

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК
Кафедра органической химии

Избранные главы из курса «Органическая химия»

К. Ю. Колтунов

**ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Учебное пособие

Новосибирск

2010

УДК 541.251+541.63+547
ББК 24.2я73
К 63

Колтунов К. Ю. Энантиоселективный синтез органических соединений: учебное пособие / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2010. 41 с. (Избр. главы из курса «Органическая химия».)

Учебное пособие является частью курса лекций «Органическая химия», читаемого студентам второго курса специализаций «Биология» и «Лечебное дело», рекомендуется также студентам специальностей «Химия» и «Экология», изучающим органическую химию. В пособии рассматриваются важнейшие для синтетической органической химии, но недостаточно освещаемые в учебниках способы получения оптически чистых или энантиомерно избыточных веществ. Основное внимание уделено современным методам асимметрического синтеза, в том числе хиральному катализу и другим подходам.

Рецензент
доц. А. М. Чибирьев

© Новосибирский государственный
университет, 2010
© Колтунов К. Ю., 2010

Оглавление

Введение	4
Энантиомерный состав и его количественная оценка	5
Способы получения энантиомерно чистых веществ	11
1. Расщепление рацематов	11
2. Энантиселективный синтез	16
2.1. Синтез на основе доступных энантиомерно чистых веществ природного происхождения	16
2.2. Синтез с помощью вспомогательного хирального реагента	17
2.3. Энантиселективная функционализация хиральным реагентом, взятым в стехиометрическом количестве	19
2.4. Синтезы в хиральных средах	20
2.5. Абсолютный асимметрический синтез	21
2.6. Асимметрический катализ	22
<i>Восстановление кетонов по Ицуно – Кори</i>	24
<i>Гидрирование кетонов в присутствии хиральных комплексов рутения</i>	25
<i>Гидрирование связи C=C в присутствии хиральных комплексов родия и рутения</i>	27
<i>Энантиселективное эпоксидирование связи C=C</i>	28
<i>Энантиселективное дигидроксилирование связи C=C по Шарплесу</i>	31
<i>Присоединение металлоорганических соединений к C=O-связи карбонильных соединений</i>	31
<i>Асимметрическое гидроцианирование альдегидов</i>	33
<i>Катализ хиральными кислотами</i>	35
<i>Катализ хиральными основаниями: асимметрический аминокатализ</i>	37
<i>Энантиселективное окисление прохиральных сульфидов в сульфоксиды</i>	39

ВВЕДЕНИЕ

Хиральные соединения являются основными «строительными блоками» живого мира. Более того, такие основополагающие для живых систем молекулы, как ДНК, РНК, а также углеводы, белки и фрагменты этих структур, представлены лишь одним из возможных энантиомеров, т. е. они гомохиральны. Например, природные белки состоят только из L-изомеров аминокислот, в то время как D-аминокислоты входят в состав клеточных стенок. Такая «гомохиральность» биологической формы материи приводит к тому, что оптические изомеры биологически активного соединения, как правило, оказывают различный физиологический или, применительно к медицине, терапевтический эффект. Известно, например, что энантиомеры могут обладать разным запахом и вкусом: R-карвон определяет запах семян тмина и укропа, а его S-форма придает запах остролистной мяте (рис. 1). Токсичность природного S-никотина во много раз больше, чем у R-изомера. Обезболивающим действием обладает лишь (-)-морфин, а синтетический (+)-морфин – не обладает. В медицинской практике считается допустимым, когда второй энантиомер тоже оказывает лечебный эффект или не оказывает никакого воздействия. При этом рацемическую смесь можно без опасений использовать в качестве лекарства. Недопустима ситуация, когда «сопутствующий» энантиомер оказывается высокотоксичным или даже вызывает летальный исход. В качестве хрестоматийного можно привести пример талидомида – широко известного седативного препарата, выпускавшегося в виде рацемической смеси. Позднее выяснилось, что только один из энантиомеров этого соединения оказывает целевое воздействие, тогда как другой приводит к серьезным побочным эффектам. Кроме того, в организме происходит рацемизация талидомида, что закрывает возможность использования энантиомерно чистого «полезного» изомера. Эти свойства послужили причиной изъятия талидомида из обращения.

Не удивительно, что в современной медицине и, как следствие, фармацевтическом производстве значение хиральных лекарств значительно возросло. Среди 500 наиболее продаваемых в мире лекарственных средств доля энантиомерно чистых соединений превышает 60 %, а объем их продаж исчисляется сотнями миллиардов долларов. Более того, эта доля непрерывно растет за счет уменьшения доли рацематов (< 20 %) и нехиральных соединений (< 20 %), причем особенно быстро – в секторе новых лекарственных препаратов.

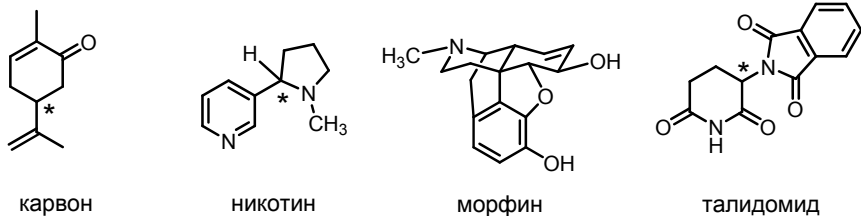


Рис. 1. Примеры хиральных соединений, энантиомеры которых проявляют различную физиологическую активность

В настоящее время часть энантимерно чистых лекарств производится с применением микробиологических методов синтеза или выделения, однако для получения многих других целевых соединений в энантимерно чистой форме такие методы либо неэффективны, либо вообще невозможны. С учетом быстро растущих потребностей рынка вполне закономерно, что большое количество исследовательских групп во всем мире прилагает значительные усилия для разработки методик полного химического синтеза энантимерно чистых соединений, а ряд достижений в этой области отмечен присуждением Нобелевских премий по химии.

Итак, получение энантимерно чистых или, в общем случае, энантимерно избыточных органических соединений – одно из магистральных направлений развития органического синтеза. Это связано с практической значимостью таких веществ, в основном как компонентов современных высокоэффективных медицинских препаратов. Кроме того, быстро растет потребность в энантимерно чистых веществах для нужд сельского хозяйства и защиты лесов – получения новых высокоактивных инсектицидов, гербицидов, фунгицидов и других веществ избирательного действия для борьбы с вредными организмами.

ЭНАНТИОМЕРНЫЙ СОСТАВ И ЕГО КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА

Энантиомерный состав хиральных соединений описывают мольной долей X_R (или X_S) преобладающего энантиомера, выраженной в %. Более распространенным термином, используемым для тех же це-

лей, является энантиомерный избыток (enantiomeric excess, ee), также выражаемый в %:

$$ee = 100 \cdot |X_R - X_S| / (X_R + X_S).$$

Например, для смеси R- и S-изомеров в соотношении 80:20 (т. е. $X_R = 80\%$) энантиомерный избыток (ee) составляет лишь 60 %.

Следует отметить, что величина энантиомерного избытка в силу «исторических» причин определена таким образом, чтобы соответствовать широко употреблявшемуся ранее выражению оптической чистоты (optical purity, op):

$$op = ([\alpha] / [\alpha]_{\max}) \cdot 100 \%,$$

где величина $[\alpha]_{\max}$ соответствует значению максимального (абсолютного) удельного угла вращения плоскости поляризации света для энантиомерно чистого образца. Однако вопреки устаревшему представлению о том, что значения ee и op численно равны, многочисленные экспериментальные данные показывают, что в общем случае $ee \neq op$, поэтому употребление этих терминов в качестве синонимов некорректно.

Методы количественного определения энантиомерного состава довольно разнообразны. При выборе аналитического метода руководствуются его доступностью, простотой и необходимой точностью определения. При этом следует учитывать возможное изменение энантиомерного состава при подготовке пробы и выполнении анализа. Кроме измерения угла вращения плоскости поляризации света, наиболее часто применяют хроматографические методы (ГХ, ВЭЖХ) с использованием «хиральных» колонок, т. е. хроматографических колонок с энантиоселективной стационарной фазой, или различные методы, основанные на ЯМР-спектроскопии.

Например, с помощью ЯМР на различных ядрах (чаще на ^1H , ^{19}F и ^{31}P) или применяя хроматографические методы с использованием «обычных» колонок, можно определить соотношение энантиомеров в смеси, если предварительно превратить её в смесь диастереомеров реакцией с оптически чистым реагентом. Такие реагенты называют *хиральными дериватизирующими* (дающими производные) *агентами* (ХДА). Напомним, что спектры ЯМР энантиомеров идентичны, тогда как спектры полученных из них диастереомеров отличаются. При использовании ЯМР-спектрометров с достаточно высокой рабочей частотой (200–500 МГц для ядер ^1H) и подборе подходящего растворите-

ля, иногда с добавлением реагентов сдвига (см. ниже), положение некоторых «характеристичных» сигналов в спектрах диастереомеров может различаться в достаточной мере для корректного измерения их интегральной интенсивности. При этом значительное преимущество представляет использование метода ЯМР на ядрах ^{19}F и ^{31}P по сравнению с ЯМР ^1H , поскольку диапазон спектров (различие в химических сдвигах сигналов) для этих ядер значительно шире, чем для протонов. Точность определения количественного состава методом ЯМР обычно не превышает 95 %, но иногда доходит до 98 % и даже выше – в зависимости от свойств конкретного вещества, его чистоты и концентрации в ампуле, а также выбранного растворителя, рабочей частоты ЯМР-спектрометра, разрешения сигналов в спектре, соотношения интенсивности шум/сигнал, наличия обменных процессов, характеристик спин-спиновой взаимодействия и некоторых других параметров.

Для определения энантиомерного состава хиральных аминокислот, аминов, спиртов и других соединений, содержащих основные или нуклеофильные группы, соответствующие диастереомеры получают действием оптически чистых кислот или их ангидридов. Например, часто используют хлорангидрид кислоты Мошера (R-(+)- α -метокси- α -трифторметилфенилуксусная кислота, рис. 2).

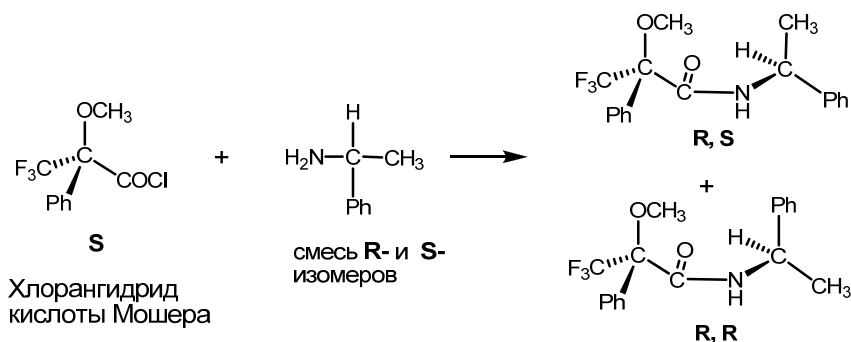


Рис. 2. Превращение нерацемической смеси R- и S- α -метилбензиламинов в смесь диастереомерных амидов для последующего хроматографического или ЯМР-определения энантиомерного состава*

*Примечательно, что согласно правилам старшинства заместителей, в отличие от первоначальной S-конфигурации хлорангидрида, в амидах ацильная группа «приобретает» R-конфигурацию.

В приведенном на рис. 2 примере о соотношении R- и S-изомеров в исходном α -метилбензилаmine судят по интегральным интенсивностям сигнала группы CF_3 в спектре ЯМР ^{19}F для R,R- и R,S-диастереомеров соответственно. В данном случае очевидным преимуществом использования реагента Мошера по сравнению с использованием других кислот, не содержащих атомов фтора, например, структурно близкой O-метилминдальной кислоты (рис. 3), является возможность применения метода ЯМР ^{19}F (см. выше).

Как и следовало ожидать, для получения соответствующих диастереомеров из органических веществ кислотного характера применяют доступные хиральные амины, спирты, тиолы и другие основные или нуклеофильные соединения. В качестве примера на рис. 3 показаны лишь некоторые из коммерчески доступных ХДА различной природы. Отметим, что в современных каталогах химических реактивов количество предлагаемых ХДА разных типов, выбор которых определяется решаемой задачей (синтез, разделение рацемата, определение энантиомерного состава тем или иным методом и др.), исчисляется сотнями.

