

Препаративное разделение структурно близких и рацемических гидроксилсодержащих соединений через кристаллические молекулярные комплексы

Д.В.Курилов, М.Г.Виноградов

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (499) 135 – 5328

Обобщены литературные данные, касающиеся разработки метода препаративного разделения структурно близких и рацемических гидроксилсодержащих органических соединений через образование кристаллических молекулярных комплексов. Особое внимание уделено разделению рацемических спиртов и фенолов на энантиомеры. Библиография — 85 ссылок.

Оглавление

I. Введение	660
II. Типы разделяющих агентов	661
III. Препаративное разделение гидроксилсодержащих органических соединений	662
IV. Заключение	669

I. Введение

Разделение структурно близких гидроксилсодержащих органических соединений — спиртов и фенолов — часто не удается осуществить такими традиционными методами, как дистилляция или кристаллизация. В особенности это относится к разделению рацематов на энантиомеры. В современном органическом синтезе все возрастающую роль играет получение гомохиральных синтонов, в том числе гидроксилсодержащих соединений. Наряду с интенсивно развивающимся в последние годы асимметрическим синтезом, прежде всего каталитическим, не теряют своей актуальности и методы расщепления рацематов. К ним относятся «спонтанная» раздельная кристаллизация энантиомеров рацемического соединения, фракционная кристаллизация диастереомерных производных, например эфиров спиртов с оптически активными карбоновыми кислотами, кинетическое разделение рацематов реакцией с гомохиральным

реагентом или в присутствии хирального катализатора, ферментативное разделение, препаративное хроматографическое разделение на колонках с хиральной фазой и, наконец, расщепление на энантиомеры методом избирательной сокристаллизации, в ходе которой образуются кристаллические молекулярные комплексы (КМК). Последний метод отличается простотой и применим для разделения нейтральных рацемических соединений, таких как спирты, эфиры, лактоны, без их предварительной дериватизации.

Для выделения оптически активного гидроксилсодержащего соединения из кристаллического комплекса с хиральным разделяющим агентом (РА) комплекс подвергают термической диссоциации (обычно при пониженном давлении) или селективно экстрагируют один из компонентов комплекса подходящим растворителем. Оба эти процесса протекают в мягких условиях, предотвращающих возможную рацемизацию. В литературе избирательную сокристаллизацию часто называют инклюзионной кристаллизацией^{1,2} или разделением через образование кристаллических комплексов типа «гость – хозяин», что, на наш взгляд, не всегда оправданно. Эти термины, по-видимому, целесообразно использовать лишь в тех случаях, когда РА, например циклодекстрины, уже содержат полости, подходящие по объему для включения (инклюзии) разделяемого субстрата, или такие полости образуются при кристаллизации РА, например мочевины. Необходимо вместе с тем отметить, что из-за большого разнообразия процессов формирования кристаллических молекулярных комплексов они не всегда могут быть однозначно отнесены к какому-либо конкретному типу и занимают промежуточное положение.

В настоящем обзоре впервые обобщены известные примеры разделения структурно близких гидроксилсодержащих

Д.В.Курилов. Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории асимметрического катализа ИОХ РАН. Телефон: (499)135 – 5306, e-mail: kur-dv@mail.ru
Область научных интересов: асимметрический синтез, химия комплексов «гость – хозяин».

М.Г.Виноградов. Доктор химических наук, профессор, заведующий той же лабораторией. Телефон: (499)135 – 6431, e-mail: ving@sacg.ioc.ac.ru

Область научных интересов: гомотенный асимметрический катализ комплексами переходных металлов, асимметрический синтез.

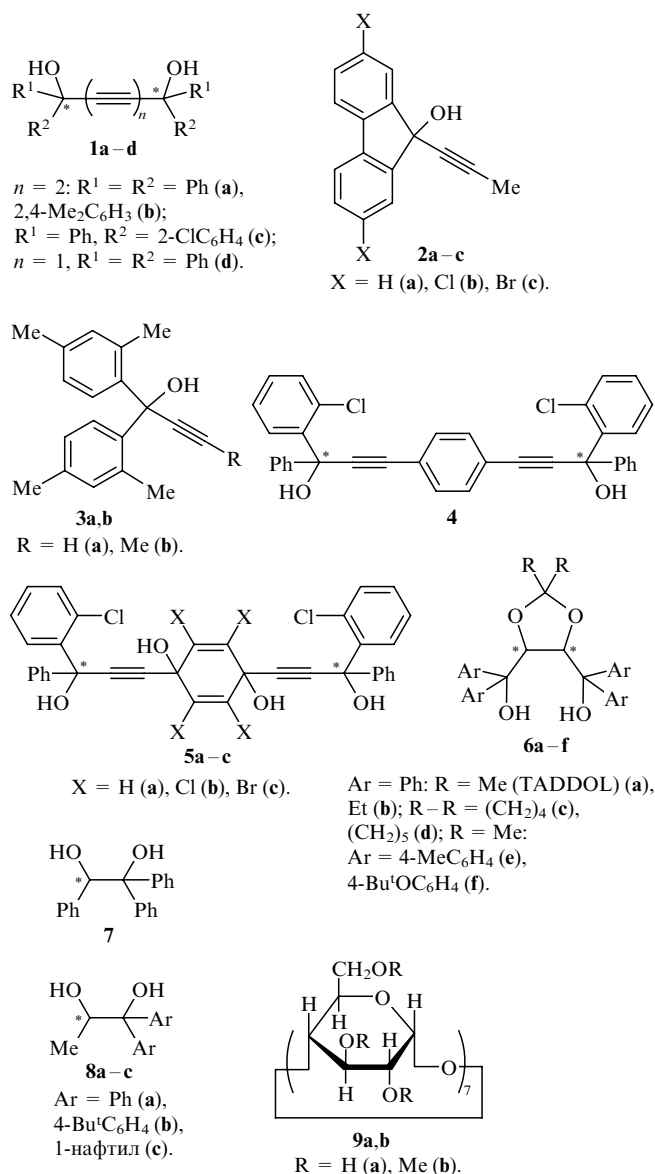
Дата поступления 27 декабря 2007 г.

субстратов методом избирательной сокристаллизации с хиральными и ахиральными агентами, который пока недостаточно широко используется для препаративных целей.

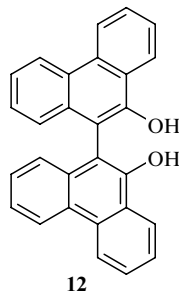
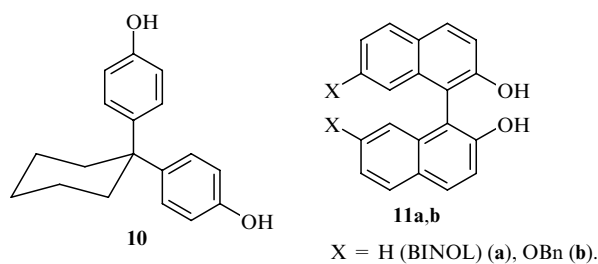
II. Типы разделяющих агентов

В качестве хиральных разделяющих агентов могут быть использованы соединения, относящиеся к различным классам. Наиболее многочисленны кислородсодержащие РА (спирты, фенолы и их производные) и азотсодержащие РА (амины, амиды). Ниже приведены структуры самых распространенных разделяющих агентов разных типов: спиртов (**1–9**), фенолов и их производных (**10–12**), аминов и амидов (**13–24**), фосфониевых солей (**25, 26**) и сульфоксида **27**.

