

Циклопалладированные комплексы в энантиоселективном катализе

В.В.Дунина, О.Н.Горунова, П.А.Зыков, К.А.Кочетков

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет
119991 Москва, Ленинские горы, факс (495) 932 – 8846

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук
119991 Москва, ул. Вавилова, 28, факс (499) 135 – 5085

В обзоре проанализированы результаты использования оптически активных палладациклов в энантиоселективном катализе [3,3]-сигматропных перегруппировок, альдольной конденсации, реакции Михаэля и кросс-сочетания. Рассмотрены также процессы с участием аллильных субстратов или реагентов и некоторые другие превращения. Библиография — 178 ссылок.

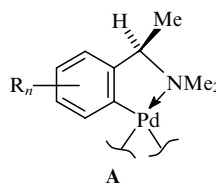
Оглавление

I. Введение	53
II. [3,3]-Сигматропные перегруппировки	54
III. Альдольная конденсация	60
IV. Реакция Михаэля	63
V. Реакции аллилирования альдегидов и иминов и аллильного замещения	66
VI. Кросс-сочетание и аналогичные процессы	68
VII. Другие превращения	71
VIII. Заключение	74

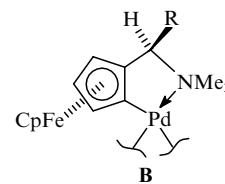
I. Введение

История развития химии циклопалладированных комплексов (ЦПК) насчитывает почти половину столетия.¹ Первоначально эта область была ориентирована преимущественно

на разработку различных вариантов регионаправленного стехиометрического органического синтеза.² Первые оптически активные C*-хиральные CN-палладациклы, производные α -арилалкиламинов^{3,4} (**A**) и их планарно-хиральные аминоктилферроценильные аналоги^{5,6} (**B**), были синтезированы в 80-х годах прошлого века и долгое время оставались монополистами в своей области.



$R_n = \text{H, 3,4-бензо, 4,5-бензо.}$



$R = \text{H, Me; Cp} = \eta\text{-C}_5\text{H}_5.$

В.В.Дунина. Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета МГУ. Телефон (495) 939 – 5376, e-mail: dunina@org.chem.msu.ru

О.Н.Горунова. Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории гомолитических реакций элементоорганических соединений ИНЭОС РАН. Телефон (499) 135 – 5033, e-mail: olg111@yandex.ru

П.А.Зыков. Кандидат химических наук, выпускник аспирантуры кафедры органической химии химического факультета МГУ. E-mail: kysko@mail.ru

К.А.Кочетков. Доктор химических наук, заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений ИНЭОС РАН. Телефон (499) 135 – 5033, e-mail: const@ineos.ac.ru
Область научных интересов авторов: активация связей C–H, химия и стереохимия циклопалладированных соединений, разработка путей получения энантиомерно чистых аза- и фосфопалладациклов, асимметрический синтез и проблемы переноса хиральной информации, энантиоселективный гомогенный металлокомплексный катализ, химико-ферментативные методы получения физиологически активных веществ

Дата поступления 11 марта 2010 г.

Безусловным прогрессом последних десятилетий в химии хиральных ЦПК следует признать резкий всплеск интереса к расширению структурного и стереохимического разнообразия соединений этого класса. Коллекция известных к настоящему времени оптически активных палладациклов насчитывает сотни структур, включая как моноциклические CN-, CS- и CP-комплексы, так и их бициклические «пинцетные» SCS-, NCN- и PCP-аналоги.

Практическое применение оптически активных ЦПК всегда было ориентировано на нужды стехиометрического или каталитического асимметрического синтеза. Так, разделение на циклопалладированных матрицах энантиомеров рацеми-

ческих фосфинов, дифосфинов и аминфосфинов^{7,8} поставляют лиганды для асимметрического катализа. Той же цели служат и промотируемые хиральными CN-палладациклами реакции Дильса–Альдера⁹ и гидрофосфинирования.^{10,11} Спектральное определение энантиомерного состава^{12,13} и абсолютной конфигурации¹⁴ органических молекул с использованием оптически активных CN- или CP-палладациклов на стадии хиральной дериватизации является простым и надежным инструментом контроля за любыми асимметрическими превращениями.

Стимулом для непосредственного вовлечения хиральных ЦПК в энантиоселективный катализ в роли катализаторов или их предшественников (прекатализаторов) послужили впечатляющие успехи при использовании их ахиральных аналогов в катализе реакций кросс-сочетания. Замена классических координационных соединений палладия на ЦПК позволила добиться рекордной эффективности процесса (TON[†] до 10¹¹) (см.^{15–18}) и использовать дешевые, но менее реакционноспособные арилхлориды.^{19,20} В основе уникальной эффективности этого класса (пре)катализаторов лежит их чрезвычайно высокая термическая, окислительная и гидролитическая стабильность.

В данном обзоре представлен анализ результатов исследований поведения хиральных моно- и бициклических ЦПК в катализе различных процессов, опубликованных за период до конца 2009 г. Из рассмотрения исключены карбеновые аналоги ЦПК и металакциклические соединения СС-типа, поскольку они выходят за рамки классического определения циклопалладированных соединений как структур с одним или несколькими карбанионными центрами, стабилизированными координацией металла с одним или более донорными гетероатомами.

Отдельные упоминания об участии палладациклов в асимметрическом катализе можно найти в некоторых обзорах общего характера,^{17,21,22} посвященных определенным реакциям^{23,24} или типам ЦПК,^{25–27} но специальные обзоры на эту тему ранее не публиковались.

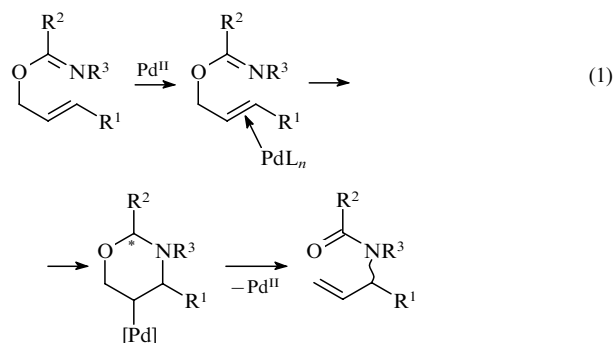
II. [3,3]-Сигматропные перегруппировки

Практическая ценность [3,3]-сигматропных перегруппировок для современного тонкого органического синтеза несомненна,^{28,29} причем наиболее ценны варианты этого процесса, позволяющие создавать новые связи углерод–гетероатом. Поскольку асимметрическая версия аза-перегруппировки Кляйзена³⁰ исследована наиболее подробно, она и будет рассмотрена первой.

1. Аза-перегруппировка Кляйзена

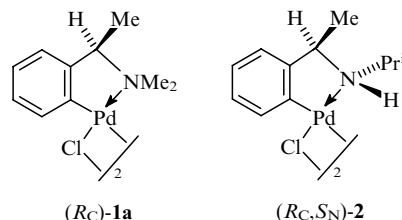
Превращение прохиральных аллилимидатов в хиральные аллиламины, опосредованное циклизацией (CIR — Cyclization Induced Rearrangement), открывает путь к получению аллиламинов из гораздо более доступных аллиловых спиртов. Этот согласованный перициклический процесс был открыт Оверманом в 1974 г.,^{31,32} а его асимметрическая версия, основанная на катализе реакции соединениями палладия, интенсивно разрабатывается с 1997 г.³³ Предпола-

гают, что π-координация металла по связи С=С субстрата облегчает нуклеофильную атаку имидатного атома азота на алкеновый фрагмент на стадии образования циклического алкилпалладиевого интермедиата (реакция (1)).^{30,34}



Первоначально в качестве катализаторов применялись катионные координационные соединения с хиральными N,N-донорными лигандами, которые обладали не слишком высокой активностью и обеспечивали лишь умеренные оптические выходы с энантиомерным избытком (*ee*) < 63% (см.[‡]). Настоящий успех пришел только после тестирования нейтральных производных CN-палладациклов различных типов в роли катализаторов. Было показано, что катионные ЦПК общей формулы $[(\eta^2\text{-C}\equiv\text{N})\text{Pd}(\text{NCMe})_2]^+$ (C≡N — бидентатный CN-лиганд) каталитически неактивны,³⁵ тогда как один из анионных комплексов типа $[(\eta^2\text{-C}\equiv\text{N})\text{PdCl}_2]^-$ оказался столь же эффективным, как и соответствующий незаряженный димер.³⁶

Возможность катализа перегруппировки Овермана CN-палладациклами была показана на примере их простейших представителей — μ-хлоридного димера с эндоциклическим C*-стереоцентром (соединение **1a**)[§] и его аналога с дополнительным асимметрическим атомом азота (**2**).³⁷

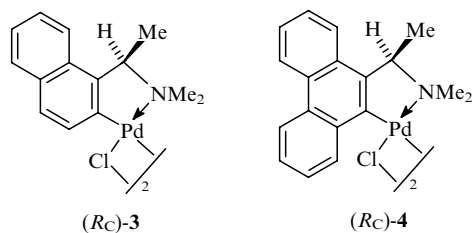


При катализе реакции димером **1a** (5 мол.%) соответствующий аллиламид (см. реакцию (1)) был получен с почти количественным выходом (97%) за 40 ч, хотя и при повышенной температуре (40°C). Однако асимметрическая индукция оказалась очень низкой в случае как палладациклов **1a**, **2** (*ee* 0–2%),³⁷ так и их конформационно стабилизированного 1-нафтильного аналога **3** (*ee* 4–13%).³⁵ Определенный успех принесло использование производного третичного 1-(фенантрил)этиламина (**4**), с которым оптический выход был увеличен до 79%.³⁵ Вероятно, повышенная энантиоселективность последнего обусловлена созданием стерических затруднений в непосредственной близости от металлического центра катализатора.

‡ Далее оптические выходы продукта приведены в величинах *ee*.

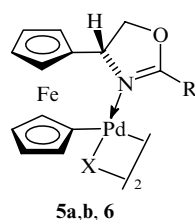
§ В настоящем обзоре арабская цифра в шифре комплекса определяет тип палладацикла, а латинские буквы введены для обозначения различных форм его существования (димеров и мономерных производных).

† TON (turnover number) — число оборотов катализатора до дезактивации.



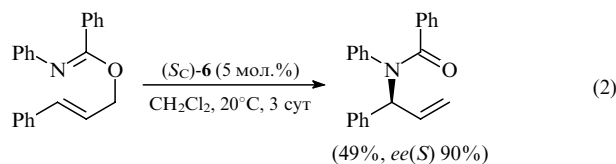
Если учесть, что эти эксперименты проводили с μ -Cl-димерами и при комнатной температуре, то можно предположить, что потенциал α -арилалкиламинатных ЦПК еще не исчерпан. Их эффективность может быть существенно повышена путем оптимизации природы аниона — например, заменой хлорида на трифторацетат (Tfa).

При введении в катализ одного из довольно необычных интераннелированных ферроценильных комплексов (S_C)-5a,b, (S_C)-6

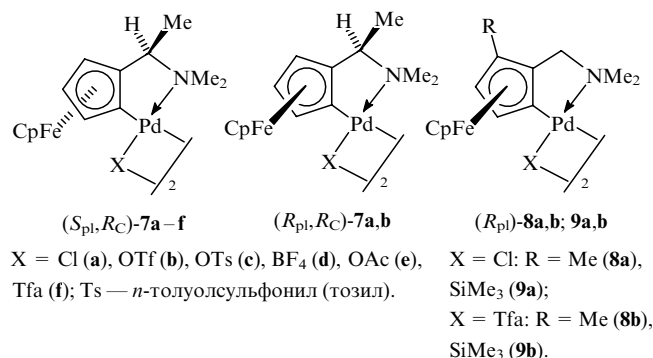


R = Bu^t; X = OAc (5a), Cl (5b); R = Ph, X = OAc (6).

был достигнут максимальный для C*-хиральных ЦПК оптический выход — 90% (реакция (2)).³⁸

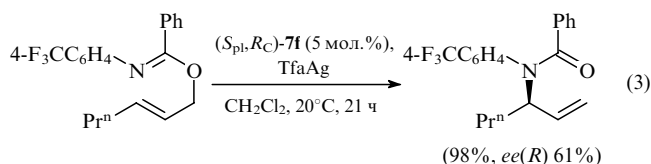


Последующий переход к циклопалладированным катализаторам планарной хиральности был обусловлен механистическими соображениями. Предполагалось, что энантиоселекция может осуществляться на стадии образования пятикоординационного интермедиата с η^2 -связанным алкеновым фрагментом. Идея повышения селективности процесса за счет введения объемных заместителей выше и ниже координационной плоскости металла в катализаторе принесла определенный успех. В качестве катализаторов были опробованы циклопалладированные α -ферроценилэтиламины с разными соотношениями конфигураций хиральной плоскости (pl) и C*-стереоцентра — димерные комплексы (S_{pl},R_C)-7a-f и (R_{pl},R_C)-7a,b с различными мостиковыми анионами,³⁷ а так-

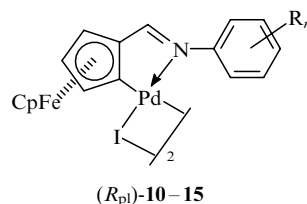


же их аналоги — димеры (R_{pl})-8a,b и (R_{pl})-9a,b с хиральной плоскостью в качестве единственного источника асимметрической индукции.³⁹

Большинство этих катализаторов работают даже при комнатной температуре, хотя и с разной эффективностью: так, с димером 7f аллиламид образуется с выходом 98% за 21 ч, тогда как в реакции с катализатором 7a его выход не превышает 35% даже при увеличении длительности реакции до 7 сут. При исследовании серии комплексов (S_{pl},R_C)-7 обнаружено существенное влияние природы анионов в димерах на энантиоселективность реакции, которая возрастает от *ee* 2% (7b) до *ee* 67% (7a) при умеренном выходе (35%). Оптимальным катализатором данного типа следует признать трифторацетатный димер (S_{pl},R_C)-7f, обеспечивающий сравнимую энантиоселективность (*ee* 61%) при почти количественном выходе продукта (реакция (3)).³⁷



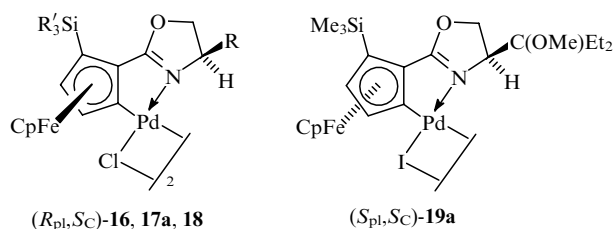
Аналогичные по эффективности результаты были получены для ряда планарно-хиральных циклопалладированных производных *N*-ферроценилметиленанилинов (R_{pl})-10–15.³⁹



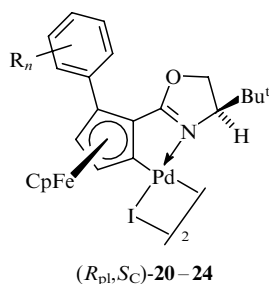
R_n = 2,4,6-Me₃ (10), 2,6-Pr₂ⁱ (11), H (12), 4-CF₃ (13), 4-Me (14), 4-OMe (15).

Основная проблема при использовании этих систем возникла в связи с необходимостью дегалогенирования исходных μ -иодидных димеров (R_{pl})-10–15, которые сами по себе не обладают каталитической активностью (в отличие от μ -хлоридных аналогов). Для ее решения иодидные димеры были превращены обработкой избытком TlOTf *in situ* в стабилизированные ацетонитрилом трифлаты. Проведение реакции при комнатной температуре с загрузкой 11 мол.% катализатора позволяет получать скалеческие аллиламиды (до *ee* 73%) с выходами 45–94%.³⁹ Энантиоселективность катализаторов 10–15 не зависит от объема *N*-арильного заместителя в палладицикле (*ee* 45–49%), но заметно чувствительна к структуре субстрата. Так, в катализируемых комплексом (R_{pl})-10 реакциях оптические выходы изменяются в интервале от 43 до 73%.

Следующим шагом в процессе усовершенствования планарно-хиральных катализаторов стало использование ферроценильных палладициклов с 1,3-оксазолиновыми донорными фрагментами (16–24).^{34, 40, 41} Это семейство катализаторов получило название FOP (Ferrocenyl Oxazoline Palladacycles).



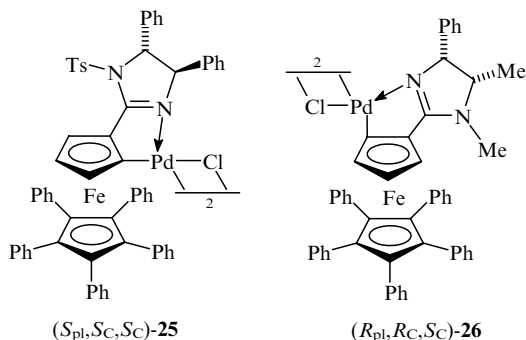
$R = Pr^i$, $R' = Me$ (**16**);
 $R = Bu^t$, $R' = Me$ (**17a**), Et (**18**).



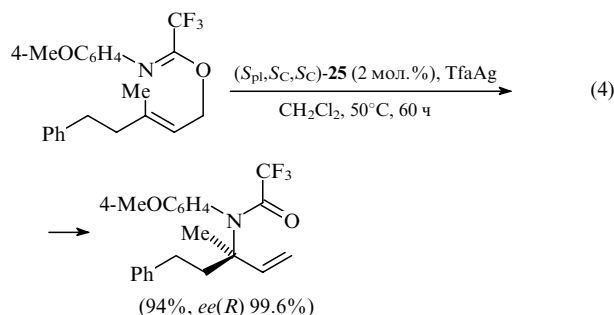
$R_n = H$ (**20**), $2-Me$ (**21**), $4-SMe$ (**22**), $4-CF_3$ (**23**), $2,6-(OMe)_2$ (**24**).

С использованием комплексов **16–19** был преодолен рубеж 90%-ной энантиоселективности реакции (ee 90–97%),^{34, 41} но каталитическая активность 3-силилированных производных **17–19** оказалась невысокой: для достижения высоких выходов (~90%) необходимо повышение температуры до 40°C и/или увеличение продолжительности реакций до 6 сут. Напротив, 3-ариллированные аналоги **20–24** эффективно работают при комнатной температуре.⁴⁰ К сожалению, все μ -иодидные димеры требуют предварительной активации путем их дегалогенирования трифторацетатом серебра. Кроме того, на примере комплекса (R_{Pl}, S_C)-**17a** обнаружена высокая чувствительность к структуре субстрата как активности катализатора (выходы от 11 до 96%), так и энантиоселективности реакции (ee 43–97%).³⁴ При этом если заместитель R^1 в аллильном фрагменте определяется структурой целевого аллиламина и не подлежит замене, то обе группы при связи $C=N$ в имидате (R^2 и R^3 ; см. реакцию (1)) лишь принадлежат защитной функции в исходном соединении, которая удаляется на последней стадии, поэтому их модификация часто служит дополнительным средством управления процессом.

Следующим этапом в оптимизации структуры ферроценильных катализаторов стало пространственное усложнение неметаллированного циклопентадиенильного кольца. Катализаторы (S_{Pl}, S_C, S_C)-**25**^{42, 43} и (R_{Pl}, R_C, S_C)-**26**⁴⁴ обеспечивают энантиоселективность реакции (1) до ee 98% при высоких химических выходах продуктов (94–96%), но обычно при повышенной температуре (40–50°C).

