

Асимметрический металлокомплексный катализ в ряду монофункциональных субстратов: чем ниже симметрия катализатора, тем выше энантиоселективность

В.А.Павлов, Т.Н.Павлова

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

Заявленный в названии обзора тезис сформулирован на основании анализа около 90 асимметрических реакций (присоединения, восстановления, окисления и др.) монофункциональных субстратов типа бензальдегида, ацетофенона или тиоанизола, катализируемых комплексами металлов с C_1 -, C_2 - и C_3 -симметричными хиральными лигандами. Преимущество комплексов с C_1 -симметричными лигандами выражается в больших значениях *ee* продуктов реакций по сравнению с C_2 -комплексами в роли катализаторов (средние величины *ee* 97 и 85% соответственно). Предложенные разными авторами возможные каталитические циклы эффективных асимметрических реакций под действием C_2 -комплексов свидетельствуют о C_1 -симметрии главного интермедиата, контролирующего асимметрическую индукцию. Если главный интермедиат сохраняет исходную C_2 -симметрию, энантиоселективность реакции, как правило, невысокая.

Библиография — 162 ссылки.

Оглавление

I. Введение	961
II. Реакции присоединения в ряду монофункциональных ароматических субстратов, катализируемые комплексами металлов с C_2 -симметричными лигандами	962
III. Реакции окисления арилсульфидов в присутствии комплексов металлов с C_2 - и C_3 -симметричными лигандами	969
IV. Положительное влияние ахиральных дополнительных реагентов на энантиоселективность реакций, катализируемых комплексами металлов с C_2 -лигандами	971
V. Увеличение энантиоселективности при добавлении молекулярных сит в реакции в присутствии C_2 -симметричных комплексов металлов	974
VI. Реакции в ряду монофункциональных арильных субстратов, катализируемые комплексами металлов с асимметричными лигандами	975
VII. Сравнение энантиоселективности реакций, катализируемых комплексами одних и тех же металлов с C_2 - и C_1 -симметричными лигандами близкого строения при одинаковых условиях	981
VIII. Заключение	983

I. Введение

Быстро развивающийся метод получения оптически активных соединений основан на асимметрических гомогенных реакциях, катализируемых комплексами металлов с хиральными лигандами. Энантиоселективность реакций реализуется в процессе асимметрической индукции (внутримолекулярной диастереоселективности). Этот феномен давно привлекает внимание химиков (правила Крама, Прелога

и т.д.). В настоящее время существуют две гипотезы, объясняющие асимметрическую индукцию в реакциях под действием комплексов металлов. Первая гипотеза основана на пространственном взаимодействии субстрата и хирального комплекса по типу «ключ – замок» в процессе каталитической реакции.^{1–3} Если переходное состояние (главный интермедиат), ответственное за асимметрическую индукцию, является асимметричным (с симметрией C_1 , несимметричным, лишенным элементов симметрии), энантиомерный

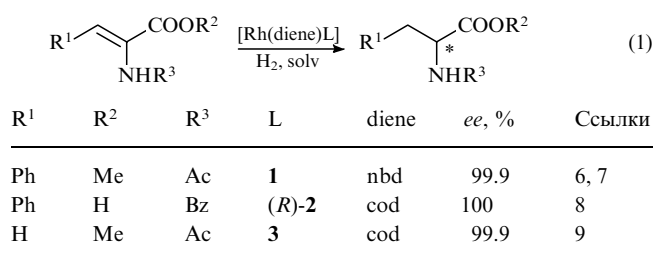
В.А.Павлов. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории асимметрического катализа ИОХ РАН.
e-mail: pvlv@ioc.ac.ru
Область научных интересов: асимметрический катализ, асимметрическая индукция как способ передачи стереохимической информации.

Т.Н.Павлова. Кандидат технических наук. e-mail: pvlv69@mail.ru
Область научных интересов: создание систем жизнеобеспечения человека в замкнутых объектах.

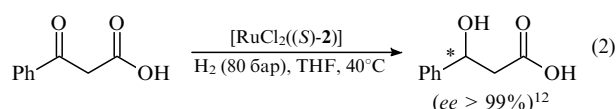
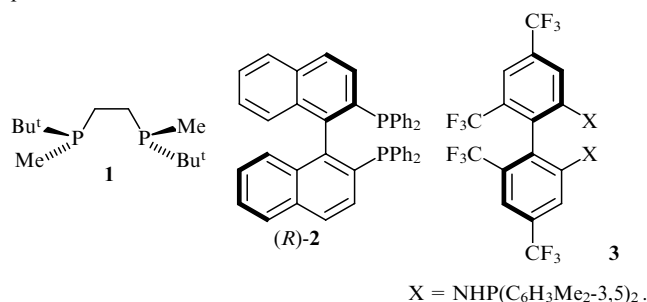
Дата поступления 15 декабря 2009 г.

избыток (*ee*) продукта реакции должен быть высоким. Хиральное молекулярное распознавание и индукция, согласно другой гипотезе,^{4,5} базируются на спиральных электронных эффектах в металлокомплексе (катализаторе) и координируемом субстрате.

Различие симметрии (C_1 или C_2) в ряду хиральных лигандов, в соответствии с первой гипотезой, может не оказывать влияния на высокую энантиоселективность реакции. Например, субстраты, координируемые катализатором в промежуточном комплексе тремя или двумя функциональными группами, могут образовывать продукты с предельно высокими значениями *ee* под действием комплексов как с C_2 -симметричными лигандами **1–3** (реакции (1) и (2)),[†] так и с асимметричными лигандами.¹



nbd — норборнадиен, cod — циклоокта-1,5-диен, solv — растворитель.



Это связано с тем, что симметрия C_2 каталитического комплекса теряется на первой стадии реакции (1) после координирования субстрата (механизм Гальперна^{13–16} или гидридный механизм Имамото^{17,18}), и асимметрическая индукция осуществляется в асимметричном интермедиате (см. обзор³). Если же интермедиат, ответственный за асимметрическую индукцию, сохраняет симметрию C_2 каталитического комплекса, например в случае монофункциональных прохиральных субстратов, реакции идут с невысокой энантиоселективностью.¹ К реакциям такого типа относится ряд каталитических процессов (алкилирование бензальдегида диалкилцинкам (без добавления $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$), гидрирование ацетофенона с переносом атома водорода, гидрирование

кетопантоиллактона, гидрирование ацетофенона и монофункциональных арилалкенов на комплексах Rh и Ir, конъюгированное присоединение диэтилцинка к халкону), а также некоторые превращения, в которых комплекс металла участвует в стехиометрических количествах. Все эти реакции катализируются комплексами с бидентатными C_2 -симметричными лигандами.¹ Как видно, большинство используемых в данных реакциях субстратов не имеют других функциональных групп.

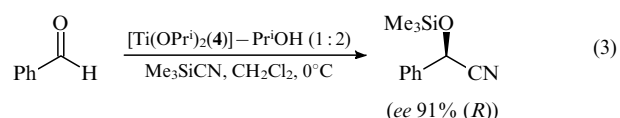
Следует подчеркнуть, что симметрия лиганда (и каталитического комплекса)[‡] может иметь решающее влияние на механизм реакции, поскольку определяет особенности расположения донорных групп, сходство или различие их электронных свойств и т.д.

Упомянутое выше различие в энантиоселективности нескольких каталитических реакций, проходящих через C_2 - и C_1 -интермедиаты в случае монофункциональных субстратов, требует подтверждения с точки зрения исключительности или закономерности этого феномена для других реакций. В данном обзоре рассмотрены литературные данные о реакциях монофункциональных прохиральных субстратов, катализируемых комплексами с C_2 -лигандами, асимметрическая индукция в которых осуществляется на стадии образования C_1 - или C_2 -симметричных интермедиатов. Проанализированы реакции под действием комплексов с C_2 -лигандами, на энантиоселективность которых влияют ахиральные добавки. Рассмотрены реакции монофункциональных субстратов, катализируемые комплексами с C_1 -лигандами. Проведено сравнение энантиоселективности реакций в одинаковых экспериментальных условиях в зависимости от симметрии катализатора, т.е. для комплексов одного и того же металла с C_2 - или C_1 -симметричными лигандами с одинаковыми донорными атомами. Реакции систематизированы формально по используемым монофункциональным субстратам: прохиральные ароматические альдегиды, кетоны, α -кетозиферы, имины, сульфиды и алкены.

II. Реакции присоединения в ряду монофункциональных ароматических субстратов, катализируемые комплексами металлов с C_2 -симметричными лигандами

1. Цианосилилирование и цианоформилирование ароматических альдегидов на комплексах Ti, V, Sm и Al

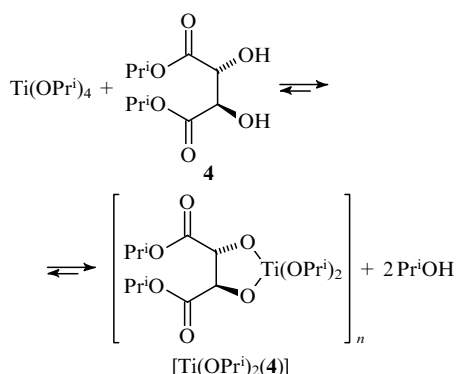
Энантиоселективное каталитическое цианосилилирование альдегидов является эффективным методом получения хиральных циангидриновых производных,¹⁹ превращаемых затем в биологически активные соединения.^{20–22} Примером может служить реакция (3).²³



[†] Известно более 20 бидентатных C_2 -лигандов родиевых катализаторов для осуществления реакции (1) с *ee* > 99%, и поиск новых эффективных C_2 -симметричных лигандов продолжается,^{10,11} хотя практическая ценность этого поиска для упомянутой реакции становится незначительной.

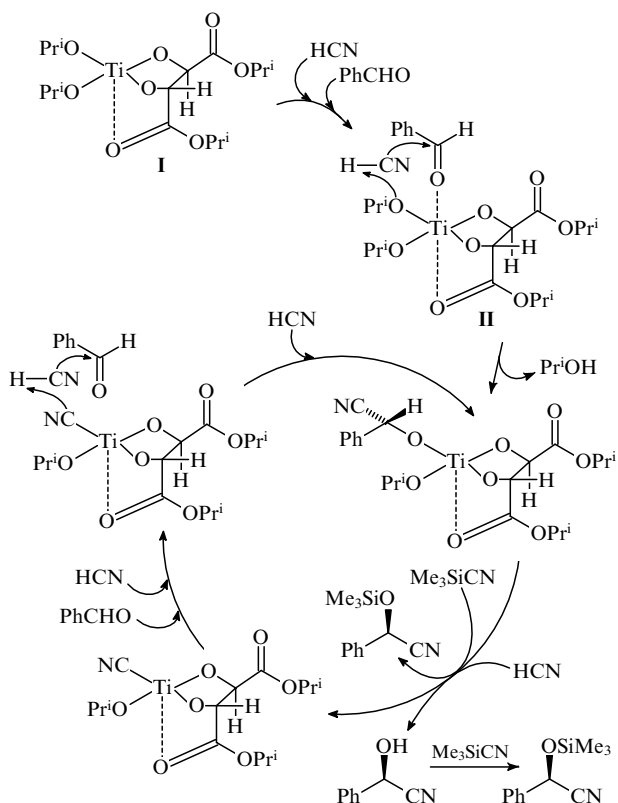
[‡] Разумеется, для нежестких молекул в растворе (гомогенный катализ) речь идет лишь о приблизительной симметрии.

Каталитический комплекс синтезируется по реакции (4) из хирального диизопропилтартрата (4).[§]



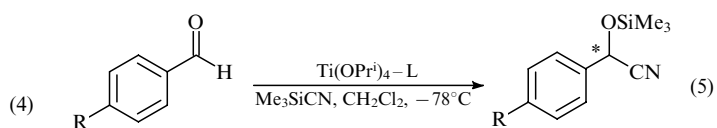
Авторы работы²³ предложили возможный механизм реакции (3) (схема 1). Циановодород, выделяющийся при взаимодействии триметилсилилцианида с изопропиловым спиртом, реагирует затем с бензальдегидом. Получающееся соединение координируется комплексом титана I с образованием интермедиата II. Этот асимметричный интермедиат и ответственен за асимметричную индукцию.

Схема 1

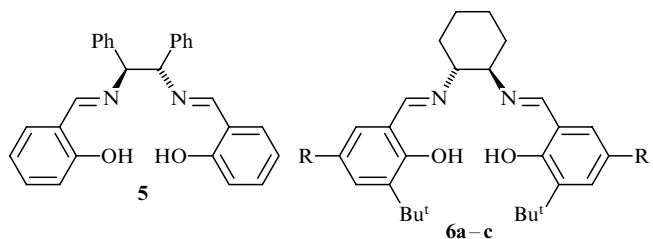


Высокую энантиоселективность демонстрируют также реакции (5) и (6) цианосилилирования ароматических альде-

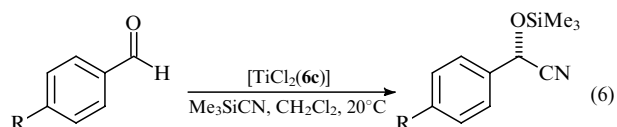
гидов, катализируемые комплексами $\text{Ti(OPr}^i\text{)}_4$ и TiCl_4 с C_2 -симметричными salenовыми лигандами 5, 6.



R	L	ee, %	Ссылки	R	L	ee, %	Ссылки
H	5	87 (R)	24, 25	H	6b	75 (S)	27
H	6a	76 (S)	26	H	6c	72 (S)	26, 28
MeO	6a	94 —	26	Me	6c	88 —	26, 28



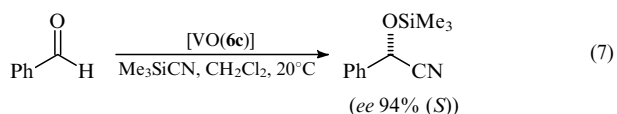
R = MeO (a), H (b), Bu^t (c).



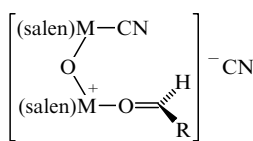
R = H, ee 75% (S); Me, ee 72% (конфигурация не указана).^{26, 28}

Во всех перечисленных реакциях величины *ee* продуктов находятся в сравнительно узком интервале (72–87%), за исключением реакции (5) *para*-метоксизамещенного бензальдегида (*ee* 94%). Следует отметить невысокую зависимость от температуры (в интервале от -78°C до 20°C) энантиоселективности реакций (5) и (6) под действием комплексов с лигандом (R,R)-6c.

Из известных металл-salenовых комплексов (salen)оксo-ванадиевый комплекс катализирует реакцию цианосилилирования бензальдегида с максимальной энантиоселективностью (реакция (7)),^{29, 30} причем (R,R)-изомер катализатора приводит преимущественно к (S)-продукту.

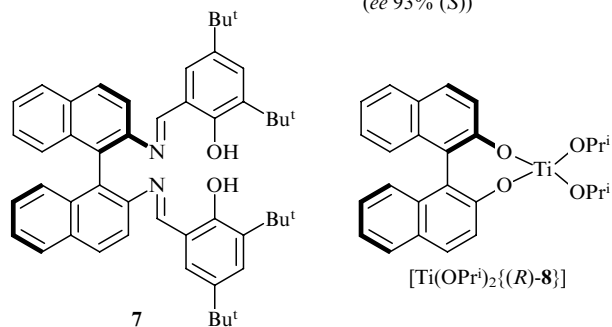
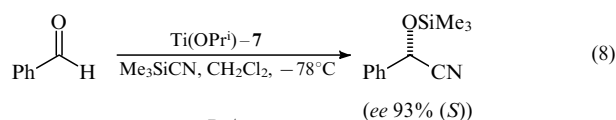


Схематическое строение главного интермедиата (переходного состояния) реакций типа (5)–(7) предложено авторами работы³¹. Как видно, строение этого интермедиата асимметрично.



Высокая энантиоселективность наблюдалась в реакции (8) под действием комплекса Ti с C_2 -симметричным основанием Шиффа 7.³²

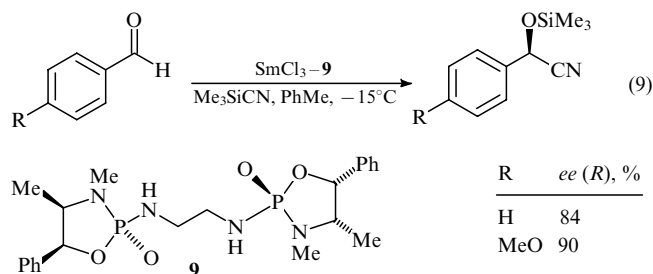
§ Здесь и далее для простоты мы будем одинаково (одним номером) обозначать свободный и координированный лиганды, даже если при координировании он теряет протоны, как в случае диизопропилтартрата.



Комплекс Ti на основе лиганда **7** можно отчасти сравнить с комплексом $[\text{Ti}(\text{OPr}^i)_2\{(\text{R})\text{-8}\}]$, так как хиральные фрагменты и атомы металла в этих комплексах одни и те же. Однако цианосилилирование бензальдегида на комплексе Ti с лигандом **8** при 0°C происходит гораздо менее энантиоселективно ($ee < 10\%$),³³ чем реакция (8). Ранее было отмечено,² что в некоторых реакциях чем ниже конформационная жесткость C_2 -симметричной структуры каталитического комплекса, тем выше энантиоселективность при прочих равных условиях. Это может быть связано с возможным искажением C_2 -геометрии интермедиата, ответственного за асимметрическую индукцию. Лиганд **8** и соответствующий комплекс титана имеют более жесткое строение, чем лиганд **7** и комплекс Ti с ним. Этим может объясняться низкая энантиоселективность реакции под действием системы Ti–**8** по сравнению с системой Ti–**7**, что, в свою очередь, косвенно свидетельствует об отклонении структуры интермедиата с участием лиганда **7** от C_2 -симметричной. Так как выходы продукта под действием обоих комплексов сравнимы, температурные условия реакции не должны оказывать большого влияния на асимметрическую индукцию в интермедиатах на основе этих комплексов.