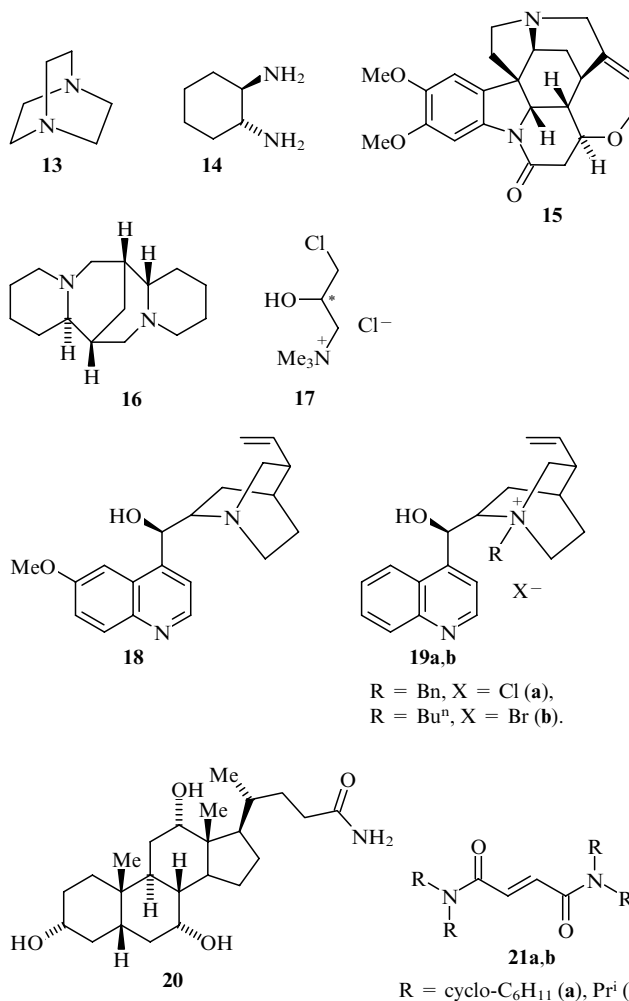
Спирты и их производные

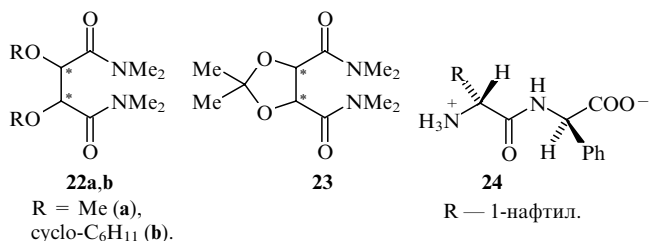


Фенолы и их производные

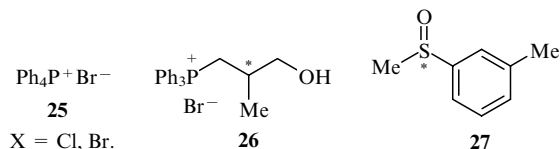


Амины и амиды





Фосфор- и серосодержащие реагенты



III. Препаративное разделение гидроксилсодержащих органических соединений

1. Разделение алканолов, циклоалканолов и жирноароматических спиртов

Систематические исследования по разделению органических соединений методом селективной сокристаллизации начали японские ученые Тода и Акаги.³ Они установили, что диол **1a**, его производные **1b** и **1c**, а также диол **1d** образуют кристаллические комплексы с рядом простых органических соединений. Ацетиленовые спирты **1a,b**, **2–5**, а также TADDOL (**6a**) дают кристаллические комплексы с EtOH,^{2,4–6} но не связывают воду. Это позволило выделить этанол из 50%-ного водного раствора в виде сольватного комплекса {**3a**·EtOH}, в результате термической диссоциации последнего получен этанол 99%-ной чистоты с выходом 96%.^{2,7}

Первичные алифатические спирты C_mH_{2m+1}OH с длинной алкильной цепью ($m = 8–18$) способны образовывать кристаллические комплексы состава 1 : 1 с бромидом алкилтриметиламмония (C_nH_{2n+1})Me₃N⁺Br[–] ($n = 10–18$).⁸ Данные ИК-спектроскопии свидетельствуют о том, что водородная связь между OH-группой и анионом Br[–] слабая, а более важную роль играют гидрофобные взаимодействия между алкильными группами спирта и тетраалкиламмониевой соли. Соли аммония с относительно длинными алкильными цепями ($n = 14–18$) не образуют комплексов со спиртами, имеющими существенно более короткие алкильные цепочки ($m = 8–10$). Например, бромид гексадецилтриметиламмония образует комплексы только со спиртами C₁₄–C₁₇. Это делает возможным разделение близких по своим свойствам гомологичных спиртов. Так, при использовании комплексообразования с бромидом додецилтриметиламмония в ацетоне додекан-1-ол был выделен из смеси (состава 1 : 1) с гептан-1-олом с выходом 22% и чистотой 97%. Кроме того, оказалось возможным разделение первичных и вторичных спиртов. Например, тетрадекан-1-ол изолирован из смеси с тетрадекан-2-олом⁸ посредством комплексообразования с бромидом додецилтриметиламмония.

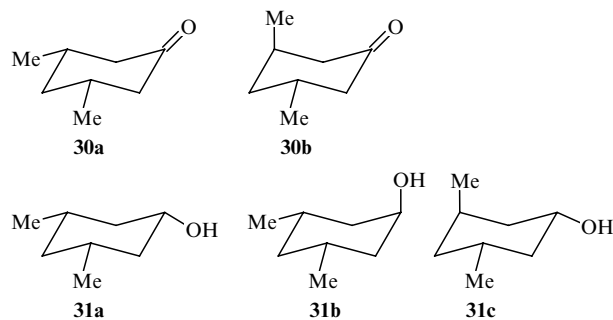
Разделяющие агенты, содержащие амидные фрагменты, оказались полезными для разделения *цис*- и *транс*-изомеров непредельных спиртов. Поскольку *цис*-изомер бут-2-ен-1,4-диола (**28a**) (т. кип. 132°C при 16 Торр) и его *транс*-изомер (**28b**) (т. кип. 132°C при 13 Торр) имеют очень близкие точки кипения, разделить их фракционной перегонкой практически

невозможно. Эту задачу удалось решить⁹ путем селективного комплексообразования с бисамидами **21**. Так, из ацетонического раствора, содержащего бисамид **21a** и смесь *цис*- и *транс*-диолов **28a** и **28b** (в соотношении 25.5 : 74.5) выделен КМК {**2(21a)·28b**}, при нагревании которого в вакууме получен чистый *транс*-изомер **28b** с выходом 72%.

Тетрафенилфосфониевые соли **25** также проявляют способность к эффективному молекулярному распознаванию, что можно использовать для разделения гидроксилсодержащих изомеров.¹⁰ С их помощью осуществлено разделение изомерных *цис*- (**29a**) и *транс*-циклогексан-1,4-диолов (**29b**) (из смеси состава 1 : 1) путем образования КМК {**25·29b**} из раствора в смеси EtOH–EtOAc. После разложения комплекса водным Et₂O выделен чистый *транс*-изомер с выходом 36%.

Задача разделения смеси циклогексанола (cyclo-C₆H₁₁OH) (т. кип. 161°C) и циклогексанона (cyclo-C₆H₁₀O) (т. кип. 155.6°C) обычной ректификацией достаточно трудна в силу близости их точек кипения. Эффективное разделение этих соединений удалось осуществить¹¹ посредством селективного комплексообразования с РА **1a**, который образует стабильный КМК только с кетоном. Сокристаллизацией из смеси Et₂O–петролейный эфир (1 : 1) РА **1a** и эквимольных количеств циклогексанола и циклогексанона получен КМК {**1a·2(cyclo-C₆H₁₀O)**}. После его перекристаллизации и нагревания в вакууме выделен циклогексанон (выход 95%), содержащий лишь незначительную примесь (0.15%) спирта.

Метод избирательной сокристаллизации позволяет также разделить^{12,13} близкие по строению метилзамещенные циклогексанола и циклогексаноны. Оказалось, что реагент **1a** селективно образует КМК с изомерами **30a** и **31a**, имеющими экваториально расположенные заместители, но не с изомерами **30b**, **31b** и **31c**, содержащими по крайней мере один заместитель (Me или OH) в аксиальном положении.



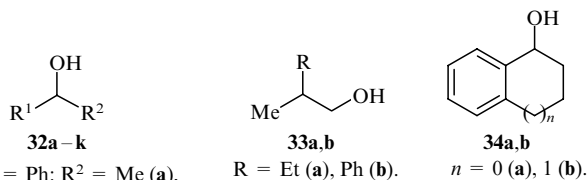
Так, введение диола **1a** в раствор (растворитель — смесь Et₂O–петролейный эфир состава 1 : 1) смеси изомеров **31a** (63%), **31b** (22%) и **31c** (15%) приводит к образованию только одного КМК — {**1a·2(31a)**}. После двух перекристаллизаций и нагревания этого комплекса в вакууме выделен изомер **31a** с выходом 65% и чистотой 99.7%. Аналогично разделена¹² смесь изомерных циклогексанола **31a** и **31b** — продуктов восстановления кетона **30a** действием NaBH₄.

Исключительно плодотворным для развития метода избирательной сокристаллизации оказалось использование² в качестве РА хиральных 1,4-диолов **6a–f** типа TADDOL — производных D-(–)- или L-(+)-винной кислоты; среди них наибольшее значение имеют соединения **6a,c,d**.

Интересно, что рацемический РА **6a** образует КМК состава 1 : 1 с алканоллами, имеющими различную длину и степень разветвления углеводородной цепи, тогда как оптически активный РА **6a** дает комплексы состава 1 : 1 только с

низкомолекулярными спиртами (MeOH и EtOH).¹⁴ Производные диола **6a** как в рацемической, так и в оптически активной форме, имеющие заместители (Me, Cl, F, CF₃) в фенильных группах, также образуют КМК с низшими спиртами, при этом стехиометрический состав комплексов, как правило, различается.¹⁴

Хиральные диолы типа TADDOL оказались весьма эффективными для разделения на энантиомеры рацемических спиртов **32–34**.



$R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{Me (a), Et (b), C}\equiv\text{CH (c), CCl}_3 \text{ (d), Bu}^t \text{ (e), Bu}^i \text{ (f);}$

$R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{Et (g);}$

$R^1 = 3\text{-PhOC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{C}\equiv\text{CH (h);}$

$R^2 = \text{Me}; R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4 \text{ (i),}$

$3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3 \text{ (j), cyclo-C}_3\text{H}_5 \text{ (k).}$

Разделение на энантиомеры вторичных спиртов **32a–c** сокристаллизацией с диолом (*R,R*)-**6a** можно осуществить в гетерогенных условиях, проводя ее в гексане (суспензионная сокристаллизация).^{15–17} Диол **6a** нерастворим в гексане, но разделяемые соединения, в данном случае вторичные спирты, растворяются в нем. Такой суспензионный метод часто более эффективен, чем сокристаллизация в растворе, поскольку разделение происходит с более высоким выходом. В некоторых случаях для разделения рацемических спиртов применяли водную суспензию хирального РА. Результаты разделения спиртов **32–34** сокристаллизацией с хиральными диолами **5b,c** и **6a,c** приведены в табл. 1.

