

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, 1 3, 2011 Химический журнал Армении

УДК 547.945.1.07(088.8)

НОВЫЕ ОКТАЭДРИЧЕСКИЕ КАТИОННЫЕ КОМПЛЕКСЫ Co^{III}
КАК ХИРАЛЬНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ В РЕАКЦИИ
АСИММЕТРИЧЕСКОГО ГЕНЕРИРОВАНИЯ С-С СВЯЗИ

А. Ф. МКРТЧЯН

Научно-производственный центр «Армбиотехнология»
НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10)654183, E-mail: anna_mkrtch@mail.ru

Поступило 10 VI 2011

Синтезирован ранее не описанный в литературе ряд катионных комплексов Co^{III} на основе оптически активного циклогександиамина. Полученные октаэдрические комплексы, являющиеся совершенно новыми каталитическими системами (хиральный металлокомплексный катион – ахиральное основание Бренстеда), в качестве хиральных катализаторов исследовались в реакции асимметрического генерирования С-С связи – присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду. Исследования показали, что полученные катионные хиральные Co^{III} -комплексы обеспечивают высокий химический выход (60-100%) и обладают стереодифференцирующим свойством (*ee* 32%).

Рис. 2, табл. 1, библиографические ссылки 6.

Одной из важнейших задач современного асимметрического синтеза является разработка универсальных эффективных органических каталитических систем. Ведущее место среди методов синтеза энантиомерно чистых веществ занимает асимметрический металлокомплексный синтез. Потребность в новых катализаторах, которые позволили бы получать те или иные продукты с высокой энантиоселективностью из дешевого и доступного сырья, возрастает. Один из подходов к созданию таких катализаторов заключается в использовании комплексов с хиральностью в анионной части [1, 2]. Предыдущие наши работы были посвящены получению, изучению и использованию в качестве катализаторов металлокомплексов анионной природы [1, 2] в реакциях образования С-С связей. Продолжая идею об использовании хиральных металлокомплексов как катализаторов в асимметрических реакциях образования С-С связи, нами было решено получить новые комплексы, где хираль-

ным является катионная часть в отличие от предыдущих работ. Принцип действия этих комплексов в том, что протоны аминогруппы циклогександиаминового фрагмента являются кислотой Льюиса, анион на внешней сфере – основанием Бренстеда, а металл является стереоиндуцирующим фрагментом. Особенностью таких каталитических систем является то, что положительный заряд делокализован внутри достаточно объемного фрагмента, поэтому заряд внешнесферного аниона в меньшей степени скомпенсирован, следовательно, анион должен проявлять большую основность Бренстеда/Льюиса (в зависимости от природы аниона).

В качестве основы для создания каталитических систем были выбраны металлокомплексные октаэдрические бис-(1*R*,2*R*) (2-аминосалицилиденаминоциклогексан кобальта) катионные карбонаты, которые представляют собой стехиометрически инертные координационно-насыщенные комплексы кобальта (III) с двумя перпендикулярно расположенными хиральными тридентатными лигандами – основаниями Шиффа салицилового (или замещенного салицилового) альдегида и хирального циклогександиамина (рис. 1).