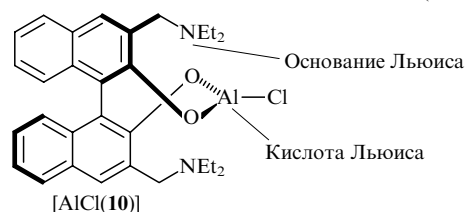
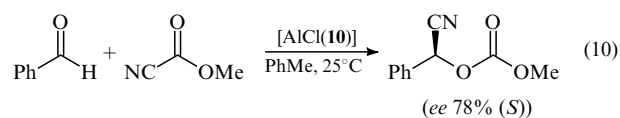
L	T, °C	Выход, %
7	–78	92
8	0	90

Реакция (9) осуществляется с высокой энантиоселективностью в присутствии комплекса самария с C_2 -симметричным лигандом **9**.³⁴



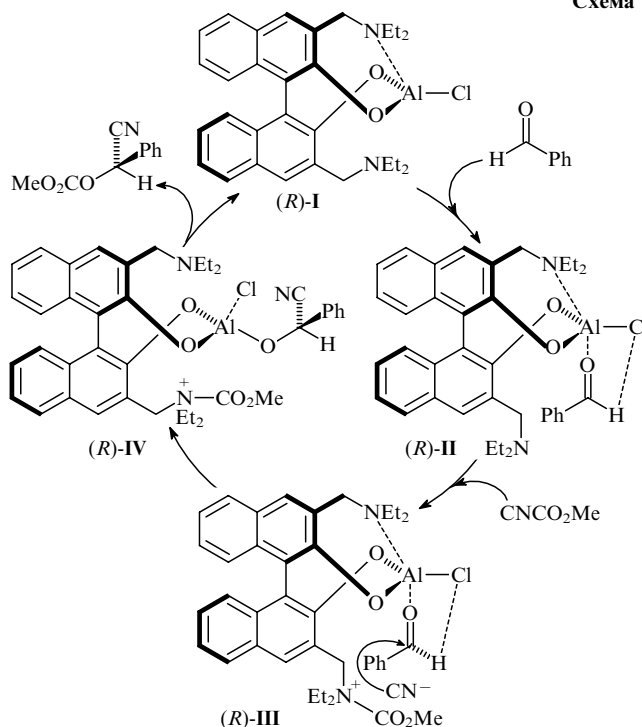
Можно предположить, что механизм реакции (9) сходен с механизмами аналогичных реакций цианосилилирования (3) и (5)–(7) под действием комплексов металлов.

Сравнительно высокая энантиоселективность была обнаружена в реакции (10), катализируемой бифункциональным комплексом алюминия $[\text{AlCl}(\text{10})]$.³⁵



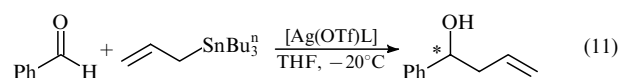
Добавление в реакционную смесь молекулярных сит MS 4 Å не приводит к ожидаемому увеличению энантиоселективности (работы, указывающие на положительное влияние молекулярных сит на асимметрическую индукцию, рассмотрены в разделе V). Авторы работы³⁵ предлагают механизм этой каталитической реакции, согласующийся с полученными экспериментальными данными (схема 2). Согласно этому механизму, асимметрическая индукция осуществляется на стадии образования асимметричного главного интермедиата (R)-III.

Схема 2

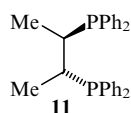


2. Присоединение аллильных реагентов к бензальдегиду и ацетофенону в присутствии комплексов серебра и титана

Асимметрическое аллилирование бензальдегида аллилтрибутилстаннаном осуществляется под действием комплексов серебра (реакция (11)).³⁶

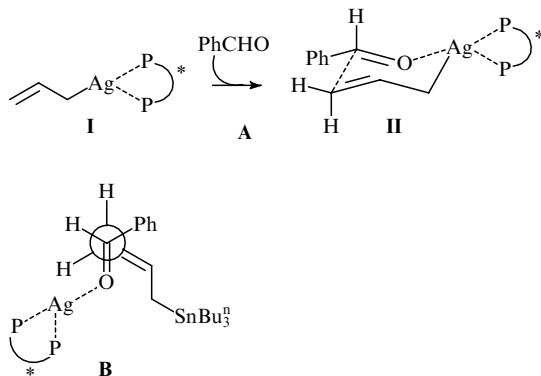


L	ee, %	Конфигурация продукта
(S)- 2	96	S
11	2	R

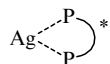


Поразительное различие в энантиоселективности реакции (11) под действием комплексов с лигандами (*S*)-**2** и **11** можно объяснить стереохимическим различием механизмов их каталитического действия.

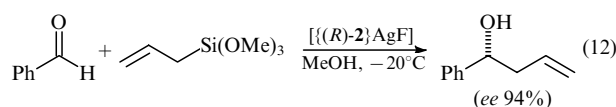
Асимметрическая индукция в циклическом механизме **A** (см.³⁶) контролируется несимметричными интермедиатами **I** и **II**.



Согласно ациклическому механизму **B** (см.^{36,37}), асимметрическую индукцию осуществляет C_2 -симметричный фрагмент.

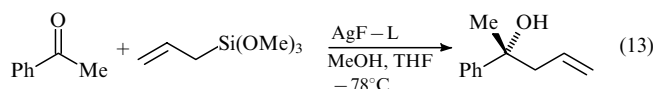


Если предположить, что комплексы $[(S)\text{-}2]\text{AgOTf}$ и $[(11)\text{AgOTf}]$ катализируют реакцию (11) по механизмам **A** и **B** соответственно, большая разница в энантиоселективности этой реакции под действием упомянутых комплексов становится понятной. Аналогичный механизм **A** может объяснить высокую энантиоселективность реакции (12) — присоединения к бензальдегиду аллилтриметоксисилана в присутствии комплекса $[(R)\text{-}2]\text{AgF}$.³⁸

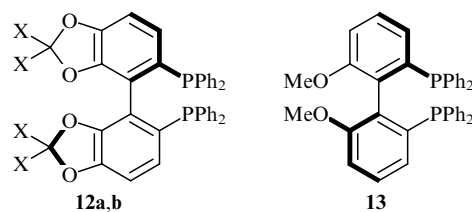


В пользу сходства циклических механизмов реакций (11) и (12) свидетельствует соответствие конфигураций лиганда **2** и продукта этих реакций (*S* в реакции (11) и *R* в реакции (12)), а также некоторые другие экспериментальные данные.^{36–38}

Более умеренные значения *ee* наблюдаются в реакции (13) с ацетофеноном в качестве субстрата, катализируемой системой AgF –лиганд **2**, **12** или **13**.³⁹

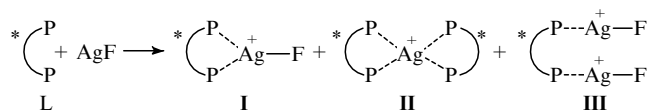


L	<i>ee</i> (<i>R</i>), %	L	<i>ee</i> (<i>R</i>), %
(<i>R</i>)- 2	63	(<i>R</i>)- 12b	82
(<i>R</i>)- 12a	46	13	74



X = H (**a**), F (**b**).

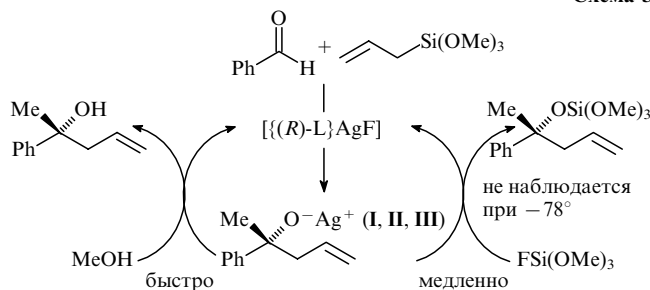
Каталитическая реакция (13), как и реакция (12), начинается с образования C_2 -симметричных комплексов **I**, **II**, **III**.



L	Соотношение I : II : III	L	Соотношение I : II : III
(<i>R</i>)- 2	32:43:25	(<i>R</i>)- 12b	86:5:9
(<i>R</i>)- 12a	43:49:18	13	42:33:25

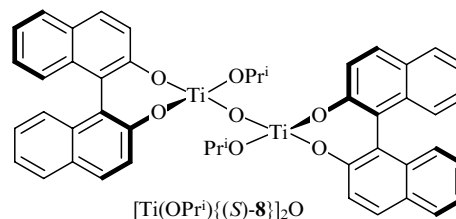
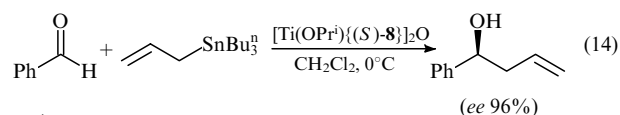
Соотношения этих комплексов для каждого из использованных лигандов определяли на основании спектров ЯМР ^{31}P при -78°C .³⁹ Возможный каталитический цикл аллилирования ацетофенона³⁹ представлен на схеме 3. Максимальная энантиоселективность реакции (*ee* 82%) наблюдается в присутствии каталитического комплекса $[(R)\text{-}12b]\text{AgF}$, состоящего на 86% из комплекса типа **I**. Это соответствует предложенному каталитическому циклу, так как чем более однороден C_1 -симметричный циклический комплекс **A** в описанном выше механизме, тем большую величину *ee* можно ожидать.

Схема 3

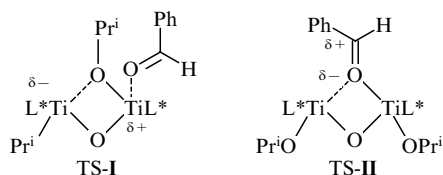


L = **2**, **12a,b**, **13**.

Биядерный комплекс титана как кислота Льюиса является превосходным катализатором реакции аллилирования бензальдегида (реакция (14)).⁴⁰



Авторы работы⁴⁰ обсудили строение двух возможных переходных состояний (**TS-I** и **TS-II**), ответственных за асимметрическую индукцию.

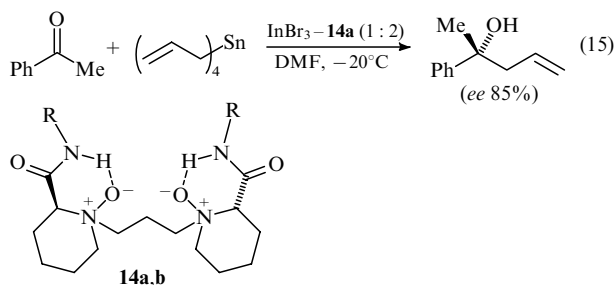


L* — (S)-бинафтокси.

Асимметричная структура TS-I, по их мнению, более отвечает экспериментальным данным.

3. Аллилирование ацетофенона, ароматических α -кетозфира и α -кетофосфоната на бис(*N*-оксидных) комплексах индия(III)

С хорошей энантиоселективностью проходят реакции аллилирования (15)–(17) ароматических кетопроизводных под действием соответствующих комплексов индия с бис(*N*-оксидами) **14**, **15**.



R = Ph (a), cyclo-C₃H₉ (b).

Авторы работы⁴¹ предложили каталитический цикл реакции (15) (схема 4), основанный на предположении, что металл координирует две молекулы бис(*N*-оксида) **14a**, образуя комплекс с четырехкоординационным окружением металла⁴² (комплекс **I**). По мнению авторов работы⁴¹, такое строение промежуточного комплекса может объяснить как активность катализатора, так и асимметрическую индукцию. Этот комплекс действует как бифункциональный катализатор. Основание Льюиса — *N*-оксид — активирует тетрааллилолово, а атом индия как кислота Льюиса активирует кетон. Как видно из схемы 4, все интермедиаты (**I**–**IV**) этого цикла асимметричны. Асимметрическая индукция осуществляется на стадии образования главного интермедиата **IV**.

Аналогичные механизмы с асимметричными главными интермедиатами, контролирующими асимметрическую индукцию, предложены для реакций с участием комплексов In с другими C₂-симметричными бис(*N*-оксидами) (конфигурация продукта реакции (17) не определена).^{43,44}

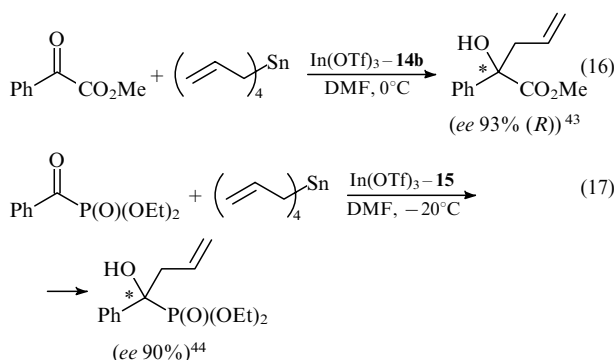
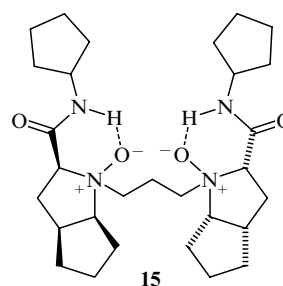
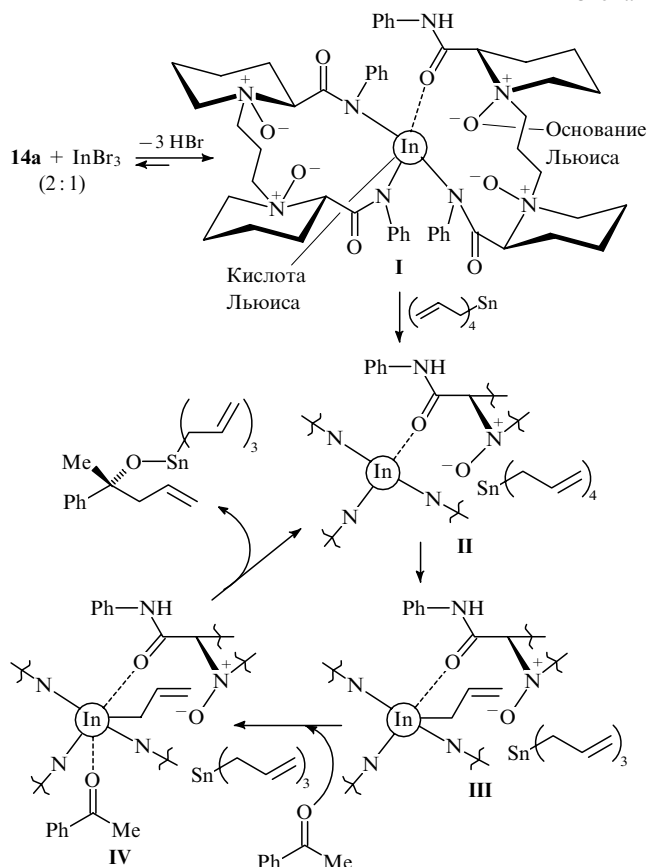
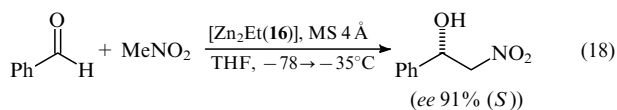


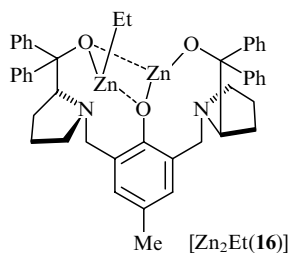
Схема 4



4. Нитроальдольная реакция альдегидов и α -кетозфигов (реакция Анри), катализируемая комплексами цинка и меди

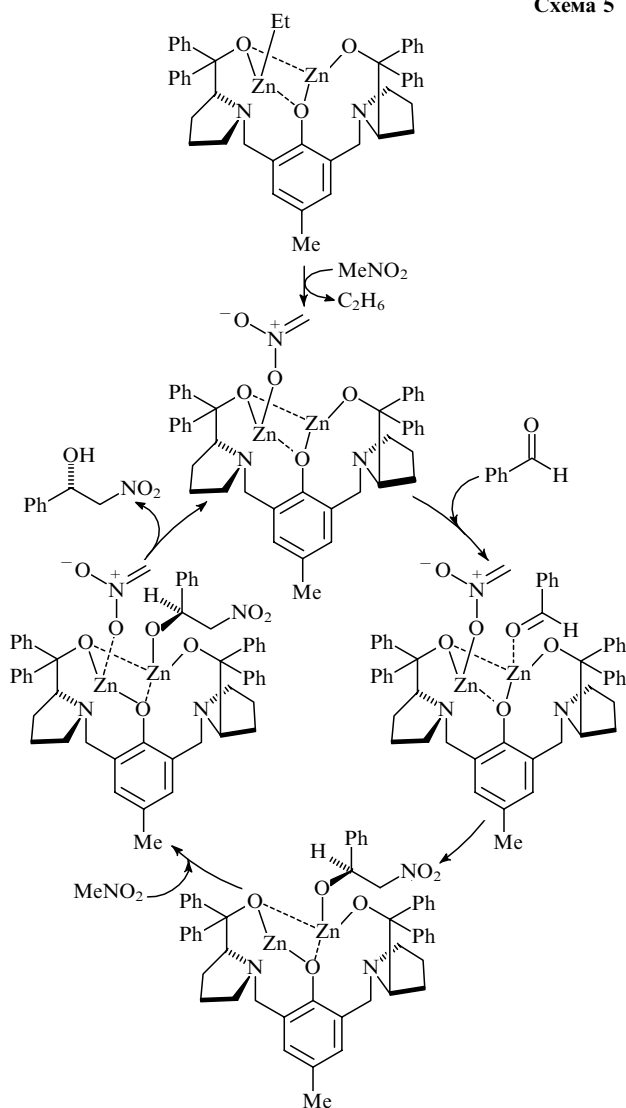
Реакция Анри ароматических альдегидов и α -кетозфигов с нитрометаном в присутствии хиральных комплексов металлов (реакции (18)–(20)) приводит к оптически активным продуктам, которые могут быть превращены в ценные соединения.⁴⁵ Катализатор реакции (18) готовится взаимодействием C₂-симметричного триола **16** с двумя эквивалентами Et₂Zn.⁴⁶



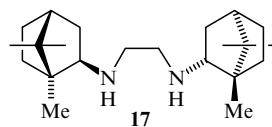
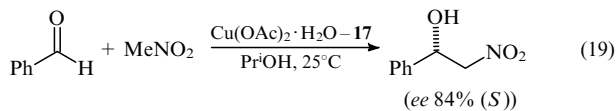


Авторы работы⁴⁶ предложили возможный каталитический цикл реакции (18) (схема 5). Как видно, все интермедиаты каталитического цикла несимметричны, т.е. асимметрическая индукция происходит на стадии образования асимметричного интермедиата. В предполагаемом механизме не отражена роль молекулярных сит, поэтому эта реакция не включена в раздел V, где обсуждается роль таких добавок.

