

Комплексы рутения и родия с хиральными Р-донорными лигандами как катализаторы энантиоселективного гидрирования кетоэфиров

М.Г.Виноградов, Е.В.Стародубцева, О.В.Турова

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

Рассмотрено использование комплексов рутения(II) и родия(I) с хиральными Р-донорными лигандами в качестве катализаторов асимметрического гидрирования α -, β - и γ -кетоэфиров. Основное внимание уделено процессам, протекающим с высокой энантиоселективностью.

Библиография — 79 ссылок.

Оглавление

I. Введение	773
II. Получение металлокомплексных катализаторов асимметрического гидрирования	773
III. Асимметрическое гидрирование α -кетоэфиров, катализируемое комплексами рутения(II)	774
IV. Асимметрическое гидрирование α -кетоэфиров, катализируемое комплексами родия(I)	775
V. Асимметрическое гидрирование β -кетоэфиров, катализируемое комплексами рутения(II)	777
VI. Асимметрическое гидрирование γ -кетоэфиров, катализируемое бисфосфиновыми комплексами рутения(II)	783

I. Введение

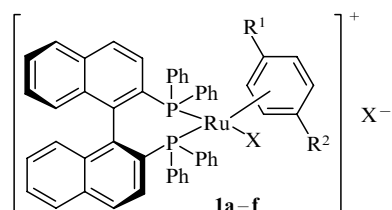
Асимметрическому каталитическому гидрированию прохиральных субстратов, включая кетоэфиры, посвящен ряд обзоров.^{1–5} Асимметрическое гетерогенное гидрирование обычно осуществляется с использованием в качестве катализаторов поверхностных комплексов таких металлов, как никель и платина.^{6,7} В то же время достижения последних лет в области гомогенного асимметрического гидрирования связаны с использованием хиральных комплексов рутения и родия. Именно за выдающиеся достижения в этой области в 2001 г. У.Ноулзу и Р.Нойори была присуждена Нобелевская премия по химии. Сведения о гомогенном асимметрическом гидрировании кетоэфиров с катализаторами на основе других металлов в литературе практически отсутствуют.

В настоящем обзоре обобщены литературные данные, относящиеся к реакциям гомогенного асимметрического

гидрирования α -, β - и γ -кетоэфиров, протекающим с высокой энантиоселективностью (*ee* не менее 80%). Значения *ee* ниже указанного приводятся только для сравнения.

II. Получение металлокомплексных катализаторов асимметрического гидрирования

Для проведения реакций гидрирования кетоэфиров в условиях асимметрического металлокомплексного катализа либо используют индивидуальные комплексы металлов, либо катализатор получают *in situ* из металлсодержащего предшественника. В частности, в качестве катализаторов асимметрического гидрирования β -кетоэфиров применяют индивидуальные комплексы Ru^{II} или Rh^I , содержащие хиральный бисфосфиновый лиганд (P^*P), например 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP). К ним относятся легко кристаллизующиеся катионные комплексы **1** (см.^{8,9}) или анионные комплексы **2** (см.¹⁰), структура которых установлена методом РСА.



$R^1 = R^2 = H$: $X = Cl$ (a), Br (b), I (c);
 $R^1 = Me$, $R^2 = Pr^i$: $X = Cl$ (d), Br (e), I (f).

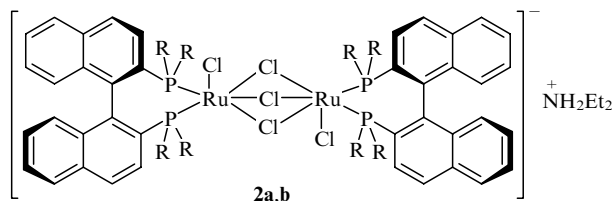
М.Г.Виноградов. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией асимметрического катализа ИОХ РАН. Телефон: (499)135–6431, e-mail: ving@ioc.ac.ru

Е.В.Стародубцева. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (499)135–6431, e-mail: ving@ioc.ac.ru

О.В.Турова. Кандидат химических наук, научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (499)135–6431, e-mail: turova@server.ioc.ac.ru

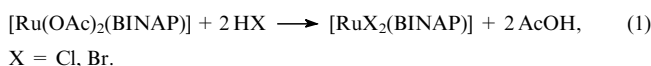
Область научных интересов авторов: асимметрический катализ комплексами переходных металлов.

Дата поступления 21 декабря 2007 г.

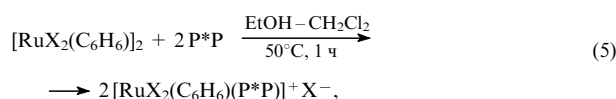
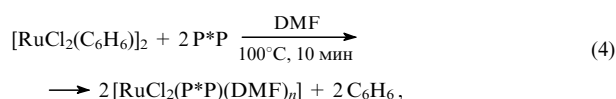
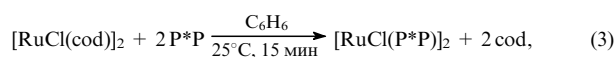
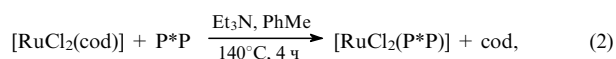


R = Ph (a), 4-MeOC₆H₄ (b).

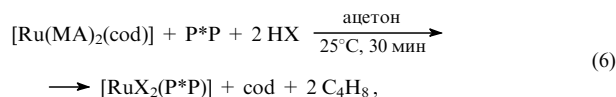
Примером получения катализатора *in situ* в реакции гидрирования β-кетоефиров может служить образование каталитически активного дигалогенидного рутениевого комплекса из каталитически неактивного диацетатного комплекса (реакция (1)).^{11, 12}



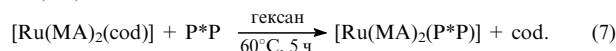
Наиболее простой и поэтому самый распространенный метод формирования *in situ* рутениевых и родиевых катализаторов основан на процессах лигандного обмена с участием реакционноспособных ахиральных комплексов [RuCl₂(cod)]_n (реакции (2) (*n* = 1)^{12, 13} и (3) (*n* = 2)¹⁴), [RuCl₂(C₆H₆)₂] (реакции (4)^{15, 16} и (5)⁸), [Ru(MA)₂(cod)] (реакции (6)¹⁷ и (7)¹⁸) (cod — циклоокта-1,5-диен, MA — 2-метилаллил).



X = Cl, Br, I.



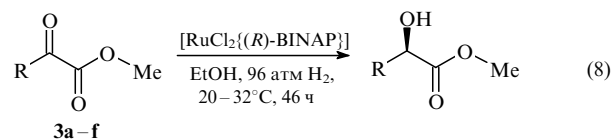
X = Cl, Br, I.



Как правило, сначала получают *in situ* твердый катализатор, удаляя в вакууме растворитель; однако иногда хорошие результаты дает гидрирование кетоефиров в присутствии каталитической системы, содержащей ахиральный предшественник катализатора и хиральный лиганд. Такой вариант осуществим в тех случаях, когда для формирования катализатора и проведения реакции гидрирования применим один и тот же растворитель.^{14, 19, 20}

III. Асимметрическое гидрирование α-кетоефиров, катализируемое комплексами рутения(II)

В пионерской работе Нойори с соавт.,²¹ опубликованной в 1988 г., сообщалось об использовании для асимметрического гидрирования метил-2-оксопропионата (**3a**) каталитической системы [Ru(OAc)₂(BINAP)] + 2HCl при молярном соотношении субстрат : катализатор (S : C), равном 780.

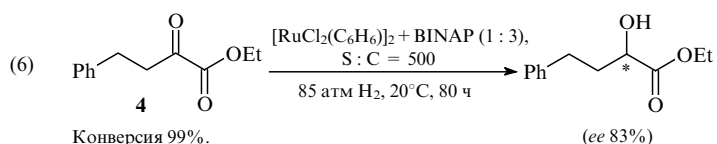


R = Me (a), Ph (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 4-MeC₆H₄ (d), 4-ClC₆H₄ (e), 4-NO₂C₆H₄ (f).

Образующийся из ацетатного комплекса дихлорид [RuCl₂(BINAP)] (реакция (1)), по мнению авторов исследования, представляет собой смесь димера и более высокомолекулярных ассоциатов, точный состав которых не установлен.

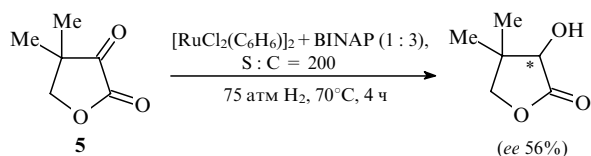
Выход (*R*)-метил-α-гидроксипропионата составил 97%, оптический выход (энантиомерный избыток, *ee*) — 83%. Позднее в качестве катализатора гидрирования того же α-кетоефира был успешно применен⁸ катионный комплекс (*S*)-**1a** (обозначение конфигурации относится к хиральному лиганду). В присутствии этого катализатора в условиях, близких к указанным для реакции (8), хиральный α-гидроксифир получен с выходом 100% и *ee* 88% (*S*-энантиомер). Аналогично гидрирование арилсодержащих α-кетоефиров **3b-f**, катализируемое комплексом (*S*)-**1a**, привело к соответствующим (*S*)-α-гидроксифирам с выходами 82–100% и *ee* 86–93%. На примере гидрирования α-кетоефира **3b** изучено влияние различных добавок в количестве 10 экв. по отношению к комплексу **1a**. Если добавки воды и Et₃N вызывали уменьшение как конверсии, так и энантиоселективности гидрирования, то добавки сильных кислот (HBF₄, HClO₄, *p*-TsOH) увеличивали оптический выход. Так, в отсутствие кислоты оптический выход в реакции гидрирования субстрата **3b** составил 70%, а при добавлении HBF₄ — 89%, при этом присутствие кислоты не влияло на скорость гидрирования.⁸

Катализатор **1a** может быть получен *in situ* при использовании каталитической системы [RuCl₂(C₆H₆)₂] + BINAP, что было продемонстрировано¹⁹ на примерах асимметрического гидрирования α-кетоефира **4** и α-кетолактона **5** в смеси MeOH – CH₂Cl₂ (1 : 1 по объему).