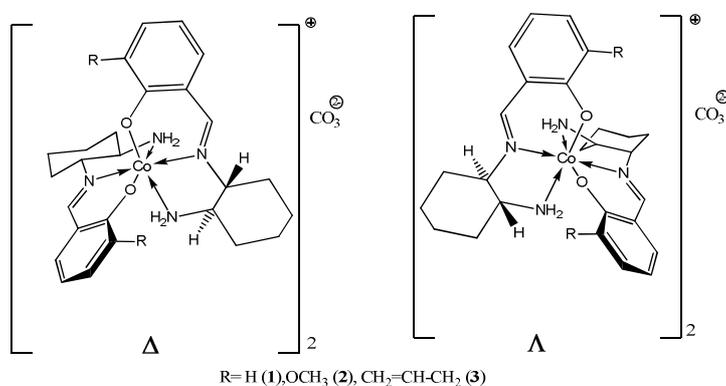
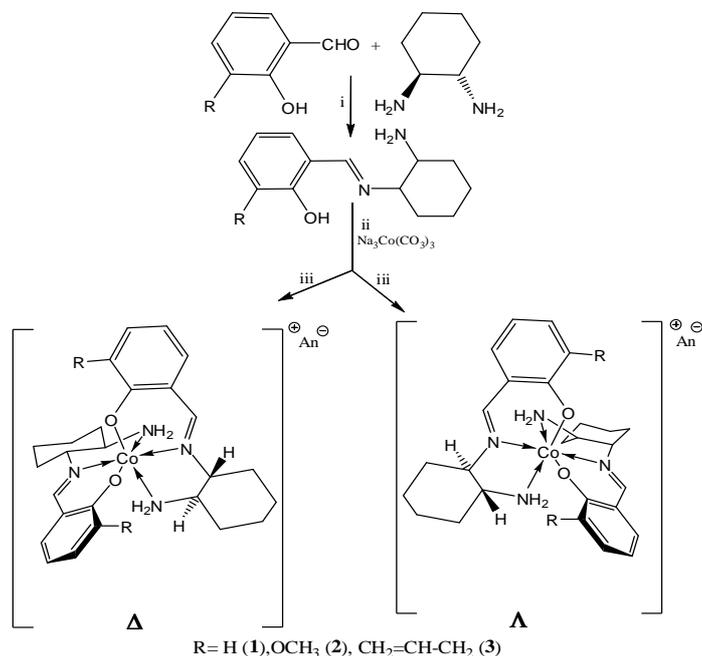


Рис. 1. Строение октаэдрических металлокомплексных катионов.

Синтез комплексов осуществлялся в две стадии, подробности описаны в схеме 1. По этой схеме были синтезированы комплексы, содержащие основания Шиффа (*R,R*)-циклогександиамина с салициловым альдегидом и его 3-метокси-, 3-аллилзамещенными производными. Только в случае комплекса **3** удалось получить, разделить и выделить оба изомера. Отнесение комплексов к Λ - или Δ -ряду осуществляется на основе интерпретации NOESY-ЯМР спектров.

С целью изучения свойств и границ применимости новых каталитических систем представлялось наиболее важным исследовать на модельной реакции изменения каталитической активности и стереодифференцирующей способности хиральных металлокомплексных катионов в зависимости от заместителя в салицилиденовых фрагментах, а также от противоиона, содержащегося на внешней сфере.

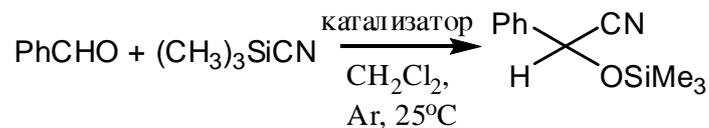
Схема 1



Реагенты и условия: i. CHCl₃, перемешивание при 0°C, 5 ч, ii. EtOH, кипячение, 3 ч, iii. хроматографическое разделение изомеров на SiO₂ (CHCl₃-(CH₃)₂CO, 5/1), обмен внешнего карбонат-аниона на соответствующий хлорид, фторид, тетрафтор бромид с помощью ионообменной смолы АСД 4-2 П, дополнительная очистка методом гель-хроматографии на “Sephadex LH-20” (C₆H₆-EtOH, 3/1).

В качестве модельной для тестирования новых каталитических систем была выбрана реакция триметилсилилцианида (TMSCN) с бензальдегидом (схема 2).

Схема 2



Выбор данной реакции для тестирования катализаторов объясняется простотой ее выполнения, легкостью выделения продукта и определения его энантиомерного избытка методом хирального ГЖХ анализа. Кроме того, свободные и защищенные

циангидрины имеют огромное практическое значение [3]. О-защищенный циангидрин – продукт реакции, можно рассматривать как интермедиат в синтезе различных полифункциональных структурных блоков, содержащих α - гидроксисоединения и β -аминоспирты. Простые химические превращения позволяют легко перейти от циангидринов к различным классам гомохиральных соединений, таких, как вицинальные аминосспирты, α -гидроксикарбоновые кислоты, α -гидроксиальдегиды, ацилоины, β -замещенные β -аминосспирты, азиридины, α -аминокислоты, тионитрилы, α -фторнитрилы.

Результаты тестирования комплексов **1-3** с разными противоионами в реакции триметилсилилцианирования бензальдегида приведены в таблице.