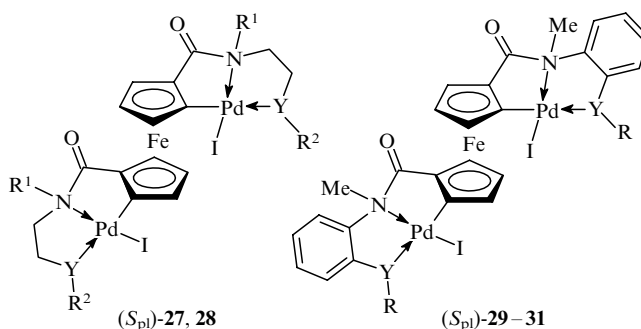


Важным преимуществом N -сульфонилированного ЦПК (S_{Pl}, S_C, S_C)-**25** следует признать возможность проведения реакций с субстратами E -конфигурации при комнатной температуре. Кроме того, резкое уменьшение загрузок катализатора (от 5.0 до 0.05 мол.%) не сопровождается снижением уровня его активности и энантиоселективности реакции.⁴³ С катализатором **25** можно получать аллиламины с четвертичными C^* -стереоцентрами почти стереоспецифично (до ee 99.6%), хотя и при небольшом нагревании (реакция (4)).⁴²

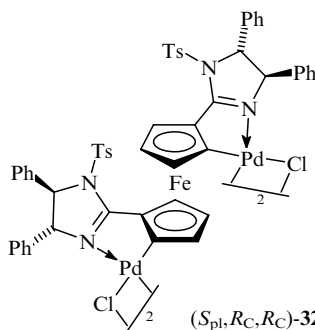


Авторы полагают, что повышенная каталитическая активность палладациклов **25** и **26** (семейство FIP — Ferrocenyl Imidazoline Palladacycles) обусловлена электроноакцепторными свойствами фенильных колец, усиливающих льюисову кислотность металлического центра. Вероятно, энантиоселективность таких структур во многом определяется конформационными ограничениями, накладываемыми объемным Ph_5C_5 -фрагментом. К сожалению, оба катализатора работают только после их предварительной активации солями серебра.

Высокоэффективными оказались бис(палладациклы) CNY- (**27–31**)⁴⁵ и CN-типов (**32**), содержащие ферроценильный остов.^{46, 47}



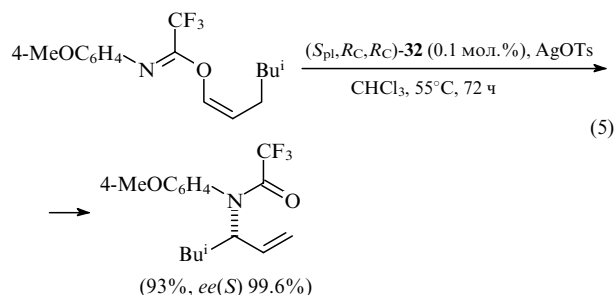
$R^1 = Me$, $YR^2 = NMe_2$ (**27**); $YR = SMe$ (**29**), OMe (**30**), OPr^i (**31**).
 $R^1 = (CH_2)_2OMe$,
 $YR^2 = OMe$ (**28**).



Так, при катализе перегруппировки (1) трифторацетатным аналогом комплекса (S_{Pl})-**29** высокие химический и оптический выходы (91%, ee 92%) были получены в реакциях, проведенных при комнатной температуре за 0.5 ч, с субстра-

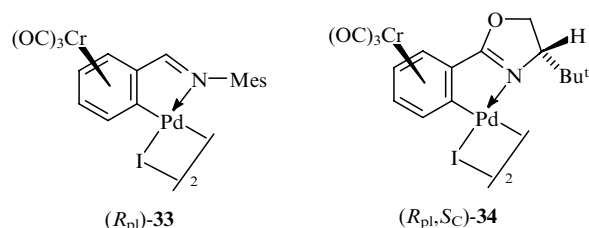
тами *Z*-конфигурации. Авторы работы⁴⁵ объясняют повышенную эффективность таких бифункциональных катализаторов одновременным участием второго палладацикла в координации с атомом кислорода имидатного фрагмента. Формально комплексы **27** – **31** принадлежат к бициклическим структурам CNY-типа за счет появления дополнительного донорного гетероатома Y, но поскольку наиболее активными оказались только комплексы с алкоксизаместителем, можно полагать, что и в этом случае в катализе реально функционируют моноциклические CN-палладациклы.

Великолепные результаты получены недавно с биспалладациклом (*S*_{pl}, *R*_C, *R*_C)-**32** CN-типа с имидазолиновыми донорными группами, принадлежащим к семейству катализаторов FBIP (1,1'-Ferrocenyl-Bis(Imidazoline) Palladacycles).^{46, 47} Активация исходных μ -Cl-димеров избытком AgOTs позволяет получать оптические выходы до 99% при пониженных нагрузках катализатора: до 0.5 мол.% при комнатной температуре и даже до 0.05 мол.% — при 55°C. Эта каталитическая система применима и к менее реакционно-способным субстратам *Z*-конфигурации (реакция (5)), содержащим самые разнообразные функциональные группы: карбонильные, алкоксикарбонильные, ацетальные, силилэфирные или защищенные аминогруппы.



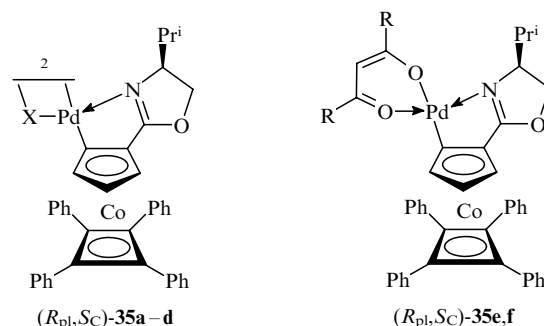
Предполагают,⁴⁶ что высокая активность катализаторов семейства FBIP обусловлена понижением электронной плотности металлических центров за счет сульфонилирования имидазолиновых фрагментов.

Несмотря на явные успехи в катализе реакции (1) ферроценильными ЦПК, их общим недостатком является склонность к окислению. В результате такие комплексы часто разлагаются под действием солей серебра(I), необходимых для дегалогенирования прекатализатора, что вынуждает обращаться к токсичным солям таллия(I).^{34, 39, 48} В этих условиях вполне естественным казалось исследование планарно-хиральных ЦПК других типов. Эксперименты с трикарбонильными комплексами хрома **33**, **34** не дали обнадеживающих результатов: такие катализаторы обладают умеренной эффективностью (75%, *ee* 80%), а необходимость применения токсичного реагента (TiOTf) на стадии активации делает их малоперспективными.³⁴



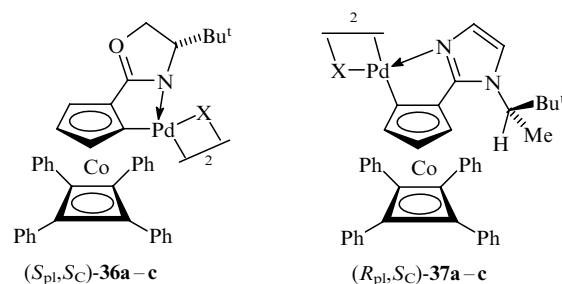
Многие из перечисленных выше проблем, связанных с катализом палладациклами, были решены после перехода к сэндвичевым комплексам кобальта (**35**, **36**) семейства COP (Cobalt Oxazoline Palladacycles), впервые синтезированным

Ричардсом.^{49–52} Хотя ранее один из комплексов этого типа, **35d**, использовался Кангом с соавт.,⁵³ детально эта каталитическая система была разработана Оверманом.^{41, 50, 54–56}



X = Cl (**a**), Br (**b**),
OAc (**c**), Tfa (**d**).

R = Me (**e**), CF₃ (**f**).



X = Tfa (**a**), Cl (**b**), OAc (**c**).

X = Cl (**a**), Tfa (**b**), OAc (**c**).

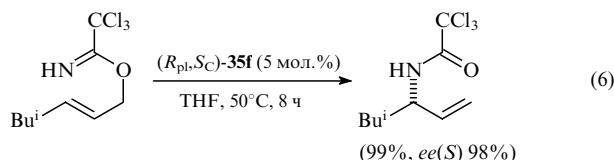
Кроме высоких каталитической активности и энантиоселективности палладациклов **35**, **36** семейства COP следует отметить ряд их существенных преимуществ. Прежде всего, они работают непосредственно в виде μ -хлоридных димеров,^{55, 56} тогда как ЦПК других типов в такой форме, как правило, неактивны и требуют предварительного дегалогенирования солями серебра^{34, 37, 42, 44, 47} или токсичными солями таллия.^{34, 39, 56} Более того, варьирование природы анионов в димерах **35** показало, что как их активность (выходы продуктов составляют 61–72%), так и энантиоселективность (*ee* 93–96%) остаются практически неизменными в случае анионов Cl, Br, OAc, Tfa; скорость реакции резко понижается при том же химическом и оптическом выходе (11%, *ee* 93%) только при переходе к иодидному димеру.⁵⁷ Вероятно, две наиболее популярные формы димера — хлоридная (**35a**) и трифторацетатная (**35d**) — могут рассматриваться как комплементарные катализаторы, поскольку первый обеспечивает более высокие оптические выходы в реакциях с субстратами *E*-конфигурации,^{55, 56} а второй предпочтителен для *Z*-аллилимидадов.⁵⁶

Одно из важнейших преимуществ катализаторов этого класса — высокая толерантность к структуре субстрата. Димерные катализаторы **35a, d** часто почти одинаково эффективны в реакциях с субстратами *Z*- и *E*-геометрии, от которой зависит абсолютная конфигурация целевого аллиламина.⁵⁶ Они позволяют проводить реакции с имидами, содержащими такие *N*-ацильные и *N*-арильные группы, которые обеспечивают повышенную энантиоселективность при минимальных осложнениях на стадии снятия защитных групп с аллиламинов. Так, снятие защиты с *N*-(*n*-анизил)-трифторацетимидадов осуществляется с выходами 70–80%,⁵⁶ тогда как удаление бензоильной и *n*-анизильной групп обычно идет с выходами <40%.⁴¹ Стало возможным и введение в перегруппировку субстратов с самыми разнообразными функциональными группами, а также доступных трихлорацетимидадов, которые в других каталитических

системах подвергались конкурирующим реакциям элиминирования.⁵⁵ Более того, эти палладациклы эффективно работают и с *N*-незамещенными трихлорацетимидами, что исключает стадию удаления *N*-арильной группы из образующихся амидов (см.⁵⁶), а *N*-ацильная группа ($\text{Cl}_3\text{CC}(\text{O})$) в этих соединениях эффективно снимается в самых разных условиях.^{54, 55}

Повышенная каталитическая активность оксазолиновых ЦПК **35**, **36** по сравнению с таковой для их имидазольных аналогов **37** позволяет проводить реакцию при комнатной температуре, хотя и с увеличением ее продолжительности (30–60 ч).^{53, 56}

Дополнительные успехи принес переход от μ -хлоридного димера **35a** к мооядерным β -дикетонатным производным **35e,f**: их более высокая растворимость позволяет расширить круг растворителей варьируемой полярности и проводить реакции в более концентрированных растворах (до $2.6 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$).⁵⁴ При повышенной температуре (38–50°C) длительность реакции сокращается до 6–12 ч (вместо 60 ч для димера **35a**); при этом активность и энантиоселективность ЦПК **35e,f** остаются высокими при стандартной загрузке катализатора в 5 мол. % (выходы продукта 80–99%, *ee* 91–98%; реакция (6)), незначительно меняясь с уменьшением концентрации комплекса **35f** до 1 мол. % (86–95%, *ee* 91–95%).



К недостаткам этих каталитических систем следует отнести сильное замедление реакции при переходе от субстратов *E*-конфигурации к *Z*-изомерам.

Из сравнения эффективности трифторацетатных димеров (R_p, S_c)-**35d** и (S_p, S_c)-**36a** с различным сочетанием конфигурации *C**-стереоцентра и хиральной плоскости очевидна определяющая роль последней: при переходе от первого катализатора ко второму не только обращается конфигурация продукта реакции, но и уменьшаются оптические выходы (от 81–95% до 36–58%) за счет несогласованных вкладов двух индукторов хиральности.⁵⁰ Этот эффект еще более выражен в паре соответствующих μ -хлоридных димеров: при замене катализатора (R_p, S_c)-**35a** на комплекс (S_p, S_c)-**36b** химические выходы уменьшаются от 72 до 25%, оптические — от 93 до 28%.⁵⁷

Основным недостатком ЦПК типа COP остается требование высоких загрузок катализатора — обычно вводят 5 или 10–11 мол. % димера, что соответствует 10 или 20–22 мол. % в пересчете на палладацикл.^{35, 39} Понижение концентрации катализатора **35a** до 0.25 мол. % потребовало повышения температуры до 60–80°C, но выходы продукта при этом не превышали 63–79%, хотя уровень энантиоселективности сохранялся (*ee* 89–95%).⁵⁷ Недавно была сделана попытка альтернативного решения этой проблемы — путем иммобилизации палладацикла на содержащем RPh_2 -группы полимере с целью его регенерации и повторного использования. Результаты первичного цикла были вполне удовлетворительными (выход продукта 91%, *ee* 94%) при концентрации катализатора в 1.7 мол. % и температуре 50°C, но активность регенерированного ЦПК в двух последующих экспериментах резко снижалась — выход продукта реакции уменьшался сначала до 27% и далее до 17%.⁵⁷

Практическая ценность каталитической системы в существенной мере определяется доступностью катализатора. Из перечисленных выше ЦПК лишь немногие соединения коммерчески доступны в энантиомерно чистом состоянии (например, оба энантиомера **1a**, **3** и **35a,c**); для остальных каталитических систем проблема синтеза оптически активного катализатора сохраняет актуальность. Из двух принципиально возможных подходов наиболее привлекательным считается прямая активация связи $\text{C}—\text{N}$ подходящим соединением палладия(II). Именно таким образом, реакцией оптически активных лигандов с $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, получены комплексы **1a**, **2–4**, **5a**, **6**,^{35, 38, 58} **7–9**,^{5, 37, 39} **25**, **26**,^{43, 44, 59} **32**,^{46, 47, 60} и **35c–37c**.^{49, 51, 52} Для большинства этих структур процесс не ограничивается лишь активацией связи $\text{C}—\text{N}$, важна и его диастереоселективность, связанная с возникновением нового элемента хиральности. Из наиболее эффективных в катализе комплексов только палладациклы семейства COP могут быть получены в виде одного диастереомера, тогда как диастереоселективность[¶] образования их аналогов типа FIP и FBIP, хотя и довольно высокая (*dr* продукта от 16:1 до 38:1 для комплексов **25**, **26**), но становится полной только в случае ЦПК **16** и **32** (*de* > 98%).

Большинство ферроценильных ЦПК — комплексы **10–15**,³⁹ **16–24**,^{34, 40, 41, 61–63} **27–31**⁴⁵ — и хромтрикарбонильные соединения **33**, **34**,^{34, 56, 64} получены альтернативным способом, основанным на окислительном присоединении (ОП) предварительно функционализированного лиганда к соединению палладия(0), обычно $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba — дибензилдиденацетон), или переметаллированием токсичных ртутно-органических предшественников с последующим разделением диастереомеров.⁶⁴ Эти методы сильно проигрывают предыдущему подходу по нескольким причинам:

1) оба метода трудоемки и многостадийны, первый из них часто включает двукратное литиирование, если необходимо блокирование нежелательного участка металлирования сильной группой;

2) все стадии проводятся с оптически активным предшественником, что сопряжено со значительными потерями дорогих хиральных соединений;

3) поскольку для функционализации лигандов обычно используют реакцию иодирования, конечные ЦПК образуются в виде каталитически неактивных μ -иодидных димеров, что требует замены иодида другим анионом.

Анализ результатов катализа [3,3]-сигматропных перегруппировок циклопалладированными комплексами показывает существенную зависимость их активности и энантиоселективности от структуры субстрата. Наиболее важна природа заместителя R^1 в винильном положении (см. реакцию (1)), поскольку он сохраняется в конечном аллилаmine. Практически приемлемые химические и оптические выходы получены только в реакциях субстратов с мало-разветвленными заместителями ($\text{R}^1 = \text{Me}$, Pr^n , Bu^i , Vn , PhCH_2CH_2); при $\text{R}^1 = \text{Pr}^i$ скорость реакции обычно заметно снижается. До сих пор не удалось распространить этот подход на субстраты с $\text{R}^1 = \text{Ph}$, Bu^t , даже при использовании наиболее эффективных катализаторов.

Еще одну проблему представляет заметное понижение скорости процесса в случае субстратов *Z*-конфигурации по сравнению с *E*-изомерами, хотя зависимость энантиоселективности реакции от геометрии субстрата, как правило,

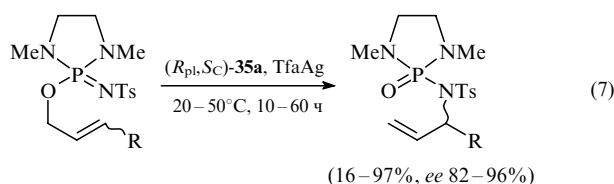
[¶] Диастереоселективность выражается соотношением диастереомеров (*dr*) или диастереомерным избытком (*de*).

противоположная. Снятие этой нежелательной зависимости позволило бы получать оба энантиомера аллиламина в присутствии катализатора одной и той же конфигурации.

Хотя заместители R^2 и R^3 при связи $C=N$ принадлежат лишь к защитным группам, которые удаляются при превращении амида в амин, их природа важна по двум причинам: 1) их электронные и стерические характеристики заметно влияют на скорость и энантиоселективность реакции; 2) при дизайне этого фрагмента субстрата следует учитывать и легкость удаления защитных групп, определяющую конечный выход целевого аллиламина. К сожалению, требования, предъявляемые к заместителям R^2 и R^3 в субстрате на этих двух стадиях, противоположны. Разработка каталитических систем, эффективно работающих с N -незамещенными субстратами ($R^3 = H$), а также с производными галогенированных карбоновых кислот Cl_3CCO_2H и F_3CCO_2H ,³⁰ амиды которых легко гидролизуются, делает данный подход чрезвычайно ценным практически.

2. Окса- и тиа-перегруппировки Кляйзена

В последние годы были начаты исследования асимметрических вариантов других [3,3]-сигматропных перегруппировок. Наиболее близким аналогом перегруппировки Овермана можно считать ее аза-фосфа-окса-вариант, который отличается от первой лишь использованием производных пятивалентного фосфора вместо ацильных групп для защиты аминогруппы.⁶⁵ Выбор таких необычных защитных групп основан на известной термодинамической предпочтительности превращения связи $P^V=N$ в $P^V=O$.

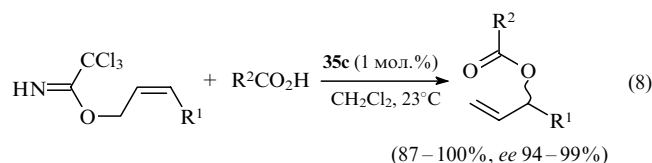


$R = Me, Et, Pr^n, CH_2OTBS$ (TBS — *трет*-бутилдиметилсилил).

В качестве субстратов были выбраны (аллилокси)иминодиазафосфолидины; при разработке асимметрической версии их перегруппировки в производные N -тозилаллиламинов (реакция (7)) оптимальные результаты получены с использованием палладацикла семейства COP в виде трифторацетата **35d** (5 мол.%), генерируемого *in situ* из хлорида **35a** обработкой TfaAg. Эта каталитическая система исследована на алкилзамещенных субстратах с неразветвленными группами. Зависимость результатов реакции от геометрии субстрата оказалась противоположной той, которая типична для перегруппировки Овермана, а именно, E -субстраты реагируют заметно медленнее, чем их Z -аналоги, и с пониженной энантиоселективностью: например, в реакциях E - и Z -изомеров ($R = Et$) химические выходы производного аллиламина составляли 43 и 97%, а оптические выходы — 84 и 92% для S - и R -энантиомеров соответственно. К сожалению, практическую ценность такого метода синтеза аллиламинов оценить трудно ввиду отсутствия данных о стадии снятия диазафосфолидиновых защитных групп.⁶⁵

Два других варианта [3,3]-сигматропной перегруппировки, которые можно назвать окса-вариантом перегруппировки Кляйзена, позволяют получать хиральные аллиловые эфиры карбоновых кислот⁶⁶ или фенолов.⁶⁷ В этих разработанных Оверманом методах в качестве субстратов используют трихлорацетимидаты Z -конфигурации, а катализатором служат оба энантиомера μ -ацетатного димера **35c** из

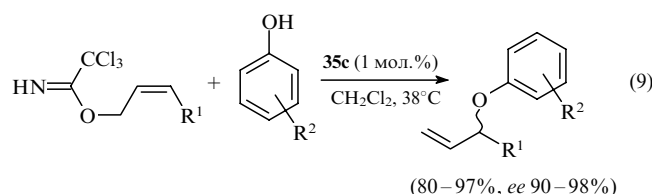
семейства COP. В соответствии с механизмическими представлениями о первом из этих процессов,⁶⁶ новая связь $C^*—O$ образуется после π -координации палладацикла с алкеновым фрагментом субстрата на стадии переэтерификации исходного ацетимидата под действием подходящей карбоновой кислоты.



