

УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 2

ФЕВРАЛЬ — 1991

ТОМ 60

МОСКВА
«НАУКА»ЖУРНАЛ ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1932 ГОДА
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 47.422.127

© 1991 г.

АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ЭПОКСИДИРОВАНИЕ

Райфельд Ю. Е., Вайсман А. М.

Обобщены полученные в последние годы данные об асимметрическом эпоксидировании олефинов. Особое внимание уделено эпоксидированию аллильных спиртов реагентом Шарплесса, который представляет собой хиральный комплекс аллоксида титана с диалкилтарtrатом. Рассмотрены структура катализатора, модель переходного состояния и механизм реакции.

Библиография — 242 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	241
II. Способы асимметрического эпоксидирования	242
III. Асимметрическое эпоксидирование в присутствии титан-тарtrатного хирального комплекса	245

I. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы эпоксидирование олефинов — одна из важных и часто используемых реакций в органическом синтезе — приобретает все большее значение в качестве метода синтеза хиральных соединений. В результате энантиоселективного эпоксидирования, приводящего к образованию двух хиральных центров в одну стадию, получают оптически активные оксираны — синтоны в синтезе природных соединений и их аналогов. Особенно важно использование оксиранов в оптически чистой форме в производстве лекарств, феромонов и т. п. [1, 2].

Хиральные оксираны играют существенную роль в жизнедеятельности растений и животных. Они являются промежуточными соединениями в процессах биологического синтеза. Хорошо известна, например, важная функция 2,3-эпоксисвалена в биосинтезе терпенов и стероидов. Изучение асимметрического эпоксидирования (АЭ) позволяет определить механизм многих биологических процессов. Стадия эпоксидирования является одной из основных в процессе обмена веществ в клетках растений и организмах животных [3]. Во многих случаях оксираны участвуют в катаболизме пестицидов, лекарств и других ксеноморфных соединений [3, 4]. Гидроксилирование, являющееся решающей стадией в метаболизме ароматических аминокислот, лекарств и витаминов в живых организмах, проходит через реакцию эпоксидирования [5]. Обра-

зующиеся в процессе окисления ароматических углеводородов интермедиаты, содержащие оксирановый цикл, играют роль канцерогенных, мутагенных и цитотоксичных факторов [5]. Некоторые природные эпокси-соединения обладают ювенильно-гормональной активностью [6—8].

Физиологическая активность многих природных соединений, содержащих эпоксициклы, и важная роль оксиранов в синтезе природных соединений обусловили необходимость поиска эффективных способов и изучения механизма энантиоселективного эпоксидирования. Рассмотрение способов АЭ является целью настоящего обзора, центральное место в котором занимает эпоксидирование с использованием реагента Шарплесса, наиболее полно изученное в тесной связи с механизмом этой реакции.

II. СПОСОБЫ АСИММЕТРИЧЕСКОГО ЭПОКСИДИРОВАНИЯ

Впервые о проведении АЭ сообщил Хенбест в 1965 г. [9, 10]. Эпоксидирование олефинов с изолированной двойной связью (+)-пероксикамфорной кислотой позволило получить оксираны с энантиомерным избытком (ЭИ) менее 5 %. Несмотря на низкую оптическую чистоту получаемых соединений, эта реакция сыграла важную роль, поскольку впервые была показана возможность синтеза хиральных оксиранов из ахиральных предшественников. Предпринятые позднее попытки проведения АЭ с помощью других пероксикислот не позволили поднять оптическую чистоту оксиранов выше 10 % [11—18]. В 1977 г. Пиркль вновь исследовал этот способ и нашел, что пероксикамфорная кислота, которая использовалась в предыдущих экспериментах, была недостаточно очищена [19]. В результате очистки окислителя удалось более чем в 2 раза увеличить энантиоселективность реакции. Использование очищенной пероксикислоты при эпоксидировании иминов позволило получить оксазиридины с ЭИ $> 60 \%$. В большинстве перечисленных выше случаев низкая асимметрическая индукция на стадии передачи кислорода связана, по-видимому, со значительной удаленностью электрофильного атома пероксидного кислорода от асимметрического центра и, следовательно, слабым взаимодействием между этим центром и двойной связью в переходном состоянии (рис. 1, а) [20].

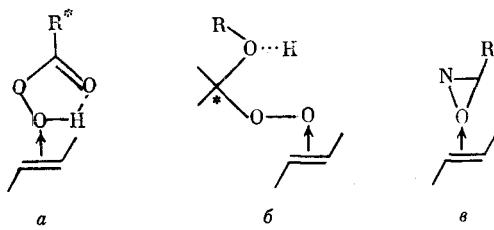


Рис. 1. Переходное состояние при эпоксидировании олефинов хиральными пероксикислотами (а), α -замещенными гидропероксикеталами (б), оксазиридинами (в)

Эпоксидирование олефинов различными хиральными α -замещенными гидропероксикеталами проходит с низкой асимметрической индукцией: ЭИ составляет менее 5 % [21]. Это значение, по мнению авторов работы [22], может быть увеличено, так как в этом случае хиральный центр расположен к реакционному центру ближе, чем в случае хиральных пероксикислот (рис. 1, б).

Большой успех был достигнут при эпоксидировании олефинов оксазиридинами. В переходном состоянии (рис. 1, в) взаимодействие между хиральным центром и двойной связью больше, чем при использовании

пероксикислот [23–25]. Максимальный ЭИ таких реакций составил 65% [24, 25].

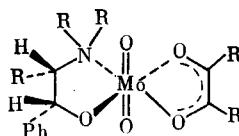
Использование диоксиранов, полученных взаимодействием пероксомоносульфата калия и хиральных кетонов, для асимметрической индукции при эпоксидировании олефинов приводит к образованию эпоксисоединений с низкой энантиоселективностью (ЭИ 4—13%) [26].

Эпоксидирование перекисью водорода, гидроперекисью *трет*-бутила (ГПТБ) или гипохлоритом α,β -непредельных кислот, альдегидов, кетонов и других олефинов, двойная связь в которых сопряжена с сильно электроотрицательными заместителями, приводит к хиральным эпокси- соединениям при использовании двухфазной системы и оптически активного катализатора межфазного переноса. При этом энантиоселективность реакции изменяется от 1,2—5,4% ЭИ (межфазный катализатор — четвертичные соли хинона, присоединенные к полистирольной матрице [27]), 11% ЭИ в присутствии циклодекстринов [28—30] до значений, равных 55—78% в случае катализаторов межфазного переноса на основе алкалоидов цинхонинового ряда [31] и производных хинина [32—37]. Намного более эффективными катализаторами фазового переноса являются так называемые синтетические энзимы — полиаминокислоты, которые позволяют эпоксидировать прохиральные олефины с высокой энантиомерной чистотой (ЭИ до 100%) [38—43]. Эпоксидирование в этом случае проходит в трехфазной системе — α -аминокислота/водная фаза/органическая фаза.

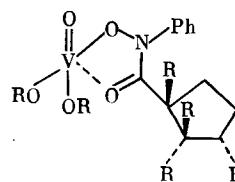
Описано АЭ перекисью водорода в водном растворе гидроксида натрия в условиях фазового переноса при использовании оптически активных растворителей в качестве органической фазы [44]. Для асимметрической индукции в условиях межфазного переноса при эпоксидировании применялись хиральные краун-эфиры [45]. Эпоксидирование олефинов с ароматическими заместителями перекисью водорода в присутствии (+)- или (-)-цианогептогелицина приводит к хиральным оксиранам с оптической чистотой 97—100% [46].

Оксираны с ЭИ до 10% получены конденсацией Дарзана в присутствии хиральных соединений, таких как соли хинина [47, 48]. Соли хинина также используются для асимметрической индукции при эпоксидировании прохиральных олефинов молекулярным кислородом [49].

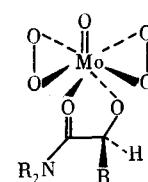
В последние два десятилетия возрос интерес к комплексам переходных металлов в качестве катализаторов АЭ [50, 51]. Одним из преимуществ катализируемых переходными металлами процессов является возможность варьирования структуры лигандов для модификации катализических процессов. Заместители в случае хиральных лигандов, по всей видимости, будут располагаться вокруг реакционного центра асимметрично. Основываясь на этом предположении, Ямада [52] и Шарплесс с соавт. [53] впервые использовали хиральные комплексы молибдена(I) и ванадия(II) для осуществления АЭ аллильных спиртов органическими гидроперекисями.



(1)



111



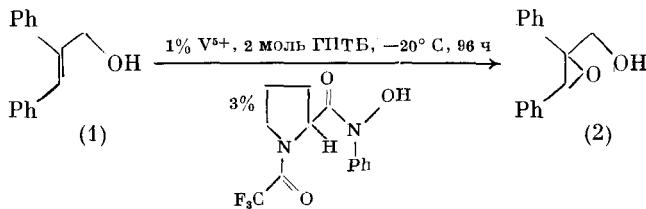
(III)

$$R = CH_3$$

Позднее появился ряд сообщений о проведении эпоксидирования прохиральных олефинов различными хиральными оксодипероксокомплексами молибдена, используемыми в стехиометрическом количестве [54—59] (впервые такая реакция была проведена с применением комплекса (III)), а также об АЭ олефинов органическими гидроперекисями при использовании катализического количества хиральных комплексов диоксомолибдена (подобных комплексу (I)) [60—63]. Действием оксодипероксокомплекса молибдена в присутствии хиральных диолов удалось получить оксиран с ЭИ 95,4% при эпоксидировании олефинов с изолированной двойной связью [59]. Меньшая асимметрическая индукция наблюдалась при эпоксидировании олефинов с изолированной двойной связью перекисью водорода в присутствии хиральных комплексов платины, модифицированных дифосфинами (ЭИ 41%) [64], а также хиральными комплексами порфирина железа (ЭИ до 51%) [65]. В последнем случае эпоксидирующими агентом являются оксосоединения, полученные окислением порфирина железа иодозилбензолом. Хиральные комплексные соединения железа также используются для АЭ производных стирола (ЭИ до 50%) [66—68].

Описано применение алcoxидов алюминия и хиральных гидроксаматных лигандов для проведения АЭ аллильных спиртов действием ГПТБ (ЭИ составил 30—40%) [69].

Изучено катализируемое комплексами ванадия АЭ замещенных аллильных спиртов с участием более 20 хиральных гидроксаматных лигандов [70—72]. Максимальная энантиоселективность была достигнута при эпоксидировании *E*- α -фенилкоричного спирта (1) (ЭИ эпоксиспирта (2) — 80%):



Помимо химических известны и другие способы получения хиральных оксиранов. Одним из них является микробиологическое эпоксидирование олефинов [73—82]. Энантиоселективность реакций, катализируемый выделяемыми микроорганизмами ферментами, зависит от побочных продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, которые могут вызывать торможение реакции. Для получения оксиранов с высоким ЭИ используется ферментативное эпоксидирование [83—87]. Например, высокий уровень энантиоселективности может быть достигнут при использовании в качестве катализатора глобулярных протеинов, таких как бычий сывороточный альбумин (БСА) [88—91]. В частности, АЭ 2-замещенных нафтохинонов перекисью водорода и ГПТБ в буферном растворе, содержащем органический растворитель и БСА, приводит к образованию хиральных оксиранов с ЭИ до 100%. Асимметрическая индукция в этом случае связана с существованием БСА в форме α -спиралей и с наличием между ее витками гидрофобных групп, способных связывать водонерастворимые субстраты. Следует отметить, что АЭ, катализируемое ферментами, применимо для узкого круга субстратов, и его эффективность в значительной степени определяется условиями реакции.

III. АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ЭПОКСИДИРОВАНИЕ В ПРИСУТСТВИИ ТИТАН-ТАРТРАТНОГО ХИРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

Для получения эффективного катализатора АЭ на основе соединения титана и ванадия был проведен целенаправленный поиск хиальных лигандов [71, 72], который завершился в 1980 г. появлением первого сообщения о необычайно эффективном методе энантиоселективного эпоксидирования, приводящем к хиальным оксиранам, абсолютная конфигурация которых зависит только от конфигурации используемого тарtrата и не зависит от структуры субстрата [92, 93]. Вскоре Шарплесс и др. нашли, что эта уникальная комбинация алcoxида титана, оптически активного эфира винной кислоты и ГПТБ, чувствительна к имеющейся в субстрате хиальности и может быть использована для кинетического расщепления (КР) рацемических аллильных спиртов [94, 95].

АЭ используется достаточно часто и в настоящее время представляется собой наиболее успешное решение проблемы получения оптически активных оксиранов с высокой энантиомерной чистотой. Со времени появления первого сообщения об АЭ реагентом Шарплесса опубликовано множество работ и несколько обзоров, посвященных использованию этой реакции и изучению ее механизма [20, 22, 96—106].

1. Реакционная способность субстратов и энантиоселективность асимметрического эпоксидирования

Схема АЭ аллильных спиртов реагентом Шарплесса представлена на рис. 2 [22]. Вследствие координации атома титана хиального комплекса, состоящего из тетраизопропоксида титана (ТИПТ), диалкилтарtrата и ГПТБ, с гидроксильной группой эпоксируемого соединения стороны плоскости двойной связи становятся неэквивалентными. По этой причине атака атома кислорода пероксида осуществляется предпочтительно с одной из этих сторон в зависимости от абсолютной конфигурации используемого тарtrата, что приводит к преимущественному образованию одного из двух возможных энантиомеров эпоксиспирта. Изучение стереохимической структуры большого числа α -гидроксиэпоксидов, полученных АЭ аллильных спиртов, позволило Шарплессу и сотр. [22] сформулировать правило энантиоселективности этой реакции. Если аллильный спирт изобразить в плоскости, как показано на рис. 3, атака атомом кислорода двойной связи при использовании *D*-(+)-тарtrата проходит снизу, а при использовании *D*-(—)-тарtrата — сверху. Это правило не имеет известных на сегодняшний день исключений для прохиральных субстратов. С его помощью можно легко и точно предсказать

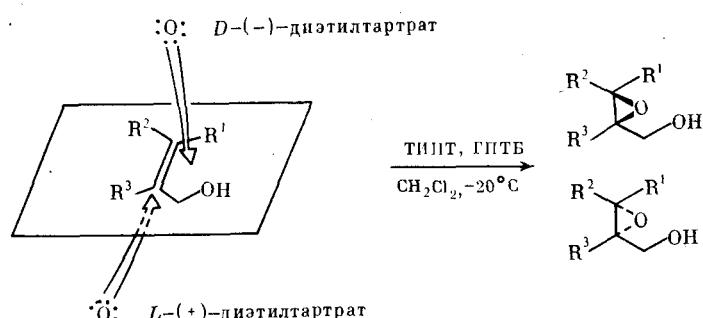


Рис. 2. Асимметрическое эпоксидирование прохиральных аллильных спиртов

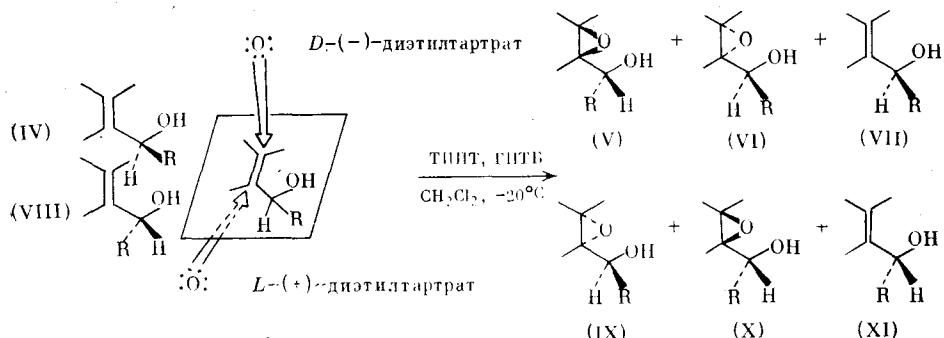


Рис. 3. Кинетическое расщепление рацемических вторичных аллильных спиртов

абсолютную конфигурацию образующегося эпоксиспирта, что является одним из важных преимуществ этой реакции.

Сопоставление результатов эпоксидирования аллильных спиртов различного строения позволяет выявить закономерности АЭ.

1. Скорость реакции, как и при проведении эпоксидирования другими способами, возрастает с увеличением электронной плотности двойной связи олефина [22, 107]. Например, сравнение скоростей эпоксидирования незамещенного (4) и замещенных коричных спиртов (табл. 1) показывает, что введение электроноакцепторной нитрогруппы снижает скорость эпоксидирования (соединение (3)), в то время как электроно-донарная метокси- или хлоргруппа увеличивает скорость реакции (соединения (5) и (6)).

2. Скорость эпоксидирования *Z*-аллильных спиртов (соединения (7)–(24), табл. 2, 3) с заместителем у атома углерода C(3)¹ (табл. 2, 3) ниже, чем *E*-аллильных спиртов (соединения (1), (4), (25)–(42), табл. 4, 5) [108].

При этом энантиоселективность реакции также несколько меньше. Например, *E*-аллильный спирт (30) с трет-бутильным заместителем у

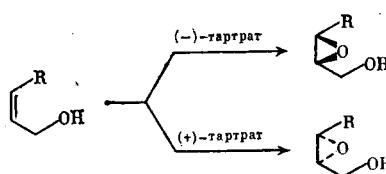
Таблица 1

Относительные скорости асимметрического эпоксидирования замещенных коричных спиртов [107]

Субстрат	Константа скорости, с ⁻¹	Относительная скорость
HO <chem>C=Cc1ccc([N+](=O)[O-]c1)cc1ccc(O)cc1</chem> (3)	0,579	0,42
HO <chem>C=Cc1ccc(O)cc1</chem> (4)	1,38	1,00
HO <chem>C=Cc1ccc(Cl)cc1</chem> (5)	1,65	1,20
HO <chem>C=Cc1ccc([O+]([O-])C)cc1</chem> (6)	6,06	4,39

¹ Здесь и далее, если не указано название соединения по номенклатуре ИЮПАК, атом углерода, несущий гидроксигруппу, обозначен С(1).