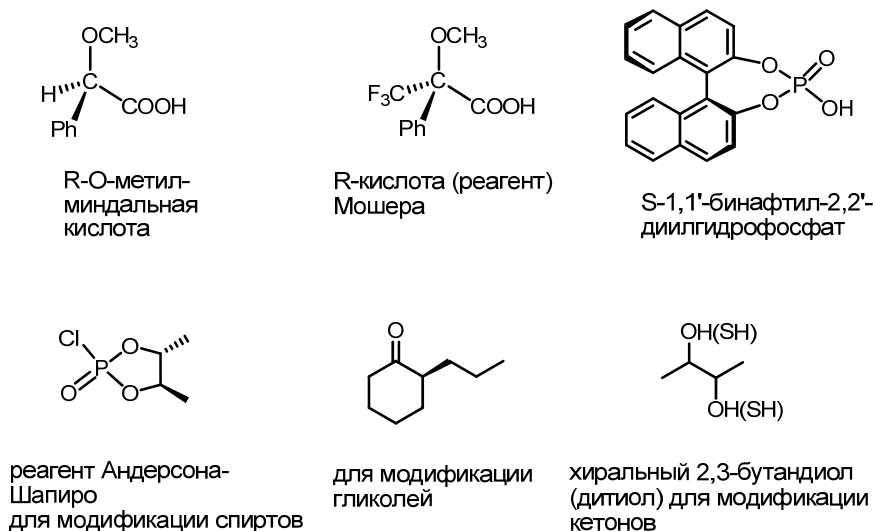


Рис. 3. Хиральные дериватизирующие агенты для анализа диастереомеров методом ЯМР

Особенно привлекательно применение ЯМР-спектроскопии для количественного анализа состава исходной (интактной) смеси энан-

тиомеров без их предварительного превращения в диастереомерные производные. Для реализации такого упрощенного подхода оказалось вполне достаточно использовать хиральный растворитель или, что удобнее и дешевле, – хиральный сольватирующий агент (рис. 4). Еще большее распространение получило использование хирального реагента сдвига (shift reagent). Последний обычно представляет собой лантаноидный (Eu, Gd, Pr и др. элементы) хиральный комплекс. Поскольку такие комплексы являются слабыми кислотами Льюиса, они способны координироваться со многими органическими основаниями Льюиса – аминами, амидами, сложными эфирами, кетонами и сульфоксидами. После добавления реагента сдвига устанавливается быстрое динамическое равновесие между координированным и некоординированным субстратом. Вследствие этого спектр ЯМР состоит из двух наборов сигналов, наблюдаемые химические сдвиги которых представляют собой средневзвешенные сдвиги свободных и связанных в соответствующие диастереомерные аддукты энантиомеров.

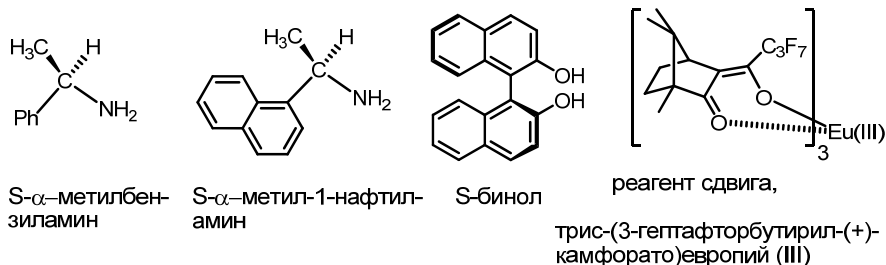


Рис. 4. Примеры хиральных сольватирующих агентов и реагента сдвига

Примечательно, что молярное соотношение реагент сдвига/субстрат может быть даже меньше единицы, но для лучшего результата обычно берется до 2-х молярных эквивалентов реагента. При применении хиральных сольватирующих агентов и реагентов сдвига для пары энантиомеров в спектрах ЯМР ^1H обычно достигается различие химических сдвигов у отдельных атомов водорода до 0,1–0,5 м.д. (для лантаноидных комплексов иногда даже до 4 м.д.). Следует отметить существенное отличие реагентов сдвига от сольватирующих агентов, которое заключается в том, что последние не образуют с хиральным соединением координационных соединений, а лишь участвуют в его сольватации. По этой причине для получения эффекта разделения сигналов двух энантиомеров следует использовать значительный избыток сольватирующего реагента по отношению к определяемому образцу. В качестве примера на рис. 5 показаны фрагменты

спектров ЯМР ^1H рацемической и нерацемической смеси амида **1** с различным соотношением R- и S-изомеров в присутствии хирального сольватирующего агента **2**. Согласно приведенному примеру, применение спектроскопии ЯМР ^1H позволяет детектировать даже присутствие 2 % примеси ($ee = 96\%$) R- или S-энантиомера. Для достижения такого результата оказалось необходимо использовать более чем 35-кратный молярный избыток сольватирующего реагента.

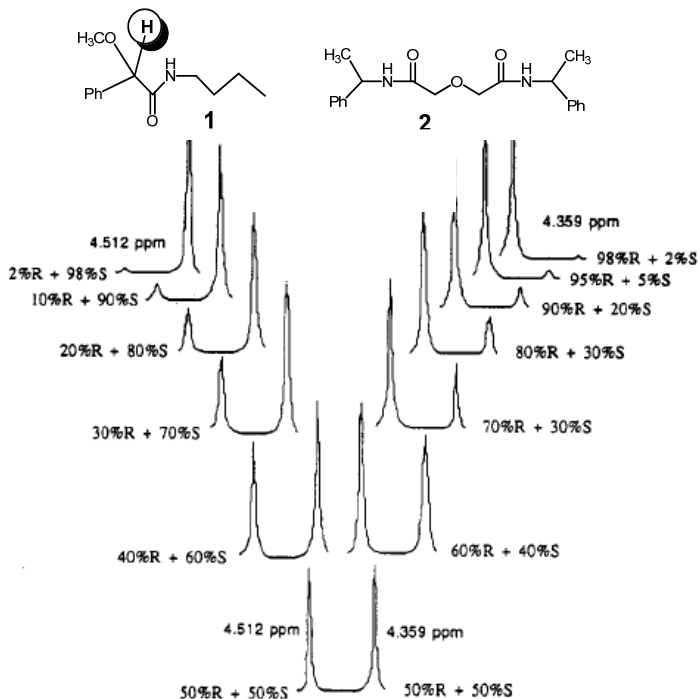


Рис. 5. Определение энантиомерной чистоты амида **1** (5 мг) в 0,8 мл 1 М раствора S,S-**2** в CDCl_3 . Показаны сигналы бензильного протона соединения **1** в спектрах ЯМР ^1H (300 МГц) образцов с различным соотношением R- и S-изомеров

Следует отметить, однако, что существует ряд ограничений по использованию хиральных реагентов сдвига и особенно сольватирующих агентов, которые надо принимать во внимание при выборе данного способа анализа. Тем не менее, простота и эффективность метода во многом оправдывают его применение, особенно в тех случаях, когда не требуется слишком строгая количественная оценка энантиомерного состава.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТЫХ ВЕЩЕСТВ

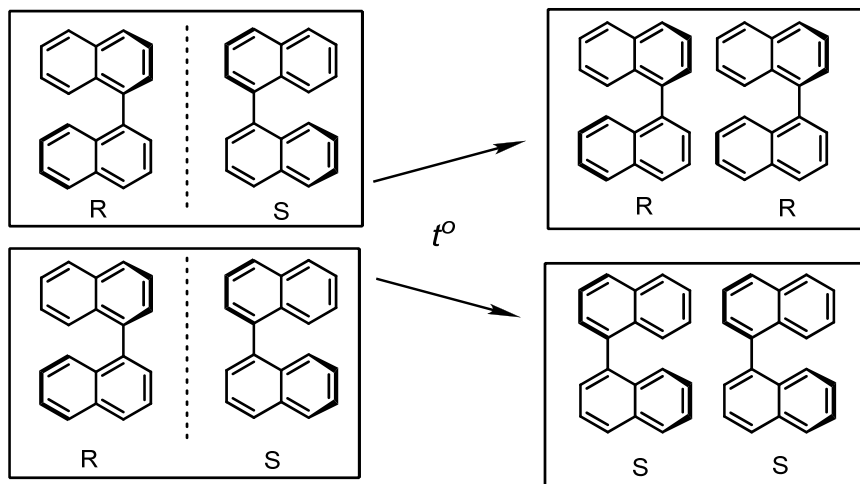
Энантиомерно чистые (однородные) вещества, или энантиомерно обогащенные, получают либо расщеплением рацематов (смесь энантиомеров в соотношении 1:1), либо в результате энантиселективного (асимметрического) синтеза, в ходе которого энантиомеры образуются в неравных количествах. В последнем случае иногда бывает достаточно создать лишь небольшой избыток одного из энантиомеров для его успешного выделения в чистом виде. Действительно, существуют специально разработанные методики, например, избирательная кристаллизация (серия кристаллизаций с использованием одного из энантиомеров в качестве затравки), которые позволяют разделять нерацемические смеси с низким энантиомерным избытком. Тем не менее, очевидно, что гораздо эффективнее проводить асимметрический синтез с максимально возможной энантиселективностью. В настоящее время для многих практических приложений вполне достаточным («конкурентоспособным») считается энантиомерный избыток продукта 95,0–98,5 %, что позволяет без предварительного обогащения использовать его в дальнейших превращениях или подвергать не слишком затратной «окончательной» очистке для получения индивидуального энантиомера. Следует отметить, что для многих лекарственных препаратов энантиомерная чистота должна быть не ниже 99,5 % *ee*, а для отдельных лекарств и хиральных катализаторов – практически 100 %.

В целом, эффективная стратегия полного химического синтеза энантиомерно чистого соединения строится на оптимальном сочетании методов разделения (выделения) энантиомеров с методами энантиселективного синтеза. Иногда эти методы совмещаются в одном процессе, как это происходит в случае кинетического расщепления рацематов (см. ниже) или в случае расщепления рацематов кристаллизацией при внесении энантиомерно чистой затравки, если в маточном растворе идет быстрая рацемизация, что приводит к обогащению разделяемой смеси одним из энантиомеров.

1. Расщепление рацематов

Разделение или расщепление рацематов — самый старый, известный с середины XIX века подход к получению индивидуальных энантиомерных веществ.

В некоторых случаях возможно самопроизвольное расщепление рацематов. Классический пример – ручная сортировка Луи Пастером энантиомерно чистых кристаллов соли винной кислоты, сформировавшихся без внешнего хирального воздействия. Возможность подобного разделения строго обусловлена природой вещества и условиями кристаллизации (температура, растворитель), так как необходимо, чтобы рацемат при кристаллизации был конгломератом, т. е. его кристаллы должны состоять из гомохиральных молекул. Например, 1,1'-бинафтил, молекулы которого аксиально хиральны вследствие заторможенности вращения вокруг C1-C1'-связи, обычно кристаллизуется в виде рацемического соединения с температурой плавления 154 °С, но при нагревании превращается в термодинамически более стабильный конгломерат с температурой плавления 159 °С, перекристаллизация которого может привести к разделению вещества на энантиомеры (рис. 6).



кристаллы рацемического 1,1'-бинафтила - состоят из равного количества R- и S-изомеров

конгломерат: смесь энантиомерно однородных кристаллов

Рис. 6. Фазовый переход рацемического 1,1'-бинафтила в конгломерат

По некоторым оценкам, конгломератами являются от 5 до 10 % всех твердых хиральных органических соединений. Даже если какая-либо рацемическая смесь энантиомеров не кристаллизуется в виде конгломерата, её можно обратимо превратить в производное, которое будет кристаллизоваться в форме конгломерата, как это происходит в

случае ряда α -аминокислот. Так, лейцин, аланин и триптофан обычно кристаллизуются в рацемической форме, но их фенилсульфонилы общей формулы $\text{PhSO}_2\text{NHCHRCOOH}$ выпадают из растворов в виде конгломерата. Как уже отмечалось выше, разделение конгломерата перекристаллизацией может сопровождаться увеличением доли одного из энантиомеров (при быстрой рацемизации в маточном растворе и внесении энантиомерно чистой затравки для «вывода» из раствора одного из энантиомеров). Иногда к аналогичному результату приводит разделение конгломерата или энантиомерно обогащенной смеси методом сублимации либо хроматографического разделения. Однако подобные случаи не носят общего характера.