$R^1 = Pr^n, Bu^i, CH_2OH, CH_2OAc, CH_2OPMB, (CH_2)_3OTBS, Cy$;
 $R^2 = Me, Pr^i, Bn, Ph, 4-MeOC_6H_4, 2-O_2NC_6H_4, 2-Naph$
(PMB — *n*-метоксibenзил, Cy — циклогексил, Naph — нафтил).

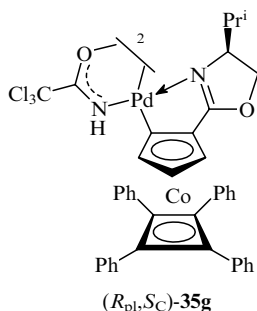
Эффективность этой каталитической системы очевидна из приведенных в уравнении (8) характеристик процесса. Она применима к широкому кругу субстратов, однако введение разветвленных заместителей ($R^1 = Cy$) приводит к существенному замедлению реакции. Великолепные характеристики сохраняются при широких вариациях структуры карбоновых кислот, которые могут быть алифатическими ($R^2 = Me, Pr^i, Bn$) или ароматическими ($R^2 = Ph, 2-Naph, 4-MeOC_6H_4, 2-O_2NC_6H_4$). Реакция завершается за 8–26 ч при комнатной температуре и при относительно небольших затратах катализатора **35c** (1 мол.%). Естественным ограничением является применение только субстратов Z -конфигурации, которые значительно медленнее перегруппировываются в аллиламины, чем E -аналоги, что уменьшает вклад побочных процессов. При катализе реакции комплексом (R_{pl}, SC) -**35c** образуются R -энантиомеры аллиловых эфиров, а проблема доступности обоих энантиомеров конечного продукта из одного и того же субстрата решается путем применения двух энантиомерных форм ЦПК **35c**.⁶⁶

Столь же высокую эффективность обеспечивают палладациклы **35c** в каталитическом асимметрическом синтезе 3-арилоксиалк-1-енов (реакция (9)).⁶⁷

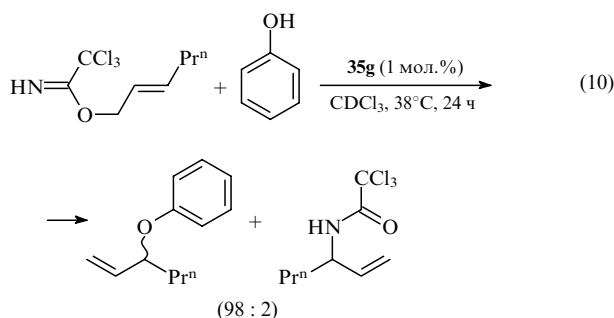


И в этих реакциях возможны широкие вариации заместителей как в фенолах ($R^2 = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 2-Br, 2-OAc, 3-OAc, 4-OAc, 3-CHO, 2,6-F_2$), так и в ацетимидатах ($R^1 = Pr^n, CH_2OTBS, CH_2OTBDPS$ (TBDPS — *трет*-бутилдифенилсилил), $CH_2CH_2Ph, CH_2CH_2OAc, CH_2CH_2OTBS$) с сохранением высокого уровня химических и оптических выходов. Исключение составляют разветвленные заместители при двойной связи ($R^1 = Cy$) в ацетимидатах и электроноакцепторные заместители ($R^2 = NO_2$) в фенолах.⁶⁷ В таком варианте аллилирования фенолов достигается экстремально высокое соотношение разветвленных и линейных продуктов реакции (3-арилоксиалк-1-енов и (Z/E)-1-арилоксиалк-2-енов) — до 800:1.⁶⁷ Из привлекательных характеристик этих двух вариантов асимметрической окса-перегруппировки Кляйзена следует отметить коммерческую доступность катализатора в виде обоих энантиомеров, низкие уровни его затрат (1 мол.%) и достижение высоких химических (до 100%) и оптических выходов (до *ee* 99%) в мягких условиях.

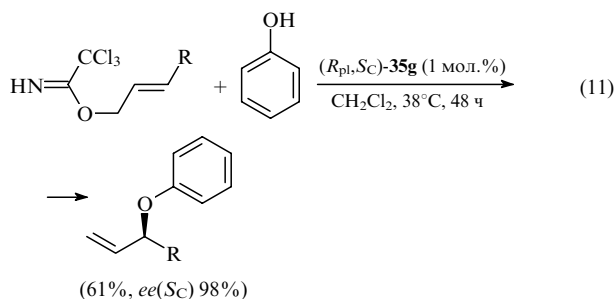
Ранее этот процесс был применим только к *Z*-субстратам ввиду легкой перегруппировки соответствующих *E*-изомеров в аллиламины (см. раздел II.1). Лишь недавно эта проблема была решена путем незначительной модификации структуры катализатора семейства COP.⁶⁸ Замена карбоксилатных мостиков в димере **35c** на амидатные в аналоге **35g** привела к резкому снижению каталитической активности комплекса в аза-перегруппировке Кляйзена субстратов с *E*-конфигурацией.



Так, соотношение двух возможных продуктов конкурирующих реакций трихлорацетимидата с фенолом, а именно, эфира и амида, достигает 98 : 2 при использовании димера **35g** (реакция (10)) по сравнению с соотношениями 31 : 69 и 59 : 41 в превращениях, катализируемых μ -хлоридным и μ -ацетатным димерами **35a** и **35c** соответственно.

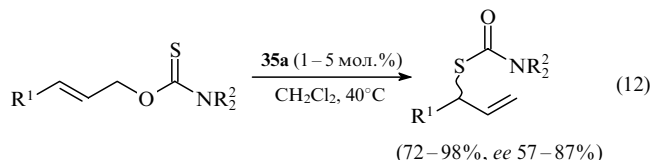


На основе этих результатов была разработана великолепная каталитическая система для аллилирования фенолов *E*-аллильными трихлорацетимидатами. Тщательная оптимизация природы растворителя, соотношения реагентов и уровня загрузки катализатора позволили повысить энантиоселективность до *ee* 98% при удовлетворительных химических выходах продукта (реакция (11)).⁶⁸



$R = (\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Bn})\text{Boc}$ (Boc — *tert*-бутоксикарбонил).

Оверманом⁶⁹ разработан также метод синтеза производных алк-2-ентиолов, основанный на каталитической тиоперегруппировке Кляйзена линейных прохиральных *O*-аллилтиокарбаматов (реакция (12)).



В этом процессе опробована большая группа катализаторов семейства COP и оптимизирована структура защитной группы в субстрате. В результате в реакциях серии *O*-аллилтиокарбаматов ($R^2 = \text{Me}$, Et; или $R^2_2\text{NH}$ — азетидин, пирролидин) с неразветвленными заместителями в алкеновом фрагменте ($R^1 = \text{Pr}^n$, Bu^i , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ac}$, CH_2OTBS , CH_2OTBDPS , $\text{CH}_2\text{N}(\text{Ph})\text{Boc}$, CH_2OTIPS (TIPS — триизопропилсилил), катализируемых μ -хлоридным димером **35a** (1–5 мол.%) при нагревании, тиокарбаматы получены с выходами до 98% и энантиомерной чистотой до 87%. Преимуществами данного метода являются высокая региоселективность реакций, синтетическая доступность исходных субстратов и возможность получения соответствующих тиолов простым восстановлением образующихся *S*-аллилтиокарбаматов.⁶⁹

Несмотря на блестящие достижения в энантиоселективном катализе палладациклами [3,3]-сигматропных перегруппировок, сохраняется несколько направлений дальнейшего развития этой области. Во-первых, большинство разработанных систем основано на довольно значительных количествах катализатора — до 10 мол.% димера, что соответствует 20 мол.% палладацикла. Для их практического применения желательно добиться снижения затрат катализатора и более мягкого температурного режима — сегодня многие из наиболее эффективных катализаторов работают при температурах 50–70°C. Вероятно, такие проблемы могут быть решены созданием и применением новых, более совершенных ЦПК.

Существенный вклад в дальнейшее развитие этой перспективной ветви энантиоселективного катализа внесли недавние детальные исследования механизма асимметрической индукции от палладациклов типа COP на примере трихлорацетимидатов, не замещенных по атому азота.³⁶ На основании исследований кинетики и расчетов маршрута реакции методом функционала плотности (Density Functional Theory, DFT) показано, что стереохимия процесса определяется на стадии образования новой связи C–N и контролируется именно планарной хиральностью катализатора.

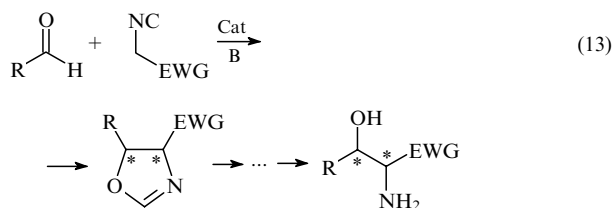
К настоящему времени асимметрическая версия аза-перегруппировки Кляйзена может считаться доведенной до уровня практически ценной стратегии. Иллюстрацией тому могут служить примеры получения из аллиламинов или трихлорацетамидов, синтезированных этим методом, алкалоидов, антибиотиков, аминокислот и не природных α -аминокислот,^{28, 54} а также 4-винилоксазолидинонов и (*S*)-вигабатрина — ингибитора аминотрансферазы GABA (GABA — γ -аминомасляная кислота).⁵⁵

Достижения последних лет в этой области представляют собой наиболее яркую иллюстрацию огромных возможностей, которые открывает применение палладациклов в энантиоселективном катализе других процессов.

III. Альдольная конденсация

Классический вариант альдольной конденсации — это присоединение енолятов к карбонильной группе альдегидов или кетонов с образованием β -гидроксикарбонильных соединений. Известны многочисленные версии асимметрического

катализа данной реакции альдолазами,⁷⁰ хиральными органическими соединениями^{71,72} или комплексами оксофильных металлов (Ti, Zr, Sc, La, Sn, Zn, Cu).^{70–72} Потенциал координационных соединений более мягких переходных металлов (Au, Ag, Rh) в катализе альдольных конденсаций обычно оценивают на реакции альдегидов с изоцианидами, содержащими электроноакцепторные группы (Electron Withdrawing Group, EWG) при α -углеродном атоме (реакция (13)).^{70,73} Первичными продуктами такого превращения являются 4,5-дизамещенные 2-оксазолины, гидролиз которых (при EWG = CO₂Alk) открывает путь к получению производных β -гидрокси- α -аминокислот, представляющих интерес не только как биологически активные соединения, но и как ценные «структурные блоки» для тонкого органического синтеза.



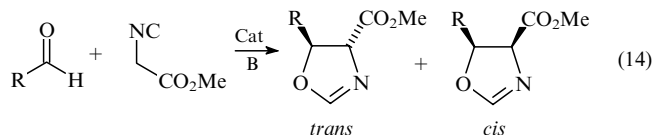
B — основание.

Первые версии энантиоселективного катализа этого процесса координационными соединениями переходных металлов были разработаны еще в 1986 г.,⁷⁴ но лишь десятилетие спустя были сделаны первые попытки введения оптически активных ЦПК в катализ таких реакций.^{75,76} До последнего времени альдольную конденсацию катализировали только пинцетными ЦПК^{22,25,27,77} NCN-,^{78–84} SCS- (см.⁸⁵) или PCP-типа^{75,86,87} с целью «погружения» металлического центра в некий хиральный «карман». Обычно катализатор переводят в форму катионных аква- или сольватированных частиц для освобождения координационной вакансии. Предполагают,^{75,80,85} что роль катализатора в этих реакциях сводится к активации изонитрила за счет его C-координации с металлом, облегчающей депротонирование этого реагента под действием основания; это приводит к образованию α -цианокарбанионного интермедиата, хиральное окружение которого диктует стереохимию его последующей атаки на альдегид. Образование подобных аддуктов металлациклов с изонитрилами было подтверждено спектрально (методом ЯМР ¹H) на примере платинового аналога одного из пинцетных ЦПК.⁸⁰

Первичное тестирование циклопалладированных катализаторов обычно осуществляют на модельной реакции бензальдегида с метилизотианоацетатом (реакция (14), R = Ph); в некоторых случаях далее варьируют структуру альдегида^{75,78,80,84,85} или изонитрила.^{80,87} Как правило, конденсацию проводят с 1 мол.% катализатора в присутствии 10 мол.% диизопропилэтиламина (основания Хюнига) в качестве основания в дихлорметане при комнатной температуре. Попытки улучшения этих стандартных условий путем варьирования природы растворителя (ТГФ, толуол)⁸⁶ или основания (1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (DABCO), Bu₃N, Et₃N)⁸⁰ не дали ожидаемого результата. Сравнительно низкие загрузки катализатора и мягкие условия реакций с участием ЦПК свидетельствуют об их высокой каталитической активности.

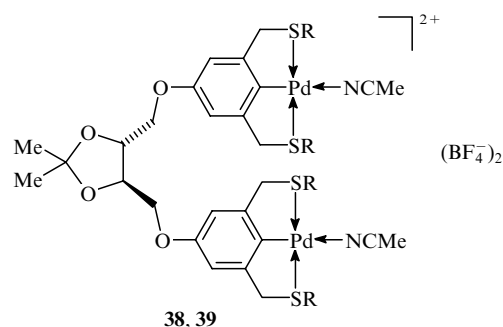
При разработке систем для катализа альдольной конденсации к обычной проблеме энантиоселективности реакции добавляется еще и задача повышения ее диастереоселективности,

поскольку этот процесс сопряжен с возникновением двух C*-стереоцентров в оксазолинах, образующихся в общем случае в виде четырех диастереомеров *транс*- и *цис*-конфигурации (см. реакцию (14)). Обычно преимущественно образуются *транс*-диастереомеры: за редкими исключениями^{81,84,85} соотношение изомеров *E:Z* варьирует от 62 : 38 до 99 : 1.

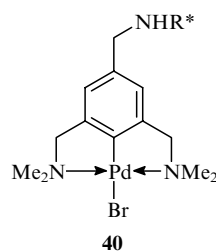


Большинство катализаторов NCN-типа обладает хорошей каталитической активностью (конверсия 60–99%), но диастереоселективность процесса, как правило, невелика: доля *транс*-диастереомера оксазолина в смеси с *цис*-изомером колеблется в интервале 57–75%. Она повышается до 95% только в катализируемых SCS-комплексами **38**, **39** реакциях с алифатическим альдегидом, которые идут с той же селективностью и в отсутствие катализатора.

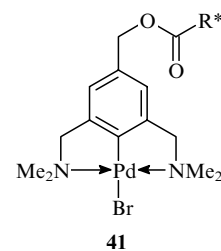
При катализе большинством NCN- и SCS-комплексов (**38–44**) оксазолины образуются либо в виде рацемата, либо с крайне низкой степенью энантиомерного обогащения (*ee* 0–12%). Такой низкий уровень энантиоселективности (*ee* < 3%)^{82,85} вполне объясним в случае комплексов **38–41**, C*-стереоцентры которых локализованы на периферии молекулы, что делает малореальным перенос хиральной информации к реакционному центру.



R = Bu^t (**38**), Ph (**39**).



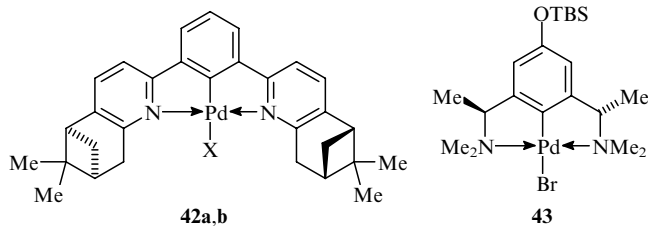
R* = (S)-CH(Prⁱ)CO₂Me.



R* = (S)-CH(Prⁱ)NHBOc.

Причиной полного отсутствия энантиоселективности в катализе гептациклическими NCN-комплексами **42a,b** (*ee* 0%)⁷⁹ может быть как высокая степень планарности остова этой структуры, так и удаленное расположение хиральных терпеновых фрагментов от металлического центра. Дополнительные осложнения могли возникнуть из-за проблем с освобождением координационной вакансии — в катализ вводили производные с хлоридным или ацетатным анионом, прочно связанным с металлом, в результате чего

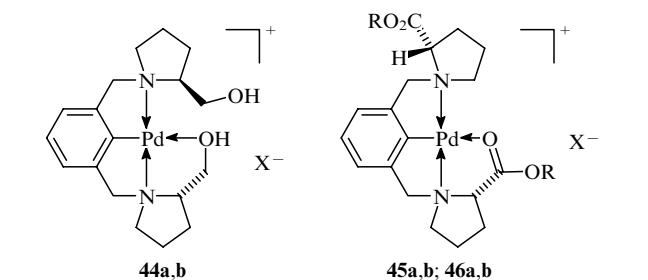
реакция могла идти преимущественно по некаталитическому маршруту.



X = Cl (a), OAc (b).

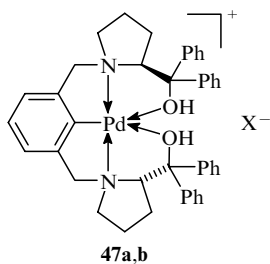
В серии этих неудачных катализаторов лидирует NCN-комплекс **43**, с которым в стандартной модельной реакции (см. реакцию (14), R = Ph) оксазолин получен с *ee* 12%.⁸³ При этом катализатор вводили в виде катионного аква-производного $[(\text{NCN})\text{Pd}(\text{OH}_2)]^+$, генерируемого *in situ* обработкой исходного бромида AgBF_4 . Конечно, от такого комплекса можно было бы ожидать большей энантиоселективности, если учесть C_2 -симметрию катиона и эндоциклическое положение двух C^* -стереоцентров. Причиной его низкой эффективности могут быть либо небольшие стерические требования групп NMe_2 , либо дехелатирование палладациклов за счет замены относительно жестких N-донорных атомов более мягкими C-донорами изонитрильного реагента (см. реакцию (14)), присутствующего в реакционной смеси в избытке.

Некоторых успехов удалось добиться при использовании в катализе NCN-комплексов **44–47**, содержащих (*S*)-пролинатные или (*S*)-пролинольные фрагменты.^{78, 81, 84} В этих структурах асимметрическими становятся донорные атомы азота, непосредственно связанные с металлом, за счет 1,2-асимметрической индукции от C^* -стереоцентров. Тем не менее умеренные оптические выходы оксазолина (до 42% для *цис*-изомера) были получены только после введения объемных CPh_2 -фрагментов в боковые ветви комплексов **47**.⁸⁴ В катализе менее стерически требовательных ЦПК **44–46** оптические выходы не превышали 16%.^{78, 81}



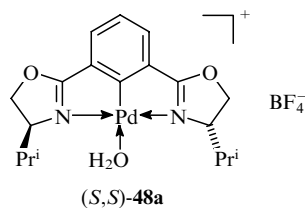
X = PF_6 (a), BF_4 (b).

R = Me: X = PF_6 (**45a**), BF_4 (**45b**);
R = Bn: X = PF_6 (**46a**), BF_4 (**46b**).

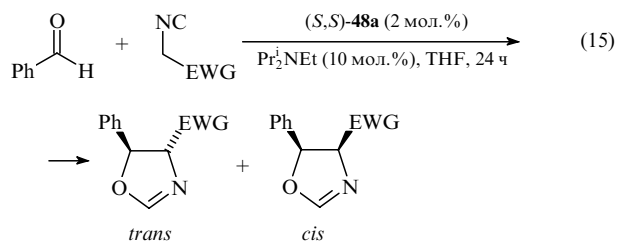


X = PF_6 (a), BF_4 (b).