Конверсия 99%.

(*ee* 83%)

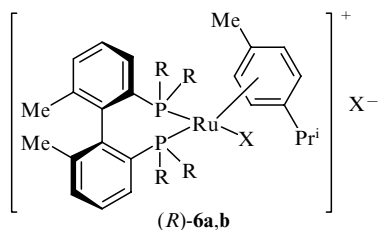


Конверсия 100%.

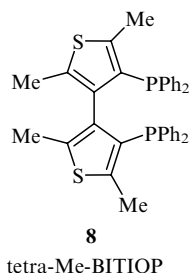
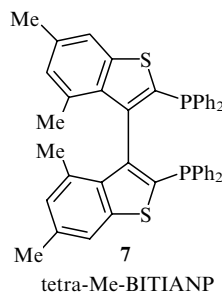
(*ee* 56%)

Гидрирование α-кетоефиров, как и β-кетоефиров (см. раздел V), очень чувствительно к природе галогенидных лигандов, входящих в ареновые комплексы Ru^{II} с атропоизомерными бисфосфинами. Так, в реакции гидрирования кетоефира **3b** комплекс **6a** с лигандом (*R*)-BINHER (X = I) оказался в несколько раз каталитически более активным, чем аналогичный Cl-содержащий комплекс **6b**. Энантиоселективность гидрирования субстрата **3b** в присутствии 1 мол.% катионного комплекса (*R*)-**6a** (EtOH, 5 атм H₂, 25°C, < 10 ч) составила > 99% (*S*).²² Для сравнения, гидрирование кетоефира **3b** в присутствии аналогичного комплекса **1f**, содержа-

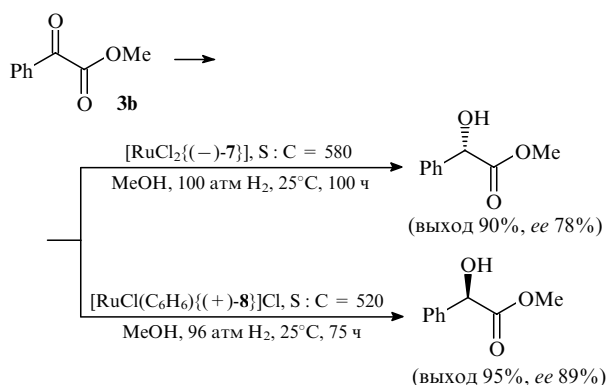
щего (*S*)-BINAP (MeOH, 100 атм H₂, 30°C, 95 ч) привело к оптическому выходу лишь 45%.



X = I (a), Cl (b); R = cyclo-C₆H₁₁.

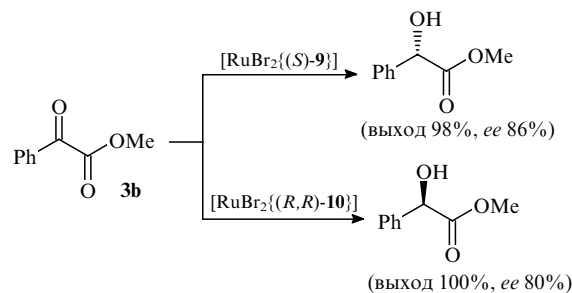
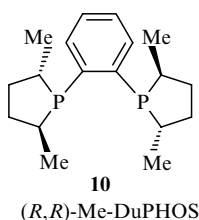
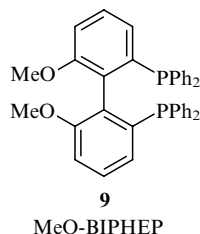


Осуществлено также гидрирование субстрата **3b**, катализируемое комплексами Ru^{II} с гетероцическими атропоизомерными лигандами tetra-Me-BITIANP (**7**) (см.^{23,24}) и tetra-Me-BITIOP (**8**).²⁵

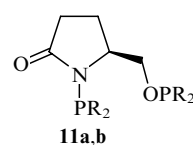


Дифенилфосфиновые группы лиганда **8** находятся в β-положениях тифеновых циклов, в которых электронная плотность максимальна; это увеличивает донорные свойства данного лиганда и, вероятно, способствует более высокому уровню асимметрической индукции. Катализаторы гидрирования, содержащие лиганды **7** и **8**, получали *in situ* по реакциям (4) и (5) соответственно.

Из ахирального предшественника катализатора [Ru(MA)₂(cod)] и хиральных лигандов (*S*)-**9** или **10** (реакция (6)) получены *in situ* высокоактивные рутениевые катализаторы асимметрического гидрирования α-кетозфира **3b**, обе реакции протекают при давлении H₂ не выше 20 атм (S : C = 100, толуол, 50°C, 48 ч).¹⁸



Вместе с тем для асимметрического гидрирования кетолактона **5** в присутствии катализатора, сформированного из того же предшественника и аминоксифосфинитного лиганда **11a**, потребовались несколько более жесткие условия (50 атм H₂, 60°C). В результате гидрирования субстрата **5** с этим катализатором в CH₂Cl₂ полная конверсия исходного соединения достигнута за 20 ч при стереоселективности 79% (*R*).²⁶

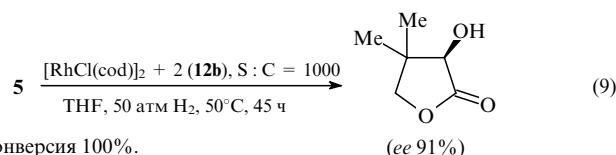


R = Ph ((*S*)-Ph,Ph-oxo-ProNOP, a), cyclo-C₅H₉ (b).

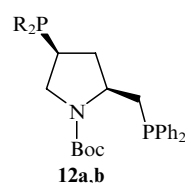
В целом рутениевые комплексы с хиральными бисфосфинами и другими Р-донорными лигандами катализируют асимметрическое гидрирование α-кетозфиров преимущественно с энантиоселективностью 80–90%, за исключением комплекса **6a**, в присутствии которого энантиоселективность гидрирования α-кетозфира **3b** составила более 99%.

IV. Асимметрическое гидрирование α-кетозфиров, катализируемое комплексами родия(I)

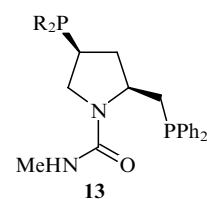
Один из первых примеров асимметрического гидрирования α-кетозфиров — гидрирование лактона **5** (реакция (9)),



катализируемое комплексами Rh^I с хиральными бисфосфиновыми лигандами **12**, которые синтезировали из (*S,S*)-4-гидроксипролина. Катализаторы получали по реакции (3).^{27,28}



R = Ph (BPPM) (a), cyclo-C₆H₁₁ (BPCM) (b).



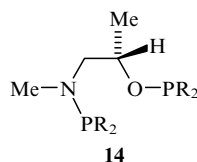
R = cyclo-C₆H₁₁ (MCCPM).

Выбор заместителей у атомов фосфора в положении 3 в лигандах **12** играет определяющую роль в достижении высокого уровня асимметрической индукции.^{14,29} Наиболее высокую энантиоселективность проявил лиганд **12b** (*ee* 91%). Замещение группы Ph₂P в лиганде **12b** на группу

(cyclo-C₆H₁₁)₂P вызвало снижение оптического выхода с 91 до 61%, а изменение взаимного расположения донорных групп Ph₂P и (cyclo-C₆H₁₁)₂P на противоположное привело к уменьшению *ee* до 9%. Вместе с тем природа ацильной группы в лигандах **12** и **13**, по-видимому, не оказывает заметного влияния на результат асимметрического гидрирования α -кетозэфиров. Так, гидрирование кетозфира **3a**, катализируемое комплексами Rh^I с лигандом **13** в условиях, близких к указанным в реакции (9), дало (*R*)- α -гидроксизфир с выходом 100% и оптическим выходом 87%.³⁰

В работах^{31–44} описан синтез ряда amino- и амидо-фосфинфосфинитных лигандов (AMPP) и родиевых комплексов на их основе, которые показали высокую активность и энантиоселективность при проведении гидрирования в мягких условиях: при давлении H₂ до 1 атм и температуре реакции около 25°C.

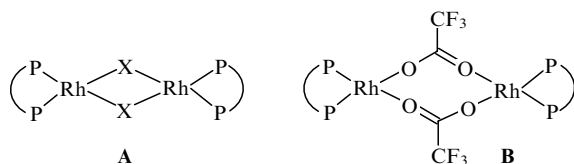
К наиболее активным катализаторам этой серии принадлежат комплексы Rh^I с лигандами **11b**, **14** — производными (*S*)-пролинола и (*S*)-изоаланинола.^{31–35} Эти лиганды, как и бисфосфиновые лиганды **12**, содержат циклоалкильные группы, обладающие достаточно выраженными электроно-донорными свойствами.



14
(*S*)-R-iso-AlaNOP

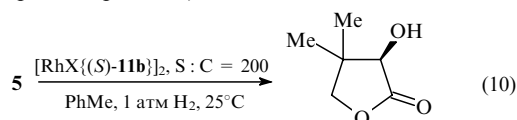
R = cyclo-C₅H₉.