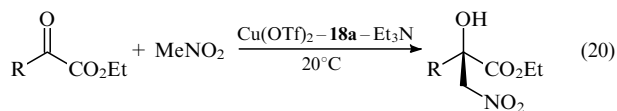
Схема 5



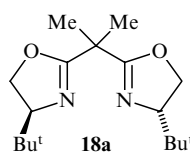
Аналогичная реакция (19) катализируется комплексом меди с диборнилдиаминовым лигандом 17.⁴⁷



Комплекс меди с хиральным бисоксазолином 18a при использовании в качестве добавки Et₃N осуществляет нитроальдольную реакцию α-кетозфира (реакция (20)).⁴⁸

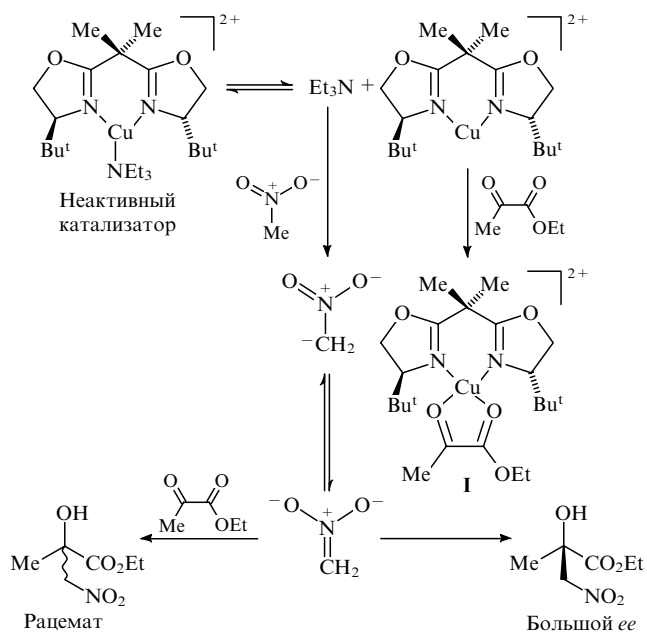


R	ee, %
Me	92
Ph	86
4-ClC ₆ H ₄	88



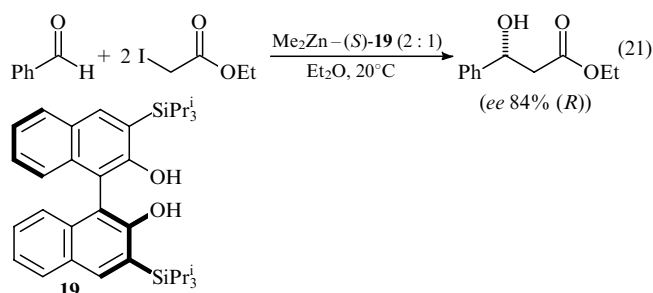
Энантиоселективность реакции (20) практически не зависит от природы кетозфира. Авторы работы⁴⁸ предложили возможный механизм этой реакции (схема 6), согласно которому главный интермедиат I, отвечающий за асимметрическую индукцию, имеет асимметричное строение. В качестве минорного продукта образуется рацемат. Так как молекула триэтиламина в соответствии с механизмом не влияет на строение каталитически активного интермедиата, эта реакция не включена в раздел IV, где рассматривается влияние ахиральных добавок на энантиоселективность.

Схема 6



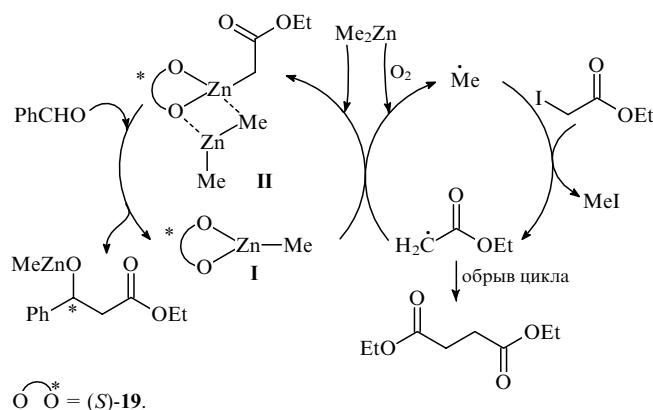
5. Взаимодействие бензальдегида с α -галогенированным эфиром под действием диметилцинка (реакция Реформатского)

Примером классической реакции Реформатского^{49, 50} в асимметрическом гомогенном каталитическом варианте служит реакция (21) с участием лиганда **19**.⁵¹



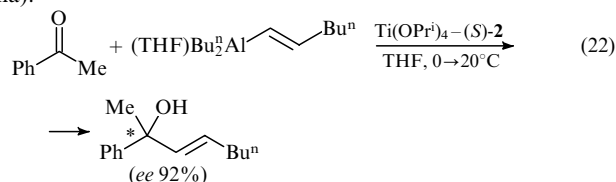
Возможный каталитический цикл этой реакции изображен на схеме 7. По мнению авторов работы⁵¹, в его основе лежит C_2 -симметричный комплекс **I**, который в процессе реакции теряет C_2 -симметрию, образуя интермедиат **II**; последний и контролирует асимметрическую индукцию. Этот механизм сходен с каталитическим циклом реакции Реформатского для иминов.⁵² Он имеет также общие черты с механизмом, в котором принимают участие цинкорганические интермедиаты.⁵³

Схема 7



6. Винилирование ацетофенона винилалюминиевым реагентом, катализируемое комплексом титана

Система $Ti(OPr^i)_4$ -(S)-**2** катализирует реакцию (22) с высокой энантиоселективностью (конфигурация продукта не указана).⁵⁴

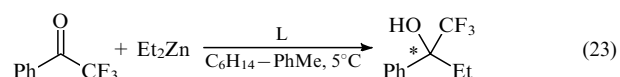


Для большинства рассмотренных в разделе II реакций монофункциональных субстратов обсуждены возможные каталитические циклы. Из анализа этих циклов видно, что главные интермедиаты реакций, контролирующие асимметрическую индукцию, асимметричны. В этом отношении все указанные реакции сходны с реакциями три- и бифункциональных субстратов (реакции (1) и (2)). Однако в отличие от

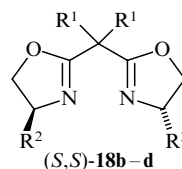
последних реакции (3)–(22) имеют максимальную энантиоселективность, не превышающую 94–96% (ee_{max} 96%).

7. Каталитические реакции с участием C_2 -симметричных лигандов, проходящие с низкой энантиоселективностью

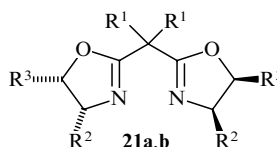
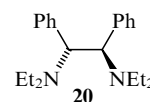
Проведенный ранее анализ¹ литературных экспериментальных данных по реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду в присутствии C_2 -симметричных диолов, диаминов и других родственных соединений (в отсутствие $Ti(OPr^i)_4$) показал очень низкую энантиоселективность этой реакции. Поэтому не вызывает удивления предельно низкая энантиоселективность сходной реакции (23), катализируемой лигандами **18**, **20**–**22**.⁵⁵



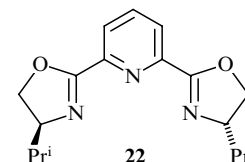
L	ee, %	L	ee, %
18a	37	20	6
18b	8	21a	0
18c	7	21b	0
18d	1	22	0



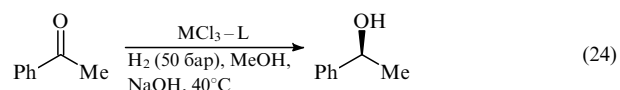
$R^1 = Me$; $R^2 = Pr^i$ (**b**), Ph (**c**);
 $R^1 = Et$, $R^2 = Pr^i$ (**d**).



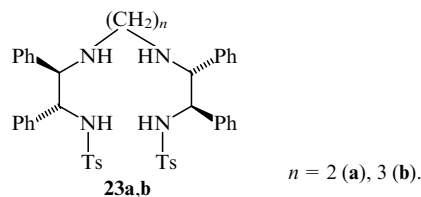
$R^1 = Me$, $R^2 = Bn$, $R^3 = H$ (**a**);
 $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = Ph$ (**b**).



Возможное объяснение этого феномена было высказано ранее¹ и связано, по-видимому, с C_2 -симметричным строением промежуточного комплекса, ответственного за асимметрическую индукцию (см. также схему 10 в разделе IV). Другой реакцией с невысокой энантиоселективностью является реакция гидрирования ацетофенона на комплексах родия, иридия и рутения с C_2 -симметричными лигандами **23a,b** (реакция (24)).⁵⁶



M	L	ee, %
Rh	23a	12
	23b	12
Ir	23a	25
	23b	37
Ru	23a	0
	23b	0

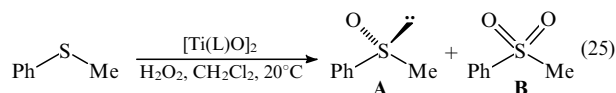


Механизм реакции авторами не обсуждается. Возможной причиной низкой энантиоселективности реакции (24) также может быть C_2 -симметричное строение главного интермедиата.

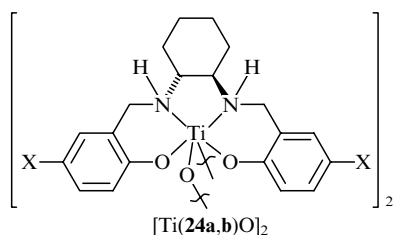
III. Реакции окисления арилсульфидов в присутствии комплексов металлов с C_2 - и C_3 -симметричными лигандами

1. Окисление сульфидов на комплексах титана

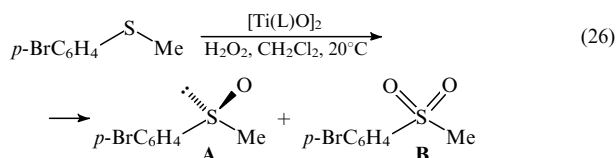
Оптически активные сульфоксиды, продукты асимметричного окисления прохиральных сульфидов в присутствии хиральных комплексов металлов, являются ценными синтонами.^{57, 58} Некоторые из них обладают биологической активностью.^{59, 60} Примерами могут служить реакции (25)–(27) под действием комплексов титана с салановыми C_2 -лигандами **24**, **25**.⁶¹



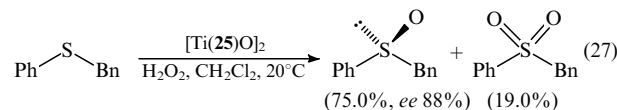
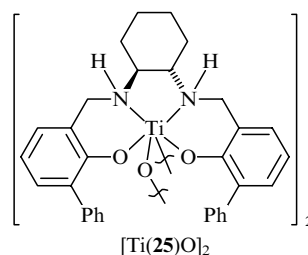
L	<i>ee</i> (R), %	Выход, %	
		A	B
24a	45.0	77.5	12.0
24b	46.7	76.0	16.5



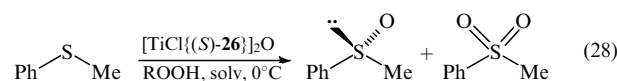
X = H (a), Br (b).



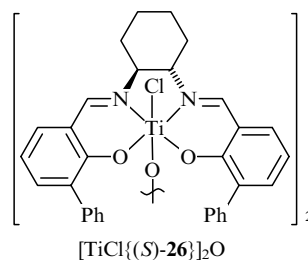
L	<i>ee</i> , %	Выход, %	
		A	B
24b	39 (R)	68.3	10.7
25	16 (S)	72.5	13.5



Еще один пример — реакция (28) в присутствии саленового C_2 -комплекса титана.⁶²

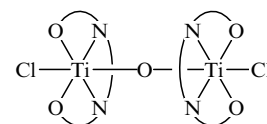


R	solv	<i>ee</i> , %	R	solv	<i>ee</i> , %
Ph ₃ C	MeOH	63	Bu ^t	CH ₂ Cl ₂	8
Ph ₃ C	CH ₂ Cl ₂	26	Ph(Me)CHCH ₂	CH ₂ Cl ₂	19

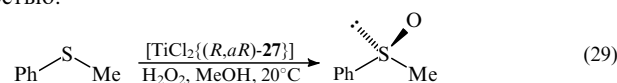


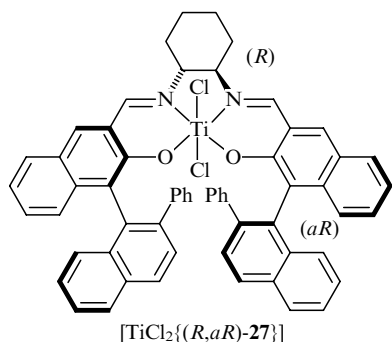
Эти реакции проходят с умеренной энантиоселективностью за исключением реакции (27), в которой участвует комплекс с лигандом **25**. В реакции (28) величина *ee* сильно зависит от природы гидропероксида и растворителя. Строение комплекса Ti с лигандом (S)-**26** было исследовано с помощью рентгеноструктурного анализа.⁶²

Биядерный комплекс имеет симметрию C_2 . Такая структура, повторяясь в ответственной за асимметричную индукцию главном интермедиате, возможно, и является причиной невысокой энантиоселективности реакций (25), (26) и (28).

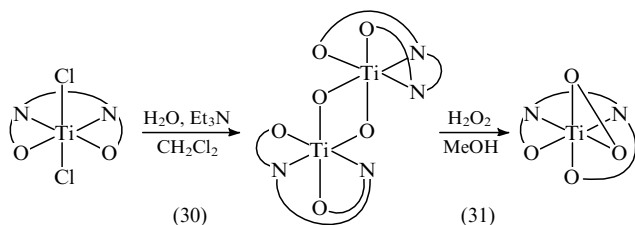


Реакция (29) в присутствии C_2 -симметричного комплекса $[TiCl_2\{(R,aR)-27\}]$ также протекает с низкой энантиоселективностью.⁶³



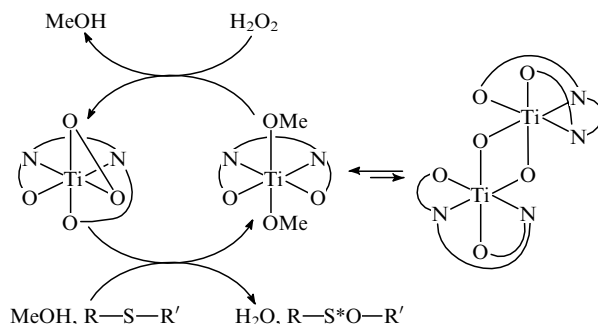


Аналогичный комплекс [TiCl₂(6c)] можно превратить в димерный C₂-симметричный μ -оксо-селеновый комплекс титана (реакция (30)).^{30, 64} В результате последующей реакции (31) получается асимметричный пероксо-комплекс, который осуществляет реакцию (29) со сравнительно высокой энантиоселективностью (*ee* 82% (*S*)).⁶³



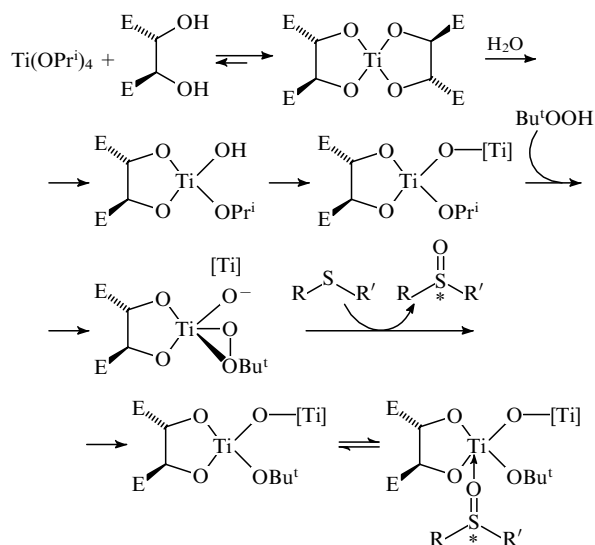
Авторы работы⁶⁵ предложили возможный каталитический цикл данной реакции (схема 8). Видно, что промежуточный комплекс, контролирующий асимметрическую индукцию, является асимметричным.

Схема 8



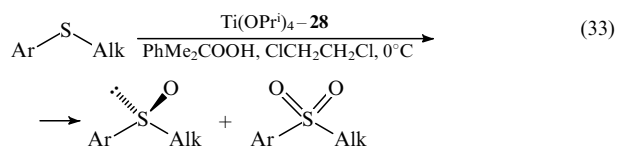
Окисление сульфида 4-MeC₆H₄SMe (реакция (32)) происходит с умеренной энантиоселективностью под действием систем Ti(OPrⁱ)₄-(*R*)-8-2 H₂O (H₂O₂, PhMe, -20°C, *ee* 73% (*R*))⁶⁶ и Ti(OPrⁱ)₄-F₈-8 (1:2) (F₈-8 — 5,5',6,6',7,7',8,8'-октафтор-1,1'-бинафтил-2,2'-диол) (Bu^tOOH, CH₂Cl₂, -50°C, *ee* 60% (*S*)).⁶⁷ Наибольшая энантиоселективность окисления этого субстрата наблюдалась под действием каталитической системы Ti(OPrⁱ)₄-(+)-диэтилартрат-H₂O (1:2:1) при использовании различных гидропероксидов (Bu^tOOH, *ee* 89%; PhMe₂COOH, *ee* 96%; Ph₃COOH, *ee* 16%).^{68, 69} Предложен возможный механизм этой реакции (схема 9),⁷⁰ причем асимметрическая индукция осуществляется на стадии образования несимметричного главного интермедиата. Таким образом, высокая энантиоселективность реакций окисления сульфидов (*ee* 96%), как и реакций (3)-(22), в присутствии комплексов с C₂-симметричными лигандами связана с асимметричным строением главного интермедиата.

Схема 9

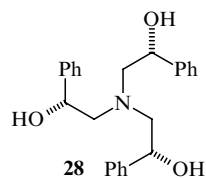


E = CO₂Et; R = Me; R' = Ph, Bn, n-C₈H₁₇ (Octⁿ) и др.