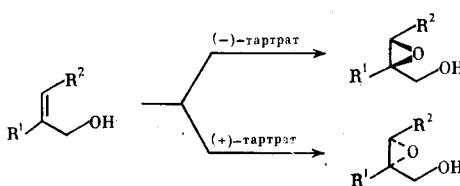
Таблица 2

Асимметрическое эпоксидирование *Z*-аллильных спиртов с заместителем у атома углерода C(3)

Соединение	R	Катализатор		Время реакции, ч	Температура, °C	Выход, %	ЭИ, %	Ссылки
		тартрат	Ti/тартрат, мол. %					
(7)	CH ₃	(+)-ДИПТ ^a	5/6	—	—	68	92	[109]
(8)	C ₂ H ₅	(+)-ДЭТ ^b	—	—	-20	60	80	[110]
(9)	n-C ₃ H ₇	(-)-ДИПТ	стехиометр.	72	-20	56	80	[111, 112]
(10)	изо-C ₃ H ₇	(+)-ДЭТ	—	—	-23	54	66	[113]
(11)	изо-C ₄ H ₉	(+)-ДЭТ	—	—	—	80	95	[114]
(12)	транс-C ₄ H ₉	(+)-ДЭТ	120/150	192	—	77	25	[116]
(13)	C ₅ H ₁₁	(-)-ДЭТ	стехиометр.	—	-20	78	—	[112]
(14)	C ₆ H ₁₃	(+)-ДЭТ	—	—	—	64,3	80	[117]
(15)	n-C ₉ H ₁₉	(-)-ДЭТ	100/100	—	—	80	91	[92]
(16)	n-C ₇ H ₁₅	(+)-ДЭТ	10/14	29	-10	74	86	[109]
(17)	n-C ₈ H ₁₇	(+)-ДИПТ	5/74	42	-12	63	80	[109]
(18)	CH ₂ CH=CHC ₅ H ₁₁	(+)-ДМТ ^b	110/110	—	—	70	94	[118]
(19)	(CH ₂) ₃ COOCH ₃	(+)-ДЭТ	—	—	-50 ÷ -20	57	95	[119, 120]
(20)	CH ₂ OBz	(-)-ДЭТ	100/100	—	—	84	92	[121]
(20)	CH ₂ OBz	—	14/14	24	-20	—	95	[109]
(21)	Ph	(+)-ДЭТ	100/120	120	-30	61	78	[122]

^a ДИПТ — дизопропилтартрат; ^b ДЭТ — диэтилтартрат; ^в ДМТ — диметилтартрат.

Таблица 3

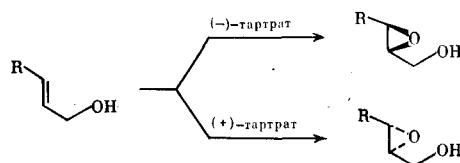
Асимметрическое эпоксидирование *Z*-аллильных спиртов с заместителями у атомов углерода C(2) и C(3)

Соединение	R'	R²	Выход, %	ЭИ, %	Ссылки
(22)	C(CH ₃) ₃	CH ₃	43	60	[115, 116]
(23)	CH ₃	n-C ₄ H ₉	80	89	[92]
(24)	CH ₃	CH ₂ Ph	90	91	[123]

атома углерода C(3) эпоксидируется с высокой оптической чистотой, тогда как энантиоселективность АЭ *Z*-аллильного спирта (12) мала.

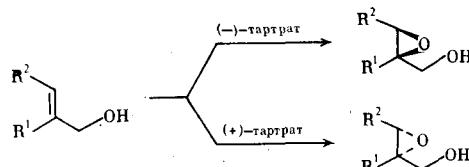
3. Оптическая чистота α -гидроксиэпоксидов, полученных из *Z*-аллильных спиртов с заместителем у атома углерода C(3), зависит от стерической структуры заместителя (табл. 2) [108]. В соединениях (7) —

Таблица 4

Асимметрическое эпоксидирование *E*-аллильных спиртов с заместителем у атома углерода С(3)

Соединение	R	Катализатор		Время реакции, ч	Температура, °C	Выход, %	ЭИ, %	Ссылки
		тартрат	Ti/тартрат, мол. %					
(25)	CH ₃	(-)-ДИПТ	100/100	16	-20	48-50	95	[125-127]
(25)	CH ₃	(+)-ДИПТ	5/6	2	-20	70	92	[109]
(26)	C ₂ H ₅	(-)-ДИПТ	стехиометр.	-	-	80	95	[128]
(27)	н-C ₃ H ₇	(+)-ДЭТ	100/104	14	-20	64	93	[129]
(27)	н-C ₃ H ₇	(+)-ДЭТ	5/6	2,5	-20	85	94	[109]
(28)	изо-C ₃ H ₇	(+)-ДЭТ	100/104	-	-	66	98	[129]
(28)	изо-C ₃ H ₇	(-)-ДЭТ	стехиометр.	-	-	59	-	[130]
(29)	н-C ₄ H ₉	(+)-ДЭТ	»	-	-23	75	-	[131]
(30)	трет-C ₄ H ₉	(+)-ДЭТ	120/150	96	-	52	>95	[115, 116]
(31)	н-C ₅ H ₁₁	(+)-ДЭТ	-	-	-	78	95	[134]
(4)	C ₆ H ₁₃	(+)-ДЭТ	-	-	-	47,3	90	[117]
(32)	н-C ₆ H ₁₇	(+)-ДЭТ	5/6	1,5	-10	78	94	[109]
(33)	н-C ₁₀ H ₂₁	(+)-ДЭТ	100/100	72	-75	79	>95	[92]
(34)	Ph ₃ Si	(+)-ДИПТ	-	-	-	-	90	[138]
(34)	Ph ₃ Si	(-)-ДИПТ	-	-	-	-	90	[138]
(35)	(CH ₃) ₃ Si	(-)-ДИПТ	-	-	-	-	95	[139]

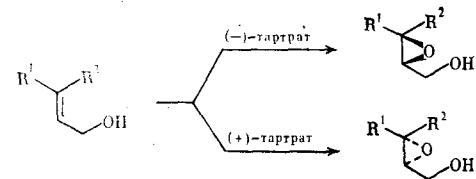
Таблица 5

Асимметрическое эпоксидирование *E*-аллильных спиртов с заместителями у атомов углерода С(2) и С(3)

Соединение	R ¹	R ²	Тартрат	Время реакции, ч	Температура, °C	Выход, %	ЭИ, %	Ссылки
(36)	CH ₃	CH ₃	(+)-ДЭТ	-	-	77	94	[140]
(37)	CH ₃	C ₂ H ₅	(+)-ДМТ	16	-20	79	95	[125]
(38)	CH ₃	CH ₂ OBz	(-)-ДИПТ	-	-15	87	90	[141]
(39)	CH ₃	Ph	(+)-ДИПТ	2	-35	79	98	[109]
(1)	Ph	Ph	(+)-ДЭТ	-	-	70	96	[92, 109]
(40)	CH ₃	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	(+)-ДЭТ	12	-23	64	96	[144]
(40)	CH ₃	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	(-)-ДЭТ	12	-23	59	91	[144]
(41)	- (CH ₂) ₃ -	(+)-ДЭТ	-	-	-	38	95	[145]
(42)	- (CH ₂) ₄ -	(+)-ДЭТ	-	-	-	77	93	[109]

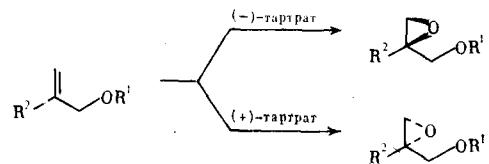
(9), (11), (15)-(20) с неразветвленным заместителем энантиоселективность высока (ЭИ составляет 80-95%). В случае соединений с вторичным (например, (10)) или третичным (например, (12)) атомом углерода С(4) оптическая чистота получаемого α -гидроксиэпоксида снижается. Такая же закономерность отмечена при эпоксидировании 2,3-, 3,3- и

Таблица 6

Асимметрическое эпоксидирование *E*- и *Z*-аллильных спиртов с заместителями у атома углерода C(3)

Соединение	R ¹	R ²	Катализатор		Температура, °C	Выход, %	ЭИ, %	Ссылки
			тартрат	Ti/тартрат, мол. %				
(43)	CH ₃	CH ₃	(-)-ДБТ	100/100	-20	25	90	[147]
(44)	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	(+)-ДЭТ	200/200	-	67	95	[148]
(45)	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	(+)-ДЭТ	100/100	-	77	95	[92]
(46)	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	(+)-ДЭТ	5/74	-	95	91	[109]
(46)	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	(+)-ДЭТ	100/100	-23	79	94	[92]
(47)			(+)-ДЭТ	10/15	-	97	93	[151]
(48)			(+)-ДЭТ	100/110	-	-	84	[152]
(49)			(+)-ДЭТ	100/110	-	-	88	[152]

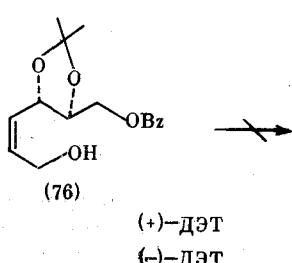
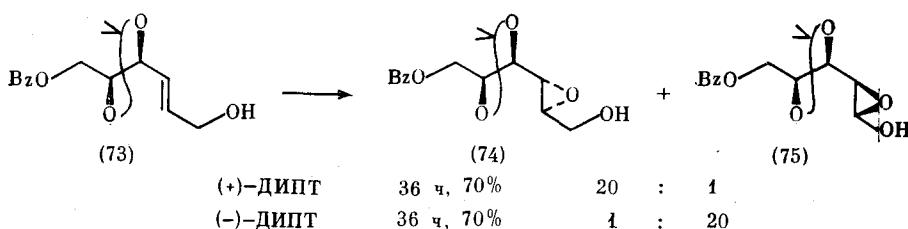
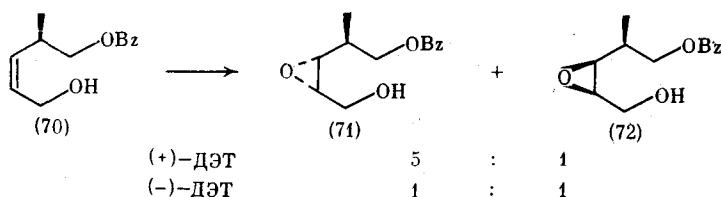
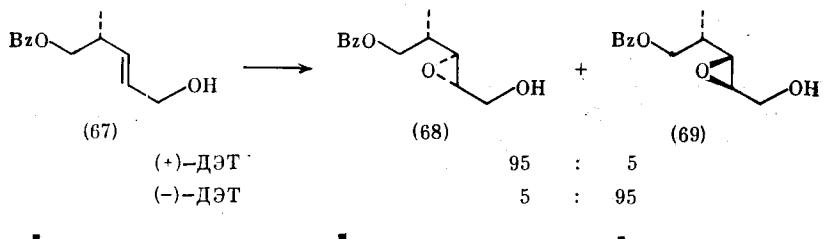
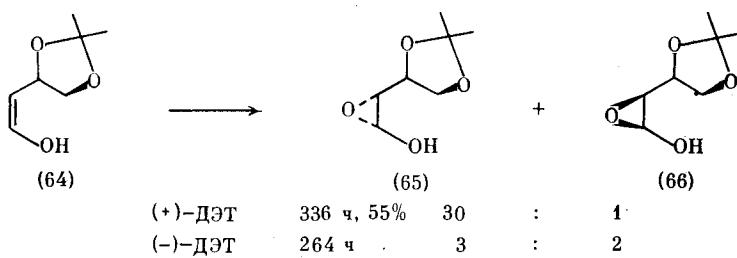
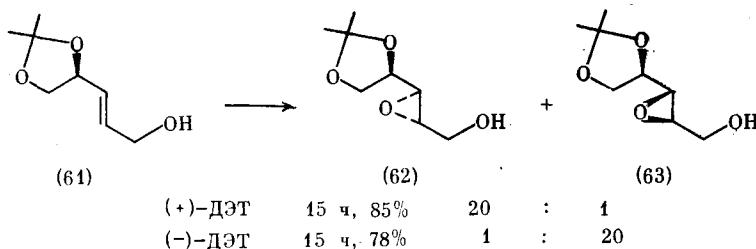
Асимметрическое эпоксидирование аллильных спиртов с заместителем у атома углерода C(2)



Соединение	R¹	R²	Катализатор		Время реакции, ч	Температура, °C	Выход, %	ЭИ, %	Ссылки
			тартрат	Ti/тартрат, мол. %					
(50)	n-Нитробензоил	H	CH ₃	(+)-ДЭТ	100/100 ^a	72	-20	78	85
(50)		H	CH ₃	(-)-ДЭТ	27/27	40	-30	32	94
(50)		H	CH ₃	(-)-ДЭТ	7/6/10 ^a	12	-45 ÷ -20	47	95
(51)		CH ₃	(+)-ДИПТ	5/6	-	-	78	92	[155]
(52)	2-Нафталенсульфонил	Тозил	CH ₃	(+)-ДИПТ	5/6	-	-	69	95
(53)		CH ₃	(+)-ДИПТ	5/6	-	-	60	(92) ^b	[109]
(54)		H	н-C ₃ H ₇	(+)-ДЭТ	4,7/5,9	11	-12	88	95
(55)		H	изо-C ₃ H ₇	(+)-ДЭТ	65/120	68	-30	56	86
(56)		H	трет-C ₄ H ₉	(+)-ДЭТ	120/150 ^a	15	-	42	86
(57)		H	C ₆ H ₁₁	(+)-ДЭТ	100/100	40	-20	81	95
(58)		H	н-C ₉ H ₁₉	(+)-ДЭТ	100/110	-	-40	53	96
(59)		H	н-C ₁₄ H ₂₉	(+)-ДЭТ	100/110 ^a	-	-20	51	95
(59)		H	н-C ₁₄ H ₂₉	(+)-ДЭТ	10/13	11	-12	91	96
(60)		CH ₂ OBz	(-)-ДЭТ	7,6/10 ^a	12	-45 ÷ -20	74	95	[155]

^a Реакция проводилась в присутствии Ti(O-трет-C₄H₉)₄;

^b в скобках, представлены значения ЭИ после перекристаллизации.

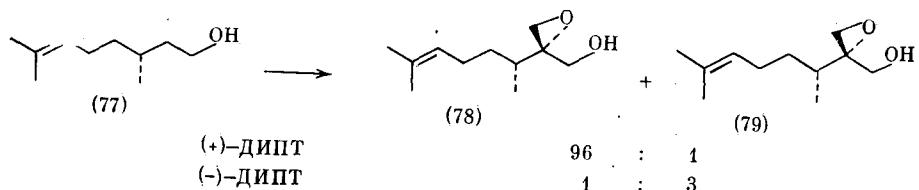


2,3,3-замещенных аллильных спиртов (соединения (22)–(24), (43)–(49), табл. 3, 6).

Как и в случае *Z*-аллильных спиртов с заместителем у атома углерода C(3), влияние стерических факторов оказывается на некотором снижении ЭИ при эпоксидировании спиртов с разветвленным заместителем у атома углерода C(2) (табл. 7, соединения (55), (56)) по сравнению с результатами эпоксидирования спиртов (соединения (50)–(54), (58)–(60)) с неразветвленным заместителем [108]. По той же причине ЭИ α -гидроксиэпоксида стильбена снижается на 20% при введении атома хлора в орто-положение ароматического заместителя у атома углерода C(2) [159].

4. Результаты эпоксидирования оптически активных *Z*- и *E*-аллильных спиртов с хиральным заместителем у атома углерода C(3) отличаются. Если для *E*-изомеров (61), (67), (73) [121, 160, 161] наличие хирального центра практически не оказывается на результатах АЭ (независимо от абсолютной конфигурации используемого тартрата ЭИ высок), то при эпоксидировании *Z*-изомера (64), (70) [160, 161] вследствие взаимодействия хирального заместителя и катализатора стереоселективность реакции зависит от абсолютной конфигурации катализатора: для одного энантиомера тартрата диастереоселективность высокая, в то время как для другого, из-за увеличения стерических затруднений, – фактически отсутствует. *Z*-Аллильный спирт (76) практически не эпоксидируется при использовании как (+)-, так и (–)-ДИПТ [121], так как в этом случае на результаты АЭ существенное влияние оказывает наличие объемного заместителя у атома углерода C(3). Из приведенных примеров видно, что АЭ оптически активных *Z*-аллильных спиртов может быть успешным только в том случае, когда выбранный тартрат направляет кислород к поверхности плоскости двойной связи, противоположной той, в которой находится связь с хиральным заместителем.