Общий метод расщепления смеси энантиомеров основывается на её превращении в смесь диастереомеров с последующим разделением последних рутинными способами, такими как кристаллизация, ректификация, препаративная хроматография и др. Разделенные диастереомеры превращают обратно в предшествующие энантиомеры, но уже в энантиомерно обогащенном или чистом виде. Этот метод часто используется для расщепления аминов с помощью энантиомерно чистых карбоновых кислот природного происхождения или, наоборот, для расщепления кислот при помощи хиральных оснований, чаще всего – аминов и азотистых гетероциклов. Следует отметить, что наряду с природными хиральными соединениями (винная и молочная кислоты, хинин, бруцин, углеводы, аминокислоты и др.) быстро растет круг коммерчески доступных синтетических расщепляющих реагентов. Особое распространение получили энантиомерно чистые кислоты, ангидриды кислот, в том числе производные фосфорной кислоты, сульфохлориды, а также основания, сильные нуклеофилы, изоцианаты и другие высокореакционноспособные соединения различных типов, которые легко дают соответствующие диастереомерные производные – соли, амиды, сложные эфиры и т. п. (рис. 7, см. также ХДА на рис. 3).

Кроме высокой реакционной способности и несложного способа последующего разделения диастереомеров, желательными характеристиками «хорошего» расщепляющего реагента являются его доступность (низкая цена или легкость получения), устойчивость при хранении, возможность регенерации, низкая молекулярная масса, высокая энантиомерная чистота и низкая токсичность. Есть и специфические требования. Например, R- или S-форма амфетамина ($\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$) удовлетворяет практически всем указанным выше условиям, но, поскольку это соединение является физиологически активным веществом, работа с ним законодательно ограничена.

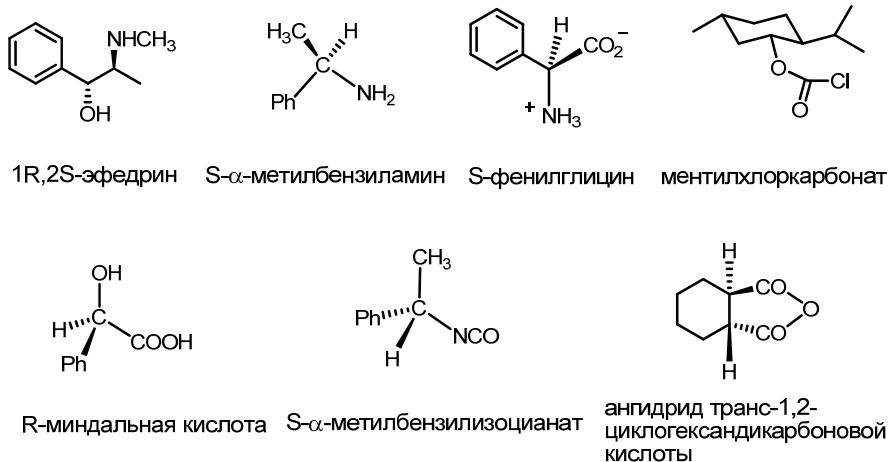


Рис. 7. Примеры хиральных расщепляющих реагентов для карбоновых кислот, лактонов, азотистых оснований, спиртов и тиолов

Довольно часто для выделения энантиомера(ов) используют так называемое *кинетическое расщепление* рацемата, которое основано на различной реакционной способности энантиомеров при оказании хирального воздействия (хиральные катализатор, реагент, растворитель и др.). Допустим, что R- и S-изомеры соединения **A** реагируют с образованием продукта **B** с различной скоростью ($k_R > k_S$, где k – константы скорости). В оптимальном случае, когда $k_R \gg k_S$, происходит полное превращение R-**A** в **B**, при этом S-**A** остается в неизменном виде (рис. 8). Если это возможно, R-энантиомер соединения **A** также может быть выделен в индивидуальном виде из продукта **B** с помощью подходящей «обратной» реакции. В противном случае этот изомер теряется, что является недостатком данного способа разделения энантиомеров.

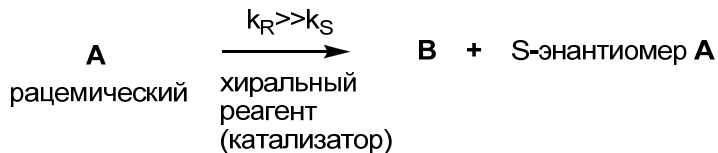


Рис. 8. Кинетическое расщепление рацемата **A** в результате хирального воздействия

Кинетическое расщепление рацематов осуществляется наиболее эффективно при применении хиральных катализаторов, в том числе природного происхождения – ферментов различной степени очистки или даже живых микроорганизмов (дрожжи и др.), а также сухих препаратов их клеток. Примером успешно реализованного кинетического расщепления может служить разделение рацемической смеси бинола (1,1'-бинафтил-2,2'-диол), энантиомеры которого являются высоко востребованными универсальными хиральными реагентами, на базе которых созданы многие другие хиральные реагенты и катализаторы [Chemical Reviews, 2005, p. 857–897]. Расщеплению подвергали рацемический сложный диэфир бинола и пентановой кислоты (рис. 9). В качестве расщепляющего воздействия использовали недорогой природный фермент PAP (ovine pancreatic acetone powder – ацетоновая вытяжка тканей бычьей поджелудочной железы) – эстеразу, которая избирательно катализирует гидролиз R-изомера диэфира. Выделенный непрореагировавший S-изомер переводили в энантиомерно чистый S-бинол реакцией переэтерификации с метиловым спиртом. При 200-граммовой загрузке диэфира выходы энантиомерно чистых R- и S-бинолов ($ee = 99\%$) составили более 60 % (см. рис. 9).

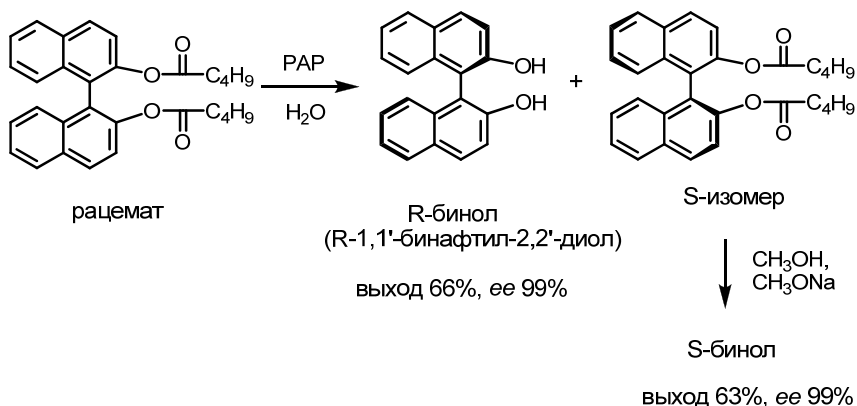


Рис. 9. Получение энантиомеров бинола кинетическим расщеплением рацемического дипентаноата бинола

Несмотря на обычно высокую эффективность и широкое практическое использование методов расщепления рацематов, следует отметить один серьезный недостаток, присущий такому способу получения энантиомерно чистых соединений, – его неэкономичность, особенно если расщепление приходится выполнять на последних стадиях син-

теза. Действительно, для получения рацемической смеси, состоящей из целевого и «лишнего» энантиомера, на всех этапах синтеза нужно затратить в два раза больше реагентов, чем требуется для получения одного энантиомера. Поэтому такой прием целесообразно выполнять на возможно более раннем этапе синтеза. Иногда, правда, оставшийся энантиомер может быть подвергнут рацемизации и последующему расщеплению рацемата, и так несколько раз, но и это приводит к лишним затратам времени и реагентов.

2. Энантиоселективный синтез

2.1. Синтез на основе доступных энантиомерно чистых веществ природного происхождения

Наиболее простым подходом к синтезу энантиомерно чистых соединений является использование доступного энантиомерно чистого предшественника, как правило, природного происхождения. По формальным соображениям данный способ не всегда относят к собственно энантиоселективному синтезу, поскольку в этом случае не создается новый асимметрический центр. Действительно, имеющиеся асимметрические центры не затрагиваются или только модифицируются (либо проводится замещение одно заместителя на другой, либо происходит полное обращение конфигурации асимметрического центра). Обычно в качестве стартовых соединений бывают задействованы природные L- α -аминокислоты, углеводы и родственные соединения (D-сахара, L-аскорбиновая кислота, R,R- или S,S-винные кислоты), а также доступные терпены и другие вещества (рис. 10).

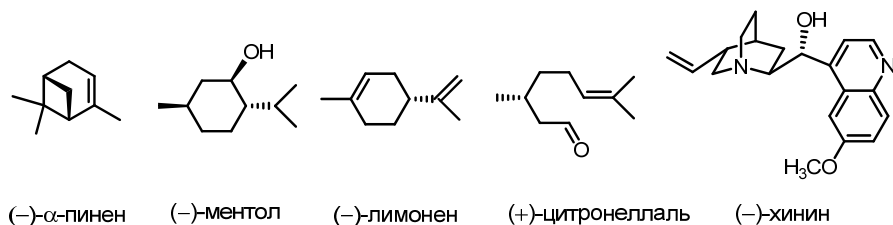


Рис. 10. Некоторые представители природных соединений, широко используемых в органическом синтезе в качестве доступных энантиомерно чистых веществ

Для примера ниже приведена неполная схема синтеза токсина ACRL I гриба *Alternaria citri*, наносящего значительный ущерб лимонным плантациям (рис. 11). В качестве исходного соединения ис-

пользовалась D-глюкоза – одно из самых доступных и дешевых энантимерно чистых веществ. Примечательно, что пять из шести асимметрических центров (отмечены звездочкой) происходят из полупродукта **3**, т. е. косвенно из D-глюкозы. Понятно, что синтез конечного продукта с шестью асимметрическими центрами альтернативным способом, с отдельным созданием каждого асимметрического центра, намного усложнил бы и без того многостадийный синтез. Это соображение оправдывает выбранную стратегию синтеза в данном случае.

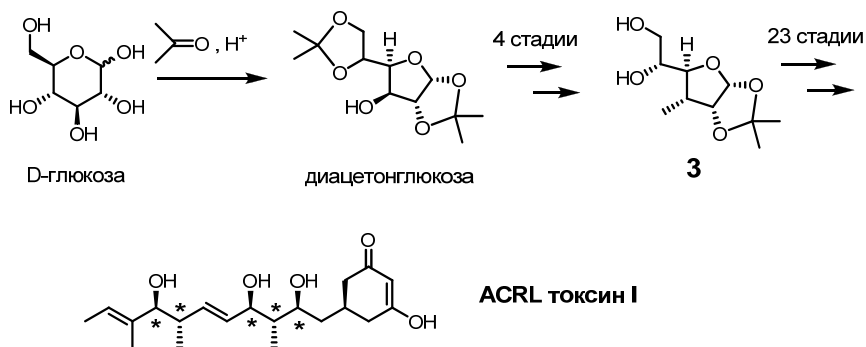


Рис. 11. Синтез токсина **ACRL I** исходя из D-глюкозы

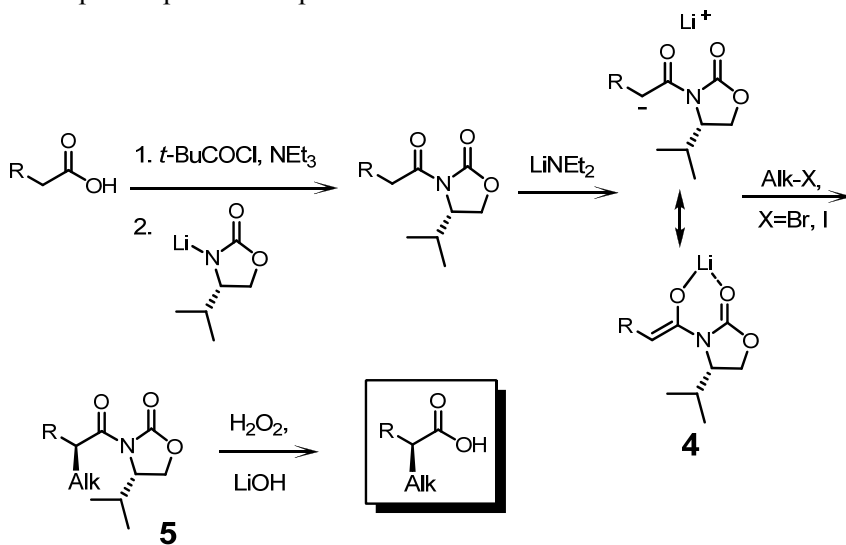
Следует отметить, что очевидным недостатком синтезов такого рода является их «негибкость» – для получения целевого соединения даже не очень сложной структуры необходима реализация многих вспомогательных стадий, что проявляется тем сильнее, чем меньше структурное сходство продукта и стартового соединения. Кроме того, невозможно разветвление синтеза – получение близких энантимерных или диастереомерных продуктов, которые также могут представлять интерес в качестве целевых соединений.

