

Каталитический асимметрический синтез β -гидроксикислот и их эфиров

Е.И.Клабуновский

*Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук,
117913 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135 – 5328*

Обобщены и проанализированы данные по каталитическим методам восстановления β -кетокислот и их эфиров в соответствующие оптически активные гидроксикислоты и гидроксифиры с применением ферментов, хиральных гетерогенных и металлокомплексных катализаторов. Рассмотрено применение оптически активных гидроксифиров в качестве хиральных синтонов и мономеров для получения биоразлагаемых полимеров. На основе анализа литературных данных и собственных результатов автора намечены пути повышения оптической чистоты продуктов.

Библиография — 151 ссылка.

Оглавление

I. Введение	350
II. Оптически активные биоразлагаемые полимеры на основе β -гидроксифиров	350
III. Эфиры β -гидроксикислот как хиральные синтоны	352
IV. Синтез β -гидроксикислот и β -гидроксифиров ферментативным путем	353
V. Синтез β -гидроксифиров гидрогенизацией кетозифиров на гетерогенных диссимметрических катализаторах	355
VI. Получение оптически активных β -гидроксифиров гидрированием кетозифиров на металлокомплексных катализаторах с хиральными лигандами	363
VII. Заключение	364

I. Введение

Оптически активные гидроксикарбоновые кислоты и их сложные эфиры, являющиеся ключевыми промежуточными соединениями в биосинтезе и метаболизме жирных кислот, широко распространены в биологических системах. Ряд хиральных низших гомологов гидроксикислот используется в качестве хиральных синтонов при проведении асимметрических синтезов природных продуктов и лекарственных препаратов. Поэтому усилия многих исследователей направлены на поиск новых эффективных методов синтеза наиболее важных α - и β -гидроксикислот и их эфиров и на усовершенствование уже известных путей их синтеза ферментативным восстановлением кетокислот^{1,2} или гидрогенизацией кетогруппы с применением хиральных гетерогенных и гомогенных катализаторов.^{3,4}

Оптически активные эфиры гидроксикарбоновых кислот привлекают особое внимание также и как перспективные хиральные мономеры для получения в промышленных масштабах биоразлагаемых полимеров, например, типа Biopol (фирма «Zeneca», Великобритания).

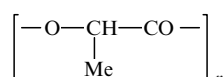
Е.И.Клабуновский. Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории асимметрического катализа ИОХ РАН.

Область научных интересов: асимметрический катализ, стереохимия, оптически активные соединения. Телефон: (095)135 – 5302, E-mail: klab@sacr.ioc.ac.ru

Несмотря на интерес, проявляемый к разработке методов синтеза хиральных β -гидроксикислот и их эфиров, в литературе до сих пор отсутствуют работы, в которых была бы дана сводка данных по методам синтеза этих соединений с их критической оценкой. Между тем все возрастающее число публикаций делает актуальным такое обобщение. В данном обзоре предпринята попытка восполнить этот пробел. В основном проанализированы работы, выполненные за последние 10 лет. Анализ касается главным образом наиболее разработанных методов: восстановления кетокислот и их эфиров ферментативным путем и с использованием гетерогенных металлических катализаторов, модифицированных оптически активными соединениями. Применению высокоэффективных хиральных металлокомплексных катализаторов гидрогенизации в литературе уделено меньше внимания и можно лишь надеяться на развитие этого направления в будущем.

II. Оптически активные биоразлагаемые полимеры на основе β -гидроксифиров

Известно, что оптически активные поликонденсационные полимеры вследствие стереорегулярности своего строения обладают более высокой температурой плавления (размягчения), большей кристалличностью и улучшенными механическими свойствами, чем рацемические полимеры. Так, например, оптически активный полилактид



по таким характеристикам как кристалличность, температура плавления (< 449 К), нерастворимость в ряде органических растворителей существенно превосходит соответствующий полимер, полученный на основе рацемата, причем эти характеристики улучшаются с увеличением оптической чистоты полимера.^{5,6}

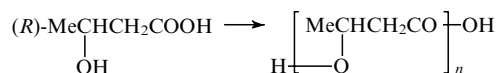
Особый интерес вызывают поликонденсационные полимеры на основе β -гидроксикарбоновых кислот и их эфиров, участвующие в метаболизме ряда микроорганизмов и разлагающиеся под действием почвенных бактерий. Эти полимеры представляют собой идеальный экологически чистый материал для производства полимерных изделий, поскольку они биологически разлагаются в отходах после использования.

Поликонденсационный оптически активный полимер образуется из $R(-)$ - β -гидроксимасляной кислоты (НВА) или ее эфиров под действием ряда микроорганизмов. Его можно получать также путем восстановления кетокислот или соответствующих эфиров в присутствии ферментов и гетерогенных или металлокомплексных катализаторов.^{7,8} В ряде статей, появившихся вслед за первым сообщением о получении полигидроксимасляной кислоты (РНВА) из НВА,⁹ были рассмотрены свойства этого липидоподобного полимера¹⁰ (обзор по микробиологическому получению РНВА дан в работе¹¹).

Полимер РНВА, накапливающийся в клетках бактерий определенного вида, служит резервным энергетическим материалом и играет ту же роль, что и крахмал в растениях.^{12,13} Полимер, содержащий в среднем 138 000 звеньев, может быть выделен из бактериальной массы в виде гидрофобных гранул размером 0.5 мкм. Полимер с молекулярной массой от 60 000 до 1 000 000 (100–10 000 звеньев НВА) может образоваться, например, под действием гидроксидобутиролизид-Со-А-полимеразы. Из смеси НВА и β -гидроксисивалириановой кислоты (НВА) образуется сополимер РНВА–РНВА.

Полимер РНВА может быть получен с использованием обычных методов ферментации на лабораторном оборудовании.¹⁴ Клеточный материал, содержащий до 70% РНВА, получают ферментацией 24%-ного водного раствора фруктозы под действием *Bacto Nutrient Broth* (Difco). Чистый РНВА выделяют экстракцией биомассы в экстракторе Сокслета хлороформом и осаждают, добавляя эфир. Эта трудоемкая процедура сопряжена с многочасовым фильтрованием и обработкой растворов, что требует большого расхода растворителей. Например, для получения 35 г РНВА необходимо затратить на экстракцию 5 л ацетона.

Получающийся полимер, состоящий из звеньев $R(-)$ -НВА, имеет линейную структуру «голова–хвост».¹²



Полиэфир, а именно полиэтил- β -гидроксидобутират (РЕНВ), представляет собой кристаллическое образование с правоспиральной структурой^{15,16} и обладает слабой оптической активностью. Этот полимер проявляет положительный эффект Коттона при длине волны 215 нм (в этаноле).^{13,14}

В растворе хлороформа и дихлоруксусной кислоты структура РЕНВ аналогична структуре белков (спираль–клубок). При определенном соотношении растворителей, поддерживающих или разрушающих спиральную структуру полимера (дихлоруксусная кислота и этилендихлорид), происходит резкий скачок оптической активности. Аналогичный скачок, отвечающий переходу спираль–клубок при 351 К, наблюдается и в ходе увеличения температуры (рис. 1). Температура плавления по мере увеличения молекулярной массы возрастает с 350 до 473 К. Полимер нерастворим в воде, метаноле и DMF.

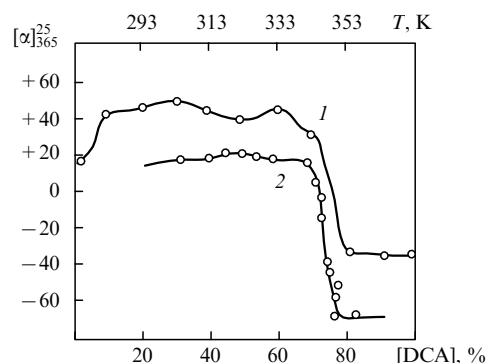
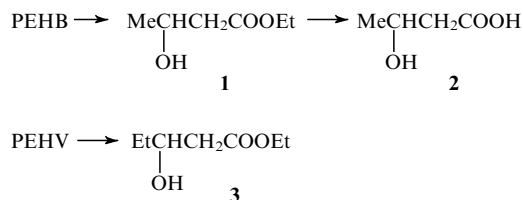


Рис. 1. Зависимости удельного вращения ($[\alpha]_{365}$) полимера РЕНВ от состава растворителя в системе дихлоруксусная кислота (DCA)–этилендихлорид (EDC) (1) и от температуры в смеси состава DCA : EDC = 76 : 24 (2) по данным¹².

Для РЕНВ характерны термическая нестабильность и чувствительность к действию кислот и оснований. Он термопластичен и может быть использован в виде пленок, волокон и т.д. Ценным свойством этого полимера является его способность к биodeградации. Значительный интерес представляют сополимеры РЕНВ–РЕНВ, которые начали производиться английскими фирмами (ICI, «Zeneca», «Marlborough biopolymers Ltd») в 1986 г.⁷

Рекламные анонсы в химической научной и популярной литературе 80-х годов передают сенсационность открытия этих новых полимеров: «Искусственные полимерные материалы из бактерий»,¹⁷ «Новый путь развития полимеров основан на бактериях»,¹⁸ «Назад к природе — начало новой эры биополимеров»¹⁸ и т.п. Соплимер (R) -ЕНВ– (R) -ЕНВ с различным соотношением мономеров может быть получен с выходом до 80% путем контролируемой ферментации глюкозы или фруктозы под действием бактерий *Alcaligenes eutrophus*,^{19,20} *Hydrogenomonas eutropha*²⁰ или *Bacto Nutrient Broth*.¹⁴

Деполимеризацией сополимера, производимого, например, фирмой ICI под названием Biopol TM, с высоким химическим выходом (γ) могут быть получены соответствующие мономерные оптически чистые эфиры, а после их омыления — и оптически чистые β -гидроксикислоты.^{20–22} Для этого к сырому клеточному материалу, содержащему до 70% РЕНВ, добавляют $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ в этаноле и нагревают 2 ч при 388–433 К. Смесь фильтруют, растворитель удаляют и продукт, $R(-)$ -ЕНВ (1), перегоняют. Выход составляет 75%. Кислоту $R(-)$ -НВА (2) получают гидролизом ЕНВ под действием 1 N КОН при 273 К.



Ниже приведены химический выход и удельное вращение полученных таким путем оптически чистых β -гидроксикислот и их эфиров (табл. 1).

Оптически чистые $R(-)$ - и $S(+)$ -НВА были получены расщеплением рацемической кислоты через хининовую и стрихниновую соли.²¹ Конфигурация кислоты $S(+)$ -НВА генетически связана с конфигурацией $S(+)$ -молочной кислоты:

В последнем случае азетидинон образуется с $OY = 98\%$ и $de = 95\%$.[†]

Кислоту *R*-HBA применяют для синтеза ряда лекарственных препаратов. Деполимеризация PHBA открывает легкий путь к получению хирального синтона ЕНВ и HBA и продукта деградации PHBA — диола *R*-MeCH(OH)CH₂—CH₂OH.¹⁴ Легко доступными стали также *R*- и *S*-2-гидроксиглutarовые кислоты. *R*-Изобутиллактат производится фирмой BASF. К числу лекарственных препаратов, в структуре которых имеется фрагмент хиральной молекулы *R*-ЕНВ, относятся карбомицин В,³⁵ *RR*-пиренофорин,³⁶ грамимицин А₁,³⁷ сулькатол,² лавандулол,³⁸ коллетодиол³⁷ и ресифеолид.³⁹ *R*-β-гидроксиизомасляная кислота, производимая фирмой «Kanegafuchi» микробиологическим окислением изомасляной кислоты, может быть использована для синтеза ингибитора каптоприла⁴⁰ через *R*-β-ацетилмеркаптоизомасляную кислоту, которая выпускается фирмой «Andeno»,⁴¹ а ее энантиомер, *S*-β-гидроксиизомасляная кислота, используется в синтезе фитола — фрагмента молекулы витамина Е.^{42, 43}

IV. Синтез β-гидроксикислот и β-гидроксиэфиров ферментативным путем

Банк хиральных природных оптически активных гидроксикислот включает весьма ограниченное число соединений: *R*- и *S*-молочные, *RR*-(+)-винную, *S*-яблочную, *S*-миндальную кислоты и их эфиры. Поэтому важным источником получения хиральных β-гидроксиэфиров служат ферментативный и каталитический асимметрические синтезы этих соединений. Синтез β-гидроксикислот и β-гидроксиэфиров в энантиомерной форме осуществляют

- кинетическим расщеплением рацемата с участием хирального вспомогательного соединения,⁴⁴

- деполимеризацией полигидроксиэфиров или полигидроксикислот,^{14, 45}

- микробиологическим восстановлением кетоэфиров под действием ферментов,¹⁴

- каталитической гидрогенизацией кетоэфиров на модифицированных металлических катализаторах,^{3, 4, 46}

- каталитической гидрогенизацией кетоэфиров на хиральных комплексных катализаторах.⁴⁷

Наибольший интерес представляют последние три метода.

