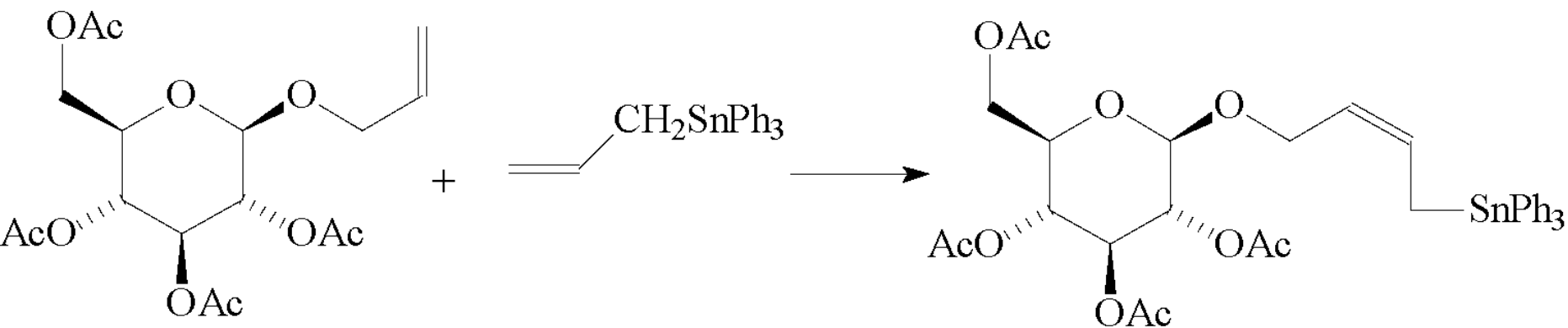


Примеры кросс-метатезиса



R = (CH₂)₃Br, 90 %

R = (CH₂)₃OBn, 85 %



Метатезис с раскрытием цикла