Амид холановой кислоты (**20**) стереоселективно образует КМК с рядом вторичных спиртов **32**.^{20,21} Наилучшие результаты получены при разделении рацемических спиртов **32a** и **32f** (*ee* выделенных энантиомеров превышал 85%).²¹

Стереоселективная сокристаллизация скалемического (энантиомерно обогащенного) спирта (*R*)-(+)-**32d** (*ee* 36%) с ахиральным 1,4-дизабикло[2.2.2]октаном (**13**) дала гомахиральный спирт (*R*)-(+)-**32d** с выходом 32%.²²

При разделении рацемического *транс*-2-метоксициклогексанола (**35**) с РА (*R,R*)-**6e** стереоселективно образуется КМК со стереоизомером (*R,R*)-**35**, который выделен с *ee* 94%.²³ Восстановление (в отсутствие растворителя) алкиларилкетонов, входящих в КМК с хиральными агентами **1c** и **6a** (восстановитель — комплекс ВН₃ с этилендиамином), дало соответствующие оптически активные спирты с выходами до 96% и *ee* до 60%.²⁴

Осуществлено²⁵ энантиоселективное восстановление ацетофенона моногидридным комплексом **36**, совмещенное с энантиомерным обогащением образующегося спирта посредством сокристаллизации последнего с хиральным лигандом **6a** — продуктом гидролиза комплекса в реакционной смеси. В дальнейшем этот процесс усовершенствовали¹⁸ и использовали алюмогидридный комплекс **37**, который оказался значительно более стабильным по сравнению с моногидридным комплексом **36**. Такой tandemный процесс открывает возможность увеличения энантиоселективности восстановления и тех карбонильных соединений, которые реагируют с TADDOL-содержащими алюмогидридными

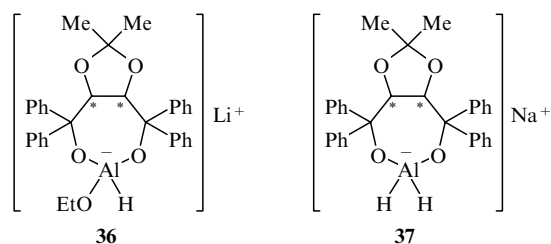
Таблица 1. Разделение на энантиомеры рацемических спиртов **32–34** сокристаллизацией с хиральными диолами **5b,c** и **6a,c**.

Раце- мический субстрат	Разде- ляющий агент	Усло- вия разде- ления	Выход выде- ленного энантио- мера, %	Выделенный энантиомер, <i>ee</i> , %	Ссыл- ки
32a	(<i>S,S</i>)- 5b	<i>a</i>	48	(<i>S</i>)-(–)- 32a , 95	19
	(<i>S,S</i>)- 5c	<i>a</i>	39	(<i>S</i>)-(–)- 32a , 90	19
	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>b</i>	85	(<i>S</i>)-(–)- 32a , 95	15
	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>c</i>	85	(<i>S</i>)-(–)- 32a , 98	15
	(<i>S,S</i>)- 6a	<i>d</i>	90 ^a	(<i>R</i>)-(+)- 32a , 98	17
	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>e</i>	72	(<i>S</i>)-(–)- 32a , 75 (98) ^b	18
32b	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>b</i>	75	(<i>S</i>)-(–)- 32b , 100	15
	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>c</i>	75	(<i>S</i>)-(–)- 32b , 98	15
	(<i>S,S</i>)- 6a	<i>d</i>	78 ^a	(<i>R</i>)-(+)- 32b , 88	17
	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>e</i>	39	(<i>S</i>)-(–)- 32b , 91	18
32c	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>b</i>	89	(<i>R</i>)-(+)- 32c , 92	15
	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>c</i>	76	(<i>R</i>)-(+)- 32c , 100	15
	(<i>R,R</i>)- 6a	<i>e</i>	69	(<i>R</i>)-(+)- 32c , 97	18
32g	(<i>R,R</i>)- 6c	<i>e</i>	79	(<i>S</i>)-(–)- 32g , 63	18
32h	(<i>R,R</i>)- 6c	<i>e</i>	65	(<i>S</i>)-(–)- 32h , 92 (100) ^b	18
33a	(<i>S,S</i>)- 5b	<i>a</i>	42	(<i>S</i>)-(–)- 33a , 32	19
34a	(<i>R,R</i>)- 6c	<i>e</i>	79	(<i>S</i>)-(+)- 34a , 78	18
34b	(<i>R,R</i>)- 6c	<i>e</i>	45	(<i>S</i>)-(+)- 34b , 78	18

Примечание. *a* — однократная сокристаллизация в толуоле; *b* — однократная сокристаллизация в суспензии РА в гексане; *c* — однократная сокристаллизация в суспензии РА в воде; *d* — двухкратная сокристаллизация в суспензии РА в гексане; *e* — однократная сокристаллизация в смеси толуол–гексан (1 : 1).

^a Выход КМК; ^b цифры в скобках относятся к двухкратной сокристаллизации.

комплексами с более низкой энантиоселективностью, чем алкиларилкетоны.²⁶

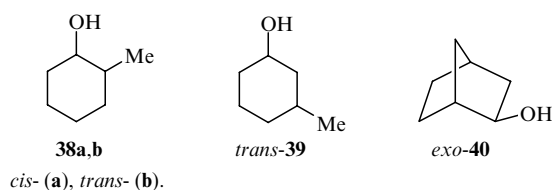


1,2-Диолы, полученные из миндальной и молочной кислот,^{27–29} применялись в качестве хиральных РА значительно реже, чем 1,4-диолы **6**, синтезируемые из винной кислоты. Гомахиральный диол (*R*)-**7**, полученный из эфира миндальной кислоты, способен к образованию КМК с ациклическими спиртами (в скобках указан состав КМК): MeOH (1 : 1), PrⁿOH (2 : 1), BuⁿOH (1 : 1) и Bu^tOH (2 : 1), тогда как рацемический диол **7** таких комплексов не дает. В то же время циклогексанол и 2-метилциклогексанол не образуют КМК ни с гомахиральным, ни с рацемическим диолом **7**. Вместе с тем 1,2-диолы (*S*)-**8a** и ($\pm$)-**8a**, полученные из эфира молочной кислоты, дают с этими циклическими спиртами КМК состава 1 : 1.²⁷ Эти данные говорят о возможности разделения смесей ациклических и циклических спиртов, используя подходящий РА (**7** или **8**). Гомахиральные 1,2-

Таблица 2. Разделение на энантиомеры рацемических спиртов посредством стереоселективной сокристаллизации с 1,2-диолами **8a–c**.^{28,29}

Рацеми- ческий субстрат	Разде- ляющий агент	Соотношение РА : субстрат в КМК	Выход выде- ленного энантио- мера, %	Выделенный энантиомер, <i>ee</i> , %
33b	(<i>S</i>)- 8c	2 : 1	68	(<i>R</i>)- 33b , > 99
38a	(<i>S</i>)- 8a	1 : 1	50	(<i>S</i>)- 38a , 53
38b	(<i>S</i>)- 8a	1 : 1	64	(<i>S</i>)- 38b , 35
	(<i>S</i>)- 8b	1 : 2	85	(<i>R</i>)- 38b , 18
39	(<i>S</i>)- 8a	1 : 1	57	(<i>S</i>)- 39 , 56
40	(<i>S</i>)- 8a	1 : 1	81	(<i>S</i>)- 40 , 68

диола **8** показали высокую эффективность в разделении на энантиомеры 2-фенилпропан-1-ола (**33b**)²⁹ и умеренную эффективность в разделении рацемических циклоалканолов **38–40**^{28,29} (табл. 2).



Произведено разделение на энантиомеры 1-циклопропилэтанола (**32k**), ряд сложных эфиров которого проявляет фармакологическую и другую биологическую активность. Двукратной сокристаллизацией спирта **32k** с хиральными диолами **6a,b** через образование КМК {(*S,S*)-**6a** · (*R*)-(-)-**32k**} и {(*R,R*)-**6b** · (*S*)-(+)-**32k**} из раствора в смеси Et₂O–гексан получены гомотипические спирты **32k** с *ee* ≥ 98 и 97% соответственно и выходами 43–45% от теоретического в пересчете на исходный рацемат.³⁰ Выделенные КМК устойчивы при нагревании в вакууме до 50°C, но после нагревания в течение 1 ч при 70°C полностью теряют спирт, при этом выходы последнего, как и остающегося твердого диола (РА), практически количественные с полным сохранением их энантиомерной чистоты.

Осуществлено разделение на энантиомеры рацемического 1-(*n*-бромфенил)этанола (**32i**) посредством инклюзионной кристаллизации с 2,3,6-три-*O*-метилпроизводным β-циклодекстрина (**9b**), изучены кристаллические структуры полученных комплексов включения и механизм хирального распознавания.³¹ Комплекс включения состава 1 : 1 кристаллизуется из водного раствора, содержащего эквимолярные количества компонентов. По данным РСА, в этих комплексах межмолекулярное взаимодействие осуществляется между ОН-группой субстрата и атомом О одной из групп MeO в РА **9b**.

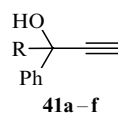
Исследовано³² восстановление кетонов RC(O)Me, включенных в комплекс с β-циклодекстрином (**9a**) (восстановитель — NaBH₄ или комплекс BH₃ с этилендиамином), в отсутствие растворителя под действием ультразвука. В результате получены спирты RCH(OH)Me с выходами от 30% (R — 1-нафтил) до 100% (R = Ph) и *ee* до 26%. Восстановление действием NaBH₄ тех же кетонов в водном растворе, содержащем РА **9a**, давало рацемические спирты.

(*R*)-3,5-Бис(трифторметил)фенилэтанол (**32j**) получен³³ из соответствующего прохирального кетона реакцией ката-

литического асимметрического восстановления с переносом атома водорода в присутствии каталитической системы [(*p*-Сум)Ru^{II}Cl₂]₂–(1*S*,2*R*)-*цис*-аминоиндан-2-ол (*p*-Сум — *n*-цимол). Оптически активный спирт **32j** (*ee* 90–92%) выделяли из реакционной смеси посредством образования КМК {2 (**13**) · **32j**}, что позволило добиться дальнейшего энантиомерного обогащения спирта **32j** (*ee* > 99%).