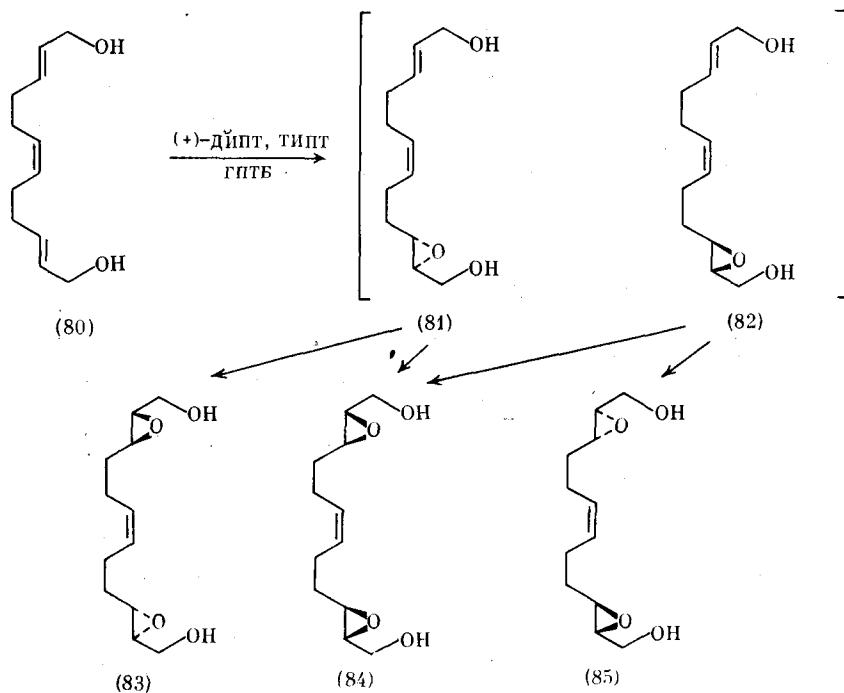
Как и для оптически активных *Z*-аллильных спиртов с заместителем у атома углерода C(3), диастереоселективность АЭ аллильного спирта с хиральным заместителем у атома углерода C(2) зависит от абсолютной конфигурации используемого тартрата, что следует из анализа результатов АЭ (3*R*)-3,7-диметил-2-метилен-6-пентен-1-ола (77) [162]:



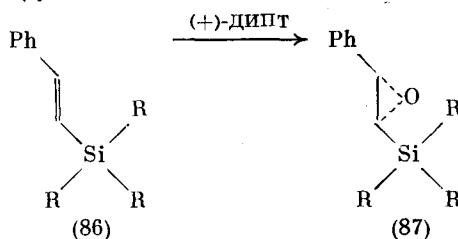
5) С увеличением реакционной способности аллильных спиртов возрастает чувствительность полученных α -гидроксиэпоксидов к раскрытию оксиранового цикла, что в присутствии различных нуклеофилов (ГПТБ, изопропилового спирта, аллоксидов титана) приводит к снижению эффективности катализитического комплекса (образующийся диол является ингибитором катализатора) и уменьшению выхода α -гидроксиэпоксида [102, 107]. Например, даже при полной конверсии субстрата не удается выделить α -гидроксиэпоксид при АЭ 4-метоксиоричного спирта (6), тогда как 4-нитро- и 4-хлороричные спирты (4) и (5) эпоксируются с хорошим выходом. Особенно чувствительны к раскрытию эпоксицикла глицидол и α -гидроксиэпоксиды с заместителем у атома углерода C(2) (соединения (50), (55), (56), (58), (59), табл. 7) [92, 158].

Интересная последовательность АЭ наблюдается для симметричных молекул диаллильного спирта. Эти результаты впервые описаны для АЭ

(2Z,6E,10Z)-додека-2,6,10-триен-1,12-диола (80) [163, 164]. При эпоксировании спирта (80) с высокой энантиоселективностью образуется α -гидроксиэпоксид (81) и незначительное количество эпоксиспирта (82). Эпоксирование второй двойной связи энантиомеров (81) и (82) проходит с той же энантиоселективностью, которая наблюдалась при проведении первой реакции эпоксирования. В результате двойного АЭ получают три эпоксида (83) — (85). Поскольку мезо-соединение (84) может быть выделено из смеси, а соединение (85) образуется в незначительном количестве, то энантиомерная чистота основного продукта (83) очень высока.



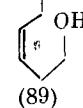
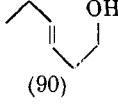
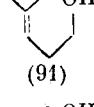
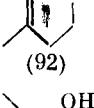
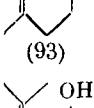
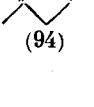
1,1-Замещенные аллильные спирты плохо эпоксируются с помощью титан-тартратного комплекса. Например, АЭ 2-метилбут-3-ен-2-ола проходит очень медленно, и эпоксиспирт выделить не удалось [108]. Эпоксирование 2-метилокт-3-ен-2-ола приводит к получению соответствующего α -гидроксиэпоксида с выходом 67% и ЭИ 4% [117]. Замена атома углерода С(1) атомом кремния вследствие большей длины связи $\text{Si}=\text{C}$ по сравнению с $\text{C}=\text{C}$ -связью позволяет повысить оптическую чистоту получаемого оксирана (87) [165]. Меньший ЭИ соединения (87б) по сравнению с (87а) объясняется, по-видимому, стерическим эффектом фенильных групп.



При $\text{R}=\text{CH}_3$, выход (87) составляет 50%, а ЭИ 95%; при $\text{R}=\text{Ph}$ выход (87) — 70%, ЭИ 20%.

Таблица 8

Асимметрическое эпоксидирование гомоаллильных спиртов [166]

Субстрат	Конфигурация эпоксилипира	Выход, %	ЭИ, %
	3R	11–25	[55]
	3R, 4S	30–50	[36–50]
	3R, 4R	34–50	[41]
	3R	41	[27]
	—	60	[23]
	—	15	[23]
	—	62	[48]

АЭ гомоаллильных спиртов по сравнению с эпоксидированием аллильных спиртов имеет несколько характерных особенностей (табл. 8) [166].

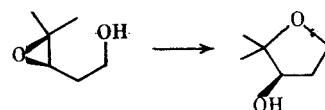
1. Реакционная способность гомоаллильных спиртов (88)–(94) ниже.

2. Абсолютные конфигурации гидроксиэпоксидов, получаемых в результате АЭ аллильных и гомоаллильных спиртов при использовании одного и того же энантиомера эфира винной кислоты, противоположны.

3. Энантиоселективность АЭ гомоаллильных спиртов ниже, чем энантиоселективность АЭ соответствующих аллильных спиртов (ЭИ изменяется в диапазоне 20–55%). Поскольку снижение энантиоселективности АЭ гомоаллильных спиртов связано с удлинением углеродной цепи на одно метиленовое звено, для изучения возможности увеличения ЭИ α -гидроксиэпоксида были использованы хиральные комплексы на основе циркония, гафния и тантала, обладающие более длинной связью металл — кислород, чем в титановом комплексе [20]. Показано, что АЭ гомоаллильных спиртов в присутствии комплекса тетраизопропоксида циркония и (+)-дициклогексилтарtrамида проходит с такой же энантиоселективностью, что и эпоксидирование с помощью титан-тарtrатного ка-

тализатора, а эпоксидирование Z -гомоаллильного спирта проходит даже с большим ЭИ (до 77%) [20].

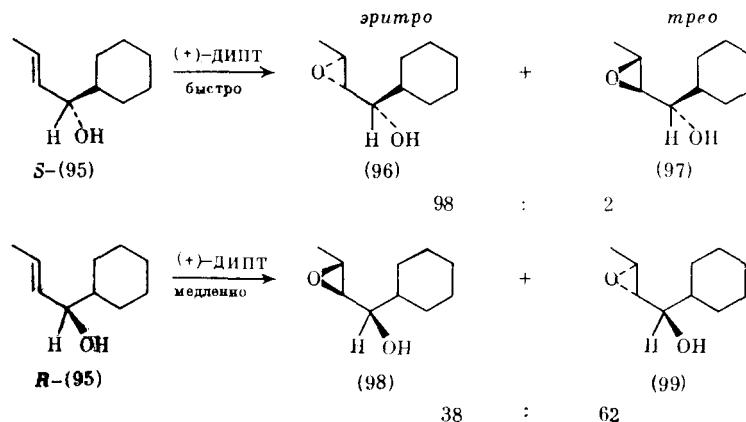
4. β -Гидроксиэпоксиды более склонны к изомеризации, чем α -гидроксиэпоксиды:



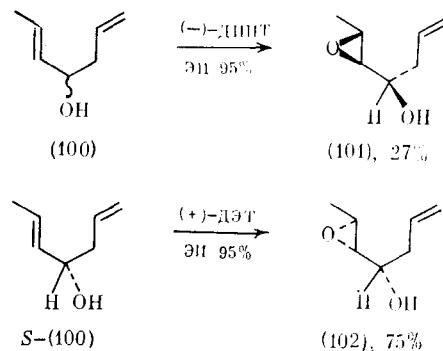
2. Кинетическое расщепление рацемических аллильных спиртов при асимметрическом эпоксидировании

При изучении АЭ рацемических соединений со вторичной гидроксильной группой требуется одновременное рассмотрение энантио-и и диастереоселективности реакции. Вследствие координации атома титана хирального комплекса с гидроксильной группой эпоксируемого соединения образуется два диастереомера переходного комплекса, АЭ которых проходит с различной скоростью, что приводит к КР рацемата (рис. 3).

Как и при АЭ прохиральных аллильных спиртов, направление атаки атомом кислорода двойной связи рацемического аллильного спирта определяется абсолютной конфигурацией выбранного тартрата, что приводит к преимущественному образованию из каждого энантиомера рацемата спирта (IV) и (VIII) одного из двух возможных *эритро*- (V), (IX) или *трео*- (VI), (X) диастереомеров α -гидроксиэпоксида. Однако в результате различной ориентации хирального заместителя по отношению к направлению атаки атома кислорода скорости эпоксидирования энантиомеров различаются, быстро реагирует тот энантиомер, хиральный заместитель которого не создает стерических затруднений для атаки атома кислорода и, следовательно, его эпоксидирование приводит к образованию *эритро*-эпоксиспирта (V) или (IX). Например, при эпоксидировании аллильного спирта (95) в присутствии *L*-(+)-диалкилтартрата в соответствии с предложенной схемой (рис. 3) преобладает атака двойной связи снизу [94, 95]. При этом *S*-изомер аллильного спирта (95), хиральный заместитель которого не препятствует атаке атома кислорода, реагирует быстро с образованием *эритро*-эпоксиспирта (96). Для *R*-изомера вследствие взаимодействия заместителя при атоме углерода С(1) и катализатора атака снизу затруднена, поэтому реакция проекает медленно и с невысокой селективностью, причем преобладающим является *трео*-диастереомер (99). Использование *D*-(–)-диалкилтартрата приводит к обратному результату — быстро реагирующему является *R*-изомер аллильного спирта (95), эпоксидирование которого приводит к получению *эритро*-эпоксиспирта (98).



Таким образом, для реакции асимметрического эпоксидирования с кинетическим расщеплением (АЭКР) рацемических аллильных спиртов наблюдается высокая *эритро*-селективность, поскольку быстрореагирующим является тот изомер, который приводит к получению *эритро*-эпоксиспирта, а изомер, образующий *трео*-диастереомер, эпоксидируется медленно и при правильном выборе условий реакции остается в смеси непрореагировавшим (VII) и (XI) (рис. 3). Например, использование (—)-ДИПТ при эпоксидировании аллильного спирта (100) приводит к образованию эпоксиспирта (101) с ЭИ 95% [167—169]. *S*-Энантиомер аллильного спирта (100) остается непрореагировавшим и может быть вновь эпоксидирован в присутствии (+)-ДЭТ с образованием *эритро*-эпоксиспирта (102) с высоким выходом и ЭИ.



Существенное различие скоростей эпоксидирования двух энантиомеров рацемического аллильного спирта (соединения (103)–(137)) позволяет получить как α -гидроксиэпоксид (табл. 9), так и непрореагировавший спирт (табл. 10) с высокой оптической чистотой; эффективность расщепления определяется относительной скоростью эпоксидирования аллильных спиртов ($K_{отн}$), которая представляет собой отношение скоростей эпоксидирования быстро и медленно реагирующих энантиомеров ($K_{отн} = K_b/K_m$) и изменяется в широком диапазоне (табл. 11) [22]. При $K_{отн} = 100$ реакция практически так же эффективна, как и при $K_{отн} = \infty$. Даже при $K_{отн} = 15 \div 25$ могут быть получены хорошие результаты [103]. На рис. 4 представлена зависимость ЭИ оставшегося в реакционной сме-

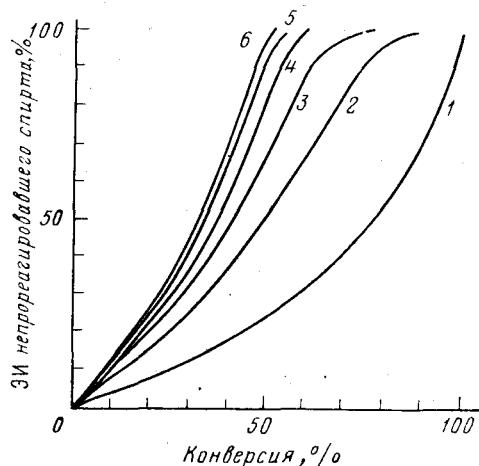
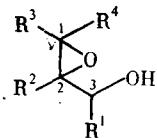


Рис. 4. Диаграмма зависимости ЭИ от конверсии при различных $K_{отн}$: 2 (1), 5 (2), 10 (3), 25 (4), 200 (5), ∞ (6)

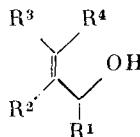
Таблица 9

Асимметрическое эпоксидирование вторичных аллильных спиртов



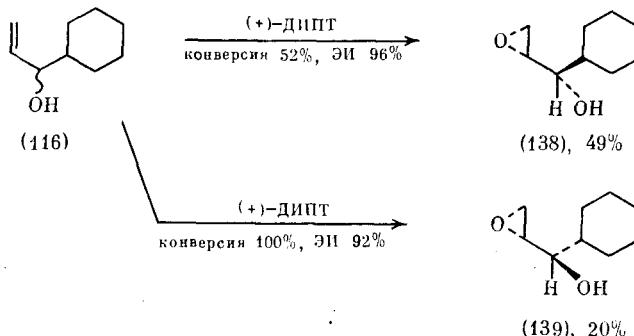
Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Конфигурация		Выход, %	ЭИ, %	Ссылки
					ДИПТ	эпоксиликр			
(103)	C ₂ H ₅		H	H	H	+	2R, 3S	—	—
(104)	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	H	H	H	—	2S, 3R	47	91 [171]
(105)	(CH ₂) ₆ COOCH ₃	H	H	H	H	+	2R, 3S	36	95 [172]
(106)	CH ₂ C=CSi(<i>uzo</i> -C ₃ H ₇) ₃	H	H	H	H	—	2S, 3R	40	90 [173]
(107)	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	+	2R, 3S	82	92 [174]
(108)	CH(OBz)CH=CHCH ₃	H	CH ₃	H	H	+	1S, 2S, 3S	35	95 [175]
(109)	CH ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	—	1R, 2R, 3R	40	90 [168]
(110)	CH ₃	H	C ₂ H ₃ (OCH ₃) ₂	H	H	+	1R, 2S, 3S	74	98 [176]
(111)	CH ₃	H	C ₂ H ₃ (OCH ₃) ₂	H	H	—	1S, 2R, 3R	78	97 [176]
(112)	CH ₃	H	H	C ₂ H ₃ (OCH ₃) ₂	H	+	1R, 2S, 3S	34	97 [176]
(113)	CH ₃	H	H	C ₂ H ₃ (OCH ₃) ₂	H	—	1S, 2R, 3R	34	96 [176]
(114)	C ₂ H ₃ (OCH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	+	1S, 2R, 3R	55	93 [176]
(115)	C ₂ H ₃ (OCH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	—	1R, 2S, 3S	60	95 [176]

Кинетическое расщепление вторичных аллильных спиртов



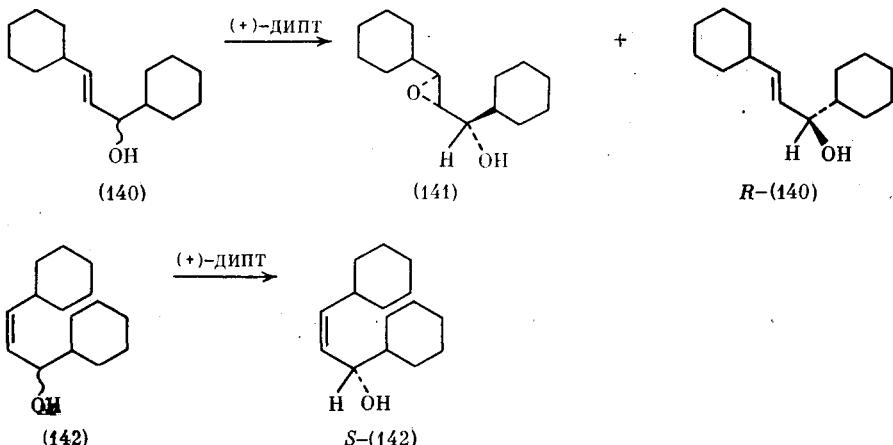
Соединения	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Возвращенный аллильный спирт, %		Ссылки
					выход	ЭИ	
(109)	CH ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂	H	39	90	[177]
(166)	цикло-C ₆ H ₁₁	H	H	H	32	98	[178]
(107)	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	—	98	[179]
(117)	н-C ₄ H ₉	H	H	H	43	98	[180]
(118)	C ₂ H ₅	H	Ph	H	—	99	[123]
(119)	CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	H	—	99	[123]
(120)	н-C ₁₂ H ₂₅	H	CH ₃	H	44	97	[182]
(121)	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	—	30	[115, 116]
(122)	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	H	—	5	[115, 116]
(123)	C(CH ₃) ₃	H	H	H	—	10	[115, 116]
(124)	н-C ₅ H ₁₁	(CH ₃) ₃ Si	H	H	—	87,4	[183]
(125)	CH ₃	(CH ₃) ₃ Si	н-C ₄ H ₉	H	—	95,4	[183]

си аллильного спирта от конверсии субстрата для разных значений $K_{отн}$ [94]. Как показывает анализ графика, при $K_{отн}=25$ для достижения 100% ЭИ непрореагировавшего спирта конверсия должна быть менее 60%, что достигается уменьшением количества окислителя. Если целевым продуктом реакции является оптически активный эпоксиспирт, высокий ЭИ может быть достигнут при 45% конверсии [108]. Например, при проведении АЭКР аллильного спирта (116) с конверсией 52% образуется *эритро*-эпоксиспирт (138) с ЭИ 96%, при 100% конверсии выделяется *трео*-эпоксиспирт (155) с ЭИ 92% [94, 95]:

