

УДК 541.128.541.63

УСПЕХИ В ОБЛАСТИ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЙ ГИДРОГЕНИЗАЦИИ НА ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСАХ РОДИЯ, ПАЛЛАДИЯ, КОБАЛЬТА

Клабуновский Е. И.

Приведен обзор данных по энантиоселективной гидрогенизации связей $C=C$ и $C=O$ в прохиральных соединениях на гомогенных и гетерогенизированных хиральных комплексах родия, палладия и кобальта. Данные рассмотрены с точки зрения влияния строения лиганда на асимметрическую эффективность комплекса.

Библиография — 90 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1103
II. Катализаторы с R-хиральными лигандами	1104
III. Катализаторы с S-хиральными лигандами	1106
IV. Родиевые и палладиевые катализаторы, содержащие амиды и амины	1116
V. Хиральные кобальтовые катализаторы гидрогенизации	1118
VI. Гетерогенизированные металлокомплексные катализаторы, связанные с полимерным хиральным лигандом	1121

I. ВВЕДЕНИЕ

В последнее время возникла и успешно развивается новая область гомогенного катализа — энантиоселективные реакции под действием хиральных металлокомплексных катализаторов. Такие процессы стали возможными после того, как в 1968 г. удалось превратить родий-фосфиновые катализаторы Уилкинсона в хиральные [1—4], введя в их состав хиральные фосфины, метод синтеза которых к тому времени был только что разработан. Уже в первых работах [5, 6] было показано, что катализаторы на основе Rh-фосфиновых хиральных комплексов проявляют заметную энантиоселективность не только в гидрогенизации, но и в ряде других реакций. В дальнейшем были найдены каталитические системы, осуществляющие асимметрический синтез на некоторых прохиральных субстратах с оптическим выходом, достигающим до 95—99% [4, 7]. В основном в этих работах исследовалось гидрирование $C=C$ -связи в прохиральных соединениях, приводящее к оптически активным ароматическим углеводородам или кислотам. Энантиоселективная гидрогенизация связей $C=O$ и $C=N$ на Rh-комплексах, а также использование хиральных комплексов Co, Ni, Pd в качестве катализаторов гидрирования изучены в значительно меньшей степени.

Особый интерес представляет энантиоселективная гидрогенизация ациламиноакриловых кислот как метод синтеза оптически активных природных аминокислот. При исследовании этой практически важной, одновременно служащей и модельной, реакции главное внимание было сосредоточено на подборе эффективного лиганда для родиевых комплексов.

В синтезе новых хиральных лигандов определяющим является доступность исходных оптически активных соединений. В настоящее время в основном используются два типа фосфиновых лигандов: хиральные по атому фосфора (P-хиральные), и хиральные по алкильной группе фосфина (C-хиральные). В первых работах применялись монофосфиновые P-хиральные лиганды, однако многостадийность их синтеза и необходимость расщепления рацемического фосфина на энантиомеры привели к тому, что распространение получили C-хиральные фосфины, которые

оказались столь же эффективными, а синтез их осуществляется исходя из доступных природных соединений.

Данный обзор представляет собой попытку систематизации работ по энантиоселективным реакциям гидрогенизации, которые катализируются гомогенными (и гетерогенизированными) металлокомплексными катализаторами, содержащими переходные металлы и хиральные лиганды; обсуждено влияние строения лиганда на оптический выход. Отметим, что опубликованные ранее краткие обзоры работ в этой области [1—4] крайне неполны и уже устарели.

Следует напомнить основные определения, с которыми приходится иметь дело в асимметрическом катализе. Эффективность асимметрической реакции определяется оптическим выходом (p , %):

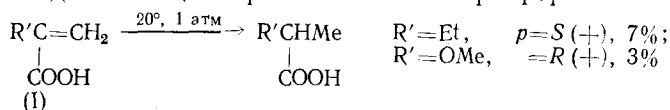
$$p = \{([R] - [S]) / ([R] + [S])\} \cdot 100$$

показывающим величину избытка одного из энантиомеров в продукте. Экспериментально p определяется из отношения удельного оптического вращения продукта реакции к удельному вращению оптически чистого соединения: $p = \{[\alpha]_{\text{прод}} / [\alpha]_{\text{опт. чист. соедин.}}\} \cdot 100$.

В данном обзоре оптически активный продукт характеризуется конфигурацией, знаком оптического вращения и оптическим выходом; в сокращенной форме записи, например, $R(-)$, 25%. В кинетически контролируемом процессе оптический выход не изменяется со степенью превращения; на практике, однако, p часто изменяется антибатно с общей удельной скоростью гидрогенизации v , поэтому эффективность энантиоселективной реакции целесообразно характеризовать также величиной скорости образования избытка одного из энантиомеров w_R , причем $w_R = pv$ ммоль/мин на грамм катализатора.

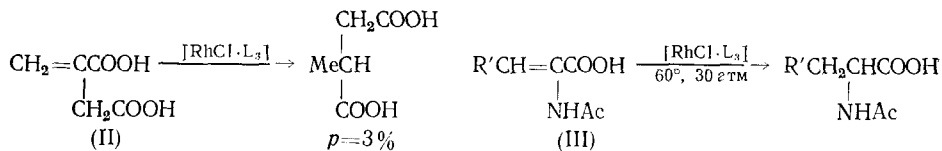
II. КАТАЛИЗАТОРЫ С Р-ХИРАЛЬНЫМИ ЛИГАНДАМИ

Впервые энантиоселективное гидрирование на катализаторах Уилкинсона, содержащих хиральные фосфины, было осуществлено [5] на примере гидрирования непредельных кислот на Rh-комплексе, содержащем лиганд P^*MePhR с хиральным атомом фосфора P^* .



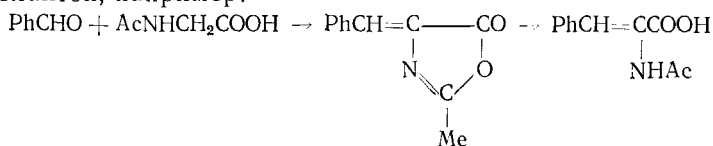
Катализатор получался *in situ* смешением растворов $S(+)$ — $P^*MePh(R=Pr)$ и $[Rh(\text{гексадиен-1,5})Cl]$. Замена Et на MeO в прохиральном субстрате обращает знак энантиоселективности и приводит к R-продукту [6]. Можно полагать, что метоксигруппа (как и в случае гидрогенизации метилацетоацетата на Ni, модифицированном (+)-винной кислотой [7, 8], вовлекается в координацию, в результате чего обращается конформация промежуточного комплекса. При гидрировании α -замещенных стирола ($PhC(R')=CH_2$, $R'=Et, Pr, \text{изо-}Pr, OEt, \alpha\text{-нафтил, Br, бензил}$) на комплексах, содержащих другие фосфины (P^*MePhR , $R=Pr$, бензил, *изо-Вц*, *трет-Вц*), получен выход $p=12\text{--}14\%$ [9].

Почти одновременно с работой [5] появилось сообщение [10], в котором приводились данные о гидрировании атроповой ((I), $R'=Ph$, $p=(+)$, 15%) и итаконовой (II) кислот):

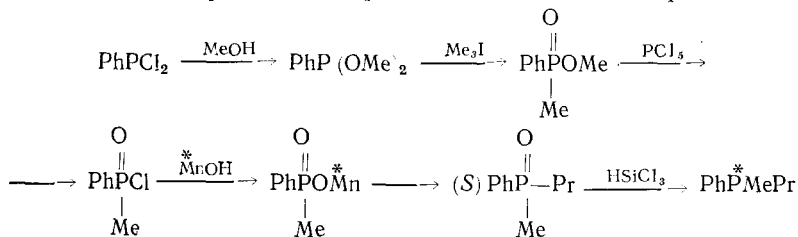


Гидрогенизация проводилась в растворе бензол—метанол на комплексах, содержащих лиганды P^*MePhR , где $R=Pr, \text{изо-}Pr$, циклогексил, *о*-анизил. Особенно эффективным оказался комплекс с лигандом, содержащим *о*-анизильную группу: циклогексил-*о*-анизилметилфосфин (сокращенно САМР, здесь и далее используются сокращения лигандов,

принятые в оригинальной литературе). Комплекс активен в гидрировании N-ациламиноакриловых кислот (III), которые легко получают по Эрленмейеру из замещенных альдегидов через промежуточно образующийся азлактон, например:



Оптически активный Р-хиральный монофосфин синтезируется по схеме, включающей стадию разделения рацемата на энантиомеры:

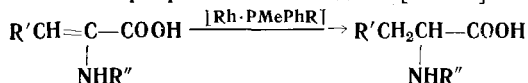


где Мп — оптически активная ментильная группа. Аналогично получены Р*МеPh-о-анизил, Р*Ме-циклогексил-о-анизил. Комплекс получают *in situ*, добавляя раствор лиганда к комплексу [RhCl(гексадиен-1,5)]. Все реакции гидрирования прохиральных субстратов проводятся при 25° и 2—3,5 атм в метаноле с добавкой NaOH. Результаты [11—13] приведены в табл. 1. В патенте [11] упоминается и о возможности применения в этой реакции комплексов других металлов (Ir, Ru, Os, Pd, Pt) и получения оптически активных аминокислот (без указания, однако, оптического выхода продуктов).

Особый интерес представляет синтез оптически активного 3,4-диоксифенилаланина (DOPA) — препарата для лечения болезни Паркинсона [13]. На примере DOPA асимметрический катализ впервые был использован для промышленного осуществления асимметрической реакции с целью получения ценного продукта, несмотря на сложность получения катализатора (комплекс: [Rh(гексадиен-1,5) Cl·(+)-Р*МеPh-о-анизил]) и невозможность его регенерации. Исходным для синтеза L-DOPA служила 3-метокси-4-ацетокси-N-ациламинокоричная кислота.

ТАБЛИЦА 1

Гидрирование предшественников аминокислот на родиевых комплексах с монофосфиновыми лигандами [10—13]



R	R'	R''	Продукт	
			Аминокислота	p, %
Pr	H	PhCO	Ala	6
о-Анизил	H	PhCO	Ala	32
о-Анизил	Ph	Ac	Phe	45
Pr	Ph	Ac	Phe	14,5
Pr	3-MeO-4-(OH)C ₆ H ₃	Ac	DOPA	28
Холестерил	3-MeO-4-(OH)C ₆ H ₃	Ac	DOPA	1,1
изо-Pr	3-MeO-4-(OH)C ₆ H ₃	Ac	DOPA	20
Бензил	3-MeO-4-(OH)C ₆ H ₃	Ac	DOPA	8
м-Анизил	3-MeO-4-(OH)C ₆ H ₃	Ac	DOPA	0,1
о-Анизил	3-MeO-4-(OH)C ₆ H ₃	Ac	DOPA	46
о-Анизил	3-MeO-4-Ac-C ₆ H ₃	Ac	DOPA	50
Метилциклогексил-о-анизилфосфин *	3-MeO-4-(OH)C ₆ H ₃	Ac	DOPA	70,7
Метилциклогексил-о-анизилфосфин **	3-MeO-4-(OH)C ₆ H ₃	Ac	DOPA	65

* Лиганд 90%-ной чистоты.

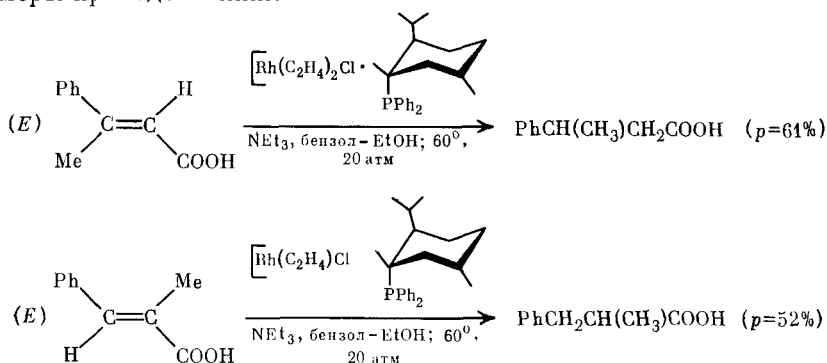
** Лиганд 80%-ной чистоты.

Получено производное DOPA с $p=60\%$, из которого после гидролиза и перекристаллизации выделен «фармацевтический чистый» DOPA. Исходя из 4-окси-3-метокси-N-ациламинокоричной кислоты и применяя комплекс с P*Me-циклогексил-*o*-анизолом при 60° авторы [13] получили производное DOPA с выходом $p=70,7\%$, добавление NEt_3 повышает p до 72% .