Катализаторы гидрирования получали взаимодействием лигандов **11b**, **14** или их аналогов с комплексами [RhX(cod)]₂ (X = Cl, I, AcO, CF₃CO₂ или n-C₃F₇CO₂). По данным спектроскопии ЯМР ³¹P, образующиеся комплексы имеют биядерную структуру с мостиковыми галогенидными (структура **A**) или карбоксилатными группами (структура **B**).^{33, 34}



P — бисфосфиновый лиганд.

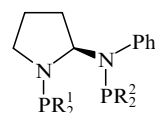
Как и в случае катализа гидрирования α -кетозэфиров мономерными катионными комплексами [RuX(C₆H₆)₂].(BINAP)]X (X = Cl или I) (см. раздел III), природа галогенидного или карбоксилатного лиганда в родиевых комплексах типа **A** и **B** оказывает сильное влияние на их каталитическую активность, что демонстрируется на примере следующей реакции (*t* — время, необходимое для завершения реакции):



X	<i>t</i> , мин	<i>ee</i> , % (<i>R</i>)
I	1080	98
Cl	72	96
MeCO ₂	90	98
CF ₃ CO ₂	6	99
n-C ₃ F ₇ CO ₂	5	98

Как следует из приведенных данных, комплексы типа **A** с хлоридными мостиками в несколько раз активнее аналогичных комплексов с иодидными лигандами, а замена хлоридных лигандов на перфторкарбоксилатные на порядок увеличивает скорость каталитического гидрирования лактона **5** (реакция (10)) при сохранении высокой энантиоселективности.³⁴

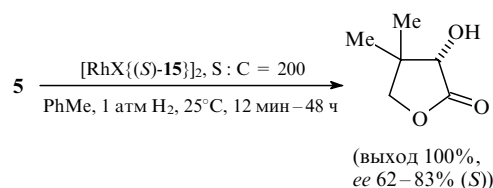
Интересно сравнить каталитическую активность комплексов родия с AMPP-лигандами, содержащими группу R₂PO, и близких по строению комплексов с бис(амино-фосфиновыми) лигандами **15a–f** (BAMP).



15a–f
(BAMP)

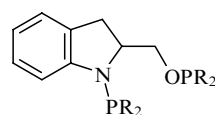
Соединение 15	R ¹	R ²	X
a	Ph	Ph	Cl
b	cyclo-C ₅ H ₉	cyclo-C ₅ H ₉	Cl
c	cyclo-C ₆ H ₁₁	cyclo-C ₆ H ₁₁	Cl
d	cyclo-C ₅ H ₉	Ph	Cl
e	cyclo-C ₆ H ₁₁	Ph	Cl
f	cyclo-C ₅ H ₉	Ph	CF ₃ CO ₂

Комплексы родия с лигандами **15a–f** были испытаны в реакции асимметрического гидрирования α -кетолактона **5**.³⁶

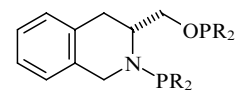


Оказалось, что комплексы Rh^I с BAMP-лигандами **15b** и **15c** обладают достаточно высокой активностью, однако уровень асимметрической индукции не превышал 83%, т.е. был значительно ниже, чем при катализе той же реакции комплексами с AMPP-лигандами (реакция (10)).

Активность родиевых катализаторов, содержащих индолиновые³⁸ и тетрагидроизохинолиновые^{39, 43} AMPP-лиганды **16b** и **17a,b** с бис(циклоалкил)фосфитными группами,



16a,b (IndoNOP)

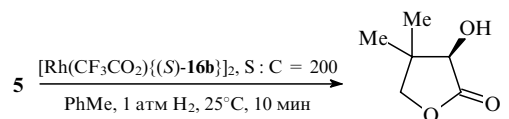


17a,b (QuinoNOP)

R = Ph (**a**), cyclo-C₅H₉ (**b**).

R = cyclo-C₆H₁₁ (**a**), cyclo-C₅H₉ (**b**).

во много раз выше, чем катализаторов на основе лигандов того же типа с группами Ph₂PO.



Конверсия 100%.

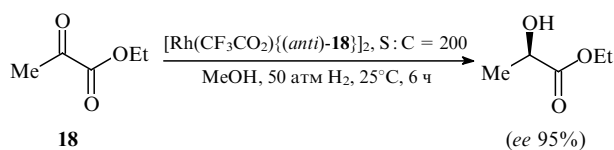
(*ee* > 99% (*R*))

Так, при замене в данной реакции высокоактивного катализатора с лигандом **16b** на катализатор с лигандом **16a** для

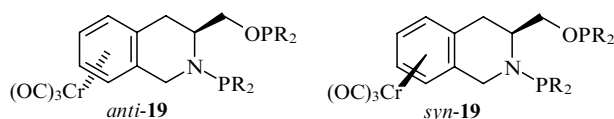
достижения 81%-ной конверсии субстрата **5** при давлении H_2 50 атм и температуре $50^\circ C$ требуется 66 ч, тогда как при замене катализатора **16b** на близкий по активности катализатор Rh^I –**17a** гидрирование проходило полностью за 1 ч в тех же условиях.

Предложен⁴³ оригинальный метод модифицирования лигандов QuinoNOP посредством комплексообразования их бензольного фрагмента с карбонилем хрома, что оказывает существенное влияние на энантиоселективность гидрирования.

Для реакции гидрирования этил-2-оксипропionate (**18**) в присутствии катализатора с лигандом **17b** энантиоселективность составила 83% (*R*), тогда как при использовании катализатора с тем же лигандом, содержащим координированный карбонил хрома (*anti*-**19**) она возросла до 95%.



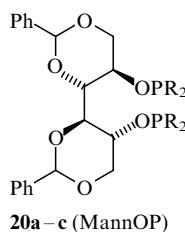
Конверсия 100%.



R = cyclo-C₅H₉.

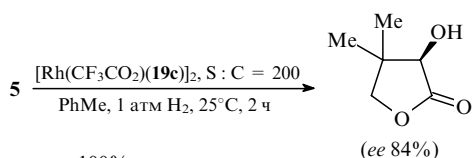
Применение катализатора на основе лиганда **19** с *син*-координированным фрагментом Cr(CO)₃ привело, наоборот, к уменьшению оптического выхода до 78%.

На основе многоатомного спирта маннита синтезированы три хиральных бисфосфинитных лиганда **20a–c**,

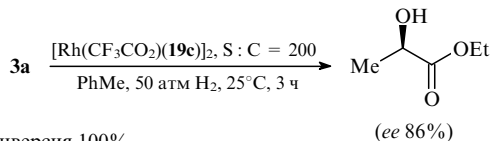


R = Ph (**a**), cyclo-C₅H₉ (**b**), cyclo-C₆H₁₁ (**c**).

обладающих атропоизомерией; они испытаны в качестве хиральных индукторов в Rh-катализируемом гидрировании лактона **5** и кетозфира **3a**.



Конверсия 100%.

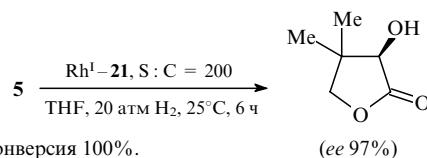


Конверсия 100%.

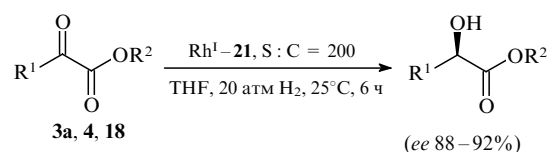
Как и в случае каталитических систем Rh^I –AMPP, катализаторы Rh^I –**20b,c**, в которых лиганд содержит электронодонорные группы (cyclo-Alk)₂PO, оказались в 5–10 раз

активнее, чем катализатор Rh^I –**20a**, включающий лиганд с фрагментом Ph₂PO.⁴⁰

В реакциях асимметрического каталитического гидрирования лактона **5** и α -кетозфиров **3a**, **4**, **18**

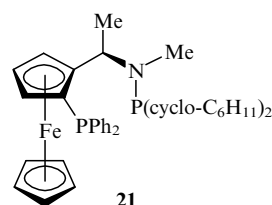


Конверсия 100%.



Конверсия > 95%.

весьма эффективным оказался комплекс Rh^I с хиральным производным ферроцена **21**.^{41, 45}



Таким образом, эффективность родиевых комплексов в качестве катализаторов зависит не только от строения хирального Р-донорного лиганда, но и от природы других лигандов, связанных с атомом родия. Из рассмотренных выше родиевых катализаторов гидрирования α -кетозфиров и α -кетолактонов наилучшими представляются биядерные комплексы с АМРР-лигандами **11b**, **14** и мостиковыми перфторкарбоксилатными группами, демонстрирующие одновременно высокую активность и энантиоселективность.

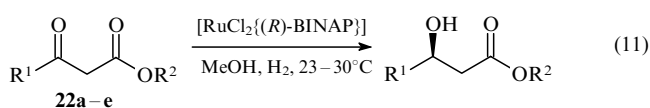
V. Асимметрическое гидрирование β -кетозфиров, катализируемое комплексами рутения(II)

В отличие от гомогенного асимметрического гидрирования α -кетозфиров, для которого комплексы Rh^I являются наиболее эффективными катализаторами (раздел IV), в реакциях асимметрического гидрирования β -кетозфиров эти комплексы не нашли применения. В случае гидрирования β -кетозфиров наиболее важные результаты, относящиеся к энантиоселективному гидрированию связи C=O, были получены при использовании хиральных комплексов Ru^{II} . Начало этим исследованиям положено работами японских ученых в конце 1980-х – начале 1990-х гг.^{8, 11, 16, 21, 46} Металлокомплексный катализ асимметрического гидрирования β -кетозфиров имеет явные преимущества перед ферментативным катализом: при катализе ферментами концентрация исходного субстрата должна быть менее $1 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ (т.е. менее 0.1%), тогда как в случае Ru-катализируемого гидрирования она достигает 50% (т.е. выше в 500 раз).¹¹

К наиболее эффективным и универсальным катализаторам относятся комплексы Ru^{II} с атропоизомерными бисфосфинами типа BINAP, а также его производных и аналогов, включая гетероциклические бисфосфины.