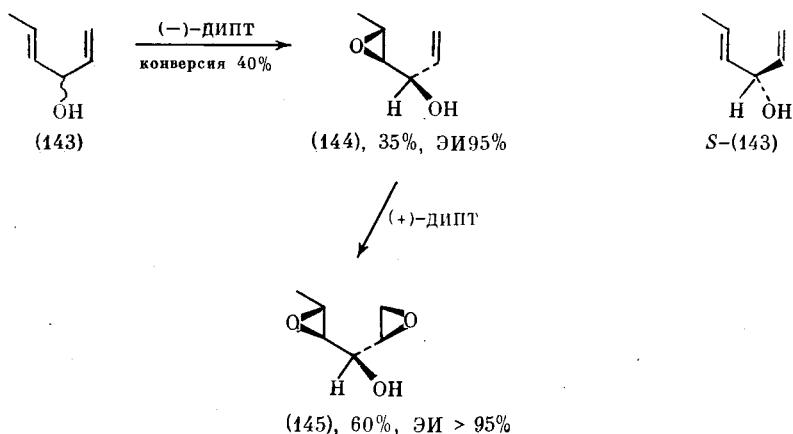


Для некоторых субстратов (соединения (126), (134), (135), (137), табл. 11) скорость эпоксидирования быстрореагирующего энантиомера мала, и реакция протекает достаточно долго [108]. В большинстве случаев различие в скоростях эпоксидирования двух энантиомеров при расщеплении *Z*-аллильных спиртов меньше, чем для *E*-изомеров, и эффективность КР ниже (табл. 11) [94, 95, 107, 176]. При этом оптическая чистота преимущественно образующегося *Z*-*эритро*-эпоксиспирта может быть высока, тогда как *Z*-*трео*-эпоксиспирты близки к рацематам [176]. Если заместитель у атома углерода С(3) *Z*-аллильного спирта

разветвленный, разделение энантиомеров становится практически невозможным, что согласуется с общей тенденцией к снижению скорости и энантиоселективности реакции АЭ для аналогичных прохиральных аллильных спиртов. Например, АЭКР *E*-аллильного спирта (140) завершается за 15 ч и приводит к получению α -гидроксиэпоксида (141) и аллильного спирта *R*-(140) с высоким ЭИ (>96%), *Z*-изомер (142) расщепляется плохо (ЭИ 10%) [94, 95]:



Интересный случай диастерео- и энантиоселективности АЭКР рацемического диена (143) с использованием титан-тартратной системы описан Шарплессом [123]:



В этом случае возможно получение восьми моноэпоксидов. Закономерности АЭ вторичных аллильных спиртов обуславливают получение одного моноэпоксида в преобладающем количестве. Во-первых, основываясь на зависимости скорости эпоксидирования аллильных спиртов от электронной плотности двойной связи, можно ожидать, что реакционная способность монозамещенной двойной связи выше, чем реакционная способность монозамещенной двойной связи. Во-вторых, выбор энантиомера тартрата определяет направление атаки двойной связи атомом кислорода пероксида. И наконец, эритро-селективность при АЭКР вторичных аллильных спиртов обуславливает получение только одного моноэпоксида. Так, при использовании (—)-ДИПТ в результате АЭКР рацемического диена (143) образуется главным образом *R*-эритро-эпоксикарби-

Таблица 11

Значения относительных скоростей ($K_{\text{отн}}$) кинетического расщепления вторичных аллильных спиртов

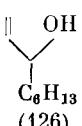
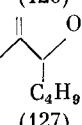
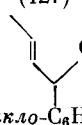
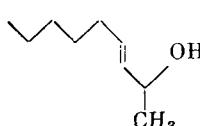
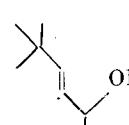
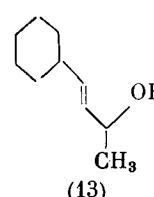
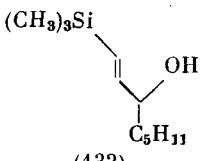
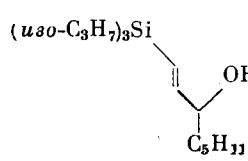
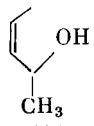
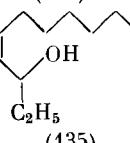
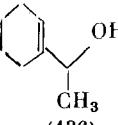
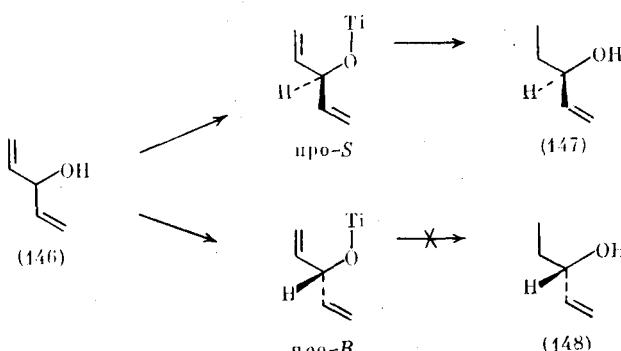
Субстрат	Время реакции, ч	$K_{\text{отн}},$ $-20^{\circ}\text{C}.$ ДИПТ	ЭИ, %	$K_{\text{отн}}, 0^{\circ}\text{C}$			Ссылки
				ДИПТ	ДЭТ	ДМТ	
	288	83	96	60	—	—	[22, 94]
	15	138	96	96	52	—	[22, 94]
	15	104	96	74	28	15	[22, 94]
	24	160	98	—	—	—	[184]
	—	300	—	—	—	—	[184]
	—	330	—	—	—	—	[184]
	—	700	—	—	—	—	[184–188]
	—	300	—	—	—	—	[184]

Таблица 11 (окончание)

Субстрат	Время реакции, ч	$K_{\text{отн.}}$, -20°C , ДИПТ	ЭИ, %	$K_{\text{отн.}}, 0^{\circ}\text{C}$			Ссылки
				ДИПТ	ДЭТ	ДМТ	
	144	20	91	—	—	—	[22, 94]
	48	16	82	13	—	—	[22, 94]
	15	83	96	60	38	—	[22, 94]
	—	4–10	—	—	—	—	[22, 94]

нол (144). При втором АЭ (144) с использованием (+)-ДИПТ образуется диэпоксид (145).

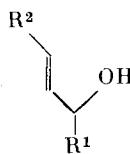
Вторичные аллильные спирты, имеющие два идентичных заместителя, например дивинилкарбинол (146), не содержат хиральный центр, однако при взаимодействии их с хиральным комплексом титана две двойные связи становятся стереохимически неэквивалентными (диастереотопными) [108, 189–193]. При этом АЭ протекает селективно по одной двойной связи, выбор которой определяется теми же факторами, что и в процессе АЭКР. Те же причины, которые определяют селективность АЭ хиральных аллильных спиртов, обусловливают преимущественное образование конформации про-*S*. Следовательно, эпоксидирование дивинилкарбинола (146) приводит к (2*R*,3*S*)-эпоксиспирту (147).



Следует отметить, что в результате АЭ дивинилкарбинола образуется также некоторое количество эпоксиспирта (148), энантиомерного основному эпоксиспирту (147), что приводит к снижению оптической чистоты конечного соединения. Однако конфигурация непрореагировавшей групп-

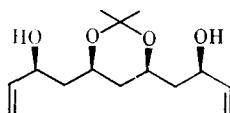
Таблица 12

Кинетическое расщепление при асимметрическом эпоксидировании силил-, гало- и станилзамещенных аллильных спиртов



Соединения	R ¹	R ²	Выход, %		ЭИ, %		Ссылки
			аллильный спирт	эпокси-спирт	аллильный спирт	эпокси-спирт	
(150)	н-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₃ Si	42	42	99	99	[185, 186]
(151)	изо-C ₃ H ₇	(CH ₃) ₃ Si	40	41	99	99	[186]
(152)	Ph	(CH ₃) ₃ Si	44	42	99	97	[186]
(153)	CH ₂ OPh	(CH ₃) ₃ Si	47	46	99	99	[186]
(154)	CH ₂ OCH ₂ Ph	(CH ₃) ₃ Si	43	48	99	99	[186]
(155)	н-C ₆ H ₁₁	I	49	49	99	99	[196]
(156)	C ₂ H ₅	I	40	—	98	—	[196]
(157)	цикло-C ₅ H ₉	I	44	—	99	—	[196]
(158)	C ₆ H ₆	I	43	—	98	—	[196]
(159)	н-C ₅ H ₁₁	Cl	43	—	99	—	[196]
(160)	н-C ₅ H ₁₁	Sn(C ₄ H ₉) ₃	40	—	99	84	[197]
(161)	цикло-C ₆ H ₁₁	Sn(C ₄ H ₉) ₃	41	—	99	—	[197]
(162)	CH ₂ OPh	Sn(C ₄ H ₉) ₃	40	—	99	—	[197]
(163)	CF ₃	н-C ₆ H ₁₃	46	50	60	—	[198]
(164)	CF ₂ H	н-C ₅ H ₁₁	39	52	98	—	[198]
(165)	CFH ₂	н-C ₅ H ₁₁	49	56	98	—	[198]
(166)	CF ₃	н-C ₅ H ₁₁	45	52	14	—	[198]

ны аллильного спирта в этом изомере благоприятна для протекания второго акта эпоксидирования, и этот изомер с высокой скоростью превращается в диэпоксид, в результате чего возрастает оптическая чистота α -гидроксиэпоксида (147) [192, 194]. Для дивинилкарбинолов было получено математическое уравнение, связывающее оптическую чистоту продукта со скоростью реакции эпоксидирования. Подобный анализ может быть также использован при АЭ таких прохиральных соединений, как (149) [195].



(149)

Эффективность КР при наличии иодо-, хлоро-, станил- или кремний-содержащих заместителей у атома углерода C(3) для вторичных *E*-аллильных спиртов (соединения (150)–(167), табл. 12) возрастает [184–188, 196, 197]. Впервые АЭ таких субстратов было использовано для получения таких соединений, как (2*S*,3*S*)-3-тритиометилсилилглицидола из *E*-3-тритиометилсилилаллильных спиртов 2-тритиометилсилилаллильных спиртов (124), (125) (табл. 10) [183] и показано, что оно проходит с удовлетворительной разностью скоростей эпоксидирования двух энантиомеров, хотя и меньшей, чем в случае КР *E*-3-тритиометилсилилаллильных спиртов.

Таблица 13
Кинетическое расщепление первичных аллильных спиртов

Субстрат (конфигурация)	Возвращенный аллильный спирт		Ссылки
	конфигурация	ЭИ, %	
		6	[423]
		80	[423]
		95	[423]
		85	[423]
		48	[423]
		70	[423]
		95	[204]
		>95	[205]

Исследование влияния стерических и электронных свойств силильной группы на скорость эпоксидирования показало, что уменьшение общей скорости процесса при замене углеродного заместителя силильным связано с различиями в строении электронных оболочек атомов углерода и кремния, а увеличение $K_{отв}$ объясняется стерическим эффектом объемной триметилсilyльной группы [184]. Такое же увеличение $K_{отв}$ наблюдается при введении в положение C(3) трет-бутильной группы [184]. Изучение АЭКР рацематов фторалкил-*E*-винилкарбинолов (163)–(166)

(табл. 12) позволило авторам [198] предположить, что в этом процессе важную роль играет электроотрицательность атома фтора.

Кинетическое расщепление при АЭ вторичных аллильных спиртов с гидроксильной группой в цикле [94, 108, 123, 200—203] осуществляется с меньшей оптической чистотой, чем в случае ациклических аллильных спиртов.

Хотя АЭКР наиболее часто используется для расщепления аллильных спиртов с заместителем у атома углерода С(1), эта реакция может быть использована для разделения рацемата аллильных спиртов (168)—(175) с хиральными заместителями при других атомах углерода (табл. 13). В результате АЭ аллильных спиртов, хиральный центр которых удален от гидроксильной группы, могут быть получены результаты, не подчиняющиеся закономерностям, наблюдаемым при эпоксидировании вторичных аллильных спиртов. Например, эффективность КР *E*-аллильного спирта (168) низкая (хотя энантиоселективность эпоксидирования высока), в то время как расщепление *Z*-изомера (170) проходит хорошо (ЭИ непрореагировавшего спирта 95%).

3. Механизм асимметрического эпоксидирования

Механизм АЭ и структурные особенности катализатора, определяющие высокую степень энантиоселективности реакции для аллильных спиртов различного строения, рассмотрены в работах [22, 107, 108, 206].

а) Преимущество комплексных соединений титана как катализаторов асимметрического эпоксидирования аллильных спиртов

Асимметрическое эпоксидирование аллильных спиртов реагентом Шарплесса проходит аналогично реакциям эпоксидирования, катализируемым другими комплексами переходных металлов (рис. 5) [22, 53, 70, 107, 207—216].

Катализатор $ML_n(OR)_m$ (L — оксолиганд, (OR) — алcoxидный лиганд, $n=0\div 2$, $m=2\div 4$ в зависимости от металла M [106, 213, 214] ковалентно связывается с алкилгидропероксидом и аллильным спиртом,

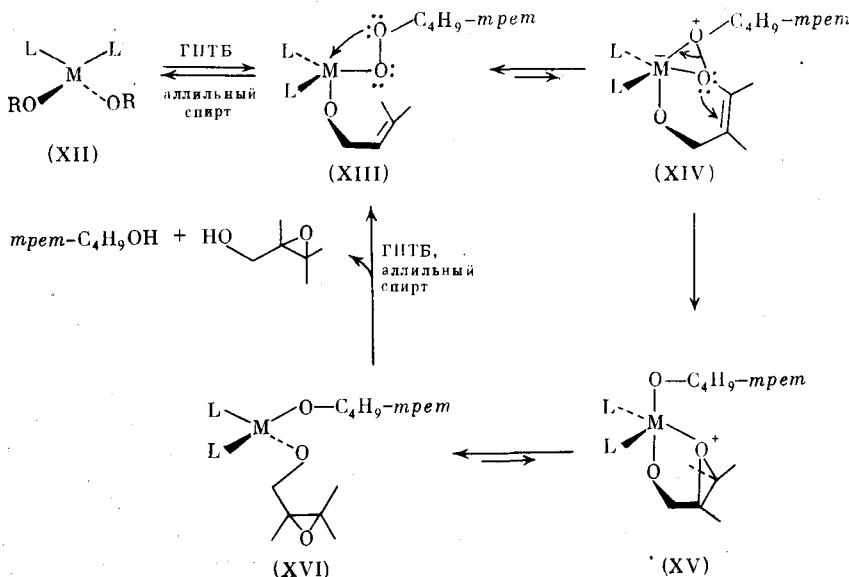
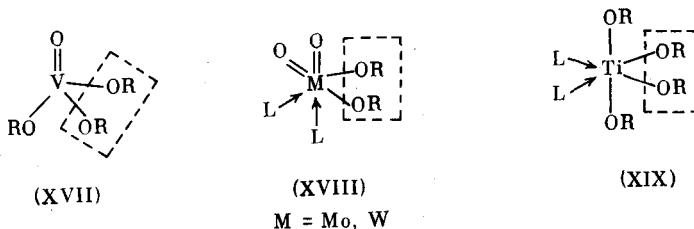


Рис. 5. Эпоксидирование, катализируемое комплексами переходных металлов

активируя пероксид. Эпоксидирование субстрата проходит через промежуточный комплекс (XIV) [22, 53, 70, 207—216]. Хотя алcoxиды титана не являются наиболее эффективными из известных катализаторов эпоксидирования, эти соединения обладают высокой катализитической активностью при АЭ по Шарплессу. Успешное проведение АЭ с помощью алcoxидов титана определяется несколькими свойствами этих систем [107].

1. Обмен монодентатных алcoxидных лигандов в растворе проходит быстро, что характерно также и для других катализаторов эпоксидирования, таких как комплексные соединения ванадия, молибдена, вольфрама.

2. Титан в отличие от других комплексообразователей — высокоактивных катализаторов — имеет четыре ковалентные связи, необходимые для проведения АЭ (две для связывания двухвалентного хирального тартрата, одна для ГПТБ и одна для аллильного спирта). Образование связи $Ti=O$ затруднено, тогда как комплекс ванадия (XVII) стабилен с одним, а комплексы молибдена (XVIII) и вольфрама (XVIII) стабильны с двумя оксолигандами, что уменьшает количество потенциальных центров связывания хиральных лигандов [71, 72].



Таким образом, эти соединения могут ковалентно связывать три (для ванадия) и два (для молибдена и вольфрама) алcoxидных лиганда и, следовательно, не могут быть одновременно скординированы с аллильным спиртом, ГПТБ и бидентатным хиральным лигандом, что объясняет невысокий уровень энантиоселективности при проведении АЭ в присутствии комплексов этих металлов [52—70].

3. Алcoxиды титана являются слабыми кислотами Льюиса и, таким образом, в определенной степени активируют координированный алкилпероксолиганд для нуклеофильной атаки олефина [210].

4. Координационное число атома титана может изменяться [213—215]. Другим переходным металлом также присущее это свойство, однако при использовании их в качестве комплексообразователей для получения хиральных катализаторов с диалкилтартратами АЭ аллильных спиртов с помощью ГПТБ протекает медленно и с низкой асимметрической индукцией. Абсолютная конфигурация получаемых при этом α -гидроксиэпоксидов обычно противоположна той, которая наблюдается при использовании титана (табл. 14) [52—70, 106]. Очевидно, образование эффективного хирального катализатора определяется комплексом уникальных свойств титана.