Увеличение оптического выхода до 57% было достигнуто с применением в качестве катализатора комплекса (*S,S*)-**48a** (X = BF_4) из семейства Phebox (Phenylbis(oxazolinyl)).⁸⁰



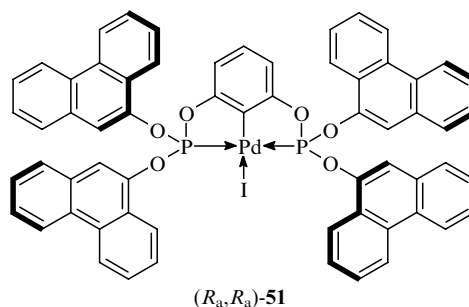
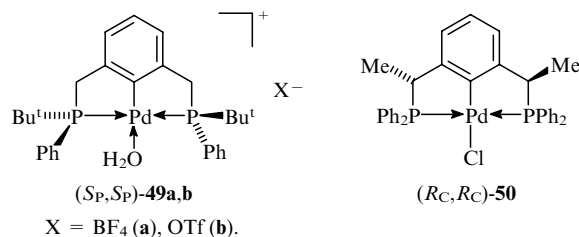
Эта работа скорее важна как демонстрация возможности повышения энантиоселективности реакции за счет модифицирования структуры электроноакцепторной группы в изоцианидном компоненте. Из сравнения результатов реакций с участием двух изоцианидов очевидно, что замена традиционной метоксикарбонильной группы в изоцианиде на *n*-толуолсульфонильную (тозилую) обеспечивает не только резкий рост энантиоселективности реакции (*ee* от < 3 до 57%), но и повышает ее диастереоселективность от умеренной (соотношение *транс*:*цис* = 80:20) до полной (> 99% *транс*-диастереомера), что особенно важно практически (реакция (15)).



EWG = CO_2Me (23°C): выход > 99%, 80% *транс*, *ee* < 3%;

EWG = $\text{SO}_2\text{Tol-}p$ (0°C): выход > 99%, 80% *транс*, *ee* < 57%.

Наиболее эффективными в альдольной конденсации оказались циклопалладированные катализаторы РСР-типа.^{75, 87} Серия опробованных пинцетных РСР-комплексов **49–51** отличается структурным и стереохимическим многообразием: эти ЦПК содержат фосфиновые (**49**, **50**) или фосфитные Р-донорные атомы (**51**) с C^* - (**50**)⁷⁵ или P^* -стереоцентрами (**49**)⁸⁶ либо с элементами аксиальной хиральности (**51**)[†] (см.⁸⁷).



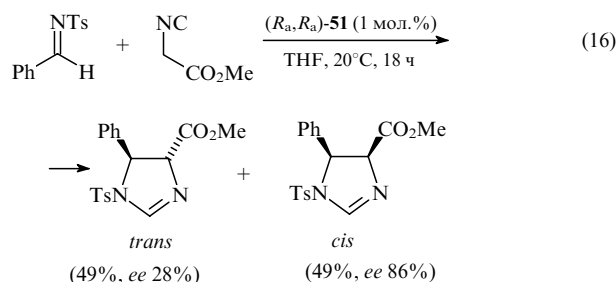
Дизайн P^* -хиральных катионных комплексов **49a,b** был основан на идее максимального сближения стереоцентров с металлом — реакционным центром.⁸⁶ Хотя диастереоселективность стандартной модельной реакции с их участием

† Здесь и далее нижний индекс «а» означает «аксиальный».

была достаточно высокой (94–98% *транс*-изомера), но оптические выходы не превышали 11%, несмотря на попытки оптимизации условий.

Наиболее детальное исследование проведено с катионными производными комплекса **50**, генерируемыми *in situ* дегалогенированием хлорида трифлатом серебра.⁷⁵ В стандартной тестовой реакции (см. реакцию (14), R = Ph) *цис*-диастереомер оксазолина с конфигурацией 4*S*,5*S* был получен с энантиомерной чистотой 77%. При скрининге обширной серии альдегидов, как ароматических (включая *мета*- и *пара*-замещенные) и гетероциклических, так и алифатических, установлена высокая *транс*-селективность реакций (67–91% *транс*-изомера). Во всех случаях *цис*-диастереомеры оксазолина образуются с более высокой энантиомерной чистотой, чем соответствующие *транс*-изомеры (разница от двукратной до 50-кратной). Это и является основным недостатком каталитической системы: высокие оптические выходы могут быть получены лишь для минорного продукта реакции.

Максимальная энантиоселективность (*ee* 86% для *цис*-изомера) была достигнута при катализе аксиально-хиральным комплексом (*R_a*,*R_a*)-**51** модифицированной версии альдольной конденсации.⁸⁷ При замене альдегидов на *N*-тозилимины в их конденсации с изоцианидом в отсутствие основания с почти количественным выходом (98%) образуются производные имидазолинов (реакция (16)), которые могут быть гидролизом превращены в α,β -диаминокарбоновые кислоты.



Недостатком этой каталитической системы является довольно низкая диастереоселективность реакции. Сравнение эффективности комплекса (*R_a*,*R_a*)-**51** с наиболее объемными бифенантрольными фрагментами и его аналогов, полученных на основе 1,1'-бинафтола или его 3,3'-бис(алкилтио)производных, показало безусловные преимущества более стерически требовательного катализатора (*R_a*,*R_a*)-**51**: оптические выходы в реакциях со всеми остальными комплексами составляли 12–64% для *транс*-изомера и 10–37% для *цис*-формы.⁸⁷

Наиболее необычными здесь представляются эффекты растворителя. Так, в экспериментах с катализатором (*S_a*,*S_a*)-**51** установлено, что при замене ТГФ на диглим заметно улучшается диастереоселективность конденсации: соотношение *транс*:*цис* возрастает от 1:1 до 4:1. Более важно, что при этом инвертирует и степень обогащения двух диастереомеров: *ee* от 18 и 72% в ТГФ до 75 и 25% в диглиме для *транс*- и *цис*-изомеров соответственно. При проведении реакций в диоксане оба изомера образуются со сравнимыми величинами энантиомерных избытков (68 и 73%).⁸⁷

Заклучая этот раздел, можно отметить, что в катализе альдольных конденсаций циклопалладированными соединениями остается много проблем и есть резервы для их решения. Безусловно, полезны глубокие исследования меха-

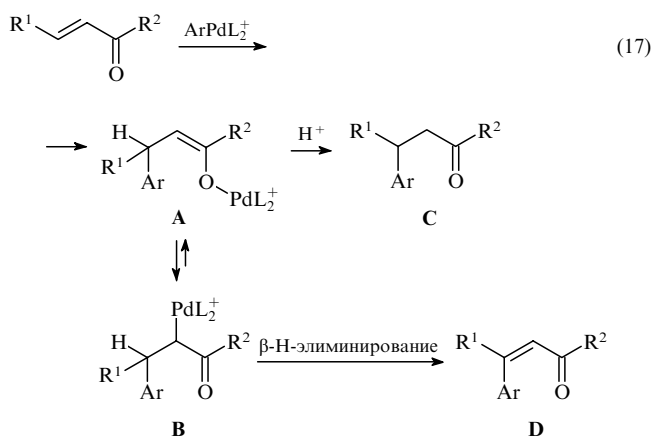
низма таких процессов, которые позволили бы более целенаправленно подходить к дизайну катализаторов и к модификации структуры субстратов. Отметим, что при катализе этого процесса координационными соединениями золота наибольшая энантиоселективность была достигнута с применением тридентатных P,P,N-донорных лигандов. Последние способны не только P,P-хелатировать координированный с изоцианидом металл, но и диктовать направление атаки альдегида за счет взаимодействия с α -карб-анионным фрагментом дополнительной N-донорной группы, расположенной на конце довольно длинной цепи.^{73, 74, 88} Возможный вклад вторичных взаимодействий (водородных связей или π - π -взаимодействий ароматических колец альдегида и катализатора) в стереохимию процесса обсуждался на примере NCN-пинцетных ЦПК **47** с дополнительными гидроксильными группами в лиганде.⁸⁴ Однако лишь умеренная энантиоселективность катализатора (*ee* 35–42%) заставляет искать более эффективные варианты использования вторичных взаимодействий. Возможно, переход к моноциклическим ЦПК, содержащим подходящий для этой цели заместитель в достаточно удобном положении, мог бы принести определенный успех.

Актуальной проблемой остается и оптимизация методов синтеза циклопалладированных катализаторов. Так, лишь немногие из упомянутых в данном разделе пинцетных ЦПК (**32**,⁸⁵ **49**⁸⁶ и **50**⁷⁵) получены прямой активацией связи C–H лиганда. Чаще их получают окислительным присоединением соответствующих арилгалогенидов к соединениям палладия(0); этим методом синтезированы комплексы **40**–**41**,⁸² **43**,⁸³ **44**,⁷⁸ **45**–**46**,⁸¹ **47**⁸⁴ и **49**.⁸⁶ Альтернативно используют переметаллирование предварительно меркурированных⁷⁹ и станилированных лигандов,⁸⁰ как, например, при синтезе катализаторов **42** и **48** соответственно. Очевидным недостатком двух последних методов является их многостадийность за счет дополнительного этапа предварительной функционализации лиганда.

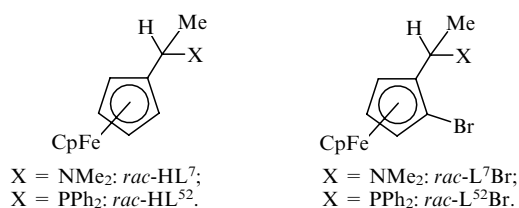
IV. Реакция Михаэля

К настоящему времени разработаны различные варианты сопряженного присоединения к акцепторным алкенам не только карбо-,⁸⁹ но и гетеронуклеофилов (аза-,^{90, 91} окса-,⁹² сульфо-⁹³ и фосфо-реакции Михаэля⁹⁴), многие из которых реализованы в каталитическом режиме и в асимметрической версии. Наиболее популярный вариант таких превращений, основанный на применении карбонуклеофилов, можно по аналогии называть карбо-реакцией Михаэля. Катализ мягкими переходными металлами обычно используют для реакций с металлоорганическими реагентами^{23, 95} либо с карбанионами, генерируемыми *in situ* из малонатов или α -цианоацетатов.⁸⁹

Катализ соединениями палладия(II) сопряженного присоединения элементоорганических реагентов к α,β -енонам до сих пор остается не слишком популярным вариантом реакции Михаэля вследствие ряда побочных реакций, понижающих выход целевого продукта. В основе каталитического цикла таких процессов лежит образование переметаллированного ключевого интермедиата в виде равновесной смеси енолята (**A**) и доминирующей α -C-металлированной частицы (**B**). Последний интермедиат легко образует продукты кросс-сочетания (**D**) за счет β -гидридного элиминирования, что и создает конкуренцию основному процессу образования β -арилированных карбонильных соединений (**C**) из енолята **A** за счет протолиза²³ (реакция (17)).

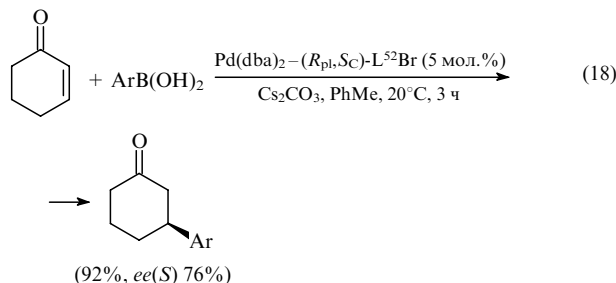


Поэтому неудивительно, что попытки применения ЦПК в реакциях сопряженного присоединения борорганических реагентов к α,β -непредельным карбонильным соединениям немногочисленны.^{96–98} Обычно в качестве модельного процесса используют арилирование циклогекс-2-енона арилбороновыми кислотами. Выполненное на рацемических катализаторах детальное исследование^{96,98} показало, что каталитическую активность $\text{Pd}(\text{dba})_2$ обеспечивает только введение 2-бромзамещенного 1-ферроценилэтилфосфина *rac*- L^{52}Br .[‡] В то же время реакция вообще не идет в присутствии 2-незамещенного фосфина *rac*- HL^{52} , его N-донорных аналогов *rac*- HL^7 и *rac*- L^7Br ,



а также моно- (PPh₃) и дифосфинов — 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (dppp), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутана (dppb), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (dppf) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP).

Оптимизация условий реакции, катализируемой системой $\text{Pd}(\text{dba})_2 - (\text{R}_{\text{pl}}, \text{Sc}) - \text{L}^{52}\text{Br}$, позволила добиться высоких химического и оптического выходов 3-фенилциклогексанона (92%, *ee* 76%; реакция (18) для Ar = Ph), что вполне удовлетворительно для первой попытки.

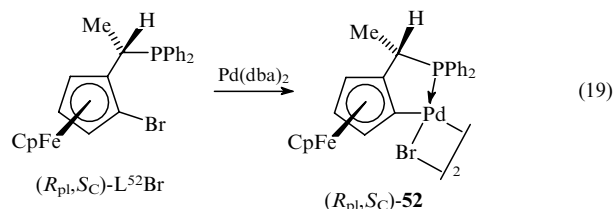


Авторами работы⁹⁶ показана применимость данной каталитической системы к реакциям циклических и ациклических α,β -енонов с разнообразными арилбороновыми кислотами (Ar = 1-Naph, 4-RC₆H₄ (R = H, Me, MeO, F, Bu^t), 3-MeC₆H₄) с энантиоселективностью в интервале *ee*

[‡] Здесь и далее верхний индекс в шифре лиганда HLⁿ или LⁿX соответствует номеру циклопалладированного комплекса.

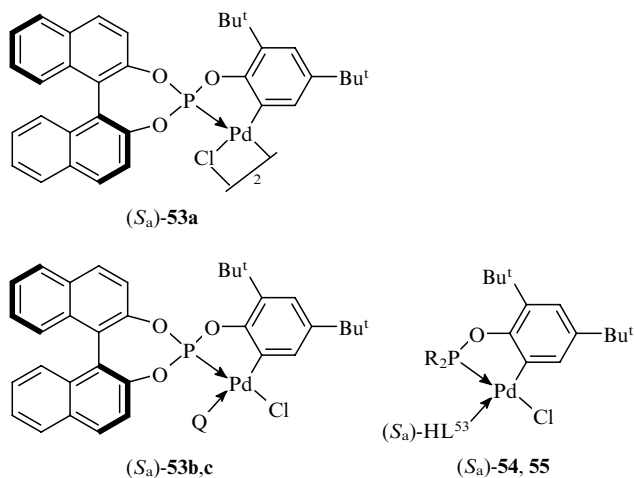
42–79%; она понижается до 25 или 4% при введении в реагент $\text{ArB}(\text{OH})_2$ *орто*-замещенной (*о*-толил) или акцепторной (4-CF₃C₆H₄) арильной группы соответственно.

Поскольку эти реакции катализировал только 2-бромзамещенный фосфин $(\text{R}_{\text{pl}}, \text{Sc}) - \text{L}^{52}\text{Br}$, авторы вполне резонно предполагают его ОП к палладию(0) с образованием CP-палладацикла $(\text{R}_{\text{pl}}, \text{Sc}) - \mathbf{52}$ (реакция (19)), который и является истинным катализатором.



Именно на этой идее и построен предложенный авторами работы⁹⁶ каталитический цикл для процесса арилирования α,β -енонов, включающий ОП бромидом $(\text{R}_{\text{pl}}, \text{Sc}) - \text{L}^{52}\text{Br}$ к палладию(0) с последующим арилированием образующегося CP-палладацикла $\mathbf{52}$ реагентом $\text{ArB}(\text{OH})_2$ (переметаллирование) и η^2 -координацией двойной связи C=C α,β -енона с металлом; процесс завершается внутримолекулярным внедрением алкенового фрагмента в связь Pd–C(Ar).

Попытки энантиоселективного катализа той же модельной реакции (реакция (18)) фосфитным димером (*S_a*)- $\mathbf{53a}$, его моноядерными производными (*S_a*)- $\mathbf{53b,c}$, а также аддуктами ахиральных палладациклов (*S_a*)- $\mathbf{54}$ и (*S_a*)- $\mathbf{55}$ с P-координированным фосфитом (*S_a*)-HL⁵³ оказались неудачными.⁹⁷ Синтез димера (*S_a*)- $\mathbf{53a}$ был описан ранее^{99,100} и воспроизведен позже в работах двух других групп исследователей почти одновременно.^{97,101} Бэдфордом с сотр.⁹⁷ убедительно показано определяющее влияние *орто*-палладированной структуры катализатора на каталитическую активность: все тестированные ЦПК в мягких условиях (при комнатной температуре) обеспечивают конверсию в 84–93%, которая уменьшается до 14% при катализе координационным комплексом *cis*-[PdCl₂{(*S_a*)-HL⁵³}₂] с тем же фосфитом (*S_a*)-HL⁵³. К сожалению, во всех каталитических системах энантиоселективность оставалась крайне низкой (*ee* 4–14%), что не позволяет обсуждать структурные факторы.⁹⁷

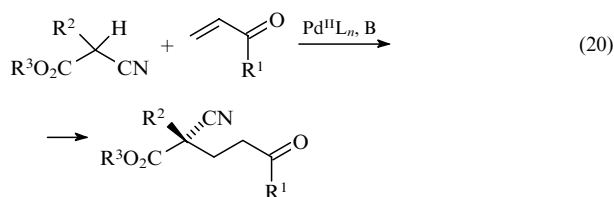


Q = PPh₃ (b), (*S_a*)-HL⁵³ (c).

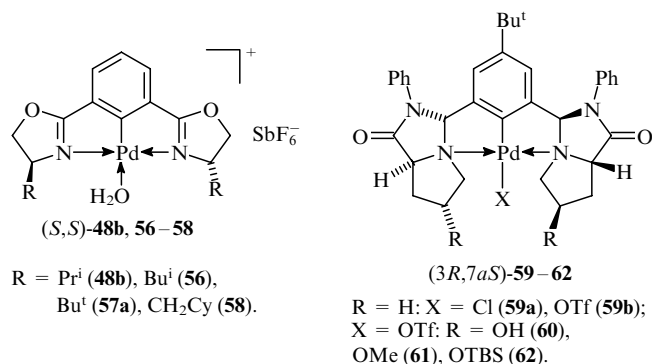
R = 2,4-Bu^t₂C₆H₃O ($\mathbf{54}$), Prⁱ ($\mathbf{55}$).

Потенциал хиральных ЦПК гораздо детальнее оценен в реакциях сопряженного присоединения к α,β -енонам предварительно енолизированных α -цианоацетатов. Эта версия реакции Михаэля обладает некоторыми преимуществами по сравнению с предыдущей как путь получения функционали-

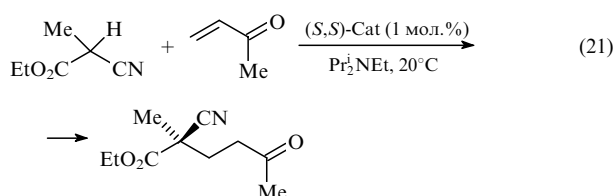
зованных структур с четвертичным стереоцентром, которые являются ценными хиральными «строительными блоками» для тонкого органического синтеза (реакция (20)).



Попытки катализа этого процесса палладациклами немногочисленны,^{76, 102–105} но корректный анализ особенностей его механизма позволил повысить энантиоселективность реакции от первоначального значения *ee* 34% (см.^{76, 105}) до практически приемлемого уровня 95%.¹⁰² Реакции такого типа обычно проводят с 1 мол.% катализатора в присутствии амина Pr_2NEt в качестве основания при комнатной температуре. На начальных стадиях использовали наиболее популярные катионные бисоксазолиновые NCN-комплексы (*S,S*)-**48**, **56**–**58** семейства Phebox.⁷⁶



Высокая каталитическая активность ЦПК была установлена уже в первых экспериментах с комплексом (*S,S*)-**48b**: в стандартной реакции (21) полная конверсия достигалась менее чем за 5 ч, тогда как в отсутствие катализатора за 4 ч реакция проходила лишь на 3%.⁷⁶ Серия дальнейших шагов по оптимизации каталитической системы, включающей вариации заместителя (R = Pr^i , Bu^i , Bu^t , CH_2Cy в комплексах **48**, **56**–**58**), природы противоиона, а также растворителя (дихлорметан и толуол) и длительности реакции позволили повысить энантиоселективность реакции от *ee* 6–8 до 34%.¹⁰⁵



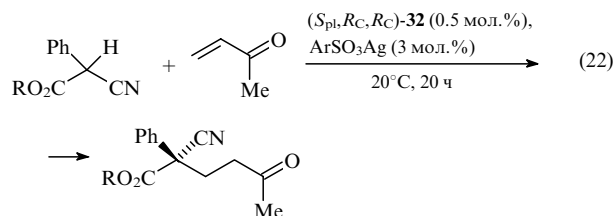
Cat	X	Условия	Выход, %	<i>ee</i> (R), %
(<i>S,S</i>)- 48a	BF_4	CH_2Cl_2 , 3.5 ч	67	8
(<i>S,S</i>)- 58	SbF_6	PhMe , 120 ч	86	34

Существенный прогресс в этой области был достигнут с введением в катализ полициклических пинцетных NCN-комплексов **59**–**62** с пирролоимидазолоновыми N-донорными

фрагментами.^{103, 104} Их каталитическая активность сильно зависит от природы аниона: в форме трифлатов все комплексы обеспечивают высокие выходы продукта (89–97% за 3–4 ч при 20°C) даже при пониженных (до 0.5 мол.%) загрузках катализатора. В то же время с хлоридным производным **59a** при его удвоенной концентрации выход функционализированного кетона не превышает 2% даже после 144 ч вследствие блокирования координационной вакансии прочно связанным с металлом хлорид-ионом.