2.2. Синтез с помощью вспомогательного хирального реагента

Более гибкий подход к синтезу энантимерно чистых веществ основан на использовании хиральных вспомогательных реагентов. Роль вспомогательного вещества заключается в содействии созданию нового асимметрического центра в молекуле субстрата, после чего фрагмент молекулы, содержащий остаток вспомогательного вещества или то, что от него осталось, удаляется. К сожалению, в некоторых случаях вспомогательный реагент невозможно регенерировать. Поскольку

при этом расходуется как минимум эквимолярное количество реагента, то немаловажной характеристикой является его доступность.

Например, широкое распространение получили такие вспомогательные реагенты, как оксазолидиноны Эванса, получаемые из природных аминокислот, в частности, из L-валина (рис. 12). Методика Эванса состоит из трех стадий – внедрения хирального фрагмента, проведения диастереоселективной реакции и отщепления оксазолидинона. При рассмотрении схемы синтеза энантиомерно избыточных α -алкилкарбоновых кислот следует обратить внимание на ключевую роль объемной изопропильной группы, пространственная ориентация которой в стерически жестко-упорядоченном интермедиате **4** однозначно определяет стереохимический результат алкилирования – алкильная и изопропильная группы в промежуточном соединении **5** «смотрят» в разные стороны.



Получение вспомогательного реагента:

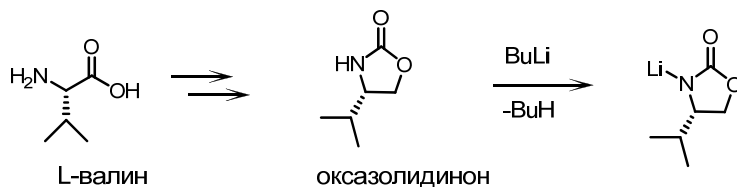


Рис. 12. Энантиоселективное α -алкилирование карбоновых кислот

Очевидным недостатком использования вспомогательного хирального реагента является необходимость включения в синтез не менее трех дополнительных стадий, связанных с синтезом такого реагента, его введением в субстрат и удалением. Поэтому более привлекательными могут оказаться подходы, в которых создание асимметрических центров происходит в одну стадию при взаимодействии субстрата с универсальным функционализирующим реагентом, например, таким, который может энантиоселективно восстанавливать карбонильную группу до спиртовой или превращать алкены в хиральные спирты, как это показано ниже.

2.3. Энантиоселективная функционализация хиральным реагентом, взятым в стехиометрическом количестве

Реакции асимметрического восстановления и окисления относятся к числу важнейших модификаций. Особенно важной синтетической трансформацией является парциальное восстановление кетогруппы до вторичной спиртовой, поскольку последняя представляет собой один из наиболее часто встречающихся элементов природных соединений (углеводы, их аналоги и др. молекулы). К числу удачных попыток такого восстановления принадлежит реакция гидрирования ацетофенонов хиральным производным алюмогидрида лития – (S)-BINAL-H, взятым в эквимолярном (стехиометрическом) количестве (рис. 13).

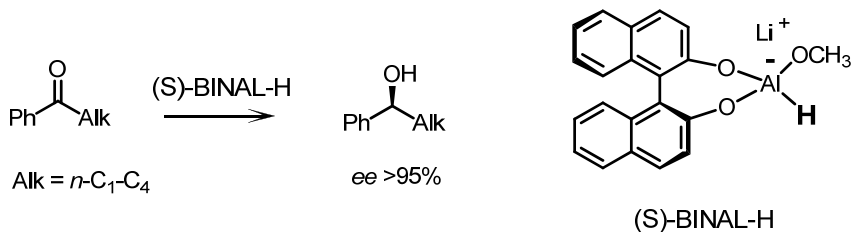


Рис. 13. Энантиоселективное восстановление алкилфенилкетонов до энантиомерно избыточных α -алкилбензиловых спиртов

Известно много других «стехиометрических» реагентов, энантиоселективно восстанавливающих несимметричные кетоны, например альпин-боран (получают гидроборированием доступного α -пинена), который восстанавливает карбонильную группу через шестичленное переходное состояние (рис. 14).

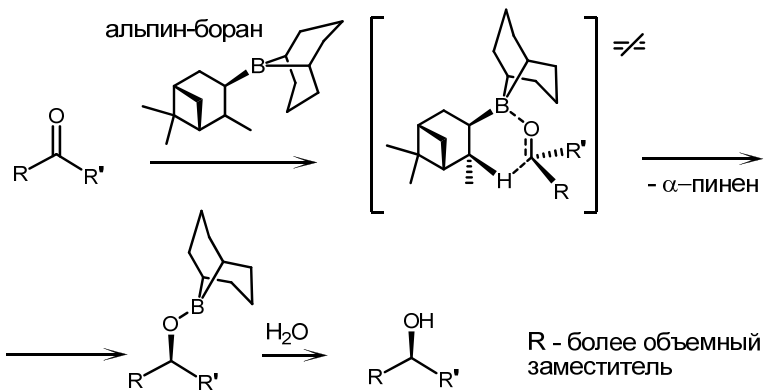


Рис. 14. Энантиоселективное восстановление кетонов альпин-бораном

Возможно другое использование хиральных боранов для асимметрического синтеза спиртов. Сначала энантимерно чистый боран присоединяется к двойной углерод-углеродной связи. Затем в результате окисления образующегося борорганического соединения получают энантимерно избыточный или, как показано на рис. 15, энантимерно чистый спирт.

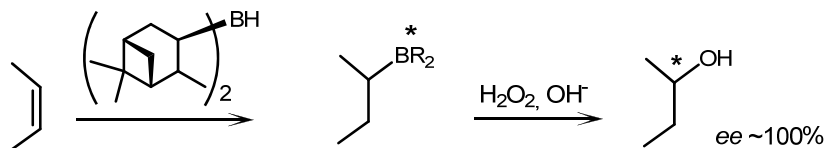


Рис. 15. Последовательность реакций гидроборирования цис-2-бутена энантимерно чистым ди- α -пинанил-бораном и окисления хирального борорганического производного до энантимерно чистого 2-бутанола

2.4. Синтезы в хиральных средах

Одним из возможных подходов к синтезу энантимерно избыточных веществ является использование хиральных (оптически активных) сред. Например, взаимодействие магнийорганических реагентов с несимметричными кетонами в присутствии диметилового эфира R,R-винной кислоты, взятого в качестве соразтворителя, приводит к получению энантимерно избыточных ($ee = 2,5\%$) третичных спир-

тов. В более показательном примере, при использовании β -пинена, взятого в качестве энантимерно чистого растворителя, окислительная циклизация 2-аллилфенолов протекает с образованием продуктов циклизации с несколько более высокими значениями энантимерного избытка (рис. 16).

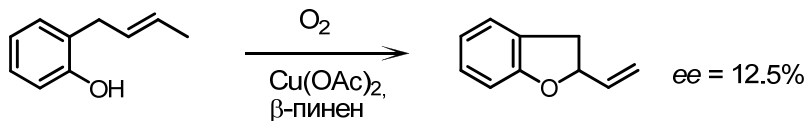


Рис. 16. Получение энантимерно избыточного 1-винил-1,2-дигидробензофурана циклизацией *o*-(2-бутенил)-фенола в хиральном растворителе

В некоторых случаях применение энантимерно чистых растворителей приводит к еще более успешным результатам, например, в случае их использования в кинетическом расщеплении рацематов (см. выше), поскольку взаимодействие (сольватация) хирального субстрата и хирального растворителя может приводить к возникновению довольно прочного сольвата с одной из двух энантимерных форм. Однако в целом применение хиральных сред для энантиоселективного синтеза явно уступает по эффективности другим способам получения энантимерно избыточных веществ.

2.5. Абсолютный асимметрический синтез

Абсолютным асимметрическим называют такой синтез, который осуществляют в отсутствие химического хирального воздействия – асимметрического реагента или катализатора. В нем используется физическое асимметрическое воздействие, например, плоско- (линейно-) или циркулярно-поляризованный свет. В связи с незначительной эффективностью абсолютный асимметрический синтез представляет в большей степени интерес теоретический, чем практический. Он привлекает особое внимание как возможная причина возникновения оптически активных молекул на Земле (во Вселенной) в первоначальных абиогенных условиях. Согласно одной из гипотез причиной возникновения первых энантимерно избыточных соединений (начало асимметрической индукции в природе) был циркулярно-поляризованный свет, так как подобная поляризация возникает при отражении естественного света от водной поверхности. Кроме того, рассеянный свет атмосферы приобретает частичную линейную поляризацию.

О невысокой эффективности асимметрической индукции при воз-

действии циркулярно-поляризованного света даже в случае фотохимических реакций, в иницировании которых роль света имеет первостепенное значение, можно судить по некоторым примерам, приведенным на рис. 17.

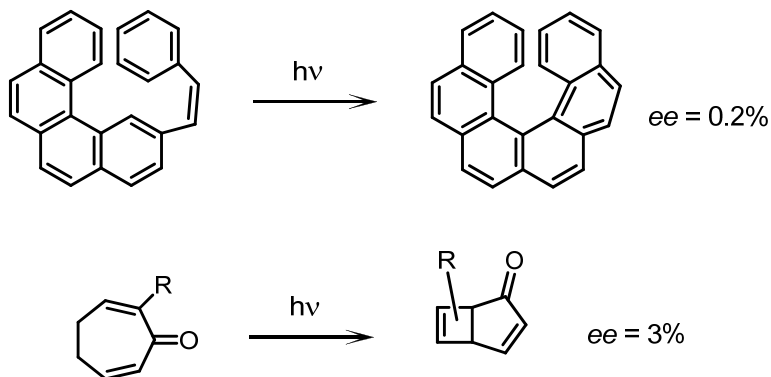


Рис. 17. Получение энантиомерно избыточных продуктов в фотохимических реакциях, индуцированных циркулярно-поляризованным светом

К абсолютным асимметрическим причисляют также некоторые малоэффективные с точки зрения создания значительного энантиомерного избытка синтеза, в которых хиральное воздействие оказывают природные минералы с энантиоморфной кристаллической решеткой, либо реакции, в которых один из реагентов находится в энантиоморфном кристаллическом состоянии.

2.6. Асимметрический катализ

Наиболее выигрышный подход к получению энантиомерно избыточных соединений реализуется в случае, когда энантиоселективный синтез протекает при участии индуктора оптической активности, взятого в каталитическом количестве. Такое направление, активно развивающееся с 1970-х годов, получило название асимметрического катализа.

По типу задействованного катализатора асимметрический катализ подразделяют на три основных направления: 1) биокатализ (катализ ферментами); 2) металлокатализ – катализ металлами, оксидами или ионами металлов, координированных с хиральными лигандами; 3) органокатализ, когда роль асимметрического катализатора выполняет энантиомерно чистое органическое вещество, взятое в каталити-

ческом количестве. Последнее направление, как это ни странно, выделилось и получило самостоятельное развитие гораздо позже других – в начале 2000-х годов и быстро заняло свою нишу в асимметрическом синтезе.