Сообщается [13] о высокой эффективности в гидрогенизации прохиральных дегидроаминокислот, а также α -(трифторметил) винилацетата [14] комплексов Rh (также Ir и Os) с хиральными дифосфиновыми лигандами. Комплексы общей формулы: $RR'P-CH_2-CH_2-PRR'$, где R — *o*-анизил, этоксифенил, а R' — фенил, толил, получают *in situ* из $[Rh(COD)Cl_2]BF_4$ (где COD — циклооктадиен) в MeOH; гидрирование проводится при 50° и 4 атм. После перекристаллизации продуктов получены аминокислоты Phe, DOPA, Trp с оптическими выходами 92,8; 90,9 и 93,5% соответственно.

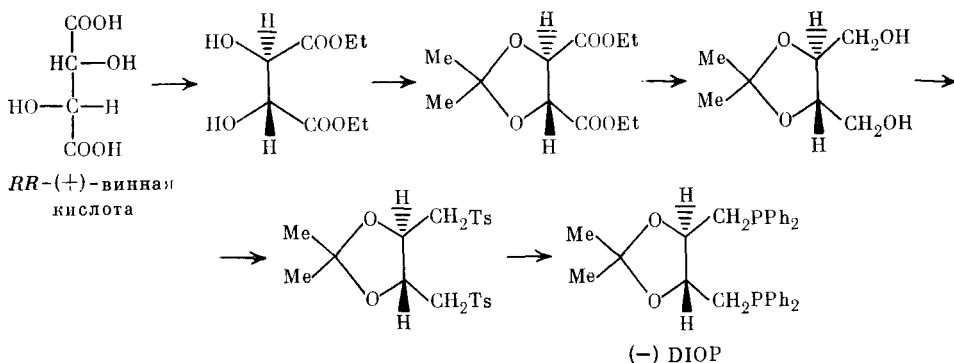
III. КАТАЛИЗАТОРЫ С С-ХИРАЛЬНЫМИ ЛИГАНДАМИ

Этот тип катализаторов получил большое распространение. Первая попытка использования комплекса, в котором содержится С-хиральный лиганд, получаемый из природного изоамилового спирта $\text{PPh}(\text{CH}_2\text{C}^*\text{NCH}_3\text{C}_2\text{H}_5)_2$ была неудачной [1]. В 1971 г. авторам работ [1, 15, 16] удалось осуществить успешную энантиоселективную гидрогенизацию, применив Rh-комплексы со сравнительно легко синтезируемыми С-хиральными лигандами на основе ментола: $\text{PPh}_2\text{—Mn}(\text{MDPP})$ и $\text{PPh}_2\text{—неоментил}(\text{NMDPP})$, причем последний оказался более эффективным в гидрогенизации соединения (I), ($\text{R}=\text{Ph}$, $p=28\%$); другие примеры приведены ниже:



Различие в действии комплексов с этими фосфинами объясняется [1] тем, что ментол и неоментол — диастереоизомеры, обладающие различными свойствами, и полученные из них фосфины проявляют различную способность к координации. По-видимому, MDPР дает более прочный комплекс с Rh, чем NMDPP, что и обуславливает меньшую эффективность катализатора.

Очень эффективный и доступный дифосфиновый лиганд (DIOP) синтезирован в работе [17], исходя из (+)-винной кислоты по схеме:



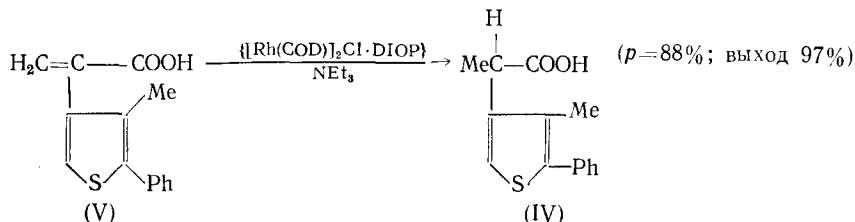
Сравнительная простота получения и высокая энантиоселективность действия комплекса, содержащего DIOP, привлекли внимание к этому лиганду и он стал обычным доступным реагентом, используемым в ряде препаративных синтезов оптически активных соединений.

Комплекс получают в условиях, исключающих контакт с воздухом, добавлением к бензольному раствору $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]$ (CO — циклооктен) раствора лиганда в смеси с NEt_3 . Гидрирование содержащих связь $\text{C}=\text{C}$ прохиральных соединений при комнатной температуре и атмосферном давлении приводит к получению продуктов с очень высокими оптическими выходами. Уже в первой работе [17] получены следующие результаты: $p=63\%$ для (I), $R'=\text{Ph}$; $p=72\%$ для (III). При увеличении отношения $\text{P/Rh} > 2$ активность комплекса пропадает вследствие образования каталитически неактивного комплекса $[\text{Rh}(\text{DIOP})]^+\text{Cl}^-$. Комплекс $[\text{Rh}-\text{DIOP}]$ особенно активен в асимметрическом синтезе аминокислот при гидрировании их предшественников — замещенных акриловых кислот или амидов. Применение метиловых эфиров или N-бензоильных производных, а также алифатических кислот снижает p , а азлактон N-ацетаминкоричной кислоты, бензоилгидантоин и дегидробензоилвалин не гидрируются совсем.

Оптические выходы полученных аминокислот были еще повышены путем перекристаллизации продукта. Так, из сырого N-AcPhe ($p=72\%$) после одной перекристаллизации получают Phe ($p=88\%$); общий выход 66%. Катализатор на основе (—)-DIOP приводит к неприродным аминокислотам D-ряда. Для получения природных L-аминокислот необходимо применять (+)-DIOP, синтез которого проводят исходя из синтетической SS(—)-винной кислоты, что существенно снижает практическую ценность синтеза аминокислот таким путем. Хиральный диарсин, аналог DIOP, позволяет получать природный изомер аминокислоты, но с низкими оптическими выходами [18].

Лиганд DIOP является типичным C-хиральным дифосфином. Высокая энантиоселективность комплекса на его основе объясняется конфигурационной жесткостью молекулы лиганда и *транс*-положением диоксаланового кольца относительно хелатного узла. Такая модель комплекса хорошо объясняет асимметрическую активность комплекса [19]. Наличие карбоксильной группы в (III) при действии $[\text{Rh} \cdot \text{DIOP}]$ повышает p , а введение сложноэфирной — снижает вследствие ослабления координации молекулы субстрата. Особенно сильное действие оказывают объемные группы — например, адамантиловая или борниловая [19].

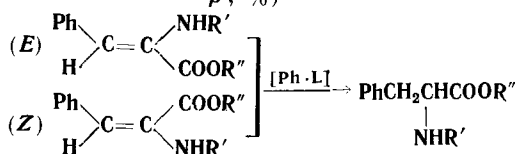
Комплекс $[\text{Rh} \cdot \text{DIOP}]$ применен в синтезе обладающего противовоспалительным действием соединения (+)-(IV) путем гидрирования (V). Хотя в (V) присутствует атом серы тиофенового кольца, гидрирование идет гладко и оптический выход оказывается выше, чем при гидрировании на этом комплексе атроповой кислоты — аналога (V) [20].



Влияние E, Z-изомерии субстрата на энантиоселективность исследовалось в основном на примере гидрогенизации замещенных акриловых кислот на комплексах Rh с DIOP [21] и бис(этилиденфенил-низилфосфином) (EPAP) [14]. Как видно из табл. 2, наблюдается существенная разница в энантиоселективности гидрогенизации E- и Z-изомеров N-ациламиноакриловых кислот. Этерификация кислоты в общем снижает p в случае как E-, так и Z-изомеров. Асимметрическая гидрогенизация последних более эффективна, чем E-изомеров. Из

ТАБЛИЦА 2

Энантиоселективная гидрогенизация *E*, *Z*-изомеров ациламиноричных кислот и их эфиров на Rh-комплексах с лигандами DIOP и EPAP [14] (приведен оптический выход *p*, %)



Суб- страт	R'	R''	Лиганд		Суб- страт	R'	R''	Лиганд	
			DIOP	EPAP				DIOP	EPAP
<i>Z</i>	Ac	H	81	94	<i>Z</i>	PhCO	Me	37,5	—
<i>E</i>	Ac	H	—	47	<i>Z</i>	PhCO	H	70	93
<i>Z</i>	Ac	Me	55	96	<i>E</i>	PhCO	H	25	39
<i>E</i>	Ac	Me	—	23	<i>E</i>	PhCO	Me	5,3	—

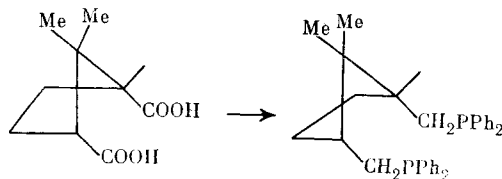
ТАБЛИЦА 3

Сравнительная каталитическая эффективность хиральных Rh-комплексов с различными лигандами при энантиоселективном гидрировании прохиральных *Z*- и *E*-субстратов (приведены конфигурация и оптический выход *p*, %, соответствующих продуктов) [124]

Субстрат	Лиганд				
	Camphos	NMDPP	MDPP	CAMP	DIOP
Атроповая кислота	S; 6,1	S; 29,6	0	—	S; 44
(<i>E</i>) α-Метилкоричная кислота	R; 15,2	R; 60	S; 16,8	R; 12	S; 25
(<i>Z</i>) α-Метилкоричная кислота	S; 11,0	R; 25,2	0	R; 24	R; 33
(<i>E</i>) α-Фенилкоричная кислота	S; 11,8	S; 34,4	R; 27,2	S; 24	R; 15
(<i>Z</i>) α-Фенилкоричная кислота	S; 13,9	S; 9,1	S; 3,2	R; 1,5	S; 1
(<i>E</i>) β-Метилкоричная кислота	S; 9,7	S; 61,8	S; 1,2	S; 37	R; 14
(<i>Z</i>) β-Метилкоричная кислота	R; 11,4	R; 31,2	S; 30,6	R; 13	S; 28
Итаконовая кислота	R; 10,7	R; 8,1	R; 18,1	—	—
Мезаконовая кислота	R; 1,8	R; 5,9	S; 7,2	—	—

табл. 3 видно, что если гидрогенизации подвергается монодентатная молекула (α, β-непредельные кислоты или эфиры), то влияние *E*, *Z*-изомерии становится менее определенным. Такая же картина наблюдается и в случае гидрогенизации на Rh-амидных катализаторах [22, 23] (см. ниже табл. 10).

В табл. 3 приведены сравнительные данные по каталитической эффективности комплексов с различными лигандами, включая дифосфин Camphos, получаемый из (+)-камфарной кислоты [24]:

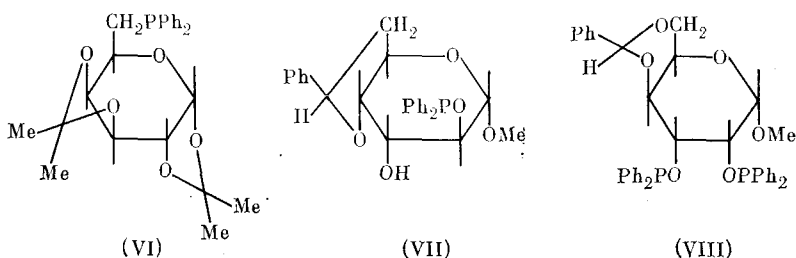


Интересные данные получены при изучении одновременного действия *S*- и *P*-хиральных центров в фосфине. Впервые такой лиганд был использован в асимметрической димеризации олефинов на комплексе [Ni—P*Me—трет-Bu—M*n]. Для гидрогенизации в работе [25] использован комплекс родия [Rh(COD)Cl·P*MePhM*n], содержащий как оптически чистый (т. е. *S*- и *P*-хиральный) лиганд (А), так и эпимеризованный на 87% по *P*-центру лиганд (В). Оптические выходы на

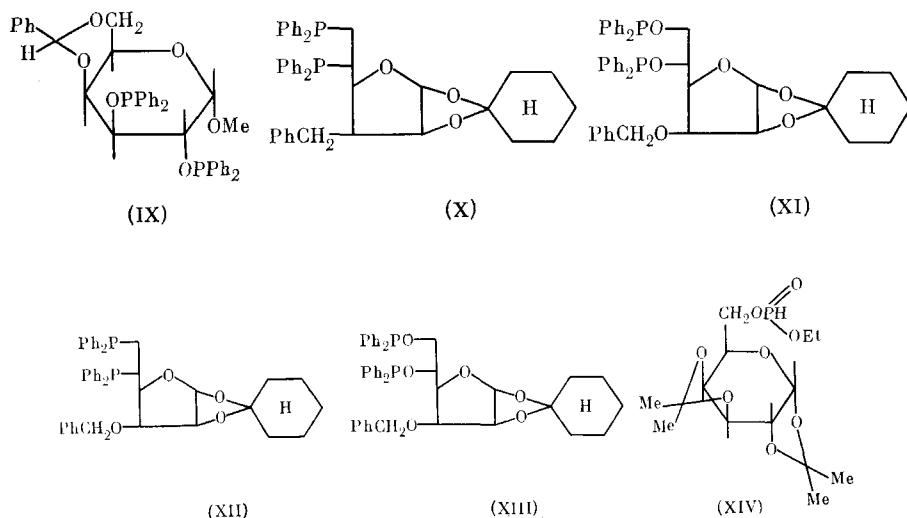
комплексах с (А) и (В) составляли при гидрировании итаконовой кислоты для *R*- и *S*-изомеров 13,5 и 27,5%, а в случае *E*- β -метилкоричной кислоты для *R*- и *S*-изомеров 67,1 и 70,6% соответственно. По-видимому, наличие лигандов (А) и (В) в составе каталитических комплексов приводит к энантиомерным продуктам в обоих случаях, что указывает на существенное влияние на стереохимию продукта Р-хирального центра в лиганде Rh-комплекса.