Впервые ферментативное восстановление кетоэфиров в оптически активные гидроксиэфиры было осуществлено с помощью пекарских дрожжей в 1918 г.⁴⁸ Хотя данные^{2, 49} о высокой эффективности этого метода впоследствии не нашли подтверждения,⁵⁰ его усовершенствование позволило достичь оптического выхода ЕНВ до 85% и выше,⁴⁵ а с применением биореактора (при непрерывном введении субстрата и аэрации) — до 96%.⁵¹ Метод получил дальнейшее развитие^{52, 53} и приобрел препаративное значение в основном благодаря работам Зеебаха.^{45, 54} Оказалось возможным использовать восстановление кетоэфиров с помощью пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) в практике органического синтеза.^{32, 51, 54, 55}

Обычно высокие OY продуктов достигаются, если концентрация субстрата в ферментирующем растворе не превышает 0.1%,⁵¹ а время реакции составляет 30–130 ч. В этих условиях производительность процесса равна 20–70 мг · л⁻¹ · ч⁻¹. Однако необходимость использования значительных объемов растворов, большая длительность реакции, высокий расход сахарозы (или другого органического восстанавливающего агента — донора водорода), нестабильность штамма, невозможность многократного

использования восстанавливающей системы и сложность выделения продукта препятствуют широкому распространению метода.^{56, 57} Кроме того, селективность ферментативной реакции зависит от ряда факторов, таких как природа фермента, строение молекулы субстрата и условия реакции.^{58, 59} Например, кетовалерат восстанавливается менее эффективно, чем кетобутират.^{58, 59}

Согласно стандартной методике восстановления ацетоуксусного эфира (этилацетоацетата, ЕАА) под действием пекарских дрожжей,⁴⁵ для получения 24 г ЕНВ из 40 г ЕАА необходимо затратить 600 г сахарозы, 200 г дрожжей и использовать емкости объемом до 5 л. Время реакции составляет 134 ч при производительности процесса 0.068 г · л⁻¹ · ч⁻¹. Конечный продукт, *S*-(+)-ЕНВ, получают с 59–71%-ным выходом при $OY = 85\%$. Аналогичную методику применяют для получения ВuНВ ($OY = 90\%$).¹⁴ Оптический выход HBA может быть повышен до 97% после нескольких перекристаллизаций производного 3,5-динитробензоата ЕНВ.⁶⁰ Полученный оптически чистый ЕНВ имел $[\alpha]_D = +43.5^\circ$ (с 1, хлороформ). Оптическую чистоту ЕНВ можно определить по спектру ¹⁹F ЯМР эфира, полученного с реактивом Мошера.⁶¹

Усовершенствование методики восстановления ЕАА также позволяет повысить оптический выход ЕНВ до 95%. Это достигается медленным введением ЕАА в ферментирующий раствор в аэробных условиях.⁵¹ Замена в ферментирующем растворе 5–15% сахарозы на этанол, глюкозу, фруктозу, глицерин или маннит⁶² также способствует повышению OY гидроксиэфира.

Выдерживание дрожжей в 5%-ном водном этаноле в течение четырех дней перед использованием в реакции способствует их активации и повышает оптический выход продукта до 95.9%.^{63–65} Согласно методике⁶⁶ суспензию 125 г пекарских дрожжей в 1 л 5%-ного водного этанола перемешивают при 303 К 4 дня, затем добавляют 5 г ЕАА. Через 2–3 дня реакция заканчивается (контроль осуществляют методом ГЖХ). Смесь центрифугируют и фильтрат многократно экстрагируют эфиром в течение 4 дней, экстракт перегоняют в вакууме. Получают ЕНВ с выходом 70% при $OY = 94\%$ с $[\alpha]_D = +40.9^\circ$ (с 1, хлороформ). К сожалению, эта методика не дает хороших результатов в применении к другим субстратам, таким как кетовалерат и фторсодержащие кетоэфиры. Лишь 2-формилбутаноат удалось восстановить с выходом 70% и $OY = 95.5\%$ в *S*-2-гидрокси-метилбутаноат HOCH₂CH(Et)COOEt, который представляет собой важный хиральный синтон, аналогичный кислоте Роше HOCH₂CH(Me)COOH.⁶⁷ По данным фирмы «Hoffmann-LaRoche» этот последний продукт можно получить под действием *Streptomyces griseus* с OY не выше 86.3%.⁶⁸

Штамм бактерий *Halobacterium halobium* восстанавливает ЕАА в *S*-(+)-ЕНВ с $OY = 44–76\%$, но химический выход продукта невысок и восстановление сопровождается гидролизом эфира в кислоту. Гидролиз рацемического эфира ЕНВ под действием указанного штамма приводит к *R*-(-)-ЕНВ с $OY = 88\%$.⁶⁹

Восстановление кетоэфиров под действием термофильных бактерий *Thermoanaerobicum Brockii* (*Th.b.*) проводят в обычной лабораторной аппаратуре или в биореакторе⁷⁰ подобно тому, как это делают в случае применения дрожжей. Однако этот штамм чувствителен к кислороду воздуха, и восстановление необходимо проводить в атмосфере аргона. В отличие от дрожжей, этот штамм эффективно восстанавливает этилкетовалерат в β-гидроксиэфир ($OY = 93–97\%$).

В зависимости от природы микроорганизма и строения молекулы субстрата восстановлением кетоэфиров можно получать продукты с *R*- или *S*-конфигурацией. В табл. 2 приведены сравнительные данные, полученные на разных субстратах с применением пекарских дрожжей и штамма

[†] Символом *de* обозначают избыток диастереомера, а символом *ee* — избыток энантиомера в процентах.

Таблица 2. Влияние строения кетозфира и источника фермента на оптический выход и абсолютную конфигурацию образующегося гидроксиэфира.^{70, 71}

Исходный кетозфир	Получаемый гидроксиэфир	Пекарские дрожжи, 303 К		Штамм <i>Th.b.</i> , 345 К	
		Конфигурация продукта	OY, %	Конфигурация продукта	OY, %
EAA	ENB	<i>S</i>	97	<i>S</i>	80
EtCOCH ₂ COOEt	EtCH(OH)CH ₂ COOEt	<i>R</i>	40	<i>S</i>	84
ClCH ₂ COCH ₂ COOMe	ClCH ₂ CH(OH)CH ₂ COOEt	<i>S</i>	36	<i>R</i>	89
PrCOCH ₂ COOEt	PrCH(OH)CH ₂ COOEt	<i>R</i>	90	<i>S</i>	25
HCOCH(Me)COOEt	HOCH ₂ CH(Me)COOEt	<i>R</i>	60	<i>R</i>	72

Таблица 3. Восстановление кетозфиров в растворе изопропилгексадеcanoата под действием смеси фосфолипидов и дрожжей.⁷⁴

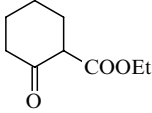
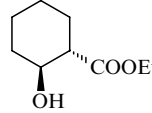
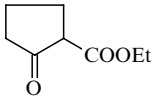
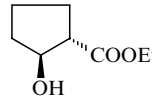
Кетозфир	Гидроксиэфир	OY, %	Время реакции, ч	Весовое соотношение фермент : субстрат
MeCOCH ₂ COOBu ^t	MeCH(OH)CH ₂ COOBu ^t	91	96	10.6
F ₃ CCOCH ₂ COOEt	F ₃ CCH(OH)CH ₂ COOEt	58	120	11.8
		99	24	46.6
		99	19	14.0

Таблица 4. Влияние заместителей в молекуле кетозфира X – COCH₂COOR на абсолютную конфигурацию образующегося гидроксиэфира.

R	X	Конфигурация гидроксиэфира	OY, %	Микроорганизм	Ссылки
Et	Me	<i>S</i>	97	Дрожжи	51, 65
Et	Me	<i>S</i>	95	<i>C. Kluyveri</i>	50
Et	Ph	<i>S</i>	99	Дрожжи	53
Et	CF ₃	<i>R</i>	98	»	76
Et	CCl ₃	<i>S</i>	98	»	76
Et	ClCH ₂	<i>R</i>	99	<i>C. Kluyveri</i>	50
C ₈ H ₁₇	ClCH ₂	<i>R</i>	98	Дрожжи	63
Et	BrCH ₂	<i>S</i>	98	»	77
PhCH ₂	N ₃ CH ₂	<i>R</i>	95	»	77
K	CH ₂ OCH ₂ Ph	<i>S</i>	99	»	78
K	Me	<i>S</i>	100	»	52

*Th.b.*⁷¹ Как видно, в некоторых случаях штамм *Th.b.* оказывается более эффективным, чем пекарские дрожжи, и, кроме того, позволяет получить другой энантиомер гидроксиэфира.

Оба энантиомера гидроксикислоты могут быть получены при восстановлении кетокислоты в присутствии NADH (восстановленный β-никотинамидениндинуклеотид), связанного с полиэтиленгликолем, в мембранном реакторе.^{72, 73} Восстановление кетозфиров в неводной среде (в растворе изопропилгексадеcanoата) под действием суспензии смеси фосфолипидов Asolectine производства фирмы «Fluka» и дрожжей протекает весьма эффективно⁷⁴ (табл. 3).

Другие примеры влияния строения молекулы субстрата и введения ароматических или гексагидроароматических заместителей в кетозфир X – COCH₂COOR на конфигурацию получаемых энантиомеров и диастереомеров⁷⁵ приведены в табл. 4.

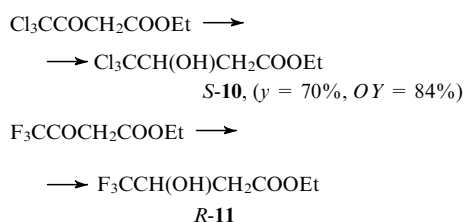
Помимо асимметрического ферментативного восстановления кетозфиров для получения оптически активных гидроксиэфиров и гидроксикислот может быть использовано и энантиоселективное кинетическое превращение рацемата гидроксиэфира под действием фермента. Так, фирма «DSM

Andeno» успешно применяет липазу из *Pseudomonas fluorescens* для кинетического расщепления эфира.²⁴ Продукт PhOCH(Et)COOEt образуется с OY = 99% при конверсии 57%.²⁸

Известны примеры эффективного энантиоселективного расщепления и других рацемических гидроксикислот и эфиров: так, кислота HOCH₂CH(Me)COOH под действием *Candida rugosa* дает *R*-продукт;⁷⁹ из PhCH(OH)CH₂COOEt под действием химотрипсина образуется *R*-продукт с OY = 98%;⁸⁰ EtC(Me)(OH)COOMe омыляется под действием эстеразы с образованием *S*-продукта (OY = 98%);⁸¹ продукт превращения MeCH(OH)CH(Me)COOEt под действием дрожжей имеет конфигурацию 2*R*3*S* (*de* = 86% и OY = 96%);⁸² асимметрическое разложение рацемата PhCH₂CH(OH)CH(Me)COOEt под действием *P. farinosa* приводит к 2*R*3*S*-продукту с OY = 99%.⁸³

β-Гидроксиэфиры могут быть получены путем обратной перэтерификации. В качестве обратимого ацилирующего агента используют ангидрид, который под действием липазы PS дает *R*-кислоту PhCH₂CH₂CH(OH)COOH (9) с выходом 39% и OY = 99%.³²

Представляет интерес получение хлор- и фторсодержащих гидроксиэфиров путем восстановления соот-



ветствующих кетоэфиров под действием пекарских дрожжей.⁷⁶

Кристаллизация продукта **9** из метилциклогексана повышает *OY* до 98%. Оптический выход *R*-(+)-эфира **11** кристаллизацией из смеси пентан – эфир может быть повышен до 98%. Эфир **11** имеет конфигурацию, противоположную конфигурации продукта **10**, откуда следует, что группа CF_3 , согласно правилу Прелога, должна иметь такое же старшинство, как метильная группа.

В заключение следует отметить, что на ряде фирм освоен ферментативный синтез оптически активных гидроксиэфиров. Так, фирма «Kanegafuchi» производит *R*-β-гидроксиизомасляную кислоту микробиологическим окислением *n*-масляной кислоты³² или ферментацией изомасляной и метакриловой кислот под действием штамма *C. rugosa*. Стоимость *S*-(+)-МНВ и *R*-(-)-МНВ составляет 2.5 долл. США за 1 г. Согласно каталогу фирмы «Aldrich», *R*-(-)-ЕНВ с $[\alpha]_D = -46^\circ$ (*c* 1, хлороформ) предлагается по цене 9 долл. США за 1 г, тогда как рацемат стоит в 20 раз меньше.⁸⁴

Получение β-гидроксикислот и β-гидроксиэфиров деполимеризацией РНВА и РЕНВ рассмотрено выше в главе III.

V. Синтез β-гидроксиэфиров гидрогенизацией кетоэфиров на гетерогенных диссимметрических катализаторах

Впервые асимметризирующее действие Cu-, Ni- и Pt-катализаторов, нанесенных на кристаллы оптически активного кварца, в асимметрическом разложении рацемического бутанола-2 обнаружили Шваб и сотр.^{85, 86} Терентьев и Клабуновский⁸⁷ распространили исследования катализаторов этого типа на другие реакции. Энантиоселективность таких катализаторов была невелика, оптический выход не превышал 1%. Акабори и Идзуми (см.³) предложили использовать в качестве катализатора асимметрического гидрирования связи $\text{C}=\text{C}$ в прохиральных предшественниках аминокислот палладий, связанный с фибрином волокон натурального шелка. Его эффективность была достаточно высока (например, при гидрировании азлактона *OY* = 35.5%), однако в литературе отсутствуют данные о воспроизводимости этих результатов. Тем не менее проведенные исследования показали важную роль комплексообразования в асимметрическом катализе и послужили толчком к разработке диссимметрических металлических катализаторов нового типа. Среди последних назовем скелетные ренеевские катализаторы и контакты, модифицированные оптически активными аминокислотами, легко образующими комплексы на поверхности металла. В результате модифицирования на поверхности металлического катализатора возникают центры энантиоселективного гидрирования.

Удачным оказался выбор в качестве модельного соединения эфиров ацетоуксусной кислоты (метилацетоацетата (МАО)³ и этилацетоацетата).⁴ На этих субстратах были отработаны методики получения эффективных катализаторов и изучены закономерности асимметрической гидрогенизации. Потребовалось почти 20 лет исследований, чтобы повысить *OY* в этой реакции с 10–15% до 90–94%.

Достижения в этой области обобщены в ряде монографий^{3, 4, 87, 88} и обзоров^{89–93}. Ниже будут рассмотрены факторы, влияющие на энантиоселективность катализаторов гидрогенизации β-кетоэфиров и намечены пути увеличения оптической чистоты образующихся гидроксиэфиров.