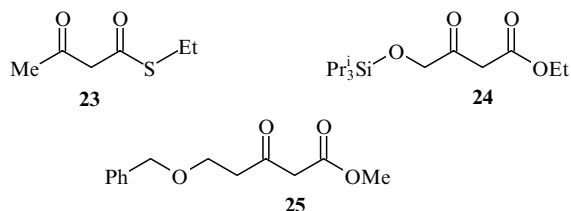
1. Катализ нейтральными комплексами, полученными *in situ* из дикарбоксилатов рутения(II)

Дикарбоксилатные комплексы $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{CR})_2(\text{BINAP})]$ являются эффективными катализаторами гидрирования связи $\text{C}=\text{C}$,⁴² тогда как попытки применить эти комплексы в качестве катализаторов гидрирования связи $\text{C}=\text{O}$ были неудачны. Однако замена *in situ* карбоксилатных лигандов на галогенидные (реакция (1)) позволила получить эффективные катализаторы асимметрического гидрирования β -кетозэфиров. Их состав отвечал эмпирической формуле $[\text{RuX}_2(\text{BINAP})]_n$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}; n \geq 2$). Следует отметить, что в присутствии этих катализаторов энантиоселективность гидрирования алифатических β -кетозэфиров **22** значительно выше, чем при использовании тех же катализаторов в гидрировании алифатических α -кетозэфиров (реакция (8)) (табл. 1).¹¹



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

Как следует из приведенных данных, объем сложноэфирного фрагмента CO_2R^2 практически не влияет на скорость и энантиоселективность гидрирования алифатических β -кетозэфиров ($ee \geq 98\%$). При замене метильной группы (R^1) на фенильную скорость гидрирования уменьшается, при этом оптический выход снижается до 85%. В аналогичных условиях получены²¹ замещенные хиральные β -гидроксиэфиры из β -кетоттиозефира **23** и β -кетозэфиров **24**, **25** с выходами 42, 100, 94% и энантиоселективностью 93, 95, 99% соответственно.



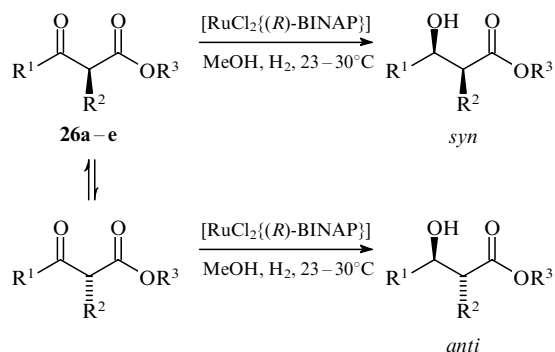
В присутствии катализатора $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-BINAP}$, сформированного *in situ* по реакции (1), осуществлено⁴⁷ динамическое кинетическое разделение рацемических α -замещенных β -кетозэфиров **26** посредством их асимметрического гидри-

Таблица 1. Результаты каталитического гидрирования некоторых β -кетозэфиров.

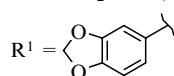
Субстрат	Давление H_2 , атм	S : C	Время реакции, ч	Конверсия субстрата, %	<i>ee</i> , % ^a
22a	100	2000	36	99	> 99 (R)
22b	103	1000	58	99	> 99 (R)
22c (см. ^b)	73	1100	34	93	98 (R)
22d	70	1000	34	98	98 (R)
22e	91	760	106	> 99	85 (S)

^a В скобках указан получаемый энантиомер; ^b в данном случае катализатором служил $[\text{RuBr}_2(\text{BINAP})]$.

рования в CH_2Cl_2 (S : C = 230–270, 100 атм H_2 , 5–50°C, 50–120 ч).

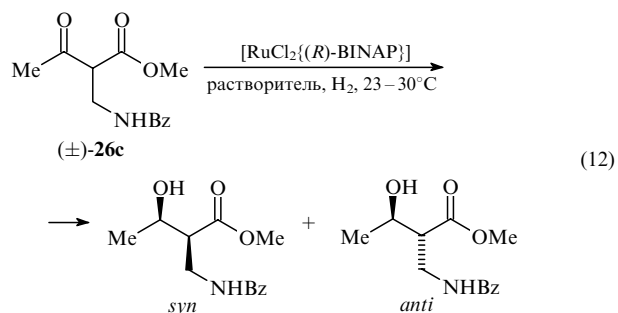


$\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{Et}$ (a); $\text{R}^2 = \text{NHAc}, \text{R}^3 = \text{Me}$ (b);
 $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{NHBz}, \text{R}^3 = \text{Me}$ (c);

$\text{R}^1 =$ , $\text{R}^3 = \text{Me}; \text{R}^2 = \text{NHAc}$ (d), NHCO_2Bn (e).

Если в α -положении исходного β -кетозефира находится простой алкильный заместитель (кетозефир **26a**), то *син*- и *анти*-диастереомеры β -гидроксиэфиров образуются в соотношении, близком к эквимолярному, каждый с высокой энантиоселективностью. Однако в случае амидокетозэфиров **26b-e** гидрирование протекает с высокой как диастерео-, так и энантиоселективностью (отношение *син* : *анти* = 99 : 1 и ee 92–98%).⁴⁷ Так как энантиомеры исходного рацемического β -кетозефира находятся в равновесии благодаря легко протекающей енолизации, удается достичь 100%-ного превращения субстратов в хиральные β -гидроксиэфиры с высоким оптическим выходом как по α -, так и по β -углеродному атомам.

Большое влияние на стереохимию гидрирования α -замещенных β -кетозэфиров оказывает природа растворителя, что иллюстрируется следующей реакцией⁴⁸ (приведены структуры только преобладающих *син*- и *анти*-энантиомеров):

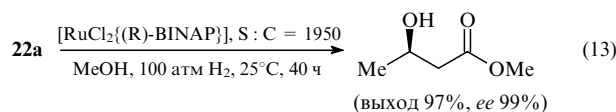


Растворитель	<i>син</i> : <i>анти</i>	<i>ee</i> , %	
		<i>син</i>	<i>анти</i>
MeOH	49 : 51	93	97
CH_2Cl_2	94 : 6	99	97

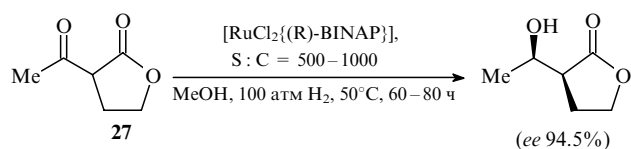
2. Катализ нейтральными комплексами, полученными *in situ* из галогеноареновых комплексов рутения(II)

Этот способ получения катализаторов (реакция (4)), не требующий применения хирального дикарбоксилатного предшественника (см. выше), основан на использовании коммерчески доступного аренового комплекса и поэтому

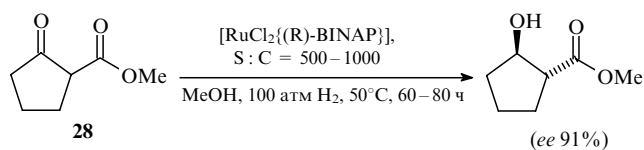
намного чаще применяется в каталитическом асимметрическом гидрировании.^{15, 16, 23–25, 48–53} Так, в результате взаимодействия $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)_2]$ с двумя эквивалентами хирального бисфосфина BINAP в ДМФА при 150°C в течение 10 мин и последующего удаления растворителя в вакууме образуется (по данным спектроскопии ЯМР ^{31}P) смесь комплексов Ru^{II} , вероятно, $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{DMF})_2]$ и $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{DMF})_n]$. На их нейтральный характер указывает низкая электропроводность в CH_2Cl_2 ($0.4 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$).^{15, 16} Полученный катализатор непосредственно используют в реакциях гидрирования. В модельной реакции (13) катализатор Ru^{II} –BINAP, сформированный как указано выше, показал активность и уровень асимметрической индукции, сравнимые с результатами гидрирования того же субстрата в присутствии каталитической системы $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{CR})_2(\text{BINAP})] + 2 \text{ HCl}$ (реакция (11)).



В присутствии того же катализатора исследовано асимметрическое гидрирование рацемических β -кетозэфиров **27** и **28**.⁵³



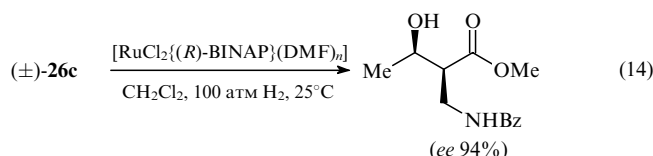
Конверсия 100%.



Конверсия 100%.

В обоих случаях гидрирование характеризовалось высокой диастерео- и энантиоселективностью: гидрирование кетозфира **27** привело к образованию диастереомерных гидроксиэфиров с отношением *син* : *анти* = 98 : 2, а в случае кетозфира **28** отношение *анти* : *син* = 80 : 20. Для обеих реакций диастереоселективность выше в CH_2Cl_2 , а более высокая энантиоселективность образования преобладающего энантиомера достигнута в MeOH.