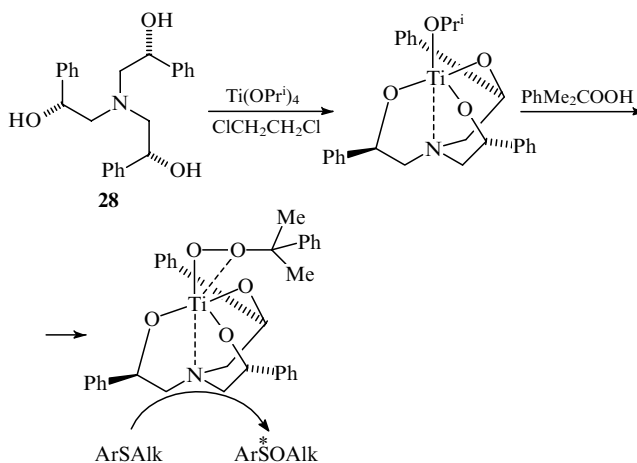
Обсуждаемое окисление сульфидов осуществляется энантиоселективно также под действием комплексов Ti с C₃-симметричным лигандом 28 (реакция (33)).⁷¹



Ar	Alk	<i>ee</i> (<i>S</i>), %
4-MeC ₆ H ₄	Me	45
Ph	Bn	84

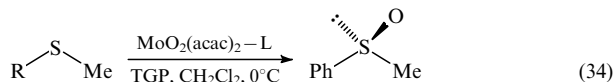


Предложен возможный путь образования главного интермедиата этой реакции, имеющего C₁-симметрию и контролирующего асимметрическую индукцию.⁷²



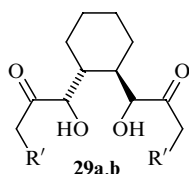
2. Окисление метилфенилсульфида под действием комплексов молибдена, ниобия, циркония и других металлов

В присутствии комплексов молибдена с лигандами **29** как катализаторов окисление арилметилсульфидов (реакция (34))⁷³ протекает с хорошей энантиоселективностью.



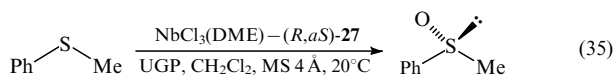
TGP — тритилгидропероксид.

R	L	ee (S), %
Ph	29a	68
Ph	29b	79
4-MeC ₆ H ₄	29b	81



R' = CPh₃ (a), C(C₆H₄Prⁱ-4)₃ (b).

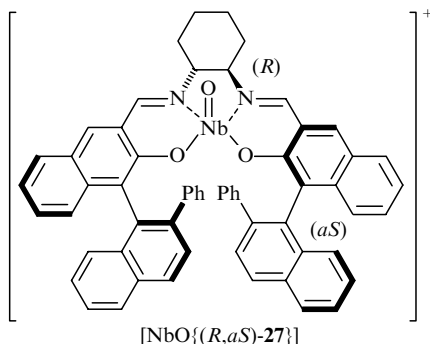
Энантиоселективность увеличивается, если реакция (34) сопровождается кинетическим разделением на комплексе [MoO₂(acac)₂(**29b**)] при -40°C (R = Ph, ee 92% (S); R = 4-MeC₆H₄, ee 94% (S)).⁷³ Высокая энантиоселективность достигается в реакции (35), катализируемой системой NbCl₃(DME)–{(R,aS)-**27**} (DME — диметоксиэтан).⁷⁴



UGP — гидропероксид мочевины.

NbCl ₃ (DME) : (R,aS)- 27	ee (S), %
1 : 1	82
1 : 2	86

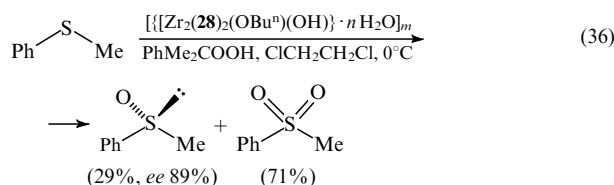
Строение комплекса, образуемого *in situ* из NbCl₃(DME) и лиганда (R,aS)-**27** (1 : 1), было исследовано методом масс-спектрометрии. Обнаружено, что ниобий(III) окисляется до ниобия(V).⁷⁴



Таким образом, каталитический комплекс получается асимметричным, поэтому имеются основания полагать, что в реакции (35) главный интермедиат также является асим-

метричным. Аналогичные саленовые комплексы марганца⁷⁵ и ванадия⁷⁶ обеспечивают меньшую энантиоселективность в обсуждаемой реакции.

Циркониевый комплекс, полученный при взаимодействии C₃-симметричного лиганда **28** и Zr(OBuⁿ)₄ (1 : 1) в присутствии 2.5 экв. H₂O, катализирует реакцию (36) с высокой энантиоселективностью.⁷²

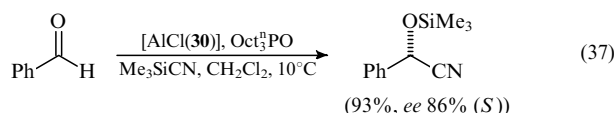


n = 3, 4.

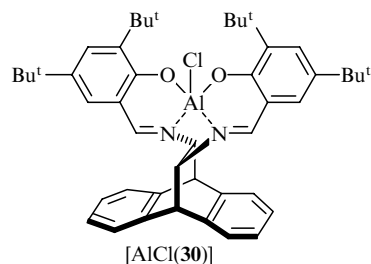
Механизм этой реакции неочевиден из-за сложной структуры каталитического комплекса. Однако можно полагать, что именно вследствие сложного строения этот комплекс несимметричен. Поэтому вполне возможно, что и главный интермедиат, контролирующий асимметрическую индукцию, асимметричен.

IV. Положительное влияние ахиральных дополнительных реагентов на энантиоселективность реакций, катализируемых комплексами металлов с C₂-лигандами

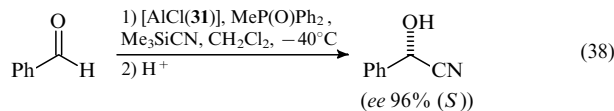
Удивительным примером чувствительности величины ee продукта каталитической реакции к присутствию ахиральных дополнительных реагентов (АДР) является реакция цианосилилирования бензальдегида под действием C₂-симметричного комплекса алюминия с лигандом **30** (реакция (37)).⁷⁷

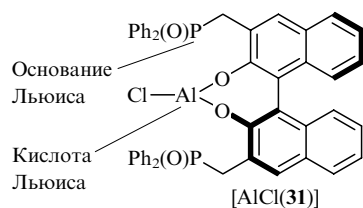


Без добавки триоктилфосфинооксида величина ee снижается до нуля при выходе продукта 90%.

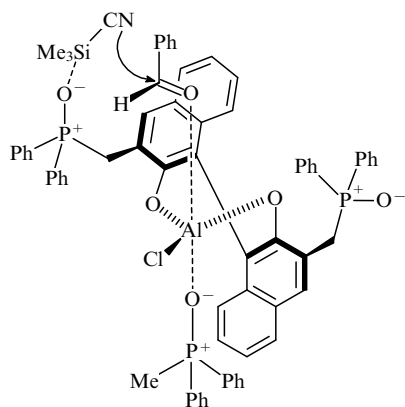


Возможно, такое увеличение энантиоселективности объясняется потерей C₂-симметрии главным интермедиатом этой реакции при добавлении АДР. Гораздо меньшее сравнительное увеличение энантиоселективности (от 79 до 96%) наблюдается при добавлении фосфинооксида в аналогичной реакции (38), катализируемой комплексом [AlCl(**31**)].⁷⁸



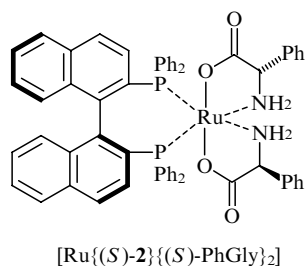
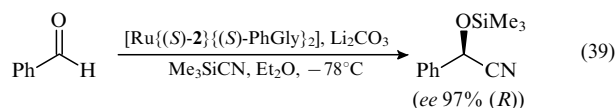


Авторы работы⁷⁸ предложили возможную структуру главного интермедиата реакции (38), ответственного за асимметрическую индукцию.

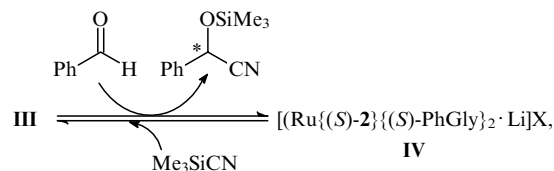
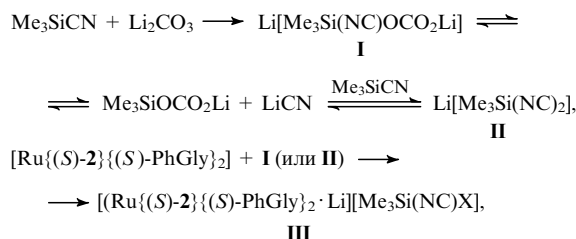


При координировании атомом алюминия дифенилфосфиноксида (АДР) исчезает ось симметрии C_2 каталитического комплекса, который участвует в формировании асимметричного главного интермедиата реакции.

Высокая энантиоселективность (*ee* достигает 97%) отмечена для реакции цианосилилирования бензальдегида в присутствии комплекса Ru с C_2 -симметричным лигандом и Li_2CO_3 в качестве АДР (реакция (39)).⁷⁹



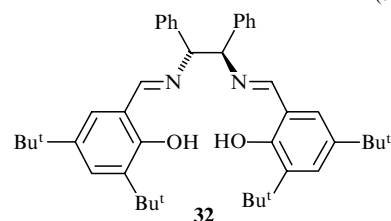
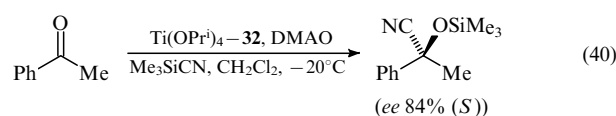
Авторы работы⁷⁹ предложили возможный механизм этой реакции.



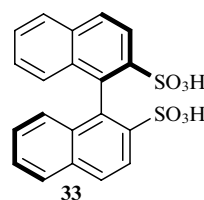
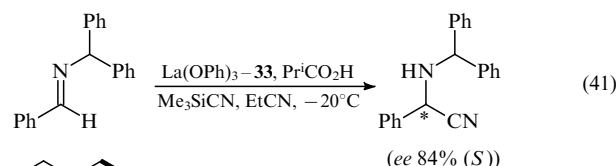
X = OCO_2Li , NC.

Асимметрическая индукция осуществляется на стадии образования интермедиата III, который не может быть C_2 -симметричным.

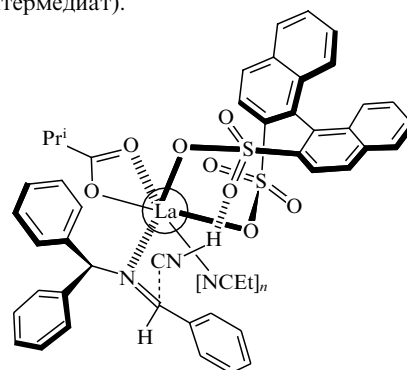
Цианосилилирование ацетофенона в присутствии АДР *N,N*-диметиланилин-*N*-оксида (DMAO) и C_2 -симметричного комплекса с лигандом 32 также проходит с более высокой энантиоселективностью, чем в отсутствие АДР (реакция (40)).⁸⁰ Без АДР *ee* составляет лишь 66% (конфигурация продукта не указана).



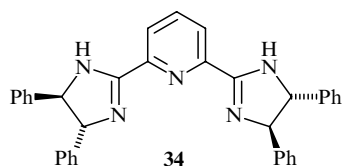
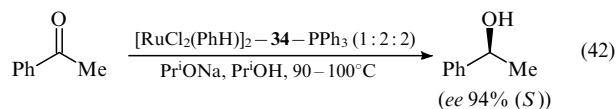
Присоединение триметилсилилцианида к иминам (реакция Штрекера^{81,82}) в присутствии C_2 -симметричных комплексов с лигандом 33 и АДР (Pr^iCO_2H) может проходить с хорошей энантиоселективностью (реакция (41)).⁸³ Без АДР величина *ee* достигает только 57%.



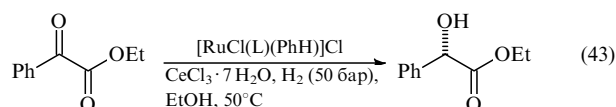
Авторы работы⁸³ постулируют каталитический цикл и предлагают возможный переходный комплекс (главный интермедиат).



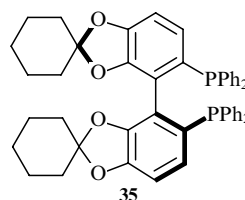
В структуру этого C_1 -симметричного интермедиата включен АДР ($\text{Pr}^i\text{CO}_2\text{H}$). Таким образом, асимметричную индукцию в реакции (41) контролирует асимметричный интермедиат. Повышение симметрии каталитического комплекса с потерей АДР уменьшает энантиоселективность процесса. И наоборот, уменьшение симметрии главного интермедиата при введении АДР может значительно увеличить *ee*. Кроме упомянутой выше реакции (37), примером такой ситуации может служить реакция с переносом атома водорода в присутствии лиганда **34** (реакция (42)).⁸⁴ Без добавления трифенилфосфина величина *ee* составляет лишь 7%.



Несколько меньшая разница величин *ee* продуктов в присутствии АДР и в его отсутствие наблюдается в сходных реакциях с переносом атома водорода,^{85,86} в присоединении нитроалканов к ароматическим нитроалкенам⁸⁷ (реакция Михаэля), при взаимодействии бензальдегида с этилдиазоацетатом⁸⁸ и, например, в гидрировании ароматических α -кетозэфиров с участием фосфина **35** (реакция (43)).⁸⁹



L	<i>ee</i> (<i>S</i>), %		L	<i>ee</i> (<i>S</i>), %	
	с АДР	без АДР		с АДР	без АДР
(<i>S</i>)- 2	88	81	(<i>S</i>)- 12b	93	71
(<i>S</i>)- 12a	96	84	35	95	85



Как видно из экспериментальных данных для реакции (43), добавление в реакционную смесь АДР ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) во всех случаях привело к увеличению энантиоселективности. Для этой реакции предложен возможный механизм, согласно которому главный интермедиат имеет симметрию C_1 .

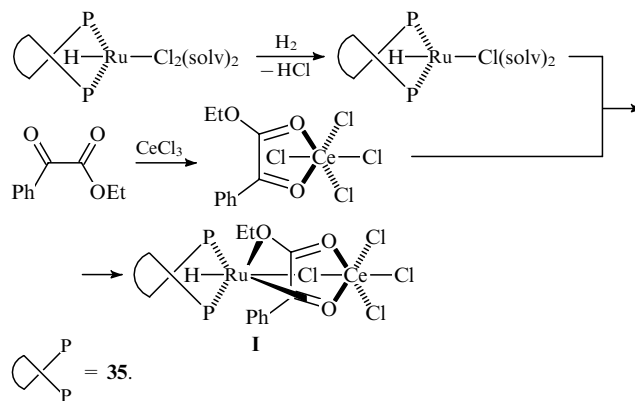
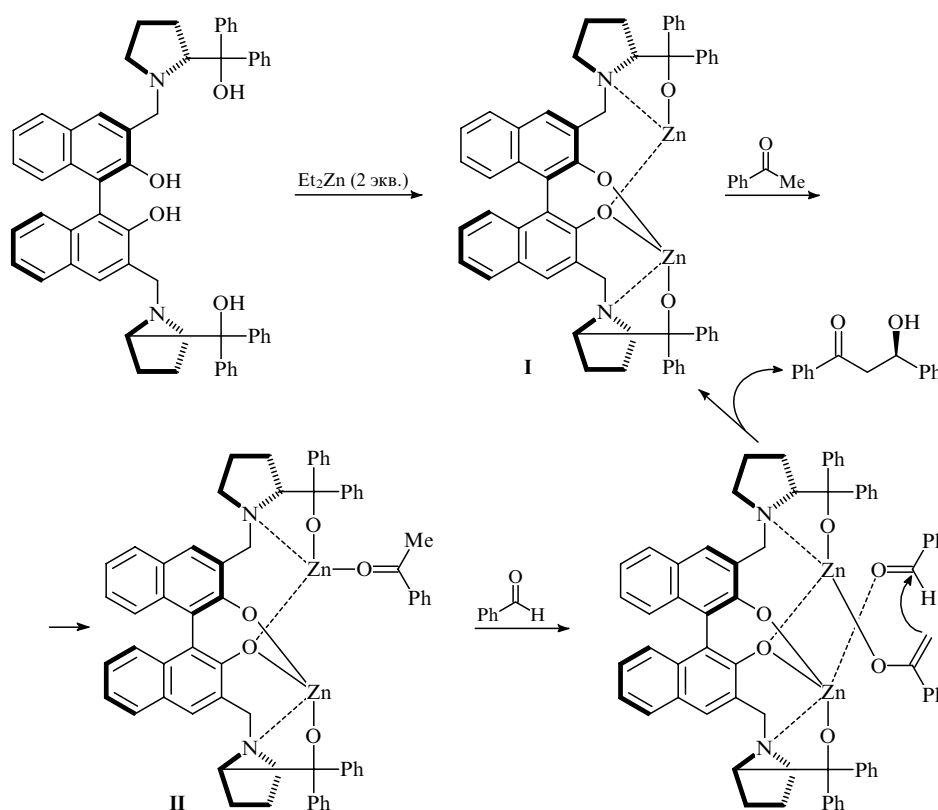
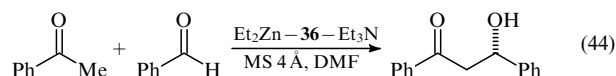


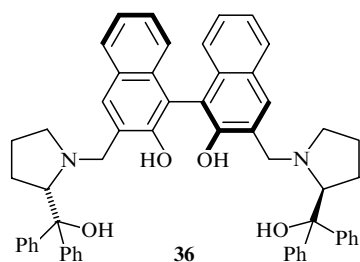
Схема 10



Интересные выводы можно сделать при анализе альдольной реакции ацетофенона и бензальдегида в присутствии лиганда **36** (реакция (44)).⁹⁰



АДР	<i>T</i> , °C	<i>ee</i> (<i>S</i>), %
Et ₃ N	0	79
Et ₃ N	20	58
—	20	38

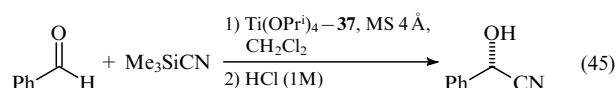


Авторы работы⁹⁰ полагают, что к этой реакции применим предложенный ранее механизм^{91–93} (схема 10). Однако, по нашему мнению, этот механизм не отражает участие в реакции (44) АДР (Et₃N). Каталитический комплекс **I**, участвующий в формировании главного интермедиата **II**, который контролирует асимметрическую индукцию, является C₂-симметричным. Поэтому данный механизм соответствует реакции с низкой энантиоселективностью (*ee* 38% (*S*)).