Эффективность модифицированных металлических катализаторов[†] существенно зависит не только от стереохимических свойств модификатора и субстрата, но и от состояния поверхности катализатора, его генезиса, природы солей, применяемых для приготовления исходной катализаторной массы, условий ее восстановления, степени кристалличности катализатора, размеров кристаллитов и характера их распределения по размерам, а также от адсорбционной и комплексообразующей способности металла-катализатора по отношению к молекулам модификатора и субстрата (продукта).

Согласно теории гидрогенизации Баландина⁹⁴ эффективность гидрирования существенно зависит от давления водорода. Поскольку модифицирование катализатора изменяет его активность обычно в сторону уменьшения, реакцию приходится проводить при повышенных температурах и давлениях. В работе⁹⁵ рассмотрен сложный характер зависимости *OY* в реакциях гидрирования МАО и ЕАО от давления водорода (*P*). При гидрировании ЕАО на $\text{Ru}-\text{SiO}_2-\text{ТА}$ величина *OY* при повышении *P* сначала растет, а по достижении давления 7 МПа перестает изменяться.⁹⁶ На катализаторе $\text{RCo}-\text{ТА}$ оптический выход сначала увеличивается с ростом *P* до 2 МПа, а затем остается постоянным вплоть до *P* = 8 МПа.⁹⁷ На $\text{RNi}-\text{ТА}$ оптический выход не зависит от давления водорода в интервале 5–10 МПа.⁹⁸ При проведении гидрирования ЕАО в паровой фазе на $\text{HNi}-\text{ТА}$ ^{99, 100} наблюдается нулевой порядок по водороду в интервале давления 10–40 МПа (*OY* = 17.8%).

Энантиоселективность гидрирования МАО на нанесенных катализаторах $\text{Ni}-\text{SiO}_2-\text{ТА}$ и $\text{Ni}-\text{SiO}_2-\text{ТА}-\text{NaBr}$ существенно зависит от условий проведения реакции (давления водорода, концентрации МАО, природы растворителя). В работе¹⁰¹ опыты проводили как в кинетической области (скорость мешалки 500–800 оборотов в минуту), где скорость реакции и *OY* не зависят от интенсивности перемешивания и пропорциональны количеству катализатора, так и в диффузионной области, в качающемся автоклаве при соотношении МАО:Ni = 8. При проведении опытов в кинетической области на $\text{Ni}-\text{SiO}_2-\text{ТА}$ оптический выход образующегося (-)-МНВ по мере повышения давления водорода снижался с 50 до 30–35%, а на $\text{Ni}-\text{SiO}_2-\text{ТА}-\text{NaBr}$ он почти не изменялся. Как видно, обработка катализатора NaBr придает ему повышенную энантиоселективность и стабильность. В диффузионной области *OY* составлял 38–40% и практически не изменялся при повышении давления с 1.0 до 8.0 МПа, что согласуется с данными⁹⁸. Увеличения *OY* при проведении реакции в кинетической области можно достигнуть, снижая *P* и повышая концентрацию МАО в EtOAc (рис. 2). Аналогичная картина наблюдается и при использовании в качестве растворителя MeOH и THF.

Следует отметить, что такая эффективность достигается лишь при невысоких давлениях (0.2–1.0 МПа) и только на начальных стадиях реакции (при степенях превращения до 15%). Сохраняется ли подобная зависимость при более значительных конверсиях, в работе¹⁰¹ не указано. Данные об изменении *OY* в ходе реакции также отсутствуют. Между тем именно от этого зависит практическая ценность пред-

[†] В литературе приняты следующие обозначения: RM — скелетный металлический катализатор ренеевского типа; M – ТА — катализатор, модифицированный RR-винной кислотой (ТА); M – SiO_2 – ТА — нанесенный металлический катализатор, модифицированный ТА; M – SiO_2 – ТА – NaBr — катализатор, модифицированный ТА с добавкой NaBr; HM — катализатор, полученный восстановлением оксида металла в токе водорода.

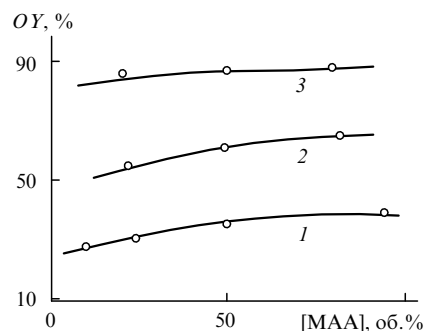


Рис. 2. Влияние концентрации МАА в EtOAc на ОУ в реакции гидрирования МАА на катализаторе Ni-SiO₂-TA при давлениях 6.0 (1) и 1.0 МПа (2) и на катализаторе Ni-SiO₂-TA-NaBr при давлении 1.0 МПа (3). Степень превращения 15%.¹⁰¹

лагаемых способов повышения энантиоселективности процесса.

Важное значение имеет и соотношение субстрат:катализатор. В работе⁹⁸ максимальный оптический выход в реакции гидрирования ЕАА при давлениях 0.1 и 10 МПа достигался при отношении ЕАА:Ni, равном 10–20. Была также отмечена независимость ОУ от степени превращения. Это свидетельствует, что в данных условиях реакция является кинетически контролируемым процессом и продукт не претерпевает рацемизации в ходе ее протекания.

В некоторых случаях ОУ изменялся в зависимости от степени превращения и природы растворителя одновременно с изменением общей скорости реакции w в результате торможения реакции ее продуктом.

В работах^{95, 102} отмечена антибатность изменений ОУ и w в ходе реакции. Так, величина ОУ уменьшалась при увеличении скорости гидрирования МАА на RNi-TA.¹⁰² Оптический выход изменялся также по мере возрастания степени превращения:¹⁰³ он достигал 56.4% при конверсии 10%, а затем падал.

Согласно теории гидрогенизации Баландина,⁹⁴ продукт может тормозить реакцию, если адсорбционные коэффициенты субстрата и продукта сильно различаются. В работах^{104, 105} впервые было показано, что добавление (–)-ЕНВ к раствору ЕАА ингибирует энантиоселективное гидрирование последнего на RNi-TA и снижает ОУ в результате преимущественной адсорбции (–)-ЕНВ на селективных центрах. По данным^{104, 105} отношение адсорбционных коэффициентов (–)-ЕНВ и ЕАА равно 3:2. Вследствие этого ОУ падает, как это видно из рис. 3, где данные¹⁰⁴ сопоставляются с результатами работы¹⁰⁶.

Относительные адсорбционные коэффициенты рассчитывали¹⁰⁴ по уравнению⁹⁴

$$\frac{1}{w} = \frac{b_2/b_1}{kC_2/C_1} + \frac{1}{k},$$

где b_1, b_2 — относительные адсорбционные коэффициенты, C_1, C_2 — концентрации ЕАА и ЕНВ соответственно.

При торможении реакции рацематом ЕНВ $b_2:b_1 = 1:2$. Как следует из данных¹⁰⁴, адсорбция (–)-ЕНВ на селективных центрах превышает адсорбцию (+)-ЕНВ. Введение в раствор ЕАА других сильно адсорбирующихся веществ, например, таких каталитических ядов как пиридин, тиофен или амины, оказывает сильное ингибирующее действие на энантиоселективную реакцию, причем эффективность действия добавок растет в ряду (+)-ЕНВ < (–)-ЕНВ < пиридин < тиофен.¹⁰⁴

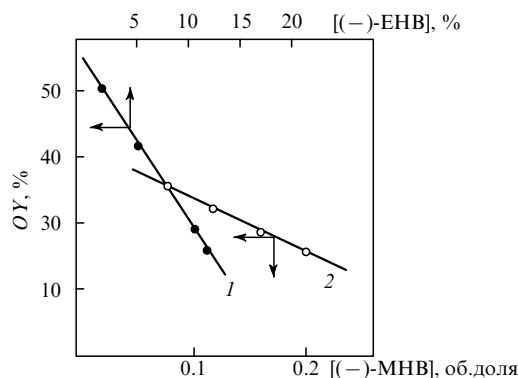


Рис. 3. Зависимость ОУ от концентраций добавок в реакциях гидрирования ЕАА на RNi-TA (1)¹⁰⁴ и МАА на Ni-SiO₂-TA (2).¹⁰⁶ В первом случае добавкой служит (–)-ЕНВ, во втором — (–)-МНВ.

Так, например, добавка пиридина в начальной стадии реакции гидрирования ЕАА (при степенях превращения до 5–10%) увеличивает ОУ в результате преимущественной адсорбции этого ингибитора на неселективных центрах, не защищенных при модифицировании адсорбированной ТА. Затем, по мере роста конверсии ОУ падает почти до нуля. При гидрировании ЕАА на HNi-TA-катализаторе добавки пиридина и бутиламина увеличивают ОУ в начальной стадии реакции с 11% до 17 и 50% соответственно.⁹⁹ После введения пиридина или тиофена оптический выход при $y = 10\%$ увеличивался с 7 до 12 и с 2.5 до 11.5% соответственно.¹⁰⁵ В работах^{104, 105} оптические выходы определяли поляризметрически, учитывая изменение удельного вращения ЕНВ при малых степенях превращения ($y \leq 7\%$):

$$\lg[\alpha]_D = 1.55 - 0.21 \lg y.$$

Существенное увеличение ОУ в реакции гидрирования МАА¹⁰¹ было достигнуто при введении добавок непредельных соединений, которые подвергаются гидрированию преимущественно на неселективных центрах. При этом повышается доля энантиоселективных центров, на которых происходит гидрирование МАА (рис. 4).

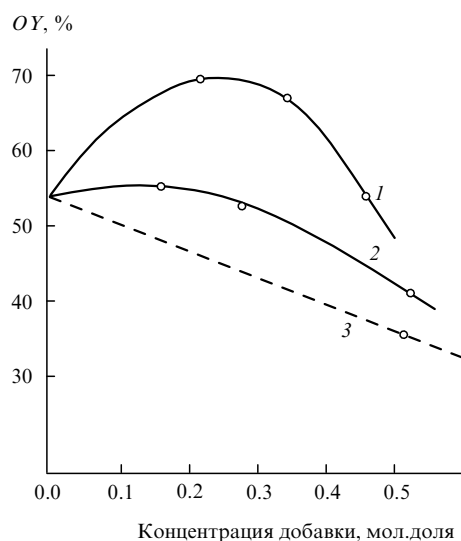


Рис. 4. Влияние добавок бензола (1), циклогексена (2) и этилацетата (3) на оптический выход (–)-МНВ при гидрировании МАА на Ni-SiO₂-TA (давление 1.0 МПа, степень превращения 15%).¹⁰¹

Таблица 5. Химический и фазовый состав катализаторов RNi–TA.¹⁰⁵

Состав, %	Образец сплава			Образец катализатора	
	1	2	3	2	3
Химический					
Ni	50.0	45.2	38.3	79.1	91.4
Al	50.0	51.2	59.7	17.7	8.5
Cr	—	3.6 ^a	2.0 ^a	1.0	0.10
Ti	—	—	—	2.1	0.03
Фазовый					
NiAl ₃	—	25.1	51.2		
Ni ₂ Al ₃	90.0	74.9	48.8		
Байерит				3.0	2.1
Ni				91.5	97.9
Al				5.4	0.0

^aCr + Ti.

Добавка бензола, который в данных условиях не гидрируется, также обеспечивает значительное повышение ОУ. Однако использование его в качестве растворителя при гидрировании МАА приводит к снижению ОУ, по-видимому, в результате вытеснения ТА с модифицированных центров никеля.

В работе¹⁰³ обнаружена сложная картина изменения ОУ при гидрировании МАА на катализаторах RNi–ТА, приготовленных различными способами (сплав Ni–Al 1:1 выщелачивали 20%-ным раствором NaOH при разных температурах в интервале 278–353 К). При проведении реакции на наиболее активном катализаторе на кривой зависимости ОУ от конверсии наблюдался плоский максимум (ОУ = 18%) при $y = 70\%$, тогда как в случае использования менее активных катализаторов максимальный оптический выход (45–50%) достигался при $y = 25\%$.

На ход зависимости ОУ от y влияет химический и фазовый состав исходных Ni–Al-сплавов¹⁰⁵ (табл. 5). Уменьшение содержания Ni, т.е. увеличение содержания интерметаллида NiAl₃ в сплаве, способствует более полному удалению Al при выщелачивании сплава (ср. образцы катализаторов 1–3 на рис. 5), что, по-видимому, должно увели-

чивать ОУ в реакции гидрирования ЕАА при малых степенях превращения ($y = 10–30\%$). Однако, как видно из рис. 5, зависимость ОУ от y носит сложный характер, поэтому сравнивать энантиоселективность различных катализаторов только при малых степенях превращения, как это сделано, например, в работе¹⁰¹, явно недостаточно: необходимо проследить ход изменения ОУ во всем диапазоне y .

На характер зависимости ОУ от y влияет и прочность связи водорода с поверхностью катализатора. Известно, что в катализаторах, полученных из NiAl₃, содержится больше слабосвязанного водорода, чем в катализаторах, приготовленных из сплавов с преобладанием интерметаллида Ni₂Al₃^{104, 105} (образец 3). На последних достигается более высокий оптический выход.

Другим путем повышения ОУ является контроль за дисперсностью металла-катализатора на поверхности носителя. Как впервые было показано в работах^{4, 107}, величина ОУ при гидрировании ЕАА на катализаторе Ru–SiO₂–ТА существенно зависит от степени кристалличности Ru. Оптический выход увеличивается по мере возрастания времени восстановления катализатора и достигает максимального значения при среднем размере кристаллитов 4.5 нм. На катализаторе с размером кристаллитов 8.0 нм энантиоселективность гидрирования снижается (рис. 6).