Контраст в энантиоселективности четырех трифлатных производных **59b**, **60**–**62** разителен: только комплекс **60**, содержащий гидроксильную группу в пиррольном кольце, обеспечивает в модельной реакции (21) оптические выходы 80–83%; при катализе его аналогами **59b**, **61**, **62** *ee* не превышает 6–9%. Авторы объясняют этот эффект уникального повышения асимметрической индукции участием гидроксильных групп, локализованных вблизи металлического центра катализатора, в фиксировании через водородную связь $\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}$ молекулы винилкетона, ориентация двойной связи которого определяется стереохимией хирального окружения металла.¹⁰³ Наибольшая ценность данной работы заключается не столько в достижении высоких оптических выходов, сколько в установлении необходимости локализации обоих участвующих в реакции субстратов на одном и том же катализаторе.

Эта идея одновременной активации двух реагентов на одной и той же молекуле катализатора получила дальнейшее развитие в недавней работе Петерса¹⁰². При катализе модельной реакции Михаэля биметаллическим комплексом (S_{pl}, R_C, R_C)-**32** с двумя CN-палладациклами на ферроцен-1,1'-диильном остоле после замены μ -хлорид-ионов на арилсульфонатные анионы удалось решить типичные для этого превращения проблемы за счет последовательной оптимизации структуры реагентов и условий реакции. Для иллюстрации продуктивности такого подхода можно отметить, что в результате оптимизации каталитической системы оптические выходы удалось повысить от 4–11 до 95% (реакция (22)). Наиболее эффективным оказалось увеличение объема алкильной группы фрагмента CO_2R в цианокрбоксилатном субстрате ($\text{Me} < \text{Et} < \text{Bn} < \text{Bu}^t$): оптические выходы возросли от 11 до 81%. Дальнейшее увеличение объема арилсульфонатной группы в дегалогенирующем агенте ArSO_3Ag ($\text{Tol-}p < \text{Mes} < 2,4,6\text{-Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2$), оптимизация растворителя и обнаружение неожиданного влияния уксусной кислоты привело к рекордному для данной реакции результату: *ee* 95% при количественном выходе (> 99 %).



R = Me, CHPr_2^i .

Ar	Растворитель	Выход, %	<i>ee</i> (R), %
<i>p</i> -Tol	CH_2Cl_2	95	11
2,4,6- $\text{Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2$	Диглим	> 99	95

Кроме обеспечения высокой энантиоселективности новая каталитическая система обладает рядом других преимуществ:

1) снято ограничение на природу α -заместителя в цианокрбоксилате — все реакции проводили с ранее «запрещенными» α -ариллированными субстратами, включая и α -Ag-группы с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в *мета*- и *пара*-положениях;

2) загрузки катализатора снижены до 0.1–0.2 мол.% практически без ухудшения результатов;

3) реакции не требуют присутствия основания, которое часто вызывает побочные процессы; напротив, положительный эффект дает введение 10–20 мол.% AcOH;

4) найден оптимальный растворитель — диглим, обеспечивающий количественный выход продукта при высоком уровне энантиоселективности;

5) установлено, что катализатор не разрушается в ходе реакции, поэтому он может быть регенерирован и использован повторно, что весьма экономично.

Нерешенной осталась лишь проблема ограничений структуры заместителя в винилкетонах: скорость снижается при увеличении размеров алкильных групп, а в реакциях с арилвинилкетонами уменьшается также и энантиоселективность.

Авторы предполагают, что в основе успеха при катализе биметаллическим комплексом (S_{Pl}, R_C, R_C)-**32** лежит его способность одновременно активировать оба участника реакции Михаэля: N-координация с одним палладациклом α -цианокрбоксилата облегчает его енолизацию, тогда как координация со вторым палладациклом α,β -енона через двойную связь C=C повышает его электрофильность. В результате образуется высокоорганизованное переходное состояние, обеспечивающее повышение как каталитической активности, так и уровня стереоконтроля. В подтверждение кооперативного биметаллического механизма катализа бисциклопалладированными комплексами авторы приводят результаты, полученные с применением их моноциклического аналога (S_{Pl}, S_C, S_C)-**25**. При использовании последнего скорость реакции уменьшается вдвое, а энантиоселективность не только снижается, но и меняет знак на противоположный.¹⁰²

В заключение отметим, что успехи в разработке асимметрических версий реакции Михаэля, достигнутые за счет двухточечного¹⁰³ или двухцентрового¹⁰² катализа сопряженного присоединения, могут послужить мощным стимулом для дальнейшего усовершенствования энантиоселективных циклопалладированных катализаторов для других превращений по той же механизмической схеме.

V. Реакции аллилирования альдегидов и иминов и аллильного замещения

Ниже рассмотрены катализируемые хиральными палладациклами реакции элементоорганических аллильных реагентов по двойным связям C=O и C=N, а также реакции производных аллиловых спиртов с C-нуклеофилами.

1. Реакции аллилирования альдегидов и иминов

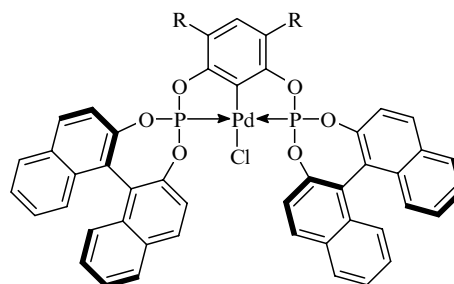
Асимметрическое аллилирование альдегидов и иминов открывает путь к получению хиральных гомоаллиловых спиртов и аминов соответственно, что и определяет практическую ценность таких превращений. Обычно катализатору в этих процессах отводят роль кислоты Льюиса, способной координировать субстрат по карбонильной группе, активируя его тем самым к последующей нуклеофильной атаке аллильного реагента.¹⁰⁶ Однако для аналогичных процессов с иминами предполагалось переходное состояние с η^1 -связан-

ной аллильной группой и κ^1 -координированным имином на одном и том же металлическом центре.²¹ В основе недостатков классических каталитических систем для таких реакций лежит неизбежное образование бис(аллильных) интермедиатов, приводящее к таким нежелательным побочным процессам, как кросс-сочетание двух аллильных групп, а также к трудно контролируемой хемо- и региоселективности.

Детальные исследования катализа аллилирования ахиральными ЦПК^{107–110} показали, что эти проблемы можно решить путем перехода к пинцетным комплексам, в присутствии которых реакция протекает по иному маршруту — исключительно через моноаллильный интермедиат, поскольку прочная тридентатная координация циклопалладированного лиганда оставляет лишь одну координационную вакансию для стадии переметаллирования.

На начальных этапах разработки таких процессов использовали преимущественно ахиральные фосфиновые^{107, 109, 110} или фосфинитные^{108, 111} РСР-катализаторы, но уже первые эксперименты с фосфитными аналогами показали их существенные преимущества. Высокая каталитическая активность пинцетного комплекса (R_a, R_a)-**63**, обусловленная повышенной π -кислотностью Р-донорных атомов, позволяет проводить реакцию при 0°C,¹¹² тогда как катализ его фосфинитным аналогом требует нагревания.¹⁰⁹

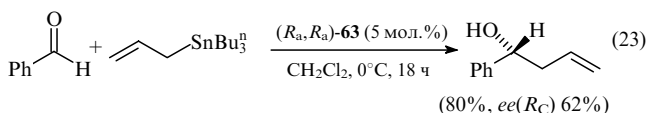
Разработка асимметрических версий аллилирования альдегидов и иминов была начата лишь в 2006 г., и число публикаций в этой области невелико. Все исследования выполнены с фосфитными пинцетными РСР-комплексами, преимущественно одного стереохимического типа — с атомами фосфора в аксиально-хиральном окружении.



(R_a, R_a)-**63, 64**

R = Bu^t (**63**), H (**64**).

Известно лишь одно краткое сообщение¹¹² о сравнительно успешном асимметрическом аллилировании альдегидов, в котором были тестированы пинцетные комплексы (R_a, R_a)-**63, 64**. После оптимизации структуры катализатора и условий реакции гомоаллиловый спирт был получен энантиомерно обогащенным до *ee*(R_C) 62% с выходом 80% (реакция (23)).

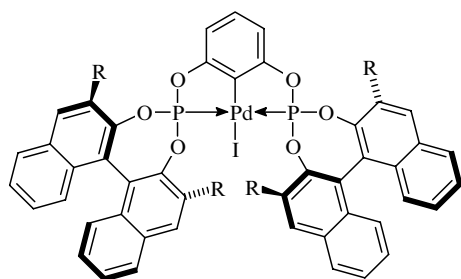


Преимущества катализатора (R_a, R_a)-**63**, содержащего два объемных Bu^t-заместителя в металлизированном ароматическом кольце, по сравнению с аналогом (R_a, R_a)-**64** очевидны: последний, менее стерически требовательный, комплекс обладает не только низкой каталитической активностью (конверсия 18%), но и резко снижает энантиоселективность реакции (*ee* 6%). Авторы полагают, что последний эффект обусловлен более жестким контролем за конформацией

1,1'-бинафтолатных фрагментов объемными заместителями в положениях 3 и 5 металлизированного ароматического кольца. Еще более выражены преимущества структур с элементами аксиальной хиральности по сравнению с C*-хиральными аналогами: пинцетные РСР-комплексы с Р-донорными атомами, входящими в состав диоксафосфолановых фрагментов, обладают пониженной каталитической активностью (конверсия 30–45%) и не обеспечивают энантиоселективности: реально образуется рацемический спирт.¹¹²

Не привела к успеху и апробация в аллилировании альдегидов производных СР-палладацикла (S_a)-**53** того же стереохимического типа.⁹⁷ В приведенной выше реакции (23) оптические выходы варьировали в интервале 5–15% при вполне удовлетворительной каталитической активности (конверсия 71–92%, 20°C, 24 ч).

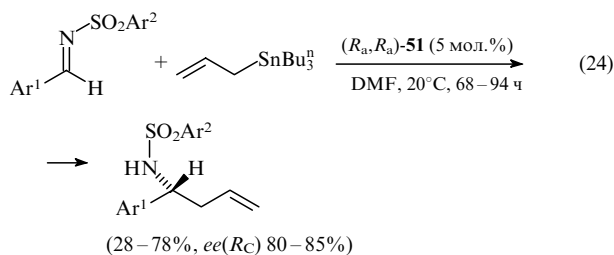
В реакциях сульфониминнов с трибутилаллилстаннаном была протестирована обширная серия фосфитных РСР-комплексов, включающая структуры с аксиально-хиральными 3,3'-дизамещенными бинольными (**65**–**70**) или бифенантрольными (**51**) фрагментами.^{113, 114}



(R_a, R_a)-**65**–**70**

R = H (**65**), Me (**66**), Cl (**67**), SMe (**68**), SEt (**69**), SPh (**70**).

Максимальная энантиоселективность ($ee(R_C)$ 85%) была достигнута при использовании наиболее стерически требовательного катализатора (R_a, R_a)-**51** (реакция (24)), но ценой снижения каталитической активности.¹¹⁴



На пути к этому результату обнаружено несколько закономерностей:

— уже простое замещение атомов водорода в положениях 3 и 3' бинольного фрагмента (соединение **65**) на Cl (**67**) или Me (**66**) позволяет увеличить оптические выходы от 20 до 34 или 59% соответственно;¹¹³

— дополнительный рост энантиоселективности до ee 74% был достигнут с 3,3'-бис(метилтио)замещенным катализатором **68**, но дальнейшее увеличение объема тиоалкильной группы в **69**, **70** оказалось непродуктивным (ee 67–48%).¹¹⁴

— скорость реакции увеличивается с введением электроноакцепторных групп в заместитель Ar^1 (например, NO_2 -группы);

— поскольку катализатор не разрушается в ходе реакции,¹¹⁴ он может быть регенерирован и использован повторно;

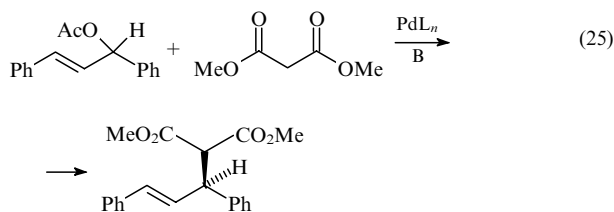
— абсолютная конфигурация продукта реакции соответствует конфигурации катализатора.

Естественно, что в этой области остается еще довольно много нерешенных проблем. Во-первых, для практического применения важно найти более продуктивные пути снятия сульфамидной защиты, так как восстановление сульфамидов натрием в аммиаке идет без рацемизации,¹¹⁴ но лишь с умеренным выходом (< 70%). Во-вторых, желательно найти менее токсичные аллилирующие реагенты, чем применяемые сегодня станнаны; к сожалению, их замена на аллилборат $K[Al(BF_3)]$ сопровождается снижением оптических выходов (< 60%). В-третьих, круг допустимых иминных субстратов ограничен небольшими молекулами, поскольку как скорость реакции, так и ее энантиоселективность понижаются с введением объемных заместителей. В-четвертых, практически все реакции данного типа проводят с высокими загрузками дорогих оптически активных катализаторов (5 мол.%). В-пятых, принятые представления о механизме реакции довольно противоречивы: они предполагают либо активацию аллилирующего реагента через η^1 -аллильный интермедиат,¹¹⁴ либо активацию карбонильного соединения пинцетным катализатором, выступающим в роли льонисовой кислоты.¹¹⁵ Кроме того, остается неубедительной и трактовка путей энантиоселекции в рамках первого маршрута.¹¹⁴ образование нового стереоцентра в условиях атаки концевой атома углерода η^1 -связанного с палладием аллильного лиганда на электрофильный иминный атом углерода должна осуществляться на периферийных участках катализатора.

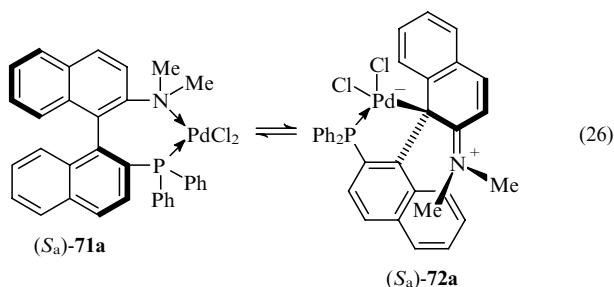
Можно предположить, что более перспективными для катализа реакций этого типа могут быть моноциклические ЦПК, способные локализовать на одном металлическом центре оба участника реакции: аллильный фрагмент — через переметаллирование, а альдегид или имин — посредством координации на втором координационном месте С $\cap$ Е-палладацикла, выступающего в роли льонисовой кислоты (ср. с данными работы¹¹⁶).

2. Реакции аллильного замещения

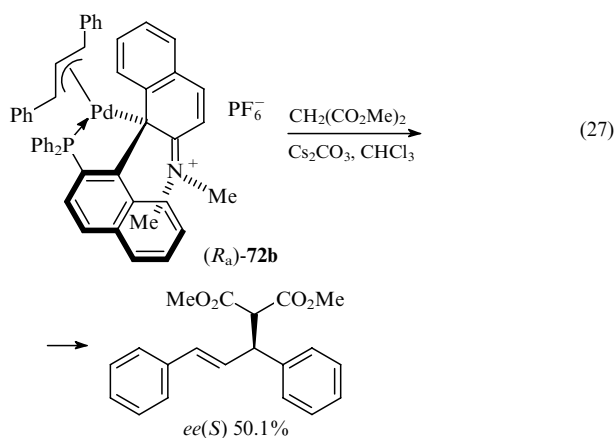
Катализ координационными соединениями реакций аллильных субстратов с карбонуклеофилами, стабилизированными электроноакцепторными заместителями, относится к одному из наиболее популярных направлений в палладиевом катализе.^{117–120} Основная проблема при разработке асимметрических версий этого процесса возникает из-за того, что, согласно принятым представлениям о механизме реакции, атака С-нуклеофила на атом углерода η^3 -связанного с металлом аллильного субстрата осуществляется со стороны, противоположной оптически активному лиганду, что существенно затрудняет передачу хиральной информации. Это обстоятельство вынуждало конструировать для катализаторов специфические типы лигандов с дополнительными функциями, способными обеспечить определенные типы вторичных взаимодействий между хиральным лигандом и удаленным от него нуклеофилом.⁷³ Стандартным процессом для испытаний катализаторов в аллильном алкилировании служит реакция ацилированного аллильного спирта с диметилмалонатом в присутствии основания (реакция (25)).



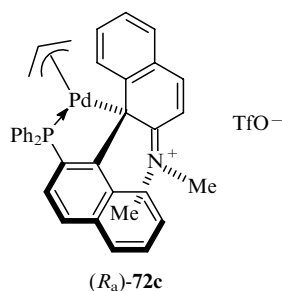
По контрасту с детально изученными классическими системами для катализа асимметрического аллильного алкилирования, информация о применении ЦПК в таких процессах крайне скудна. Еще в 1998 г. были опубликованы результаты введения в модельную реакцию (25) атропоизомерного аминоксифина с 1,1'-бинафтильным остовом — 2-диметиламино-2'-дифенилфосфино-1,1'-бинафтила (МАР) (см.¹²¹). При использовании 5 мол.% катализатора, состоящего из $\text{Pd}(\text{dba})_2$ и (R_a) -МАР, после оптимизации условий реакции продукт аллильного замещения выделен с оптическим выходом $ee(S_C)$ 71%. Но вскоре спектрально было установлено¹²² образование в этих условиях наряду с координационными соединениями с P,N- (**71a**) и P-координированным аминоксифином $[\text{PdCl}_2(\kappa^1\text{-МАР})]$ (**71b**) необычного фосфалладацикла **72a** — продукта металлизации *испо*-углеродного атома 1,1'-бинафтильного остова аминоксифина — в соотношении 10 : 5 : 85 (реакция (26)).



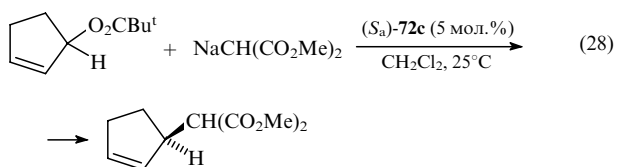
Эти обстоятельства позволяют предположить, что истинным катализатором реакции (25)¹²¹ является одна из форм CP-палладацикла (S_a) -**72**. В подтверждение этой идеи можно упомянуть сравнимые оптические выходы в стехиометрической реакции ЦПК (R_a) -**72b** с диметилмалонатом (реакция (27))



и в аналогичном процессе (см. реакцию (25)), катализируемом генерируемым *in situ* комплексом (R_a) -**72c** (5 мол.%): ee составляли 50.1 и 40.5% соответственно.¹²³



В явной форме в катализе аллильного замещения были изучены цвиттер-ионный дихлоридный комплекс (S_a) -**72a**^{122, 124, 125} и два катионных аллильных производных того же CP-палладацикла, (S_a) -**72c** и (R_a) -**72b**,^{122, 123} структуры которых надежно подтверждены методом РСА.^{122–124} Применение этих ЦПК в аллильном замещении принесло лишь умеренный успех:¹²⁵ в реакции циклического эфира с диметилмалонатом натрия, катализируемой аллильным производным (S_a) -**72c**, оптический выход для *R*-энантиомера составлял 51% (реакция (28)).