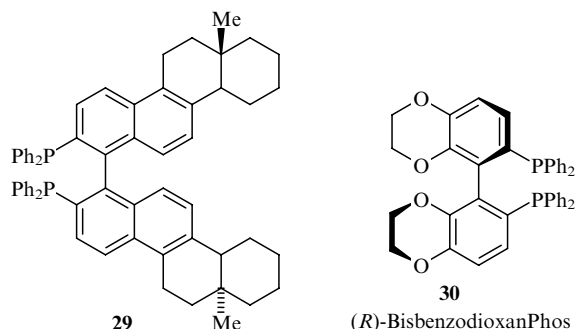
Катализатор, полученный из $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)_2]$ и BINAP, оказался столь же избирательным в гидрировании β -кетозфира **26c** (соотношение диастереомеров *син* : *анти* = 94 : 6),^{13, 48} как и аналогичный катализатор, полученный из диацетатного комплекса $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{BINAP})]$, однако в первом случае энантиоселективность была несколько ниже (ср. реакции (14) и (12)).



Взаимодействием $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)_2]$ с хиральными бисфосфинами в ДМФА получен *in situ* ряд катализаторов, содержащих атропоизомерные аналоги BINAP (реакция (4)).

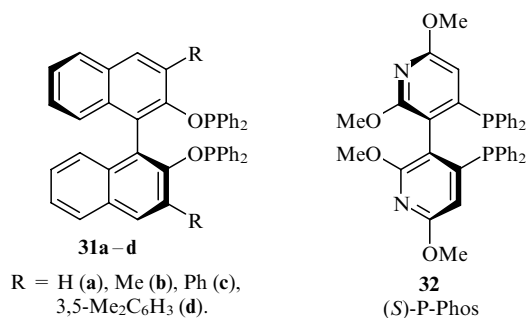
Среди них комплекс Ru^{II} со стероидоподобным бисфосфином **29**. Этот катализатор обладает такой же активностью и стереодифференцирующей способностью, как и комплекс рутения с BINAP. Гидрирование β -кетозфира **22a** в присутствии комплекса $[\text{RuCl}_2\{(\text{S})\text{-29}\}(\text{DMF})_2]$ (100 атм H_2 , 100°C, 1 ч) дало (*S*)-метил-3-гидроксипутират с оптическим выходом 99% (*S*) при полной конверсии кетозфира.⁵⁰

Комплекс $[\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-30}\}(\text{DMF})_n]$, содержащий гетероциклический хиральный бисфосфин **30**, катализирует асимметрическое гидрирование ряда алифатических β -кетозэфиров (3.5 атм H_2 , 80–90°C) с количественным выходом и энантиоселективностью 97–99.5%.⁴⁹



Как и в гидрировании α -кетозэфиров, в гидрировании β -кетозэфиров хорошие результаты дало использование в качестве катализаторов нейтральных дихлоридных комплексов Ru^{II} с хиральными атропоизомерными лигандами — производными тифена (**8**) и бензотиофена (**7**) (до *ee* 99% при 95%-ной конверсии субстратов).^{23–25}

Проведено сравнительное изучение катализаторов, полученных *in situ* по реакции (4) из $[\text{RuCl}_2(p\text{-Cym})_2]$ (*p*-Cym — *n*-цимол) и различных атропоизомерных лигандов, в реакции асимметрического гидрирования β -фенил- β -кетозфира **22e** (S : C = 200, EtOH– CH_2Cl_2 (3 : 1), 5.4 атм H_2 , 50°C, 20 ч). По уровню асимметрической индукции (*ee*, %) лиганды располагаются в следующий ряд: **31a** (**29**), **31b** (**29**) < BINAP (80) < **9** (88) < **31c** (94) < **31d** (99).

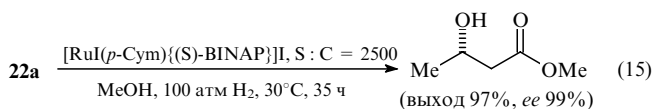


Как следует из приведенного ряда и результатов асимметрического гидрирования других β -арил- β -кетозэфиров, комплекс Ru^{II} с бисфосфинитным лигандом **31d** обеспечивает наиболее высокую энантиоселективность реакции для субстратов указанного типа, что можно объяснить влиянием стерического фактора. В этом процессе комплексу Ru^{II} с лигандом **31d** лишь немного уступает комплекс Ru^{II} с метоксизамещенным бипиридилбисфосфиновым лигандом **32**. Реакция гидрирования β -кетозфира **22e** при катализе этим комплексом (S : C = 2400, MeOH– CH_2Cl_2 (1 : 1) или EtOH– CH_2Cl_2 (1 : 1), 90°C, 12–36 ч) протекает с оптическим выходом 95.2% при полной конверсии субстрата.⁵²

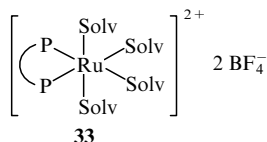
3. Катализ катионными комплексами, полученными из галогеноареновых комплексов рутения(II)

Биядерные ареновые комплексы $[\text{RuX}_2(\text{C}_6\text{H}_6)_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), в которых атомы металла связаны двумя мостиковыми связями $\text{Ru}-\text{X}\cdots\text{Ru}$, являются предшественниками не только нейтральных катализаторов, рассмотренных в предыдущем разделе, но и катализаторов, имеющих ионную структуру. При взаимодействии $[\text{RuX}_2\text{Ar}]_2$ с бисфосфинами в смеси $\text{EtOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ при 50°C (реакция (5)) образуются моноядерные катионные комплексы **1**. Из-за низкой стабильности комплексов $[\text{RuI}_2(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{P}^*\text{P})]$ вместо них в качестве катализаторов используют более устойчивые комплексы $[\text{RuI}_2(p\text{-Cym})(\text{P}^*\text{P})]$, получаемые из предшественника $[\text{RuI}_2(p\text{-Cym})]_2$.^{8, 9, 46}

В реакции асимметрического гидрирования метил-3-оксобутаноата (**22a**) наиболее высокая энантиоселективность (*ee* 99%) достигнута при катализе иодидными комплексами **1c** и **1f**.^{8, 46}

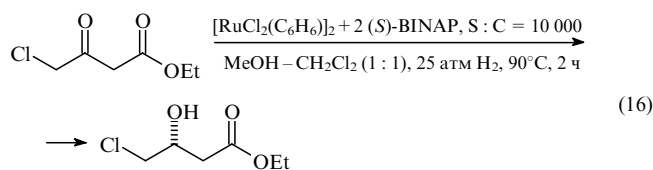


Та же реакция, катализируемая аналогичным хлоридным катионным комплексом, протекает⁸ за 22 ч при 60°C всего на 0.4%. Однако позднее было показано,¹⁹ что этот же хлоридный комплекс с лигандом BINAP является активным в реакции (15) при отношениях S:C до 70 000 в условиях, несколько отличающихся от приведенных в работе⁸. Примечательно, что катионный комплекс **33**, содержащий во внутренней координационной сфере только молекулы BINAP и ацетонитрила, не проявляет каталитической активности; активны только катионные комплексы, имеющие связи $\text{Ru}-\text{Hal}$.⁹



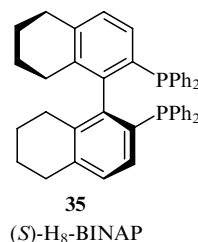
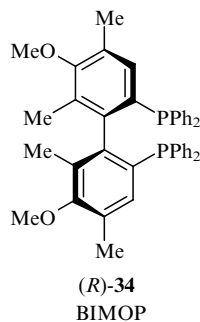
P = BINAP, Solv = MeCN.

Высокие показатели в реакциях каталитического гидрирования β -кетоефиров достигнуты и в тех случаях, когда катионный ареновый комплекс получался *in situ*, как в реакции (16).¹⁹ Проведение данной реакции в ионной жидкости (трифторметилсульфонате либо гексафторофосфате 1-бутил-3-метилимидазолия) или в спиртовом растворе $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Bf}_4^-$ позволило неоднократно использовать металлокомплексный катализатор без снижения энантиоселективности процесса, которая оставалась на уровне *ee* 95–96% по меньшей мере после трех циклов.⁵⁴



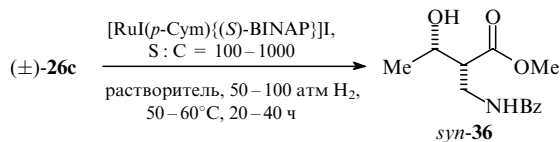
В результате гидрирования модельного субстрата **22a** в присутствии каталитической системы $[\text{RuI}_2(p\text{-Cym})]_2 + 2((R)\text{-34})$ (S:C = 2000, $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), 10 атм H_2 , $30-40^\circ\text{C}$, 20 ч) (S)- β -гидроксизэфир получен с оптической

чистотой 100% при полной конверсии исходного соединения.⁵⁵

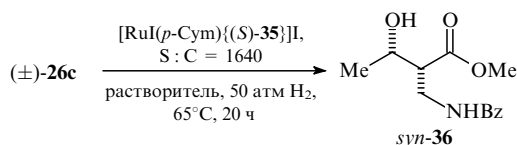


Скорость гидрирования β -кетоефиров в спиртовых растворах обычно выше, чем в апротонных растворителях. Например, в реакции гидрирования кетоефира **22a**, катализируемой катионным комплексом **6b**, она в несколько раз больше в безводном MeOH, чем в CH_2Cl_2 .⁵⁶ Вместе с тем гидрирование в водном MeOH приводило к уменьшению как активности катализатора, так и оптического выхода продукта по сравнению с реакцией в безводном спирте.^{56–58}

Как отмечалось выше, природа растворителя оказывает большое влияние на стереохимию динамического кинетического разделения рацемических β -кетоефиров, катализируемого нейтральными комплексами Ru^{II} с лигандом BINAP (реакции (12), (14)). Эффект растворителя играет большую роль и в катализе гидрирования того же субстрата катионными комплексами Ru^{II} с BINAP⁶ и H₈-BINAP (**35**).⁵⁹ В обоих случаях образуется преимущественно *син*-диастереомер гидроксиамидоефира **36**.