б) Кинетика реакции

При смешении эквимолярных растворов алcoxида титана и диалкилтартрата устанавливается равновесие, представленное уравнением (1) [107]:

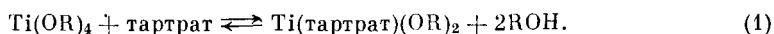
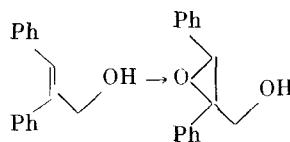


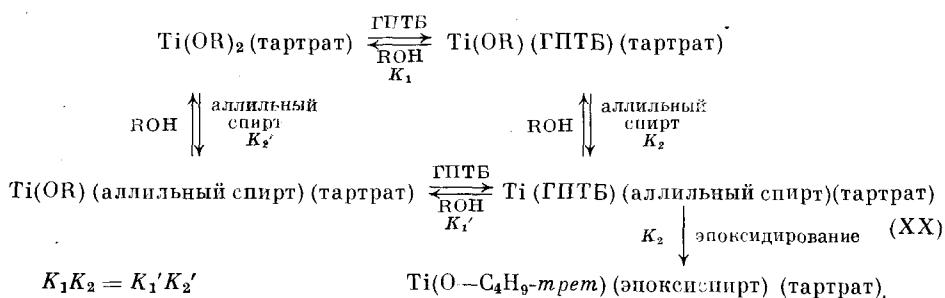
Таблица 14

Асимметрическое эпоксидирование ГПТБ в присутствии аллоксидов переходных металлов



$M(OR)_n$	Конфигурация		ЭИ, %
	тартрата	C(2)	
Al(O—C ₄ H ₉ - <i>трет</i>) ₃	(+)-ДЭТ	<i>R</i>	5
MoO ₂ (acac) ₂	(+)-ДИПТ	<i>R</i>	15
V(O—C ₃ H ₇ - <i>н</i>) ₃	(+)-ДЭТ	<i>R</i>	17
Zr(O—C ₃ H ₇ - <i>изо</i>) ₃	(+)-ДЭТ	<i>R</i>	10
Hf(O—C ₃ H ₇ - <i>изо</i>) ₃	(+)-ДЭТ	<i>R</i>	3
Nb(O—C ₂ H ₅) ₅	(+)-ДЭТ	—	0
Ta(O—C ₃ H ₇ - <i>изо</i>) ₅	(+)-ДИПТ	<i>R</i>	39
Ta(O—C ₂ H ₅) ₅	(+)-ДЭТ	<i>S</i>	47
Sr(O—C ₃ H ₇ - <i>изо</i>) ₄	(+)-ДЭТ	не реагирует	—
Ti(O—C ₃ H ₇ - <i>изо</i>) ₄	(+)-ДЭТ	<i>S</i>	95

В большинстве случаев эта система приходит в равновесие быстро. Однако при использовании объемных аллоксидов или тартратов для образования комплекса может потребоваться значительное время: например, из смеси Ti(O—C₄H₉-*трет*)₄ и (+)-ДИПТ — не менее 20 мин, в противном случае ЭИ получаемого эпоксиспирта существенно снижается [22]. Равновесие в уравнении (1) значительно смещено вправо, так как константа связывания с атомом титана диола намного выше, чем монодентатных спиртов. Данные ЯМР спектроскопии и газовой хроматографии свидетельствуют о присутствии двух молей алифатического спирта в растворе [22, 107, 108]. Быстрый обмен лигандов продолжается при введении в реакционную среду пероксида и аллильного спирта. При этом возрастает концентрация алифатического спирта, что приводит к смещению равновесия в растворе влево (уравнение (1)). В большинстве случаев это смещение незначительно и подавляется введением тартрата в избытке. При введении субстрата и окислителя быстро устанавливается равновесие, характеризуемое константами K_1 и K_2 , которые равны ~ 1 для ГПТБ и большинства аллильных спиртов.



Когда ГПТБ и аллильный спирт замещают два оставшихся аллоксидных лиганда одного и того же атома титана (например, как в соединении (XX)) [210], атом кислорода передается, и образуется *трет*-бутилол и хиальный эпоксиспирт, которые замещаются вновь поступающими аллильным спиртом и ГПТБ. Каталитический цикл завершается, когда вос-

становливается комплекс (ХХ) [107]. Изучение кинетики АЭ показало, что скорость реакции имеет первый порядок по концентрации катализатора, пероксида и аллильного спирта [107]:

$$V_{\text{реакции}} = \frac{k [\text{Ti(тартрат)}(\text{OR})_2][\text{ГПТБ}][\text{аллильный спирт}]}{[\text{OR}]^2}$$

Стадия передачи кислорода является лимитирующей [107].

в) Структура каталитического комплекса

Исследования кинетики АЭ дали возможность получить общие представления о механизме реакции. Однако эти данные не объясняют высокую энантиоселективность процесса, поскольку не содержат информацию о структуре и особенностях хирального титан-тартратного комплекса, обусловливающих высокую энантиоселективность реакции для большого круга субстратов. Установление структуры комплекса помимо чисто теоретического интереса имеет практическое значение, так как может послужить основой для создания новых хиральных катализаторов [217]. По этим причинам изучению структуры титан-тартратного комплекса уделено много внимания [22, 107, 108, 218—225].

Сложность решения проблемы заключается в том, что быстрый обмен лигандов не позволяет определить структуру титан-тартратного комплекса, участвующего в каталитическом цикле. Кроме того, безуспешными оказались попытки выделить катализатор в кристаллическом виде. Некоторые сведения о структуре комплекса в растворе были получены физико-химическими методами исследования — масс-спектрометрией, осмометрией, светорассеянием, ЯМР- и ИК-спектроскопией, изотопическими методами [22, 107, 108]. В частности, было показано, что хиральный катализатор в растворе с соотношением 1 : 1 аллоксида титана к диалкилтартрату представляет собой главным образом димер $\text{Ti}_2(\text{тартрат})_2(\text{OR})_4$. Образование хирального димерного комплекса подтверждается нелинейной зависимостью ЭИ α -гидроксиэпоксида от ЭИ диалкилтартрата. Поскольку энантиомерная чистота эпоксиспирта существенно выше ожидаемой в случае линейной зависимости ЭИ продукта реакции от ЭИ хирального лиганда, можно предположить, что большая эффективность хирального катализатора связана с включением в каталитический комплекс более одного тартратного лиганда [218]. Димерная структура катализатора подтвердилась данными, полученными при изучении каталитических комплексов, содержащих нетрадиционные тартратные, тартратоподобные и другие лиганды [220—225]. Основываясь на результатах рентгеноструктурного анализа одного из этих комплексов — $\text{Ti}_2(\text{дибензилтартрамид})_2(\text{OR})_4$ — и на предположении о родственности этого соединения и титан-тартратного комплекса $(\text{Ti}_2(\text{тартрат})_2(\text{OR})_4)$, для последнего была предложена равновесная структура двусимметричного трехциклического димера, состоящего из двух остатков диалкилтартрата, каждый из которых ковалентно связан через атом кислорода гидроксильной группы с двумя атомами титана (рис. 6) [224] (в отличие от ранее предлагаемого десятичленного кольца [107]). Эта структура имеет ось симметрии C_2 с двумя атомами титана в идентичном стереохимическом окружении. Каждый атом титана (координационное число равно шести) связан с шестью атомами кислорода: $\text{O}(1)$ и $\text{O}(2)$ — атомы кислорода двух аллоксигрупп, $\text{O}(3)$ и $\text{O}(4)$ — атомы кислорода гидроксильных групп, а $\text{O}(5)$ — сложноэфирной группы первого тартратного лиганда, $\text{O}(6)$ — атом кислорода гидроксильной группы второго тартратного лиганда. Таким образом, через два атома кислорода гидроксильных групп двух молекул тартратов осуществляется мостико-

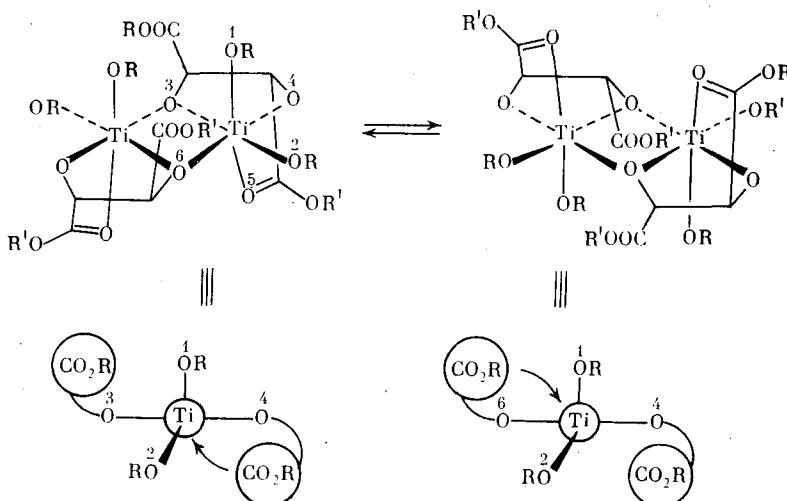


Рис. 6. Равновесная структура титан-тартратного комплекса в растворе

вая связь между двумя атомами титана, которая приводит к образованию димерного псевдооктаэдрического комплекса. При комнатной температуре сигналы всех тартратных групп в спектре ЯМР идентичны. При снижении температуры наблюдается расщепление сигналов, характеризующее систему с одним типом несимметрично связанных тартратных групп. Полученные результаты позволили авторам работы [22] предположить, что в растворе устанавливается равновесие между двумя структурами комплекса, изображенного на рис. 6. Следует отметить, что геометрическое расположение лигандов вокруг каждого атома титана на рис. 6 показано для комплекса с *L*-(+)-тартратом [22]. Очевидно, при использовании *D*-(—)-энантиомера расположение сложноэфирных групп тартрата будет зеркальным отражением структуры, представленной на рис. 6. Шарплесс и соавт. [22, 108] предполагают, что в катализитический цикл АЭ включается только один из двух атомов титана, однако не исключается и возможность участия обоих атомов титана.

г) Модель переходного состояния

Предложенная в [22, 108] структура катализатора легла в основу модели переходного комплекса, образующегося при введении пероксида и субстрата (рис. 7). Границные орбитали у экваториального атома кислорода пероксида делают возможными четыре различные ориентации аллильного спирта (рис. 8) [22, 219]. Преимущественная ориентация определяется как стереохимическими, так и стереоэлектронными требованиями [22]. Структуры (XXIII) и (XXIV) являются стерически затрудненными из-за взаимодействия сложноэфирной группы тартрата и атома С(1) аллильного спирта. Для оставшихся структур (XXI) и (XXII) атака атома кислорода осуществляется с противоположных поверхностей плоскости двойной связи и, следовательно, исключение конформаций (XXIII) и (XXIV) не объясняет энантиоселективность АЭ. Однако преимущественное образование структур (XXI) и (XXII) определяет высокую стереоселективность КР вторичных аллильных спиртов. Конформация переходного комплекса, в котором $R^1=H$, R^2 — алкильный заместитель предпочтительнее конформации, в которой $R^1=Alk$, $R^2=H$ из-за больших стерических взаимодействий во втором случае. По

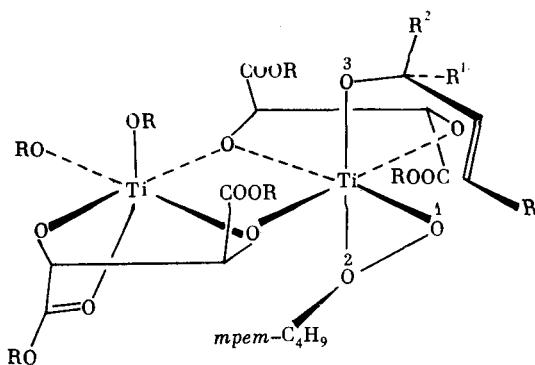


Рис. 7. Модель переходного комплекса; O(1) и O(2) — атомы кислорода бидентатного (по аналогии с координацией ГПТБ с ванадием [22, 226]) пероксида, O(3) — атом кислорода аллильного спирта

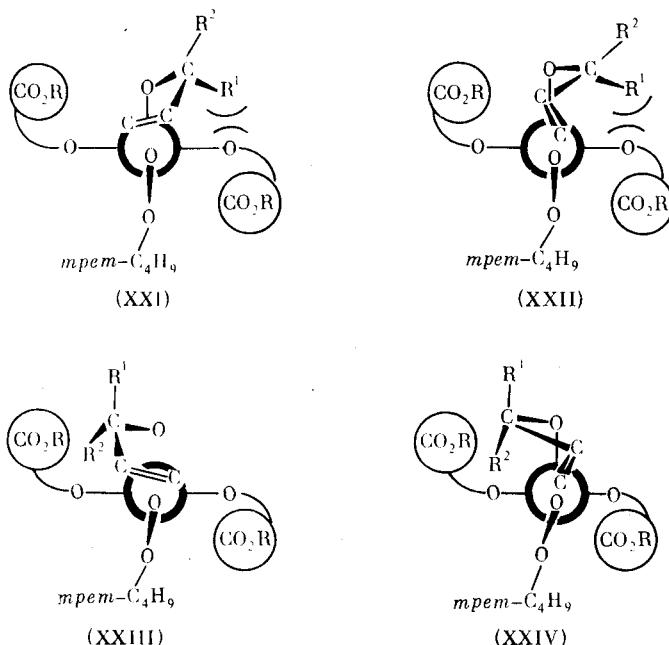


Рис. 8. Возможные ориентации лигандов вокруг атома титана в переходном состоянии

той же причине АЭ третичных аллильных спиртов неэффективно [108, 117].

Преимущественное образование одной из двух возможных конформаций переходного комплекса (XXI) и (XXII), которое обусловливает высокую энантиоселективность АЭ, определяется не стерическими взаимодействиями, а действием стереоэлектронных факторов [22]. Анализ этих факторов показывает, что наиболее вероятной является *спиро*-(XXI), а не планарная (XXII) ориентация олефина и алcoxида с малым двугранным углом O—C/C=C (~30°). Модель переходного комплекса (XXI) подтверждается расчетами методом граничных орбиталей [219]. В рамках предложенной структуры переходного состояния правило энантиоселективности АЭ находит удовлетворительное объяснение.

Выбор структуры (XXI) в качестве предпочтительной модели переходного состояния позволяет объяснить и другие закономерности АЭ [22]. Например, снижение энантиоселективности, наблюдаемое для *Z*-аллильных спиртов с заместителем у атома углерода С(3) объясняется стерическими взаимодействиями заместителя и связи С=О аллильного спирта в конформации (XXI) (двугранный угол О—С/С=О~30°). Это взаимодействие мало, когда заместитель — водород, и возрастает с увеличением R. Когда R=CH₃ или CH₂R, стерические взаимодействия приводят к снижению скорости реакции, а асимметрическая индукция остается высокой.



При более объемном заместителе (например, R — циклогексил или фенил) скорость снижается еще больше и значительно падает ЭИ [22]. Таким же образом можно объяснить высокую эффективность КР *Z*-аллильных спиртов с хиральным заместителем у атома углерода С(3) (в отличие от вторичного *Z*-аллильного спирта). Например, при АЭ аллильного спирта (170) (см. табл. 13) в зависимости от абсолютной конфигурации используемого тартрата положение фенильной и метильной групп определяется стерическими взаимодействиями при сближении атомов кислорода гидроксильной группы и водорода при атоме углерода С(4) в предпочтительной конформации аллильного спирта в переходном комплексе. Таким образом, можно ожидать, что оставшийся после КР в присутствии (+)-ДИПТ энантиомер будет иметь *S*-конфигурацию. В эксперименте этот энантиомер был получен с ЭИ 95% [123]. Приведенные данные согласуются с результатами по зависимости энантиоселективности АЭ оптически активных *Z*-аллильных спиртов (64) и (70) от соответствия абсолютных конфигураций хирального заместителя у атома углерода С(3) и используемого тартрата.

Используя модель переходного состояния (XXI), можно объяснить и другие результаты КР первичных аллильных спиртов с хиральными заместителями, удаленными от атома углерода С(1). Так, 2-(1'-фенил-этил)-2-пропен-1-ол (169) (табл. 13) в переходном комплексе находится в конформации, в которой атом водорода хирального центра направлен к титан-тартратному катализатору (рис. 9) [22]. Учитывая стерические взаимодействия фенильной (большей) или метильной (меньшей) групп с заместителем у атома углерода С(3) *E*-аллильного спирта, можно ожидать преимущественное образование структуры (XXV) (рис. 9). Действительно, было найдено, что при АЭКР рацемата (169) в реакционной смеси остается *S*-изомер с 80% ЭИ [123].

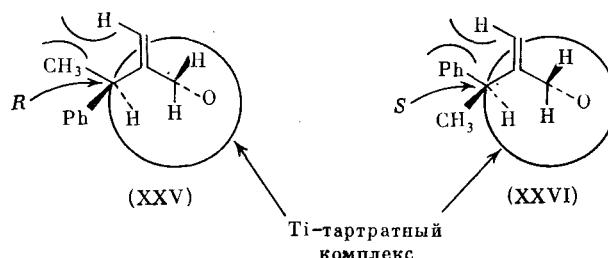


Рис. 9. Кинетическое расщепление 2-(1'-фенэтил)-2-пропен-1-ола

Построив модель переходного состояния аналогично модели, приведенной на рис. 8, можно объяснить низкую эффективность КР при высокой энантиоселективности АЭ *E*-аллильного спирта с α -фенилэтильной группой у атома углерода С(3) (168) (см. табл. 13) пространственным удалением этого заместителя от хирального катализатора. Этот вывод согласуется с данными, полученными при АЭ оптически активных спиртов, когда хиральный заместитель у атома углерода С(3) *E*-аллильных спиртов (61), (67) и (73) не влияет на результаты эпоксидирования.

4. Условия реакции

Уникальной особенностью эпоксидирования реагентом Шарплесса является сочетание высокой энантиоселективности реакции с достаточной простотой ее проведения, доступностью всех реагентов, однотипностью условий реакции, ее препаративностью и технологичностью, стабильностью получаемых результатов. Тем не менее для получения оптимальных результатов в каждом конкретном случае необходимо контролировать несколько параметров процесса. Подробное описание условий проведения АЭ представлено в работах [93, 106, 123, 227–230].

а) Окислитель

Практически всегда при АЭ в качестве окислителя используется ГПТБ, в некоторых случаях — гидроперекись кумила [109]. Эффективными окислителями могут служить вторичные гидропероксиды, такие как фенил, и циклогексилгидропероксиды [22]. Для энантиоселективности эпоксидирования прохиральных аллильных спиртов и КР вторичных аллильных спиртов успешно используются гидропероксиды с объемными третичными группами, такими как тритильная и *трист*-(*n*-нитрофенил)метильная [22, 130]. Использование первичных гидропероксидов неэффективно при проведении АЭ [22]. Например, *n*-бутилгидропероксид дает существенно меньший ЭИ, чем ГПТБ.

Для достижения высокой скорости АЭ прохиральных аллильных спиртов обычно используется 1,5–2,0 экв. окислителя. При АЭКР для обеспечения высокой разности скоростей эпоксидирования энантиомеров рацемического аллильного спирта применяется меньшее количество пероксида (~0,6 экв.). Тщательный контроль за степенью превращения спирта в эпоксид позволяет использовать >0,6 экв. пероксида, при этом сокращается время реакции [106, 108].