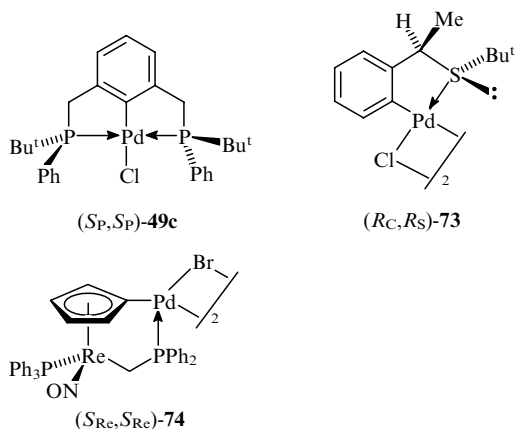


Основным недостатком таких каталитических систем является ярко выраженный эффект «стереохимической памяти» (stereochemical memory effect). В основе его лежит недостаточно высокая скорость взаимопревращения двух диастереомерных интермедиатов с η^3 -связанным аллильным субстратом до атаки нуклеофила. В результате каждый из энантиомеров рацемического субстрата реагирует так, как если бы он «помнил» свою исходную стереохимию.^{125–127} Энантиоселективность в аллильном замещении возможна только в условиях, гарантирующих отсутствие этого эффекта. Для сравнения можно отметить, что в приведенной выше реакции (28) продукт замещения образуется лишь с низким обогащением ($ee(R) < 15\%$) при проведении реакции в ТГФ.¹²⁵

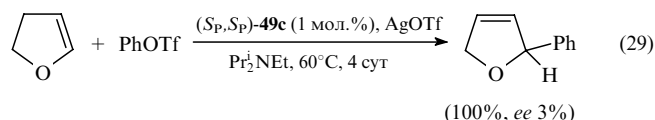
По-видимому, на данном этапе развития стереохимии реакций аллильного замещения циклопалладированным катализаторам довольно трудно конкурировать с классическими координационными комплексами, обеспечивающими высокую энантиоселективность.^{117–120}

VI. Кросс-сочетание и аналогичные процессы

Наиболее значимым событием в гомогенном металлокомплексном катализе ахиральных превращений за последние полтора десятилетия стало открытие аномально высокой каталитической активности ЦПК в процессах образования связей C—C.^{15–20, 22, 128–131} Именно этот класс (пре)катализаторов позволил на много порядков снизить затраты дорогих соединений палладия и ввести в такие процессы более дешевые, но менее реакционноспособные арилхлориды. На этом фоне на первый взгляд неожиданными могли показаться многочисленные неудачи в попытках создания асимметрических версий кросс-сочетания, катализируемого хиральными палладациклами.

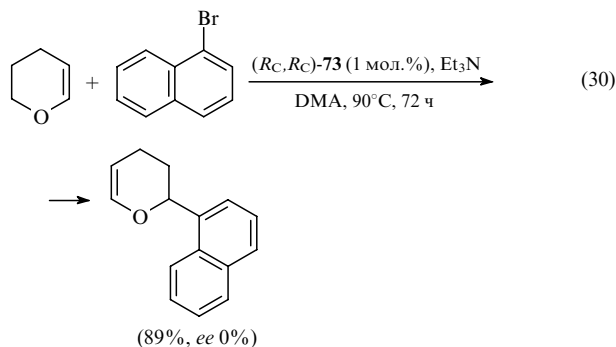


Среди асимметрических вариантов реакции Хека наиболее популярно арилирование 2,3-дигидрофурана подходящими электрофилами.^{132, 133} При катализе этой реакции пинцетным P*-хиральным PCP-комплексом (S_P, S_P) -**49c** (в форме генерируемого *in situ* трифлата) 2-фенилзамещенный 2,5-дигидрофуран образуется количественно, но в почти рацемическом состоянии (*ee* 3%, реакция (29)).¹³⁴ Авторы предполагают, что неудача обусловлена сравнимыми объемами двух заместителей при P-донорных атомах.



Катализ аналогичной реакции 2,3-дигидрофурана с фенилиодидом интераннелированным ферроценил-оксазолиновым димером (S_C, S_C) -**5b** (0.5 мол.%) позволяет путем подбора основания получать с умеренными выходами либо тот же продукт (с Ag_2O или Ag_2CO_3), либо изомерное производное 2,3-дигидрофурана (при использовании K_3PO_4). Однако оба региоизомерных продукта арилирования образуются в виде рацематов.¹³⁵

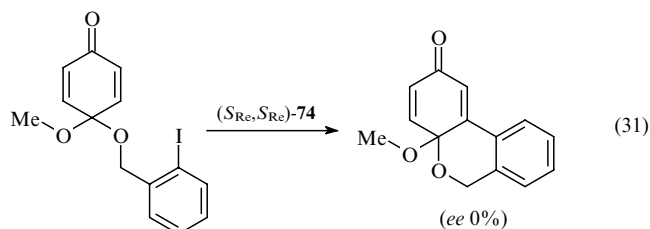
К такому же результату привело тестирование моноциклического CS-палладацикла с асимметрическим донорным атомом серы. При катализе реакции 3,4-дигидро-2H-пирана с 1-нафтилбромидом непосредственно μ -хлоридным димером (R_C, R_S) -**73** продукт арилирования образуется с высоким выходом, но также в виде рацемата (реакция (30)).¹³⁶



DMA — диметилацетамид.

Не принесло успеха и тестирование необычного CP-палладацикла с асимметрическим атомом рения в боковой цепи в виде μ -бромидного димера (S_{Re}, S_{Re}) -**74** в катализе внутри-

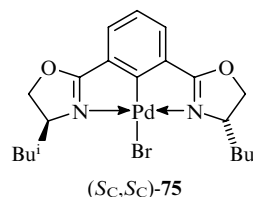
молекулярной реакции Мизороки–Хека.¹³⁷ И в этом случае продукт циклизации циклогексадиенона с 2-иодбензильным фрагментом оказался рацематом (реакция (31)).¹³⁸



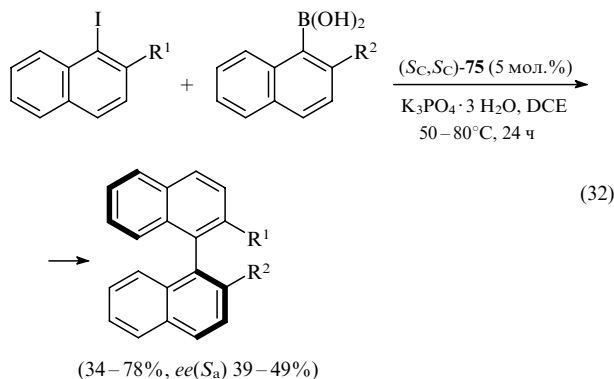
Пытаясь найти причины этих неудач, авторы работ^{135, 136, 138} пришли к выводу, что палладациклы не функционируют как таковые в каталитическом цикле, а служат лишь своеобразным «резервуаром», поставляющим наночастицы Pd(0) или его координированные производные, которые и должны рассматриваться как истинные катализаторы процесса.

Для сравнения стоит отметить, что катализ реакций внутри- (см.¹³⁷) и межмолекулярного кросс-сочетания по Хеку^{139, 140} хиральными координационными соединениями палладия позволяет достигать энантиоселективности до *ee* 96–99% с оптимизированными лигандами. Этот классический подход нашел широкое применение в синтезе сложных природных молекул.¹⁴¹

С этой точки зрения скорее удивительно, что умеренная энантиоселективность была обнаружена в кросс-сочетании по Сузуки–Мияура при его катализе пинцетным бисоксазолиновым комплексом (S_C, S_C) -**75**.



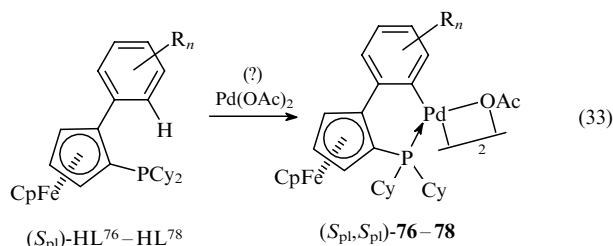
В реакции серии 2-замещенных нафтилюидов с 2-замещенными 1-нафтилбороновыми кислотами атропоизомерные 2,2'-дизамещенные 1,1'-бинафтилы образуются с *ee*(S_A) 39–49% (реакция (32)).¹⁴²



$R^1 = H, Me, OMe, OPr^i, OBn$; $R^2 = H, Me$; DCE — дихлорэтан.

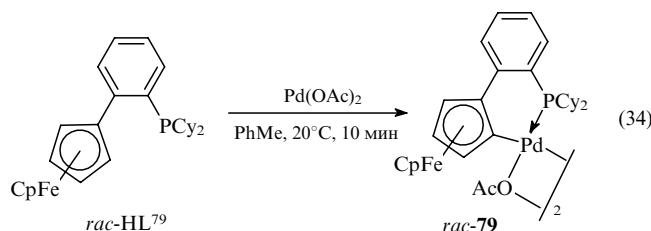
Следует отметить, что примерно тот же уровень энантиоселективности (*ee* 43–54%) был обнаружен при катализе реакции 2-метилзамещенных субстрата и реагента ацетатом палладия(II) в присутствии планарно-хиральных 2-арилферроценилфосфинов (S_{Pi}) -HL⁷⁶–HL⁷⁸ (см.¹⁴³). Структура этих лигандов вполне позволяет предположить возможность

образования СР-палладациклов (S_{Pl})-**76**–**78** в условиях реакции Сузуки ($Pd(OAc)_2$, K_3PO_4 , 60–76°C) (реакция (33)).

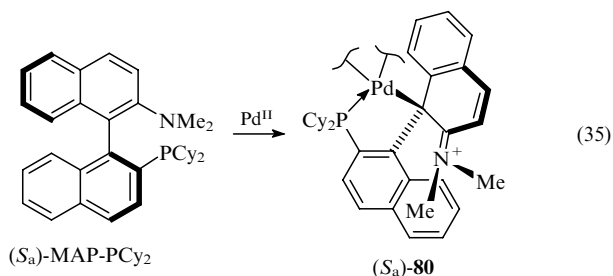


$R_nC_6H_{4-n}$ = 2-MeOC₆H₄ (**76**), 1-Naph (**77**), фенантрен-9-ил (**78**).

Такое предположение вполне резонно, если учесть, что циклопалладирование аналогичного фосфина HL⁷⁹ идет с высоким выходом в мягких условиях без содействия основания (реакция (34)), причем образующийся ЦПК *rac*-**79** обладает высокой каталитической активностью в реакции Сузуки.¹⁴⁴



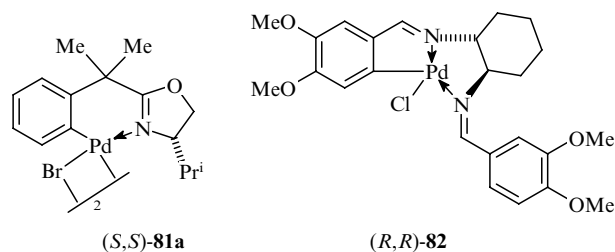
Судя по приведенным выше скромным результатам, в настоящее время ЦПК не могут конкурировать с координационными соединениями палладия, которые позволяют получать оптические выходы от 85–86^{145–147} до 92%¹⁴⁸ в синтезах биариллов^{146–148} и в других версиях реакции Сузуки.¹⁴⁵ Примечательно, что максимальная энантиоселективность (*ee* 92%)¹⁴⁸ была достигнута с аминофосфином (S_a)-МАР-PCy₂, являющимся дициклогексильным аналогом лиганда МАР. Поскольку последний легко образует в мягких условиях СР-палладацикл **72** (см. реакцию (26)) за счет металлирования по *imco*-атому углерода 1,1'-бинафтильного остова,¹²² аналогичное поведение лиганда (S_a)-МАР-PCy₂ не исключено. Это позволяет нам предположить, что аминофосфин (S_a)-МАР-PCy₂ также может функционировать в каталитическом цикле в виде СР-палладацикла (S_a)-**80**, по меньшей мере в роли стабилизированного хелатированием прекатализатора (реакция (35)).



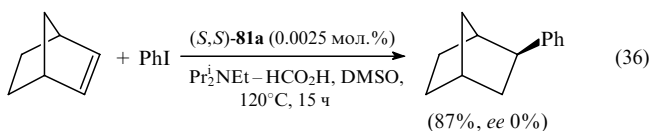
Косвенным подтверждением такого предположения может служить повышенная каталитическая активность системы (S)-МАР-PCy₂–Pd₂(dba)₃, позволяющая снизить загрузки катализатора от стандартных 2–4 до 0.2 мол.%.¹⁴⁸

Процесс гидроариллирования алкенов формально можно рассматривать как комбинацию кросс-сочетания по Хеку с восстановлением двойной связи. В реакциях гидроариллирования ряда норборненов и норборнадиенов в качестве ката-

лизаторов были опробованы CN-димер (S,S)-**81a**¹⁴⁹ и мооядерный CNN-комплекс (R,R)-**82**.¹⁵⁰



Оба катализатора обладают довольно высокой каталитической активностью, позволяющей ограничиться их минимальными нагрузками: в модельной реакции фенилирования норборнена (реакция (36)) величины TON достигали 10⁴ при 90°C (см.¹⁵⁰) и даже 1.7 · 10⁶ при 120°C.¹⁴⁹ Все реакции идут с полной *экзо*-диастереоселективностью, но без асимметрической индукции.



Данное направление гомогенного катализа палладациклами никак нельзя считать достаточно разработанным: фактически кроме двух цитированных работ известна лишь одна публикация по применению ахиральных СР-палладациклов для катализа этого процесса.¹⁵¹

Можно предположить несколько факторов, ответственных за столь сокрушительные неудачи в катализе палладациклами кросс-сочетания и родственных процессов. Во-первых, большинство реакций данного типа требует высокотемпературного режима (90–180°C), что создает неблагоприятные условия для энантиоселекции. Во-вторых, практически ни в одной из цитированных в этом разделе работ выбор конкретного типа ЦПК в роли катализатора не был мотивирован какими-либо механистическими соображениями. И наконец, ни в одной из работ не проводилась оптимизация каталитической системы, включая не только дентатность циклометаллированного лиганда и природу донорных атомов в нем, но и аниона при металлическом центре, используемого основания и структуры субстрата или реагента.

Однако наиболее существенным препятствием для создания асимметрических версий кросс-сочетания на основе палладациклов следует признать возможность разрушения последних при функционировании в катализе. Действительно, классические представления о каталитических циклах в процессах кросс-сочетания вообще^{19, 22, 152} и в реакциях Хека^{18, 20, 132, 153, 154} и Сузуки¹²⁸ в частности предполагают участие в таких превращениях в качестве истинных катализаторов частиц, содержащих палладий(0). В соответствии с такими механизмами, ЦПК отводится роль лишь прекатализаторов, поставляющих в каталитический цикл Pd⁰ в той или иной форме.¹⁵⁵ Обычно такой вывод аргументируют обнаружением наночастиц палладия(0), зафиксированных методом электронной микроскопии пропускания¹³⁵ или подтвержденных положительным ртутным^{135, 155} или иными тестами, основанными на ингибировании Pd⁰-содержащего катализатора.¹⁵⁵ Однако в рамках такой интерпретации роли палладациклов в гомогенном катализе кросс-сочетания довольно трудно объяснить их уникальную эффективность.

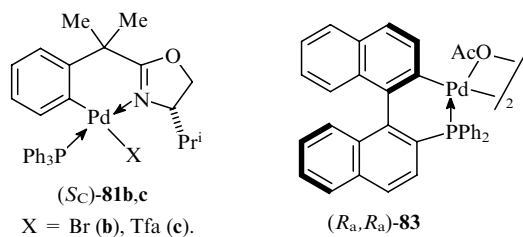
Поэтому неудивительно, что до сих пор активно обсуждается предположение о том, что при катализе палладиками реакции могут идти по альтернативному маршруту через интермедиат, содержащий палладий(IV).^{19, 153, 156, 157} В подтверждение таких идей обычно приводят факты протекания реакции без индукционного периода и без признаков образования палладиевой черни, а также регенерации с высоким выходом циклопалладированного катализатора по окончании реакции. Последний аргумент не слишком убедителен, поскольку в условиях, типичных для реакций кросс-сочетания (высокая температура и наличие основания), повторное циклопалладирование освобождающегося лиганда вполне возможно.^{17, 158} Использование ртутного теста и моделирование возможных интермедиатов в катализируемых пинцетными РСР-комплексами реакциях Хека,¹⁵⁹ Сузуки¹⁶⁰ и в сочетании алкенов с иодониевыми солями¹⁶¹ позволило исключить участие в этих процессах Pd⁰-содержащих частиц в качестве каталитически активных форм^{159, 160} или предположить образование пинцетного интермедиата, содержащего четырехвалентный палладий.¹⁶¹ В пользу альтернативного маршрута реакции Хека, основанного на редокс-системе Pd^{II}/Pd^{IV}, говорят и результаты квантово-химических расчетов методом DFT энергетики как этой, так и классической редокс-системы Pd⁰/Pd^{II}.¹⁶²

В любом случае представления о роли палладациклов в реакциях кросс-сочетания нельзя признать однозначно ясными; устранение множества проблем требует дальнейших исследований механизма этих процессов.

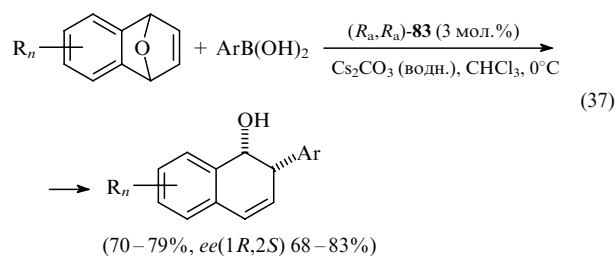
VII. Другие превращения

Исследования потенциала ЦПК в катализе других процессов малочисленны и будут рассмотрены в данном разделе.

Высокая каталитическая активность и энантиоселективность были обнаружены при введении атропоизомерного фосфалладацикла (*R_a*,*R_a*)-**83** в реакцию раскрытия цикла в оксабициклоалкенах, обусловленного их арилированием.¹⁶³



В этих процессах, идущих в мягком температурном режиме и с умеренными нагрузками катализатора (3 мол. %), (1*R*,2*S*)-1-гидрокси-2-арил-1,2-дигидронафталины образуются с выходами 68–99% (реакция (37)). Оптиче-

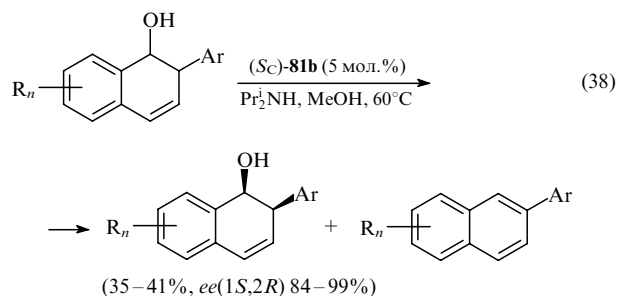


R_n = H, 6,7-Me₂, 6,7-Br₂, 5,8-(OMe)₂; Ar = 4-XC₆H₄ (X = H, OMe, F, CF₃), 3-MeOC₆H₄, 3-ClC₆H₄, PhCH=CH.

ские выходы остаются на уровне 71–83% в реакциях таких субстратов с широким кругом стерически незатрудненных арилирующих агентов, содержащих электронодонорные или электроноакцепторные заместители; однако энантиоселективность резко снижается (до *ee* 19–30%) при переходе к более стерически требовательным арилбороновым кислотам (Ar — *o*-толил, 1-нафтил).¹⁶³

Этот успех был достигнут после тщательной оптимизации структуры циклопалладированного катализатора.^{163, 164} В модельной реакции незамещенного субстрата (R_n = H) с фенилборной кислотой были опробованы семь CN-комплексов различных структурных типов с оксазолиновыми N-донорами: моноциклические и пинцетные, с пяти- или шестичленными металациклами, μ-бромидные димеры и их моноядерные фосфиновые производные. В отличие от атропоизомерного CP-комплекса (*R_a*,*R_a*)-**83** все циклопалладированные катализаторы иных стереохимических типов (содержащие C*-стереоцентры или хиральную плоскость) обладали либо минимальной (*ee* 4%), либо умеренной энантиоселективностью (*ee* 57%).