2. Разделение ацетиленовых спиртов

Процесс разделения на энантиомеры ацетиленовых спиртов через соответствующие диастереомерные соли моноэфиров фталевой кислоты³⁴ с хиральными основаниями довольно трудоемок и часто не дает хороших результатов. Вместе с тем некоторые такие спирты способны энантиоселективно образовывать КМК состава 1 : 1 с бруцином (**15**), что позволило разделить эти спирты на оптические изомеры. В процессе однократной сокристаллизации рацемических ацетиленовых спиртов **41a–f**, в которых гидроксильная группа связана с третичным атомом углерода, с бруцином (**15**) в ацетоне и последующего разложения полученных КМК разбавленной HCl выделены оба оптических изомера спиртов с выходами 38–65% и *ee* 15–93%. Повторная сокристаллизация в большинстве случаев приводит к гомотипическим спиртам.^{35,36}



R = Bu^t (**a**), *tert*-C₅H₁₁ (**b**), 2-MeC₆H₄ (**c**), 2-FC₆H₄ (**d**), 2-ClC₆H₄ (**e**), 2-BrC₆H₄ (**f**).

Частичное разделение на энантиомеры рацемических ацетиленовых спиртов **41a,d–f** осуществлено сокристаллизацией с (–)-спартеином (**16**) в ацетоне (табл. 3).³⁶ На рис. 1 представлены данные РСА для КМК {(–)-**16** · **41f**}.

Разделение ацетиленовых спиртов **41** сокристаллизацией с (–)-спартеином оказалось более эффективным, чем комплексобразование с бруцином, что существенно, поскольку (–)-спартеин — менее токсичный РА. В свою очередь, рацемический спартеин, получаемый методом Леонарда,³⁷ может быть разделен на энантиомеры оптически активными ацетиленовыми спиртами в результате сокристаллизации в

Таблица 3. Разделение на энантиомеры ацетиленовых спиртов **41** сокристаллизацией с (–)-спартеином.

Рацемический субстрат	Выход выделенного энантиомера, ^a %	Выделенный энантиомер, <i>ee</i> , % (см. ^b)
41a	49	(<i>S</i>)-(–)- 41a , 59 (100)
	51	(<i>R</i>)-(+)- 41a , 57
41d	36	(–)- 41d , 34 (85)
	61	(+)- 41d , 23
41e	51	(–)- 41e , 55 (100)
	44	(+)- 41e , 60
41f	61	(–)- 41f , 50 (100)
	37	(+)- 41f , 81

Примечание. КМК имеют состав 1 : 1. ^a После однократной сокристаллизации; ^b в скобках приведены результаты после трехкратной сокристаллизации.

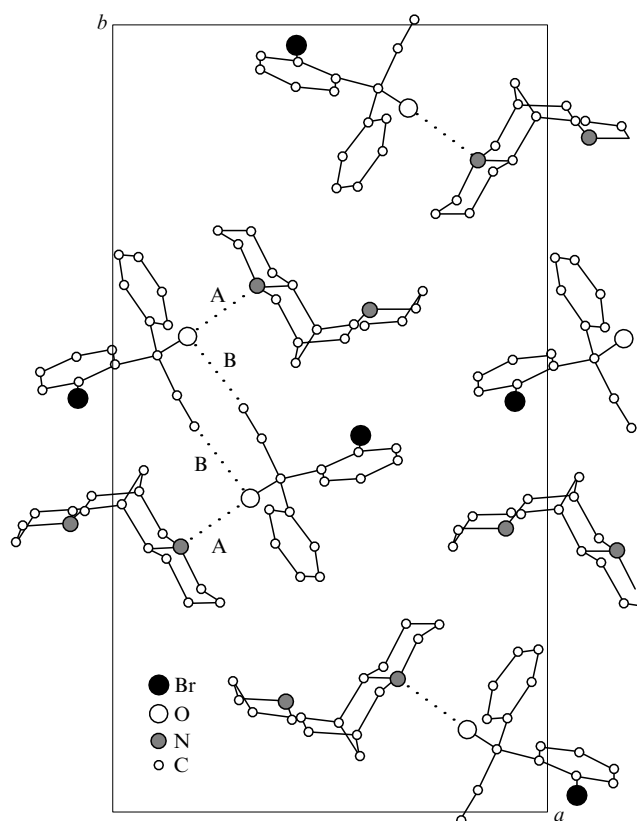
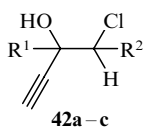


Рис. 1. Проекция кристаллической структуры комплекса включения $\{(-)-16 \cdot 41f\}$ на плоскость xy (по данным PCA, здесь и на рис. 2 атомы H для простоты опущены).³⁶ Показаны две водородные связи: $OH \cdots N$ (A) и $C \equiv CH \cdots OH$ (B).

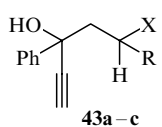
ацетоне эквимольных количеств гомохирального спирта $(-)-41f$ и рацемического спартеина.³⁶

Сокристаллизацией в метаноле ахирального бициклического диамина **13** и скалемического спирта $(+)-41e$ (*ee* 72.5%) получен КМК $\{13 \cdot 2((+)-41e)\}$, из которого выделен²² гомохиральный спирт $(+)-41e$ с выходом 36%. Подобным образом сокристаллизация скалемических спиртов $(+)-41f$ (*ee* 78%) и $(S)-(+)-31d$ (*ee* 36%) с ахиральным диамином **13** позволила в ходе такого «спонтанного» расщепления повысить их энантиомерную чистоту и получить энантиомерно чистые спирты с выходами 37% и 32% соответственно.

Бруцин (**15**) способен к распознаванию не только одного, но и двух центров хиральности в молекулах α -хлор-, β -хлор-, β -бром- и β -метоксиацетиленовых спиртов **42** и **43**, полученных по реакции этилмагнийбромид с соответствующими α - или β -замещенными кетонами. Энантиоселективное связывание бруцином в КМК состава 1 : 1 одного из диастереомеров спирта **42** или **43** при сокристаллизации в ацетоне лежит в основе³⁸ разделения рацемических α - или β -замещенных ацетиленовых спиртов с выходами 28–50% и *ee* 100%.



$R^1 = Ph$; $R^2 = Me$ (a), Ph (b);
 $R^1 = 2$ -тиенил, $R^2 = Me$ (c).

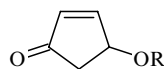


$R = Ph$, $X = Cl$ (a);
 $R = Me$; $X = Br$ (b), OMe (c).

3. Разделение функциональнозамещенных алканолов и циклоалканолов

а. Гидроксикетоны и их производные, производные гидроксикарбоновых кислот

Соединение $(S,S)-1c$ оказалось эффективным в разделении на энантиомеры рацемического непередельного кетоспирта **44a** в форме его бутирата **44d**.³⁹ Из смеси Et_2O –петroleumный эфир (1 : 1) избирательно кристаллизуется КМК $\{(S,S)-1c \cdot (S)-(-)-44d\}$. После перекристаллизации комплекса и его термической диссоциации выделено энантиомерно чистое соединение $(S)-(-)-44d$ с выходом 56%. Из маточного раствора после добавления диола $(R,R)-1c$ и разложения образующегося КМК получен энантиомерно чистый кетэфир $(R)-(+)-44d$ с выходом 60%.



44a–e

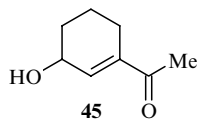
$R = H$ (a), $MeC(O)$ (b), $EtC(O)$ (c), $Pr^iC(O)$ (d),
2-тетрагидропиранил (e).

Разделение кетоспирта **44a** и его производных **44b–e** осуществлено сокристаллизацией с бифенантредиолом $(S)-12$.³⁹ Кетозиферы **44b–e** разделены на энантиомеры при двухкратном избытке субстрата по отношению к РА $(S)-12$ в метаноле. Перекристаллизация полученных КМК (состава 1 : 1) и их последующее нагревание в вакууме привели к соответствующим оптически активным кетозиферам **44b–e** с высокими выходами и энантиоселективностью до 100%. Необходимо отметить, что КМК непередельного кетоспирта **44a** с РА $(S)-12$ оказался неустойчивым. Получение же оптически чистого соединения **44a** гидролизом *O*-ацильных производных **44b–d** существенно осложнялось рацемизацией. Избежать рацемизации удалось⁴⁰ посредством гидролиза в мягких условиях оптически активного тетрагидропиранилового эфира **44e**, выделенного из КМК с РА $(S)-12$. Таким путем получен гомохиральный 4-гидроксициклопент-2-ен-1-он (**44a**). Опубликованы⁴¹ данные PCA для КМК $\{(S)-12 \cdot (S)-(-)-44c\}$.

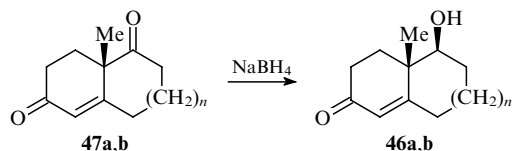
Интересные результаты получены при использовании в качестве РА диола $(S,S)-4$, который образует КМК с одним из энантиомеров рацемического субстрата в отсутствие $MeOH$, но связывает другой энантиомер и $MeOH$ в трехкомпонентный комплекс.⁴² Например, сокристаллизация РА $(S,S)-4$ с рацемическим кетоспиртом **44a** в толуоле дает КМК $\{(S,S)-4 \cdot 2((R)-(+)-44a)\}$, из которого получен энантиомер $(R)-(+)-44a$ с выходом 72% и *ee* 38%. Когда сокристаллизацию проводили в $MeOH$, то получали КМК $\{(S,S)-4 \cdot (S)-(-)-44a \cdot MeOH\}$, из которого выделен энантиомер $(S)-(-)-44a$ с выходом 44% и *ee* 42%. Сокристаллизация диола $(S,S)-4$ с рацематом $(\pm)-44a$ в $EtOH$ дала трехкомпонентный КМК $\{(S,S)-4 \cdot (S)-(-)-44a \cdot EtOH\}$, из которого выделен кетоспирт $(S)-(-)-44a$ с выходом 78% и *ee* 80%.