Комплексы родия с хиральными фосфинитами (Camphinit) также являются весьма эффективными катализаторами [26]. Специально выполненное сопоставление каталитического действия комплексов [Rh·Camphos] и [Rh·Camphinit] показало их близкую энантиоселективность, причем комплекс с фосфинитом более пригоден для гидрирования субстратов, не содержащих групп COOH или NHAc [26]. В связи с этим весьма перспективным является использование природных моносахаридов для синтеза как фосфинов, так и фосфинитов.

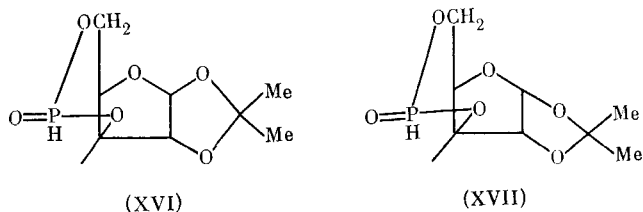
Синтезированы лиганды на основе галактозы (VI) и альтрозы (VII) [27]:



Катализатор получен *in situ* взаимодействием (VI) или (VII) с [Rh(CO)Cl₂]₂. Гидрирование проводилось при 20° и атмосферном давлении. При гидрировании тиглиновой кислоты получен больший оптический выход (39%), чем при гидрировании *N*-ацетаминкоричной и итаконовой кислот (1,7 и 2,7%). Более эффективны катализаторы, содержащие дифосфиниты на основе глюкопиранозы (VIII) или галактопиранозы (IX) [28]. На комплексе с (VIII) *N*-ацетаминкоричная кислота и ее метиловый эфир дают продукт с *p*=71 и 60% соответственно. Сравнение энантиоселективности Rh-комплексов с дифосфинитами и дифосфинитами глюкофуранозы (X) и (XI) и идофуранозы (XII) и (XIII) показало их близкую эффективность в гидрировании замещенных акриловых кислот; энантиоселективность комплексов с фосфинитами оказалась выше в гидрировании атроповой кислоты и ее эфира [29].

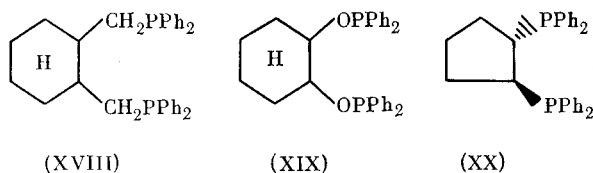


Хиральные комплексы палладия ($L_2PdCl_2PdL_2$) на основе кислого фосфита галактозы (XIV) также проявляют энантиоселективность в гидрогенизации, хотя и более слабую, чем Rh-комплексы. При обработке (XIV) (—)-фенилэтиламином образуется производное (XV) с хиральным атомом Р, дающее с бис (п-палладийхлоридом) значительно более эффективный комплекс. Заметную энантиоселективность проявляют и Pd-комплексы с циклическими фосфитами (XVI) и (XVII) [30—32]:



Следует отметить эффективность этого Pd-комплекса в гидрогенизации цитраконовой кислоты, тогда как на Rh-комплексах с другими разнообразными лигандами ее не удастся прогидрировать энантиоселективно [1].

Для получения Rh-комплексов использовались также дифосфины и дифосфиниты, содержащие циклы (XVIII) — (XX).



Соединение *транс*-(+)-(XIX) в комплексе с $[RhCl(\text{гексадиен-1,5})_2]$ дает хелат, отличающийся большой жесткостью структуры, и анантиоселективное гидрирование прохиральных предшественников аминокислот протекает с весьма большой эффективностью [34]. Сужение цикла и связывание $P(Ph)_2$ -групп непосредственно с циклом повышает энантиоселективность комплекса (лиганд(+)-*транс*-(XX) [35]). Даже гидрирование α -этилстирола, не имеющего полярных групп, протекает в этом случае с высокой эффективностью. При гидрировании непредельных кислот величина p невелика, но несколько повышается при гидрировании эфиров. В табл. 4 приведены значения p , полученные при использовании комплексов с лигандами (XIX) и (XX) и для сравнения — с DIOP.

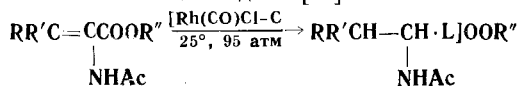
Другим типом хиральных лигандов являются атропоизомерные фосфины. Ферроцильный моно- или дифосфин, обладающий одновременно планарной и центральной хиральностью типа (XXI), использован в

ТАБЛИЦА 4

Сравнение энантиоселективности Rh-комплексов с лигандами (XIX), (XX) и с DIOP в гидрогенизации прохиральных непредельных соединений (приведены конфигурация и оптический выход p , %) [35]

Субстрат	t , °C	Лиганд		
		(XIX)	(XX)	DIOP
α -Этилстирол	50	R ; 33	R ; 60	S ; 24,5
<i>цис</i> -2-Фенилбутен-2	50	S ; 14,4	—	—
Атроповая кислота	50	S ; 0,7	0	S ; 6,3
Метилатропат	50	S ; 4,5	S ; 20	R ; 7
N-Ацетинокоричная кислота	0	S ; 68,5	S ; 12	R ; 63
Метил-N-ацетиноциннамат	50	—	S ; 43	R ; 55
N-Ацетиноакриловая кислота	—20	S ; 78,5	0	R ; 73
N-Ацетино- <i>п</i> -оксикоричная кислота	50	S ; 48,5	—	—

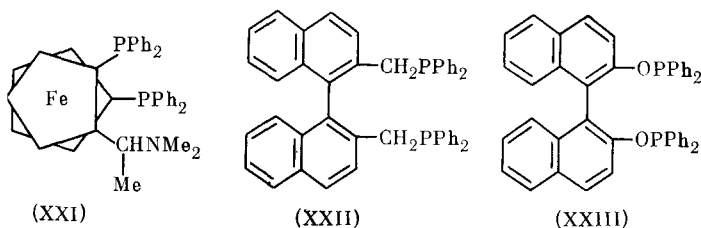
Гидрирование ацилакриловых кислот на родиевых комплексах с атропоизомерными лигандами [36]



R	R'	R''	Лиганд	Продукт	ρ, %	Растворитель
H	Ph	H	(XXIII)	Phe	9	—
H	Ph	Me	(XXIII)	McPhe	76	—
H	H	H	(XXIII)	Ala	6	—
H	H	Me	(XXIII)	MeAla	76	—
Ph	Me	Et	(XXIII)	этил-β-метилциннамат	44	—
H	Ph	H	(XXI)	Phe	93	MeOH
H	Ph	H	(XXI)	Phe	92	EtOH—H ₂ O
H	Ph	H	(XXI)	Phe	89	MeOH—H ₂ O
H	4-AcOC ₆ H ₄	H	(XXI)	Tyr	8	MeOH
H	4-AcOC ₆ H ₄	H	(XXI)	Tyr	38	EtOH
H	4-AcOC ₆ H ₄	H	(XXI)	Tyr	87	MeOH—H ₂ O
H	3-MeO-4-AcOC ₆ H ₃	H	(XXI)	DOPA	36	EtOH
H	3-MeO-4-AcO-C ₆ H ₃	H	(XXI)	DOPA	86	MeOH—H ₂ O
H	3,4-(CH ₂ O ₂)C ₆ H ₃	H	(XXI)	DOPA	52	MeOH—H ₂ O

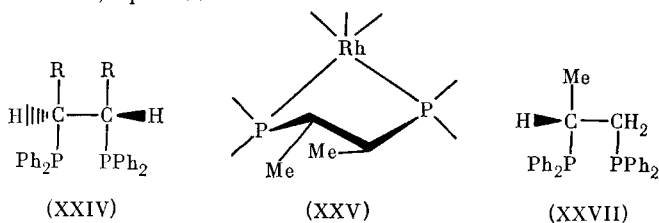
* В исходном субстрате группа NHAc заменена на H.

комплексе с [RhCl (гексадиен-1,5)] в гидрировании ацетаминокоричных кислот. Комплекс (особенно катионный) обнаружил очень высокую энантиоселективность в синтезе важнейших аминокислот — Phe, Tyr, DOPA. Оптический выход сильно зависит от полярности среды и от наличия в лиганде NMe₂-группы [36] (табл. 5). Впервые авторы работы [37] использовали чисто атропоизомерные лиганды (XXII), (XXIII). Комплекс с (XXIII) оказался более эффективным, причем с большим оптическим выходом образуются эфиры аминокислот, а не свободные аминокислоты [38].

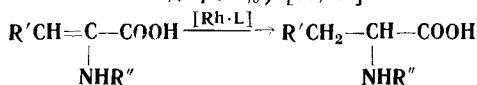


Высокоэффективный комплекс образуется и в том случае [39], если хелатный пятичленный цикл, образованный, например, из лиганда (XXIV), имеет фиксированную конформацию [39] с двумя асимметрическими атомами углерода и экваториальными метильными группами (XXV). Высокую энантиоселективность проявляет катионный комплекс (XXVI) вида [Rh·(XXV)]⁺·ClO₄⁻. Однако, как показано в работе [39], не менее эффективным оказался комплекс и с лигандом (XXVII) с одним асимметрическим атомом углерода.

Наиболее характерные результаты, полученные с применением комплекса [Rh·(XXIV)] (Chiraphos) при гидрировании замещенных аминокриловых кислот, приведены в табл. 6.



Энантиоселективная гидрогенизация на комплексе [Rh·Chiraphos] (приведен оптический выход p , %) [39, 40]

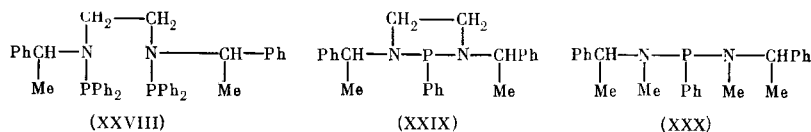


Субстрат	R'	R''	Продукт Аминокислота	Растворитель	
				ТГФ	EtOH
Z	H	Ac	AcAla	88	91
Z	Ph	Bz	BzPhe	99	95
Z	Ph	Bz	BzPhe	83	—
Z	Ph	Ac	AcPhe	74	89
Z	изо-Pr	Ac	AcLeu	100	93
Z	HOOC ₆ H ₄	Bz	BzTyr	92	—
E	HOOC ₆ H ₄	Bz	BzTyr	80	88
Z	4-AcO-3-MeOC ₆ H ₃	Ac	DOPA	80	83
—	Ph	Ac	AcPhe *	82	—
—	Ph	Bz	BzPhe *	86	—

* L = (XXIV), R = Ph; в остальных случаях R = Me.

Видно, что комплекс обладает исключительно высокой энантиоселективностью в синтезе аминокислот, а Leu и Phe получены с $p=100\%$. К недостатку метода следует отнести лишь необходимость синтеза лиганда исходя из $S(+)$ -молочной кислоты, которую трудно получить в чистом виде. Этот недостаток пытались устранить авторы работы [40], которые синтезировали (XXII), R=Ph, исходя из энантиомеров миндальной кислоты.