Важная роль размера кристаллитов и их распределения по размерам была подтверждена при изучении энантиоселективного гидрирования МАА на катализаторе Ni–SiO₂–ТА.¹⁰⁸ Варьируя условия приготовления катализаторов, удалось добиться узкого пика распределения кристаллитов никеля на поверхности по размерам. Были исследованы¹⁰⁹ катализаторы Ni–ТА (без носителя) различного состава: боридный никель (Ni–В), фосфидный никель (Ni–Р), ренеевский никель (RNi) и никелевая чернь, полученная разложением формиата никеля (DNi) или восстановлением NiO (HNi). Наибольшую энантиоселективность проявили катализаторы HNi–ТА (ОУ = 56.2%), DNi–ТА (42.3%) и RNi–ТА (26.7%). На катализаторах Ni–В и Ni–Р оптический выход не превышал 3–5%. Их низкую энантиоселективность связывали с мелкокристалличностью (рентгеноаморфностью) фазы Ni, а также с сильной адсорбцией ТА. После модифицирования Ni–В-катализатора винной кислотой она адсорбировалась в количестве $4.9 \cdot 10^{-3}$ ммоль $\cdot$ г⁻¹, что в 9 раз больше, чем на RNi. Тщательная промывка катализатора Ni–В–ТА и обработка его раство-

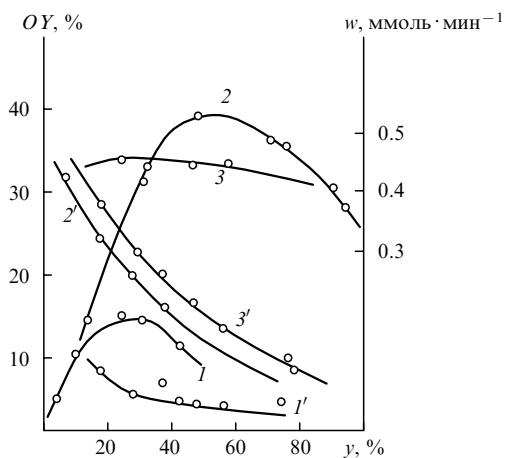


Рис. 5. Зависимости оптического выхода ОУ (1, 2, 3) и скорости гидрирования ЕАА w (1', 2', 3') от степени превращения y на образцах катализатора RNi–ТА, полученных из сплавов разного исходного состава¹⁰⁵ (см. табл. 4): 1, 1' — образец 1; 2, 2' — образец 2; 3, 3' — образец 3.

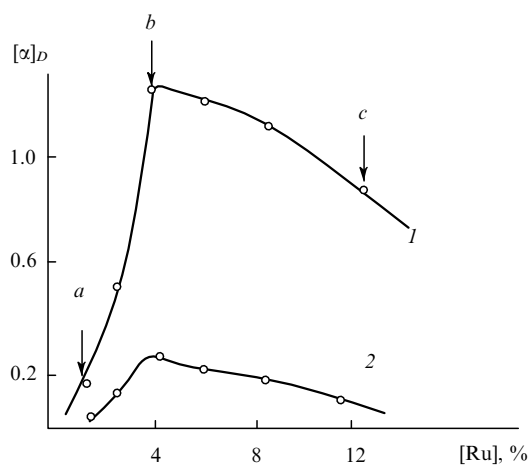


Рис. 6. Влияние содержания металла в катализаторе Ru–SiO₂–ТА на его асимметризирующую способность ($[\alpha]_D$ продукта) в реакции гидрирования ЕАА. Время предварительного восстановления катализатора 0.5 (1) и 5 ч (2). Точки a , b и c на кривой 1 отвечают размерам кристаллитов Ru 1.6, 4.5 и 8.0 нм соответственно.

ром щелочи приводила к удалению с поверхности бора и снижению содержания ТА на поверхности до $0.5 \cdot 10^{-3}$ ммоль $\cdot$ г $^{-1}$. В результате оптический выход в реакции гидрирования МАА повышался до 26.7%, а катализатор Ni–B–ТА вследствие освобождения части поверхности практически превращался в HNi–ТА. Согласно данным¹⁰⁹, адсорбция на поверхности катализатора винной кислоты в количестве, превышающем необходимое для специфического модифицирования поверхности, не оказывает существенного влияния на энантиоселективность. Этот вывод противоречит данным^{99,100} о линейном возрастании ОУ с увеличением доли дианиона ТА на поверхности DNi.

Возрастание размера кристаллитов Ni с 6 до 20 нм увеличивает ОУ с 36.1 до 54.9%.¹¹¹ Это можно объяснить с помощью стереохимической модели каталитически активного центра,⁴ в соответствии с которой для размещения на поверхности энантиоселективного катализатора каталитического комплекса требуются достаточно большие кристаллические образования (грани, площадки). Эту точку зрения подтверждают и данные¹¹⁰, согласно которым восстановление NiO приводит к образованию мелкокристаллического, почти аморфного Ni, не проявляющего после модифицирования энантиоселективности.

Высокую эффективность крупнокристаллических образцов DNi–ТА¹⁰⁹ связывают с наличием в этом катализаторе примесей, остающихся после разложения формиата. Эти данные также согласуются с предложенной ранее моделью⁴ и подтверждают влияние кристалличности металла на его энантиоселективность. Поскольку мелкокристаллические Ni-катализаторы неэффективны в асимметрическом гидрировании, для повышения энантиоселективности реакции гидрирования МАА желательнее формировать катализатор с относительно большими и однородными по размерам кристаллитами.^{108,110–115}

Ранее отмечалось,⁴ что оксид алюминия в качестве носителя мало пригоден для асимметрического гидрирования. Так, катализатор Ru–Al₂O₃–ТА не проявлял энантиоселективности в гидрировании ЕАА, тогда как Ru–SiO₂–ТА обладал слабой активностью. Это объясняется тем, что Ru взаимодействует с Al₂O₃ гораздо сильнее, чем с SiO₂. Однако варьируя условия формирования катализатора, удалось получить энантиоселективные каталитические системы и с использованием в качестве носителя Al₂O₃, например, Ni–Al₂O₃–ТА и Ni–Co–Al₂O₃–ТА с содержанием металла 20%.¹¹⁶ Эти катализаторы восстанавливали при 773 К, а гидрирование ЕАА проводили при температуре 393–408 К и давлении 10–12 МПа. Оптический выход на первом из них составил 76.0, а на втором 62.6%. Такие сравнительно высокие значения ОУ могут быть обусловлены наличием на поверхности Ni недовосстановленных остатков соли металла, которые уменьшают долю мелких кристаллитов. Восстановление катализатора в мягких условиях (например, при пониженном парциальном давлении водорода) повышает долю крупных кристаллитов и увеличивает их энантиоселективность.

Предотвратить образование мелких кристаллитов Ni удается, вводя в катализаторную массу (гидроксиды Ni и Al) до ее осаждения некоторое количество ионов Fe³⁺, которые ослабляют взаимодействие Ni с носителем.¹¹⁷ Так, введение до 10% Fe³⁺ повышает энантиоселективность катализатора Ni–Al₂O₃–ТА в реакции гидрирования МАА, увеличивая ОУ с 18 до 38%, т.е. делает его сравнимым по эффективности с Ni–SiO₂–ТА. В то же время добавление Fe³⁺ при получении Ni–SiO₂ приводит к снижению как оптического, так и химического выхода продукта гидрирования МАА (рис. 7). Аналогичным образом действует и введение соли Pd.¹¹¹ Следует отметить, что промотирующее действие Fe³⁺ проявляется только при использовании в качестве носителя Al₂O₃: в этом случае увеличение отношения Fe:(Fe+Ni) до 10% увеличивает ОУ с 16 до 38%, тогда

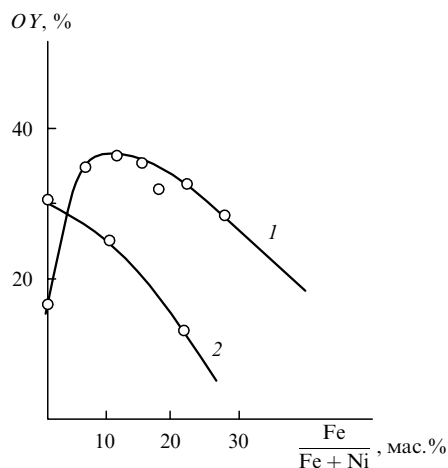


Рис. 7. Зависимость ОУ в реакции гидрирования МАА от содержания Fe в катализаторах Ni–Fe–Al₂O₃–ТА (1) и Ni–Fe–SiO₂–ТА (2).¹¹⁷

как добавление Fe при приготовлении катализатора Ni–SiO₂–ТА снижает ОУ с 30 до 10%.¹¹⁷

Использование вместо силикагеля смешанного носителя (катализатор Ni–Al₂O₃–SiO₂–ТА) приводит к понижению ОУ с 49.7 до 18.3%, хотя размер кристаллитов при этом увеличивается с 8 до 24 нм. В этой связи следует отметить, что катализатор Ni на цеолите (1:5), полученный пропиткой, проявляет низкую эффективность в реакции гидрирования МАА. Достижимый на нем оптический выход составляет 7.3%, тогда как на катализаторе Ni–цеолит–ТА, полученном совместным осаждением, ОУ = 45.6%.¹⁰⁸

Для изучения вопроса о роли размера кристаллитов при постоянной степени заполнения поверхности (см.¹¹⁸) на основе слоистого силиката хризотила была приготовлена система Ni₃(OH)₄Si₂O₅.¹¹⁹ Ее восстановлением в токе водорода получали катализатор 59.4% Ni–SiO₂ с постоянной степенью заполнения поверхности и однородной дисперсностью, которую можно было регулировать, варьируя условия восстановления. Повышение температуры восстановления Ni-хризотила способствовало увеличению размера кристаллитов ($\bar{D}$), причем в интервале температур 673–973 К величина $\bar{D}$ изменялась от 4 до 11 нм, а ОУ в

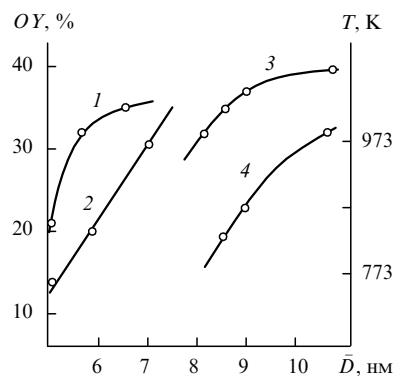


Рис. 8. Зависимости энантиоселективности катализаторов Ni–SiO₂–ТА, полученных из Ni-хризотила, в реакции гидрирования МАА (333 К, 10 МПа) от среднего размера кристаллитов ($\bar{D}$) (1, 3) и влияние температуры восстановления катализаторов на $\bar{D}$ (2, 4): 1, 2 — исходная соль Ni(NO₃)₂ · 6H₂O; 3, 4 — исходная соль NiCl₂ · 6H₂O (по данным^{119,120}).

Таблица 6. Энантиоселективное гидрирование МАА на нанесенных Ni-катализаторах, легированных добавками платиновых металлов и модифицированных *RR*-винной кислотой (по данным ^{124–128}).

№ опыта	Катализатор	Растворитель	$w,^a$ $\text{ммоль} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot (\text{г КТ})^{-1}$	$[\alpha]_D^{20}$	<i>OY</i> , %
1 ^b	Ni–Kg	Без растворителя	5.9	12.20	53.2
2	Ni–Rh–Kg	»	7.8	13.75	59.9
3	Ni–Pt–Kg	»	9.7	14.20	61.9
4 ^c	Ni–Pt–Kg	THF	4.7	15.00	65.4
5 ^d	Ni–Pt–Kg	THF	7.2	18.05	78.6
6 ^e	Ni–Pd	Без растворителя	3.8	9.15	39.8
7	Ni–Pd–Kg	»	8.7	14.65	63.8
8 ^d	Ni–Pd–Kg	THF	6.9	18.22	79.4
9 ^d	Ni–Pd–Kg	THF	2.8	20.10	87.6
10 ^d	Ni–Pd–Kg	THF	2.5	20.44	89.1
11 ^f	Ni–Pd–Kg	THF	2.5	20.79	90.6
12 ^g	Ni–Pd–Kg	THF	2.6	20.49	89.3
13	Ni–Pd–C	Без растворителя	5.6	13.02	56.7
14	Ni–Pd–Al ₂ O ₃	»	5.2	11.13	48.5
15	Ni–Ir–Kg	THF	4.9	16.50	71.9
16 ^c	Ni–Ru–Kg	Без растворителя	8.8	11.35	49.5
17	Ni–Ru–Kg	»	7.8	12.35	53.8
18 ^h	Ni–Ru–Kg	»	9.3	12.05	52.5
19 ^d	Ni–Ru–Kg	THF	6.7	16.75	73.0
20 ⁱ	Ni–Ru	Без растворителя	1.6	4.1	17.0

Примечание. Состав катализаторов: никель:платиновый металл:кисельгур = 100:1:100. Навески: катализатор — 2.3 г, МАА — 2.3 г, растворитель — 44 мл. Условия модифицирования катализатора: 1.5%-ный водный раствор ТА, pH 4.3, 357 К. Условия гидрирования: давление 5.5 МПа, температура 294–403 К.

^a Скорость образования энантиомера *R*-(–)-МНВ. ^b Состав катализатора Ni:Kg = 1:1. ^c Модифицирование катализатора проводили при 293 К. ^d Добавляли 1 мл AcOH. ^e Состав катализатора: Ni:Pd = 100:1. ^f Добавляли 0.05 г HCOOH. ^g Добавляли 0.5 г BzOH. ^h Состав катализатора: Ni:Ru:Kg = 100:3:100. ⁱ Состав катализатора: Ni:Ru = 100:1. Условия модифицирования: pH 4.5, 293 К. Навески: катализатор — 0.2 г, ЕАА — 41 мл. Гидрирование проводили при 333 К (по данным⁴).

реакции гидрирования МАА достигал 40% (рис. 8). Природа исходной соли Ni, используемой при получении Ni-хризотила, существенно влияла на размер кристаллитов и на *OY*.¹²⁰

В работе¹²¹ было исследовано влияние платиновых металлов, вводимых в состав различных металлических катализаторов, на энантиоселективность последних. Палладиевый катализатор, модифицированный ТА, не проявлял активности в процессе энантиоселективного гидрирования ЕАА. Введение уже 5% Pd в катализатор RCu–ТА, способный, хотя и с низкой эффективностью, проводить энантиоселективное гидрирование, вызывало снижение *OY* с 9 до 1%.