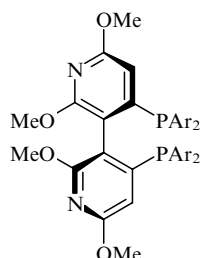
Растворитель	Конверсия субстрата, %	<i>de</i> , %	<i>ee</i> , %
MeOH	100	51	97
CH_2Cl_2 –MeOH (7:1)	91	84	99



Растворитель	Конверсия субстрата, %	<i>de</i> , %	<i>ee</i> , %
MeOH	53	71	93
CH_2Cl_2 –MeOH (7:1)	80	92	99

В той же реакции асимметрического гидрирования рацемического субстрата **26f** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{NHBz}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$) наиболее высокая скорость, а также диастерео- и энантиоселективность наблюдались при катализе катионным комплексом $[\text{RuI}(p\text{-Cym})\{(-)\text{-8}\}]\text{I}$ в присутствии кислотного сокатализатора (RSO_3H) (S:C = 200, CH_2Cl_2 , 100 атм H_2 , 50°C , 20 мин). В указанных условиях конверсия β -кетоефира **26f** составила 95% при значениях *de* 94% (*син*) и *ee* 99% (2*R*,3*S*) соответственно.²⁵

По сравнению с каталитическим комплексом, содержащим 3,3-бис(пиренил)ный бисфосфин **8**, который способен катализировать асимметрическое гидрирование β -кетозэфиров при комнатной температуре, 3,3-бипиридилный бисфосфиновый лиганд **37** проявляет каталитическую активность в более жестких условиях (80–90°C), обеспечивая энантиоселективность гидрирования ряда β -кетозэфиров, равную 95–97%.⁶⁰

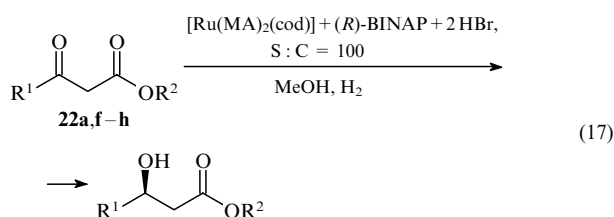


(R)-37 (Xyl-P-Phos)

Ar = 3,5-Me₂C₆H₃.

4. Катализ нейтральными комплексами, полученными *in situ* из соединений рутения(II) с лигандами аллильного типа

Соединения Ru^{II} с лигандами аллильного типа, такие как [Ru(MA)₂(cod)] или [RuCl(Cp)(PPh₃)₂], имеют определенные преимущества перед другими предшественниками хиральных катализаторов. В отличие от производных RuCl₂ и RuBr₂, они представляют собой мономерные комплексы, благодаря чему хорошо растворимы в обычных растворителях. Кроме того, при получении из них хиральных катализаторов можно осуществить замещение в мягких условиях не только π -связанного диена на хиральный бисфосфин, но также и лигандов MA или Cp на галогенидные или карбоксилатные лиганды, причем обе реакции замещения могут быть проведены одновременно.^{17, 18, 61–63} Так, в реакции (17) катализатор [RuBr₂{(R)-BINAP}] получен *in situ* в одну стадию из [Ru(MA)₂(cod)], (R)-BINAP и HBr. Реакция протекала с высокой энантиоселективностью при давлении H₂ 10–70 атм и температуре 40–80°C.¹⁸



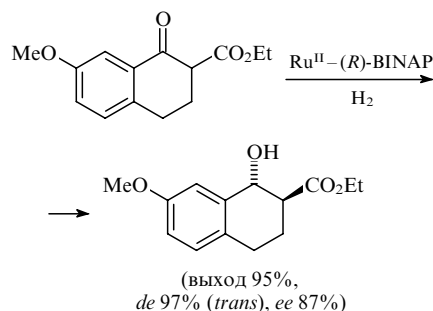
R² = Me: R¹ = Me (**a**), Et (**f**), n-C₁₅H₃₁ (**g**);

R¹ = ClCH₂, R² = Et (**h**).

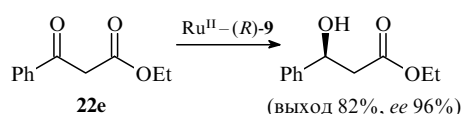
Субстрат	S : C	Давление H ₂ , атм	T, °C	Время реакции, ч	Выход, %	ee, %
22a	100	10	80	1	100	98
22f	1000	20	40	16	100	> 99
22g	100	50	50	48	100	96
22h	1700	70	93	1	100	89

В присутствии катализатора [RuBr₂{(R)-BINAP}], полученного *in situ* как указано выше, осуществлено кинетическое динамическое разделение рацемического β -кетозэфира —

производного тетралина (S : C = 30–100, CH₂Cl₂, 10 атм H₂, 80°C, 48 ч).⁶²



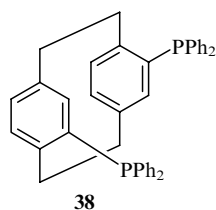
Высокой активностью в реакции асимметрического гидрирования кетозэфира **22e** обладает катализатор [RuBr₂{(R)-MeO-BIPHEP}], полученный *in situ* из [Ru(MA)₂(cod)], хирального бисфосфина (R)-**9** и HBr.



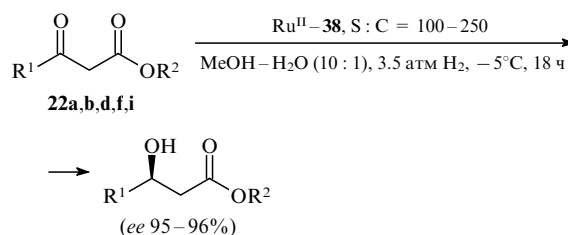
Эта реакция протекает в MeOH или EtOH с достаточно высокой скоростью и энантиоселективностью даже при давлении H₂ 1 атм.¹⁷ Следует отметить, что в присутствии хиральных катализаторов, полученных из [Ru(MA)₂(cod)], энантиоселективность, близкая к 100%, может быть достигнута при использовании хиральных бисфосфиновых лигандов с оптической чистотой 80–90%, если гидрирование β -кетозэфиров проводится в мягких условиях (1 атм H₂, 20°C).⁶³

Гидрирование кетозэфира **22e** в присутствии катализатора, полученного *in situ* из [Ru(MA)₂(cod)] и гетероциклического бисфосфина **8** (S : C = 1000, EtOH, 100 атм H₂, 70°C, 1 ч), протекает с высокой энантиоселективностью (ee 98% при 100%-ной конверсии).

Описано применение бисфосфинового лиганда **38** с планарной хиральностью в асимметрическом Ru-катализируемом гидрировании β -кетозэфиров.⁶⁴



(S)-[2,2]PHANEPHOS



R¹ = Prⁱ, R² = Et (**i**).

Конверсия 100%.

Гидрирование вели в водном MeOH для предотвращения побочной реакции ацетализации кетогруппы. Катализатор получали *in situ* в ацетоне из предшественника

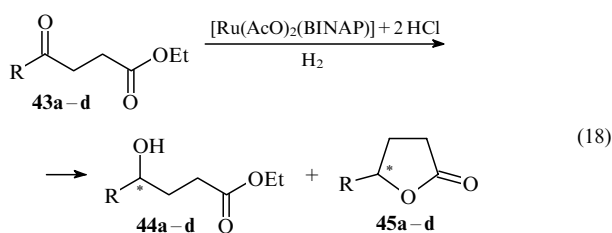
Как установлено авторами работы¹², гидрирование β -кетозэфиров в присутствии этого катализатора значительно ускоряется при добавлении сильной кислоты (HCl или H₂SO₄).

VI. Асимметрическое гидрирование γ -кетозэфиров, катализируемое бисфосфиновыми комплексами рутения(II)

В предыдущих разделах, посвященных асимметрическому гидрированию α - и β -кетозэфиров, обсуждались только реакции, протекающие с высокой энантиоселективностью. В настоящем разделе приведены все найденные в литературе данные об асимметрическом гидрировании γ -кетозэфиров, поскольку они весьма немногочисленны. Во всех случаях катализаторами служили хиральные комплексы рутения; в литературе не найдены сведения о гомогенном катализе асимметрического гидрирования γ -кетозэфиров комплексами других металлов.

1. Катализ нейтральными комплексами рутения(II), полученными *in situ*

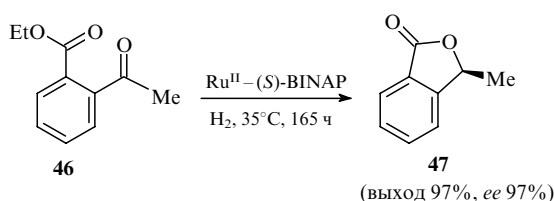
В присутствии каталитической системы [Ru(AcO)₂(BINAP)] и HCl осуществлено⁷³ асимметрическое гидрирование γ -кетозэфиров **43a–d** (S:C = 100, EtOH, 100 атм H₂, 30°C) с образованием γ -гидроксизэфиров **44a–d** и γ -лактонов **45a–d**.



R = Me (a), Et (b), n-C₈H₁₇ (c), Ph (d).