Впервые авторы работы [17] сообщили о попытке использования хиральных аминокислот. В [41] синтезирован ряд диаминодифосфинов, используя S - α -фенилэтиламин, и показана высокая эффективность комплексов с лигандами (XXVIII) — (XXX):



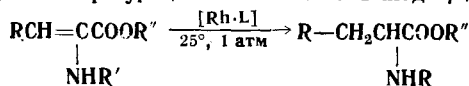
Катализатор получали *in situ* взаимодействием $[\text{RhCl}(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$ с (XXVI). Хотя хиральный центр в лиганде удален от реакционного центра, эффективность катализатора оказалась весьма высокой и сравнимой с действием $[\text{Rh}\cdot\text{DIOP}]$ для которого данные приведены в табл. 7 в скобках [41]. Высокая эффективность комплекса с лигандом (XXVIII), особенно при использовании полярного растворителя, объясняется [42] ионизацией комплекса и образованием водородной связи между молекулами растворителя и субстрата. Это подтверждается тем, что катионный комплекс $[\text{RhL}_2(\text{Solv})]\cdot\text{BF}_4$ еще более активен, чем комплекс хлорродия; аминокислоты образуются с $p=82,5\%$. Высокий выход может быть достигнут как координацией полярных групп в субстрате с металлом, так и взаимодействием субстрата с лигандом, содержащим кроме фосфиновой и другие функциональные группы. Это показано на примере гидрирования итаконовой кислоты, для которой комплексы, содержащие хиральные фосфины, вообще не являлись особенно эффективными, хотя в некоторых случаях оптический выход и достигал 53% [20].

В работе [43] исследовано влияние строения ряда аминокислотных комплексов Rh. В сравнимых условиях, при соотношении L/Rh=2, получены результаты, представленные в табл. 8.

Максимальный выход получен на комплексе с лигандом (XXX), что сравнимо с действием $[\text{Rh}\cdot\text{DIOP}]$. Введение хирального Р-центра в лиганд (аминофосфин (XXIX)) приводит к обращению конфигура-

ТАБЛИЦА 7

Энантиоселективная гидрогенизация на комплексах, содержащих аминоксифиновые лиганды (приведены конфигурация и оптический выход p , % продуктов) [41]



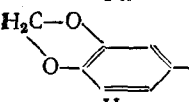
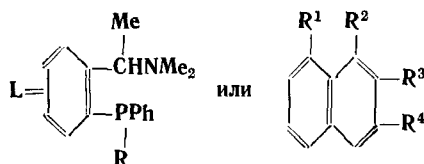
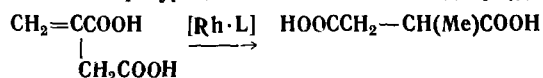
R	R'	R''	Конфигурация; p , %	Лиганд
H	Ac	H	R; 73 (73)	(XXVIII)
Ph	Ac	H	R; 84 (82)	(XXVIII)
Ph	Ac	H	82,5	(XXVIII)
Ph	Bz	Me	R; 49 (55)	(XXVIII)
	Ac	H	R; 68 (64)	(XXVIII)
H	Ac	H	R; 75 (79)	(XXVIII)
Ph	Ac	H	S; 7,5	(XXIX)
Ph	Ac	H	0	(XXIX)
Ph	Ac	H	R; 19,7	(XXX)

ТАБЛИЦА 8

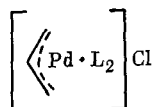
Энантиоселективная гидрогенизация на Rh-комплексах, содержащих аминоксифиновые лиганды (приведены конфигурация и оптический выход p %, продуктов) [43]

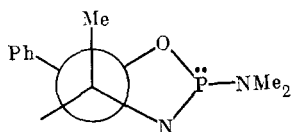


Конфигурация	Лиганд					Нейтральный комплекс	Катионный комплекс
	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
S	Ph	—	—	—	—	R; 18	R; 18
SS	Bu	—	—	—	—	S; 20	S; 17
S	—	H	CHMeNMe ₂	PPh ₂	H	R; 41	R; 43
—	—	PPh ₂	CHMeNMe ₂	H	H	S; 20	—
R	—	H	PPh ₂	CHMeNMe ₂	H	S; 5	0
R	—	H	H	CHMeNMe ₂	PPh ₂	S; 3,5	S; 15

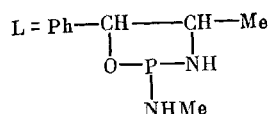
ции продукта. Обращение конфигурации происходит и при замене в аминоксифиновой группе H на Me, например, в дифосфине 1,2-бис (дифенилфосфиноамино) циклогексана [45]. Замена хиральной α -фенилэтильной группы в (XXVIII) на пинанильную снижает энантиоселективность катализатора [44]. Моноаминоксифины (XXIX) и (XXX) менее эффективны, чем дифосфины. В [42] была сделана попытка повторить данные работы [41], где были использованы лиганды (XXIX) и (XXX). Действие комплекса с (XXIX), вопреки данным [41], воспроизвести авторам [42] не удалось.

Исходя из (—)-эфедрина авторы [46] синтезировали производные оксазофосфолана (XXXI) и использовали их в качестве лигандов в Pd-комплексах вида





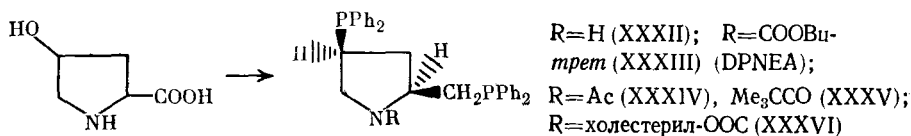
(XXXI)



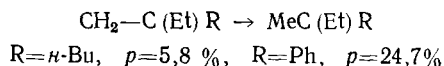
Методом кругового дихроизма установлено наличие в лиганде (XXXI) хиральных C- и P-центров [46]. Гидрирование N-ацетиламинокоричной кислоты, ее азлактона и диметилитаконата протекало с выходами 16,4; 4,0 и 9,9% соответственно. Комплекс является одним из немногих Pd-хиральных комплексов, способных к асимметрическому гидрированию. Невысокий оптический выход в реакции связан, по-видимому, с частичным разложением комплекса в ходе реакции.

Новый путь формирования хирального Rh-комплекса путем замещения одного лиганда в координационной сфере трифенилфосфинового комплекса на хиральный α-фенилэтиламин осуществлен в работе [47]. Комплекс проявил энантиоселективность при гидрировании N-ацетиламинокоричной кислоты ($p=20,2\%$) и ее метилового эфира ($p=11,8\%$). Оптический выход растет с увеличением отношения $\text{амин}/\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ до определенного предела.

Исходя из оксипролина авторы работы [48] получили лиганды, имеющие две фосфиновые группы и группу NH или NR:



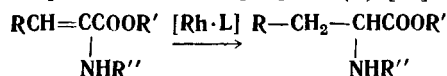
Катализатор получался *in situ* взаимодействием лиганда с комплексом $[\text{Rh}\cdot\text{гексадиен-1,5}]\text{Cl}$; исследовалась его эффективность при гидрировании замещенных аминокоричных кислот; комплекс с (XXXIII) более эффективен, чем с (XXXII). Наблюдается влияние NEt_3 на оптический выход для комплексов с замещенной NH-группой, тогда как для $[\text{Rh}\cdot(\text{XXXII})]$ это влияние отсутствует вследствие взаимодействия свободной NH-группы в лиганде с группой COO в молекуле субстрата. Система $[\text{Rh}\cdot(\text{XXXIII})\cdot\text{NEt}_3]$ проявляет большую энантиоселективность ($p=80-90\%$) при проведении реакции в этаноле, чем в реакциях в метаноле или в воде, что свидетельствует о лучшем взаимодействии комплекса с субстратом в менее полярном растворителе [48]. Другие, обычно применяемые субстраты показали следующие результаты: на $[\text{Rh}\cdot(\text{XXXIII})]$ для (Z)-α-метилкоричной кислоты и диметилитаконата получены $p=15$ и 24% , а на $[\text{Rh}\cdot(\text{XXXVI})]$ — $29,5\%$ [49]. Кроме того, на последнем комплексе гидрированием олефинов получены углеводороды:



Если NH-группу лиганда ацилировать ((XXXIV) и (XXXV)), то добавка Et_3N ухудшает энантиоселективность и может приводить даже к обратной по сравнению с действием комплексов с (XXXII) и (XXXIV) конфигурации продукта (см. табл. 9) [50]. Изучена активность комплексов с (XXXIV) и (XXXV) при гидрировании бензильных производных предшественника аланина, что представляет большой интерес для пептидного синтеза [50].

На примере гидрирования итаконовой кислоты проведено сравнение эффективности $[\text{Rh}\cdot\text{XXXIII}]$ и других Rh-фосфиновых комплексов [51]. При 20° и 20 атм с добавкой NEt_3 к комплексу $[\text{Rh}\cdot(\text{XXXIII})]$ получена метилантарная кислота с $p=92\%$. Такой высокий оптический выход получен после превращения комплекса в катионный вида $[\text{L}\cdot\text{Rh}(\text{COD})]^+\text{ClO}_4^-$ при отношении NEt_3 : итаконовая кислота, равном

Гидрирование ацилакриловых кислот на родиевых комплексах, содержащих гетероциклические дифосфины (L) [50]



R	R'	R''	Конфигурация продукта; p , %	L	Растворитель
Ph	H	Ac	S; 6	XXXII	этанол
Ph	H	Ac	R; 30	XXXIII	метанол
Ph	H	Ac	R; 91	XXXIII	этанол + NEt_3
Ph	Me	Ac	S; 7	XXXIII	этанол
Ph	Me	Ac	R; 15	XXXIII	этанол + NEt_3
3,4- $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}_6\text{H}_3$	H	Ac	R; 83	XXXIII	этанол + NEt_3
3,4- $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}_6\text{H}_3$	H	Ac	R; 32	XXXIII	этанол
3-MeO-4-AcOC ₆ H ₃	H	Ac	R; 86	XXXIII	этанол + NEt_3
4-AcOC ₆ H ₄	H	Ac	R; 87	XXXIII	этанол + NEt_3
H	H	PhCH ₂ COO	R; 57	XXXIV	этанол
H	H	—	S; 8	XXXIV	этанол + NEt_3

1. Для нейтрального комплекса p возрастает от 78,7 до 90,6% при увеличении этого отношения, т. е. фактически при превращении комплекса в катионный. Таким образом, роль NEt_3 сводится к активированию карбонильного субстрата и образованию карбоксилат-аниона, который затем взаимодействует с Rh в координационной сфере комплекса и превращается в катионный комплекс [51]. Сравнительное гидрирование итаконовой кислоты на ряде комплексов показало, что в ряду использованных хиральных лигандов: PMePhPr-n [10], NMDPP [1], MDPP [1], Camphos [20], PMePhMn [25], DIOP [16], BPRA [43], Amphos [43], DPNEA [48, 51] — последний оказался наиболее эффективным; оптический выход с лигандом (XXXIII) (DPNEA) достиг 92%.

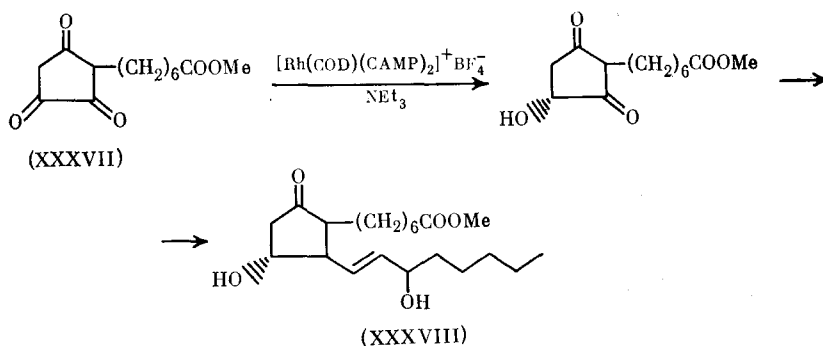
Энантиоселективная гидрогенизация связей $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$ изучена в меньшей степени, чем гидрогенизация $\text{C}=\text{C}$ -связи. Известно, что катализатор Уилкинсона малоактивен при гидрогенизации $\text{C}=\text{O}$ -связи и даже вызывает декарбонилирование альдегидов. Однако применение катионных комплексов Rh с фосфиновыми лигандами позволило осуществить гидрогенизацию некоторых кетонов, а авторы работы [52] впервые восстановили кетоны действием Ph-комплекса с R-хиральным лигандом $\text{PMePhCH}_2\text{Ph}$ (лиганд PMePhEt оказался малоэффективным по [53] вследствие малого различия в объемах групп фосфина). Реакция проводилась при 20° и атмосферном давлении в безводном этаноле [52]. Катализатор вообще малоактивен и общая скорость реакции убывает в ходе гидрирования. Из соответствующих кетонов получены фенилбутанол ($p=8,6\%$) и бутанол-2 ($p=1,9\%$). Оптические выходы невелики, но сопоставимы с получаемыми на этом комплексе при гидрировании прохиральных $\text{C}=\text{C}$ -субстратов [6]. Введение DIOP в комплекс вместо R-хирального фосфина позволяет энантиоселективно гидрировать не только $\text{C}=\text{O}$ -, но и $\text{C}=\text{N}$ -связь [54].