Пропиткой носителей растворами соответствующих солей были получены катализаторы 10%(Ni–Pd)–аэросил и 10%(Ni–Pd)–Al₂O₃.¹²² Катализаторы высушивали и восстанавливали при 630 К в токе H₂–He. Катализаторы другой серии готовили пропиткой Ni–SiO₂ раствором PdCl₂. Модифицирование проводили 5%-ным раствором ТА при pH 5. На катализаторах обеих серий были получены близкие результаты при гидрировании ЕАА: оптический выход составил 7–9% при общей скорости реакции 0.1 ммоль·мин^{–1}·(г КТ)^{–1}.

Модифицирование катализаторов RNi–Ru, полученных выщелачиванием тройных Ni–Ru–Al-сплавов, содержащих 70% Al, осуществляли 2%-ным раствором ТА при pH 4.5.¹²³ С увеличением содержания Ru величина *OY* убывала. Согласно данным¹²³, введение в Ni- или Cu-катализаторы добавок Pd или Ru также не способствует энантиоселективному гидрированию ЕАА. Аналогичная картина наблюдалась и при использовании катализатора DNi–ТА, полученного разложением формиата Ni.¹¹⁰ Добавление 15% Pd снижало оптический выход в реакции гидрирования МАА с 50% до нуля. С введением Pd количество ТА, адсорбированной катализатором в ходе его модифицирования, убывало с 0.01 до 0.001 ммоль·(г Ni)^{–1} вследствие вытеснения ТА с поверхности палладием. Таким образом, в согласии с данными¹¹¹, обнаруженную в работах^{124–128} высокую

эффективность никелевых катализаторов, легированных добавками 1% платиновых металлов, можно объяснить влиянием этих добавок на процесс формирования поверхности катализатора, и прежде всего на кристалличность Ni.

В работах Орито и сотр.^{124–128} было показано, что исключительно высокую энантиоселективность в реакции гидрирования МАА в МНВ проявляет никелевый катализатор на кисельгуре (Kg) состава 1:1, легированный добавкой 1% благородных металлов и модифицированный *RR*-ТА. Оптический выход МНВ на катализаторе Ni–Pd–Kg достигал 99.4%.¹²⁷ Однако в работах^{124–128} величины *OY* определяли поляриметрически, а для оптически чистого МНВ принимали значение $[\alpha]_D = +20.9^\circ$. Поскольку, как было установлено позднее,⁴⁶ удельное вращение МНВ составляет не 20.9, а 22.95°, наибольшие величины *OY* в этих работах должны равняться 79.0–90.5%, что также является весьма высоким показателем. Важность полученных результатов побуждает нас привести здесь методики получения катализатора и проведения опытов по гидрированию МАА.¹²⁴

В раствор смеси нитрата никеля и соли платинового металла вносят кисельгур (производство Национальной химической лаборатории промышленности (Япония)) без дополнительной обработки† из такого расчета, чтобы достигалось соотношение Ni:Pt:Kg = 100:1:100. Смесь оставляют на 1 ч, а затем добавляют раствор соды. Осадок тщательно промывают и сушат 24 ч при 383 К. Образец катализатора весом 3 г нагревают кварцевой лампой в токе H₂ (7 л·ч^{–1}) до 573 К в течение 1 ч, после чего охлаждают и вносят в 100 мл 1.5%-ного водного раствора *RR*-ТА с pH 4.1, через который барботируют азот, постепенно повышая температуру раствора до 358 К. Затем катализатор центрифугируют, промывают сначала 2 раза водой (по 25 мл), потом метанолом и растворителем, в котором должно проводиться гидрирование. Реакцию осуществляют в автоклаве с перемешиванием при давлении 6–8 МПа и соотно-

† Частное сообщение проф. Орито.

Таблица 7. Условия получения Ni–SiO₂–ТА-катализаторов гидрирования МАА (отношение Ni:SiO₂ = 1:1).

Условия	Методики, принятые в работе ¹¹¹			Методика, принятая в работе ¹²⁴
	А	В	С	
Соотношение Ni(NO ₃) ₂ :Na ₂ CO ₃	1	1.2	0.83	1
Температура осаждения, К	348	358	273	298
Время старения, мин	15	30	5	60
Температура сушки, К	383	393	323	383
Время сушки, ч	24	45	20	24
Содержание NiCO ₃ в осадке, %	35–40	7–10 ^а	60–65	—

^а Содержание Ni(OH)₂.

шении субстрат:катализатор $\approx 14:1$. Температуру реакции повышают от 293 К до заданного уровня со скоростью 0.7 град·мин⁻¹. По окончании поглощения водорода катализатор отфильтровывают и продукт перегоняют.

В сводной табл. 6 представлены максимальные значения оптического выхода МНВ в разных условиях.[†] Проведение реакции в THF и добавление в реакционную смесь небольших количеств карбоновых кислот на 6–10% повышает ОУ продукта.

На катализаторе Ni–Pd–Kg была отработана методика получения МНВ с ОУ до 90.6%, согласно которой модифицирование винной кислотой проводят при pH 4.3–4.5 (0.68–0.72 г NaOH на 1.5 г ТА) при 357 К. Перед реакцией катализатор (навеска 2.3 г) следует прогревать 4 ч без перемешивания в THF, добавив 1.5% уксусной кислоты, при температуре 382 К и давлении 5.5 МПа (опыт №10). Вначале реакционную смесь (МАН в 44 мл THF с добавкой 1 мл АсОН) выдерживают без перемешивания в течение 1 ч при тех же температуре и давлении, затем перемешивают в течение 10–20 ч. Оптический выход получаемого таким образом МНВ достигает максимальной величины 90.6% (опыт №11). Вместо уксусной можно добавлять муравьиную или бензойную кислоты. Оптический выход продукта увеличивается, если добавляемая монокислота имеет рK_а меньше, чем модификатор — винная кислота (рK_а 2.89).

Из табл. 6 следует, что легирование Ni-катализатора добавками платиновых металлов существенно повышает энантиоселективность и общую скорость реакции. Нанесенный Ni–Ru–Kg-катализатор эффективнее (ОУ = 50%), чем скелетный катализатор RNi–Ru без носителя, на котором ОУ в реакциях гидрирования МАН и ЕАН составляет 4 и 17% соответственно.⁴

Повышение температуры модифицирующего раствора ТА с 293 до 353–363 К способствует увеличению оптического выхода МНВ. При проведении реакции в спиртах ОУ снижается, но увеличивается общая скорость реакции. Наилучшими растворителями оказались THF и этилацетат с добавками кислот (уксусной, муравьиной или бензойной). В работах ^{124–128} была подтверждена обнаруженная ранее⁴ антибатность изменения ОУ и общей скорости реакции. Среди исследованных носителей (активированный уголь, оксид алюминия, силикагель, кизельгур) наилучшие результаты получены с кизельгуром.

К сожалению, в литературе нет сведений о воспроизведении результатов работ ^{124–128}. Между тем возникает вопрос о причине высокой энантиоселективности Ni-катализаторов, легированных другими металлами, и особой роли кизельгура как носителя. Биметаллические катализаторы на основе Ni и Cu с добавками платиновых металлов (Ru, Pd) не проявляли значительной энантиоселективности в реакции гидрирования ЕАН.^{4, 123}

[†] Величины оптических выходов, полученные в работах ^{124–128} и приведенные в табл. 6, исправлены в соответствии с новым значением удельного вращения МНВ $[\alpha]_D = 22.95^\circ$.

В работах Нитты и соавт.¹¹¹ были детально исследованы модифицированные Ni-катализаторы на носителях, в том числе на кизельгуре. Они не проявили высокой энантиоселективности, а кизельгур как носитель не обладал какими-то особыми свойствами. По-видимому, добавка Pt или Pd на стадии приготовления Ni-катализатора способствует более полному восстановлению никеля и формированию кристаллитов Ni оптимального размера.¹¹¹ На процесс восстановления NiO существенное влияние оказывают анионы Cl⁻ и Br⁻. Введение в исходную систему NiO–SiO₂ добавки PdCl₂ способствует восстановлению NiO, но мало влияет на энантиоселективность.¹¹¹

Вопреки данным ^{124–128}, нанесение Ni на кизельгур марки Shimalite или на Al₂O₃ с последующим модифицированием RR-винной кислотой не позволило достичь ОУ в реакции гидрирования МАН выше 54–68% даже при большом содержании металла на носителе.¹²⁹ Близкие оптические выходы были получены и при нанесении Ni на TiO₂ (70%) и ZrO₂ (68%). Реакции проводили при давлении 9 МПа и температуре 393 К.

Большие величины ОУ, достигнутые в работах ^{124–128}, по-видимому, можно частично объяснить высоким содержанием Ni на носителе (50%), что фактически превращает нанесенный катализатор в никелевую чернь, а также особо благоприятными условиями формирования катализатора, создаваемыми благодаря добавкам платиновых металлов. Возможно также, что использованный в этих работах кизельгур содержал промотирующие примеси.

Авторы ¹¹¹ пришли к выводу, что высокая эффективность обсуждаемых Ni-катализаторов ^{124–128} может объясняться особым режимом их формирования. По данным ¹¹¹ введение 1% Pd в катализатор Ni–SiO₂ на стадии восстановления системы NiCO₃–SiO₂ способствует восстановлению соли, снижению температуры этого процесса и образованию более крупных кристаллитов Ni. В работе ¹¹¹ была предпринята попытка воспроизвести данные ^{124–128}. По трем методикам, различающимся условиями осаждения и восстановления катализатора, были приготовлены каталитические системы Ni–SiO₂. Были также исследованы влияние на формирование и энантиоселективность катализаторов введения в них Pd и роль кизельгура как носителя.

В табл. 7 приведены условия приготовления Ni-катализаторов, описанные в работе ¹¹¹, и для сравнения — условия, приведенные в работе ¹²⁴. Авторы ¹¹¹ использовали силикагель (60–200 меш) с удельной поверхностью 600 м²·г⁻¹ и кизельгур с удельной поверхностью 5.7 м²·г⁻¹ фирмы «Yoneyama Yakuhin Co». Суспензию носителя пропитывали раствором нитрата Ni и осаждали раствором соды при 348 К. Катализаторы после сушки (383 К) восстанавливали в токе водорода в течение 1 ч при 623 К. Для получения системы Ni–Pd–SiO₂ в катализаторную массу до ее восстановления добавляли PdCl₂ (соотношение Ni: Pd: носитель = 100:1:100).¹¹¹ Как видно из табл. 7, методики А, В и С различаются по жесткости условий осаждения и обработки катализаторной массы. Катализатор, полученный по методу

С, содержит избыточное количество NiCO_3 . Методика А отличается более мягкими условиями, близкими к условиям, принятым в работах^{124–128}. По методике В получается осадок, который содержит хуже восстанавливающийся $\text{Ni}(\text{OH})_2$, при восстановлении которого даже в присутствии Pd образуются более крупные кристаллиты.¹¹⁵ В зависимости от состава исходной смеси катализаторы существенно различались по своей энантиоселективности в реакции гидрирования МАА в среде EtOAc при температуре 333 К и давлении 1 МПа. В работе¹¹¹ показано, что обычно Ni-катализаторы с добавкой Pd, нанесенные на силикагель или кизельгур, менее эффективны, чем катализатор без такой добавки, что противоречит данным¹²⁴. Правда, введение Pd в катализатор, получаемый по методу А, способствовало некоторому повышению энантиоселективности вследствие увеличения среднего размера кристаллитов Ni (табл. 8).

Применение кизельгура не увеличивало, а даже несколько снижало ОУ, даже в том случае, когда модифицирование проводили по методике¹²⁴ при pH 4.1. Скорости реакции на всех катализаторах Ni– SiO_2 –ТА были близкими и составляли $0.4\text{--}0.8\text{ моль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot (\text{г Ni})^{-1}$. Введение Pd несколько уменьшало средний размер кристаллитов, что приводило к повышению скорости реакции, но не увеличивало ОУ, тогда как по данным¹²⁴ катализаторы на кизельгуре с добавкой Pd более активны (скорость реакции $2.5\text{--}8.7\text{ моль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot (\text{г Ni})^{-1}$) и энантиоселективны ($\text{ОУ} = 63.8\text{--}89.1\%$). Таким образом, вопреки данным^{124–128}, введение Pd и применение в качестве носителя кизельгура не привело к получению особо эффективных катализаторов.¹¹¹

С ростом доли NiCO_3 в катализаторной массе от 25% и выше увеличиваются удельная поверхность и средний размер кристаллитов Ni (с 5 до 18 нм). Величина ОУ проходит через максимум, который соответствует катализатору, полученному из катализаторной массы с содержанием 37% NiCO_3 и восстановленному при 773 К. Увеличение доли NiCO_3 до 58% позволяет снизить температуру восстановления до 573 К. Это приводит к возрастанию $\bar{D}$ до 15 нм, что способствует повышению ОУ. Отсюда следует, что энантиоселективная гидрогенизация является структурно-чувствительной

Таблица 8. Влияние метода получения катализатора, природы носителя, температуры восстановления (T_v) и добавки Pd на энантиоселективность катализаторов гидрирования МАА в (–)-МНВ (по данным¹¹¹).