Субстрат	Конфигурация BINAP	Время реакции, ч	Выход 44 + 45 , %	ee, %
43a	S	110	86	98
43b	S	110	90	97
43c	S	110	73	98
43d	R	258	30	97

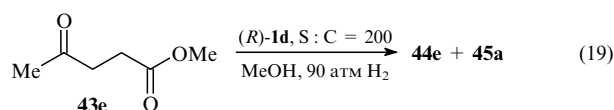
Кетозфир **43d** реагирует с H₂ значительно труднее, чем алифатические кетозфиры **43a–c**. Вместе с тем реакционная способность этил-2-ацетилбензоата (**46**) в сходных условиях гидрирования выше, чем кетозфира **43d**, вероятно, благодаря присутствию в ароматическом кольце электроноакцепторной группы.⁷³



Гидрирование не кетозфира **46**, а соответствующей кислоты в сходных условиях также приводит к фталиду **47**, но с более низкой энантиоселективностью (ee 92%).²¹

2. Катализ катионным комплексом (R)-1d

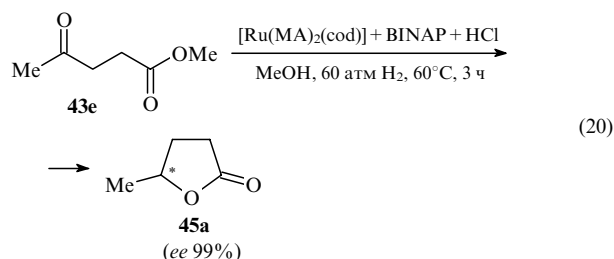
В работе⁷⁴ изучено влияние температуры асимметрического гидрирования γ -кетозфира **43e** на выход продуктов гидрирования, их состав и оптический выход.



Наиболее высокие выходы продуктов (75%, соотношение **44e**:**45a** = 1:2) и энантиоселективность гидрирования (ee 98% (R)) достигнуты при 65°C и продолжительности реакции 72 ч.

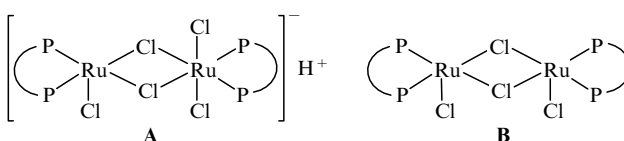
3. Катализ анионными комплексами рутения(II)

В работе⁷⁵ изучено влияние добавок HCl на процесс гидрирования. При использовании в реакции (20) каталитической системы [Ru(MA)₂(cod)] + BINAP + HCl, содержащей 2 экв. HCl по отношению к предкатализатору (это количество кислоты необходимо для образования комплекса [RuCl₂(BINAP)]) конверсия метиллевулината (**43e**) в выбранных условиях гидрирования составляла менее 5%, т.е. в отсутствие избытка HCl образующийся *in situ* комплекс [RuCl₂(BINAP)] обладает низкой активностью. При дальнейшем добавлении HCl наблюдается резкое возрастание скорости гидрирования с образованием γ -гидроксизфира, который в условиях реакции на ~95% циклизуется в хиральный лактон **45a**. На скорость гидрирования метиллевулината сильное влияние оказывает природа растворителя. Наиболее высокие результаты получены при гидрировании в MeOH.⁷⁶

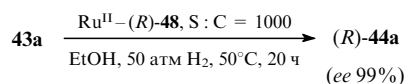


Каталитические системы на основе других предкатализаторов, например [RuCl₂(C₆H₆)₂] и [RuCl₂(cod)]_n, оказались менее активными в данной реакции. Так, замена [Ru(MA)₂(cod)] на [RuCl₂(cod)]_n вызвала уменьшение каталитической активности, выраженной в величине TOF (TOF = [45] · [Ru]⁻¹ · ч⁻¹), со 110 до 21, а в присутствии катионного комплекса **1d** скорость реакции снизилась почти в 30 раз.⁷⁵

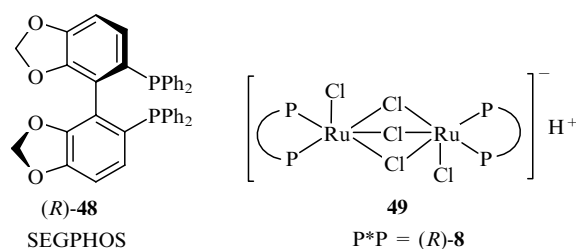
Изучение механизма реакции (20) кинетическим и изотопным методами, а также анализ рутенийсодержащих интермедиатов с помощью спектроскопии ЯМР ³¹P свидетельствуют в пользу того, что каталитически активной частью является биядерный анионный комплекс **A**, который образуется из биядерного нейтрального комплекса **B** в присутствии избытка HCl.⁷⁷



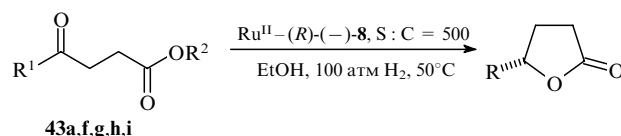
О высокой каталитической активности анионных биядерных комплексов рутения(II) в асимметрическом гидрировании γ -кетозэфиров свидетельствуют и другие недавно опубликованные данные.^{78, 79} Так, асимметрическое гидрирование γ -кетозфира **43a**, катализируемое биядерным анионным комплексом Ru^{II} с лигандом **48**, который по структуре аналогичен комплексу **2a**, протекает значительно быстрее, чем в присутствии каталитической системы Ru(AcO)₂(BINAP) + 2 HCl (реакция (18)) или моноядерного катионного комплекса **1d** (реакция (19)) с образованием γ -гидроксизфира **44a** (преобладающий продукт).⁷⁸



Конверсия 100%.



В качестве катализатора асимметрического гидрирования γ -кетозэфиров использован⁷⁹ анионный комплекс **49**. Этот комплекс, структура которого установлена методом РСА, в реакции асимметрического гидрирования формировали *in situ* взаимодействием [Ru(CF₃CO₂)₂]{(R)-(-)-8} с избытком HCl.



R² = Et, R¹ = Me (**a**); R² = Me: R¹ = Buⁿ (**f**), n-C₈H₁₇ (**g**), Ph(CH₂)₂ (**h**), Ph(CH₂)₃ (**i**).

Субстрат	Время реакции, ч	ee, % (R)
43a	76	98
43f	168	97
43g	168	98
43h	168	98
43i	168	> 99.9

Таким образом, хотя γ -кетозфиры значительно менее реакционноспособны в условиях асимметрического каталитического гидрирования, в последние годы разработаны высокоэффективные рутенийсодержащие каталитические системы, позволяющие получать хиральные γ -гидроксизфиры и γ -алкиламещенные γ -лактоны с препаративным выходом и высокой оптической чистотой.

* * *

Как следует из рассмотренного в данном обзоре материала, к наиболее эффективным из известных к настоящему времени катализаторов асимметрического гидрирования α -кетозэфиров следует отнести биядерные комплексы Rh^I с хиральными

AMPP-лигандами и мостиковыми перфторкарбоксилатными группами. Хиральные комплексы Ru(II) значительно менее эффективны в гидрировании α -кетозэфиров, чем родиевые катализаторы. В то же время в катализе асимметрического гидрирования β -кетозэфиров применяются практически исключительно комплексы рутения(II), при этом наибольшую эффективность показали рутениевые комплексы с хиральными атропоизомерными бисфосфиновыми лигандами, такими как BINAP и его аналоги, в том числе содержащие гетероциклические фрагменты. Следует отметить, что в спиртах (MeOH или EtOH) реакция протекает значительно быстрее и с большим оптическим выходом, чем в апротонных растворителях. В гидрировании γ -кетозэфиров, которые значительно менее реакционноспособны, чем α - и β -кетозфиры, наилучшие результаты достигнуты при использовании каталитических систем, включающих рутенийсодержащий предшественник, атропоизомерный бисфосфиновый лиганд и кислотный промотор.

Литература

1. R.Noyori. *Acta Chem. Scand.*, **50**, 380 (1996)
2. D.J.Ager, S.A.Laneman. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 3327 (1997)
3. I.C.Lennon, C.J.Pilkington. *Synthesis*, 1639 (2003)
4. W.Tang, X.Zhang. *Chem. Rev.*, **103**, 3029 (2003)
5. S.E.Clapham, A.Hadzovic, R.H.Morris. *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2201 (2004)
6. E.Klabunovskii, G.V.Smith, A.Zsigmond. *Heterogeneous Enantioselective Hydrogenation. Theory and Practice. (Series Catalysis by Metal Complexes. Vol. 31)*. Springer-Verlag, Dordrecht, 2006
7. Е.И.Клабуновский. *Катализ в пром-ти*, (4), 52 (2006)
8. K.Mashima, K.Kusano, N.Sato, Y.Matsumura, K.Nozaiki, H.Kumobayashi, N.Sayo, Y.Hori, T.Ishizaki, S.Akutagawa, H.Takaya. *J. Org. Chem.*, **59**, 3064 (1994)
9. K.Mashima, T.Hino, H.Takaya. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2099 (1992)
10. T.Ohta, Y.Tonomura, K.Nozaiki, H.Takaya, K.Mashima. *Organometallics*, **15**, 1521 (1996)
11. R.Noyori, T.Ohkuma, M.Kitamura, H.Takaya, N.Sayo, H.Kumobayashi, S.Akutagawa. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5856 (1987)
12. S.A.King, A.S.Thompson, A.O.King, T.R.Verhoeven. *J. Org. Chem.*, **57**, 6689 (1992)
13. B.Heiser, E.A.Broger, Y.Cramer. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 51 (1991)
14. T.Morimoto, H.Takahashi, K.Fujii, M.Chiba, K.Achiwa. *Chem. Lett.*, **15**, 2061 (1986)
15. M.Kitamura, M.Tokunaga, T.Ohkuma, R.Noyori. *Org. Synth.*, **9** (Coll.), 589 (1998)
16. M.Kitamura, M.Tokunaga, T.Ohkuma, R.Noyori. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4163 (1991)
17. J.P.Genêt, C.Pinel, V.Ratovelomanana-Vidal, M.C.Caño de Andrade, X.Pfister, P.Guerreiro, J.Y.Lenoir. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4801 (1995)
18. J.P.Genêt, C.Pinel, V.Ratovelomanana-Vidal, S.Mallart, X.Pfister, L.Bischoff, M.C.Caño de Andrade, S.Darses, C.Galopin, J.A.Laffitte. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 675 (1994)
19. В.А.Павлов, Е.В.Стародубцева, М.Г.Виноградов, В.А.Ферапонтов, О.Р.Малышев, Г.Л.Хейс. *Изв. АН. Сер. хим.*, 725 (2000)
20. J.P.Genêt. *Pure Appl. Chem.*, **74**, 77 (2002)
21. M.Kitamura, T.Ohkuma, S.Inoue, N.Sayo, H.Kumobayashi, S.Akutagawa, T.Ohta, R. Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 629 (1988)