Применение катионного Rh (а также Ir) комплекса [55] с лигандом CAMP вида $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{CAMP})_2]^+\text{BF}_4^-$ в гидрогенизации кетонов при 75° и 6 атм в растворе изомасляной кислоты с добавкой 0,1% воды гораздо более эффективно [10]: кетоны $\text{MeCO}-\text{R}$ ($\text{R}=\text{Et}$, Hex , изо-Bu , Bz , Ph_2CH) дают спирты с оптическими выходами 12; 14; 14; 19 и 32% соответственно. Отмечено антибатное изменение p и общей скорости реакции [55]. С гораздо большей скоростью, чем кетоны, гидрируется метилацетоацетат в спирте (25°, 34 атм) с образованием метил- β -оксибутирата ($p=56\%$). На значение p сильно влияет давление водорода, температура, добавки воды и природа растворителя. На примере гидрирования октанона-2 (75°, 6 атм) показано, что в ряду растворителей $\text{TGF} < \text{этилацетат} < \text{диметилуксусная кислота} < \text{уксусная кислота}$ значение p возрастает с 0,3 до 12%. Если проводить реакцию

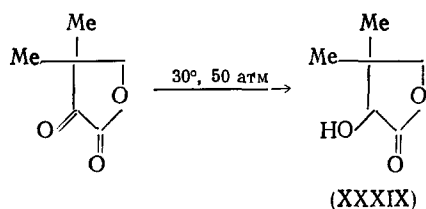
в среде изомасляной кислоты, то увеличение содержания воды до 8% в растворителе резко снижает оптический выход (с 10—14 до 5%) [55].

Комплекс $[\text{Rh}(\text{норборнадиен}) \cdot (\text{XXVIII})]$ способен катализировать гидрирование кетонов (25° , 12 атм): из ацетофенона получен спирт с $p=17\%$, а из метилгексилкетона — спирт с $p=8\%$ [41]. Значительную энантиоселективность проявляет $[\text{Rh}(\text{XX})]$ [35]. Гидрирование ацетофенона при 80° приводит к спирту с $p=22\%$, пропиофенона — с $p=3,5\%$. Энантиоселективная дегидрогенизация рацемического α -фенилэтилового спирта протекает на комплексе $[\text{RuCl}_2 \cdot \text{PPh}_3 \cdot (\text{неоментил PPh}_2)]$. Из этого следует что строгое определение степени асимметрического синтеза в каждом отдельном случае требует детального исследования для того, чтобы показать, что в процессе не имеет места энантио-элективная реакция.

Практически важная реакция гидрирования промежуточного соединения (XXXVII) в синтезе простагландина (XXXVIII) осуществлена [56] на комплексе $[\text{Rh} \cdot \text{CAMP}]$ ($p=68\%$):



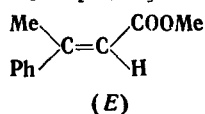
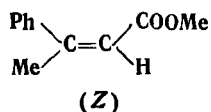
Комплексы с лигандами (XXXIII) и (XXXVI) способны энантиоселективно гидрировать кетогруппу в пируватах MeCOCOOEt и MeCOCOO-Bu-n с $p=62-65\%$ [49]. С высоким оптическим выходом ($p=86,7\%$) кетопантоиллактон гидрируется в R (—)-пантоиллактон (XXXIX) [57]

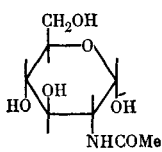
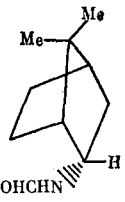
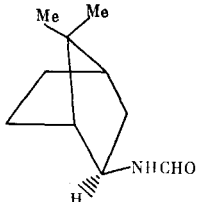


IV. РОДИЕВЫЕ И ПАЛЛАДИЕВЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АМИДЫ И АМИНЫ

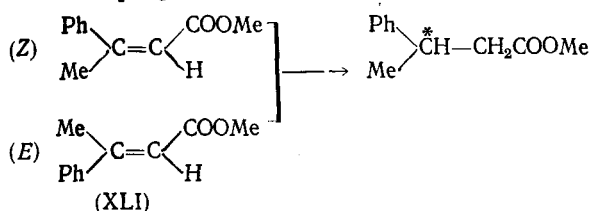
Хиральные родий-амидные катализаторы, способные к энантиоселективной гидрогенизации непредельных кислот [22, 23], а также ацетиламиноакриловой кислоты [58] получают *in situ* при действии NaBH_4 на $[(\text{Py})_2\text{RhCl}]$ в растворе оптически активного амида. При уменьшении концентрации хирального амида до 5% в растворе метилового эфира диэтиленгликоля энантиоселективность катализатора сохраняется, что указывает не на сольватацию комплекса хиральным растворителем, а на образование хирального (по-видимому, ионного) комплекса состава $[(\text{Py})_2(\text{амид}) \text{RhCl}(\text{BH}_4)]^+ \text{Cl}^- (\text{XL})$. В качестве лигандов исследованы различные амиды (табл. 10). Обращает на себя внимание интересный факт (см. табл. 10, №№ 7—10), что Z , E -изомерия субстрата в данном случае почти не оказывает влияния на

Энантиоселективная гидрогенизация *E*- и *Z*-метил(β-метил)циннаматов на родий-амидных катализаторах [22, 23]

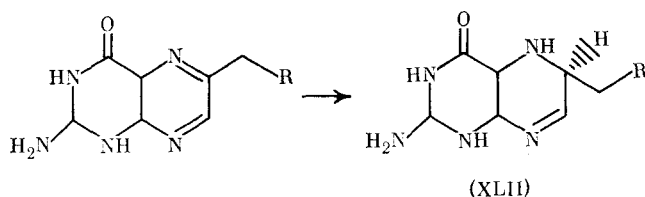


№	Лиганд		Субстрат (XLI)	Конфигурация продукта: <i>p</i> , %
	Формула	Оптическая чистота		
1	PhCH(Me)CH ₂ NHCHO	100	<i>E</i>	<i>S</i> ; 57
2	То же	96	<i>E</i>	<i>R</i> ; 48
3	То же	100	<i>E</i>	<i>S</i> ; 55
4	(PhCH(Me)NHCO) ₂	—	<i>E</i>	<i>S</i> ; 45
5	MeCH(OH)CONH ₂	92	<i>E</i>	<i>R</i> ; 16
6		99	<i>E</i>	<i>R</i> ; 14
7		96	<i>Z</i>	<i>S</i> ; 45
8	То же	96	<i>E</i>	<i>S</i> ; 40
9		100	<i>Z</i>	<i>S</i> ; 28
10	То же	100	<i>E</i>	<i>S</i> ; 22

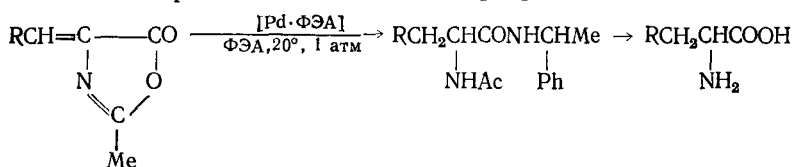
энантиоселективность [22].



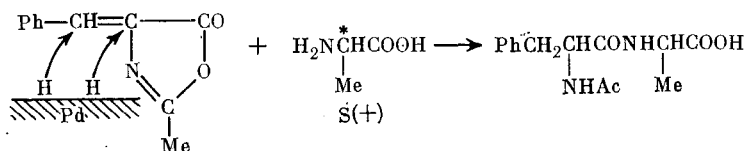
Помимо этой модельной реакции гидрирования (XLI) применение комплекса с амидом (XL) позволило прогидрировать C=C-связь в предшественнике аминокислоты (III), R=Ph, и получить AcPhe с *p*=75,3% и общим выходом 66% [58]. Другим примером осуществления практически важной реакции служит синтез [59] фолиевой кислоты (XLII) под действием Rh-комплекса, содержащего хиральный лиганд α-фенилэтилформамид, по реакции:



В присутствии металлокомплексных катализаторов на основе Pd или Rh с α -фенилэтиламином (ФЭА) протекает энантиоселективный восстановительный аминолиз азлактонов замещенных ациламиноакриловых кислот с образованием соответствующих амидов аминокислот, а после их гидролиза — аминокислот [60].



Различные катализаторы асимметрического восстановительного аминолиза азлактонов были получены восстановлением PdCl_2 или (RhCl_3) в апротонных растворителях, содержащих $S(-)$ -ФЭА. В качестве восстановителей использовали H_2 , NaBH_4 и $S(-)$ - α -фенилэтиламиноборан [60]. В системе *транс*-Pd-(ФЭА) $_2\text{Cl}_2$ - $S(-)$ - α -фенилэтиламиноборан величина избытка, образующегося при восстановлении *SS*-амида, составила 53%. Существенной частью каталитической системы является хиральный нуклеофил, которым могут служить ФЭА или (*S*)-аланин. В последнем случае реакция приводит к образованию дипептида, что представляет значительный практический интерес ввиду того, что дипептиды усваиваются организмами легче, чем аминокислоты.



V. ХИРАЛЬНЫЕ КОБАЛЬТОВЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ГИДРОГЕНИЗАЦИИ

Разработка эффективных хиральных катализаторов гидрогенизации, не содержащих металлов группы платины, представляет особый интерес. Комплексы кобальта — весьма активные диссимметрические катализаторы, способные к гидрогенизации как $\text{C}=\text{C}$ -, так и $\text{C}=\text{O}$ -связи. Известно два типа катализаторов — на основе $\text{Co}(\text{CN})_5$ или $\text{Co}(\text{ДМГ})_2$ (где ДМГ — диметилглиоксим), содержащих хиральные лиганды. Комплекс с $\text{Co}(\text{CN})_5$, содержащий координированную аминокислоту $\text{L}=\text{Ileu}$, обнаружил слабую энантиоселективность ($p \approx 0,1\%$) в гидрогенизации атроповой кислоты (I), $\text{R}=\text{Ph}$ [62]. Замена координированной аминокислоты на амин: $\text{R}(-)$ -пропилендиамин повышает p до 1,1%, а введение $S(+)$ -N, N'-диметилпропилендиамина позволяет получить из (I), $\text{R}=\text{Ph}$, продукт с $p=7,1\%$. Малая энантиоселективность связана, по-видимому [63], с затруднением координации субстрата в комплексе. Отмечается, что амины с противоположными конфигурациями приводят к одной и той же (*S*)-кислоте [64, 65].

Известно, что комплекс $[\text{Co}(\text{ДМГ})_2 \cdot \text{амин}]$ активен в гидрогенизации карбонильной группы, азо-, азокси- и нитро-групп. Высокая энантиоселективность в гидрировании связи $\text{C}=\text{O}$ обнаружена у такого комплекса после введения в его состав хирального аминоспирта или амина. Так, $[\text{Co}(\text{ДМГ})_2 \cdot \text{хинин}]$ обнаружил высокую энантиоселектив-

ТАБЛИЦА 11

Энантиоселективная гидрогенизация α -дикетонов и α -кетозэфиров на комплексе [Co(ДМГ)₂·хинин] [67]

Субстрат	t, °C	Продукт			
		Формула	Выход, %	[α] _D	p, %
PhCOCOPh *	—10	PhCH(OH)COPh	95	(+), 0,86	S; 73
PhCOCOMe	20	PhCH(OH)COMe	88	(+), 0,88	S; 56
MeCOCOMe	30	MeCH(OH)COMe	—	(—), 0,2	R; 2,5
MeCOCOMe	20	MeCH(OH)COMe	54	(—), 2,44	R; 30
PhCOCOEt	30	PhCH(OH)COOEt	32	(+), 0,28	S; 13,7
PhCOCOOPr-изо	—	PhCH(OH)COOPr-изо	62	(+), 0,18	S; 11,5

* Реакция проводилась в толуоле, в остальных случаях—без растворителя.