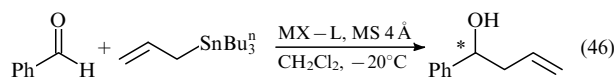
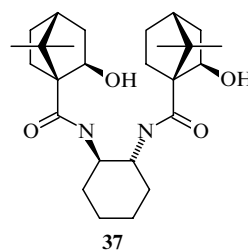
Таким образом, во всех исследованных реакциях, протекающих с высокой энантиоселективностью (*ee*_{max} 96%) с участием ахиральных дополнительных реагентов, симметрия C₂ исходного каталитического комплекса теряется на стадии, предшествующей образованию главного интермедиата, который контролирует асимметрическую индукцию. Если этого не происходит и главный интермедиат остается C₂-симметричным, реакция проходит с низкой энантиоселективностью.

V. Увеличение энантиоселективности при добавлении молекулярных сит в реакциях в присутствии C₂-симметричных комплексов металлов

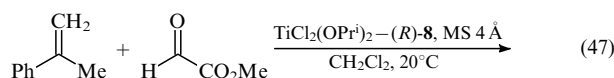
Добавление молекулярных сит (MS 4 Å, MS 3 Å) в реакционную смесь увеличивает энантиоселективность каталитических реакций под действием комплексов металлов с C₂-симметричными лигандами.¹ Поразительные примеры этого эффекта демонстрируют реакции (45)–(49), в которых участвуют хиральные лиганды **8**, **18c** и **37**.



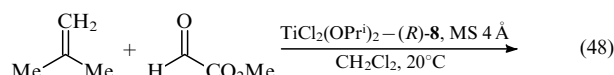
<i>T</i> , °C	MS	Выход, %	<i>ee</i> (<i>S</i>), % (см. ⁹⁴)
–78	4 Å	79	94
0	—	78	20



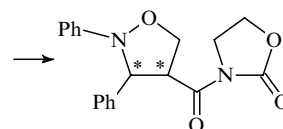
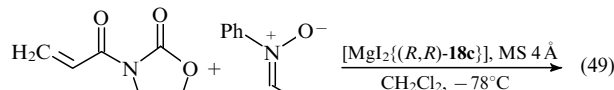
MX	L	MS	<i>ee</i> , %	Ссылки
Ti(OPr ⁱ) ₄	(<i>R</i>)- 8	4 Å	96 (<i>R</i>)	95, 96
TiCl ₄	(<i>S</i>)- 8	4 Å	97 (<i>S</i>)	97
InCl ₃	(<i>S</i>)- 8	4 Å	92 (<i>S</i>)	98
	(<i>S</i>)- 8	—	0	98



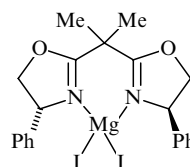
(*ee* 95% (*R*); без MS *ee* 10%)⁹⁹



(*ee* 95% (*R*); без MS *ee* 7%)⁹⁹



(*ee* 82% (3*S*,4*R*)_{endo}; без MS *ee* 36%)¹⁰⁰

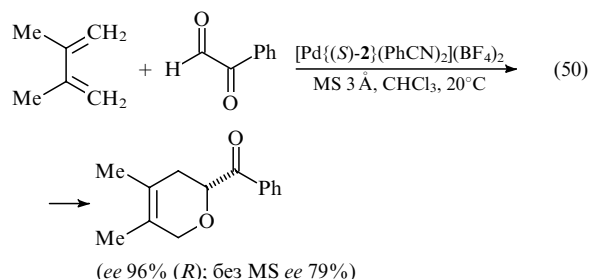


[MgI₂{(*R,R*)-**18c**}]

Увеличение энантиоселективности реакции, катализируемой комплексами с C₂-симметричными лигандами, в присутствии молекулярных сит, как и в случае ахиральных дополнительных реагентов, можно объяснить потерей C₂-симметрии каталитическим комплексом и, следовательно, главным интермедиатом, ответственным за асимметрическую индукцию.¹ Действительно, комплексы металлов хелатного типа склонны адсорбироваться апиальными вакансиями на поверхности хемосорбентов. Если ось симметрии C₂ находится в плоскости хелатного цикла, адсорбированный ком-

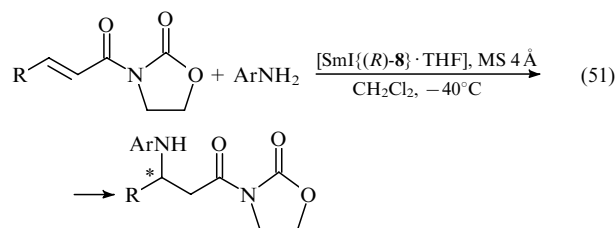
плекс утрачивает ее и становится асимметричным. Имеются косвенные подтверждения такого объяснения.

Реакцию Дильса–Альдера катализирует комплекс Pd с C_2 -симметричным лигандом (реакция (50)).¹⁰¹



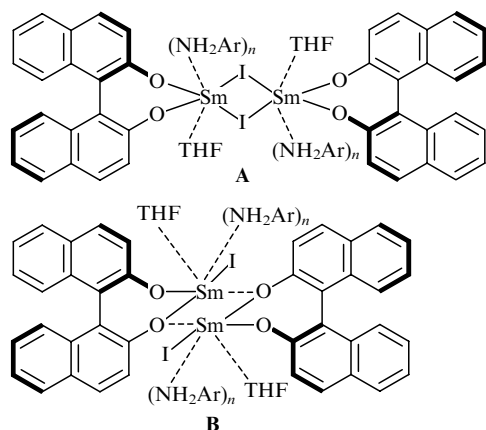
Как видно, в присутствии молекулярных сит энантиоселективность реакции значительно выше. Кристаллическая структура комплекса $[Pd\{(S)-2\}(PhCN)_2](PF_6)_2$ была исследована с помощью рентгеноструктурного анализа.¹⁰¹ Координационный полиэдр комплекса (атом металла, координирующий два атома фосфора лиганда и две молекулы бензонитрила) имеет слегка искаженную C_2 -плоско-квадратную структуру. Вполне возможно, что в процессе реакции такая плоская молекула адсорбируется апикальной вакансией атома Pd на поверхности хемосорбента (MS 3 Å). Ось симметрии C_2 адсорбированного комплекса в этом случае утрачивается, и асимметрическая индукция контролируется асимметричным интермедиатом.

В то же время в каталитической реакции Михаэля (реакция (51)) даже в присутствии молекулярных сит наблюдаются необычайно низкие величины ee продуктов.¹⁰²



R	Ar	ee, %
Ph	4-MeOC ₆ H ₄	28
Pr ⁿ	2-MeOC ₆ H ₄	18

Авторы работы¹⁰² предполагают, что в процессе реакции образуются димерные биядерные структуры — предшественники главного интермедиата.

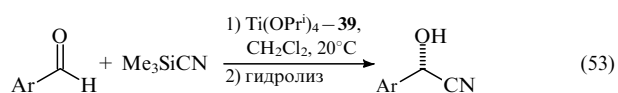
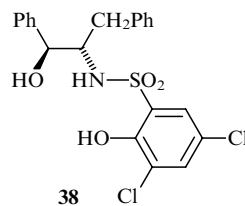
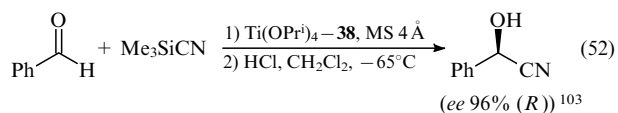


Видно, что оба димера (**A** и **B**) являются C_2 -симметричными (заметим, что в работе¹⁰² ошибочно изображен R,S -димер вместо R,R -димера). Димер **A** имеет плоскую структуру и может координироваться на поверхности адсорбента только плоскостью перпендикулярно оси симметрии C_2 , которая, таким образом, сохраняется. Координация димера **B** на поверхности адсорбента маловероятна из-за пространственных препятствий; если же она происходит, то также без потери оси C_2 . Поэтому в обоих случаях интермедиаты, контролирующие асимметрическую индукцию, не являются асимметричными. Это и подтверждает низкая энантиоселективность реакции (51).

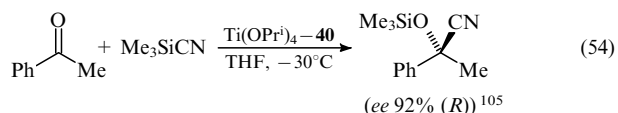
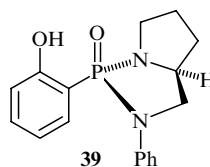
VI. Реакции в ряду монофункциональных арильных субстратов, катализируемые комплексами металлов с асимметричными лигандами

1. Цианосилилирование бензальдегида и ацетофенона на комплексах титана и алюминия

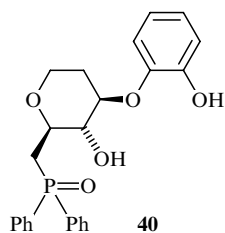
Как показывают реакции (52)–(54),[†] цианосилилирование бензальдегида и ацетофенона осуществляется с высокой энантиоселективностью на комплексах титана с асимметричными лигандами **38–40**.^{103–105}



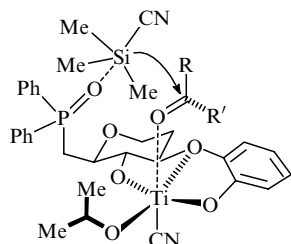
Ar	ee (S), % (см. ¹⁰⁴)
Ph	94
4-MeOC ₆ H ₄	98



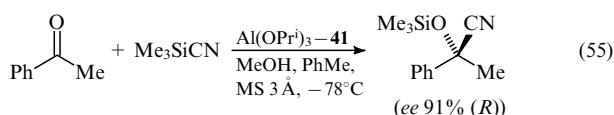
[†] В работе¹⁰³ в качестве продукта реакции (52) ошибочно изображен (R) -RCH₂OH вместо (R) -RCH(CN)OH.



Для реакции (54) авторы работы¹⁰⁵ предложили возможный переходный комплекс, в котором атомы титана и кислорода фосфиноксида активируют кетон и цианид как кислота и основание Льюиса соответственно.

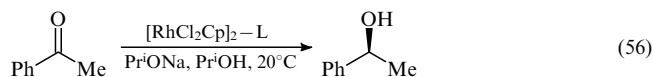


Возможно, по аналогичному механизму (с учетом замены фосфиноксидной группы лиганда на амидную) протекает реакция (55) в присутствии комплекса алюминия с пептидом **41**.¹⁰⁶



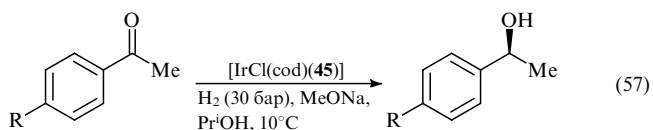
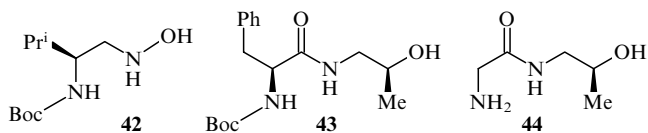
2. Гидрирование ароматических кетонов и иминов с переносом атома водорода в присутствии комплексов Rh, Ir и Ru

Следует отметить, что в работах последних лет прекратились поиски новых хиральных C_2 -симметричных лигандов реакции гидрирования с переносом атома водорода из-за их неэффективности.¹ Реакции (56)–(63) под действием комплексов с C_1 -симметричными лигандами **42**–**49** подтверждают это заключение.



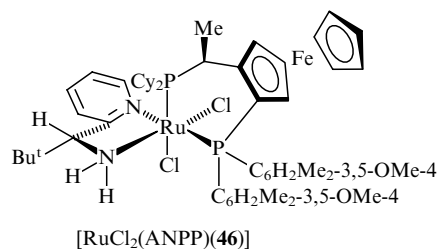
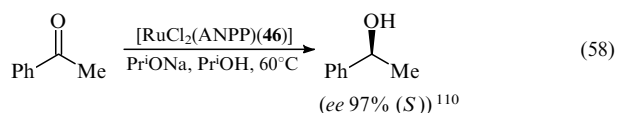
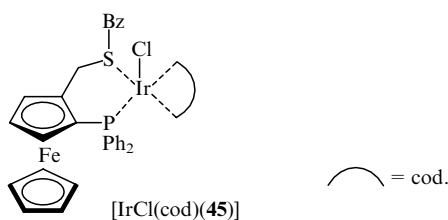
Crp = η^5 -C₅H₅, Вос — *трет*-бутилоксикарбонил.

L	ee (S), %	Ссылки
42	97	107
43	96	108
44	96	108

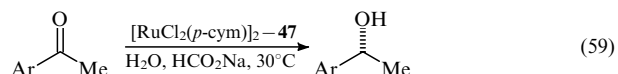


R ee (S), % (см.¹⁰⁹)

H	87
F	> 99

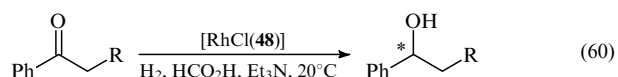
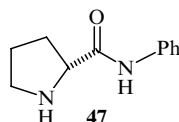


ANPP — 2-(1-аминонеопентил)пиридин, Cy — циклогексил.

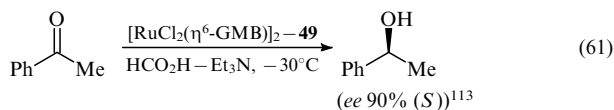
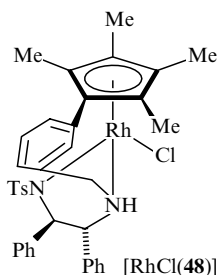


p-cym — *n*-цимол.

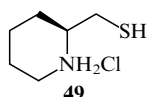
Ar	ee (R), % (см. ¹¹¹)	R	ee (R), % (см. ¹¹¹)
Ph	63	2-MeOC ₆ H ₄	> 99
2-MeC ₆ H ₄	> 99	2-ClC ₆ H ₄	> 99



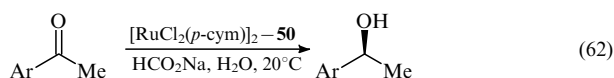
R	ee, % (см. ¹¹²)	R	ee, % (см. ¹¹²)
H	98 (R)	OPh	99 (S)
Cl	99.6 (S)	OH	98 (S)



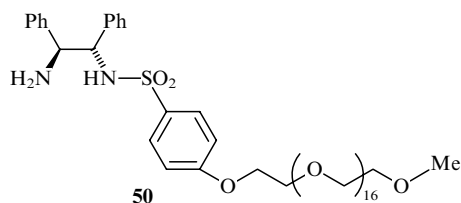
ГМВ — гексаметилбензол.



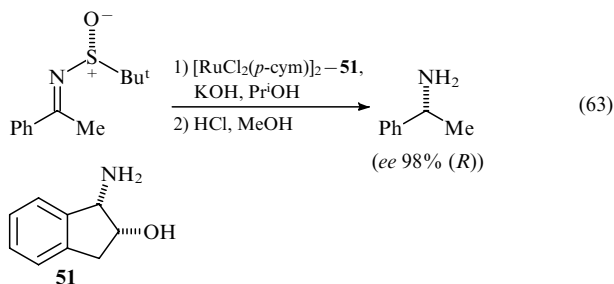
Из представленных данных видно, что большинство указанных комплексов катализируют реакцию гидрирования с переносом атома водорода с очень высокой энантиоселективностью (*ee* 96–99%). Заместители в ацетофеноне увеличивают значения *ee* продукта (*ee* > 99%). Механизмы реакций гидрирования кетонов с переносом атома водорода, например, на комплексах Ru с лигандами **46**, **47** хорошо изучены.^{114–116} Реакции такого типа демонстрируют высочайшую энантиоселективность и на комплексах с лигандами, закрепленными на поверхности носителя (например, в реакции (62) с участием лиганда **50**).¹¹⁷



Ar	<i>ee</i> (<i>S</i>), %
Ph	96
4-FC ₆ H ₄	99

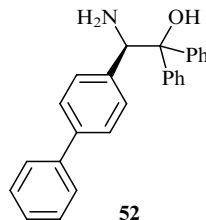
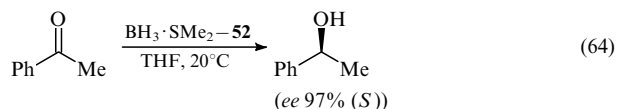


Комплексы рутения, например с лигандом **51**, с очень высокой энантиоселективностью катализируют также гидрирование иминов с переносом атома водорода (реакция (63)).¹¹⁸

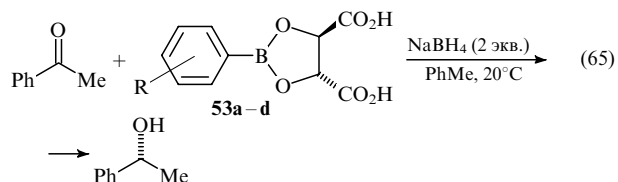


3. Восстановление ацетофенона комплексами бора

Каталитическая система, образованная *in situ* из аминокислоты **52** и боран-диметилсульфида, восстанавливает ацетофенон с высокой энантиоселективностью (реакция (64)).¹¹⁹

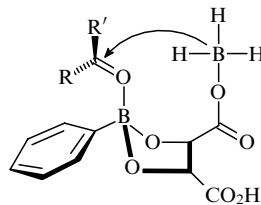


С еще более высокой энантиоселективностью ацетофенон восстанавливается борорганическими производными D-винной кислоты **53a–d** в присутствии NaBH_4 (реакция (65)).¹²⁰



Соеди- нение 53	R	<i>ee</i> (R), %	Соеди- нение 53	R	<i>ee</i> (R), %
a	3-NO ₂	99	c	4-F	90
b	H	85	d	4-Cl	99

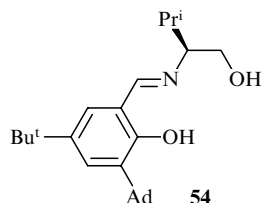
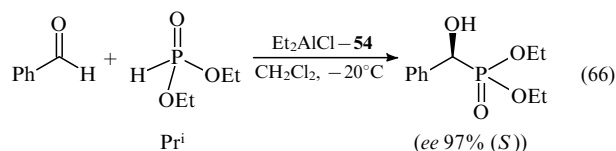
Так как реагенты **53a–d** имеют неплоское (пирамидальное) строение, они являются асимметричными. Ниже представлена структура главного интермедиата реакции (65), контролирующего асимметрическую индукцию.