22. T.Chiba, A.Miyashita, H.Nohira, H.Takaya. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2351 (1993)
23. T.Benincori, E.Brenna, F.Sannicolò, L.Trimarco, P.Antognazza, E.Cesarotti. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 685 (1995)
24. T.Benincori, E.Brena, F.Sannicolò, L.Trimarco, P.Antognazza, E.E.Cesarotti, F.Demartin, T.Pilati. *J. Org. Chem.*, **61**, 6244 (1996)
25. T.Benincori, E.Cesarotti, O.Piccolo, F.Sannicolò. *J. Org. Chem.*, **65**, 2043 (2000)
26. F.Hapiot, F.Agbossou, A.Mortreux. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 11 (1995)
27. T.Ojima, T.Kogura, T.Terasaki, K.Achiwa. *J. Org. Chem.*, **43**, 3444 (1978)
28. R.E.Dolle, K.C.Nicolaou. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1691 (1985)
29. H.Takahashi, M.Hattori, M.Chiba, T.Morimoto, K.Achiwa. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4477 (1986)
30. H.Takahashi, T.Morimoto, K.Achiwa. *Chem. Lett.*, **16**, 855 (1987)
31. C.Hatat, N.Kokel, A.Mortreux, F.Petit. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4139 (1990)
32. A.Roucoux, F.Agbossou, A.Mortreux, F.Petit. *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 2279 (1993)
33. J.-F.Carpentier, F.Agbossou, A.Mortreux. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 39 (1995)
34. A.Roucoux, M.Devocelle, J.-F.Carpentier, F.Agbossou, A.Mortreux. *Synlett*, 358 (1995)
35. A.Roucoux, L.Thieffry, J.-F.Carpentier, M.Devocelle, C.Mélie, F.Agbossou, A.Mortreux. *Organometallics*, **15**, 2440 (1996)
36. A.Roucoux, I.Suisse, M.Devocelle, J.-F.Carpentier, F.Agbossou, A.Mortreux. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 379 (1996)
37. F.Hapiot, F.Agbossou, A.Mortreux. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2881 (1997)
38. C.Pasquier, S.Naili, L.Pelinski, J.Brocard, A.Mortreux, F.Agbossou. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 193 (1998)
39. M.Ohno. *Synlett*, 1167 (1998)
40. S.Naili, I.Suisse, A.Mortreux, F.Agbossou, M.A.Ali, A.Karim. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2867 (2000)
41. M.Lotz, K.Polborn, P.Knochel. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 4708 (2002)
42. T.Ohta, H.Takaya, M.Kitamura, K.Nagai, R.Noyori. *J. Org. Chem.*, **52**, 3174 (1987)
43. C.Pasquier, L.Pelinski, J.Brocard, A.Mortreux, F.Agbossou-Niedercorn. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2809 (2001)
44. C.Hatat, A.Karim, N.Kokel, A.Mortreux, F.Petit. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3675 (1988)
45. N.W.Boaz, S.D.Debenham, E.B.Mackenzie, S.E.Large. *Org. Lett.*, **4**, 2421 (2002)
46. K.Mashima, K.Kusano, T.Ohta, R.Noyori, H.Takaya. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1208 (1989)
47. R.Noyori, T.Ikeda, T.Ohkuma, M.Widhalm, M.Kitamura, H.Takaya, S.Akutagawa, N.Sayo, T.Saito, T.Taketomi, H.Kumobayashi. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9134 (1989)
48. M.Kitamura, M.Tokunaga, R.Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 144 (1993)
49. C.-C.Pai, Y.-M.Li, Z.-Y.Zhou, A.S.C.Chan. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2789 (2002)
50. V.Enev, C.L.J.Ewers, M.Harre, K.Nickisch, J.T.Mohr. *J. Org. Chem.*, **62**, 7092 (1997)
51. Y.-G.Zhou, W.Tang, W.-B.Wang, W.Li, X.Zhang. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 4952 (2002)
52. C.-C.Pai, C.-W.Lin, C.-C.Lin, C.-C.Chen, A.S.C.Chan, W.T.Wong. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11513 (2000)
53. M.Kitamura, T.Ohkuma, M.Tokunaga, R.Noyori. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 1 (1990)
54. Е.В.Стародубцева, М.Г.Виноградов, В.А.Павлов, Л.С.Горшкова, В.А.Ферапонтов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2079 (2004)
55. M.Murata, T.Morimoto, K.Achiwa. *Synlett*, 827 (1991)
56. A.Wolfson, I.F.J.Vankelecom, S.Geresh, P.A.Jacobs. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **198**, 39 (2003)
57. A.Wolfson, I.F.J.Vankelecom, P.A.Jacobs. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 3558 (2005)
58. L.Bartek, M.Drobek, M.Kuzma, P.Kluson, L.Cervený. *Catal. Commun.*, **6**, 61 (2005)
59. X.Zhang, K.Mashima, K.Koyano, N.Sayo, H.Kumobayashi, S.Akutagawa, H.Takaya. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2309 (1994)
60. J.Wu, H.Chen, W.H.Kwok, K.H.Lam, Z.-Y.Zhou, C.H.Yeung, A.S.C.Chan. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1539 (2002)
61. J.P.Genêt, C.Pinel, S.Mallart, S.Juge, N.Cailhol, J.A.Laffitte. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5343 (1992)
62. J.P.Genêt, X.Pfister, V.Ratovelomanana-Vidal, C.Pinel, J.A.Laffitte. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4559 (1994)
63. J.P.Jenet. *Eur. J. Org. Chem.*, 2937 (1999)
64. P.J.Pye, K.Rossen, R.A.Reamer, R.P.Volante, P.J.Reider. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4441 (1998)
65. T.Ireland, G.Grossheimann, C.Wieser-Jeunesse, P.Knochel. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 3212 (1999)
66. T.Yamano, N.Taya, M.Kawada, T.Huang, T.Imamoto. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2577 (1999)
67. M.J.Burk, T.G.P.Harper, C.S.Kalberg. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4423 (1995)
68. J.B.Hoke, L.S.Hollis, E.W.Stern. *J. Organomet. Chem.*, **455**, 193 (1993)
69. T.Ikariya, Y.Ishii, H.Kawano, T.Arai, M.Saburi, S.Yoshikawa, S.Akutagawa. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 922 (1985)
70. K.Mashima, T.Nakamura, Y.Matsuo, K.Tani. *J. Organomet. Chem.*, **607**, 51 (2000)
71. D.F.Taber, L.J.Silverberg. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4227 (1991)
72. K.S.MacFarlane, I.S.Thornburn, P.W.Cyr, D.E.K.-Y.Chau, S.J.Rettig, B.R.James. *Inorg. Chim. Acta*, **270**, 130 (1998)
73. T.Ohkuma, M.Kitamura, R.Noyori. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5509 (1990)
74. G.Juszkiewicz, M.Aszteborska, J.Jurczak. *Pol. J. Chem.*, **76**, 1707 (2002)
75. Е.В.Стародубцева, О.В.Турова, М.Г.Виноградов, Л.С.Горшкова, В.А.Ферапонтов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2301 (2005)
76. Е.В.Стародубцева, О.В.Турова, М.Г.Виноградов, Л.С.Горшкова, В.А.Ферапонтов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 531 (2007)
77. О.В.Турова. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2007
78. T.Saito, T.Yokozawa, T.Ishizaki, T.Moroi, N.Sayo, T.Miura, H.Kumobayashi. *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 264 (2001)
79. T.Benincori, S.Rizzo, T.Pilati, A.Ponti, M.Sada, E.Pagliarini, S.Ratti, C.Giuseppe, L.de Ferra, F.Sannicolò. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 2289 (2004)

**RUTHENIUM AND RHODIUM COMPLEXES WITH CHIRAL P-DONOR LIGANDS
AS CATALYSTS OF ENANTIOSELECTIVE HYDROGENATION OF KETOESTERS**

M.G.Vinogradov, E.V.Starodubtseva, O.V.Turova

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

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

The use of ruthenium(II) and rhodium(I) complexes with chiral P-donor ligands as catalysts of asymmetric hydrogenation of α -, β - and γ -ketoesters is considered. The attention is focused on highly enantioselective processes.

Bibliography — 79 references.

Received 21st December 2007