Методика получения ^a	Катализатор ^b	T_v , К	$\bar{D}$, нм	ОУ, %
A	Ni–Kg	523	31	32.5
A	Ni–Pd–Kg	523	16	26.3
A	Ni–Kg ^c	573	31	12.1
A	Ni– SiO_2	573	—	23.8
		673	9	50.6
A	Ni–Pd– SiO_2	573	—	27.8
		673	12	41.6
B	Ni– SiO_2	673	4	29.8
B	Ni–Pd– SiO_2	673	5	20.1
C	Ni– SiO_2	573	13	43.4
C	Ni–Pd– SiO_2	573	13	30.1
C	Ni– SiO_2 ^c	573	13	36.8
C	Ni–Pd– SiO_2 ^c	573	13	34.6
C	Ni–Pd–Kg	573	12	27.7
	Ni–Pd–Kg ^c	573	—	63.8 ^d
	Ni–Pd–Kg	573	—	89.1 ^e

^a См. табл. 7. ^b Соотношение Ni: Pd: носитель = 100: 1: 100; модифицирование RR-винной кислотой при pH 5.1. ^c Модифицирование осуществляли при pH 4.1. ^d Опыт №7 из табл. 6. ^e Опыт №10 из табл. 6.

реакцией и ее можно использовать как метод контроля за распределением кристаллитов Ni по размерам. На рис. 9 показаны зависимости каталитической активности и оптического выхода в реакции гидрирования МАА на Ni– SiO_2 от доли NiCO_3 в катализаторной массе. С этой величиной, в свою очередь, связан размер кристаллитов Ni.

Исследования^{114, 115} показали, что на процесс формирования катализатора сильное влияние могут оказывать вводимые добавки, природа исходных солей и условия восстановления. Поэтому причиной высокой эффективности биметаллических катализаторов, нанесенных на кизельгур, может быть тонкое влияние этих факторов на формирование структуры поверхности катализаторов и прежде всего на размер кристаллитов Ni.^{106, 108, 109, 113–115}

По-видимому, введение Pd в катализатор влияет на степень восстановления Ni, которое в этом случае происходит при более низких температурах. Это влияние сильно зависит от природы исходных солей: присутствие Pd способствует восстановлению NiCO_3 , образовавшегося при осаждении содой, но мало сказывается на восстановлении $\text{Ni}(\text{OH})_2$. Наличие носителя ускоряет превращение части NiCO_3 в $\text{Ni}(\text{OH})_2$, однако восстановление гидроксида требует более жестких условий.

Как уже упоминалось,^{124–128} добавление AsOH существенно повышает ОУ при гидрировании МАА на Ni–Pd–Kg. Добавление определенных солей в модифицирующий раствор ТА также способствует повышению ОУ, причем важную роль играет природа аниона. Наиболее эффективной модифицирующей добавкой к RNi –ТА оказался NaBr.⁴⁶

Большие концентрации галогенидных солей в модифицирующем растворе ТА отрицательно влияют на скорость реакции и на ОУ,¹¹⁸ но добавление NaI (или KI) в низких концентрациях способствует повышению оптического выхода. Было найдено, что NaI резко снижает ОУ уже в концентрации 0.002%, тогда как NaBr эффективен и при концентрациях в 100 раз больших. Это связано с тем, что иодид адсорбируется на никеле гораздо сильнее, чем бромид. Таким образом, анион влияет на ОУ не менее сильно, чем катион.⁴⁶

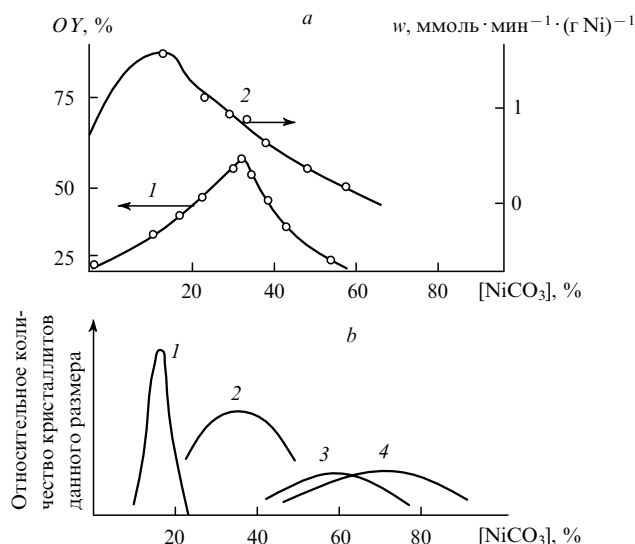


Рис. 9. Влияние содержания NiCO_3 в исходной катализаторной массе (температура восстановления катализатора 673 К) на оптический выход МНВ (1) и каталитическую активность (w) Ni– SiO_2 –ТА (2) в реакции гидрирования МАА (а), а также на средний размер кристаллитов никеля (б). Кривые 1–4 (б) отвечают величинам $\bar{D}$ 3.5, 8.0, 16.0 и 18.0 нм соответственно (по данным^{114, 115}).

Природа катиона имеет важное значение при выщелачивании Ni–Al-сплава и при установлении надлежащего pH модифицирующего раствора винной кислоты. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании ионов Na^+ : при концентрациях NaBr 8% и ТА 1% оптический выход в гидрировании МАА составил 70.2%. Ионы Li^+ и Rb^+ почти не влияют на ОУ. Катионы координируются с кислородом в ТА и МАА, адсорбированных на никеле, причем Na и K участвуют в октаэдрической координации, что усиливает темплатный эффект при стереохимическом взаимодействии ТА с МАА (и МНВ). Анионы сами не способны обеспечить темплатный эффект, особенно при больших концентрациях солей, однако их функция состоит в фиксации соответствующих количеств катиона на поверхности катализатора, необходимых для возникновения координации с комплексом ТА–МАА (МНВ). Влияние NaBr проявляется еще и в том, что эта соль является слабым ядом для Ni-катализаторов. Она блокирует наиболее активные центры на поверхности никеля, усиливая тем самым энантиоселективное действие модифицированных центров.

Согласно данным¹¹¹, введение хлоридов или бромидов в катализаторную массу при формировании нанесенных катализаторов способствует повышению ОУ благодаря увеличению $\bar{D}$, но общая скорость реакции при этом снижается. Добавление солей NiCl_2 , NaCl , FeCl_2 , NaBr или кислот HCl или HBr к катализаторной массе, приготовленной по методике А, вызывает увеличение ОУ с 36.1 до 49.7–57.5%. При росте $\bar{D}$ (с 13 до 20–30 нм) имеет место более узкое распределение кристаллитов Ni по размерам.¹¹¹

Представляет интерес увеличение ОУ при добавлении NiCl_2 . Введение 29.8% этой соли в катализаторную массу, приготовленную по методикам А, В или С, резко уменьшает удельную поверхность восстановленного Ni (восстановление проводили при 623 К в течение 1 ч), что свидетельствует о возрастании $\bar{D}$. В зависимости от используемой методики ОУ увеличивается соответственно с 36.1 до 54.9 (А), с 19.3 до 51.0 (В) и с 39.4 до 53.2% (С). Резкое уменьшение удельной поверхности указывает не только на рост $\bar{D}$, но и на присутствие на поверхности остатков хлорида, препятствующих адсорбции водорода. Вместе с тем ионы Cl^- , остающиеся на катализаторе после его восстановления, могут действовать как промотирующая добавка, т.е. вести себя подобно NaBr в модифицирующем растворе.⁴⁶

Катализатор RNi-TA-NaBr получали выщелачиванием Ni–Al-сплава (42:58) при 373 К.⁴⁶ Катализатор промывали 15 раз порциями деионизированной воды и модифицировали в 1%-ном растворе RR-TA , содержащем 10 г NaBr, при 373 К в течение 1 ч. После модифицирования катализатор снова промывали водой и метанолом. Гидрирование МАА проводили в растворе $\text{EtCOOMe} + 0.2$ мл AcOH при давлении 9 МПа и температуре 373 К. Скорость реакции составила $0.2 \text{ ммоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot (\text{г Ni})^{-1}$. Трехкратное повторение процедуры модифицирования повышало ОУ с 83.1 до 88.6%. В тех же условиях без добавления NaBr и AcOH величина ОУ составляла 31.2%. Введение NaBr в концентрации 0.01–0.04 ммоль $\cdot (\text{г Ni})^{-1}$ не влияло на величину адсорбции ТА на никеле, и оптический выход возрастал пропорционально концентрации NaBr. Это связывают⁴⁶ с наличием на поверхности модифицированного катализатора двух видов центров:⁴ селективных центров, модифицированных ТА, на которых образуется (–)-энантиомер, и неселективных центров, на которых образуется рацемат МНВ.

Эта методика имеет и отрицательные стороны: NaBr, как указывалось выше, уменьшает активность неселективных центров и снижает общую скорость реакции. Чтобы компенсировать такой негативный эффект, нужно повысить давление и температуру реакции, а это приводит к снижению региоселективности и появлению побочных продуктов, в частности эфира $\text{MeCH}(\text{CH}_2\text{COOMe})\text{OCOSCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$. Нанесенные Ni-катализаторы ведут себя несколько иначе,

чем скелетные. Присутствие остаточных количеств ионов Cl^- в катализаторе Ni– SiO_2 придает ему стабильность при повторных гидрированиях. В то же время катализатор Ni– SiO_2 (1:1), модифицированный ТА с добавкой NaBr, не столь эффективен,¹¹¹ как RNi .⁴⁶ Модифицирование NaBr повышало ОУ в реакции гидрирования МАА с 36.1 до 46.0%, но при повторном гидрировании на той же порции катализатора ОУ падал до 11.0%, тогда как катализатор, промотированный добавлением NiCl_2 в катализаторную массу до восстановления, сохранял стабильность в трех последовательных опытах ($\gamma = 90, 79$ и 81% при ОУ = 52.7, 55.0 и 54.9% соответственно). Это объясняется не только наличием на поверхности никеля остаточных количеств галогена, но и более однородным распределением кристаллитов Ni по размерам. Промотирование галогенидом (хлоридом никеля) исходной катализаторной массы увеличивает степень восстановления NiO до металла.¹¹¹ Этот эффект особенно заметно проявляется при восстановлении катализаторной массы, полученной по методике В и содержащей $\text{Ni}(\text{OH})_2$, который восстанавливается с трудом вследствие сильного взаимодействия с носителем.¹¹⁷ Из-за этого получаемый катализатор обладает высокой активностью, но низкой энантиоселективностью.

Невысокая энантиоселективность катализаторов Ni– Al_2O_3 , при получении которых для осаждения гидроксидов применяют NaOH, объясняется сильным взаимодействием металла с носителем и образованием Ni–Al-соединений на поверхности. Однако аналогичные катализаторы, сформированные в мягких условиях, исключаящих образование мелких кристаллитов Ni, обладают такой же энантиоселективностью, как и Ni– SiO_2 .¹¹⁶

Ряд работ Идзуми и сотр.^{3, 46, 92} был посвящен разработке методов повышения энантиоселективности катализаторов RNi-TA в реакции гидрирования МАА. С ростом температуры выщелачивания Ni–Al-сплава в результате уменьшения остаточного количества Al, находящегося в катализаторе в виде гидроксида алюминия, оптическая активность продукта повышается. Имеющиеся в ТА и $\text{Al}(\text{OH})_3$ группы OH конкурируют между собой за образование водородных связей с МАА, снижая тем самым ОУ. Устранение или блокирование обогащенных алюмином Ni-центров повышает долю диссимметрических центров и увеличивает ОУ. Эта точка зрения подтверждается тем, что Ni-катализатор, полученный восстановлением NiO в токе водорода при 523 К и модифицированный 1%-ным раствором ТА при 358 К и pH 4.1, проявляет более высокую энантиоселективность, чем скелетный катализатор RNi-TA . Гидрирование МАА в растворе EtCOOMe при давлении 1 МПа и температуре 393 К приводит к получению $R(-)\text{-MNB}$ с ОУ = 81.7%, тогда как на RNi-TA в тех же условиях оптический выход составляет лишь 44%.⁴⁶

Уменьшить долю неселективных центров на поверхности Ni можно ультразвуковой обработкой катализатора, которая вызывает избирательное разрушение более активных центров, не защищенных модификатором — винной кислотой.¹³⁰ Такая обработка позволяет увеличить не только ОУ, но и общую активность катализатора, т.е. устранить недостаток, присущий катализаторам RNi , модифицированным ТА в присутствии NaBr (как уже указывалось, адсорбция этой соли повышает ОУ, но существенно снижает общую каталитическую активность.)

Общая скорость гидрирования после ультразвуковой обработки катализатора повышается в 2–4 раза, а ОУ возрастает до 86–94% (табл. 9). Это максимальный оптический выход, достигнутый до настоящего времени на модифицированных катализаторах RNi-TA-NaBr . Катализатор после такой обработки приобретает стабильность и может быть использован для получения оптически активного $R(-)\text{-MNB}$ в крупных масштабах. Так, на 190 г катализатора RNi-TA-NaBr , обработанного ультразвуком, за 18 ч уда-

Таблица 9. Гидрогенизация метиловых эфиров кетокислот на катализаторе $RNi-TA-NaBr$, обработанном ультразвуком и не подвергнутому такой обработке (по данным ¹³⁰).

Гидрируемое соединение	Обработка катализатора ^a	w , ммоль · мин ⁻¹ · (г Кт) ⁻¹	OY , %
$MeCOCH_2COOMe$	+	18.0	86
	—	9.0	80
$n-C_7H_{15}COCH_2COOMe$	+	1.3	89
	—	0.3	83
$n-C_9H_{19}COCH_2COOMe$	+	0.9	91
	—	0.2	86
$n-C_{11}H_{23}COCH_2COOMe$	+	0.9	94
	—	0.2	86

Примечание. Условия проведения реакции: растворитель — $EtCOOMe$, давление 1 МПа, температура 373 К.

^a Знак «+» — с обработкой ультразвуком, знак «—» — без обработки ультразвуком.

лось прогидрировать 10 кг МАА, растворенных в 100 л $EtCOOMe$. Оптический выход (–)-МНВ в этой реакции, проводившейся при давлении 10 МПа и температуре 373 К, составил 81%.