К настоящему времени разработано множество методов создания новой С-С-связи с участием хиральных катализаторов, среди которых следует отметить такие важные реакции, как присоединение металлоорганических и других нуклеофильных реагентов к карбонильной группе, различные реакции конденсации, включая присоединение по Михаэлю, [4+2]-циклоприсоединение (реакция Дильса-Альдера), реакции Фриделя-Крафтса и другие превращения, выполненные с высокой энантиоселективностью. Известны примеры энантиоселективного кислотного и основного катализа, что имеет важное значение для очень широкого круга реакций. Как уже отмечалось в п. 2.3, к числу важнейших синтетических трансформаций относятся реакции асимметрического восстановления и окисления. Реализация этих реакций в каталитическом варианте отличается особой эффективностью и уже вошла в арсенал химиков-синтетиков в качестве хорошо разработанных общих методов. Более того, эти реакции лежат в основе важнейших промышленных процессов. В 2001 г. за успехи в разработке энантиоселективных реакций восстановления и окисления Р. Нойори, В. Ноулсу и Б. Шарплесу была присуждена Нобелевская премия по химии.

Рассмотрим некоторые показательные примеры каталитических реакций. В подавляющем большинстве случаев речь идет о гомогенном энантиоселективном катализе, когда реакции протекают в растворе и катализатор полностью растворен в реакционной смеси. Известны также примеры использования гетерогенных хиральных катализаторов, которые представляют собой активный хиральный компонент, например, фермент или металлокомплекс, закрепленный на твердом носителе (SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_2 , алюмосиликаты, углерод, полимеры и др.) с большой удельной поверхностью. Следует отметить, что скорость гетерогенно катализируемых реакций обычно существенно уступает скорости гомогенно-катализируемых. Однако значительным преимуществом использования твердого катализатора является его сравнительно легкое выделение и регенерация. Тем не менее, по широте охвата различных синтетических трансформаций и относительной эффективности гомогенный энантиоселективный катализ все еще остается вне конкуренции.

Восстановление кетонов по Ицуно – Кори

Удобный каталитический метод энантиоселективного восстановления кетонов до вторичных спиртов основан на использовании катализатора Кори (нобелевский лауреат по химии 1990 г.) – Бакши и Шибата, получивший аббревиатуру CBS (Corey-Bakshi-Shibata, рис. 18). В качестве восстановителя используется комплекс BH_3 с тетрагидрофураном (ТГФ) или менее активные производные BH_3 при необходимости подавления побочных реакций восстановления других функциональных групп, таких как двойная или тройная углерод-углеродная связь. При использовании CBS достигаются высокие энантиомерные избытки продуктов, как правило, превышающие 90 % *ee*. Достоинство метода заключается также в том, что могут быть восстановлены самые разнообразные кетоны, что нашло отражение в различных синтетических приложениях (см. рис. 18).

Механизм реакции заключается в стереоконтролируемом переносе гидрид-иона от атома бора к атому углерода восстанавливаемой карбонильной группы (рис. 19).

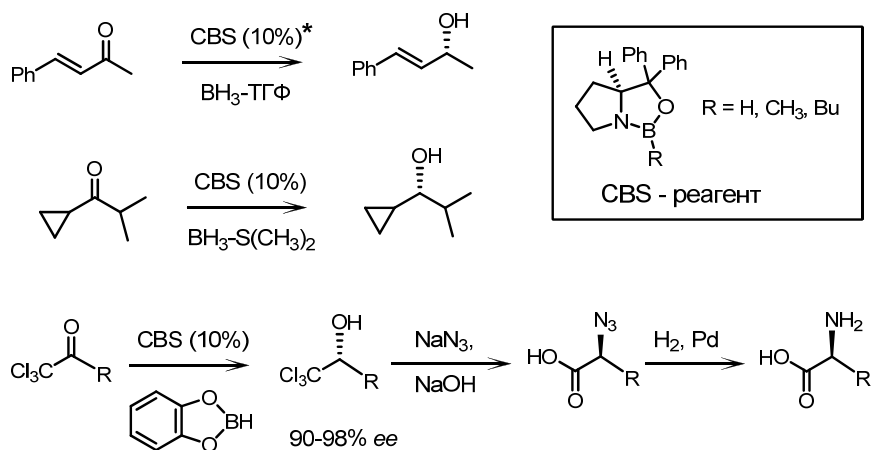


Рис. 18. Примеры асимметрического восстановления кетонов с использованием реагента (катализатора) CBS

* Здесь и далее в схемах реакций указан молярный % катализатора.

Механизм реакции
(ключевая стадия):

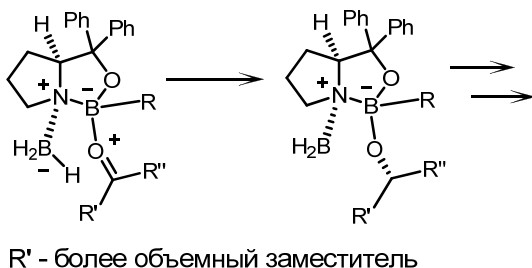


Рис. 19. Предполагаемый механизм асимметрического гидрирования кетонов при использовании CBS-реагента

Гидрирование кетонов в присутствии хиральных комплексов рутения

Наиболее эффективно каталитическое восстановление кетонов в энантиомерно избыточные спирты осуществляется при использовании молекулярного водорода в присутствии хиральных комплексов рутения. Основной вклад в разработку этого способа внес нобелевский лауреат Р. Нойори. В качестве лигандов, координирующихся с Ru (II), обычно используют энантиомерно чистый 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (R- или S-BINAP), чаще с добавлением хиральных 1,2-диаминов, таких как S,S-DPEN (дифенилэтилендиамин) и S-DAIPEN (дианизилизопропилэтилендиамин) (рис. 20).

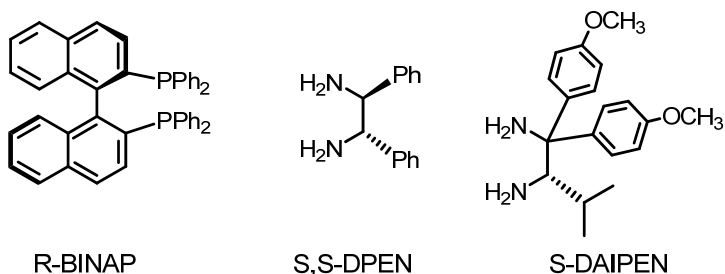


Рис. 20. Асимметрические комплексоны, координирующиеся с солями Ru (II)

Следует отметить, что катализатор используется в очень низкой концентрации. Например, при использовании комплексов рутения с

BINAP молярное соотношение катализатор/субстрат составляет 1:2000, а при использовании комбинированных комплексов рутения с BINAP и DPEN или BINAP и DAIPEN – 1:10⁶, что немаловажно, учитывая высокую стоимость рутения и его соединений. При этом достигается энантиомерный избыток продуктов, как правило, не ниже 90 %, а часто – гораздо выше (рис. 21).

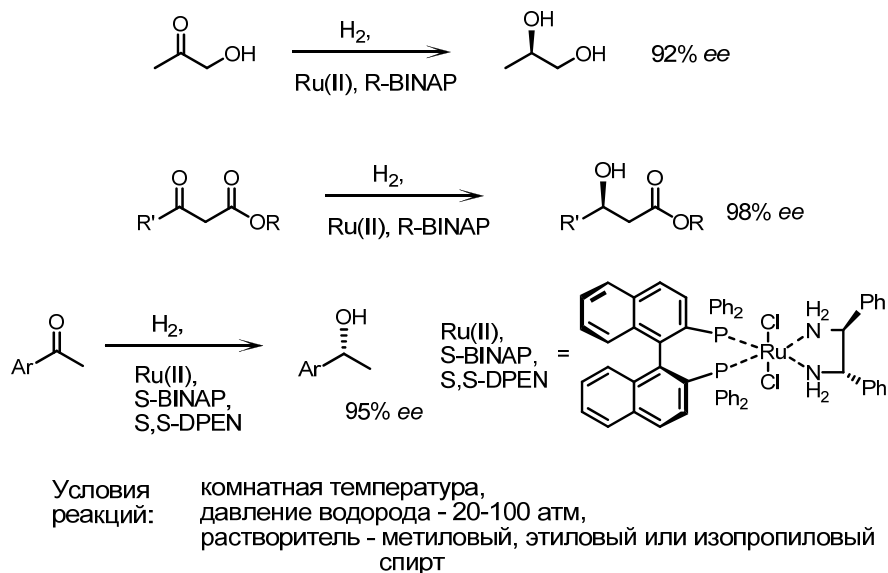


Рис. 21. Примеры гидрирования кетонов в присутствии комплексов рутения

Механизм реакции включает замену одного из атомов хлора в координированном дихлориде рутения на атом водорода. Поскольку кетон координируется с тем же атомом рутения, образуя связь $RR'C=O \rightarrow RuH$, осуществляется внутримолекулярный перенос гидрид-иона на атом углерода карбонильной группы. При этом пространственное расположение R и R' строго регулируется достаточно тесной энантиомерной координационной сферой, что и обеспечивает высокую стереоселективность реакции.

Популярная у химиков-синтетиков вариация рассматриваемого метода основана на применении в качестве катализатора цимольного комплекса рутения и хирального диаминоэтана, что позволяет использовать изопропиловый спирт в качестве удобного восстановителя. Преимуществом для синтезов в лабораторном масштабе (но не в про-

мышленности) является то, что для проведения реакции не требуется использовать молекулярный водород и аппаратуру для поддержания высокого давления (автоклав). При этом, однако, значительно возрастают загрузки катализатора, которые составляют 5-10 молярных % от восстанавливаемого субстрата (рис. 22).

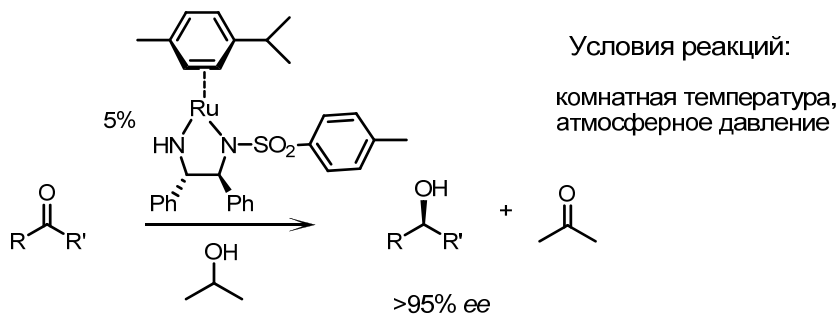


Рис. 22. Энантиоселективное гидрирование кетонов изопропиловым спиртом

Гидрирование связи С=С в присутствии хиральных комплексов родия и рутения

К настоящему времени для ряда субстратов хорошо разработаны каталитические процессы энантиоселективного гидрирования двойной углерод-углеродной связи. Началу широких научных исследований в данном направлении способствовали успешные промышленные разработки на рубеже 1960–1970-х годов, инициированные удачными пионерскими изысканиями будущего нобелевского лауреата В. Ноулса. Наиболее эффективными катализаторами оказались моно- и особенно дифосфиновые комплексы родия и рутения (рис. 23), а наиболее важные синтетические трансформации относятся к восстановлению α,β -непредельных карбоновых кислот, *N*-ацилированных 2-аминокоричных кислот и аллиловых спиртов. Благодаря этим разработкам был освоен выпуск многих лекарств в энантиомерно чистом виде. В частности, были разработаны промышленные способы получения аминокислоты L-DOPA, используемой для лечения болезни Паркинсона, и противовоспалительного препарата напроксен (рис. 24).