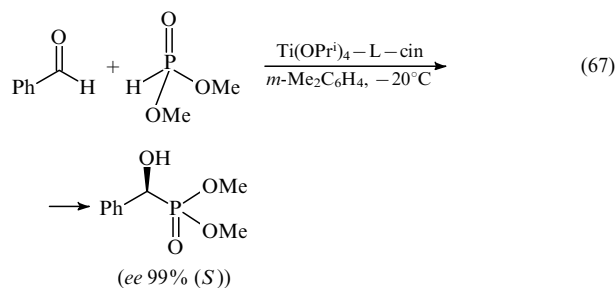
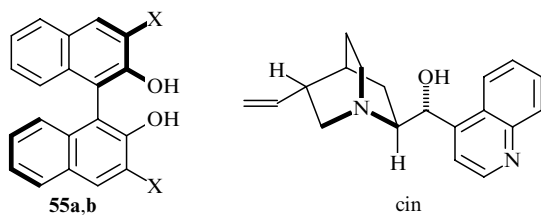
R = Ph, 2-MeC₆H₄, Bu^t, Prⁱ и др.; R' = Me, Et, CH₂Br и др.

4. Гидрофосфонирование бензальдегида (реакция Пудовика) под действием комплексов алюминия и титана

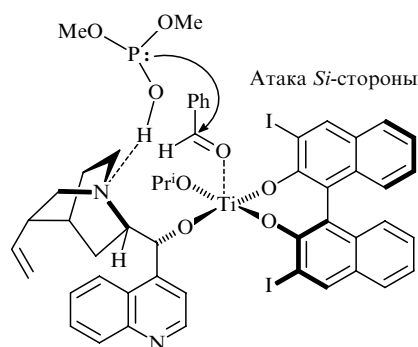
Энантиоселективное гидрофосфонилирование наиболее ярко представлено реакциями (66)¹²¹ и (67), в которых участвуют хиральные лиганды **54** и **55**.¹²²



Ad — адамантил.

L = **55a,b**.X = I (**a**), 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (**b**).

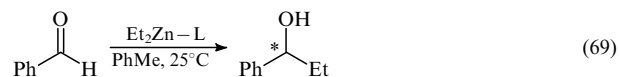
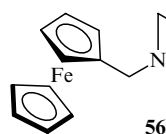
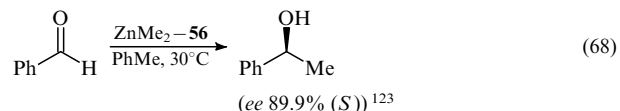
В реакции (67) каталитические системы образованы Ti(OPrⁱ)₄ и двумя лигандами: бинафтидиолом **55a** или **55b** и дополнительным лигандом цинхоином (cin). Обе системы проводят реакцию одинаково энантиоселективно.¹²² Алкалоид цинхонин формирует с комплексом [Ti(OPrⁱ)(**55**)] бифункциональный катализатор. Ниже представлена структура возможного главного интермедиата реакции.



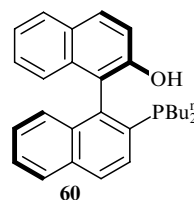
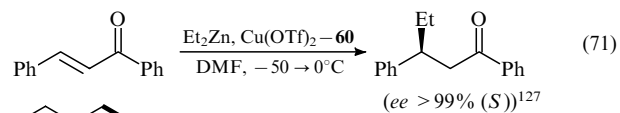
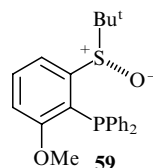
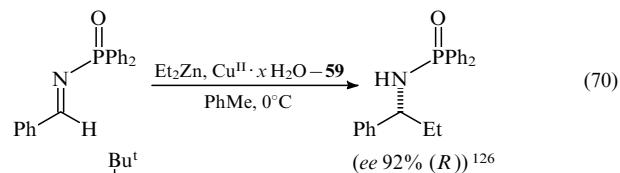
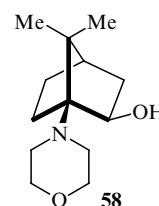
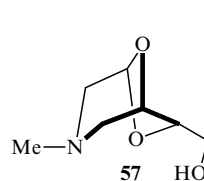
Атом Ti^{IV} координирует альдегид в хиральной структуре, в то время как атом азота алкалоида взаимодействует с фосфитом. Эта реакция могла бы быть помещена в раздел IV, если бы дополнительный лиганд был ахиральным.

5. Присоединение диалкилцинка к ароматическим альдегидам, иминам и ациклическим енонам в присутствии C₁-лигандов

Как и в случае гидрирования с переносом атома водорода (раздел VI.2.), все эффективные лиганды асимметрической реакции присоединения диалкилцинка к альдегидам, иминам и ациклическим енонам (без участия Ti(OPrⁱ)₄), найденные в последние годы, имеют асимметричное строение (например, лиганды **56–60** в реакциях (68)–(71)).^{123–127}

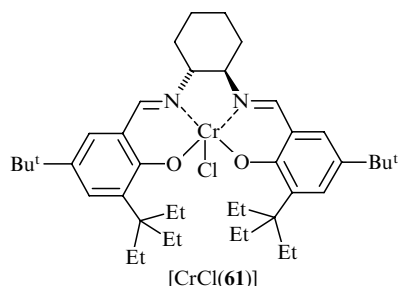
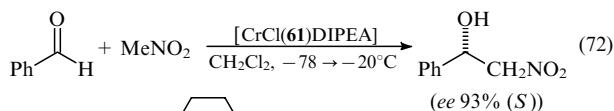


L	ee, %	Ссылки
57	96 (S)	124
58	94 (R)	125

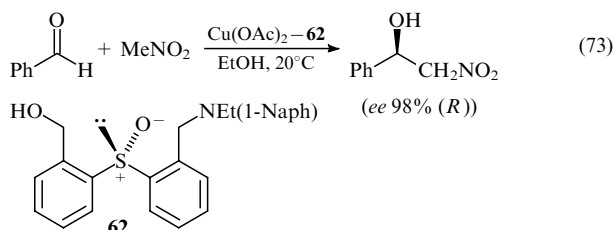


6. Нитроальдольная реакция ароматических альдегидов (реакция Анри) и другие реакции присоединения к бензальдегиду и ацетофенону, катализируемые комплексами Cr, Cu и Ir

Асимметрические варианты реакции Анри в присутствии комплексов Cr^{III} и Cu^{II} с лигандами **61**, **62** демонстрируют большие величины *ee* продуктов (реакции (72)¹²⁸ и (73)¹²⁹).

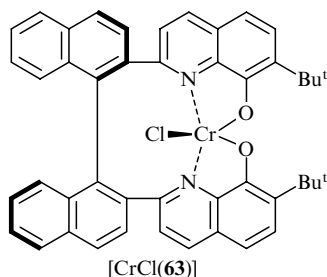
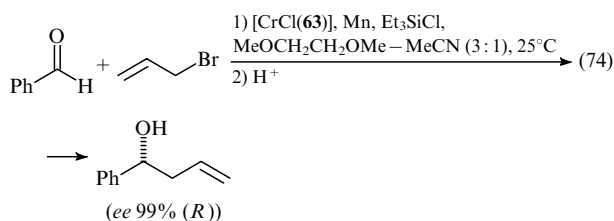


DIPEA — диизопропилэтиламин.

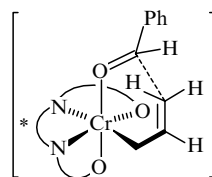


Naph — нафтил.

Реакция аллилирования бензальдегида проходит с очень высокой энантиоселективностью в присутствии комплексов хрома (реакция (74)).¹³⁰

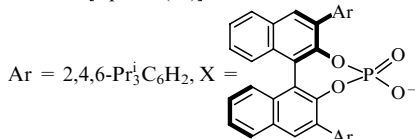
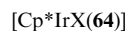
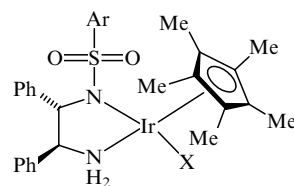
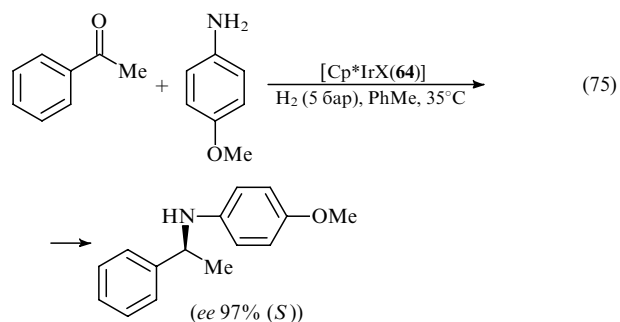


Авторы работы ¹³⁰ предполагают, что главный интермедиат, ответственный за асимметрическую индукцию этой реакции, имеет следующее строение (хиральный лиганд показан условно четырьмя донорными атомами).



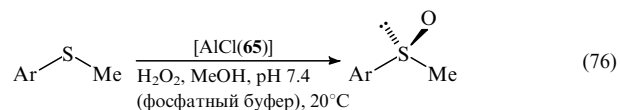
Таким образом, асимметрическая индукция, как и следует ожидать для C_1 -симметричного каталитического комплекса $[\text{CrCl}(\mathbf{63})]$, осуществляется на стадии асимметричного главного интермедиата.

Реакция восстановительного аминирования ацетофенона с высокой энантиоселективностью катализируется комплексом иридия с объемными лигандами; примером может служить реакция (75) с участием лиганда **64**.¹³¹

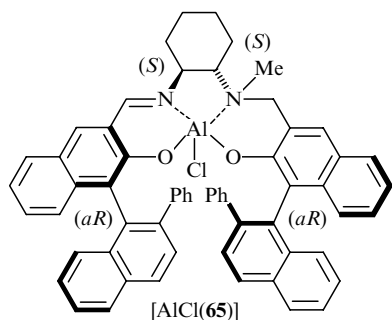


7. Окисление арилсульфидов под действием комплексов алюминия, железа и ванадия

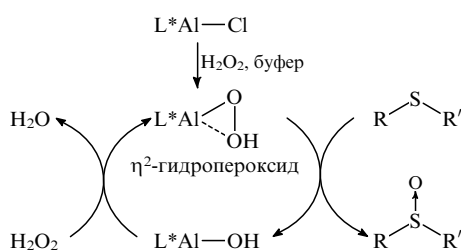
Салаленовые комплексы алюминия (например, с лигандом **65**) являются эффективными катализаторами асимметрического окисления сульфидов (реакция (76)).¹³²



Ar	<i>ee</i> (S), %	Ar	<i>ee</i> (S), %
Ph	98	2-ClC ₆ H ₄	> 99
2-MeOC ₆ H ₄	96	3-ClC ₆ H ₄	98
4-MeOC ₆ H ₄	99	4-ClC ₆ H ₄	99

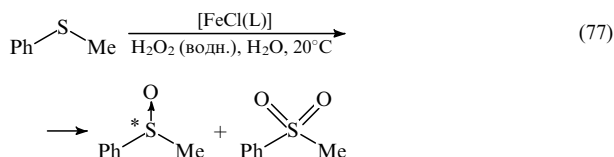


Высокая энантиоселективность этой реакции практически не изменяется в зависимости от положения заместителей в ароматическом кольце кетона. Возможный каталитический цикл приведен на схеме 11.¹³² Авторы работы¹³² полагают, что за асимметрическую индукцию ответственен C_1 -симметричный η^2 -гидропероксидный главный интермедиат.

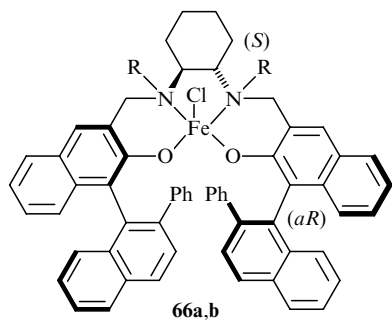


L = 65.

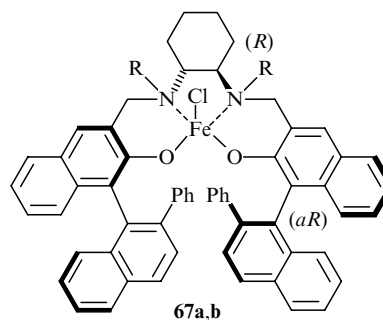
Реакция окисления метилфенилсульфида также проходит с высокой энантиоселективностью под действием комплексов железа с салановыми лигандами 66, 67 в присутствии воды (реакция (77)).^{133, 134}



L	ee, %	L	ee, %
66a	88 (S)	67a	10 (R)
66b	96 (S)	67b	10 (S)



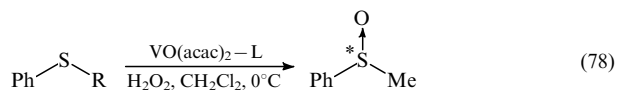
R = H (a), Me (b).



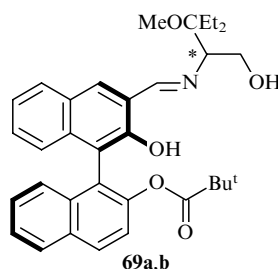
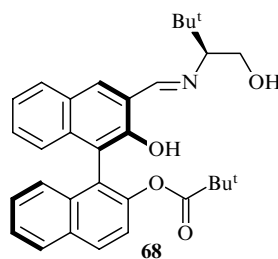
R = H (a), Me (b).

Следует отметить огромную разницу в величинах *ee* продукта реакции в зависимости от соответствия конфигураций двух хиральных фрагментов комплексов: высокая энантиоселективность достигается только в случае (*S,aR*)-изомеров для обоих изученных комплексов. Возможным объяснением этого эффекта, по нашему мнению, может быть C_2 -симметричное строение главного интермедиата как биядерного комплекса, образованного за счет μ -Cl-мостиковых связей в условиях реакции при конфигурации лиганда (*R,aR*), поскольку при C_2 -симметрии главного интермедиата реакции должны проходить с невысокими величинами *ee* продуктов.

Окисление алкилфенилсульфидов протекает весьма энантиоселективно также под действием комплексов ванадия с основаниями Шиффа 68, 69 (реакция (78)).¹³⁵



R	L	ee, %	R	L	ee, %
Me	68	86 (S)	Bn	69b	96 (R)
Bn	69a	96 (S)	Me	69a	84 (S)

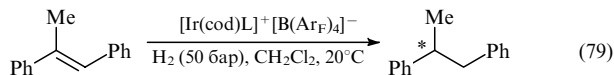


Изомеры: (*aR,R*) (a), (*aR,S*) (b).

Как видно, окисление бензилфенилсульфида по реакции (78) проходит с большей энантиоселективностью, чем тиаунизола.

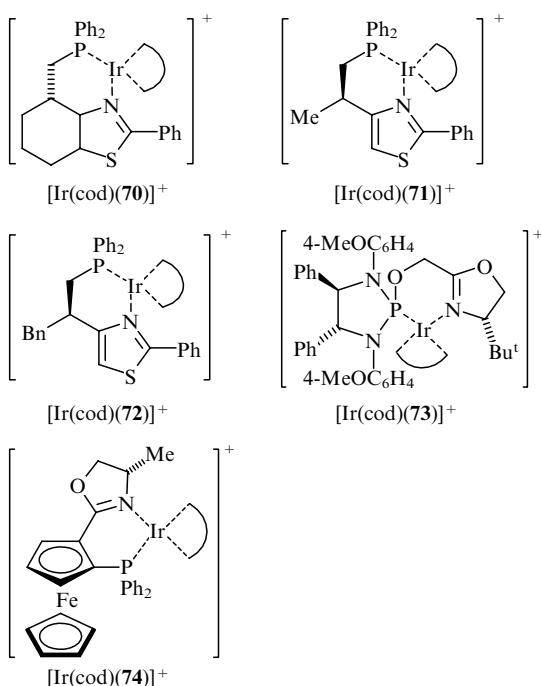
8. Гидрирование арилалкенов на комплексах иридия

Иридиевые комплексы с C_1 -симметричными (P,N)-лигандами **70**–**74** являются весьма энантиоселективными катализаторами реакции гидрирования нефункционизированных арилалкенов. Примером может служить реакция (79).^{136–139}



$\text{Ar}_\text{F} = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$.

L	ee, %	Ссылки	L	ee, %	Ссылки
70	99 (<i>S</i>)	136	73	> 99 (<i>R</i>)	138
71	> 99 (<i>S</i>)	137	74	89 (<i>R</i>)	139
72	96 (<i>R</i>)	137			



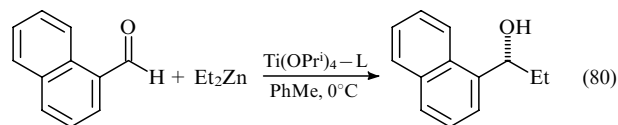
$\curvearrowright = \text{cod}$.

Подводя итог анализа реакций, катализируемых комплексами с C_1 -симметричными лигандами, следует отметить гораздо более узкий интервал значений *ee* продуктов ($ee_{\text{max}} \geq 99\%$) по сравнению с реакциями с участием C_2 -симметричных соединений.

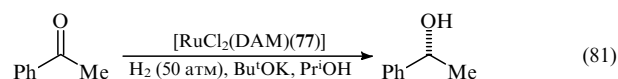
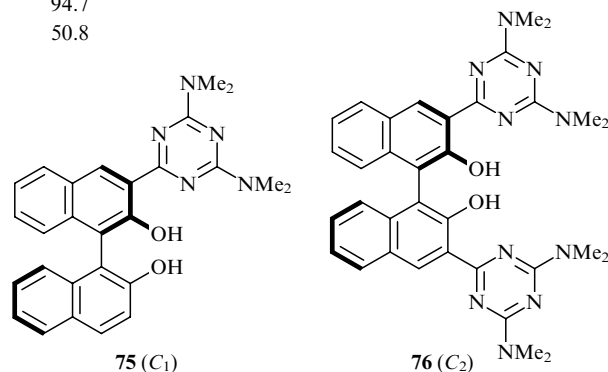
VII. Сравнение энантиоселективности реакций, катализируемых комплексами одних и тех же металлов с C_2 - и C_1 -симметричными лигандами близкого строения при одинаковых условиях

Как уже отмечалось, в реакциях алкилирования альдегидов диалкилцинком в присутствии хиральных лигандов (без добавления $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$) и гидрирования кетонов с переносом атома водорода на комплексах Rh, Ir и Ru бо́льшая энантиоселективность наблюдается в присутствии C_1 -симметричных лигандов по сравнению с C_2 -лигандами.¹ Эта же закономерность подтверждается новейшими экспериментальными данными (реакции (80)¹⁴⁰ и (81)¹⁴¹), причем алкилирование диэтилцинком проводилось в присутствии $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ и лиган-

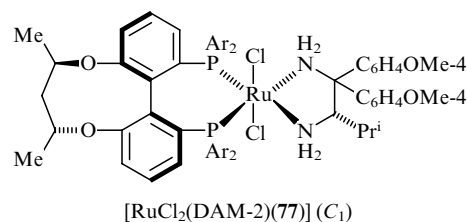
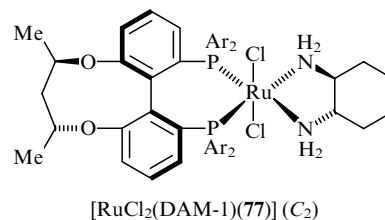
дов **75**, **76**, а гидрирование кетонов — в присутствии дополнительных лигандов (диаминов, DAM) и лиганда **77**.