Те же авторы¹⁶⁵ разработали альтернативный путь получения 1-гидрокси-2-арил-1,2-дигидронафталинов в виде (1*S*,2*R*)-энантиомеров. Он основан на кинетическом расщеплении соответствующих рацемических субстратов при их дегидратации, катализируемой оксазолиновым палладациклом (S_C)-**81b** (реакция (38)). По нашим сведениям, это исследование является первым примером применения хиральных ЦПК в кинетическом расщеплении органических молекул.



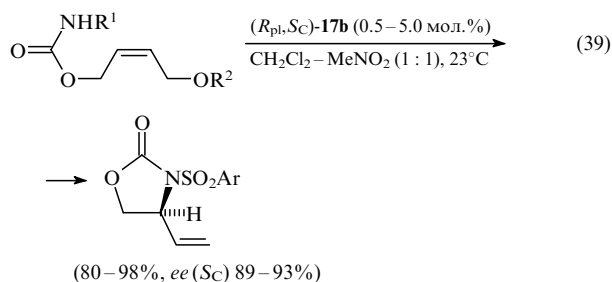
R_n = H, 6,7-Me₂, 5,8-(OMe)₂; Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 1-Naph, PhCH=CH.

Высокая энантиоселективность таких реакций (до *ee* 99%) вполне компенсирует как умеренные выходы целевых продуктов, типичные для процессов кинетического расщепления, так и довольно высокие затраты катализатора (5 мол. %). Существенным преимуществом второго подхода к арилированному дигидронафтолу является толерантность каталитической системы к стерическим затруднениям, создаваемым 2-арильным заместителем: продукты реакции субстратов с *o*-толильным или 1-нафтильным заместителем образуются с максимальной энантиоселективностью — *ee* 99%. Оптический выход резко уменьшается (до 17%) лишь при введении в субстрат фенилэтильного заместителя (Ar = PhC≡C).¹⁶⁵

Следует отметить весьма поучительный результат оптимизации катализаторов для этих двух реакций. Наиболее эффективный (до *ee* 83%) в арилировании оксабициклических структур (реакция (37)) CP-комплекс (*R_a*,*R_a*)-**83** при кинетическом расщеплении (реакция (38)) дает очень низкий оптический выход (5%). И наоборот, CN-комплекс (S_C)-**81b**, бромидный аналог оптимального для второй реакции трифторацетатного катализатора (S_C)-**81c**, просто не обнаруживает каталитической активности в первом процессе. Эти

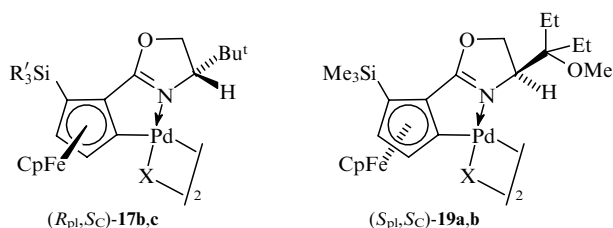
факты лишь подтверждают хорошо известный принцип «ключ–замок», по которому работают каталитические системы; поиски такого соответствия, либо эмпирические, либо основанные на механистических соображениях, во многом определяют успех в создании новых катализаторов.

Среди различных путей синтеза гетероциклических соединений почетное место занимают катализируемые координационными соединениями палладия превращения различных аллильных субстратов.^{166,167} Лишь недавно была создана новая версия циклизации, основанная на использовании планарно-хиральных CN-палладациклов в качестве катализаторов.^{168,169} Циклизация производных (Z)-бут-2-ен-1,4-диола в присутствии этих каталитических систем открывает путь к получению 4-винилоксазолидин-2-онов высокой энантиомерной чистоты (реакция (39)).



$R^1 = \text{SO}_2\text{Ar}$, Ts, 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{H}$, Ac, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NHTs}$;
Ar = 2-MeC₆H₄, 4-XC₆H₄ (X = H, Me, Cl, F).

В механистическом плане процесс наиболее близок к рассмотренным выше (раздел II) [3,3]-сигматропным перегруппировкам: в обоих случаях ключевой стадией превращения является внутримолекулярное аминопалладирование двойной связи аллильного субстрата. Уже на начальных стадиях разработки условий этой реакции высокие химические (86–98%) и оптические выходы (89–99%) были получены с ферроценильными ЦПК семейства FOP, а именно, с μ -трифторацетатными димерами (R_{pl},Sc)-**17b** и (S_{pl},Sc)-**19b**. В таких процессах стереохимия продукта реакции целиком определяется конфигурацией хиральной плоскости: катализ комплексом (R_{pl},Sc)-**17b** приводит к производным (S)-оксазолидин-2-онов, а переход к его аналогу (S_{pl},Sc)-**19b** позволяет получать те же гетероциклы с противоположной R-конфигурацией.¹⁶⁸

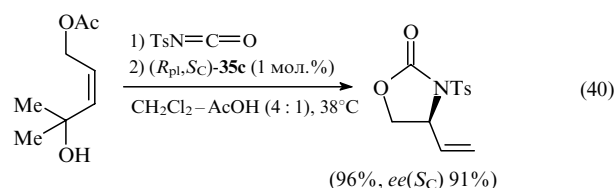


X = Tfa (**b**), I (**c**).

X = I (**a**), Tfa (**b**).

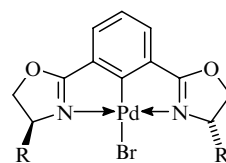
Недостаток этих каталитических систем — необходимость предварительной активации иодидных предшественников **17c**, **19a** катализаторов **17b**, **19b** избытком соли серебра (до четырех эквивалентов). Проблема была решена с переходом к «сэндвичевым» CN-палладациклам семейства COP, (R_{pl},Sc)-**35c** и (R_{pl},Sc)-**35f**, которые оказались столь же активными в виде μ -ацетатного димера или β -дикетонатного производного (выходы продукта 87–99%) и обеспечивали столь же высокий уровень энантиоселективности (*ee*

87–98%).¹⁶⁹ Процесс был существенно усовершенствован за счет генерирования промежуточных карбаматов *in situ* из соответствующих спиртов без выделения этих лабильных соединений (реакция (40)).



Естественным ограничением данного метода является его применимость к аллильным субстратам только Z-конфигурации.

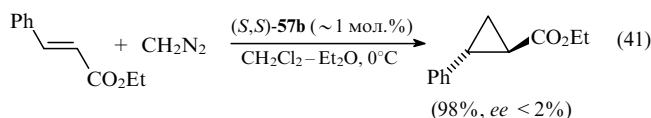
В энантиоселективном катализе реакций циклопропанирования лидирующее положение занимают комплексы меди, родия и рутения,^{170,171} единичные примеры применения соединений палладия если и упоминаются в обзорах, то в разделе «Другие катализаторы». Обычно предполагают, что реакции данного типа идут через металл-карбеноидные интермедиаты. Только в конце прошлого века было сделано несколько попыток вовлечения ЦПК в катализ циклопропанирования. В качестве модельных версий этого процесса наиболее популярны реакции этилдиазоацетата или диазометана со стиrolами. Именно в таких реакциях были тестированы пинцетные бисоксазолиновые комплексы NCN-типа (**57b**, **84**, **85**),¹⁷² а также серия бензиламинатных CN-палладациклов и их производных.¹⁷³



R = Bu^t (**57b**), Bn (**84**), CMe₂Ph (**85**).

Выбор NCN-комплексов **57b**, **84**, **85** в роли катализаторов определялся не только их аналогией с наиболее эффективными медными катализаторами циклопропанирования NNN-типа (бисоксазолиновыми или семикорриновыми (semicorrin)), но и стремлением обеспечить прочную координацию хирального лиганда с металлом, поскольку спектральные исследования классических каталитических систем на основе N,N-хелатированных бисоксазолинов показали возможность частичного дехелатирования этих лигандов.¹⁷²

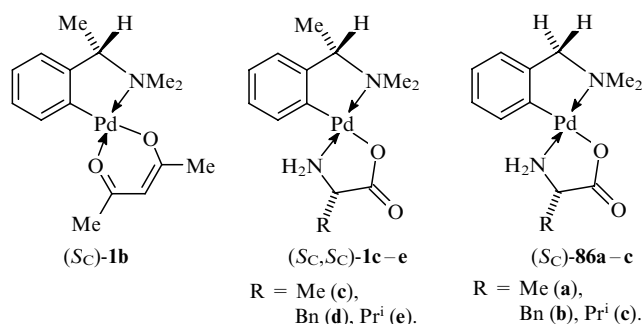
Каталитическая активность пинцетных комплексов оказалась очень высокой: в реакции (41) этил-(E)-циннамата с диазометаном они обеспечивают как почти количественные выходы (до 98%), так и полную *транс*-диастереоселективность. Однако эти катализаторы не обеспечивают энантиоселективности, и продукты реакции всегда образуются в виде рацематов (*ee* ≤ 2%).



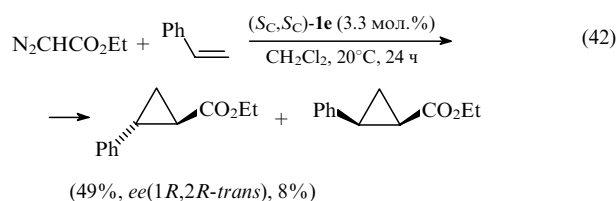
Контрольные эксперименты показали, что причиной отсутствия асимметрической индукции не может быть рацемизация первоначально образующегося скалемического про-

изводного циклопропана. Проблему не решила и замена бромидов в катализаторе **57b** на некоординирующиеся анионы ($X = \text{TfO}, \text{PF}_6, \text{BPh}_4$): эта модификация катализатора не только не обеспечила энантиоселекции, но и привела к понижению его каталитической активности.¹⁷²

В отличие от детального исследования¹⁷² мотивация выбора бензиламинатных CN-комплексов (**1b–e**, **86a–c**) для катализа циклопропанирования остается неясной.¹⁷³ В этой работе тестированы β -дикетонатное (**1b**) и α -аминоацетатные производные моноциклического C*-хирального CN-палладацикла (**1c–e**), а также аддукты его ахирального аналога с оптически активными α -аминокислотами (**86a–c**).

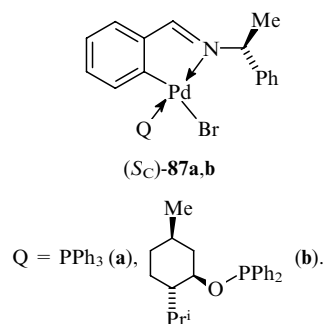


Данное исследование также не привело к успеху: оптические выходы в реакции (42) стирила с этилдиазоацетатом варьировали в интервале 3–8%.¹⁷³

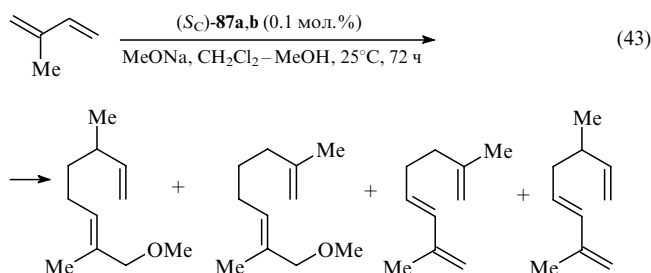


Локализация C*-стереоцентра либо только в палладацикле (**1b**), либо только во вспомогательном α -аминоацетатном лиганде (**86**) или в обоих лигандах (**1c–e**) практически не влияет на степень асимметрической индукции: уровень энантиоселективности в реакциях со всеми типами катализаторов остается сравнимо низким (*ee* 3–8%). В качестве недостатков этих циклопалладированных бензиламинов можно отметить их пониженную по сравнению с пинцетными комплексами **57**, **84**, **85** каталитическую активность (выходы 32–63%) и низкую диастереоселективность (отношение *транс*- и *цис*-изомеров замещенного циклопропана ~ 1.90).

Неудачной оказалась и попытка применения аддуктов циклопалладированного имина с P-донорными лигандами ((*S_C*)-**87a,b**) в катализе теломеризации изопрена в присутствии метанола (реакция (43)).¹⁷⁴

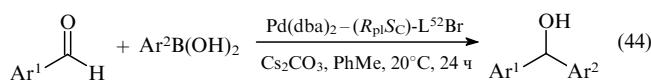


Эта каталитическая система обладала полным набором отрицательных характеристик: 1) из-за ее низкой каталитической активности степень конверсии диена не превышала 21%; 2) низкая хемоселективность приводила к образованию целевого диенового эфира в смеси с соизмеримыми количествами ахирального аналога и двух нефункционализированных диенов, причем доля основного продукта составляла лишь 51–67%; 3) если учесть потери на стадии разделения смеси, то выход хирального диенового эфира не может быть выше $\sim 10\%$; 4) основная неприятность заключается в его образовании в виде рацемата (*ee* 1–2%).¹⁷⁴



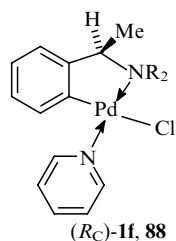
Возможно, причиной отсутствия энантиоселективности является не только удаленное от металлического центра катализатора расположение C*-стереоцентров как самого CN-палладацикла, так и вспомогательного фосфинитного лиганда, но и их локализация в ротационно подвижных фрагментах комплексов — либо в экзоциклическом N-заместителе, либо в монодентатно P-координированном фосфините Q.

Реакции 1,2-присоединения карбонуклеофилов к карбонильным соединениям обычно катализируются соединениями родия(I).¹⁷⁵ Стимулом для апробации ЦПК в этом процессе послужило обнаружение побочного образования заметных количеств (до 56%) продуктов арилирования формильной группы субстрата (4-хлорбензальдегида) при катализе его реакции с фенилбороновой кислотой *орто*-палладированным фосфином $\text{PhCH}_2\text{P}(\text{Bu})_2$.⁹⁵ Японскими авторами^{96,176} была показана возможность эффективного катализа 1,2-присоединения арилбороновых кислот к альдегидам (реакция (44)) в присутствии планарно-хиральных ферроценильных CP-палладациклов ($R_{\text{Pl}}, S_{\text{C}}$)-**52**, генерируемых *in situ* путем ОП бромидов ($R_{\text{Pl}}, S_{\text{C}}$)-L⁵²Br к $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (см. раздел II.3). Эта каталитическая система позволяет получать диарилметанолы с выходами от 71 до $> 99\%$, хотя она менее эффективна в реакциях с участием алифатических и гетарильных альдегидов (19–78%). К сожалению, энантиоселективность таких реакций оказалась низкой (*ee* 2–11%).



$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, \text{Ar}^2 = 1\text{-Naph}$ (*ee*(*S*) 11%); $\text{Ar}^1 = 1\text{-Naph}, \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (*ee*(*R*) 11%).

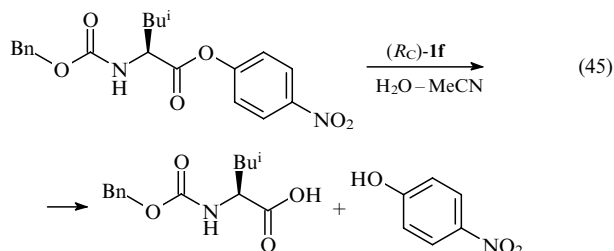
Вероятно, с некоторыми оговорками к энантиоселективным реакциям можно отнести превращения оптически активных субстратов, не связанные с возникновением новых стереоцентров, но идущие селективно в присутствии хиральных катализаторов.^{177,178} Так, при исследовании кинетики гидролиза *n*-нитрофениловых эфиров защищенных оптически активных α -аминокислот, катализируемого пиридиновыми аддуктами (*S_C*)- и (*R_C*)-энантиомеров бензиламинатных палладациклов (**1f**, **88**), была обнаружена зависимость



R = Me (1f), H (88).

скорости реакции от соотношения конфигураций C*-стереоцентров в субстрате и катализаторе,¹³¹ а также от природы N-донора в CN-палладацикле, содержащем третичную (1f) или первичную (88) аминогруппу.¹⁷⁸

Показано, что константы скорости гидролиза энантиомеров N-защищенного лейцина (реакция (45)) возрастают в 3–5 раз при противоположных конфигурациях субстрата и катализатора по сравнению с реакциями, катализируемыми палладациклом той же конфигурации.¹⁷⁷ Недостатком этой системы является конкуренция с основным процессом гидролиза без участия ЦПК.



На примере гидролиза (S)-N-Вос-метионина обнаружено ускорение реакции почти на два порядка при переходе от катализатора на основе циклопалладированного третичного бензиламина 1f к производному первичного амина 88, однако в этих реакциях энантиоселективность практически отсутствует.¹⁷⁸

VIII. Заключение

Из анализа современной ситуации в области энантиоселективного катализа палладациклами очевидна выраженная неоднородность ее развития: сочетание блестящих достижений в одном направлении с почти безнадежным состоянием дел в другом заставляет задуматься о причинах такого контраста.

Великолепные результаты в области асимметрического катализа палладациклами [3,3]-сигматропных перегруппировок получены за счет нескольких факторов: 1) первостепенную важность имеет структурное и стереохимическое разнообразие тестируемых палладациклов; 2) успех исследований во многом определялся выбором структуры катализаторов на основании механистических соображений; 3) важный вклад внесло целенаправленное усовершенствование путей переноса хиральной информации от катализатора к субстрату; 4) существенна также и детальная оптимизация условий реакции.

Можно полагать, что и в других типах катализируемых палладациклами превращений могут быть достигнуты впечатляющие результаты — при условии столь же глубокой разработки проблемы. Одно из наиболее существенных требований — детальные исследования путей переноса хиральной информации от катализатора к субстрату и/или реагенту, а также оценка возможности сохранения циклической структуры катализатора при его функционировании в каталитическом цикле.

До сих пор применение ЦПК в качестве катализаторов в большинстве реакций носило спорадический характер, без мотивации выбранного процесса и без анализа соответствия структуры комплекса механизму превращения.

Принцип «ключ–замок» в катализе всегда сохраняет свою значимость. Поэтому можно предполагать, что практически для каждой из реакций, которые сегодня катализируются координационными соединениями палладия, может быть подобран (или целенаправленно создан) хиральный циклопалладированный катализатор — при условии тщательной разработки всех аспектов проблемы. Это в значительной мере определяет актуальность синтеза новых хиральных циклопалладированных соединений различных структурных и стереохимических типов.