При сокристаллизации РА $(S,S)-4$ с рацемическим 3-ацетилциклогекс-2-ен-1-олом (**45**) в $MeOH$ получен КМК $\{(S,S)-4 \cdot (S)-(-)-45 \cdot MeOH\}$,⁴² из которого выделен энантиомер $(S)-(-)-45$ с выходом 55% и *ee* 58%. Однако при комплексообразовании в толуоле образовался КМК $\{(S,S)-4 \cdot (\pm)-45\}$, т.е. энантиомерного обогащения не наблюдалось. В отличие от диола $(S,S)-4$ диол $(S,S)-1a$ образовывал

КМК в различных растворителях⁴² с преобладанием энантиомера (*R*)-(+)-**45**.



Гидроксикетоны **46a,b** представляют значительный интерес в качестве хиральных «строительных блоков», но зачастую получение их даже в рацемической форме представляет немалую трудность. Восстановление действием NaBH_4 (в отсутствие растворителя) дикетона (*R,R*)-**47a**, включенного в КМК с диолом (*R,R*)-**6a**, приводит только к стереоизомеру **46a** с выходом 55%, тогда как при проведении той же реакции в водной суспензии РА (*R,R*)-**6a** образуется смесь стереоизомеров.⁴³ Подобным образом реакция КМК {(*R,R*)-**6a** · (*R*)-**47b**} с NaBH_4 (в отсутствие растворителя) дает один стереоизомер **46b** с выходом 54%.



$n = 0$ (a), 1 (b).

Дипептид (*R,R*)-**24** образует КМК с некоторыми эфирами α -гидроксикарбоновых кислот **48a–g** и пантолактоном (**49**). Сокристаллизацию осуществляли в MeOH. Структура КМК определена методом PCA. После разложения комплексов выделены (*S*)-формы соединений **48a–g** и **49** с энантиомерной чистотой 82–99%.^{44, 45}



$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{Me}$ (a), Et (b);
 $R^2 = \text{Me}; R^1 = \text{Et}$ (c), Pr^n (d),
 Bu^n (e), Bu^i (f), Bu^t (g).

Описано разделение пантолактона на оптические антиподы посредством образования КМК состава 1:1 с РА (*R,R*)-**6d**.⁴⁶ На рис. 2 представлены данные PCA для комплекса {(*R,R*)-**6d** · (*R*)-**49**}. После двукратной сокристаллизации из смеси бензол–гексан (1:1) и последующей диссоциации комплекса при нагревании в вакууме получен лактон (*R*)-**49** с выходом 30% и *ee* 99%. Сокристаллизация в водной суспензии диола (*R,R*)-**6d** облегчается в присутствии бромид гексадецилтриметиламмония в качестве катализатора межфазного переноса.⁴⁷

Хиральные диолы **6b,f, 7** и **8a** также проявляют способность к сокристаллизации с пантолактоном, однако эффективность разделения рацемата ($\pm$)-**49** указанными РА сильно различается (*ee* от 4 до 74% после первой сокристаллизации).⁴⁸ Наилучшие результаты достигнуты при разделении ($\pm$)-**49** с хиральным РА **7**. В результате трехкратной сокристаллизации из смеси бензол–гексан (1:2) выделен КМК {(*S*)-**7** · (*R*)-**49**}, который растворяли в Et_2O , а затем оптически активный лактон **49** экстрагировали водой,⁴⁹ энантиомер (*R*)-(-)-**49** (*ee* 98%) получен с выходом 67%. Необходимо отметить, что это первый пример использования

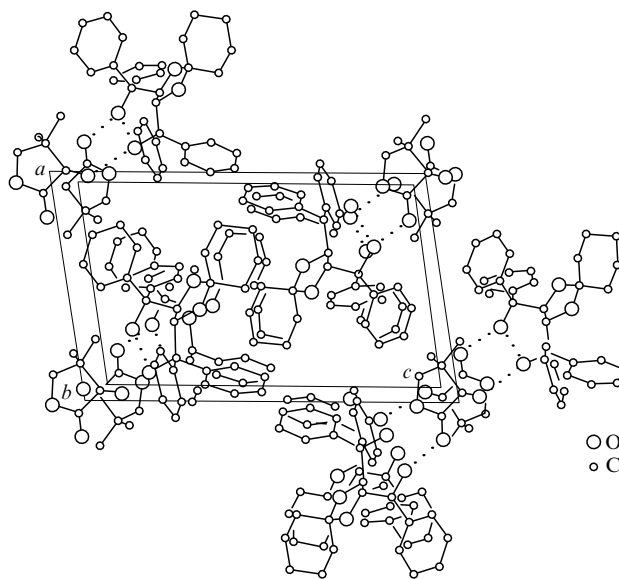
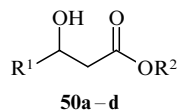


Рис. 2. Кристаллическая структура инклюзионного комплекса {(*R,R*)-**6d** · (*R*)-**49**}.⁴⁶ Пунктирными линиями показаны водородные связи.

хирального 1,2-диола **7** для разделения рацемического соединения на энантиомеры.

Эфиры β -гидроксикарбоновых кислот **50** в оптически активной форме являются полупродуктами в синтезе ряда биологически активных соединений.^{50–52} Сокристаллизацией диола (*R,R*)-**6c** с эфирами **50a,b** получены⁵³ (*S*)-энантиомеры последних с *ee* 80–100% (табл. 4).



$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{Me}$ (a), Et (b); $R^2 = \text{Me}; R^1 = \text{CH}_2\text{Cl}$ (c), CO_2Me (d).

Примечательно, что термическая диссоциация КМК {2((*R,R*)-**6c**) · (*S*)-(+)-**50a**}, в котором ассоциация между субстратом и РА осуществляется посредством водородных связей, происходит с высвобождением разделяемого соединения

Таблица 4. Разделение на энантиомеры рацемических эфиров β -гидроксикарбоновых кислот.^{39, 53}

Рацемический субстрат	Разделяющий агент ^a	Условия разделения	Выход выделенного энантиомера, %	Выделенный энантиомер, <i>ee</i> , %
50a	(<i>R,R</i>)- 6c	<i>a</i>	44	(<i>S</i>)-(+)- 50a , 100
	(<i>R,R</i>)- 6c	<i>b</i>	80	(<i>S</i>)-(+)- 50a , 80
50b	(<i>R,R</i>)- 6c	<i>a</i>	28	(<i>S</i>)-(+)- 50b , 100
	(<i>R,R</i>)- 6c	<i>b</i>	93	(<i>S</i>)-(+)- 50b , 78
	(<i>S</i>)- 12	<i>b</i>	86	(<i>S</i>)-(+)- 50b , 93
50c	(<i>S</i>)- 12	<i>b</i>	57	(<i>S</i>)-(-)- 50c , 95
50d	(<i>S</i>)- 12	<i>b</i>	81	(<i>R</i>)-(+)- 50d , 60

Примечание. *a* — сокристаллизация субстрата и РА (в смеси Et_2O –петролейный эфир, 1:1), *b* — сокристаллизация в суспензии (в гексане).

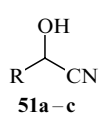
^a Образуются КМК {2(*R,R*)-**6c** · **50**} и {(*S*)-**12** · **50**} соответственно.

при температуре существенно более высокой, чем точка кипения эфира **50a**.⁵³ Необходимо отметить, что, в отличие от метода избирательной сокристаллизации, ферментативное расщепление рацемических энантиомеров **50b** (см. ⁵⁴) и **50c** (см. ⁵⁵) не привело к получению чистых энантиомеров.

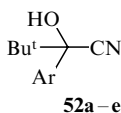
Бифенантредиол (*S*)-**12** оказался эффективным РА для разделения β-гидроксиэфиров **50b–d** (см. табл. 4).³⁹ В результате повторной сокристаллизации образующихся КМК получены энантиомерно чистые гидроксиэфиры.

6. Циангидрины

Циангидрины **51** разделены на энантиомеры сокристаллизацией с РА (*R,R*)-**6a,c** (в смеси толуол–гексан, 1 : 1) (табл. 5).¹⁹



R = Me (**a**), Ph (**b**),
3-PhOC₆H₄ (**c**).

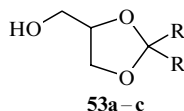


Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-MeC₆H₄ (**c**),
4-HOC₆H₄ (**d**), 3-HOC₆H₄ (**e**).

Аналогично при разделении на оптические изомеры рацемических циангидринов **52a–e** сокристаллизацией с бруцином (**15**) достигнуты⁵⁶ хорошие выходы и высокая энантиоселективность. Например, из раствора в метаноле, содержащего эквимольные количества бруцина и рацемического циангидрина **52a**, выделен КМК {**15**·(+)-**52a**}, после разложения которого разбавленной HCl получен энантиомер (+)-**52a** с выходом 67% и *ee* 97%.

в. Спирты, содержащие гетероциклические фрагменты

Производные глицерина **53a–c**, являющиеся многоцелевыми синтонами, разделены на энантиомеры с использованием хиральных РА типа TADDOL.^{19, 57}

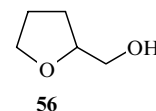
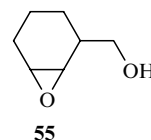
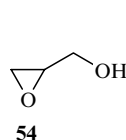


R = Me (**a**); R–R = (CH₂)₄ (**b**), (CH₂)₅ (**c**).