L	ee (<i>R</i>), %
75	94.7
76	50.8

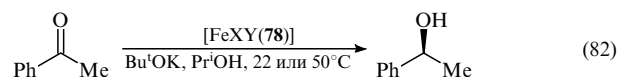


Комплекс	Симметрия	ee (<i>R</i>), %
$[\text{RuCl}_2(\text{DAM-1})(\mathbf{77})]$	C_2	91.2
$[\text{RuCl}_2(\text{DAM-2})(\mathbf{77})]$	C_1	99.8

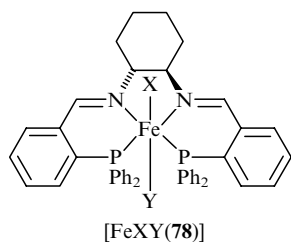


$\text{Ar} = 3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$.

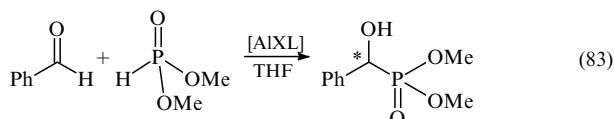
В гидрировании с переносом атома водорода еще бо́льшее (по сравнению с реакцией (81)) различие энантиоселективности под действием C_1 - и C_2 -комплексов на основе лигандов **78** обнаружено в реакции (82).¹⁴²



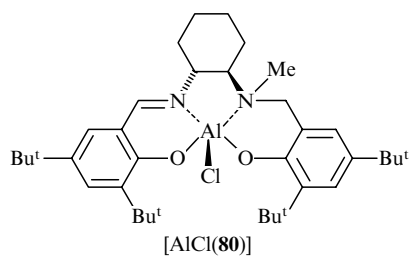
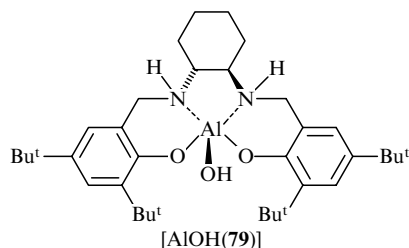
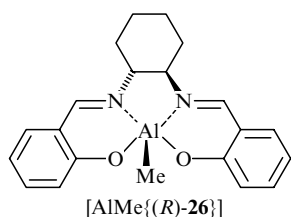
X	Y	Симметрия	ee (<i>S</i>), %
NCMe	NCMe	C_2	27
NCMe	NCBu ^t	C_1	76



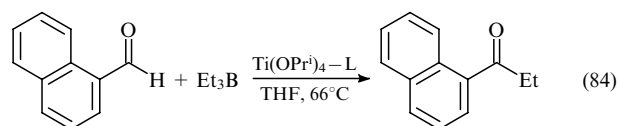
Другой реакцией, демонстрирующей влияние симметрии лигандов близкого строения на энантиоселективность процесса, является гидрофосфонирование бензальдегида (реакция Пудовика) в присутствии саленовых, салановых и салаленовых комплексов алюминия (реакция (83)).^{143–145}



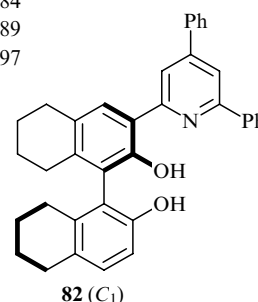
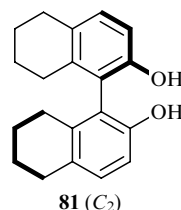
X	L	T, °C	ee, %	Ссылки
Me	(R)- 26	–75 → 20	37–41 (R)	143
OH	79	0	59 (S)	144
Cl	80	–15	87 (S)	145



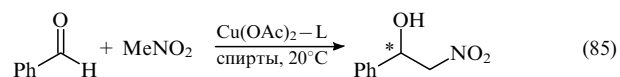
Все три комплекса [AlXL] обладают C_1 -симметрией, но молекулы [AlMe{(R)-26}] и [AlOH(79)] имеют C_2 -симметричные хиральные саленовый и салановый фрагменты соответственно, тогда как комплекс [AlCl(80)] лишен всех элементов симметрии. Этот комплекс и обеспечивает максимальную энантиоселективность реакции (83). Меньшее по величине различие в ee продукта реакции на C_1 - и C_2 -комплексах обнаружено при алкилировании альдегидов триэтилбораном в присутствии системы $Ti(OPr^i)_4$ – хиральный лиганд **8**, **81** или **82** (реакция (84)).¹⁴⁶



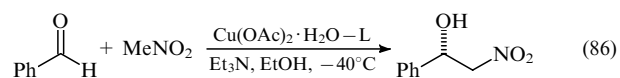
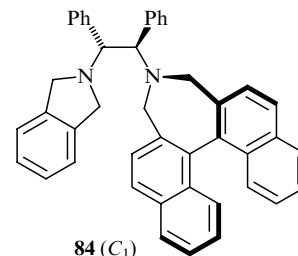
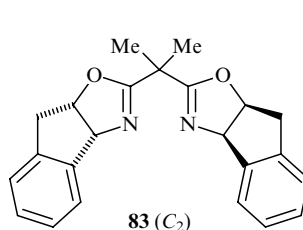
L	Симметрия	ee (R), %
(R)- 8	C_2	84
81	C_2	89
82	C_1	97



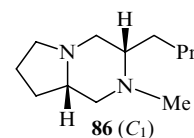
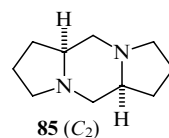
Более сложные соотношения между симметрией катализатора и энантиоселективностью обнаружены для нитроальдольной реакции Анри под действием систем $Cu(OAc)_2$ – N,N-лиганд (**18d**, **83–88**) и $Cu(OAc)_2$ – N,S-лиганд (**89**, **90**) (реакции (85)–(89)).^{147–152}



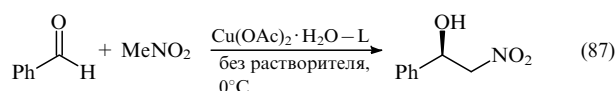
L	Симметрия	ee, %	Ссылки
(S,S)- 18d	C_2	95 (S)	147
83	C_2	94 (R)	148
84	C_1	91 (S)	149



L	Симметрия	ee (S), % (см. ¹⁵⁰)
85	C_2	92
86	C_1	89

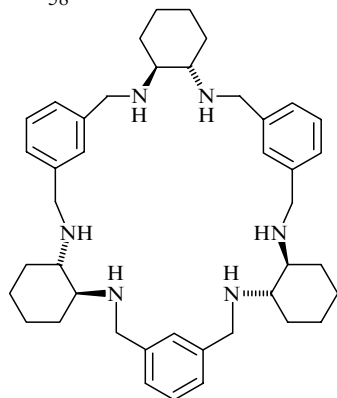
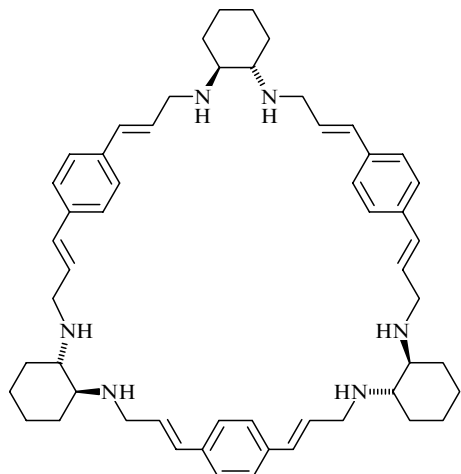


Реакции (85) и (86) катализируются C_2 - и C_1 -комплексами практически с одинаково высокой энантиоселективностью в сравнимых условиях. Однако известен другой пример аналогичной реакции Анри с участием системы $Cu(OAc)_2$ – N,N-лиганд (**87**, **88**), который показывает очевидную зависимость величины ee продукта от симметрии каталитического комплекса (реакция (87)).¹⁵¹

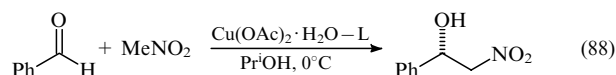


L ee (R), %

87 86
88 58

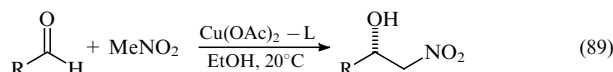
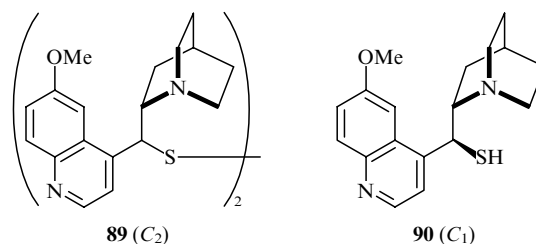
(S,S,S,S,S,S,S,S)-(+)-**87**(S,S,S,S,S,S,S,S)-(+)-**88**

Анализ молекулярных моделей комплексов циклических гексаминов **87**, **88** с Cu(OAc)_2 позволяет сделать заключение, что только комплекс с лигандом **88** может быть C_2 - или C_3 -симметричным. Поэтому в указанной реакции максимальную энантиоселективность демонстрирует комплекс Cu с лигандом **87**, имеющий искаженную C_2 - или C_3 -симметрию. Аналогичное преимущество менее симметричной структуры каталитического комплекса с точки зрения энантиоселективности наблюдается в реакции Анри под действием комплексов Cu(OAc)_2 с аминотиамидами (**89**) и аминотиолами (**90**) (реакция (88)),¹⁵² а также с замещенными диаминами (**91a,b**) (реакция (89)).¹⁵³

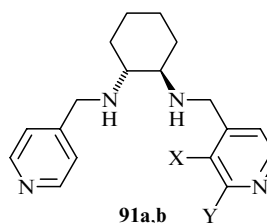


L Симметрия ee (S), %

89 C_2 52
90 C_1 83

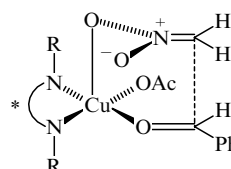


R	L	Симметрия	ee (S), %
Ph	91a	C_2	84
Bu ^t	91a	C_2	85
Ph	91b	C_1	93
Bu ^t	91b	C_1	99



X = Y = H (**a**);
X = OH, Y = Bu^t (**b**).

На основе рассмотрения пространственных и электронных факторов предложена модель переходного состояния реакции Анри с участием диаминовых комплексов меди для реакций (85)–(87) и (89).¹⁴⁹



Как видно, в случае C_2 -симметричных лигандов асимметрическая индукция осуществляется на стадии образования асимметричного главного интермедиата.

Таким образом, сравнение реакций, катализируемых C_2 - и C_1 -комплексами в одинаковых условиях, показывает, что энантиоселективность либо выше в случае C_1 -комплекса, либо одинаково высока для C_2 - и C_1 -катализаторов.

VIII. Заключение

В обзоре рассмотрены около 90 асимметрических каталитических реакций простых монофункциональных субстратов, которые координируются в главном интермедиате только одной (реагирующей) группой (одноточечная координация). Большая степень свободы координации таких субстратов накладывает ограничения на структуру и симметрию каталитического комплекса по сравнению, например, с каталитическими реакциями предшественников аминокислот как субстратов (трехточечная координация).¹⁵⁴ C_2 -Симметричный каталитический комплекс[‡] в случае реакций, проходящих с высокой энантиоселективностью, должен или быть сложным

[‡] В реакциях нефункционизированных субстратов, катализируемых C_3 -симметричными комплексами, проследить перечисленные ниже закономерности невозможно из-за слишком малого числа соответствующих примеров (см. обзор¹).

по строению (реакции (3), (7)–(9), (11), (12), (14), (16), (18), (36)), или включать дополнительный ахиральный лиганд (реакции (37)–(43)), или же в реакционной смеси в качестве добавки должны присутствовать молекулярные сита (реакции (45)–(50)). И тем не менее максимальная энантиоселективность реакций, катализируемых комплексами с C_2 -симметричными лигандами, не превышает 96% ($ee_{\max}$ 96%). Все эффективные энантиоселективные реакции такого типа, для которых авторами исследований аргументированно предложена возможная последовательность интермедиатов (каталитический цикл), включают в качестве главных интермедиатов асимметричные структуры. В таких циклах начальная C_2 -симметрия каталитического комплекса теряется ранее стадии формирования главного интермедиата, контролирующего асимметрическую индукцию (см. схемы 1–9 и структуры главных интермедиатов для реакций (5)–(7), (11), (37), (38), (40), (42)). Если это условие не выполняется и главный интермедиат сохраняет C_2 -симметрию, например в реакции (23) в соответствии с механизмом родственной реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду без добавления $Ti(OPr^i)_4$ (см. ¹) или в реакциях (24)–(26), (28), (29), (45) (см. схему 10) и (51), энантиоселективность реакций низкая или не превышает 70%. Для реакций с потерей C_2 -симметрии главным интермедиатом (реакции (3), (5)–(22), (27), (32)–(50)) средняя величина ee продукта составляет 85%.

В реакциях, катализируемых C_1 -симметричными комплексами, максимальная энантиоселективность увеличивается, $ee_{\max}$ достигает значений $>99\%$. Средняя величина ee продукта таких реакций также значительно больше (ee_{av} 97% для реакций (52)–(79)). Такое соотношение энантиоселективности реакций с участием комплексов C_2 - и C_1 -симметрии сохраняется и для большинства исследованных случаев, когда можно сравнивать действие катализаторов различной симметрии (реакции (80)–(84), (87)–(89)) для одних и тех же реакций, одного металла и одинаковых условий процесса.

Следует подчеркнуть, что такое соотношение энантиоселективности реакции и симметрии катализатора наблюдается исключительно для простых монофункциональных субстратов типа бензальдегида, ацетофенона, тиоанизола и др., координирующихся в главном интермедиате только реагирующей группой. Если субстраты могут координироваться двумя или тремя группами, они способны реагировать с очень высокой энантиоселективностью также и под действием комплексов с C_2 -лигандами. Можно предложить простое объяснение зависимости энантиоселективности от строения субстратов. Полифункциональные субстраты за счет двух- или трехточечной координации в главном интермедиате получают дополнительное (по сравнению с монофункциональными субстратами) различие между свободными энергиями активации их *proS*- и *proR*-положений. Это приводит к увеличению энантиоселективности. Ярким примером может служить реакция гидрирования β -кетозэфиров на C_2 -комплексе Ru-BINAP (Ru-(2)) с конверсией 100% и ee 99.9%.¹⁵⁵ Интересно, что такие параметры асимметрической каталитической реакции вполне сопоставимы с соответствующими параметрами аналогичной реакции под действием ферментов. Биовосстановление β -кетозэфира карбонилредуктазой различных типов происходит с конверсией 91, 95 и 99%, при этом значения ee составляют 95, 99 и 100% соответственно.^{156–158} Хиральные C_2 -симметричные комплексы металлов как катализаторы реакций субстратов, способных к двух- или трехточечной координации, могут конкурировать с ферментами не только в энантиоселективности, но и в производительности. Авторами обзора пока-

зано,¹⁵⁹ что гидрирование метилацетоацетата на комплексе $[RuCl(\eta^6\text{-сум})\{(R)\text{-}2\}]Cl$ происходит с высокими энантиоселективностью и конверсией при молярном отношении субстрат:катализатор = 70 000. Сходство ферментов и металлокомплексов как катализаторов заключается также в ковалентном взаимодействии между катализатором и субстратом в переходном состоянии.¹⁶⁰ Однако асимметрическая индукция комплексами металлов с C_2 -симметричными хиральными лигандами не встречается в метаболизме живых организмов. Линейный полимер ДНК состоит из четырех нуклеотидов в нерегулярной последовательности как основании для генетического различия. Две молекулы ДНК образуют двойную спираль посредством водородных связей между комплементарными нуклеотидами. Обе спирали и α -спираль пептидов имеют *P*-конфигурацию. Структуры всех спиралей асимметричны.¹⁶¹ Белки построены только из L-аминокислот, и только D-нуклеотиды образуют ДНК. Полисахариды также построены из D-моносахаридов (за редким исключением). Все эти соединения являются хиральными (асимметричными). Перечисленные энантиомеры одинаковы в живых системах человека, животных, растений и микроорганизмов.¹⁶² C_2 -Симметричные хиральные соединения известны в природе только как продукты растительного происхождения (D-(+)-винная кислота, некоторые алкалоиды, лигнаны и др.). Все эти вещества являются скорее побочными, чем главными, продуктами растительного метаболизма. Таким образом, преимущество C_1 -симметричных хиральных соединений перед C_2 -симметричными хиральными не ограничивается асимметрическими каталитическими реакциями монофункциональных субстратов, но распространяется и на биохимические реакции.