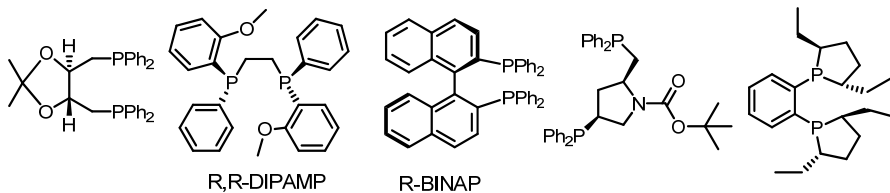


Рис. 23. Хиральные дифосфиновые лиганды для получения комплексов Rh (I) и Ru (II) – катализаторов гидрирования C=C-связи

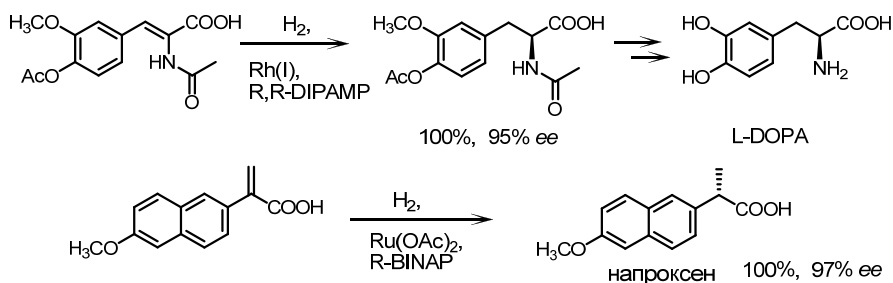


Рис. 24. Примеры энантиоселективного гидрирования C=C-связи

Энантиоселективное эпоксидирование связи C=C

Энантиоселективное эпоксидирование аллиловых спиртов по Шарплесу (нобелевский лауреат по химии) относится к одной из важнейших синтетических трансформаций. В качестве окислителя используют трет-бутилгидропероксид (*t*-BuOOH). Катализатором реакции выступает изопропилат титана, а в качестве асимметрического индуктора используется диэтиловый или диизопропиловый эфир винной кислоты (рис. 25). Индуктор, гидропероксид и субстрат за счет обратимого обмена спиртовыми остатками (соответствующими алкоголями) с катализатором образуют комплекс сложного строения, в котором происходит стереоконтролируемый внутримолекулярный перенос атома кислорода на двойную связь алкена. Следует подчеркнуть, что наличие гидроксильной группы в субстрате необходимо для встраивания в каталитический комплекс, причем C=C-связь должна быть расположена достаточно близко к переносимому атому кислорода. Поэтому другие алкены или более удаленные C=C-связи енолов не подвергаются эпоксидированию.

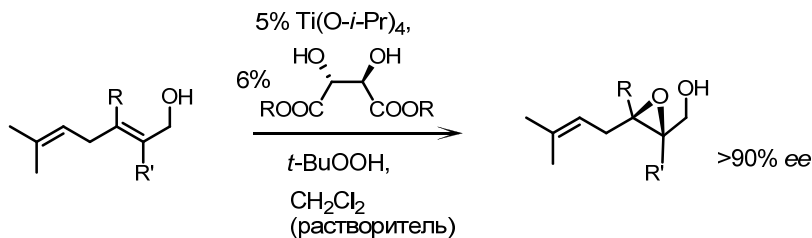


Рис. 25. Эпокси́дирование аллиловых спиртов по Шарплесу

Реакцию Шарплеса часто используют для кинетического расщепления рацемических смесей хиральных аллиловых спиртов, поскольку различные энантиомеры подвергаются эпокси́дированию с различной скоростью (рис. 26).

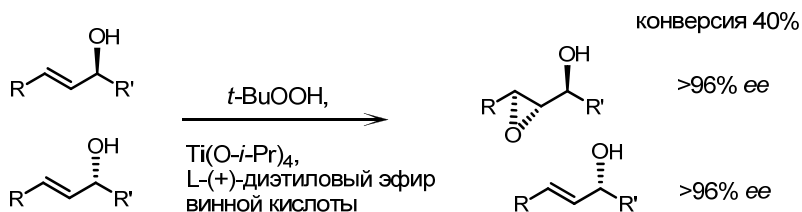


Рис. 26. Кинетическое расщепление рацемата аллиловых спиртов энантиоселективным эпокси́дированием

Для эпокси́дирования алкенов, не содержащих спиртовую функцию в аллильном положении, разработаны другие подходы. Например, эпокси́дирование циклических алкенов осуществляют особенно эффективно при использовании хиральных комплексов трехвалентного марганца (рис. 27). В качестве окислителя берется водный раствор NaOCl. Асимметрическим индуктором является диимин, получаемый реакцией ди-трет-бутилсалицилового альдегида с энантиомерно чистым транс-1,2-диаминоциклогексаном (коммерчески доступный реагент).

Другой метод эпокси́дирования основан на использовании хирального кетона **6**, легко получаемого из фруктозы в две стадии. Кетон **6** при окислении персульфатом калия (KHSO_5) или системой $\text{H}_2\text{O}_2\text{-CH}_3\text{CN}$ превращается в энантиоселективный окислитель – диоксиран **7**, который с высокой региоселективностью (при наличии разных $\text{C}=\text{C}$ -связей в субстрате) и энантиоселективностью окисляет различные алкены, за исключением терминальных (рис. 28).

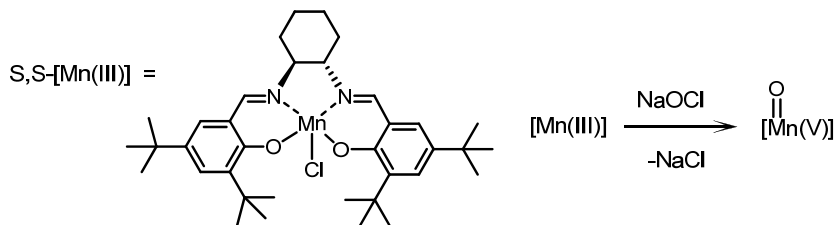
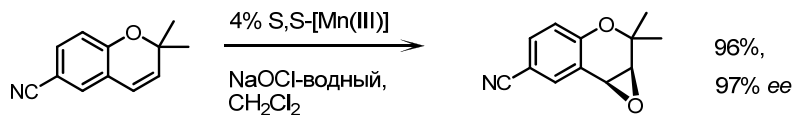


Рис. 27. Эnantioселективное эпоксиdирование циклического алкена

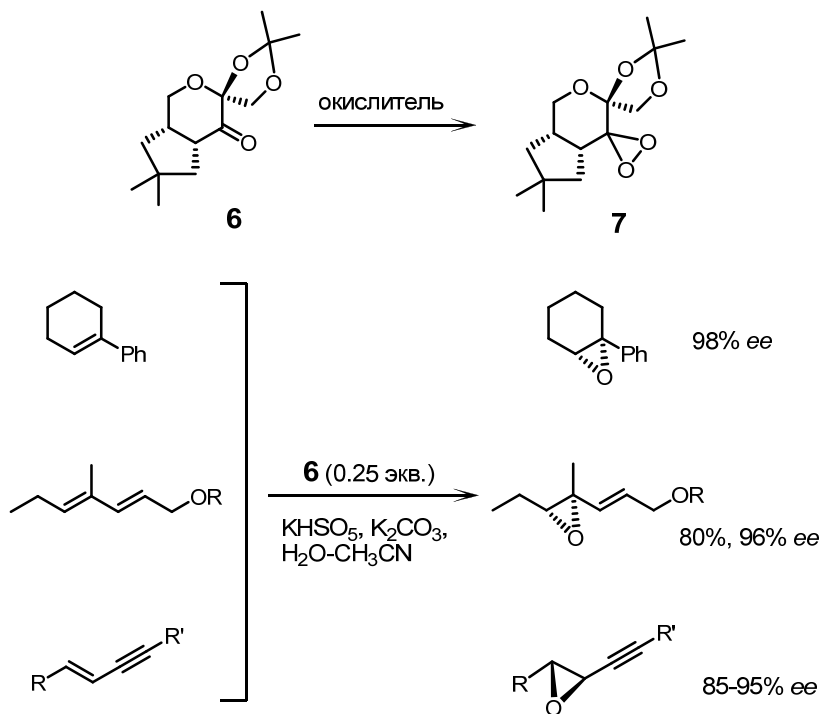


Рис. 28. Асимметрическое эпоксиdирование алкенов

Энантиоселективное дигидроксилирование связи C=C по Шарплесу

Ещё одной заслугой Б. Шарплеса является разработка энантиоселективного дигидроксилирования алкенов. В качестве окислителя выступает оксид осмия, который используется в каталитических количествах (0,2 %). *In situ* регенерация OsO₄ осуществляется действием более дешевых окислителей, например K₃Fe(CN)₆. Асимметрическим индуктором выступают дигидрохинин- или дигидрохинидин-фталазин – (DHQ)₂-PHAL и (DHQD)₂-PHAL соответственно (рис. 29), также взятые в каталитическом количестве (1 %). Реакция настолько проста в выполнении и нашла столь широкое употребление, что готовые смеси реагентов [(DHQ)₂-PHAL, K₂OsO₂(OH)₂, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃] и [(DHQD)₂-PHAL, K₂OsO₂(OH)₂, K₃Fe(CN)₆ и K₂CO₃] являются в настоящее время коммерчески доступными и известны в каталогах под названиями AD-mix-β и AD-mix-α соответственно. Выбор того или иного реагента обусловлен желаемым стереохимическим результатом (рис. 30).

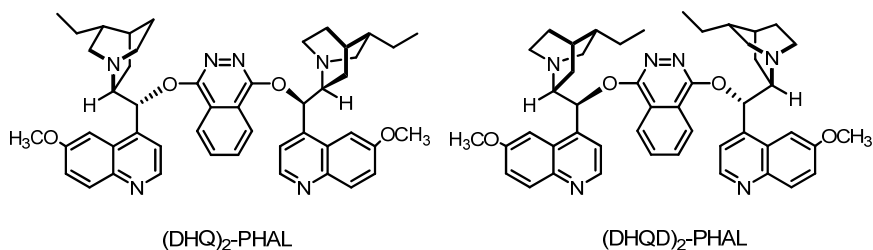
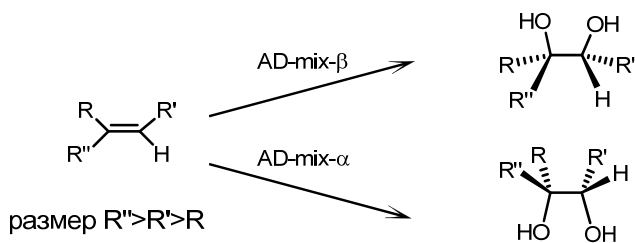


Рис. 29. Асимметрические лиганды, используемые для энантиоселективного дигидроксилирования алкенов

Присоединение металлоорганических соединений к C=O-связи карбонильных соединений

Асимметрическое присоединение металлоорганических соединений к двойной связи C=O рассмотрено ниже на примере реакции бензальдегида с диэтилцинком в присутствии каталитических количеств диметиламиноизоборнеола ((-)-DAIB). Эта реакция примечательна прежде всего тем, что в ней проявляется так называемый нелинейный эффект, когда энантиомерный избыток продукта намного превышает энантиомерную чистоту катализатора. Действительно, применение энантиомерно однородного (-)-DAIB (100 % *ee*) в качестве асиммет-



условия реакции: растворитель $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ (1:1), 0°C , 6-24 ч

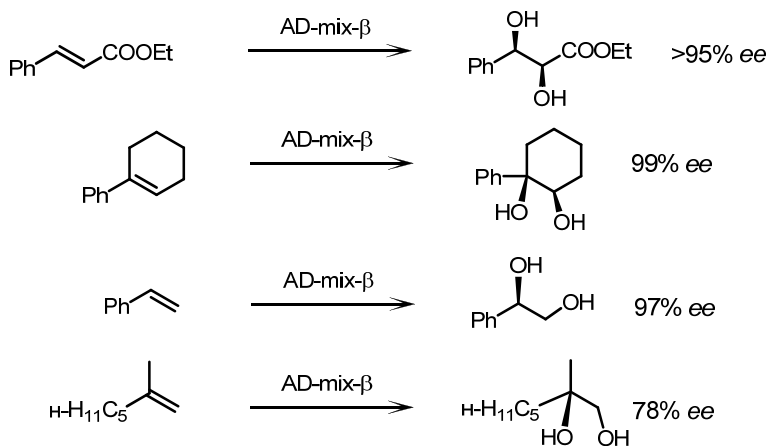


Рис. 30. Примеры асимметрического дигидроксилирования алкенов

рического индуктора приводит к получению α -этилбензилового спирта с энантиомерным избытком 98 %, тогда как использование (-)-DAIB с 15 % *ee* приводит к почти такому же результату (рис. 31). Объясняется нелинейный эффект тем, что DAIB образует с диэтилцинком мономерные (участвуют в реакции с бензальдегидом) и димерные комплексы, находящиеся в состоянии термодинамического равновесия, сдвинутого в сторону димера. Димеры, в случае энантиомерно нечистого DAIB, образуются в трех формах – в виде термодинамически наиболее устойчивой мезо-формы и в виде двух энантиомерно чистых димеров с большим преобладанием одного из них. Таким образом, большая часть «рацемического» DAIB выводится из каталитического процесса через образование димерной мезо-формы.