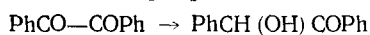
ТАБЛИЦА 12

Влияние введенного в комплекс [Co(ДМГ)₂·Q] амина (В) на оптический выход и скорость гидрогенизации бензила [68, 69]

Q	В	В/Со	Q/Со	Q·HCl/Со	p, %	v *
Хинидин	бензиламин	1	1	0	R; 48	6,0
Хинидин	бензиламин	1	3	0	R; 51	12,0
Хинин	—	0	1	1	R; 61,5	1,5
Хинин	бензиламин	1	0	1	S; 59	6,5
Хинин	бензиламин	1	1	1	S; 61	13,6
Хинин	трифенилфосфин	1	1	1	S; 61,5	0,3

* Здесь v—скорость реакции в ммольх поглощенного водорода в сек. на моль катализатора.

ность в гидрогенизации бензила [66]:



S(+)-бензоин, p = 61,5%

Реакция протекает в мягких условиях (комнатная температура и атмосферное давление). Отношение субстрат/Со=10—20, хинин/Со=2, растворитель — бензол или ТГФ. В полярном растворителе значение p убывает. В условиях реакции энантиоэлективного разделения рацемического бензоина не происходит, следовательно хиральность продукта возникает на стадии катализа [66].

Гидрирование других кетонов вида PhCOCOR также приводит к S(+)-бензоинам. Поскольку продукт легко рацемизуется, истинное значение p получалось экстраполяцией временной зависимости p к времени $\tau=0$. Гидрирование диацетила и этифенилглиоксидата сопровождается восстановительной димеризацией, также приводящей к хиральным продуктам; это показывает, что промежуточный хиральный комплекс реагирует с другой молекулой субстрата без разрыва связи Со—С [67]. Результаты представлены в табл. 11.

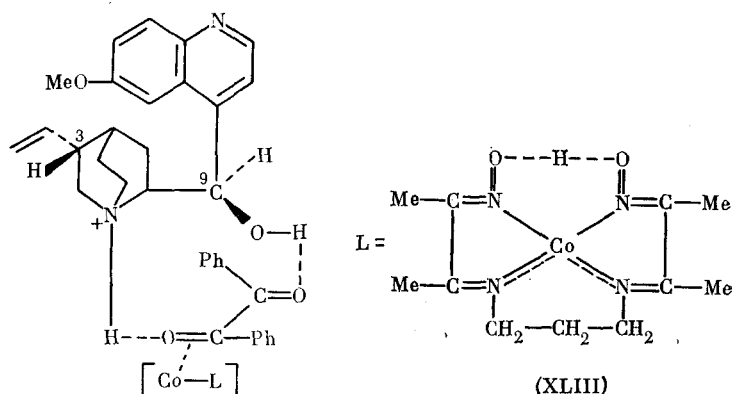
Введение различных хиральных аминов и аминокислот в комплекс в качестве лигандов показало, что конфигурация образующегося бензоина при гидрогенизации бензила определяется конфигурацией центров C*—NH₂ и C*—ОН в молекуле лиганда: одной аминокислоты недостаточно для энантиоселективного гидрирования. Так, например, при введении в комплекс бруцина, О-ацетилхинина или α -фенилэтиламина комплекс оказался не способным проводить энантиоселективную реакцию, а введение хинина, хинидина или цинхонидина приблизительно одинаково эффективно (p \approx 33%). В ряду N-метилэфедрин > эфедрин > ф-эфедрин величина p убывает от 28 до 7,8%. Эти данные показывают уменьшение эффективности катализатора при *трео*-расположении амино- и окси-групп в лиганде [68]. Введение в комплекс дополнительно амина (или трифенилфосфина), а также снижение температуры реак-

ции до -10° позволило повысить p до 78%. Основание при этом координируется в аксиальном положении, вытесняя хиральный аминоспирт. Применение хлоргидрата аминоспирта приводит к повышению p , а увеличение основности амина сильно снижает p (табл. 12). Предполагается [69], что хиральный аминоспирт не связан непосредственно с комплексом $\text{Co}(\text{ДМГ})_2$, и весь комплекс таким образом напоминает фермент оксидоредуктазу, у которого каталитические и специфические центры разделены. В данном случае хиральный аминоспирт отвечает апоферменту. В подтверждение этой точки зрения рассматривается независимость значения p от общей скорости реакции, которая может возрасти на порядок, тогда как r остается без изменения [69]. Следует, правда, отметить, что этот вывод авторов не вполне убедителен, так как кинетика реакции не изучалась и о процессе судили по начальной скорости.

Если гидрирование проводить на границе фаз так, что в бензольном слое содержится субстрат и хинин, а в водном — раствор комплекса, содержащий амин (аммиак или аминокислоту), то протекание асимметрической реакции указывает на то, что аминоспирт не входит непосредственно в Co -комплекс. Хиральный агент может находиться при этом либо в бензольном слое (хинин), либо в водном (аскорбиновая кислота, аминокислота) [70].

Этот необычный механизм реакции, протекающей с применением хиральных Co -комплексов, исследован на примере хелата [71, 72], который образуется *in situ* из (XLIII), хинина и бензиламина в растворе пропанол—толуол.

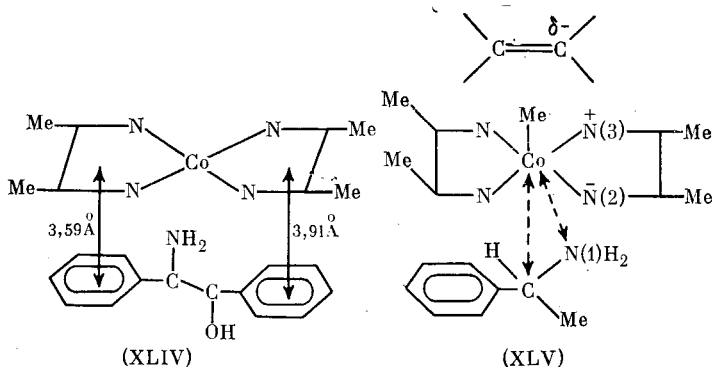
Схема 1



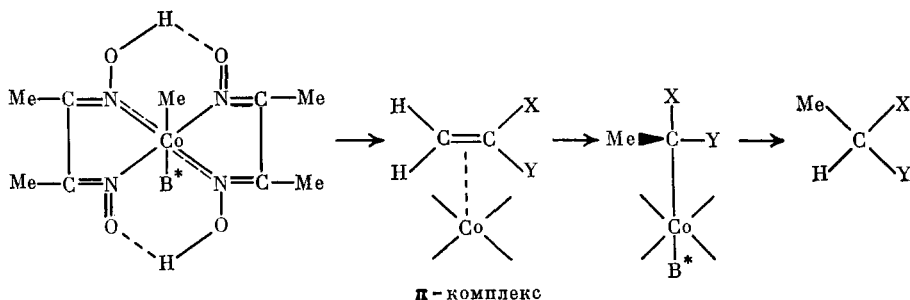
Гидрирование проводилось при температуре ниже -8° в течение 24 часов. Из метилбензоилформиата, бензоина и метилпирувата получены продукты с выходом 48,79 и 48% соответственно.

На основании данных работ [63—69] предложена [72] схема механизма реакции, предполагающая координацию на одном каталитическом центре сразу молекулы субстрата, хинина и водорода. Эта необычная схема механизма основана на предположении, что хиральный центр в лиганде — хинине связан не с металлом, а с субстратом (схема(1)). В этой связи было бы интересно исследовать влияние на энантиоселективность хиральных центров C(3) и C(9), заменяя хинин его производными и диастереоизомерами. Такая ситуация напоминает ферментные системы, где центр определяющий стереохимию реакции отделен от каталитически активного центра. На основании этой схемы становится понятной наблюдаемая независимость p от общей скорости реакции.

Рентгеноструктурный анализ модельного соединения — комплекса аналогичной структуры (XLIV) [73] показал, что N(1) и O(1) находятся в *транс*-положении, а OH-группа в хиральном аминоспирте удалена от $\text{Co}(\text{ДМГ})_2$ и не образует с ним водородной связи: координация осуществляется через аминогруппу.



Более детальное исследование строения комплекса проведено на модельном соединении (XLV) [73]. В качестве хирального амина взят α -фенилэтиламин, хотя нужно заметить, что такой комплекс не обладает хиральными каталитическими свойствами. Комплекс содержит Me-группу, что отличает его от энантиселективного каталитического комплекса, но в [73] принимается, что она не влияет на свойства комплекса. Неясно также, как в таком комплексе происходит активация водорода. При изучении этой модели установлено, что в комплексе $[\text{Me} \cdot (\alpha\text{-фенилэтиламин}) \cdot \text{Co}(\text{ДМГ})_2]$ в результате введения хирального амина происходит деформация плоскости молекулы $\text{Co}(\text{ДМГ})_2$. Сильное отталкивание между амином и $\text{Co}(\text{ДМГ})_2$ вызывает смещение атома N(1) по направлению к N(2), а плоскость Co при этом искажается. Наличие полярности на атомах азота N(2) и N(3) в $\text{Co}(\text{ДМГ})_2$ вызывает ориентацию прохирального олефина. На основании изучения структуры комплекса (XLV) предложен механизм гидрогенизации $\text{C}=\text{C}$ -связи через образование π - и σ -комплексов согласно схеме [73]:



где B^* — оптически-активное основание.

Каталитические системы типа катализаторов Циглера — Натта на основе кобальта — $[\text{Co}(\text{асас})_2\text{-AlEt}_3\text{-P(Ph)}_2 \text{ (неоментил)}]$ и $[\text{Co}(\text{L—I leu})_2\text{-AlEt}_3]$ также обнаруживают энантиселективность при гидрогенизации изомерных 2-фенилбутенов: оптический выход 2-фенилбутана составил 5,4% и 25% соответственно [74].

VI. ГЕТЕРОГЕНИЗИРОВАННЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПОЛИМЕРНЫМ ХИРАЛЬНЫМ ЛИГАНДОМ

Очевидно, что металлокомплексные катализаторы, связанные с полимерным носителем, обладают рядом преимуществ по сравнению с их растворимыми аналогами. Это главным образом технологичность катализатора — легкость его отделения после реакции, возможность повторного использования и регенерации, меньшая чувствительность к отравлению. Провести границу между металлческими катализаторами на носителях и металлокомплексными катализаторами, связанными с полимерными лигандами, нелегко. Комплексообразование на поверхности твердого (полимерного) носителя происходит в том случае, если

носитель обладает определенной комплексообразующей способностью. В противном случае, как например, при асимметрическом гидрировании на металлах, нанесенных на кристаллы кварца, речь идет о нанесенных катализаторах.

Катализаторы можно подразделить по увеличению прочности связи каталитического центра (металла, комплекса) с поверхностью носителя на следующие группы.

1) Металл, осажденный на инертном носителе (например, Ni на кварце).

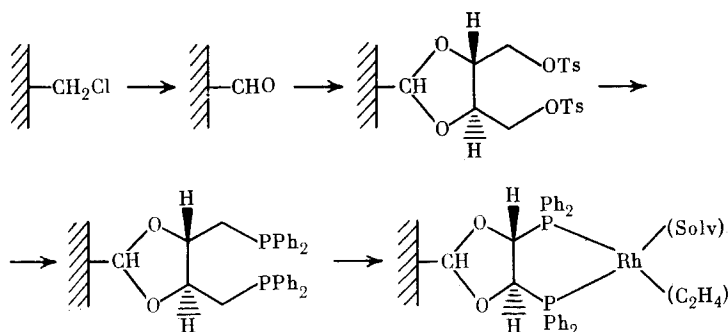
2) Металлический катализатор, модифицированный оптически активным органическим соединением: образующийся комплекс координационно связан с поверхностью катализатора (например, Ni-винная кислота, Ni-лейцин).

3) Комплекс, который становится химически связанным с носителем (или металлом) при введении в сферу комплекса полилиганда — комплексообразующего полимера (например, Rh-полиакриламид—этил-иденаланин).

Ниже рассматривается последний тип катализаторов.

Известно использование полистирольных фосфинированных смол в качестве лигандов металлокомплексных катализаторов Rh и Pt в гидросилилировании, гидроформилировании [75]. Полилиганд может быть получен двумя путями: 1) введением ахирального фосфина в хиральный синтетический или природный полимер, 2) связыванием хирального фосфина с ахиральным полимером.