Литература

1. V.A.Pavlov. *Tetrahedron*, **64**, 1147 (2008)
2. В.А.Павлов. *Успехи химии*, **73**, 1269 (2004) [*Russ. Chem. Rev.*, **73**, 1173 (2004)]
3. В.А.Павлов. *Успехи химии*, **71**, 39 (2002) [*Russ. Chem. Rev.*, **71**, 33 (2002)]
4. D.Z.Wang. *Tetrahedron*, **61**, 7125 (2005)
5. D.Z.Wang. *Tetrahedron*, **61**, 7134 (2005)
6. T.Imamoto, J.Watanabe, Y.Wada, H.Masuda, H.Yamada, H.Tsuruta, S.Matsukawa, K.Yamaguchi. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1635 (1998)
7. A.Ohashi, S.Kikuchi, M.Yasutake, T.Imamoto. *Eur. J. Org. Chem.*, 2535 (2002)
8. A.Miyashita, A.Yasuda, H.Takaya, K.Toriumi, T.Ito, T.Souchi, R.Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7932 (1980)
9. C.-J.Wang, F.Gao, G.Liang. *Org. Lett.*, **10**, 4711 (2008)
10. Y.Zou, H.Geng, W.Shang, S.Yu, X.Zhang. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 5777 (2009)
11. K.Kurihara, Y.Yamamoto, N.Miyaure. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 3158 (2009)
12. B.J.Flowers, R.Gautreau-Servise, P.G.Jessop. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2947 (2008)
13. A.S.C.Chan, J.Halpern. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 838 (1980)
14. A.S.C.Chan, J.J.Pluth, J.Halpern. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5952 (1980)
15. P.S.Chua, N.K.Roberts, B.Bosnich, S.J.Okrasinski, J.Halpern. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1278 (1981)
16. J.M.Brown, P.A.Chaloner. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3040 (1980)
17. I.D.Gridnev, N.Higashi, K.Asakura, T.Imamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7183 (2000)
18. I.D.Gridnev, M.Yasutake, N.Higashi, T.Imamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5268 (2001)
19. J.-M.Brunel, I.P.Holmes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 2752 (2004)
20. F.-X.Chen, X.Feng. *Curr. Org. Synth.*, **3**, 77 (2006)
21. T.R.J.Achard, L.A.Clutterbuck, M.North. *Synlett*, 1828 (2005)

22. M.Kanai, N.Kato, N.Ichikawa, M.Shibasaki. *Synlett*, 1491 (2005)
23. M.Hayashi, T.Matsuda, N.Oguni. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 3135 (1992)
24. W.Pan, X.Feng, L.Gong, W.Hu, Z.Li, A.Mi, Y.Jiang. *Synlett*, 337 (1996)
25. Y.Jiang, L.Gong, X.Feng, W.Hu, W.Pan, Z.Li, A.Mi. *Tetrahedron*, **53**, 14327 (1997)
26. Y.Belokon', M.Flego, N.Ikonnikov, M.Moscalenko, M.North, C.Orizu, V.Tararov, M.Tasinazzo. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1293 (1997)
27. Y.Belokon', N.Ikonnikov, M.Moscalenko, M.North, S.Orlova, V.Tararov, L.Yashkina. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 851 (1996)
28. Ю.Н.Белоконов, Л.В.Яшкина, М.А.Москаленко, А.А.Чесноков, В.С.Кублицкий, Н.С.Иконников, С.А.Орлова, В.И.Тараров, М.Норт. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2040 (1997)
29. Y.N.Belokon', M.North, T.Parsons. *Org. Lett.*, **2**, 1617 (2000)
30. Y.N.Belokon', B.Green, N.S.Ikonnikov, M.North, T.Parsons, V.I.Tararov. *Tetrahedron*, **57**, 771 (2001)
31. Y.N.Belokon', J.Hunt, M.North. *Synlett*, 2150 (2008)
32. X.-G.Zhou, J.-S.Huang, P.-H.Ko, K.-K.Cheung, C.-M.Che. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3303 (1999)
33. M.Mori, H.Imma, T.Nakai. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6229 (1997)
34. W.-B.Yang, J.-M.Fang. *J. Org. Chem.*, **63**, 1356 (1998)
35. J.Casas, A.Baeza, J.M.Sansano, C.Najera, J.M.Saa. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 197 (2003)
36. A.Yanagisawa, H.Nakashima, Y.Nakatsuka, A.Ishiba, H.Yamamoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **74**, 1129 (2001)
37. G.E.Keck, K.A.Savin, E.N.K.Cressman, D.E.Abbot. *J. Org. Chem.*, **59**, 7889 (1994)
38. A.Yanagisawa, H.Kageyama, Y.Nakatsuka, K.Asakawa, Y.Matsumoto, H.Yamamoto. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 3701 (1999)
39. M.Wadamoto, H.Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 14556 (2005)
40. H.Hanawa, T.Hashimoto, K.Maruoka. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 1708 (2003)
41. X.Zhang, D.Chen, X.Liu, X.Feng. *J. Org. Chem.*, **72**, 5227 (2007)
42. F.Delpach, I.A.Guzei, R.F.Jordan. *Organometallics*, **21**, 1167 (2005)
43. K.Zheng, B.Qin, X.Liu, X.Feng. *J. Org. Chem.*, **72**, 8478 (2007)
44. J.Huang, J.Wang, X.Chen, Y.Wen, X.Liu, X.Feng. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 287 (2008)
45. C.Palomo, M.Oiarbide, A.Laso. *Eur. J. Org. Chem.*, 2561 (2007)
46. B.M.Trost, V.S.C.Yeh. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 861 (2002)
47. N.Sanjeevakumar, M.Periasamy. *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 1842 (2009)
48. C.Christensen, K.Juhl, R.G.Hazell, K.A.Jørgensen. *J. Org. Chem.*, **67**, 4875 (2002)
49. S.Reformatsky. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **20**, 1210 (1887)
50. R.Ocampo, W.R.Dolbier Jr. *Tetrahedron*, **60**, 9325 (2004)
51. M.A.Fernandez-Ibanez, B.Macia, A.J.Minnaard, B.L.Feringa. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 1317 (2008)
52. P.G.Cozzi. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 2075 (2006)
53. M.Kitamura, S.Suga, M.Niwa, R.Noyori. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4832 (1995)
54. D.B.Biradar, H.-M.Gau. *Org. Lett.*, **11**, 499 (2009)
55. K.Yearick, C.Wolf. *Org. Lett.*, **10**, 3915 (2008)
56. J.E.D.Martins, D.J.Morris, M.Wills. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 688 (2009)
57. H.Pellissier. *Tetrahedron*, **62**, 5559 (2006)
58. I.Fernandez, N.Khair. *Chem. Rev.*, **103**, 3651 (2003)
59. J.Legros, J.R.Dehtli, C.Bolm. *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 19 (2005)
60. A.M.Rouhi. *Chem. Eng. News*, **81** (39), 34 (2003)
61. K.P.Bryliakov, E.P.Talsi. *Eur. J. Org. Chem.*, 3369 (2008)
62. C.Sasaki, K.Nakajima, M.Kojima, J.Fujita. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 1318 (1991)
63. B.Saito, T.Katsuki. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3873 (2001)
64. Y.N.Belokon', B.Green, N.S.Ikonnikov, V.S.Larichev, B.V.Lokshin, M.A.Moscalenko, M.North, C.Orizu, A.S.Peregudov, G.I.Timofeeva. *Eur. J. Org. Chem.*, 2655 (2000)
65. B.Saito, T.Katsuki. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8333 (2001)
66. N.Komatsu, Y.Nishibayashi, T.Sugita, S.Uemura. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5391 (1992)
67. L.J.P.Martyn, S.Pandiaraju, A.K.Yudin. *J. Organomet. Chem.*, **603**, 98 (2000)
68. S.H.Zhao, O.Samuel, H.B.Kagan. *Tetrahedron*, **43**, 5135 (1987)
69. P.Pitchen, E.Dunach, M.N.Deshmukh, H.B.Kagan. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8188 (1984)
70. H.B.Kagan, F.Rebiere. *Synlett*, 643 (1990)
71. F.Di Furia, G.Licini, G.Modena, R.Motterle, W.A.Nugent. *J. Org. Chem.*, **61**, 5175 (1996)
72. M.Bonchio, G.Licini, F.Di Furia, S.Mantovani, G.Modena, W.A.Nugent. *J. Org. Chem.*, **64**, 1326 (1999)
73. A.Basak, A.U.Barlan, H.Yamamoto. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 508 (2006)
74. T.Miyazaki, T.Katsuki. *Synlett*, 1046 (2003)
75. M.Palucki, P.Hanson, E.N.Jacobsen. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7111 (1992)
76. K.Nakajima, K.Kojima, M.Kojima, J.Fujita. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2620 (1990)
77. Z.Zeng, G.Zhao, Z.Zhou, C.Tang. *Eur. J. Org. Chem.*, 1615 (2008)
78. Y.Hamashima, D.Sawada, M.Kanai, M.Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2641 (1999)
79. N.Kurono, K.Arai, M.Uemura, T.Ohkuma. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 6643 (2008)
80. F.Chen, X.Feng, B.Qin, G.Zhang, Y.Jiang. *Org. Lett.*, **5**, 949 (2003)
81. M.S.Taylor, E.N.Jacobsen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 1520 (2006)
82. S.J.Connon. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 1176 (2008)
83. M.Hatano, Y.Hattori, Y.Furuya, K.Ishihara. *Org. Lett.*, **11**, 2321 (2009)
84. S.Enthaler, B.Hagemann, S.Bhor, G.Anilkumar, M.K.Tse, B.Bitterlich, K.Junge, G.Erre. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 853 (2007)
85. H.Shimizu, D.Igarashi, W.Kuriyama, Y.Yusa, N.Sayo, T.Saito. *Org. Lett.*, **9**, 1655 (2007)
86. X.-Q.Zhang, Y.-Y.Li, H.Zhang, J.-X.Gao. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2049 (2007)
87. X.Yang, X.Zhou, L.Lin, L.Chang, X.Liu, X.Feng. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 7079 (2008)
88. B.M.Trost, S.Malhotra, B.A.Fried. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1674 (2009)
89. Q.Meng, Y.Sun, V.Ratovelomanana-Vidal, J.P.Genet, Z.Zhang. *J. Org. Chem.*, **73**, 3842 (2008)
90. H.Li, C.-S.Da, Y.-H.Xiao, X.Li, Y.-N.Su. *J. Org. Chem.*, **73**, 7398 (2008)
91. Y.M.A.Yamada, N.Yoshikawa, H.Sasai, M.Shibasaki. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **36**, 1871 (1997)
92. N.Yoshikawa, N.Kumagai, S.Mutsunaga, G.Moll, T.Ohshima, T.Suzuki, M.Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2466 (2001)
93. Q.Wang, S.-Y.Chen, X.-Q.Yu, L.Pu. *Tetrahedron*, **63**, 4422 (2007)
94. C.-D.Hwang, D.-R.Hwang, B.-J.Uang. *J. Org. Chem.*, **63**, 6762 (1998)
95. G.E.Keck, L.S.Geraci. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7827 (1993)
96. G.E.Keck, K.H.Tarbet, L.S.Geraci. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8467 (1993)
97. A.L.Costa, M.G.Piazza, E.Tagliavini, C.Trombini, A.Umani-Ronchi. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7001 (1993)
98. Y.-C.Teo, K.-T.Tan, T.-P.Loh. *Chem. Commun.*, 1318 (2005)
99. K.Mikami, M.Terada, T.Nakai. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3949 (1990)
100. K.V.Gothelf, R.G.Hazell, K.A.Jørgensen. *J. Org. Chem.*, **63**, 5483 (1998)
101. S.Oi, E.Terada, K.Ohuchi, T.Kato, Y.Tachibana, Y.Inoue. *J. Org. Chem.*, **64**, 8660 (1999)
102. I.Reboule, R.Gil, J.Collin. *Eur. J. Org. Chem.*, 532 (2008)
103. J.-S.You, H.-M.Gau, M.C.K.Choi. *Chem. Commun.*, 1963 (2000)
104. J.-M.Brunel, O.Legrand, G.Buono. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1979 (1999)
105. Y.Hamashima, M.Kanai, M.Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7412 (2000)
106. H.Deng, M.P.Isler, M.L.Snapper, A.H.Hoveyda. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1009 (2002)

107. K.Ahlford, A.B.Zaitsev, J.Ekström, H.Adolfsson. *Synlett*, 2541 (2007)
108. J.Wettergren, A.B.Zaitsev, H.Adolfsson. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 2556 (2007)
109. E.Le Roux, R.Malacea, E.Manoury, R.Poli, L.Gonsalvi, M.Peruzzini. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 309 (2007)
110. W.Baratta, G.Chelucci, E.Herdtschek, S.Magnolia, K.Siege, P.Rigo. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 7651 (2007)
111. S.Zeror, J.Collin, J.-C.Fiaud, L.A.Zouiouche. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 197 (2008)
112. D.S.Matharu, D.J.Morris, A.M.Kawamoto, G.J.Clarkson, M.Wills. *Org. Lett.*, **7**, 5489 (2005)
113. M.Ito, Y.Shibata, A.Watanabe, T.Ikariya. *Synlett*, 1621 (2009)
114. X.Wu, J.Xiao. *Chem. Commun.*, 2449 (2007)
115. J.E.D.Martins, G.J.Clarkson, M.Wills. *Org. Lett.*, **11**, 847 (2009)
116. H.Ooka, N.Arai, K.Azuma, N.Kurono, T.Ohkuma. *J. Org. Chem.*, **73**, 9084 (2008)
117. J.Liu, Y.Zhou, Y.Wu, X.Li, A.S.C.Chan. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 832 (2008)
118. D.Guijarro, O.Pablo, M.Yus. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 5386 (2009)
119. M.Braun, M.Sigloch, J.Cremer. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 337 (2007)
120. S.Eagon, J.Kim, K.Yan, D.Haddenham, B.Singaram. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 9025 (2007)
121. X.Zhou, X.Liu, X.Yang, D.Shang, J.Xin, X.Feng. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 392 (2008)
122. F.Yang, D.Zhao, J.Lan, P.Xi, L.Yang, S.Xiang, J.You. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 5646 (2008)
123. M.-C.Wang, Q.-J.Zhang, G.-W.Li, Z.-K.Liu. *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 288 (2009)
124. D.Scarpi, E.G.Occhaito, A.Guarna. *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 340 (2009)
125. Z.-L.Wu, H.-L.Wu, P.-Y.Wu, B.-J.Uang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 1556 (2009)
126. J.Chen, D.Li, H.Ma, L.Cun, J.Zhu, J.Deng, J.Liao. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6921 (2008)
127. K.Ito, S.Eno, B.Saito, T.Katsuki. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3981 (2005)
128. R.Kowalszyk, P.Kwiatkowski, J.Skarzewski, J.Jurszak. *J. Org. Chem.*, **74**, 753 (2009)
129. M.Rachwalski, S.Lesniak, E.Sznajder, P.Kielbasinski. *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 1547 (2009)
130. G.Xia, H.Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2554 (2006)
131. G.Li, B.Villa-Marcos, J.Xiao. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 6967 (2009)
132. K.Matsumoto, T.Yamaguchi, T.Katsuki. *Chem. Commun.*, 1704 (2008)
133. H.Egami, T.Katsuki. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 8940 (2007)
134. H.Egami, T.Katsuki. *Synlett*, 1543 (2008)
135. Y.-C.Jeong, Y.D.Huang, S.Choi, K.-H.Ahn. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 3497 (2005)
136. C.Hedberg, K.Källström, P.Brandt, L.K.Hansen, P.G.Andersson. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2995 (2006)
137. P.Cheluk, A.Papchikhine, M.Ali, J.-M.Neudorfl, P.G.Andersson. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 366 (2008)
138. M.Schonleber, R.Hilgraf, A.Pfaltz. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2033 (2008)
139. X.Li, Q.Li, X.Wu, Y.Gao, D.Xu, L.Kong. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 629 (2007)
140. Q.-S.Guo, B.Liu, Y.-N.Lu, F.-Y.Jiang, H.-B.Song, J.-S.Li. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 3667 (2005)
141. W.Li, X.Sun, L.Zhou, G.Hou, S.Yu, X.Zhang. *J. Org. Chem.*, **74**, 1397 (2009)
142. C.Sui-Seng, F.Freutel, A.J.Lough, R.H.Morris. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 940 (2008)
143. J.P.Duxbury, A.Cawley, M.Thornton-Pett, L.Wantz, J.N.D.Warne, R.Greatrex, D.Brown, T.P.Kee. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4403 (1999)
144. C.V.Ward, M.Jiang, T.P.Kee. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6181 (2000)
145. B.Saito, H.Egami, T.Katsuki. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1978 (2007)
146. T.Ukon, T.Harada. *Eur. J. Org. Chem.*, 4405 (2008)
147. S.K.Ginotra, V.K.Singh. *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 3932 (2007)
148. D.A.Evans, D.Seidel, M.Rueping, H.W.Lam, J.T.Shaw, C.W.Downey. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12692 (2003)
149. T.Arai, M.Watanabe, A.Yanagisawa. *Org. Lett.*, **9**, 3595 (2007)
150. S.Selvakumar, D.Sivasankaran, V.K.Singh. *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 3156 (2009)
151. K.Tanaka, S.Hachiken. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 2533 (2008)
152. M.Zelinska-Blajet, J.Skarzewski. *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 1992 (2009)
153. G.Zhang, E.Yashima, W.-D.Woggon. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 1255 (2009)
154. B.A.Павлов. *Успехи химии*, **70**, 1175 (2001) [*Russ. Chem. Rev.*, **70**, 1037 (2001)]
155. Y.Sun, X.Wan, M.Guo, D.Wang, X.Dong, Y.Pan, Z.Zhang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 2185 (2004)
156. H.Engelking, R.Pfaller, G.Wich, D.Weuster-Botz. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 3591 (2004)
157. N.A.Salvi, S.Chattopadhyay. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 3397 (2004)
158. M.Wada, M.Kataoka, H.Kawabata, Y.Yasohara, N.Kizaki, J.Hasegawa, S.Shimizu. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **62**, 280 (1998)
159. B.A.Павлов, E.B.Стародубцева, М.Г.Виноградов, В.А.Ферапонтов, О.Р.Мальшев, Г.Л.Хайс. *Изв. АН. Сер. хим.*, 725 (2000)
160. X.Zhang, K.N.Houk. *Acc. Chem. Res.*, **38**, 379 (2005)
161. М.Ногрди. *Стереохимия*. Мир, Москва, 1984
162. И.Харгиттай, М.Харгиттай. *Симметрия глазами химика*. Мир, Москва, 1989

ASYMMETRIC METAL COMPLEX CATALYSIS IN THE SERIES OF MULTIFUNCTIONAL SUBSTRATES: THE LOWER THE CATALYST SYMMETRY, THE HIGHER THE ENANTIOSELECTIVITY

V.A.Pavlov, T.N.Pavlova

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135–5328

The title statement is derived from analysis of 90 asymmetric reactions (addition, reduction, oxidation, etc.) of monofunctional substrates such as benzaldehyde, acetophenone or thioanisole catalyzed by metal complexes with C_1 -, C_2 - and C_3 -symmetric chiral ligands. The advantage of complexes with C_1 -symmetric ligands is manifested as higher *ee* values of the reaction products compared with C_2 complexes as catalysts (the average *ee* values are 97% and 85%, respectively). The possible catalytic cycles of effective asymmetric reactions under the action of C_2 -complexes proposed by different authors attest to C_1 -symmetry of the key intermediate that controls the asymmetric induction. If the key intermediate retains the initial C_2 -symmetry, the reaction enantioselectivity is usually low.

Bibliography — 162 references.

Received 15th December 2009