Обычно АЭ действием ГПТБ проводят в безводном растворе хлористого метилена [108]. Отсутствие даже следовых количеств воды является важным фактором, так как вода замедляет скорость реакции и снижает энантиоселективность эпоксидирования [22, 53, 70, 208–212, 227]. Это связано с тем, что вода в присутствии ГПТБ быстро реагирует с аллоксидом титана с образованием пероксидов титана и мостиковых соединений типа $Ti=O=Ti$ [213]. В результате этого уменьшается число координационных центров атома титана, участвующих в образовании переходного комплекса, и происходит отравление катализатора. Изучение влияния добавок воды на АЭ *E*- α -фенилкоричного спирта показало, что в отсутствие воды ЭИ составляет 99% и снижается до 48% при введении одного эквивалента воды [195]. Подробное описание методов получения, хранения и использования безводного раствора ГПТБ имеется в работах [106, 109, 232].

Приведен интересный случай, когда источником кислорода для эпоксидирования служит аллильный гидропероксид, который получают из 2-*трит*-бутилпропена фотоокислением. Затем гидропероксид в присутствии титан-тартратного катализатора превращается в 2-*трит*-бутокси-2,3-эпоксипропанол с ЭИ 72% и выходом 79% [116].

Таблица 15

Асимметрическое эпоксидирование *E*- α -фенилкоричного спирта [22]

Добавка	Ti	Тартрат	Добавка	Конфигурация эпоксиспирта	ЭИ	Выход
	мол. %					
—	2	2	0	2S, 3S	98	90
—	2	1	0	2S, 3S	80	90
O ₂ N—  —OH	2	1	2	2R, 3R	80–85	50–70
(F ₃ C) ₂ CH—OH	2	1	2	2R, 3R	85	90
F ₅ C ₆ —OH	2	1	2	2R, 3R	90	93
PhOH	2	1	2	2R, 3R	6	90

б) Катализатор

Наиболее часто при проведении АЭ в качестве катализатора используется ТИПТ, однако в специальных целях применяются другие соединения титана. Например, для предотвращения раскрытия образующегося при АЭ эпоксицикла, неустойчивого к действию нуклеофилов, используют тетраизобутоксид титана (см. табл. 7). Так, было найдено, что замена изопропоксида менее нуклеофильным *трет*-бутоксидом дает возможность существенно увеличить выход (с 15 до 51%) гидроксиэпоксида при АЭ аллильного спирта (59) [153].

В некоторых случаях при получении неустойчивых в условиях реакции эпоксициклических спиртов вместо ТИПТ используется Ti(O-*изо*-C₃H₇)₂Cl₂ [158]. При этом в результате раскрытия оксиранового цикла промежуточного эпоксициклического спирта образуются 3-хлор-1,2-диолы с выходом 60–80% и хорошей региоселективностью. Обработка хлордиолов основанием приводит к получению эпоксициклических спиртов с невысокой энантиоселективностью (20–70%). Абсолютная конфигурация промежуточного эпоксициклического спирта обычно противоположна той, которая наблюдается в процессе традиционного АЭ. Обращение конфигурации полученного энантиомера авторы работы [22] связывают с усилением взаимодействия титан–карбонильная группа. Такая же закономерность наблюдается при введении в традиционный катализатор добавок электроноакцепторных монодентатных лигандов (табл. 15) [22].

Получение и хранение катализатора АЭ описано в работах [108, 213, 214].

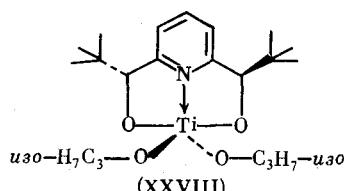
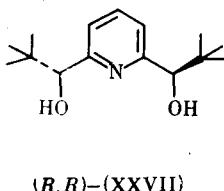
В качестве лигандов катализатора АЭ используют диалкилтартраты и тартрамиды. Наиболее часто применяются ДМТ, ДЭТ и ДИПТ, которые в большинстве случаев в равной степени эффективны при проведении АЭ [106]. Необходимо, однако, отметить, что использование тартрата с более объемной сложноэфирной группой позволяет увеличить выход и скорость реакции, когда образующиеся эпоксициклические спирты нестабильны в условиях реакции. Вероятно, это связано с тем, что более объемный лиганд защищает эпоксициклический спирт от раскрытия и образования диола [106]. Например, эпоксидирование коричного спирта при использовании ДИПТ проходит быстрее и с большим выходом, чем при использовании ДЭТ [109]. С другой стороны, при переходе от ДИПТ к ДЭТ наблюдается небольшое увеличение энантиоселективности (от 93 до 95%) при эпоксидировании *E*-замещенных аллильных спиртов, таких как *E*-2-гексен-1-ол.

В отличие от АЭ прохиральных первичных аллильных спиртов выбор диалкилтартрата оказывает существенное влияние на эффективность АЭКР. В этом случае ДИПТ приводит к лучшему разделению по срав-

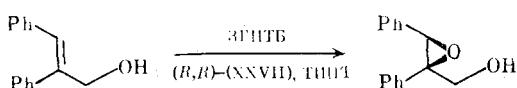
нению с ДЭТ и ДМТ, что особенно важно для субстратов с невысокой разностью скоростей эпоксидирования энантиомеров [22]. При использовании дициклогексил- и дициклододецилтартратов в КР ряда аллильных спиртов ЭИ полученных продуктов выше, чем при использовании ДИПТ, однако выход несколько ниже [109].

При использовании в АЭ диадамантил- и ди-*трет*-бутилтартратов в качестве лигандов реакция протекает медленно и с низким ЭИ полученных продуктов [22, 106]; другие диалкилтартраты существенно снижали эффективность катализитической системы [106].

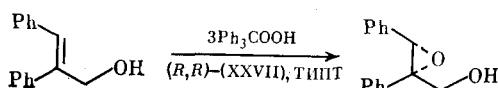
В работе [225] проведено АЭ *E*- α -фенилкоричного спирта (I) в присутствии ТИПТ и хиального агента (*R,R*)-(XXVII).



Использование ГПТБ привело к получению соответствующего эпоксиспирта с высоким выходом и ЭИ преобладающего (*2S*)-энантиомера ~40%.

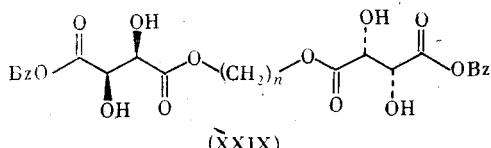


Использование тритилягидропероксида приводит к преимущественному образованию (*2R*)-энантиомера с ЭИ 64%:

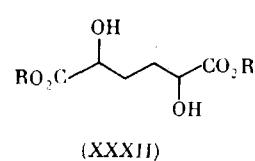
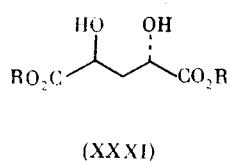
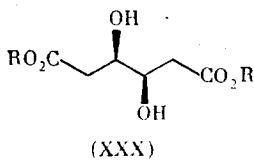


В описанных случаях катализатором эпоксидирования является оптически активный комплекс (XXVIII), который в растворе существует в виде мономера [225]. Асимметрическая индукция при эпоксидировании в присутствии комплекса (XXVIII) зависит от объема алкильной группы пероксида в отличие от реакций в присутствии титан-тартратного комплекса, в которых ГПТБ и тритилягидроксипероксид не влияют на абсолютную конфигурацию образующегося эпоксиспирта.

Катализаторы на основе нетрадиционных эфиров винной кислоты (XXIX) ($n=3\div 5$), включающие два эквивалента тетраизобутооксида титана, дают хорошую энантиоселективность АЭ, но не эффективны при КР.

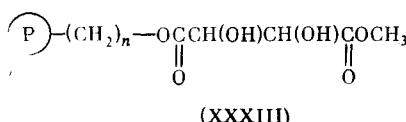


Позднее были синтезированы три тартратоподобных лиганда (XXX) — (XXXII) [223]. Показано, что (*3R,4R*)-диизопропил-3,4-дигидроксиадипат (XXX) и (*2S,4S*)-диизопропил-2,4-дигидроксиглутарат (XXXI) образуют в основном димерные комплексы титан—лиганд аналогично титан-тартратному комплексу, а (*2S,5S*)-диизопропил-2,5-дигидроксиадипат (XXXII) дает семь комплексов.



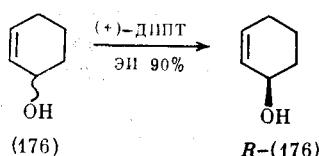
При этом эпоксидирование в присутствии комплекса титан—диол (XXX) проходит очень медленно и неактивно; комплекс титан—диол (XXXI) так же эффективен, как и титан-тартратный комплекс при эпоксидировании первичных алильных спиртов ($\text{ЭИ} > 93\%$), но не эффективен в качестве катализатора КР; эпоксидирование в присутствии комплекса титан—диол (XXXII), вероятно, состоящего из нескольких активных катализаторов, проходит с низкой селективностью [223].

Для определения возможности повторного использования хирально-го тартрата был синтезирован эфир винной кислоты (XXXIII), связанный посредством эфирной связи с гидроксильной ($n=1$) или гидрокси-этильной ($n=2$) группой полимера [233].



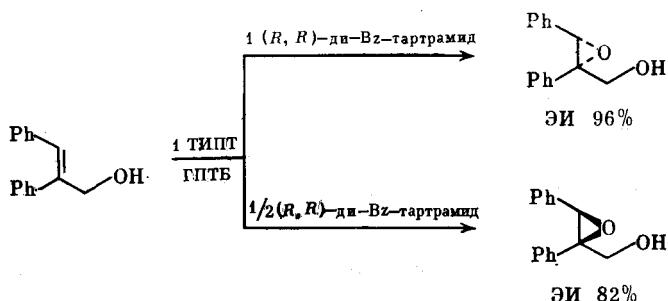
Эпоксидирование гераниола с помощью ГПТБ в присутствии соединений (XXXIII) и ТИПТ приводит к образованию эпоксиспирта с ЭИ 49 ($n=1$) и 65% (для $n=2$). Тартрат, связанный с полимером, может быть возвращен в катализитический цикл и использован снова, хотя и с меньшей эффективностью. Несмотря на то что энантиоселективность АЭ с использованием (XXXIII) меньше, чем в случае гомогенного катализатора, эта реакция сыграла важную роль, так как явилась первой попыткой применения гетерогенного катализатора, позволяющей вторично использовать хиральный эфир винной кислоты.

Важным фактором, определяющим успешное проведение реакции АЭ, является соотношение ТИПТ:тартрат в комплексном катализаторе. В отличие от ранее предлагаемого соотношения 1:1 [92, 93] для получения максимально возможного ЭИ Шарплесс рекомендует использовать по крайней мере 10%-ный избыток эфира винной кислоты по отношению к аллоксиду титана [94]. Это объясняется тем, что в присутствии меньшего количества тартрата в системе остается незамещенный аллоксид титана, который, как и комплекс $Ti(тартрат)(OR)_2$, является активным катализатором эпоксидирования и вследствие ахиральности даже небольшое его содержание в реакционной смеси приводит к снижению энантиоселективности АЭ. Особенno важно использование избытка тартрата в реакциях АЭ субстратов с низкой реакционной способностью. Например, АЭКР соединений (142) и (176) не наблюдается при использовании соотношения титан:тартрат, равного 1:1 при соотношении 1:1,5 ЭИ соединений (S) (142) и (R) (176) 10 и 30% соответственно [94, 95].



Таким образом, для сведения к минимуму содержания алcoxида титана необходимо использовать более одной молекулы тартрата на один атом титана. Однако при увеличении избытка тартрата более чем на 10—20% наблюдается снижение скорости реакции, что связано с образованием структуры $[\text{Ti}(\text{тартрат})_2]_x$, которая является катализически неактивной из-за невозможности вытеснения монодентатными аллильным спиртом и ГПТБ бидентатного тартрата [106]. Следовательно, выбирая соотношение титан:тартрат для проведения АЭ, нужно учитывать, что увеличение содержания тартрата приводит одновременно к возрастанию энантиоселективности и снижению скорости реакции.

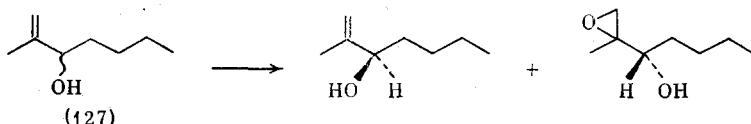
Как уже было отмечено, эффективным катализатором АЭ является комплекс титан—тартрамид. При использовании этого комплекса асимметрическая индукция определяется соотношением компонентов в катализическом комплексе [22]. Например, АЭ аллильных спиртов с использованием в качестве катализатора системы ТИПТ/дibenзилтартрамид в соотношении 1:1 проходит с такой же энантиоселективностью, которая наблюдалась при использовании титан-тартратного комплекса [158]. Следует подчеркнуть, что при изменении соотношения титан:дibenзилтартрамид до 2:1 происходит обращение абсолютной конфигурации α -гидроксиэпоксида:



в) Соотношение субстрат—катализатор. Гетерогенный катализ

До 1986 г. в большинстве случаев для проведения АЭ использовалось стехиометрическое количество катализической системы, и только для небольшого числа аллильных спиртов АЭ в присутствии катализитического количества (5—10%) титан-тартратного комплекса дало хорошие результаты [106]. Так, выход реакции АЭ коричного спирта в стехиометрических условиях составил 65%, а в катализитических — 80%. Для эпоксидирования 4-хлор- и 4-нитрокоричного спирта требуется только 5% катализатора. Было также успешно проведено эпоксидирование в катализических условиях менее реакционноспособных субстратов. Например, эпоксидирование Z-2-гексен-1-ола при <10% катализатора проходит с высокой энантиоселективностью, хотя при этом скорость реакции меньше, чем при стехиометрическом количестве катализатора и трудно добиться 100%-ной конверсии исходного соединения [228].

Катализитические количества титан-тартратного комплекса могут также применяться при проведении АЭКР аллильных спиртов [94, 95]. Например, аллильный спирт (127) эффективно расщепляется при использовании 0,25 экв. комплекса ТИПТ/(+)-ДИПТ. Следует отметить, что энантиоселективность КР несколько снижается в присутствии титан-тартратного комплекса в катализитическом количестве по сравнению со



стехиометрической реакцией. Для получения лучших результатов при использовании катализитического количества комплекса вместо ДИПТ применяют дициклосексилтартрат и дициклододецилтартрат [108].

Существенное улучшение процесса АЭ было достигнуто введением в реакционную среду молекулярных сит, что позволило практически все реакции проводить с помощью катализитических количеств титан-тартратного комплекса [109, 232]. Например, эпоксидирование многих простых аллильных спиртов (таких как 2-гексанол, коричный спирт, 2,4-пенадиен-1-ол) с использованием 5 мол. % титан-тартратного комплекса в от-

Таблица 16

Влияние концентрации катализатора на энантиоселективность асимметрического эпоксидирования коричного спирта [108]

ТИПТ, мол. %	(+)-ДИПТ, мол. %	ЭИ, %
5,0	6,0	92
4,0	5,2	87
2,0	2,5	69

существие молекулярных сит проходит с частичной конверсией (5—50%), а в их присутствии (3 или 4 Å) реакция проходит быстро до полного расходования исходных спиртов. При использовании молекулярных сит ЭИ несколько снижается (до 85—95%), однако он может быть повышен последующей очисткой. Например, 4-нитрокоричный спирт эпоксидируется в присутствии 2 мол. % ТИПТ/ДИПТ и молекулярных сит с ЭИ 90%. Полученный α -гидроксиэпоксид кристаллизуют до ЭИ, равного 100% [22].

Следует отметить, что уменьшать концентрацию катализатора можно до определенного предела, после которого наблюдается снижение оптической чистоты получаемого эпоксиспирта, что, вероятно, связано с замещением в катализитическом комплексе тартрата, без которого невозможна асимметрическая индукция, остатками аллильного спирта или гидроксипероксида [108]. Так, изучение эпоксидирования коричного спирта показало существенное снижение ЭИ при уменьшении содержания катализатора ниже 5 мол. % (табл. 16) [108]. В настоящее время для проведения АЭ в присутствии молекулярных сит рекомендуется использовать 5—10% ТИПТ и 6—12% тартрата [109].

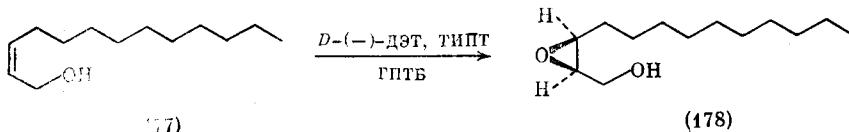
Роль молекулярных сил, по всей видимости, состоит в защите катализатора от воды, которая может попасть в реакционную среду или может образоваться в небольшом количестве в побочных реакциях во время проведения эпоксидирования [108]. Детальное описание правил, которых следует придерживаться при использовании молекулярных сит в процессе АЭ, приведено в работах [22, 106, 108, 109].

Проведение АЭ в присутствии катализитических количеств титан-тартратного комплекса имеет следующие преимущества [109].

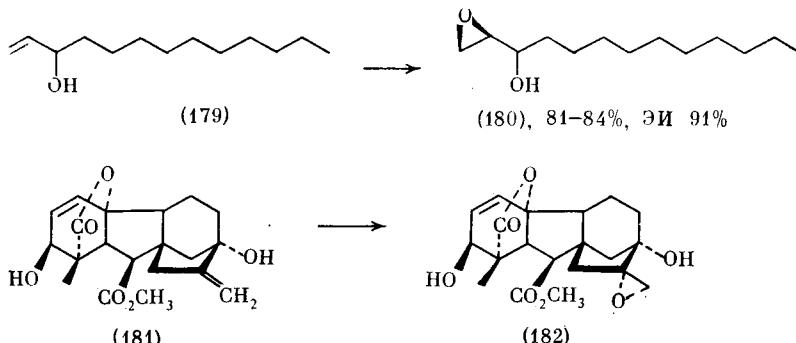
1. Уменьшается количество используемого реагента при сохранении скорости реакции на том же уровне.