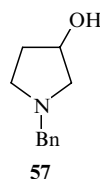
Разделение соединения (±)-**53a** через образование КМК {(*S,S*)-**6d**·(*R*)-(–)-**53a**} осуществлено с высокой эффективностью при использовании двустадийной процедуры:⁵⁷ первая стадия — сокристаллизация в суспензии диола **6d** в гексане с рацемическим субстратом при 4–5-кратном избытке рацемата по отношению к РА; вторая стадия —

кристаллизация комплекса из смеси Et₂O–гексан (1 : 5) с тем же РА. После термической диссоциации КМК в вакууме получено оптически активное соединение (*R*)-(–)-**53a** с выходом 60% и *ee* 97%. Указанный КМК остается устойчивым при нагревании в вакууме при 50°C в течение 1 ч, тогда как нагревание до 80°C приводит за тот же период времени к полной термической диссоциации комплекса. Кристаллический остаток представляет собой чистый диол (*S,S*)-**6d**, который можно без дополнительной очистки повторно использовать для разделения субстрата (±)-**53a**.

Разделяющий агент (*S,S*)-**6d** способен образовывать КМК с глицидолом (**54**). Однократная сокристаллизация (Et₂O–петролейный эфир, 2 : 3) в открытой системе (медленное испарение растворителя при комнатной температуре) привела к обогащению субстрата **54** (*S*)-энантиомером (до *ee* 34%).⁴⁸ Хиральный РА **6a** образовывал со спиртами **55** и **56** КМК состава 1 : 1 из смеси бензол–гексан (4 : 1), но эффективность разделения на оптические изомеры также оказалась невысокой (*ee* 49 и 21% соответственно).⁵⁸



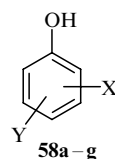
Диол (*R,R*)-**6d** селективно связывает в КМК (*S*)-энантиомер *N*-бензил-3-гидроксипириролидина (**57**).



В результате двухкратной сокристаллизации получен⁵⁹ энантиомерно чистый аминоспирт (*S*)-**57** с выходом 44%. Данные рентгеноструктурного исследования КМК {(*R,R*)-**6d**·(*S*)-(–)-**57**} показывают, что в комплексообразовании принимают участие не только водородные связи, но и ван-дер-ваальсовы взаимодействия между гидрофобными фрагментами РА и субстрата.⁵⁹ В спектре ЯМР ¹³C аминоспирта **57** в присутствии РА (*R,R*)-**6d** наблюдается расщепление сигналов некоторых атомов углерода. Это свидетельствует о распознавании указанным РА энантиомеров субстрата **57** даже в растворе, что может быть использовано для определения энантиомерного состава этого гидроксипириролидина.

4. Фенолы и бифенилдиолы

Выделение индивидуальных крезолов **58a–c** из продуктов перегонки угля является практически важной, но трудной задачей. В особенности это касается разделения *m*-крезола (**58b**) (т. кип. 202.0°C) и *n*-крезола (**58c**) (т. кип. 201.8°C).



X = H; Y = 2-Me (**a**), 3-Me (**b**), 4-Me (**c**), 3-Et (**d**), 4-Et (**e**);

X = 2-Me; Y = 4-Me (**f**), 5-Me (**g**).

Таблица 5. Разделение на энантиомеры рацемических циангидринов.¹⁹

Рацемический субстрат	Разделяющий агент	Выход выделенного энантиомера, ^a %	Выделенный энантиомер, <i>ee</i> , %
51a	(<i>R,R</i>)- 6a	52	(+)- 51a , 100
51b	(<i>R,R</i>)- 6a	47	(<i>R</i>)-(–)- 51b , 100
51c	(<i>R,R</i>)- 6c	70	(–)- 51c , 72

Примечание. В случае субстратов **51a,b** двухкратная сокристаллизация, для **51c** — однократная.

^a В расчете на его содержание в рацемате.

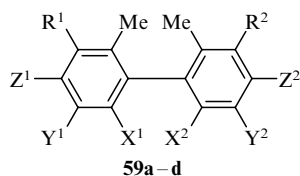
Выделить один из компонентов смеси крезолов удалось⁶⁰ посредством сокристаллизации с бисфенолом **10**. Углеводородный каркас РА **10** обеспечивает «объемность» его кристаллической решетки, в то время как две жестко закрепленные в пространстве фенольные гидроксильные группы избирательно удерживают в ней один из разделяемых изомеров субстрата. Избирательность комплексообразования фенольных соединений с РА **10** увеличивается в ряду *o*-крезол < фенол < *n*-крезол < *m*-крезол.

Из раствора *m*- и *n*-крезолов (1 : 1) в этилацетате выделен КМК {**10**·**58b**}. После перекристаллизации полученного комплекса из того же растворителя и его нагревания в вакууме получен *m*-крезол (**58b**) 99.8%-ной чистоты с выходом 32%. По данным РСА, комплекс РА **10** с *m*-крезолом характеризуется меньшими стерическими затруднениями (по сравнению с *n*-крезолом), что объясняет его преимущественное образование. Аналогичным образом посредством сокристаллизации с бисфенолом **10** проведено разделение *m*- и *n*-этилфенолов (**58d,e**), имеющих температуры кипения 214 и 219°C, а также 2,4- и 2,5-диметилфенолов **58f,g** (т. кип. 211 и 212°C соответственно).⁶¹

Разделение *m*- и *n*-крезолов осуществлено⁹ также с использованием в качестве РА бисамидов **21**. Так, бисамид **21a** образует КМК преимущественно с *m*-крезолом, тогда как бисамид **21b** — с *n*-изомером. Например, из ацетонового раствора бисамида **21a** и смеси *m*- и *n*-крезолов (2 : 3) кристаллизуется КМК {**21a**·2 (**58b**)}, из которого при нагревании в вакууме выделен *m*-крезол с выходом 75%. После добавления бисамида **21b** к маточному раствору через несколько часов кристаллизовался КМК {**21b**·2 (**58c**)}, из которого выделен *n*-крезол с выходом 73%. Оба выделенных изомера имели чистоту 99%.

Для разделения изомерных фенолов можно использовать фосфониевые соли. Так, из раствора соли $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{Br}^-$ (**25**) и смеси 2- и 4-бромфенолов (1 : 1) (растворитель — смесь этанол–этилацетат, 1 : 10) кристаллизуется КМК {2 (**25**)·(2-BrC₆H₄OH)}. Обработка комплекса смесью диэтиловый эфир–вода дает водный раствор РА **25**, а из эфирного раствора выделен 2-бромфенол с чистотой > 99%.¹⁰

Рацемический бифенилдиол **59a** разделен на энантиомеры сокристаллизацией с диолом (*R,R*)-**6c** в смеси Bu₂O–гексан.⁶² Из полученного КМК {(*R,R*)-**6c**·(+)-**59a**} после его перекристаллизации и обработки 10%-ным раствором NaOH с последующей нейтрализацией разбавленной HCl выделен бифенилдиол **59a** с выходом 30% и *ee* > 99%.



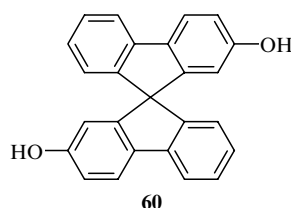
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{X}^1 = \text{Y}^1 = \text{H}, \text{X}^2 = \text{Y}^2 = \text{Me}, \text{Z}^1 = \text{Z}^2 = \text{OH}$ (a);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Y}^1 = \text{Y}^2 = \text{H}, \text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{OH}, \text{Z}^1 = \text{Z}^2 = \text{Me}$ (b);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Cl}, \text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{OH}, \text{Y}^1 = \text{Y}^2 = \text{H}, \text{Z}^1 = \text{Z}^2 = \text{Me}$ (c);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{X}^1 = \text{X}^2 = \text{OH}, \text{Y}^1 = \text{Y}^2 = \text{Z}^1 = \text{Z}^2 = \text{Me}$ (d).

Рацемический бифенилдиол **59b** разделен⁶² на энантиомеры сокристаллизацией с производным цинхонида (–)-**19a** в этаноле с выходом энантиомера (+)-**59b** 53% и *ee* > 99.9%.