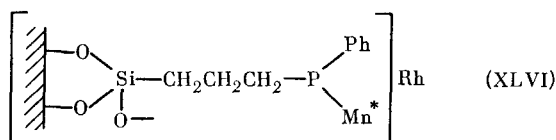
Впервые активный хиральный металлокомплексный катализатор гидрогенизации, содержащий хиральный полилиганд, получили авторы работ [75, 76] исходя из смолы Мерифильда (полистирол, сшитый 2% дивинилбензола и хлорметилованный до 0,7 мэкв/г), связанной с DIOP. Получение хирального полимера и иммобилизацию комплекса $[RhCl(CH_2CH_2)_2]$ осуществляли по схеме:



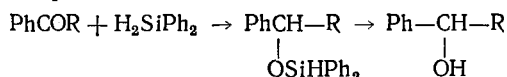
Комплекс Rh образуется *in situ*. Гидрирование проводилось при 20° в течение 12 ч в бензоле. Из α -этилстирола получен R(—)-2-фенилбутан с $p=1,5\%$ (соответствующий растворимый комплекс $[Rh \cdot DIOP]$ дает продукт с $p=15\%$); повторное гидрирование на этом катализаторе дает продукт с $p=0,6\%$. Из метилатропата получен также малоактивный S(+)-фенилпропионат (растворимый комплекс дает $p=7\%$). N-Ацетаминокоричная кислота, нерастворимая в неполярном растворителе, вообще не гидрируется в исследованных условиях, а в спиртовой среде вследствие гидрофобности полимерного катализатора реакцию осуществить не удалось. Таким образом, этот катализатор оказался мало пригоден для гидрогенизации, хотя в асимметрическом гидросилилировании ацетофенона действием Ph_2SiH_2 он проявил заметную энантиоселективность: образуется S(—)- α -фенилэтиловый спирт с $p=29\%$. Повторное использование катализатора дало продукт с $p=22\%$. В случае аналогичного растворимого комплекса $p=28\%$. Применение [77] в качестве реагента H_2SiPh (нафтил) повышает оптический выход до 58,5%.

Повышение отношения лиганд /Rh>2 для растворимого комплекса приводит к потере энантиоселективности, тогда как у полимерного аналога в данном случае она сохраняется, а в других случаях отмечено возрастание *p*. Это указывает, что в последнем случае активные центры расположены достаточно далеко друг от друга, и жесткая полимерная цепь препятствует координации избытка дифосфина с родием. Вместе с тем из этих данных следует, что реакция гидрогенизации гораздо более чувствительна к строению катализатора, чем гидросилилирование, когда энантиоселективность оказывается одинаковой как для полимерного катализатора, так и для его растворимого аналога.

Активны в гидросилилировании и иммобилизованные комплексы другого типа. Получен [77] $(\text{EtO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{PPhMn}^+$, который дает с $\text{RhCl}_2(\text{CO})$ гомогенный комплекс (XLVI). Связывание (XLVI) с силикагелем дает комплекс



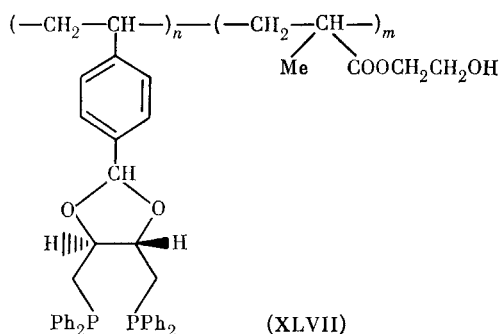
который проявляет энантиоселективность при гидросилилировании ацетофенона или пропиофенона:



При оптимальном соотношении Rh/P=1:5 действие гомогенного катализатора сравнимо с действием эффективного [Rh·DIOP]-катализатора. Интересно отметить, что образующийся спирт имеет разную конфигурацию: *S* — в первом случае и *R* — во втором, хотя при повторном использовании комплекса или при введении избытка лиганда получается только *S*-спирт, по-видимому, вследствие смещения равновесия влево:



Применение носителя, набухающего в полярных растворителях, позволило получить эффективный катализатор гидрогенизации. Синтезирован сшитый полимерсодержащий остаток DIOP, набухающий в спиртах и других полярных растворителях [78]:



Катализатор получен взаимодействием $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_2$ с (XLVII). Гидрогенизация ациламиноакриловых кислот проводилась при 1—3 атм. При этом получен высокий оптический выход (60—86%), сравнимый с величиной *p* для гомогенного комплекса, содержащего DIOP (63—81%). Отмечено антибатное изменение *p* и общей скорости реакции.

Несколько иной подход осуществлен в работе [79], где *S*(—)- α -фенилэтиламин вводился в качестве хирального лиганда в Rh-комплекс, содержащий PPh_3 -группы. Получено два типа полимерных катализато-

ров. Катализатор на основе ионообменной смолы IRC-50 получен превращением смолы в аммонийную соль ФЭА и взаимодействием с $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$. Гидрирование N-ацетаминкоричной кислоты приводит с 50%-ным выходом к R-Phe с 17,7%.

Метилацетоацетат гидрируется в R(—)-метил- β -оксибутират на комплексе Ru, связанном с поли-L-метилэтиленимином (мономер получен из L-аланина) [80, 81]. Катализатор получается *in situ* добавлением RuCl_2 к раствору лиганда в ацетатном буфере при pH 5,5. Гидрирование проводят при 80—100° и 80 атм. При увеличении соотношения лиганд/Ru от 2,5 до 10 значение p увеличивается мало (с 0,5 до 5,3%). Отмечено антиблатное изменение p и общей скорости реакции. Мало эффективен в этой реакции и комплекс $[\text{RuH}(\text{PPh}_3)_2 \text{ поли-L-Glu}]$ ($p = 3\%$), а применение полилиганда — сополимера малеинового ангидрида с S-2-метилбутиловым эфиром не привело к оптически активному метил- β -оксибутирату [82].

По-видимому, в этих примерах на проявление энантиоселективности гетерогенизированным комплексом оказывает влияние хиральное строение полилиганда, находящегося во внутренней сфере комплекса, так как методом дисперсии оптического вращения было показано [83], что полимер не имеет хиральной вторичной структуры. Противоположная картина наблюдается в случае комплекса Cu-поли-L-лизин, в котором спиральное строение полимера играет решающую роль в проявлении комплексом хиральных каталитических свойств [83]. Хотя этот катализатор осуществляет реакцию окисления, а не гидрирования, пример интересен тем, что здесь вторичная структура полимера оказывает большое влияние на энантиоселективность катализатора.

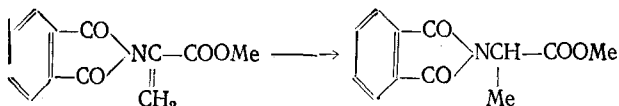
Поли-L-лизин (PLL) имеет более жесткую спиральную структуру, чем поли-DL-лизин (PDLL), имеющий хаотическую развернутую структуру [84, 85]. Такое различие во вторичной структуре полимера проявляется в каталитических свойствах хелатов меди на их основе. При окислении D- и L-DOPA (3,4-диоксифенилаланина) в водном растворе при pH 10,5 на Cu-комплексах с PLL и PDLL обнаружено различие в начальных скоростях окисления L- и DL-DOPA на Cu-PLL. В спиральной структуре Cu-PLL четыре NH_2 -группы координируются с атомом Cu в плоскости, почти параллельной оси спирали, а амидная и OH-группы занимают апикальные положения. Отношение скоростей окисления D и L-DOPA, v_D/v_L растет с 1,07 до 1,53 с увеличением доли спиральности полимера с 15,6 до 27,6% [84, 85]. Если же применить Cu-полихелат с поли-L- α , γ -диаминомасляной кислотой, которая не имеет спиральной полимерной цепи, специфичность окисления исчезает и $v_{DL}/v_L = 1$; это указывает на решающее значение спиральной структуры для проявления стереоселективности полихелатом. Для проявления асимметризирующей активности важным является расстояние между Cu-комплексами, располагающимися вокруг полимерной цепи. Спиральная структура полимера связывает Cu-комплексы в пространственную структуру. Из температурной зависимости констант Михаэлиса определены термодинамические параметры активации, причем для L-DOPA величина $T\Delta S$ более отрицательна, чем для D-DOPA, что указывает на более плотное переходное состояние с D-DOPA и соответственно большую скорость его разложения.

Металлические катализаторы гидрогенизации, модифицированные хиральными полимерами, лишь условно могут быть отнесены к рассматриваемому типу гетерогенизированных металлокомплексных катализаторов.

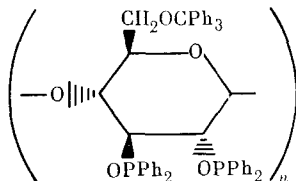
Скелетный Ni и Pd-червь модифицированы хиральными сополимерами стирола с малеимидом D- и L-аланина [86]. Соплимер обладает тремя псевдоасимметрическими атомами в цепи и хиральной боковой группой. Становятся ли хиральными атомы C полимерной цепи, исследовано не было. Гидрирование метил-N-ацетиламиноциннамата проводилось на Ni и Pd в растворителе при атмосферном давлении и 20°. Катализаторы были модифицированы 1%-ными растворами сополиме-

ров. В растворах диоксана, хлороформа, метанола образуется R(+)-Phe с выходом $p=1,6$ и $1,8\%$. Изменение кислотности среды при модифицировании от pH 4 до 9 изменяет конфигурацию продукта с R на S. По-видимому, в кислой и нейтральной среде при модифицировании образуются имидные, а в щелочной — карбоксилатные комплексы, создающие разное стереохимическое окружение в образующемся комплексе [86].

Несколько работ проведено с использованием природных хиральных полимеров — полисахаридов и белков. Указывается, что Pd, осажденный на полисахаридных смолах на основе декстрана и целлюлозы, может быть использован в асимметрическом гидрировании [87]. В патенте [88] описан катализатор, полученный обработкой целлюлозы действием Pb_2PbCl с последующим взаимодействием с $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$; катализатор активен в реакции:

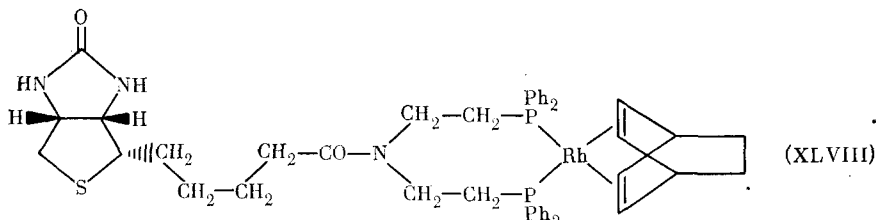


с образованием продукта с $p=28\%$. Невысокое значение p объясняется [88] неоднородным распределением фосфинитных групп в полимерной основе. Подробно изучено [89] действие Rh-катализаторов, полученных на основе фосфинита целлюлозы:



Гидрирование α -этилстирола в R-фенилбутан при $50-120^\circ$ и атмосферном давлении протекает с $p=57-77\%$. Наблюдается увеличение p с ростом отношения P/Rh до 10. Отмечена антибатность изменения p и общей скорости реакции. Повторное использование катализатора приводит к снижению p до 35% . На катализаторе гидрируется и N-ацетаминкоричная кислота с $p=52\%$ и общим выходом $17,5\%$ (условия реакции: P/Rh=11,5, 50° , растворитель бензол — этанол, время реакции 7 дней).

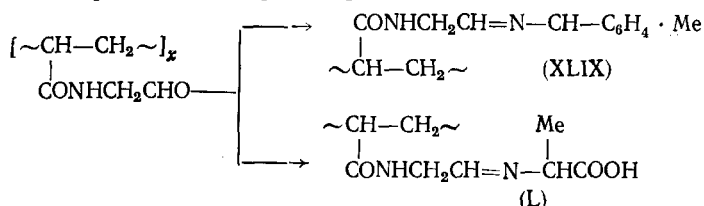
Связывание $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2$ с белками приводит к образованию хирального катализатора гидрогенизации N-ацетаминкоричной кислоты [90]. В этом случае хиральная третичная структура белка (авидин, лизоцим, альбумин) создает необходимое хиральное окружение для металлокомплекса. Исследование проведено в основном на авидине, молекула которого состоит из четырех идентичных субъединиц, связанных с биотином. Синтез комплекса осуществлялся следующим образом: биотин превращается в дифосфин, который *in situ* дает комплекс (XLVIII):



К раствору субстрата добавляют белок, комплекс (XLVIII) и проводят реакцию при 1,5 атм и 0° в течение 48 часов. Образуется оптически активный N-Ас-Ala. Комплекс (XLVIII) сам является хиральным катализатором, и введение белка мало сказывается на общей скорости реакции. Но если без белка $p<2\%$, то введение одного эквивалента авидина повышает оптический выход до 44% . Лизоцим и альбумин

оказались малоэффективны: $p \leq 2-5\%$. Предварительная обработка авидина биотином резко снижает энантиоселективность катализатора, и p падает до 4%. Отсюда следует, что активный центр представляет собой образование, в котором (XLVIII) связан с белком через биотин в молекуле белка.