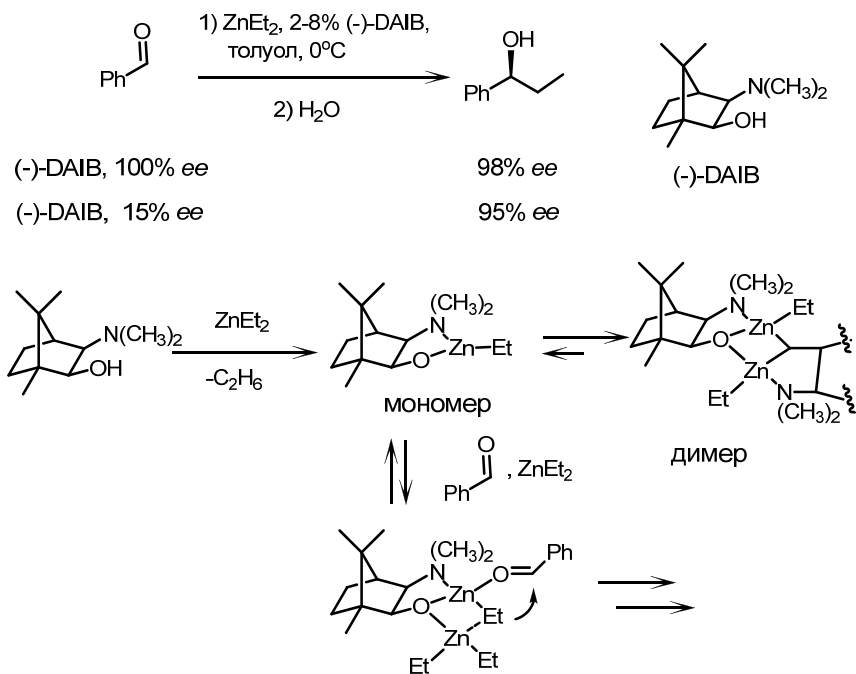


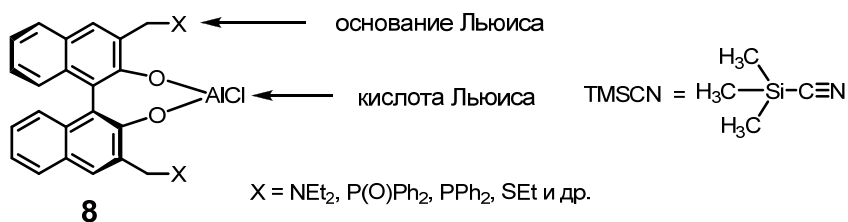
Рис. 31. Нелинейный эффект при взаимодействии бензальдегида с ZnEt_2 в присутствии (-)-DAIB

Асимметрическое гидроцианирование альдегидов

Образование энантиомерно избыточных циангидринов из кетонов и альдегидов, легко превращающихся в соответствующие α -гидрокси- и α -аминокислоты, – одна из важнейших синтетических трансформаций. В качестве источника цианогруппы удобно использовать триметилсилилцианид $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$, а в качестве хирального катализатора – бифункциональные бинолы **8**, содержащие кислотные и основные центры Льюиса (рис. 32). Основные центры координируются с $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$, тогда как атом алюминия образует связь с атомом кислорода карбонильной группы, что и определяет стереоконтроль реакции цианосилилирования.

На рис. 32 показаны примеры некоторых реакций, приводящих к продуктам гидроцианирования в результате асимметрического цианосилилирования и последующей обработки реакционной смеси протонной кислотой. Следует отметить использование добавок вспомогательных реагентов, таких как $\text{R}_3\text{P}=\text{O}$ (см. рис. 32). Их роль заключа-

ется в том, что, будучи слабыми основаниями Льюиса, они за счет межмолекулярного взаимодействия несколько понижают льюисову кислотность катализатора и тем самым способствуют большему вовлечению групп X в стереоконтроль реакции. В противном случае группы X внутримолекулярно координируются с атомом алюминия и не участвуют в координации $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Обращают на себя внимание достигаемые высокий выход и энантиомерный избыток соединения **9** (97 % и 99 % *ee* соответственно), являющееся важным промежуточным продуктом в синтезе эпотилонов и их аналогов – природных и синтетических веществ с высокой противоопухолевой активностью.



Примеры реакций:

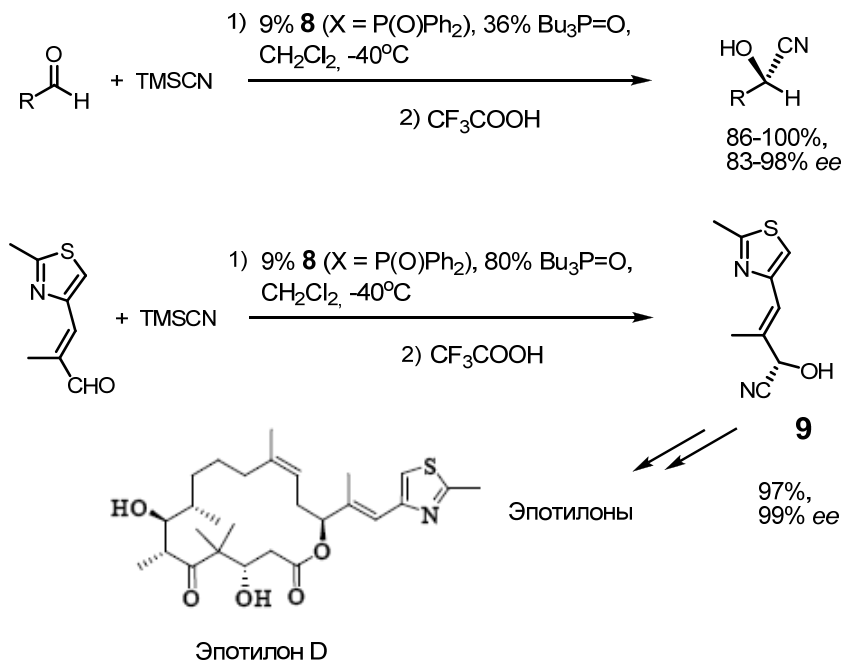


Рис. 32. Асимметрическое гидроцианирование альдегидов

Катализ хиральными кислотами

Большое число синтетически значимых энантиоселективных реакций осуществлено в присутствии хиральных кислотных катализаторов. Типичными кислотными катализаторами являются хиральные производные фосфорной кислоты, например циклический диэфир бинола и фосфорной кислоты. Другими кислотными катализаторами на основе бинола являются комплексы последнего с сильными кислотами Льюиса (рис. 33). Иногда бинол и его производные сами выступают в роли слабой кислоты за счет кислотности собственных групп ОН фенольного характера.

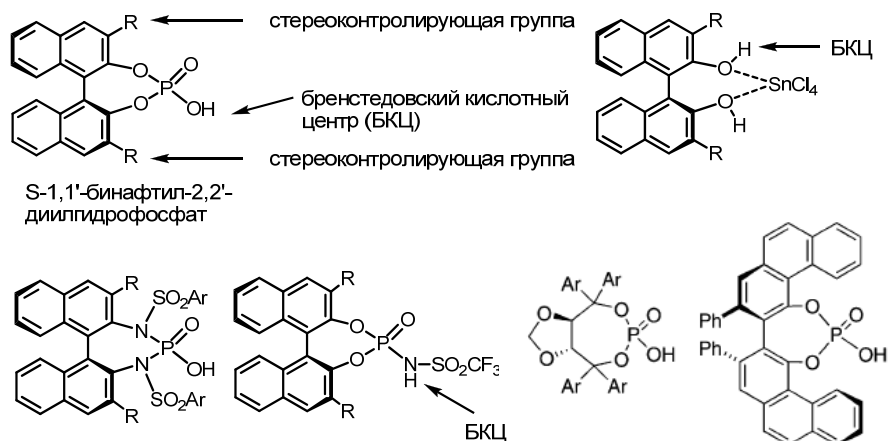


Рис. 33. Типичные брэнстедовские хиральные кислотные катализаторы

Примеры некоторых реакций, катализируемых брэнстедовскими хиральными кислотами, представлены на рис. 34. Для достижения высокой энантиоселективности используются низкие температуры.

Известен также широкий круг реакций, катализируемых хиральными кислотами Льюиса. Например, к ним относятся энантиоселективные реакции алкилирования по Фриделю–Крафтсу. В основном это реакции гидроксиалкилирования активированных аренов (фенолы, ароматические амины, индолы и др.) активными карбонильными соединениями или алкилирование активными α,β -енонами. При этом активация достигается координацией хиральной кислоты Льюиса с атомом кислорода карбонильной группы. Благодаря этому осуществляется стереоконтроль реакции (рис. 35).

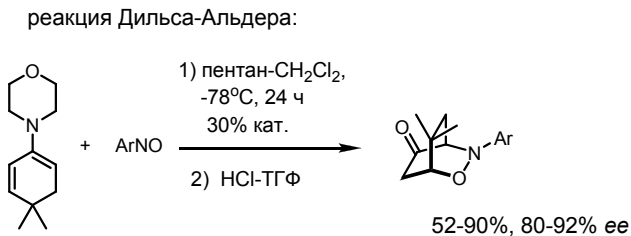
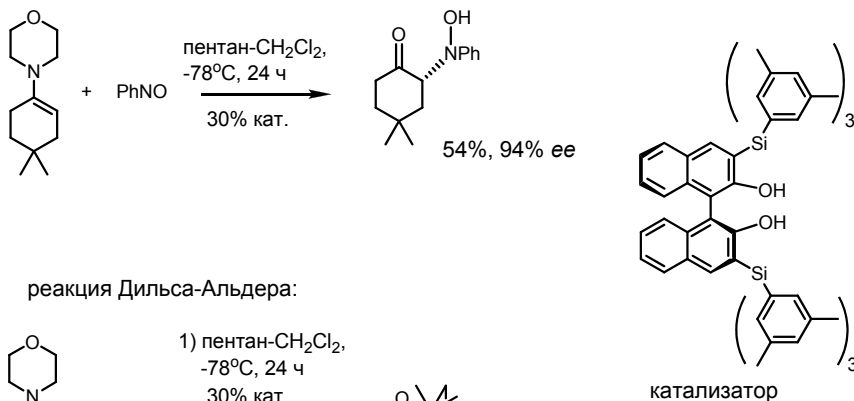
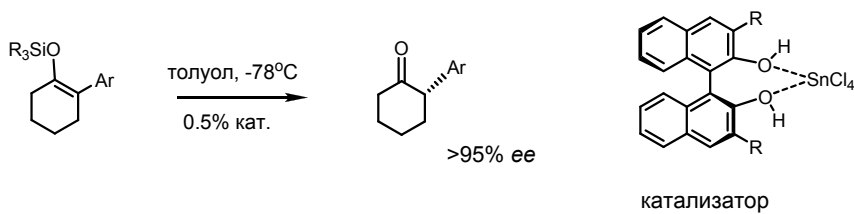
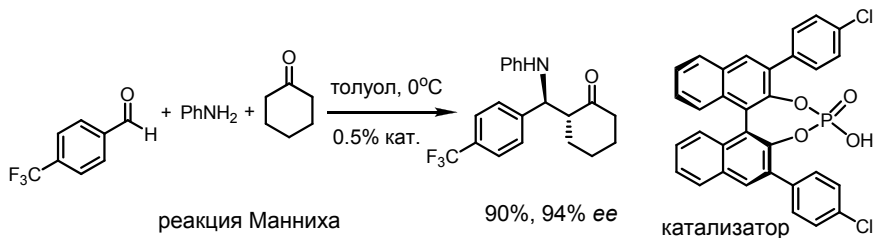


Рис. 34. Кислотно-катализируемые энантиоселективные реакции

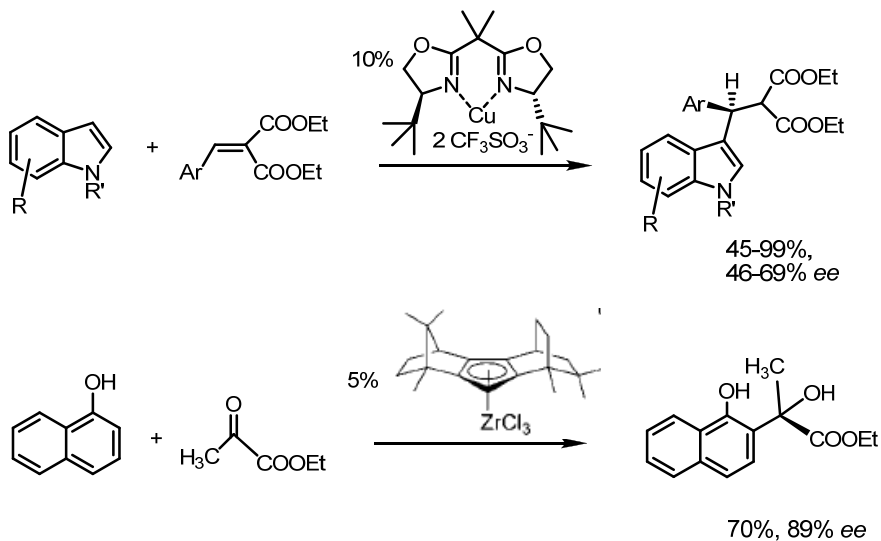


Рис. 35. Алкилирование аренов по Фриделю–Крафтсу в присутствии хиральных кислот Льюиса

Катализ хиральными основаниями: асимметрический аминокатализ

Катализ аминами известен более 100 лет. Например, реакция Кнёвенагеля (конденсация диалкилмалонового эфира с альдегидами), открытая в 1896 г., катализируется пиперидином. Ключевая роль пиперидина в осуществлении этой реакции заключается в образовании иминиевого катиона (рис. 36). Оказалось, что аналогичную реакционную способность, но уже в случае хиральных аминокислот, можно с успехом использовать в стереоселективных превращениях. Ниже рассмотрены некоторые энантиоселективные реакции, катализируемые асимметрическими аминами.