Из раствора рацемического бифенилдиола **59c** и двукратного молярного избытка оптически активного *транс*-1,2-диаминоциклогексана (**14**) в толуоле получен КМК

{2 (**14**)·(+)-**59c**}, из которого после перекристаллизации и обработки смесью этилацетат–разбавленная HCl (1 : 1) выделен⁶³ энантиомер (+)-**59c** с выходом 62% и *ee* 100%. Из маточного раствора выделен энантиомерно чистый бифенилдиол (–)-**59c** с выходом 52%. Аналогично из КМК {**14**·(+)-**59d**} после перекристаллизации получен энантиомерно чистый бифенилдиол (+)-**59d** с выходом 50%. Энантиомеры бифенилдиолов **59c,d** используются в качестве эффективных лигандов в асимметрическом катализе.^{64,65}

Осуществлено разделение рацемического 9,9'-спиро-бифлуорен-2,2'-диола (**60**) посредством образования КМК {(*R,R*)-**22b**·(*R*)-**60**}, из которого (после перекристаллизации из MeOH) выделен энантиомер (*R*)-**60** с выходом 90% и *ee* 100%.⁶⁶



5. Бинафтилдиолы и бифенантредиол

Энантиомерно чистый реагент **11a** (BINOL)⁶⁷ широко применяется, например, для индуцирования хиральности в каталитическом асимметрическом синтезе⁶⁸ и как хиральный сольватирующий шифт-реагент в спектроскопии ЯМР.^{69–71} В связи с этим разными исследователями предложены оригинальные методы разделения рацемического соединения **11a** и его аналогов на энантиомеры. Традиционный метод разделения BINOL включает его превращение в циклический эфир фосфорной кислоты, который после разделения подвергают гидролизу.⁷² Однако более простым методом является разделение рацемического BINOL через образование КМК с различными хиральными РА. Так, сокристаллизация рацемического соединения **11a** с хиральной аммонийной солью **17** в EtOH дала⁷³ КМК {(*S*)-**17**·(*S*)-(–)-**11a**}, из которого после обработки смесью Et₂O–H₂O выделен диол (*S*)-**11a** с выходом 69% и *ee* 99.5%. Рацемический BINOL (**11a**) можно разделить¹⁰ на оптические изомеры сокристаллизацией с солью (*S*)-(–)- или (*R*)-(+)-**26**. В свою очередь, оптически активные фосфониевые соли, являющиеся важными реагентами в реакции Виттига,⁷⁴ получают разделением их рацематов на энантиомеры сокристаллизацией с (*S*)-BINOL.¹⁰ В результате формируется КМК {(*S*)-(–)-**11a**·(*S*)-(–)-**26**}, из которого после перекристаллизации из EtOH выделена фосфониевая соль с выходом 37% и *ee* 100%. Хиральные алкиларил- и диалкилсульфоксиды (например, соединение **27**) стереоселективно образуют КМК с BINOL.^{75,76} Так, в результате разделения рацемического BINOL через образование КМК {(*S*)-(–)-**27**·(*S*)-(–)-**11a**},⁷⁶ кристаллизующегося из смеси бензол–гексан (1 : 2), диол (*S*)-(–)-**11a** выделен после двух кристаллизаций комплекса с выходом 83% и *ee* 100%. Из маточного раствора изолирован энантиомер (*R*)-(+)-**11a** с выходом 86% и *ee* 85%. Комплексы исследованы⁷⁵ методом РСА. Хиральные РА — бисамиды **22a,b** и **23**, — являющиеся производными природной L-винной кислоты,^{66,77,78} с успехом применены для разделения на энантиомеры субстратов, молекулы которых имеют симметрию C₂, в том числе диола BINOL. В результате выдерживания раствора эквимольных количеств бисамида (*R,R*)-**22a** и рацемического соединения **11a** в смеси бензол–

гексан (1:4) образуется КМК $\{(R,R)\text{-22a}\cdot(S)\text{-11a}\}$, который после перекристаллизации обрабатывают водным раствором гидразина, при этом кристаллизуется комплекс $\{\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot(S)\text{-11a}\}$. После подкисления разбавленной HCl из комплекса выделен чистый энантиомер $(S)\text{-11a}$ с выходом 98% и 97%-ной регенерацией PA $(R,R)\text{-22a}$.^{66, 77}

Удобным методом разделения рацемического диола **11a**, имеющим препаративное значение,^{79, 80} является его сокристаллизация с четвертичными аммониевыми солями **19a, b** — производными цинхонида.⁸¹ Так, из раствора соли $(-)\text{-19a}$ и двукратного молярного избытка рацемического диола **11a** в метаноле образуется КМК $\{(-)\text{-19a}\cdot(R)\text{-11a}\}$. После перекристаллизации и разложения комплекса разбавленной HCl получен энантиомер $(R)\text{-11a}$ с выходом 75% и $ee > 99\%$.⁸⁰

Разделение BINOL на энантиомеры проводилось также его сокристаллизацией с (S) -пролином в различных растворителях, однако выход энантиомера $(S)\text{-11a}$ не превышал 56%, а ee — 78%.^{82–84}

Сообщалось⁸⁵ о разделении на энантиомеры бинафтилддиола **11b** (аналога BINOL) через образование КМК **11b** с хинином (**18**), из которого после перекристаллизации комплекса выделен (R) -энантиомер с выходом 76% и чистотой $ee > 99\%$.

Разделение на энантиомеры рацемического бифенантреддиола **12** осуществляли его сокристаллизацией с хиральным PA $(-)\text{-19b}$ в ацетонитриле.⁷⁹ После разложения полученного КМК действием HCl выделен оптически активный изомер $(R)\text{-12}$ с выходом 80% и ee 100%. По данным PCA комплекса $\{(-)\text{-19b}\cdot(R)\text{-12}\}$ (рис. 3), помимо водородных связей, образованных за счет групп OH бифенантреддиола и атома азота хинолинового фрагмента (расстояние $\text{OH}\cdots\text{N}$ 2.77 Å), ассоциация между производным цинхонида и бифенантреддиолом дополняется π – π -взаимодействием сопряженных систем близко расположенных фенантролиновых и хинолиновых колец (среднее расстояние 3.4 Å).

Рацемический бифенантреддиол **12** разделен на энантиомеры также сокристаллизацией с хиральным бисамидом **23**. Выдерживание раствора $(\pm)\text{-12}$ с двукратным молярным избытком PA $(R,R)\text{-23}$ в этаноле привело к образованию КМК $\{2((R,R)\text{-23})\cdot(S)\text{-12}\}$. После перекристаллизации и хроматографической очистки на силикагеле получен энантимерно чистый диол $(S)\text{-12}$ с выходом 74%, а из маточного раствора выделен КМК $\{2((R,R)\text{-23})\cdot(R)\text{-12}\}$, разложение которого дало чистый энантиомер $(R)\text{-12}$ с выходом 84%.^{66, 77}

IV. Заключение

На основании представленных в обзоре данных можно сделать вывод, что избирательная сокристаллизация структурно близких спиртов и фенолов с хиральными и ахиральными PA является эффективным методом их разделения, включая разделение рацемических гидроксилсодержащих соединений на энантиомеры. Преимущества метода избирательной сокристаллизации перед другими методами разделения рацематов состоят прежде всего в том, что не требуется превращения гидроксилсодержащих соединений в производные, имеющие кислотные или основные группы. Кроме того, хиральные гидроксилсодержащие соединения могут, в свою очередь, быть использованы для разделения рацемических субстратов другого типа (например, аминов, амидов или сульфоксидов) через те же самые КМК. К числу новых перспективных подходов к разделению рацемических субстратов с помощью КМК относятся процессы, в которых совмещены стадии синтеза и разделения, что возможно,

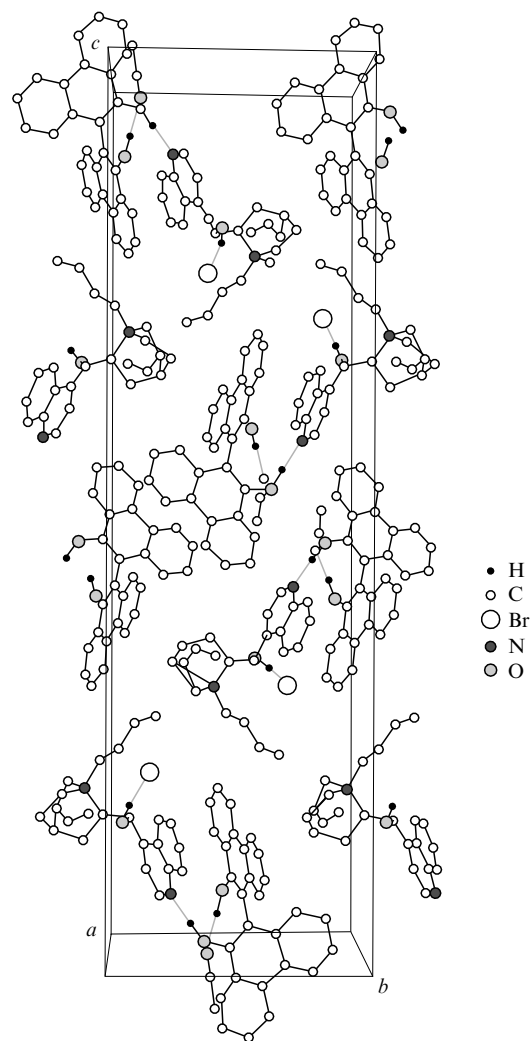


Рис. 3. Кристаллическая структура инклюзионного комплекса $\{(-)\text{-19b}\cdot(R)\text{-12}\}$ (показаны только атомы H гидроксильных групп).⁷⁹

например, для восстановления кетонов, входящих в состав КМК с подходящим хиральным PA. При этом энантиомерная чистота скалемического спирта, получаемого на стадии восстановления, может быть существенно увеличена в результате его выделения в форме КМК с подходящим хиральным PA.

В то же время остается актуальной задача поиска и изучения новых систем разделяющий агент–субстрат для эффективного разделения структурно близких и рацемических соединений на энантиомеры.

Авторы приносят благодарность доктору химических наук, профессору К.К.Пивницкому за ценные замечания и предложения, сделанные при подготовке данного обзора к публикации.