2. Реакция проводится в более мягких условиях.
3. Возрастает выход реакции (табл. 4, 6, 7).
4. В отличие от стехиометрических условий эффективно эпоксируются субстраты с низкой молекулярной массой.
5. Упрощается выделение продукта реакции.
6. Появляется возможность получения производных эпоксиспиртов.
7. Может быть увеличена концентрация субстрата (так как в отличие от АЭ при стехиометрическом количестве катализатора повышение концентрации аллильного спирта в случае катализитического количества хирального комплекса не приводит к возрастанию вероятности протекания побочных реакций).

В ряде случаев применение АЭ ограничено большим временем реакции, которое может составлять несколько недель. Существенно сократить время реакции позволяет введение в реакционную смесь катализитического количества гидрида кальция и силикагеля [234—237]. Например, время эпоксидирования Z-2-тридцен-1-ола (177) в присутствии 5—10 мол. % гидрида кальция и 10—15 мол. % силикагеля может снизиться с 96 до 8 ч, тогда как выход и ЭИ эпоксиспирта (178) остается неизменным [234].



Время КР рацемического 1-тридцен-3-ола (179) в присутствии 5—10 мол. % гидрида кальция и 10—15 мол. % силикагеля уменьшилось с 360 до 25 ч [234]. АЭ метилглибберелата (181) по традиционной методике неэффективно. Использование гидрида кальция и силикагеля приводит к образованию соответствующего эпоксиспирта (182) с выходом 70—80% и ЭИ 75—80% [235].

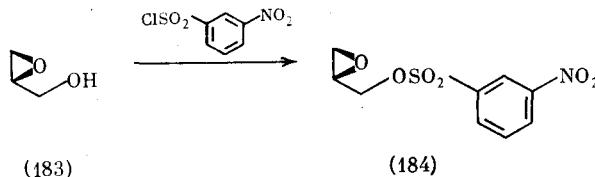


Проведение реакции в присутствии только гидрида кальция (либо гидрида натрия или калия) приводит к сокращению времени реакции, однако при этом также снижается оптическая чистота продукта, использование же только силикагеля не снижает энантиоселективность, но и не уменьшает время эпоксидирования [234, 236].

г) Получение производных эпоксиспиртов *in situ*

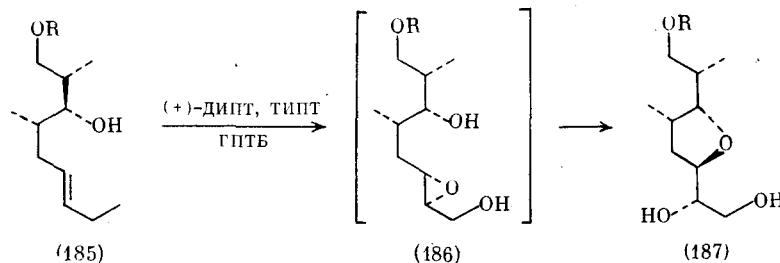
Из-за чувствительности к действию нуклеофилов и водорасторимости ряда эпоксиспиртов выделение продукта реакции может быть затруднено. Особенно важным в этом случае является получение производных эпоксиспиртов *in situ*, которое может быть использовано при проведении АЭ с содержанием катализатора 5—10 мол. %. Например,

низкомолекулярные спирты, такие как глицидол (183), легко выделены из реакционной смеси в виде их эфирных производных, таких как *n*-нитробензоат или 3-нитробензольсульфонат (184) [109, 238].

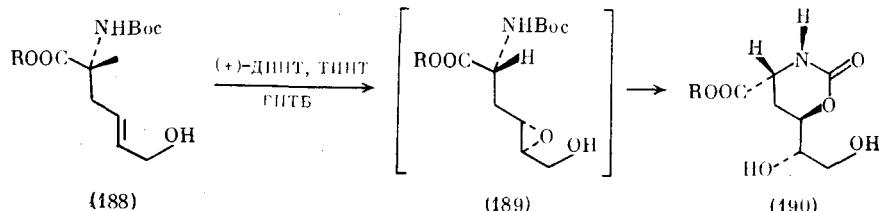


Возрастание выхода 2,3-эпоксипропанола при получении производных *in situ* видно из данных табл. 7. При стехиометрическом количестве титан-тартратного комплекса 3,3-диметилаллильный спирт эпоксируется с ЭИ 90%, но низким выходом. Проведение реакции в катализических условиях и получение производных *in situ* позволяет выделить *n*-нитробензоат с выходом 70% и ЭИ 98% и *n*-толуолсульфонат (184) с выходом 55% и ЭИ 93% [108].

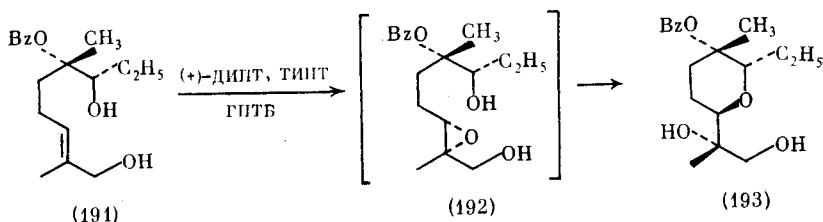
Получить производные *in situ* можно нуклеофильным раскрытием эпоксицикла с помощью ТИПТ, который уже содержится в реакционной среде и является эффективным реагентом, ускоряющим региоселективную атаку нуклеофилами 2,3-эпоксиспиртов [239]. В этом случае при определенном расположении функциональных групп относительно двойной связи аллильного спирта могут быть получены требуемые соединения. В частности, в результате АЭ аллильного спирта (185), за которым следует внутримолекулярная циклизация, образуется соединение (187) [158].



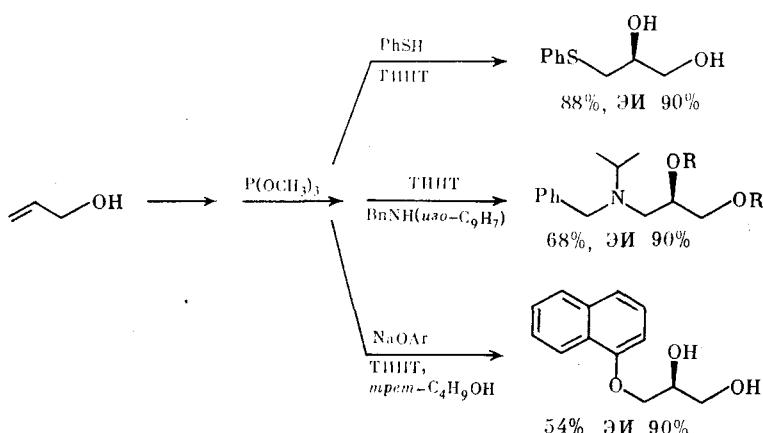
Таким же образом при эпоксидировании спирта (188) циклизация промежуточного эпоксиспирта (189) проходит в условиях реакции и приводит к получению циклического уретана (190) [240].



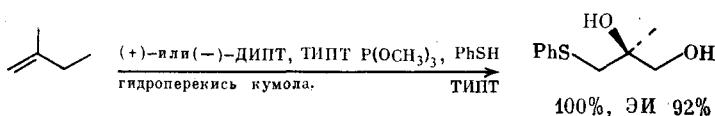
Эпоксиспирт (192), полученный из аллильного спирта (191) в результате внутримолекулярной циклизации, образует эфир (193) [174].



Получение производных *in situ* не только облегчает выделение продукта реакции, но также позволяет получить хиральные соединения в подходящей для дальнейшего синтеза форме. Например, *in situ* раскрытие эпоксицикла глицидола с помощью таких нуклеофилов, как тиолы, вторичные амины и фенолы, приводит к образованию интермедиатов в синтезе адреноблокаторов, антидепрессантов и др. [162, 241, 242];



Так, из металлического спирта получен диол, который используется в синтезе важных органических соединений:



Сульфонилирование, силилирование и этерификация *in situ* приводят к получению производных — интермедиатов в синтезе природных соединений [108].

Обзор литературы в области АЭ показал, что наиболее эффективным методом получения оптически активных оксиранов является реакция Шарплесса, имеющая следующие основные преимущества.

1. Простота, доступность и дешевизна всех компонентов.
 2. Надежность (успешно проходит АЭ большинства прохиральных и оптически активных аллильных спиртов, а также АЭКР рацемата аллильных спиртов).
 3. Высокая энантиоселективность (ЭИ во многих случаях 90—95% и выше).

4. Получение оксиранов заданной абсолютной конфигурации. Возможность региоселективного раскрытия эпоксицикла позволила использовать эпоксидирование методом Шарплесса в ряде многоступен-

чатых синтезов оптически активных соединений, среди которых наибольшее значение имеют природные соединения, такие как сахара, феромоны, и вещества, используемые в качестве лекарств. Число работ, посвященных направленному синтезу природных соединений с использованием в качестве ключевой стадии асимметрического эпоксидирования по Шарплессу, продолжает расти.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Coutts R. T., Baker O. B.*//*Chirality*. 1989. V. 1. № 2. P. 99.
2. *Reimmer I. R., Schalbe C. P.*//*Entomol*. 1977. № 4. P. 518.
3. *Croteau R., Kolattukudy P. E.*//*Arch. Biochem. Biophys*. 1975. V. 170. № 1. P. 61.
4. *Frigerio A., Cavo-Briones M., Belvedere G.*//*Drug Metabolism Rev.* 1976. V. 5. № 2. P. 197.
5. *May S. W., Schwartz R. D., Abbott B. J. et al.*//*Biochim. Biophys acta*. 1975. V. 403. № 1. P. 245.
6. *Цизин Ю. С., Драбкина А. Н.*//*Успехи химии*. 1970. Т. 39. № 7. С. 1074.
7. *Still W. C.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1979. V. 101. N 9. P. 2493.
8. *Pirkle W. H., Rinaldi P. L.*//*J. Org. Chem.* 1979. V. 44. N 7. P. 1025.
9. *Henbest H. B.*//*Chem. Soc. Spec. Publ.* 1965. V. 19. № 1. P. 83.
10. *Ewins R. C., Henbest H. B., McKervey M. A.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1967. № 21. P. 1085.
11. *Bowman R. M., Collins J. F., Grundon M. F.*//*Ibid*. 1967. № 21. P. 1131.
12. *Bowman R. M., Grundon M. F.*//*J. Chem. Soc. C*. 1967. N 22. P. 2368.
13. *Montanari F., Moretti I., Torre G.*//*Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*. 1968. V. 26. N 1. P. 113.
14. *Montanari F., Moretti I., Torre G.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1969. № 3. P. 135.
15. *Boyd D. R., Jerina D. M., Daly J. W.*//*J. Org. Chem.* 1970. V. 35. № 9. P. 3170.
16. *Bowman R. M., Collins J. F., Grundon M. F.*//*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1973. № 6. P. 626.
17. *Montanari F., Moretti I., Torre G.*//*Gazz. Chim. Ital.* 1974. V. 104. № 1. P. 7.
18. *Grundon M. F., McColl I. S.*//*Phytochemistry*. 1975. V. 14. N 1. P. 143.
19. *Pirkle W. H., Rinaldi P. L.*//*J. Org. Chem.* 1977. V. 42. N 12. P. 2080.
20. *Katsuki T.*//*J. Syn. Org. Chem. Jap.* 1987. V. 45. N 2. P. 90.
21. *Rebek J., McCready R.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1980. V. 102. № 17. P. 5602.
22. *Finn M. G., Sharpless K. B.*//*Asymmetric Synthesis*/Ed. J. D. Morison N. Y.: Acad. Press, 1985. V. 5. P. 247.
23. *Davis F. A., Harakal M. E., Awad S. B.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1983. V. 105. № 10. P. 3123.
24. *Davis F. A., Chattopo S.*//*Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. № 42. P. 5079.
25. *Davis F. A., Sheppard A. C.*//*Tetrahedron*. 1989. V. 45. N 18. P. 5703.
26. *Curci R., Tiorenti M., Serio M. R.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1984. № 3. P. 155.
27. *Kobayashi N., Iwai K.*//*Macromol. Chem. Rapid. Communns.* 1981. V. 2. № 1. P. 105.
28. *Banfi S., Colonna S.*//*Synth. Communns.* 1983. V. 13. N 12. P. 1049.
29. *Colonna S., Banfi S., Papagni A.*//*Gas. Chim. It.* 1985. V. 115. № 2. P. 81.
30. *Hu Y., Harada A., Takahashi S.*//*Synth. Communns.* 1988. V. 18. № 14. P. 1607.
31. *Baba N., Oda J., Kawaguchi M.*//*AGR. Biol. Ch.* 1986. V. 50. № 12. P. 3113.
32. *Helder R., Hummelen J. C., Laane R. W. et al.*//*Tetrahedron Lett.* 1976. № 21. P. 1831.
33. *Wynberg H., Greijdanus B.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1978. № 10. P. 927.
34. *Igarashi M., Midrikawa H.*//*Buil. Chem. Soc. Japan*. 1967. V. 40. № 11. P. 2624.
35. *Marsman B., Wynberg H.*//*J. Org. Chem.* 1979. V. 44. N 13. P. 2312.
36. *Harigaya Y., Yamaguchi H., Onda M.*//*Heterocycles*. 1981. V. 15. № 1. P. 183.
37. *Harigaya Y., Yamaguchi H., Onda M.*//*Chem. Pharm. Bull.* 1981. V. 29. № 5. P. 1321.
38. *Julia S., Guixer J., Masana J. et al.*//*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1982. № 6. P. 1317.
39. *Julia S., Masana J., Vega J. C.*//*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980. V. 19. № 11. P. 929.
40. *Colonna S., Molinari H., Banfi S. et al.*//*Tetrahedron*. 1983. V. 39. № 9. P. 1635.
41. *Colonna S., Julia S., Molinari H.*//*Heterocycle*. 1984. V. 21. № 51. P. 548.
42. *Banfi S., Colonna S., Molinari H. et al.*//*Tetrahedron*. 1984. V. 40. № 24. P. 5207.
43. *Colonna S., Manfredi A., Spadoni M.*//*Rec. Tr. Chim.* 1987. V. 106. № 6—7. P. 273.
44. *Singh P., Arora G.*//*Indian J. Chem. B*. 1987. V. 26. № 12. P. 1121.
45. *Shida Y.*//*Agric. Biol. Chem.* 1979. V. 43. № 8. P. 1797.
46. *Ben Hassine B., Goisone M., Pecher J. et al.*//*Bull. Soc. chim. belg.* 1986. V. 95. № 7. P. 547.

47. Hummelen J. C., Wynberg H. // Tetrahedron Lett. 1978. N 12. P. 1089.
48. Wynberg H. // Selectivity — A 6-al for Synthetic Efficiency/Ed. W. Bartmann. Weinheim: Verlag Chemie, 1983. P. 365.
49. Nanjo K., Suzuki K., Sekiya M. // Chem. Lett. 1978. N 10. P. 1143.
50. Ojima I. // J. Synth. Org. Chem. Jap. 1986. V. 44. N 6. P. 499.
51. Yorgensen K. A. // Chem. Rev. 1989. V. 89. N 3. P. 431.
52. Yamada S., Mashiko T., Terashima S. // J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. № 6. P. 1988.
53. Michaelson R. C., Palermo R. E., Sharpless K. B. // Ibid. 1977. V. 99. № 6. P. 1990.
54. Kagan H. B., Mimoun H., Mark C. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979. V. 18. № 6. P. 485.
55. Джемилев У. М., Рахметдинов Р. Н., Телин А. Г. и др. // Химия природных соединений. 1981. № 5. С. 650.
56. Джемилев У. М., Рахметдинов Р. Н., Телин А. Г. и др. // Докл. АН СССР. 1983. Т. 271. № 2. С. 361.
57. Broser E., Krohn K., Hintzer K. et al. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 23. P. 2463.
58. Bortolini O., Difuria F., Modena G. et al. // J. Mol. Catal. 1986. V. 35. № 1. P. 47.
59. Schurig V., Hintzer K., Leyrer U. et al. // J. Organomet. Chem. 1989. V. 370. № 1—3. P. 81.
60. Tani K., Hanafusa M., Otsuka S. // Tetrahedron Lett. 1979. № 32. P. 3017.
61. Mashiko T., Terashim S., Yamada S. // J. Pharm. Soc. Japan. 1980. V. 100. № 3. P. 319.
62. Coleman-Kammula S., Duim-Koolstra E. T. // J. Organomet. Chem. 1983. V. 246. № 1. P. 53.
63. Tessier J., Demonte J. P. Заявка 2618781 Франция // РЖХим. 1989. 20H108.
64. Sinigaglia R., Michelin R. A., Pinna F. et al. // Organometal. 1987. V. 6. № 4. P. 728.
65. Groves J. T., Myers K. S. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 18. P. 5791.
66. Mansuy D., Battioni P., Renaud J. P. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985. № 3. P. 155.
67. Kaku Y., Otsuka M., Ohno M. // Chem. Lett. 1989. N 4. P. 611.
68. Naruta Y., Tani F., Mazugama K. // Ibid. 1989. N 7. P. 1269.
69. Takai K., Oshima K., Nozaki H. // Tetrahedron Lett. 1980. № 17. P. 1657.
70. Sharpless K. B., Verhoeven T. R. // Aldrichim. acta. 1979. V. 12. № 1. P. 63.
71. Sharpless K. B. // Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry. Houston. 1984. V. 27. P. 59.
72. Sharpless K. B. // Chem. Brit. 1986. V. 22. N 1. P. 38.
73. Fonken G. S., Johnson R. A. // Chemical Oxidation with Microorganisms. N. Y.: M. Dekker, 1972. P. 113.
74. Johnson R. A. // Oxidation in Organic Chemistry/Ed. W. S. Trahanovsky. N. Y.: Acad. Press, 1978. Pt C. P. 131.
75. May S. W., Schwartz R. D. // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 12. P. 4031.
76. Ohta H., Tetsukawa H. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978. № 19. P. 849.
77. Furuhashi K., Taoka A., Uchida S. et al. // Europ. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. 1981. V. 12. № 1. P. 39.
78. Furuhashi K. // Biosei Ind. 1988. V. 46. № 5. P. 3205.
79. Takahashi O., Umezawa J., Furuhashi K. et al. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 12. P. 1583.
80. White R. F., Birnbaum J., Meyer R. T. et al. // Appl. Microbiol. 1971. V. 22. № 1. P. 55.
81. Abraham W. R., Hoffman H. M. R., Kieslich K. et al. // Enzymes in Organic Synthesis. L.: Pitman, 1985. P. 146.
82. Fournezon J. O., Arcela S. A., Furstoss R. // J. Org. Chem. 1989. V. 54. № 19. P. 4686.
83. Jones J. B. // Asymmetric Synthesis/Ed. J. D. Morison. N. Y.: Acad. Press, 1985. V. 5. P. 309.
84. Berti G. // NATO Asi Ser. Ser. C. 1986. V. 178. N 12. P. 349.
85. Bianchi D., Cabri W., Cesti P. et al. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 20. P. 2455.
86. Marples B. A., Rogers-Evans M. // Ibid. 1989. V. 30. № 2. P. 261.
87. Wistuba D., Nowotny H. P., Trager O. et al. // Chirality. 1989. V. 1. № 2. P. 127.
88. Colonna S., Manfredi A. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 3. P. 387.
89. Colonna S., Manfredi A., Spadoni M. // Ibid. 1987. V. 28. № 14. P. 1577.
90. Colonna S., Manfredi A., Annunzia R. et al. // Tetrahedron. 1987. V. 43. № 9. P. 2157.
91. Colonna S., Gaggera N., Manfredi A. // Ibid. 1988. V. 44. № 16. P. 5169.
92. Katsuki T., Sharpless K. B. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 18. P. 5374.
93. Katsuki T., Sharpless K. B. Пат. 4471130 СИА // С. А. 1985. V. 102. P. 24872.
94. Martin V. S., Woodard S. S., Katsuki T. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 20. P. 6237.
95. Gonnella N. C., Nakanishi K., Martin V. S. et al. // Ibid. 1982. V. 104. № 13. P. 3775.
96. Katsuki T. // Kagaku Zokan. 1982. N 96. P. 105.