Типичным инициатором таких реакций является L-пролин – доступная аминокислота. Учитывая, что реакции протекают в присутствии каталитических количеств пролина, его можно рассматривать как асимметрический органокатализатор двойственной кислотно-основной природы (рис. 37). Следует отметить, однако, что до сих пор не выработан общепринятый механизм представленных на рис. 37 реакций, и в настоящее время он является предметом научных дискуссий.

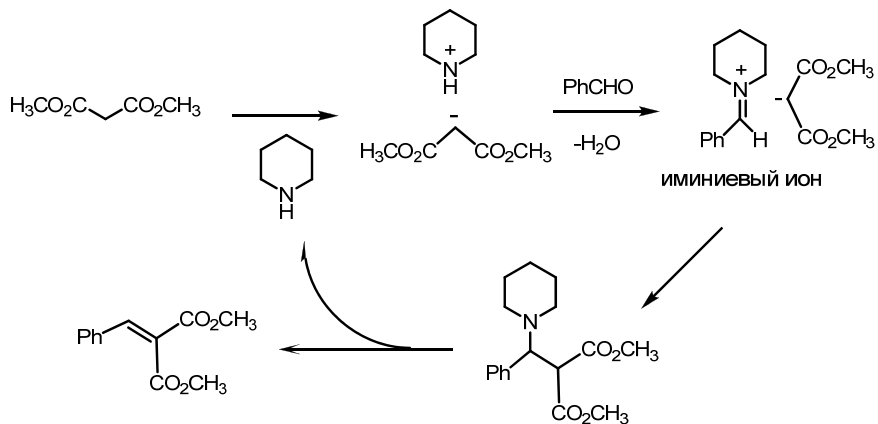


Рис. 36. Каталитический цикл реакции Кнёвенагеля

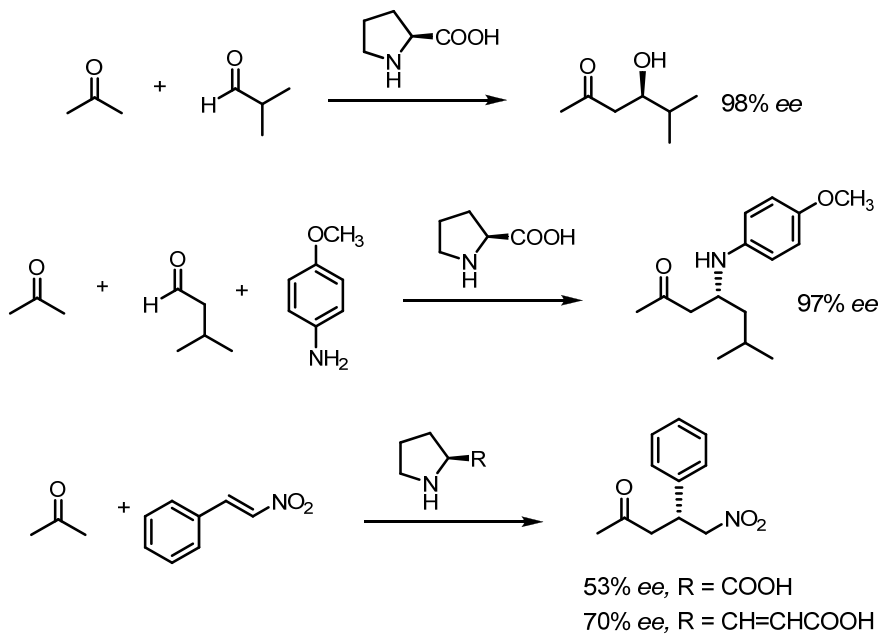


Рис. 37. Примеры асимметрических реакций альдольной конденсации, реакции Манниха и реакции Михаэля, катализируемых L-пролином

Другой пример асимметрического катализа азотистыми органическими основаниями – энантиоселективное алкилирование индолов и других активированных аренов α,β -непредельными альдегидами в присутствии хиральных имидазолидинонов (рис. 38). Роль основания в данных реакциях, возможно, заключается в стереоспецифической сольватации сильно поляризованного непредельного альдегида или образовании некоего асимметрического интермедиата. Отметим, что механизм этих реакций, так же как и в предыдущем примере, до сих пор надежно не установлен и лишь предполагается в научной литературе.

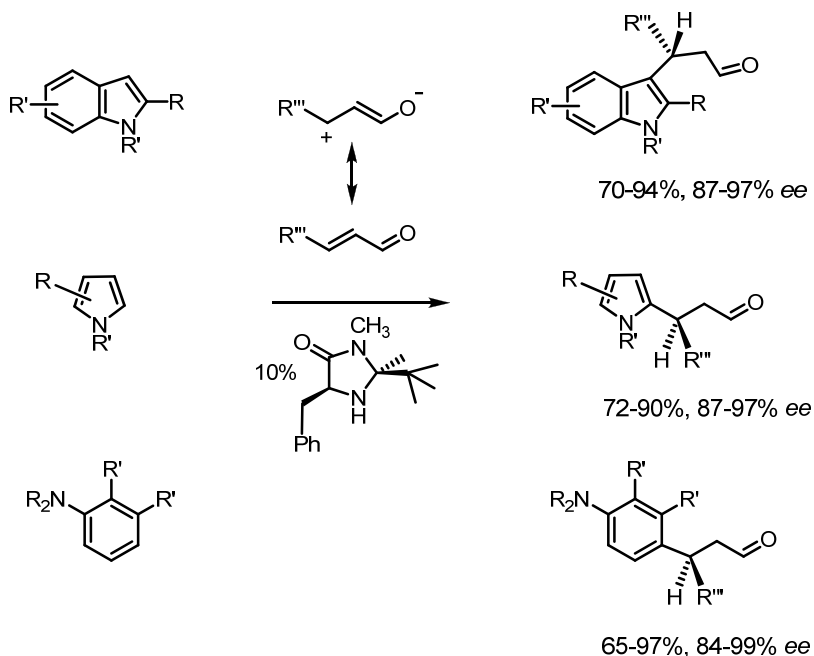


Рис. 38. Реакции алкилирования активированных аренов по Фриделю–Крафтсу с участием хиральных оснований

Энантиоселективное окисление прохиральных сульфидов в сульфоксиды

Оптически чистые сульфоксиды (так же как и селеноксиды) являются широко используемыми «универсальными» хиральными реагентами. Их применяют в качестве вспомогательных реагентов,

(co)катализаторов в асимметрических синтезах при образовании новых С–С- и С–Х-связей (где Х – гетероатом). Некоторые хиральные сульфоксиды (и селеноксиды) являются важными биологически активными соединениями, производимыми фармацевтической промышленностью. Для асимметрического окисления прохиральных сульфидов используют катализ ферментами, металлокомплексный катализ и органокатализ.

Наиболее эффективный подход, применяемый в промышленности, основан на использовании реагента Шарплеса (смесь диалкилового эфира энантиомерно чистой винной кислоты, изопропилат титана и алкилгидроперекись, см. выше), применение которого после некоторых усовершенствований самого метода позволило добиться высокого выхода продукта (до 90 %) при значительном энантиомерном избытке – до 90 % *ee*. Еще более успешные результаты были достигнуты при использовании хиральных бис-салициламинов, образующих устойчивые хиральные комплексы с Ti (IV), применение которых позволило существенно уменьшить загрузку катализатора – с 4–16 до 1 молярного %, повысить устойчивость катализатора к дезактивации и заменить дорогостоящий и взрывоопасный алкилгидропероксид водным раствором перекиси водорода (рис. 39).

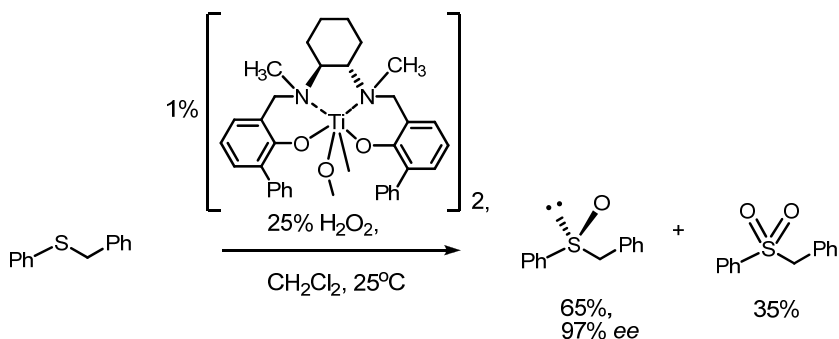


Рис. 39. Энантиоселективное окисление бензилфенилсульфида в присутствии хирального ди- μ -оксотитаниевого комплекса

Общая схема получения биссалициламиновых лигандов, координирующихся с Ti (IV), приведена на рис. 40. Типичным (для большинства современных методик получения хиральных катализаторов) здесь является то, что начало асимметрической индукции дает один из коммерчески доступных «простых» хиральных реагентов, в данном случае – 1,2-диамин **10**.

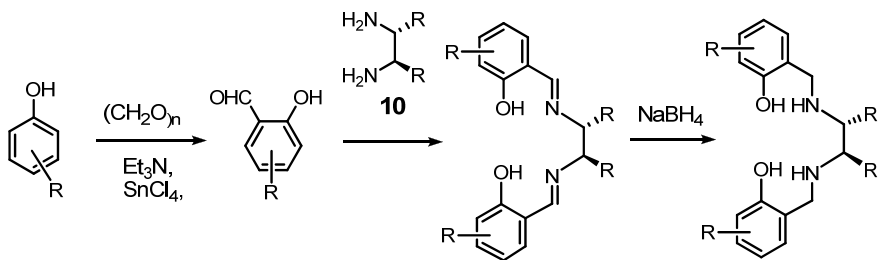


Рис. 40. Получение энантиомерно чистых биссалициламиновых лигандов

В заключение следует отметить, что приведенные примеры асимметрического катализа затрагивают лишь небольшую часть реакций и даже типов реакций, используемых в энантиоселективном синтезе органических соединений и реализованных в каталитическом режиме. В целом, данное направление развивается опережающими темпами по сравнению с другими способами получения энантиомерно чистых веществ. По-видимому, в ближайшее время приоритетным станет развитие гетерогенного хирального катализа. Больше внимание будет уделено асимметрическому органокатализу, как наиболее простому и «естественному» способу катализа реакций органических соединений. Действительно, наряду с удачными разработками последних лет доступность многих простых энантиомерно чистых органических соединений, включая потенциальные «органокатализаторы» или их предшественники, значительно возросла в связи с освоением их выпуска в промышленных масштабах.