Литература

1. A.C.Cope, R.W.Siekman. *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3272 (1965)
2. J.M.Vila, M.T.Pereira. In *Palladacycles. Synthesis, Characterization and Applications. Ch. 5.* (Eds J.Dupont, M.Pfeffer). Wiley-VCH, Weinheim, 2008. P. 87
3. S.Otsuka, A.Nakamura, T.Kano, K.Tani. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 4301 (1971)
4. D.G.Allen, G.M.McLaughlin, G.B.Robertson, W.L.Steffen, G.Salem, S.B.Wild. *Inorg. Chem.*, **21**, 1007 (1982)
5. V.I.Sokolov, L.L.Troitskaya, O.A.Reutov. *J. Organomet. Chem.*, **133**, C28 (1977)
6. V.I.Sokolov, L.L.Troitskaya. *Chimia*, **32**, 122 (1978)
7. J.-P.Djukic. In *Palladacycles. Synthesis, Characterization and Applications. Ch. 7.* (Eds J.Dupont, M.Pfeffer). Wiley-VCH, Weinheim, 2008. P. 123
8. S.B.Wild. *Coord. Chem. Rev.*, **166**, 291 (1997)
9. P.-H.Leung. *Acc. Chem. Res.*, **37**, 169 (2004)
10. F.L.Liu, S.A.Pullarkat, Y.Li, Sh.Chen, M.Yuan, Z.Y.Lee, P.-H.Leung. *Organometallics*, **28**, 3941 (2009)
11. W.-C.Yeo, S.-Y.Tee, G.-K.Tan, L.L.Koh, P.-H.Leung. *Inorg. Chem.*, **43**, 8102 (2004)
12. V.V.Dunina, L.G.Kuz'mina, M.Yu.Kazakova, Yu.K.Grishin, Yu.A.Veits, E.I.Kazakova. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2537 (1997)
13. V.V.Dunina, O.N.Gorunova, M.V.Livantsov, Yu.K.Grishin. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 2907 (2000)
14. V.V.Dunina, L.G.Kuz'mina, M.Yu.Rubina, Yu.K.Grishin, Yu.A.Veits, E.I.Kazakova. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1483 (1999)
15. C.Najera, D.A.Alonso. In *Palladacycles. Synthesis, Characterization and Applications. Ch. 8.* (Eds J.Dupont, M.Pfeffer). Wiley-VCH, Weinheim, 2008. P. 155
16. R.B.Bedford. In *Palladacycles. Synthesis, Characterization and Applications. Ch. 9.* (Eds J.Dupont, M.Pfeffer). Wiley-VCH, Weinheim, 2008. P. 209
17. J.Dupont, C.S.Consorti, J.Spencer. *Chem. Rev.*, **105**, 2527 (2005)
18. I.P.Beletskaya, A.V.Cheprakov. *Chem. Rev.*, **100**, 3009 (2000)
19. R.B.Bedford, C.S.J.Cazin, D.Holder. *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2283 (2004)
20. N.J.Whitcombe, K.K.Hii, S.E.Gibson. *Tetrahedron*, **57**, 7449 (2001)
21. L.F.Tietze, H.Ila, H.P.Bell. *Chem. Rev.*, **104**, 3453 (2004)
22. J.Dupont, M.Pfeffer, J.Spencer. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1917 (2001)
23. A.Gutnov. *Eur. J. Org. Chem.*, 4547 (2008)
24. P.S.Pregosin, R.Salzmann. *Coord. Chem. Rev.*, **155**, 35 (1996)
25. J.T.Singleton. *Tetrahedron*, **59**, 1837 (2003)
26. M.E.van der Boom, D.Milstein. *Chem. Rev.*, **103**, 1759 (2003)
27. M.Albrecht, G.van Koten. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 3750 (2001)
28. L.E.Overman. *Tetrahedron*, **65**, 6432 (2009)
29. E.A.Illardi, C.E.Stivala, A.Zakarian. *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 3133 (2009)
30. L.E.Overman, N.E.Carpenter. *Org. React.*, **66**, 1 (2005)

31. L.E.Overman. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 597 (1974)
32. L.E.Overman. *Acc. Chem. Res.*, **13**, 218 (1980)
33. M.Calter, T.K.Hollis, L.E.Overman, J.Ziller, G.G.Zipp. *J. Org. Chem.*, **62**, 1449 (1997)
34. T.K.Hollis, L.E.Overman. *J. Organomet. Chem.*, **576**, 290 (1999)
35. P.-H.Leung, K.-H.Ng, Y.Li, A.J.P.White, D.J.Williams. *Chem. Commun.*, 2435 (1999)
36. M.P.Watson, L.E.Overman, R.G.Bergman. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 5031 (2007)
37. T.K.Hollis, L.E.Overman. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8837 (1997)
38. A.Moyano, M.Rosol, R.M.Moreno, C.López, M.A.Maestro. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 1865 (2005)
39. F.Cohen, L.E.Overman. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3213 (1998)
40. C.E.Anderson, Y.Donde, C.J.Douglas, L.E.Overman. *J. Org. Chem.*, **70**, 648 (2005)
41. Ya.Donde, L.E.Overman. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2933 (2000)
42. D.F.Fisher, Zh.-q.Xin, R.Peters. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 7704 (2007)
43. M.E.Weiss, D.F.Fisher, Zh.-q.Xin, S.Jautze, W.B.Schweizer, R.Peters. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 5694 (2006)
44. R.Peters, Zh.-q.Xin, D.F.Fischer, W.B.Schweizer. *Organometallics*, **25**, 2917 (2006)
45. J.Kang, Y.K.Han, T.H.Kim, D.H.Choi. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9509 (2002)
46. S.Jautze, P.Seiler, R.Peters. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 1430 (2008)
47. S.Jautze, P.Seiler, R.Peters. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 1260 (2007)
48. D.F.Fischer, A.Barakat, Zh.-q.Xin, M.E.Weiss, R.Peters. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 8722 (2009)
49. M.R.Yeamine, C.J.Richards. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2613 (2007)
50. R.S.Prasad, C.E.Anderson, C.J.Richards, L.E.Overman. *Organometallics*, **24**, 77 (2005)
51. G.Jones, Ch.J.Richards. *Organometallics*, **20**, 1251 (2001)
52. A.M.Stevens, Ch.J.Richards. *Organometallics*, **18**, 1346 (1999)
53. J.Kang, T.H.Kim, K.H.Yew, W.K.Lee. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 415 (2003)
54. S.F.Kirsch, L.E.Overman, M.P.Watson. *J. Org. Chem.*, **69**, 8101 (2004)
55. C.E.Anderson, L.E.Overman. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12412 (2003)
56. L.E.Overman, C.E.Owen, M.M.Pavan. *Org. Lett.*, **5**, 1809 (2003)
57. H.Nomura, Ch.J.Richards. *Chem. – Eur. J.*, **13**, 10216 (2007)
58. О.А.Залевская, В.В.Дунина, В.М.Потапов, Л.Г.Кузьмина, Ю.Т.Стручков. *Журн. общ. химии*, **55**, 1332 (1985)
59. J.S.Fossey, C.J.Richards. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8773 (2003)
60. S.Jautze, S.Diethelm, W.Frey, R.Peters. *Organometallics*, **28**, 2001 (2009)
61. J.-B.Xia, Sh.-L.You. *Organometallics*, **26**, 4869 (2007)
62. Ch.J.Richards, A.W.Mulvaney. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1419 (1996)
63. T.Sammakia, H.A.Latham, D.R.Schaad. *J. Org. Chem.*, **60**, 10 (1995)
64. A.Berger, J.-P.Djukic, M.Pfeffer, A.de Cian, N.Kyritsakas-Gruber, J.Lacour, L.Vial. *Chem. Commun.*, 658 (2003)
65. E.E.Lee, R.A.Batey. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 14887 (2005)
66. S.F.Kirsch, L.E.Overman. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2866 (2005)
67. S.F.Kirsch, L.E.Overman, N.S.White. *Org. Lett.*, **9**, 911 (2007)
68. A.C.Olson, L.E.Overman, H.F.Sneddon, J.W.Zillera. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 3186 (2009)
69. L.E.Overman, S.W.Roberts, H.F.Sneddon. *Org. Lett.*, **10**, 1485 (2008)
70. T.D.Machajewski, Ch.-H.Wong. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 1352 (2000)
71. L.M.Geary, Ph.G.Hultin. *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 131 (2009)
72. B.Alcaide, P.Almendros. *Eur. J. Org. Chem.*, 1595 (2002)
73. M.Sawamura, Y.Ito. *Chem. Rev.*, **92**, 857 (1992)
74. Y.Ito, M.Sawamura, T.Hayashi. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6405 (1986)
75. J.M.Longmire, X.Zhang. *Organometallics*, **17**, 4374 (1998)
76. M.A.Stark, Ch.J.Richards. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5881 (1997)
77. M.Q.Slagt, D.A.P.van Zwieten, A.J.C.M.Moerkerk, R.J.M.Klain Gebbink, G.van Koten. *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2275 (2004)
78. S.Gosiewska, S.H.Martinez, M.Lutz, A.L.Spek, G.van Koten, R.J.M.Klain Gebbink. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4600 (2006)
79. B.Soro, S.Stoccoro, G.Minghetti, A.Zucca, M.A.Cinellu, M.Manassero, S.Gladiali. *Inorg. Chim. Acta*, **359**, 1879 (2006)
80. Y.Motoyama, H.Kawakami, K.Shimozono, K.Aoki, H.Nishiyama. *Organometallics*, **21**, 3408 (2002)
81. S.Gosiewska, M.Huis'int Veld, J.J.M.de Pater, P.C.A.Bruijninx, M.Lutz, A.L.Spek, G.van Koten, R.J.M.Klain Gebbink. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 674 (2006)
82. G.Guillena, G.Rodríguez, G.van Koten. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3895 (2002)
83. M.Albrecht, B.M.Kocks, A.L.Spek, G.van Koten. *J. Organomet. Chem.*, **624**, 271 (2001)
84. S.Gosiewska, S.M.Herreras, M.Lutz, A.L.Spek, R.W.A.Havenith, G.P.M.van Klink, G.van Koten, R.J.M.Klain Gebbink. *Organometallics*, **27**, 2549 (2008)
85. R.Giménez, T.M.Swager. *J. Mol. Catal. A*, **166**, 265 (2001)
86. B.S.Williams, P.Dani, M.Lutz, A.L.Spek, G.van Koten. *Helv. Chim. Acta*, **84**, 3519 (2001)
87. J.Aydin, A.Ryden, K.J.Szaby. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 1867 (2008)
88. A.Togni, S.D.Pastor. *J. Org. Chem.*, **55**, 1649 (1990)
89. N.Krause, A.Hoffmann-Röder. *Synthesis*, 171 (2001)
90. P.R.Krishna, A.Sreeshailam, R.Srinivas. *Tetrahedron*, **65**, 9657 (2009)
91. L.-W.Xu, C.-G.Xia. *Eur. J. Org. Chem.*, 633 (2005)
92. C.F.Nising, S.Braese. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1218 (2008)
93. D.Enders, K.Luettgen, A.A.Narine. *Synthesis*, 959 (2007)
94. D.Enders, A.Saint-Dizier, M.-I.Lannou, A.Lenzen. *Eur. J. Org. Chem.*, 29 (2006)
95. S.Gibson, D.F.Foster, G.R.Eastham, R.P.Tooze, D.J.Cole-Hamilton. *Chem. Commun.*, 779 (2001)
96. Y.Suzuma, S.Hayashi, T.Yamamoto, Y.Oe, T.Ohta, Y.Ito. *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 2751 (2009)
97. R.B.Bedford, H.Dumycz, M.F.Haddow, L.T.Pilarski, A.G.Orpen, P.G.Pringle, R.L.Wingad. *Dalton Trans.*, 7796 (2009)
98. Y.Suzuma, T.O.Yamamoto, Y.Ito. *Chem. Lett.*, **36**, 470 (2007)
99. V.V.Dunina, P.A.Zykov, M.V.Livantsov, I.V.Glukhov, K.A.Kochetkov, I.P.Gloriozov, Yu.K.Grishin. *Organometallics*, **28**, 425 (2009)
100. П.А.Зыков, В.В.Дунина, М.В.Ливанцов, И.В.Глухов, К.А.Кочетков, И.П.Глориезов, Ю.К.Гришин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2247 (2009)
101. J.Li, M.A.Siegler, M.Lutz, A.L.Spek, R.J.M.Klain Gebbink, G.van Koten. *Organometallics*, **28**, 5323 (2009)
102. S.Jautze, R.Peters. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 9284 (2008)
103. K.Takenaka, M.Minakawa, Y.Uozumi. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12273 (2005)
104. K.Takenaka, Y.Uozumi. *Org. Lett.*, **6**, 1833 (2004)
105. M.A.Stark, G.Jones, C.J.Richards. *Organometallics*, **19**, 1282 (2000)
106. S.E.Denmark, J.Fu. *Chem. Rev.*, **103**, 2763 (2003)
107. O.A.Wallner, K.J.Szaby. *Chem. – Eur. J.*, **12**, 6976 (2006)
108. K.J.Szaby. *Synlett*, 811 (2006)
109. N.Solin, J.Kjellgren, K.J.Szaby. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 7026 (2004)
110. N.Solin, J.Kjellgren, K.J.Szaby. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 3656 (2003)
111. J.Li, A.J.Minnaard, R.J.M.Klain Gebbink, G.van Koten. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 2232 (2009)
112. R.A.Baber, R.B.Bedford, M.Betham, M.E.Blake, S.J.Coles, M.F.Haddow, M.B.Hursthouse, A.G.Orpen, L.T.Pilarski, P.G.Pringle, R.L.Wingada. *Chem. Commun.*, 3880 (2006)

113. O.A.Wallner, V.J.Olsson, L.Eriksson, K.J.Szaby. *Inorg. Chim. Acta*, **359**, 1767 (2006)
114. J.Aydin, K.S.Kumar, M.J.Sayah, O.A.Wallner, K.J.Szaby. *J. Org. Chem.*, **72**, 4689 (2007)
115. O.Piechaczky, T.Cantat, N.Mezailles, P.L.Floch. *J. Org. Chem.*, **72**, 4228 (2007)
116. P.He, Y.Lu, C.-G.Dong, Q.-S.Hu. *Org. Lett.*, **9**, 343 (2007)
117. B.M.Trost, M.R.Machacek, A.Aponick. *Acc. Chem. Res.*, **39**, 747 (2006)
118. B.M.Trost. *J. Org. Chem.*, **69**, 5813 (2004)
119. B.M.Trost, M.L.Crawley. *Chem. Rev.*, **103**, 2921 (2003)
120. B.M.Trost, D.L.Van Vranken. *Chem. Rev.*, **96**, 395 (1996)
121. Š.Vyskočil, M.Smrčina, V.Hanuš, M.Polášek, P.Kočovský. *J. Org. Chem.*, **63**, 7738 (1998)
122. P.Kočovský, Š.Vyskočil, I.Cišařová, J.Sejbal, I.Tišlerová, M.Smrčina, G.C.Lloyd-Jones, S.C.Stephen, C.P.Butts, M.Murray, V.Langer. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7714 (1999)
123. Y.Wang, J.Li, K.Ding. *Organometallics*, **22**, 1856 (2003)
124. P.Kočovský. *J. Organomet. Chem.*, **687**, 256 (2003)
125. G.C.Lloyd-Jones, S.C.Stephen, M.Murray, C.P.Butts, Š.Vyskočil, P.Kočovský. *Chem. – Eur. J.*, **6**, 4348 (2000)
126. I.J.S.Fairlamb, G.C.Lloyd-Jones, Š.Vyskočil, P.Kočovský. *Chem. – Eur. J.*, **8**, 4443 (2002)
127. G.C.Lloyd-Jones, S.C.Stephen. *Chem. – Eur. J.*, **4**, 2539 (1998)
128. F.Bellina, A.Carpita, R.Rossi. *Synthesis*, 2419 (2004)
129. W.A.Herrmann, K.Öfele, V.van Preysing, S.K.Schneider. *J. Organomet. Chem.*, **687**, 229 (2003)
130. R.B.Bedford. *Chem. Commun.*, 1787 (2003)
131. W.A.Herrmann, V.P.W.Böhm, C.-P.Reisinger. *J. Organomet. Chem.*, **576**, 23 (1999)
132. K.K.Hii, T.D.W.Claridge, J.M.Brown, A.Smith, R.J.Deeth. *Helv. Chim. Acta*, **84**, 3043 (2001)
133. M.Shibasaki, C.D.J.Boden, A.Kojima. *Tetrahedron*, **53**, 7371 (1997)
134. D.Morales-Morales, R.E.Cramer, C.M.Jensen. *J. Organomet. Chem.*, **654**, 44 (2002)
135. M.Rosol, A.Moyano. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 2291 (2005)
136. J.Dupont, A.S.Gruber, G.S.Fonsec, A.L.Monteiro, G.Ebeling. *Organometallics*, **20**, 171 (2001)
137. R.Imbos, A.J.Minnaard, B.L.Feringa. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 184 (2002)
138. F.K.Friedlein, K.Kromm, F.Hampel, J.A.Gladysz. *Chem. – Eur. J.*, **12**, 5267 (2006)
139. M.Rubina, W.M.Sherill, M.Rubin. *Organometallics*, **27**, 6393 (2008)
140. Y.Hashimoto, Y.Horie, M.Hayashi, K.Saigo. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 2205 (2000)
141. A.B.Dounay, L.E.Overman. *Chem. Rev.*, **103**, 2945 (2003)
142. T.Takemoto, S.Iwasa, H.Hamada, K.Shibatomi, M.Kameyama, Y.Motoyamac, H.Nishiyama. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 3397 (2007)
143. J.F.Jensen, M.Johannsen. *Org. Lett.*, **5**, 3025 (2003)
144. F.X.Roca, Ch.J.Richards. *Chem. Commun.*, 3002 (2003)
145. M.C.Willis, L.H.W.Powell, C.K.Claverie, S.J.Watson. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 1249 (2004)
146. A.N.Cammidge, K.V.L.Crépy. *Tetrahedron*, **60**, 4377 (2004)
147. A.N.Cammidge, K.V.L.Crépy. *Chem. Commun.*, 1723 (2000)
148. J.Yin, S.L.Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12051 (2000)
149. K.Yuan, T.K.Zhang, X.L.Hou. *J. Org. Chem.*, **70**, 6085 (2005)
150. J.Bravo, C.Cativiela, R.Navarro, E.P.Urriolabeitia. *J. Organomet. Chem.*, **650**, 157 (2002)
151. J.M.Brunel, A.Heumann, G.Buono. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 1946 (2000)
152. G.P.McGlacken, I.J.S.Fairlamb. *Eur. J. Org. Chem.*, 4011 (2009)
153. V.Polshettiwar, Á.Molnár. *Tetrahedron*, **63**, 6949 (2007)
154. A.F.Schmidt, A.Al Halaiaqa, V.V.Smirnov. *Synlett*, 2861 (2006)
155. C.S.Consorti, F.R.Flores, J.Dupont. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12054 (2005)
156. B.L.Shaw, S.D.Perera, E.A.Staley. *Chem. Commun.*, 1361 (1998)
157. B.L.Shaw. *New J. Chem.*, **22**, 77 (1998)
158. В.В.Дунина, О.Н.Горунова. *Успехи химии*, **73**, 339 (2004) [*Russ. Chem. Rev.*, **73**, 309 (2004)]
159. J.L.Boliger, O.Blaque, C.M.Frech. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 7969 (2008)
160. D.Olsson, O.F.Wendt. *J. Organomet. Chem.*, **694**, 3112 (2009)
161. J.Aydin, J.M.Larsson, N.Selander, K.J.Szabó. *Org. Lett.*, **11**, 2852 (2009)
162. A.Sundermann, O.Uzan, J.M.L.Martin. *Chem. – Eur. J.*, **7**, 1703 (2001)
163. T.-K.Zhang, D.-L.Mo, L.-X.Dai, X.-L.Hou. *Org. Lett.*, **10**, 3689 (2008)
164. T.-K.Zhang, K.Yuan, X.-L.Hou. *J. Organomet. Chem.*, **692**, 1912 (2007)
165. T.-K.Zhang, D.-L.Mo, L.-X.Dai, X.-L.Hou. *Org. Lett.*, **10**, 5337 (2008)
166. C.Hyland. *Tetrahedron*, **61**, 3457 (2005)
167. J.Muzart. *Tetrahedron*, **61**, 4179 (2005)
168. L.E.Overman, T.P.Remarchuk. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 12 (2002)
169. S.F.Kirsch, L.E.Overman. *J. Org. Chem.*, **70**, 2859 (2005)
170. M.P.Doyle, D.C.Forbes. *Chem. Rev.*, **98**, 911 (1998)
171. H.Pellissier. *Tetrahedron*, **64**, 7041 (2008)
172. S.E.Denmark, R.A.Stavenger, A.-M.Faucher, J.P.Edwards. *J. Org. Chem.*, **62**, 3375 (1997)
173. R.Navarro, E.P.Urriolabeitia, C.Cativiela, M.D.Diaz-de-Villegas, M.P.López, E.Alonso. *J. Mol. Catal. A*, **105**, 111 (1996)
174. P.Dani, J.Dupont, A.L.Monteiro. *J. Braz. Chem. Soc.*, **7**, 15 (1996)
175. K.Fagnou, M.Lautens. *Chem. Rev.*, **103**, 169 (2003)
176. T.Yamamoto, T.Ohta, Y.Ito. *Org. Lett.*, **7**, 4153 (2005)
177. A.D.Ryabov, G.M.Kazankov, S.A.Kurzev, P.V.Samuleev, V.A.Polyakov. *Inorg. Chim. Acta*, **280**, 57 (1998)
178. S.A.Kurzev, G.M.Kazankov, A.D.Ryabov. *Inorg. Chim. Acta*, **305**, 1 (2000)

CYCLOPALLADATED COMPLEXES IN ENANTIOSELECTIVE CATALYSIS

V.V.Dunina, O.N.Gorunova, P.A.Zykov, K.A.Kochetkov

Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University

Leninskie Gory, 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)932–8846

A.N.Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences

28, Ul. Vavilova, 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135–5085

The results of using optically active palladacycles in the enantioselective catalysis of [3,3]-sigmatropic rearrangements, aldol condensation, Michael reaction and cross-coupling are analyzed. The processes involving allylic substrates or reagents and some other transformations are considered.

Bibliography — 178 references.

Received 11th March 2010