Катализатор на основе полимера, содержащего альдегидные группы, показал высокую энантиоселективность. Альдегидные группы в полимере связывались с ФЭА или аланином с образованием полимера, набухающего в органических растворителях



При действии $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ на (XLIX) или (L) образуется энантиоселективные гетерогенизованные металлокомплексные катализаторы, причем катализатор на основе (XLIX) не отличался по энантиоселективности от низкомолекулярных катализаторов, содержащих хиральные ФЭА или основания Шиффа, тогда как катализатор на основе (L), а также комплекс $[\text{Rh} \cdot \text{бензилиденаланин}]$ обнаружили очень высокую энантиоселективность: при гидрировании метилового эфира *N*-ацетаминкоричной кислоты (50° , атмосферное давление, растворитель — метанол) образуется *S*-фенилаланин с $p=94,9-97,6\%$ [91].

*
* *

Таким образом, осуществлен широкий поиск эффективных металлокомплексных катализаторов на основе хиральных лигандов, в основном фосфинов, исходя из доступных источников оптически активных соединений (винная кислота, фенилэтиламин, ментол, оксипролин, моносахариды). Получены высокоэффективные катализаторы, которые, однако, проявляют высокую энантиоселективность лишь для ограниченного числа субстратов, и спектр действия их трудно предугадать. Созданные каталитические системы на основе доступных оптически активных соединений могут быть использованы для препаративного синтеза некоторых ценных хиральных соединений (например, DOPA в оптически чистом состоянии). Однако нетехнологичность применения растворимых металлокомплексных катализаторов ограничивает их применение и заставляет искать системы, включающие полилиганд, т. е. связывать каталитически активный комплекс с полимерной цепью или носителем для превращения гомогенного катализатора в нерастворимый «гетерогенизированный» катализатор. В этом направлении, как видно из приведенного обзора, получены обнадеживающие данные.

Несмотря на достигнутые успехи в области энантиоселективной гидрогенизации, следует отметить недостатки исследований: работы ведутся чисто экспериментальным подбором систем, отсутствуют глубокие исследования механизма реакции с целью выявления связи энантиоселективности с реакционной способностью комплексов и связи строения лиганда и комплекса со строением молекулы субстрата. Не предпринимались пока попытки найти общие закономерности действия хиральных металлокомплексных катализаторов для заданной реакции, связывающих, например, термодинамическую устойчивость комплекса с общей активностью и энантиоселективностью комплекса. Выявление таких закономерностей, например в асимметрической гидрогенизации на металлических катализаторах, модифицированных хиральными аминокислотами, оказалось весьма полезным при прогнозировании их энантиоселективной активности [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Morrison J. D., Masler W. F. Adv. Catalysis, 1976, v. 25, p. 81.
2. Marko L., Heil B. Catal. Rev., 1973, v. 8, p. 269.
3. Моррисон Дж., Мошер Г. Асимметрические органические реакции. М.: Мир, 1973.
4. Идзуми И., Тай А. Стереодифференцирующие реакции. М.: Мир, 1979.
5. Horner L., Buthe H., Siegel H. Tetrahedron Letters, 1968, p. 4023.
6. Horner L., Siegel H., Buthe H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1968, v. 7, p. 942.
7. Клубуновский Е. И., Веденяпин А. А. Асимметрический катализ. Гидрогенизация на металлах. М.: Наука, 1980, с. 187.
8. Tai A., Watanabe H., Harada T. Bull. Chem. Soc. Japan, 1979, v. 52, p. 1468.
9. Horner L., Siegel H. Phosphorus, 1972, v. 1, p. 199.
10. Knowles W. S., Sabacky M. J. Chem. Commun., 1968, p. 1445.
11. Knowles W. S., Sabacky M. J. Пат. ФРГ 123063 (1971).
12. Knowles W. S., Sabacky M. J., Vineyard B. D. Пат. ФРГ 2210938 (1972).
13. Vineyard B. D., Knowles W. S., Sabacky M. J., Bachman C. L., Weinikau D. J. J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 5946.
14. Koenig K. E., Bachman G. L., Vineyard B. D. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 2362.
15. Morrison J. D., Burnett R. S., Aguiar A. M., Morrow C. J., Phillips C. J. Amer. Chem. Soc., 1971, v. 93, p. 1301.
16. Morrison J. D., Masler W. F. J. Org. Chem., 1974, v. 39, p. 270.
17. Kagan H. B., Dang T. P. Chem. Commun., 1971, p. 481.
18. Kagan H. B. J. Organomet. Chem., 1979, v. 170, p. 175.
19. Glaser R., Blumenfeld J. Tetrahedron Letters, 1977, p. 2525, 2527.
20. Stoll A. P., Suess R. Helv. Chim. Acta, 1974, B. 57, S. 2487.
21. Kagan H. B., Langlois N., Dang T. P. J. Organomet. Chem., 1975, v. 90, p. 353.
22. Abley P., McQuillin F. J. Chem. Commun., 1969, p. 477.
23. Abley P., McQuillin F. J. J. Chem. Soc. (C), 1971, p. 844.
24. Morrison J. D. Preprints of V Research Conf. on Catalysis. Osaka, 1975, p. 3.
25. Fischer C., Mosher H. C. Tetrahedron Letters, 1977, p. 2487.
26. Johnson T. H., Pretzer D. K., Thomen S., Chaffin V. J. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 1878.
27. Iwami I., Yoshida T., Sato M. J. Chem. Soc. Japan, 1976, v. 97, p. 1652.
28. Зелке Р. В. кн.: Каталитические реакции в жидкой фазе. Алма-Ата: Наука КазССР, 1978, ч. 1, с. 128.
29. Johnson T. H., Rangarajan G. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 4462.
30. Нифантьев Э. Е., Кухарева Т. С., Горшкова Л. С., Павлов В. А., Клубуновский Е. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1979, с. 1915.
31. Нифантьев Э. Е., Кухарева Т. С., Коротеев М. П., Клубуновский Е. И., Павлов В. А. Докл. АН СССР, 1980, т. 253, с. 1389.
32. Нифантьев Э. Е., Кухарева Т. С., Коротеев М. П., Клубуновский Е. И., Павлов В. А. Докл. АН СССР, 1980, т. 253, с. 1589.
33. Tanaka M., Ogata I., Ikeda Y., Hayashi T. Яп. пат. 76101956 (1976).
34. Tanaka M., Ogata I. Chem. Commun., 1975, p. 735.
35. Hayashi T., Tanaka M., Ogata I. Tetrahedron Letters, 1977, p. 295.
36. Hayashi T., Mise T., Mitachi S., Yamamoto K., Kumada M. Ibid., 1976, p. 1133.
37. Tamao K., Yamamoto K., Matsumoto H., Miyake N., Kumada M. Ibid., 1977, p. 1389.
38. Grubbs R. H., DeVries R. A. Ibid., 1977, p. 1879.
39. Fryzuk M. D., Bosnich B. J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 6262.
40. King R. B., Bakos J., Hoff C. D., Marko L., J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 1729.
41. Florini M., Giongo G. M., Marcati F., Marconi W. J. Molec. Catalysis, 1975—1976, v. 1, p. 451.
42. Pracejus G., Pracejus H. Tetrahedron Letters, 1977, p. 3497.
43. Yamamoto K., Tomita A., Tsuji Y. Chem. Letters, 1978, p. 3.
44. Beck W., Menzel H. J. Organomet. Chem., 1977, v. 133, p. 307.
45. Onuma K., Ito T., Nakamura A. Bull. Chem. Soc. Japan, 1980, v. 53, p. 2012.
46. Павлов В. А., Расадкина Е. Н., Карпейская Е. И., Чельцова Г. В., Кайгородова Л. Н., Клубуновский Е. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1980, с. 1087.
47. Королева Л. М., Борисов Е. В., Латов В. К., Беликов В. М. Там же, 1978, с. 1765.
48. Achiwa K. J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 8265.
49. Achiwa K. Tetrahedron Letters, 1977, p. 3735.
50. Achiwa K. Chem. Letters, 1977, p. 777.
51. Ojima I., Kogure T., Achiwa K. Ibid., 1978, p. 567.
52. Bonvicini P., Levi M., Madena G., Scorrano G. Chem. Commun., 1972, p. 1188.
53. Tanaka M., Watanabe Y., Mitsuda T., Iwane H., Takegami Y. Chem. Letters, 1973, p. 239.
54. Levi A., Madena G., Scorrano G. Chem. Commun., 1975, p. 6.
55. Solodar J. C. A., 1973, v. 79, 146179.
56. Sih C. J., Heather J. B., Peruzotti G. P., Price P., Soad R., Lee L. F. J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 1676.
57. Ojima I., Kogure T., Trasaki T., Achiwa K. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 3444.
58. Павлов В. А., Клубуновский Е. И., Барышева Г. С., Кайгородова Л. Н., Айрапетов Ю. С. Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, с. 2374.
59. Boyle P. H., Keating M. I. Chem. Commun., 1974, p. 375.
60. Карпейская Е. И., Годунова Л. Ф., Неупокоева Е. С., Клубуновский Е. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, с. 1443.

61. Годунова Л. Ф., Неупокоева Е. С., Карнейская Е. И., Клабуновский Е. И.. Там же, 1978, с 1363.
62. Ohgo Y. Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, v. 43, p. 505.
63. Ohgo Y., Kobayashi K., Takeuchi S., Yoshimura Y. Ibid., 1972, v. 45, p. 933.
64. Ohgo Y. Preprints of V Research Conf. on Catalysis. Osaka, 1975, p. 12.
65. Ohgo Y., Takeuchi S., Yoshimura Y. Bull. Chem. Soc. Japan, 1971, v. 44, p. 583.
66. Ohgo Y., Natori Y., Takeuchi S., Yoshimura Y. Chem. Letters, 1974, p. 709.
67. Ohgo Y., Takeuchi S., Natori Y., Yoshimura Y. Ibid., 1974, p. 33.
68. Ohgo Y., Natori Y., Takeuchi S., Yoshimura Y. Ibid., 1974, p. 1327.
69. Fujikashi H., Nakajima K., Hara T. Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, v. 49, p. 823.
70. Waldron R. W., Weber J. H. Inorg. Chem. Acta, 1976, v. 18, p. L3.
71. Waldron R. W., Weber J. H. Inorg. Chem., 1977, v. 16, p. 1220.
72. Ohashi Y., Sasada Y., Tashiro Y., Ohgo Y., Takeuchi S., Yoshimura Y. Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, v. 46, p. 2589.
73. Ohashi Y., Sasada Y. Ibid., 1977, v. 50, p. 1710.
74. Нундакова Л. О., Шмидт Ф. К., Клабуновский Е. И., Павлов В. А. Изв. АН СССР, сер. хим., 1981, с. 2621.
75. Poulin J. C., Dumont W., Dang T. P., Kagan H. B. Compt. rend., 1973, v. 277, p. 41.
76. Dumont W., Poulin J. C., Dang T. P., Kagan H. B. J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 8295.
77. Capka M. Coll. Czech. Chem. Commun., 1977, v. 42, p. 3410.
78. Takaishi N., Imai H., Bertelo C. A., Stille J. K. J. Am. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 264.
79. Королева Л. М., Латов В. К., Беликов В. М., Сапоровская М. Б. Изв. АН СССР, сер. хим., 1979, с. 2239.
80. Hirai H., Furuta T., Makishima S. Яп. пат. 71326 (1971); С. А., 1972, v. 76, p. 45743.
81. Hirai H., Furuta T. J. Polym. Sci. (B), Polym. Letters, 1971, v. 9, p. 459.
82. Broca G., Carlini C., Ciardelli F., Sbrana G. Preprints of VI Int. Congr. on Catalysis. London, 1976, A-43.
83. Hatano N., Nozawa T., Ikeda S., Yamamoto T. Makromolek. Chem., 1971, B. 141, S. 11, 21, 31.
84. Hatano M., Nozawa T., Ikeda S., Yamamoto T. J. Chem. Soc. Japan, 1969, v. 72, p. 474.
85. Hatano M., Nozawa T., Yonoyama M. Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, v. 43, p. 295.
86. Латов В. К., Беликов В. М., Бабиевский К. К., Виноградов А. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1973, с. 2764.
87. Descates C., Sabadie J. Bull. soc. chim. France, 1975, p. 2133.
88. Pracejus H., Bursian M. Пат. ГДР 92031 (1971); С. А., 1973, v. 78, p. 72591.
89. Kawabata Y., Tanaka M., Ogata J. Chem. Letters, 1976, p. 1213.
90. Wilson M. E., Whitesides G. M. J. Am. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 306.
91. Королева Л. М. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук, М., ИНЭОС АН СССР, 1980.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского АН СССР,
Москва