Получить оптически чистый 100%-ный МНВ можно с помощью кристаллизации производного МНВ — дибензил-аммониевой соли НВА.¹³⁰ Для этого (–)-МНВ с избытком энантиомера ($OY = 83\%$) омыляют в смеси $MeOH-H_2O$ (1 : 1). Натриевую соль пропускают через колонку с $Amberlite-IR-120$ и полученную кислоту (–)-НВА превращают в дициклогексил-аммониевую¹³¹ или в дибензил-аммониевую соль,¹³⁰ которую затем кристаллизуют. В результате получают оптически чистую ($OY = 98-100\%$) кислоту $R-(+)-HVA$ с высоким выходом (табл. 10).

Важной практической проблемой является возможность многократного использования катализаторов $RNi-TA-NaBr$. Показано, что $RNi-TA-NaBr$, внедренный в твердую матрицу вулканизированного силиконового каучука, содержащего оксимные группы (КЕ-441 производства «Shin Etsu Chem. Co»), может быть многократно, до 30 раз, использован для гидрирования МАА в (–)-МНВ.^{132, 133} Оптический выход на одном образце катализатора (9 МПа, 373 К) сохраняется на уровне 58–62%, и существенного снижения энантиоселективности не происходит.¹³⁴ Обычный катализатор без матрицы несколько более энантиоселективен, но менее стабилен, и уже в третьем опыте OY понижается с 76 до 28%. Стабильность внедренного в силиконовую матрицу катализатора обеспечивается связыванием никеля оксимными группами полимера, превращающимися в ходе реакции в аминные.¹³⁴ Поэтому обработка раствором пиридина^{100, 104} или $MePrNH$ также позволяет получить стабильный катализатор, на одной порции которого можно провести

Таблица 10. Получение оптически чистых β-гидроксикарбоновых кислот гидрогенизацией метиловых эфиров β-кетокислот $Me(CH_2)_nCOCH_2COOMe$ на катализаторе $RNi-TA-NaBr$ после трех кристаллизаций дициклогексил-аммониевых солей данных кислот из ацетонитрила (по данным ^{131, 135, 136}).

n	OY гидроксифира, % ^a	Расход ацетонитрила на 1 г соли, мл	β-Гидроксикислота Выход, %	OY , % ^b
0	86	7.0	52	98
6	87	11.5	50.5	98
8	88	18.0	73.5	100
10	85	19.0	72.1	100
12	87	24.5	75.1	98

^a До кристаллизации; ^b после кристаллизации.

до 10 последовательных гидрирований при незначительном снижении OY (с 80 до 73%).¹³⁴

Для практики представляют интерес те процессы, в которых оптический выход составляет не менее 80%, а получение катализатора и технология процесса достаточно просты. Этим требованиям удовлетворяют модифицированные металлические катализаторы. Промышленное производство хиральных гидроксифиров и гликолей с OY до 90% может быть осуществлено на модифицированных Ni -катализаторах.

Высокая эффективность катализаторов $RNi-TA-NaBr$ была использована для синтеза практически важных оптически активных β-гидроксикислот, широко распространенных в биологических системах. $R-(+)-3$ -Гидроксидекаановая кислота входит в состав ростовых веществ, 3-гидрокситетрадекановая кислота является основной жирной кислотой в составе «липидов А» в эндотоксине,¹³⁵ холиновый эфир 3-ацетоксигексадекановой кислоты, который носит название пахутоксин, представляет собой одну из составляющих рыбьего жира,^{131, 136} а 3-гидроксооктадекановая кислота является компонентом противоопухолевого препарата эмпазатилина. Все эти соединения были получены с высокими оптическими выходами гидрированием соответствующих кетокислот на $RNi-TA-NaBr$ при давлении 9.5 МПа и температуре 373 К в растворе $EtCOOMe + AcOH$. После двух-трех перекристаллизаций дициклогексил-аммониевых или дибензил-аммониевых солей, полученных из эфиров соответствующих гидроксикислот,^{131, 137} можно с высоким выходом получить оптически чистые кислоты. Никелевый катализатор применяют и для получения гидроксифира, который является промежуточным соединением при синтезе тетрагидролипостатина, производимого фирмой «Hoffmann-LaRoche».¹³⁸



$$OY = 90-92\%$$

На катализаторах $RNi-TA-NaBr$ осуществляют промышленное производство β-гидроксифиров и β-гликолей, например, этил-β-гидроксипропаноата и 2R4R- или 2S4S-пентандиолов. Оптический выход диола достигает 87%, а после кристаллизации производного — 100%.¹³⁹ Его используют в синтезе хирального дифосфина $Skewphos$ ((*RR*)-2,4-бис-(дифенилфосфино)пентан).¹⁴⁰

Модифицированные Ni -катализаторы для асимметрического гидрирования выпускают фирмы «Wako Pure Chemistry»,¹⁴¹ «Kawaken Pure Chemistry», «Degussa» ($RNi-TA-NaBr$)¹³⁸ и «Heraeus» ($HNi-TA-NaBr$).^{138, 142}

VI. Получение оптически активных β-гидроксифиров гидрированием кетозэфиров на металлокомплексных катализаторах с хиральными лигандами

Хиральные Rh -дифосфиновые комплексы представляют собой высокоэффективные хиральные катализаторы, на которых можно осуществлять гидрирование дегидроаминокислот в оптически активные аминокислоты с OY , близкими к 100%.¹⁴³ В определенных условиях на этих катализаторах могут быть восстановлены и кетоны.^{143, 144} Наличие в молекуле группы $COOR$ облегчает восстановление, и из α- и β-кетозэфиров образуются гидроксифиры с высокими OY .¹⁴⁵ Восстановление кетозэфиров особенно эффективно протекает на хиральных комплексах Rh и Ru .¹⁴⁶ Металацетонацетат восстанавливается в МНВ с $OY = 71\%$ под действием комплекса $[Rh-CAMP]$ ($CAMP$ — (*R*)-циклогексил-*o*-метоксифенилметилфосфин).¹⁴⁷ Очень высокую энантиоселективность проявляет Rh -комплекс с хиральным дифосфином $BINAP$,^{47, 148} который производится по методике¹⁴⁹. Гидри-

Таблица 11. Сравнительные характеристики различных методов синтеза β -гидроксibuтиратов восстановлением кетозэфиров.

Характеристика	Ферментативное восстановление ^a	Гетерогенно-каталитический процесс	Металлокомплексный катализ
Субстрат и его навеска, г	ЕАА, 40	МАО, 40	МАО, 40
Растворитель и его объем, мл	Вода, 2600	Нет	Метанол, 40
Катализатор и его навеска, г	Пекарские дрожжи, 200	Ni – ТА – NaBr, 2	Ru – BINAP, 0.14
Восстановитель	Сахароза (600 г)	Водород (75 атм)	Водород (20 – 100 атм)
Температура процесса, К	293	373	293
Время реакции, ч	134	20	40
Способ выделения продукта	Фильтрация, экстракция, перегонка	Фильтрация, перегонка	Перегонка
Химический выход, %	59 – 76	94	99
Химический выход, г	24 – 30	38	39
Оптический выход, %	85	90	99
Конфигурация молекулы продукта	Только S	S или R	S или R
Производительность, г · (л раствора) ^{–1} · ч ^{–1}	0.07	40	12
Возможность многократного использования катализатора	Нет	5 – 30 раз	Нет

^a Стандартная методика.

рование МАО осуществляют при давлениях 1.0 или 1.12 МПа и температуре 298 К в течение 48 ч.^{150, 151} Из метил- β -кетовалерата в растворе MeOH – CH₂Cl₂ (1 : 1) на комплексе [Rh – BINAP] образуется R-(–)- β -гидроксизэфир с OY = 99%, а его омылением можно получить оптически чистую R-(–)- β -гидроксивалериановую кислоту.

Использование фосфоланов в качестве хиральных лигандов в Rh-комплексах оказалось малоэффективным: в реакции восстановления МАО при давлении 2 МПа и температуре 298 К оптический выход не превышал 27%.¹⁵¹

VII. Заключение

В заключение следует сопоставить три рассмотренных метода получения β -гидроксизэфиров с точки зрения их практической применимости. В табл. 11 приведены основные характеристики процессов восстановления β -кетобутиратов под действием пекарских дрожжей, на скелетном никелевом катализаторе, модифицированном RR-винной кислотой с добавкой NaBr, и в присутствии хирального комплекса Ru, содержащего хиральный лиганд — дифосфин BINAP.³² Как видно, все три метода обеспечивают высокую эффективность процесса. Оптический выход составляет 85 – 99%. Рассмотрим их недостатки.

Несмотря на высокую энантиоселективность (в лучших примерах) возможности широкого применения ферментативного восстановления кетозэфиров ограничиваются малой производительностью процесса, необходимостью использовать большие объемы растворов, низкой концентрацией продукта в растворе, потребностью в дополнительной очистке (фильтрация, экстракция), большой длительностью процесса и нестабильностью фермента. Это процесс однократного действия, он не может быть осуществлен в проточном или циклическом режимах, восстанавливающие реагенты не регенерируются.

Применение металлокомплексного катализатора обеспечивает чрезвычайно высокую эффективность и продуктивность, число оборотов реакции на этом катализаторе очень велико. Процесс может осуществляться при комнатной температуре. Однако стоимость катализатора и хирального лиганда высока и они не могут быть регенерированы.

Несколько пониженная энантиоселективность гетерогенного катализатора, модифицированного винной кислотой (максимальный достигнутый оптический выход составляет 94%), компенсируется высокой продуктивностью процесса, возможностью многократного использования катализатора

(в некоторых случаях до 30 раз), легкостью его отделения от продукта, дешевизной и простотой приготовления. Гетерогенный катализатор легко приготовить в больших количествах, и его целесообразно применять при крупномасштабном производстве хирального β -гидроксibuтирата с оптическим выходом около 90%, особенно если предполагается дальнейшая очистка продукта кристаллизацией производного.

В целом химические методы имеют явные преимущества перед ферментативными, что является серьезным стимулом для их усовершенствования. Несомненно, необходимы дальнейшие поиски как гетерогенных, так и металлокомплексных эффективных каталитических систем.

Литература

1. D.Seebach, S.Roggo, J.Zimmermann. In *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations. V.17.* (Eds W.Bartmann, K.Sharpless). VCH, Weinheim, 1987. P.85
2. K.Mori. In *Studies in Natural Products Chemistry. V.1. Pt.A.* (Ed. Atta-ur-Rahman). Elsevier, Amsterdam, 1988. P.677
3. И.Идзуми, А.Тай. *Стереодифференцирующие реакции. Природа асимметрических реакций.* Мир, Москва, 1979
4. Е.И.Клабуновский, А.А.Веденяпин. *Асимметрический катализ. Гидрогенизация на металлах.* Наука, Москва, 1980
5. J.Kleine, H.H.Kleine. *Makromol. Chem.*, **30**, 23 (1954)
6. R.Schulz, J.Schwab. *Makromol. Chem.*, **87**, 90 (1965)
7. D.Seebach. In *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations. V.17.* (Eds W.Bartmann, K.B.Sharpless). VCH, Weinheim, 1987. P.92
8. Пат. 24, 289-(64) Япония; *Chem. Abstr.*, **62**, P9311g (1965)
9. M.Lemoigne. *C. R. Hebd. Seance. Soc. Biol.*, **94**, 1291 (1926)
10. P.J.Senior, E.A.Dawes. *Biochem. J.*, **134**, 225 (1973)
11. E.A.Dawes. *Adv. Microbiol. Physiol.*, **10**, 203 (1973)
12. R.H.Marchesault, K.Okamura, C.J.Su. *Macromolecules*, **3**, 735 (1970)
13. K.Okamura. *Dis. Abstr. (B)*, (68 – 4418) 4968 (1968)
14. D.Seebach, M.Züger. *Helv. Chim. Acta*, **65**, 495 (1982)
15. K.Okamura, R.H.Marchesault. In *Conformational Aspects of Biopolymers. V.2.* Academic Press, New York, 1967. P.709
16. J.Cornibert. *Macromolecules*, **8**, 296 (1975)
17. J.H.Mannon. *Chem. Eng. (USA)*, **88**, 723 (1981)
18. S.Yanchinski. *New Scientist*, **89**, 723 (1981)
19. H.G.Schlegel, H.Kaltwasser, G.Gottschalk. *Arch. Microbiol.*, **38**, 209 (1961)
20. R.M.Lafferty, B.Korsatko. In *Biotechnology.* (Ed. G.Rem). Verlag Chemie, Weinheim, 1987. P.135