97. *Mulzer J.*//*Nachr. Chem. Techn. und Lab.* 1984. B. 32. N 4. S. 310.
98. *Bigi W., Gcuqiang L.*//*Organ. Chem.* 1984. № 2. P. 99.
99. *Kong Ganzuo*//*Chemistry*. 1985. № 11. P. 35.
100. *Katsuki T.*//*Chem. Today*. 1985. № 177. P. 44.
101. *Sobczak J. M.*//*Wiedomosci Chemiczne*. 1985. V. 39. N 10—12. P. 647.
102. *Rossiter B. E.*//*Chemical Industries*. N. Y.: M. Dekker, 1985. V. 22. P. 295.
103. *Pfenninger A.*//*Synthesis*. 1986. N 2. P. 89.
104. *Zhou W., Wang Z.*//*Chemistry*. 1987. N 10. P. 1.
105. *Zeller K. P.*//*Methoden der Organische Chemie*. 1988. B. E13. Pt 2. S. 1210.
106. *Rossiter B. E.*//*Asymmetric Synthesis*/Ed. J. D. Morison. N. Y.: Acad. Press, 1985. V. 5. P. 193.
107. *Sharpless K. B., Woodard S. S., Finn M. G.*//*Pure Appl. Chem.* 1983. V. 55. № 11. P. 1823.
108. *Johnson R. A., Sharpless K. B.*//*Comprehensive organic Synthesis*. 1990. V. 7. P. 105.
109. *Gao Y., Hanson R. M., Klunder S. Y. et al.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1987. V. 109. № 19. P. 5765.
110. *Baker E., Swain C. J., Head J. C.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1986. № 11. P. 874.
111. *Mori K., Nakazono Y.*//*Tetrahedron*. 1986. V. 42. N 23. P. 6459.
112. *Nicolaou K. C., Webber S. E.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1985. № 5. P. 297.
113. *Wood R. D., Ganem B.*//*Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. N 5. P. 707.
114. *Takahashi T., Miyazawa M., Veno H. et al.*//*Ibid.* 1986. V. 27. № 33. P. 3881.
115. *Schweiter M. J., Sharpless K. B.*//*Ibid.* 1985. V. 26. N 21. P. 2543.
116. *Adam W., Griesbeck A., Staab E.*//*Ibid.* 1986. V. 27. N 25. P. 2839.
117. *Bigi W., Zhang L., Zhou W.*//*Youji Huaxul*. 1983. N 6. P. 440.
118. *Mills L. S., North P. C.*//*Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. № 4. P. 409.
119. *Suzuki M., Norita Y., Yanagisawa A. et al.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1986. V. 108. № 16. P. 5021.
120. *Suzuki M., Morita A., Yanagisawa A. et al.*//*J. Org. Chem.* 1988. V. 53. № 16. P. 286.
121. *Katsuki T., Lee A. W. M., Ma V. S. et al.*//*Ibid.* 1982. V. 47. № 7. P. 1373.
122. *Denis J. N., Greene A. E., Serra A. A. et al.*//*Ibid.* 1986. V. 51. № 1. P. 46.
123. *Sharpless K. B., Behrens C. H., Katsuki T.*//*Pure Appl. Chem.* 1983. V. 55. № 4. P. 589.
124. *Reddy K. S., Ko O. H., Ho D. et al.*//*Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. № 27. P. 3075.
125. *Rossiter B. E., Katsuki T., Sharpless K. B.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1981. V. 103. № 2. P. 464.
126. *Baker R., Cummings W. J., Hayes J. F. et al.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1986. N 16. P. 1237.
127. *Kuroda C., Theramongkol P., Engebrecht J. R. et al.*//*J. Org. Chem.* 1986. V. 51. N 6. P. 956.
128. *Honda M., Katsuki T., Yamaguchi Y.*//*Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. N 35. P. 3857.
129. *Gorthy L. A., Vairamani M., Djerassi C.*//*J. Org. Chem.* 1984. V. 49. N 9. P. 1511.
130. *Baker R., Swain C. J., Head J. C.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1985. N 6. P. 309.
131. *Thisi L., Waanders P. P., Stokkingreef H. M. et al.*//*Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1986. V. 105. № 9. P. 332.
132. *Wershofen S., Scharf H. D.*//*Synthesis*. 1988. N 11. P. 854.
133. *Tung R. D., Rich D. H.*//*Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. N 11. P. 1139.
134. *Molander G. A., Hahn G.*//*J. Org. Chem.* 1986. V. 51. N 3. P. 2596.
135. *Furukawa J., Iwasaki S., Okuda S.*//*Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. № 47. P. 5257.
136. *Kitano J., Kobayashi Y., Sato F.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1985. № 12. P. 998.
137. *Roush W. R., Adam M. A.*//*J. Org. Chem.* 1985. V. 50. N 20. P. 3752.
138. *Scwab J. M., Chong K.*//*J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1986. № 11. P. 872.
139. *Katsuki T.*//*Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. N 26. P. 2821.
140. *Evans D. A., Williams J. M.*//*Ibid.* 1988. V. 29. N 40. P. 5065.
141. *Garner P., Park J. M., Rotello V.*//*Ibid.* 1985. V. 26. N 28. P. 3299.
142. *Meyers A. I., Hudspeth J. P.*//*Ibid.* 1981. V. 22. N 40. P. 3925.
143. *Niwa N., Miyachi Y., Uosaki Y. et al.*//*Ibid.* 1986. V. 27. N 38. P. 4601.
144. *Mori K., Ueda H.*//*Tetrahedron*. 1981. V. 37. N 15. P. 2581.
145. *Still W. C., Ohmizu H.*//*J. Org. Chem.* 1981. V. 46. N 25. P. 5242.
146. *Takabe K., Okisaki K., Uchiyama Y. et al.*//*Chem. Lett.* 1985. № 5. P. 561.
147. *Yamada S., Shiraishi M., Ohmori M. et al.*//*Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. № 31. P. 3347.
148. *Mori K., Okada K.*//*Tetrahedron*. 1985. V. 41. N 3. P. 557.
149. *Roush W. R., Bitzard T. A.*//*J. Org. Chem.* 1984. V. 49. N 23. P. 4332.
150. *Bonadies F., Rossi G., Bonini C.*//*Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. № 47. P. 5431.
151. *Sodeoka M., Iimori T., Shibasaki M.*//*Ibid.* 1985. V. 26. № 52. P. 6497.
152. *Myers A. G., Porteau P. J., Randel T. M.*//*J. Amer. Chem. Soc.* 1988. V. 110. № 21. P. 7212.

153. Gung J. S., Armstrong K. W., Anderson O. P. et al. // J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 20. P. 3592.
154. Meister C., Scharf H. D. // Lieb. Ann. Chem. 1983. N 6. S. 913.
155. Tanner D., Somfai P. J. // Tetrahedron. 1986. V. 42. N 21. P. 5985.
156. Mori K., Ebata T., Takechi S. // Ibid. 1984. V. 40. N 10. P. 1761.
157. Giese B., Rupaner R. // Lieb. Ann. Chem. 1987. N 3. S. 231.
158. Lu L. D., Johnson R. A., Finn M. G. et al. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. N 4. P. 728.
159. Takahashi K., Ogata M. // Ibid. 1987. V. 52. N 9. P. 1877.
160. Minami N., Ko S. S., Kishi Y. // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. N 4. P. 1169.
161. Nagaoka H., Kishi Y. // Tetrahedron. 1981. V. 37. N 23. P. 3873.
162. Gao Y., Sharpless K. B. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. N 17. P. 4081.
163. Hoye T. R., Suhadolnik J. C. // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. № 18. P. 5312.
164. Hoye T. R., Suhadolnik J. C. // Tetrahedron. 1986. V. 42. N 11. P. 2855.
165. Chan T. H., Chen L. M., Wong D. // J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1988. № 19. P. 1280.
166. Rossiter B. E., Sharpless K. B. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. N 20. P. 3707.
167. Roush W. R., Brown R. J. // Ibid. 1982. V. 47. N 7. P. 1371.
168. Roush W. R., Brown R. J. // Ibid. 1983. V. 48. N 25. P. 5093.
169. Bulman-Page P. C., Carefull J. F., Powell L. H. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1985. N 12. P. 822.
170. Mori K., Seu Y. B. // Tetrahedron. 1985. V. 41. № 16. P. 3429.
171. Mori K., Otsuka T. // Ibid. 1985. V. 41. № 3. P. 553.
172. Lewis M. D., Duffu J. P., Blough B. E. et al. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 19. P. 2279.
173. Corey E. J., Tramontano A. // J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 2. P. 462.
174. Evans D. A., Bender S. L., Morris J. // Ibid. 1988. V. 110. N 8. P. 2506.
175. Kuñner U., Schmidt R. R. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986. V. 25. N 1. P. 89.
176. Райфельд Ю. Е., Аришава Б. М., Зильберг Л. Л. // Журн. орган. химии. 1990. Т. 26. № 3. С. 527.
177. Roush W. R., Spada A. P. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. N 35. P. 3693.
178. Aristoff P. A., Johnson P. D., Harrison A. W. // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. N 26. P. 7967.
179. Overman L. E., Lin N. H. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. N 19. P. 3669.
180. Aggarwal S. K., Bradshaw J. S., Eguchi M. et al. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 30. N 10. P. 1054.
181. Ogata M., Matsumoto H., Takahashi K. et al. // J. Med. Chem. 1987. V. 30. N 6. P. 1054.
182. Sugiyama S., Honda M., Komori T. // Lieb. Ann. Chem. 1988. N 9. S. 619.
183. Kitano Y., Matsumoto T., Takeda Y. // J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1986. N 23. P. 1732.
184. Carlier P. R., Mungall W. S., Schroder G. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1988. V. 110. N 9. P. 2978.
185. Kitano Y., Matsumoto T., Takeda Y. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1986. N 17. P. 1323.
186. Kitano Y., Matsumoto T., Sato F. // Tetrahedron. 1988. V. 44. N 13. P. 4073.
187. Russell A. T., Procter G. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. N 18. P. 2041.
188. Procter G., Russel A. T., Murbhy P. J. et al. // Tetrahedron. 1988. V. 44. N 32. P. 3953.
189. Hatakeyama S., Sakurai K., Takano S. // J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1985. N 24. P. 1759.
190. Hafele B., Schroter D., Jager V. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986. V. 25. N 1. P. 87.
191. Babine R. E. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. N 48. P. 5791.
192. Schreiber S. L., Schreiber T. S., Smith D. B. // J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. N 5. P. 1525.
193. Askin D., Volante R. P., Reamer R. A. et al. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. N 3. P. 277.
194. Bergens S., Bosnich B. // Comments Inorg. Chem. 1987. V. 6. N 1. P. 85.
195. Schreiber S. L., Goulet M. T., Schule G. // J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. N 15. P. 4718.
196. Kitano Y., Matsumoto T., Wakasu S. et al. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. N 50. P. 6351.
197. Kitano Y., Matsumoto T., Okamoto S. et al. // Chem. Lett. 1987. N 8. P. 1523.
198. Hanzawa Y., Kawagoe K., Ito M. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1987. V. 35. N 4. P. 1633.
199. Katsuki T. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. N 26. P. 2821.
200. Marshall J. A., Flynn K. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. N 26. P. 7430.
201. Alvarez E., Manta E., Martin J. D. et al. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. N 17. P. 2093.
202. Ronald R. C., Ruder S. M., Lillie T. S. // Ibid. 1987. V. 28. № 2. P. 131.

203. *Ekhato I. V., Silverton J. V., Robison C. H.* // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. № 10. P. 2180.
204. *Isobe M., Kitamura M., Mia S.* // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. № 2. P. 221.
205. *Marshall J. A., Flynn K. E.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1983. V. 105. № 10. P. 3360.
206. *Sharpless K. B., Wocdard S. S., Finn M. G.* // *Selectivity — a Goal for Synthetic Efficiency* / Eds W. Bartmann, M. Trost. Weinheim: Verlag Chem. 1984. V. 14. P. 377.
207. *Толстиков Г. А.* Реакции гидроперекисного эпоксидирования. М.: Наука, 1976.
208. *Sharpless K. B., Mihaelson R. C.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1973. V. 95. № 18. P. 6136.
209. *Rossiter B. E., Verholen T. F., Sharpless K. B.* // *Tetrahedron Lett.* 1979. V. 20. № 49. P. 4733.
210. *Chong A. O., Sharpless K. B.* // *J. Org. Chem.* 1977. V. 42. № 9. P. 1587.
211. *Mihelich E. D., Daniels K., Eickhoff D. J.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1981. V. 103. № 26. P. 7690.
212. *Itoh T., Jitsukawa K., Kaneda K. et al.* // *Ibid.* 1979. V. 101. № 1. P. 159.
213. *Bradley D. C., Mehrotra R. C., Gaur D. P.* // *Metal alkoxides*. N. Y.: Acad. Press, 1978.
214. *Clark R. J. H.* // *The Chemistry of Titanium and Vanadium*. Amsterdam: Elsevier, 1968.
215. *Russo W., Nelson W.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1970. V. 92. № 6. P. 1521.
216. *Bach R. D., Wolber G. J., Coddens B. A.* // *Ibid.* 1984. V. 106. N 20. P. 6098.
217. *Potvin P. G., Gau R., Patrick O. C. et al.* // *Canad. J. Chem.* 1989. V. 67. N 10. P. 1523.
218. *Puchot C., Samuel O., Dunach E. et al.* // *Ibid.* 1986. V. 108. № 9. P. 2353.
219. *Jorgensen K. A., Wheeler R. A., Hoffnian R.* // *Ibid.* 1987. V. 109. № 11. P. 3240.
220. *Pedersen S. F., Dewan J. C., Eckman R. et al.* // *Ibid.* 1987. № 4. P. 1279.
221. *Potvin P. G., Kwong P. C. C., Brook M. A.* // *J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1988. N 12. P. 773.
222. *Carlier P. R., Sharpless K. B.* // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. N 17. P. 4016.
223. *Burns C. J., Martin C. A., Sharpless K. B.* // *Ibid.* 1989. V. 54. N 12. P. 2826.
224. *Williams I. D., Pedersen S. F., Sharpless K. B. et al.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1984. V. 106. N 21. P. 6430.
225. *Hawkins J. M., Sharpless K. B.* // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. N 25. P. 2825.
226. *Mimoun H., Chaumette P., Mignard M. et al.* // *Nouv. J. Chim.* 1983. V. 7. № 8—9. P. 467.
227. *Hill J. G., Rossiter B. E., Sharpless K. B.* // *J. Organ. Chem.* 1983. V. 48. N 20. P. 3607.
228. *Hill J. G., Sharpless K. B., Exxon C. M. et al.* // *J. Organ. Chem.* 1984. V. 63. N 1. P. 66.
229. *Shum W. P. S.* Пат. 4764628 США // С. А. 1989. V. 110. 38865.
230. *Hanson R. M., Ko S. Y., Sharpless K. B.* Пат. 197766 Европа // С. А. 1986. V. 106. 66496.
231. *Corey E. J., Ha D. C.* // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. N 26. P. 3171.
232. *Hanson R. M., Sharpless K. B.* // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. № 10. P. 1922.
233. *Farrall M. J., Alexis M., Trecarte M.* // *Nouv. J. Chim.* 1983. V. 7. № 7. P. 449.
234. *Wang Z., Zhou W., Lin G.* // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 50. P. 6221.
235. *Wang Z., Zhou W.* // *Tetrahedron*. 1987. V. 43. N 13. P. 2935.
236. *Zhou W., Wu R., Wang Z.* // *Chin. J. Org. Chem.* 1988. V. 8. № 6. P. 539.
237. *Wang Z., Zhou W.* // *Syn. Communns.* 1989. V. 19. N 15. P. 2627.
238. *Klunder J. M., Onami T., Sharpless K. B.* // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. N 6. P. 1295.
239. *Caron M., Sharpless K. B.* // *Ibid.* 1985. V. 50. N 9. P. 1557.
240. *Baldwin J. E., Flinn A.* // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. N 30. P. 3605.
241. *Klunder J. M., Ko S. Y., Sharpless K. B.* // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. N 19. P. 3710.
242. *Ko S. Y., Sharpless K. B.* // *Ibid.* 1986. V. 51. N 26. P. 5413.

Московский институт тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова, Москва