Литература

1. F.Toda. *Top. Curr. Chem.*, **140**, 43 (1987)
2. K.Tanaka, F.Toda. *Nippon Kagaku Kaishi*, 1643 (1988)
3. F.Toda, K.Akagi. *Tetrahedron Lett.*, **6**, 3695 (1968)
4. F.Toda, K.Tanaka, T.C.W.Mak. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1359 (1984)

5. F.Toda, K.Tanaka, G.Ulibarri Daumas, M.C.Sanchez. *Chem. Lett.*, **12**, 1521 (1983)
6. F.Toda, K.Tanaka, T.C.W.Mak. *Chem. Lett.*, **12**, 1699 (1983)
7. F.Toda, K.Tanaka, T.C.W.Mak. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 2221 (1985)
8. K.Tanaka, K.Tamura, F.Toda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1571 (1995)
9. F.Toda, Y.Tagami, T.C.W.Mak. *Chem. Lett.*, **15**, 1909 (1986)
10. F.Toda, K.Tanaka, H.Sawada. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3065 (1995)
11. I.Goldberg, A.Stein, A.Kai, F.Toda. *Chem. Lett.*, **16**, 1617 (1987)
12. F.Toda, K.Tanaka, A.Kai, N.Tanaka, Y.Tsugiyama, K.Hamada, T.Fujiwara. *Chem. Lett.*, **17**, 1375 (1988)
13. K.Tanaka, F.Toda. *Nippon Kagaku Kaishi*, 932 (1986)
14. E.Weber, N.Dörpinghaus, C.Wimmer, Z.Stein, H.Krupitsky, I.Goldberg. *J. Org. Chem.*, **57**, 6825 (1992)
15. F.Toda, Y.Tohi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1238 (1993)
16. G.Kaupp. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 728 (1994)
17. М.Г.Виноградов, Л.С.Горшкова, Г.В.Чельцова, Д.В.Курилов, В.А.Ферапонтов, О.В.Шишкин, Г.Л.Хейс. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1746 (2003)
18. F.Toda, S.Matsuda, K.Tanaka. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 983 (1991)
19. F.Toda, T.Shinyama. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1759 (1997)
20. K.Sada, T.Kondo, M.Miyata, T.Tamada, K.Miki. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 753 (1993)
21. K.Sada, T.Kondo, M.Miyata. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2655 (1995)
22. F.Toda, K.Tanaka. *Chem. Lett.*, **15**, 1905 (1986)
23. S.Müller, G.J.A.Ariaans, B.Kaptein, Q.B.Broxterman, A.Bruggink. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 2538 (2005)
24. F.Toda, K.Mori. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1245 (1989)
25. D.Seebach, A.K.Beck, R.Dahinden, M.Hoffmann, F.N.M.Kühnle. *Croat. Chim. Acta*, **69**, 459 (1996)
26. М.Г.Виноградов, Л.С.Горшкова, Г.В.Чельцова, В.А.Павлов, И.В.Разманов, В.А.Ферапонтов, О.Р.Малышев, Г.Л.Хейс. *Изв. АН. Сер. хим.*, 450 (2003)
27. E.Weber, O.Hager, C.Foces-Foces, A.L.Llamas-Saiz. *J. Phys. Org. Chem.*, **9**, 50 (1996)
28. E.Weber, C.Wimmer, A.L.Llamas-Saiz, C.Foces-Foces. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 733 (1992)
29. E.Weber, C.Wimmer. *Chirality*, **5**, 315 (1993)
30. M.G.Vinogradov, D.V.Kurilov, G.V.Chel'tsova, V.A.Ferapontov, G.L.Heise. *Mendeleev Commun.*, 124 (2003)
31. A.Grandeur, S.Petit, G.Gouhier, V.Agasse, G.Coquerel. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 2143 (2003)
32. F.Toda, T.Shigemasa. *Carbohydr. Res.*, **192**, 363 (1989)
33. K.B.Hansen, J.R.Chilenski, R.Desmond, P.N.Devine, E.J.J.Grabowski, R.Heid, M.Kubryk, D.J.Mathre, R.Varsolona. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3581 (2003)
34. K.Mori, T.Nukada, T.Ebata. *Tetrahedron*, **37**, 1343 (1981)
35. F.Toda, K.Tanaka, H.Ueda. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4669 (1981)
36. F.Toda, K.Tanaka, H.Ueda, T.Oshima. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 743 (1983)
37. N.J.Leonard, R.E.Beyler. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1316 (1950)
38. F.Toda, K.Tanaka, K.Mori. *Chem. Lett.*, **12**, 827 (1983)
39. F.Toda, K.Tanaka. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1807 (1988)
40. T.Tanaka, S.Kurozumi, T.Toru, S.Miura, M.Kobayashi, S.Ishimoto. *Tetrahedron*, **32**, 1713 (1976)
41. G.-H.Lee, Y.Wang, K.Tanaka, F.Toda. *Chem. Lett.*, **17**, 781 (1988)
42. F.Toda, K.Tanaka, I.Miyahara, S.Akutsu, K.Hirotsu. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1795 (1994)
43. F.Toda, K.Kiyoshige, M.Yagi. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 320 (1989)
44. K.Ogura, T.Uchida, M.Noguchi, M.Minoguchi, A.Murata, M.Fujita, K.Ogata. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3331 (1990)
45. M.Akazome, T.Takahashi, K.Ogura. *J. Org. Chem.*, **64**, 2293 (1999)
46. F.Toda, A.Sato, K.Tanaka, T.C.W.Mak. *Chem. Lett.*, **18**, 873 (1989)
47. G.Kaupp, J.Schmeyers, F.Toda, H.Takumi, H.Koshima. *J. Phys. Org. Chem.*, **9**, 795 (1996)
48. Д.В.Курилов. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2005
49. М.Г.Виноградов, Д.В.Курилов, В.А.Ферапонтов, Г.Л.Хейс. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1489 (2000)
50. T.Chiba, T.Nakai. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4647 (1985)
51. B.-N.Zhou, A.S.Gopalan, F.Van Middlesworth, W.-R.Shieh, C.J.Sih. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5925 (1983)
52. M.Suzuki, A.Yanagisawa, R.Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3348 (1985)
53. F.Toda, A.Sato, L.R.Nassimbeni, M.L.Niven. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1971 (1991)
54. J.Hasegawa, M.Ogura, H.Kanema, H.Kawaharada, K.Watanabe. *J. Ferment. Technol.*, **61**, 37 (1983)
55. D.Seebach, M.F.Züger, F.Giovannini, B.Sonnleitner, A.Fiechter. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 151 (1984)
56. F.Toda, K.Tanaka. *Chem. Lett.*, **12**, 661 (1983)
57. M.G.Vinogradov, D.V.Kurilov, V.A.Ferapontov, G.L.Heise. *Mendeleev Commun.*, 125 (2003)
58. F.Toda, K.Tanaka. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 551 (1988)
59. K.Nishikawa, H.Tsukada, S.Abe, M.Kishimoto, N.Yasuoka. *Chirality*, **11**, 166 (1999)
60. I.Goldberg, Z.Stein, K.Tanaka, F.Toda. *J. Inclusion Phenom.*, **6**, 15 (1988)
61. F.Toda, S.Aoki, Y.Sugio, T.Hachiya. *Supramol. Chem.*, **16**, 181 (2004)
62. K.Tanaka, A.Moriyama, F.Toda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 603 (1996)
63. K.Tanaka, A.Moriyama, F.Toda. *J. Org. Chem.*, **62**, 1192 (1997)
64. T.Higashizima, N.Sakai, K.Nozaiki, H.Takaya. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2023 (1994)
65. Пат. 5530150 США; *Chem. Abstr.*, **125**, 143006 (1996)
66. F.Toda, K.Tanaka. *J. Org. Chem.*, **53**, 3607 (1988)
67. C.Rosini, L.Franzini, A.Raffaelli, P.Salvadori. *Synthesis*, 503 (1992)
68. M.Wadamoto, N.Ozasa, A.Yanagisawa, H.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **68**, 5593 (2003)
69. F.Toda, K.Mori, A.Sato. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 4167 (1988)
70. K.Tanaka, M.Ootani, F.Toda. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 709 (1992)
71. О.В.Михалев, О.Р.Малышев, М.Г.Виноградов, Г.В.Чельцова-Бebutova, А.В.Игнатенко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 900 (1995)
72. G.D.Y.Sogah, D.J.Cram. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3035 (1979)
73. F.Toda, K.Yoshizawa, S.Hyoda, S.Toyota, S.Chatzieftimiou, I.M.Mavridis. *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 449 (2004)
74. X.Wang, S.D.Erickson, T.Iimori, W.C.Still. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4128 (1992)
75. F.Toda, K.Tanaka, T.C.W.Mak. *Chem. Lett.*, **13**, 2085 (1984)
76. F.Toda, K.Tanaka, S.Nagamatsu. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4929 (1984)
77. F.Toda, K.Tanaka, L.Nassimbeni, M.Niven. *Chem. Lett.*, **17**, 1371 (1988)
78. W.Langer, D.Seebach. *Helv. Chim. Acta*, **62**, 1710 (1979)
79. F.Toda, K.Tanaka, Z.Stein, I.Goldberg. *J. Org. Chem.*, **59**, 5748 (1994)
80. Q.-S.Hu, D.Vitharana, L.Pu. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2123 (1995)
81. S.Colonna, A.Re, H.Wynberg. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 547 (1981)
82. M.Periasamy, L.Venkatraman, K.R.J.Thomas. *J. Org. Chem.*, **62**, 4302 (1997)
83. M.Periasamy, A.S.B.Prasad, J.V.B.Kanth, C.K.Reddy. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 341 (1995)
84. M.Periasamy, C.R.Ramanathan, A.S.B.Prasad, J.V.B.Kanth. *Enantiomer*, **3**, 3 (1998)
85. P.P.Castro, T.M.Georgiadis, F.Diederich. *J. Org. Chem.*, **54**, 5835 (1989)

**PREPARATIVE SEPARATION OF STRUCTURALLY RELATED AND RACEMIC
HYDROXYL-CONTAINING COMPOUNDS THROUGH THE FORMATION OF
CRYSTALLINE MOLECULAR COMPLEXES**

D.V.Kurilov, M.G.Vinogradov

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences

47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135–5328

Published data concerning development of the methods for preparative separation of structurally related and racemic hydroxyl-containing organic compounds based on the preparation of crystalline molecular complexes are generalised. The attention is focused on the resolution of racemic alcohols and phenols into enantiomers.

Bibliography — 85 references.

Received 27th December 2007