21. W.P.McCann. In *Biochemical Preparations. V.9.* (Ed. M.J.Coon). Wiley, New York, 1962. P.63
22. D.Seebach. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 2747 (1984)
23. T.Ninomiya. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2555 (1972)
24. D.Seebach, J.Zimmermann. *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1147 (1986)
25. D.Seebach. *Helv. Chim. Acta*, **70**, 448 (1987)
26. P.Schnurrenberger. *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1127 (1982)
27. *Catalog Fluka Chemika. (Chiral Compounds)*. Buchs, 1989. P.90
28. D.Seebach. In *Modern Synthetic Methods. V.4.* (Ed. R.Sheffold). Springer-Verlag, Heidelberg, 1986. P.125
29. D.Seebach, H.-O.Kalinowski. *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **24**, 415 (1976)
30. R.D.Ridley, M.Strawlaw. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 400 (1975)
31. H.Meyer, D.Seebach. *Liebigs Ann. Chem.*, 2261 (1975)
32. R.A.Sheldon. *Chirotechnology. Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*. Marcel Dekker, New York, 1993. P.245
33. T.Okashi, J.Hasegawa. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **45**, 331 (1987)
34. R.Noyori, T.Ikeda, T.Ohkuma, M.Kitamura, H.Takaya, S.Akutagawa. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9134 (1989)
35. R.C.Nicolaou, M.R.Pavia, S.P.Seitz. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1224 (1981)
36. B.Seuring, D.Seebach. *Liebigs Ann. Chem.*, 2044 (1978)
37. R.Amstutz, E.Hungerbühler, D.Seebach. *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1796 (1981)
38. A.Kramer, H.Pfander. *Helv. Chim. Acta*, **65**, 293 (1982)
39. H.Gerlach, K.Oertli, A.Thalmann. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 755 (1976)
40. M.Shimazaki, J.Hasegawa, K.Kan, K.Nomura, Y.Nose, H.Kondo, T.Ohashi, K.Watanabe. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3139 (1982)
41. R.A.Sheldon, P.A.Porskam, W.Ten Hoeve. In *Biocatalysis in Organic Synthesis*. (Ed. J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1985. P.59
42. H.G.Leuenberger. In *Biocatalysis in Organic Chemistry*. (Ed. J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1985. P.99
43. N.Cohen, W.F.Eickel, R.Lopresti, C.Neukom. *J. Org. Chem.*, **41**, 3505 (1976)
44. H.T.Clarke. *J. Org. Chem.*, **24**, 1610 (1959)
45. D.Seebach, M.A.Sutter, R.H.Weber, M.F.Züger. *Org. Synth.*, **63**, 1 (1985)
46. T.Harada, Y.Izumi. *Chem. Lett.*, 1195 (1978)
47. S.Akutagawa, M.Kitamura, H.Kumobayashi, R.Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5856 (1987)
48. C.Neuberg, A.Lewite. *Biochem. Z.*, **91**, 257 (1918)
49. A.I.Meyer, R.A.Amos. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 870 (1980)
50. H.Simon, J.Bader, H.Günther, S.Neumann, J.Thanos. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **24**, 539 (1985)
51. B.Wipf, E.Kupfer, R.Bertozzi, H.Leuenberger. *Helv. Chim. Acta*, **66**, 485 (1983)
52. R.V.Lemieux, J.Giguere. *Can. J. Chem.*, **29**, 678 (1951)
53. B.S.Deol, D.D.Ridley, G.W.Simpson. *Aust. J. Chem.*, **29**, 2459 (1976)
54. D.Seebach, E.Hungerbühler. In *Modern Synth. Methods*. (Ed. R.Sheffold). Salle und Sauerländer Verlag, Frankfurt – Aarau, 1980. P.91
55. S.Servi. *Synthesis*, 1 (1990)
56. W.R.Shieh, A.S.Gopalan, C.J.Sih. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2993 (1985)
57. B.Wipf, B.Zhou, S.J.Sih. *Angew. Chem.*, **96**, 556 (1984)
58. D.Seebach, M.A.Sutter, K.H.Weber, M.F.Züger. *Org. Synth., Coll. VII*, 215 (1990)
59. G.Frater. *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2829 (1979)
60. E.Hungerbühler, D.Seebach, D.Wasmuth. *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1467 (1981)
61. J.A.Dale, D.L.Dull, H.S.Mosher. *J. Org. Chem.*, **34**, 2543 (1969)
62. M.Bucciarelli, A.Forni, I.Moretti, G.Torre. *Synthesis*, 897 (1983)
63. B.N.Zhou, A.S.Gopalan, F.van Middlesworth, W.-R.Shieh, C.J.Sih. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5925 (1983)
64. C.J.Sih, C.Chen. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 570 (1984)
65. K.Nakamura, M.Higaki, K.Ushio, S.Oka, A.Ohno. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4213 (1985)
66. J.Ehrler, F.Giovannini, B.Lamatsch, D.Seebach. *Chimia*, **40**, 172 (1986)
67. J.W.Scott. In *Asymmetric Synthesis. V.4.* (Eds J.Morrison, J.Scott). Academic Press, New York, 1984. P.1
68. P.K.Matzinger, H.C.Leuenberger. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **22**, 208 (1985)
69. J.Ehrler, D.Seebach. *Helv. Chim. Acta*, **72**, 793 (1989)
70. D.Seebach, F.Giovannini, B.Lamatsch. *Helv. Chim. Acta*, **68**, 958, (1985)
71. D.Seebach, M.F.Züger, F.Giovannini, B.Sonnleitner, A.Flechter. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 151 (1984)
72. Пат. 4.326.031 США (1982)
73. H.Schütte, W.Himmel, M.R.Kuls. *Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **19**, 167 (1984)
74. T.Haag, T.Arslan, D.Seebach. *Chimia*, **43**, 351 (1989)
75. H.G.Leuenberger, W.Boguth, R.Barker, M.Schmid, R.Zell. *Helv. Chim. Acta*, **62**, 455 (1979)
76. D.Seebach, P.Renaud, W.B.Schweizer, M.F.Züger, M.J.Brienne. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1843 (1984)
77. C.Fugatti, P.Grasselli, P.Casati, M.Carmeno. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 101 (1985)
78. M.Hirama, M.Shimizu, M.Iwashite. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 599 (1983)
79. Пат. 8239787 Япония; *Chem. Abstr.*, **97**, 37534f (1982)
80. S.G.Cohen, E.Khedouri. *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4228 (1961)
81. W.K.Wilson, S.B.Baca, Y.J.Barber, C.J.Scallen, W.J.Morrow. *J. Org. Chem.*, **48**, 3960 (1983)
82. R.W.Hoffmann, W.Ladner, K.Steinbach, W.Massa, R.Schmidt, G.Snatzke. *Chem. Ber.*, **114**, 2786 (1981)
83. H.Akita, A.Furuichi, H.Koshiji. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 4376 (1983)
84. *Catalog Handbook of Fine Chemicals*. Aldrich Chem. Co. Inc., Milwaukee, 1990–1991. P.614
85. G.M.Schwab, L.Rudolph. *Naturwissenschaften*, **20**, 363 (1932)
86. G.M.Schwab, F.Rost, L.Rudolph. *Kolloid Z.*, **68**, 157 (1934)
87. Е.И.Клабуновский. *Стереоспецифический катализ*. Наука, Москва, 1968
88. M.Bartok. *Stereochemistry in Heterogeneous Metal Catalysis*. Wiley, New York, 1985. P.511
89. A.Tai, T.Harada. In *Tailored Metal Catalysts*. (Ed. Y.Iwasawa). Reidel, Dordrecht, 1986
90. Е.И.Клабуновский. *Успехи химии*, **60**, 1920 (1991)
91. Е.И.Клабуновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 85 (1984)
92. Y.Izumi. *Adv. Catal.*, **32**, 215 (1983)
93. M.J.Fish, D.F.Ollis. *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **18**, 259 (1973)
94. А.А.Баландин. *Мультиплетная теория катализа. Ч. III*. Изд-во МГУ, 1970
95. Е.И.Клабуновский. *Журн. физ. химии*, **47**, 1353 (1973)
96. А.А.Веденяпин, Е.И.Клабуновский, Ю.М.Таланов, Н.П.Соколова. *Кинетика и катализ*, **16**, 1101 (1975)
97. В.И.Неупокоев, Е.И.Клабуновский, Ю.И.Петров. *Кинетика и катализ*, **14**, 447 (1973)
98. Е.Н.Лингарт, Ю.И.Петров, Е.И.Клабуновский. *Кинетика и катализ*, **12**, 1491 (1971)
99. I.Yasumori. *Pure Appl. Chem.*, **50**, 971 (1978)
100. I.Yasumori, Y.Inoue, K.Okabe. In *Relation between Heterogeneous and Homogeneous Catalytic Reactions. Colloque Int. A2. (Preprints)*. Brussels, 1974
101. Y.Nitta, T.Imanaka, S.Teranishi. *J. Catal.*, **80**, 31 (1983)
102. D.O.Hubbell, P.Rys. *Chimia*, **24**, 442 (1970)
103. L.H.Gross, P.Rys. *J. Org. Chem.*, **39**, 2429 (1974)
104. В.В.Чернышева, И.П.Мурина, Е.И.Клабуновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 757 (1983)
105. В.В.Чернышева. Дис. канд. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1984
106. Y.Nitta, F.Sekine, J.Sasake, T.Imanaka, S.Teranishi. *J. Catal.*, **79**, 211 (1983)
107. А.А.Веденяпин, Е.И.Клабуновский, Ю.М.Таланов, Г.Х.Арешидзе. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2628 (1976)
108. Y.Nitta, F.Sekine, T.Imanaka, S.Teranishi. *J. Catal.*, **74**, 382 (1982)
109. Y.Nitta, F.Sekine, T.Imanaka, S.Teranishi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 980 (1981)
110. T.Harada, Y.Imachi, A.Tai, Y.Izumi. *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **11**, 377 (1982)
111. Y.Nitta, T.Utsumi, T.Imanaka, S.Teranishi. *J. Catal.*, **101**, 376 (1986)

112. I.Yasumori, Y.Inoue, K.Okabe. In *Catalysis Heterogeneous and Homogeneous*. (Eds B.Dalmon, G.Jannes). Elsevier, Amsterdam, 1975. P.41
113. Y.Nitta, O.Yamanishi, T.Imanaka, S.Teranishi. *J. Catal.*, **79**, 475 (1983)
114. Y.Nitta, T.Utsumi, T.Imanaka, S.Teranishi. *Chem. Lett.*, 1339 (1984)
115. Y.Nitta, T.Imanaka, S.Teranishi. *J. Catal.*, **96**, 429 (1985)
116. Е.И.Клабуновский, Н.Д.Зубарева, Г.В.Дорохин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1769 (1991)
117. Y.Nitta, M.Kawabe, T.Imanaka. *Appl. Catal.*, **30**, 141 (1987)
118. W.M.H.Sachtler. In *Catalysis of Organic Reactions*. Marcel Dekker, New York, 1988. P.189
119. Y.Nitta, M.Kawabe, H.Kajita, T.Imanaka. *Chem. Express*, **1**, 631 (1986)
120. Y.Nitta, M.Kawabe, Lu Sun, Y.Ohmachi, T.Imanaka. *Appl. Catal.*, **53**, 15 (1989)
121. А.А.Веденяпин, Т.И.Кузнецова, Е.И.Клабуновский, В.М.Акимов, Н.Б.Горина, В.П.Полякова, Е.В.Зыкина. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2206 (1983)
122. Т.И.Кузнецова, И.Р.Мурина, А.А.Веденяпин, В.М.Акимов, Е.И.Клабуновский. *React. Kinet. Catal. Lett.*, **37**, 363 (1988)
123. А.А.Веденяпин, Е.И.Клабуновский, Н.П.Соколова. В кн. *Сплавы благородных металлов*. Наука, Москва, 1977. С.187
124. Y.Orito, S.Niwa, S.Imai. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **34**, 236 (1976)
125. Y.Orito, S.Niwa, S.Imai. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **34**, 672 (1976)
126. Y.Orito, S.Niwa, S.Imai. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **35**, 672 (1977)
127. Y.Orito, S.Niwa, S.Imai. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **35**, 753 (1977)
128. Пат. 7705692 Япония; *Chem. Abstr.*, **86**, P146521f (1977)
129. T.Harada, M.Yamamoto, S.Onaka, M.Imaida, H.Ozaki, A.Tai, Y.Izumi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 2323 (1981)
130. A.Tai, T.Kikukawa, T.Sugimura, Y.Inoue, T.Ozawa, S.Fujii. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 795 (1991)
131. M.Nakahata, M.Imaida, H.Ozaki, T.Harada, A.Tai. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 2186 (1982)
132. A.Tai, Y.Imachi, T.Harada, Y.Izumi. *Chem. Lett.*, 1651 (1981)
133. A.Tai, K.Tsukioka, Y.Imachi, Y.Inoue, H.Ozaki, T.Harada, Y.Izumi. In *Proceedings of the VIII International Congress on Catalysis*. Verlag Chemie, Berlin, 1984. P.V-531
134. A.Tai, K.Tsukioka, H.Ozaki, T.Harada, Y.Izumi. *Chem. Lett.*, 2083 (1984)
135. A.Tai, M.Nakahata, T.Harada, Y.Izumi, S.Kusumoto, M.Inage, T.Shiba. *Chem. Lett.*, 1125 (1980)
136. M.Yoshikawa, T.Sugimura, A.Tai. *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 37 (1989)
137. T.Kikukawa, Y.Iizuka, T.Sugimura, T.Harada, A.Tai. *Chem. Lett.*, 1267 (1987)
138. H.U.Blaser, M.Müller. In *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals. II*. (Ed. M.Guisnet). Elsevier, Amsterdam, 1991. P.73
139. K.Ito, T.Harada, A.Tai. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 3367 (1980)
140. J.Bakos, I.Toth, L.Marko. *J. Org. Chem.*, **46**, 5427 (1981)
141. *Catalog Wako Pure Chem.*, Wako Pure Chemicals Inc., Osaka, P.471, 547
142. H.Brunner, M.Muschiol, T.Wischert, J.Wiehl. *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 159 (1990)
143. H.B.Kagan. In *Comprehensive Organometallic Chemistry. V.8. Ch.53*. (Ed. G.Wilkinson). Pergamon Press, Oxford, 1982. P.463
144. R.Noyori. *Science*, **248**, 1194 (1990)
145. I.Ojima, T.Kogure, K.Achiwa. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 428 (1977)
146. R.Spindler, V.Pittelkow, H.U.Blaser. *Chirality*, **3**, 370 (1991)
147. J.Solodar. *CHEMTECH*, 421 (1975)
148. S.Akutagawa. *Appl. Catal. (A)*, **128**, 171 (1995)

CATALYTIC ASYMMETRIC SYNTHESIS OF β -HYDROXYACIDS AND THEIR ESTERS

E.I.Klabunovskii

*N.D.Zelinskii Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninskii prosp., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5328*

Data on methods for catalytic reduction of β -oxoacids and their esters into the corresponding optically active hydroxyacids and hydroxyesters with the use of enzymes as well as chiral heterogeneous and homogeneous catalysts, are analysed and generalised. The application of optically active hydroxyesters as chiral synthons and monomers for the production of biodegradable polymers is considered. The pathways for increasing optical purity of products are outlined on the basis of literature data and author's results.

Bibliography — 151 references.

Received 26th October 1995