Таблица

Результаты конденсации триметилсилилцианида с бензальдегидом, в присутствии катионных комплексов

№ опыта	Комплекс	Изомер	Противоион	Хим. выход, % ^a	ee ^b , %
1	1	Δ	CO_3^{2-}	37	7(S)
2			Cl^-	57	9(S)
3	2	Δ	CO_3^{2-}	44	9(S)
4			Cl^-	81	7(S)
5			BF_4	100	20(S)
6	3	Λ	Cl^-	60	27(S)
7			F	100	20(S)
8			BF_4	30	20(S)
9	3	Δ	Cl^-	100	32(R)

^a Условия: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ (0.246 ммоль), TMSCN (0.373 ммоль), катализатор (0.00615 ммоль), CH_2Cl_2 (1 мл), перемешивание, продолжительность реакции 3 ч. атмосфера Ar . Выход определяли методом ЯМР. ^bЭнантиомерная чистота (ee) определялась методом хирального ГЖХ анализа.

Как видно из таблицы, наибольшей стереодифференцирующей способностью обладает комплекс Δ - конфигурации, содержащий в третьем положении салицилиденовых фрагментов аллильные группы и с хлор противоионом. Энантиоселективность реакции в этом случае составила 32%. Следует отметить, что эта реакция в отсутствие катализатора не идет.

С целью нахождения оптимальных условий реакции присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду исследовалась зависимость стереодифференцирующей способности катализатора $[\Lambda\text{-3}]\text{Cl}^-$ от разных концентраций. Было определено, что оптимальным количеством является 2 моль%, уменьшение, а также увеличение концентрации приводит к снижению энантиомерного выхода (рис. 2).

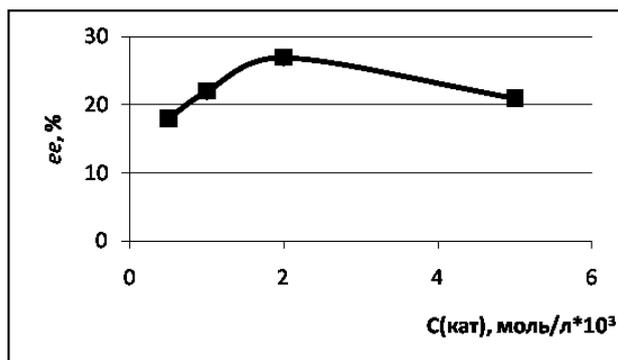


Рис. 2. Зависимость энантиомерного избытка триметилсилил-манделонитрила от концентрации катализатора $[\Lambda\text{-}3]\text{Cl}$.

Таким образом, синтезированные нами катионные комплексы Co^{III} , ранее не описанные в литературе, являющиеся новыми каталитическими системами (хиральный металлокомплексный катион – ахиральное основание Бренстеда), работают и в случае дальнейших структурных модификаций комплексов, а также оптимизации структурных параметров и варьирования концентрационными зависимостями, что в будущем позволит использовать катализаторы с низкой концентрацией и обеспечивать высокие значения энантиоселективности для широкого набора реакций.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометрах «Bruker Avance-300» и «Bruker Avance-600», химические сдвиги (δ , м.д.) измеряли относительно остаточного сигнала недепротонированного растворителя. В качестве растворителей использовали CDCl_3 , CD_3OD , D_2O , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341» в термостатируемой кювете $l = 5$ см при 25°C .

В работе использовались сорбенты: силикагель 60 (Merck) и сефадекс LH-20 (Supelco).

Элементный анализ для всех полученных соединений был выполнен в лаборатории элементного анализа ИНЭОС РАН. Все используемые растворители очищали по стандартной методике [4].

Синтез трикарбонато-кобальтата (III) натрия ($\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3]$) был осуществлен согласно ранее описанной методике [5].

Получение монооснования Шиффа циклогександиамина с салициловым, 3-метоксисалициловым и 3-аллилсалициловым альдегидами [6]. К 0.5 г (4.46 ммоль) циклогександиамина, растворенного в 96 мл CHCl_3 , медленно при охлаждении добавляли 3.35 ммоль (0.354 мл) салицилового, 3.35 ммоль (0.5 г) 3-метоксисалицилового, 3.35 ммоль (0.54 г) 3-аллилсалицилового альдегида, растворенного в 50 мл CHCl_3 . Реакционную смесь перемешивали 4-5 ч, затем упаривали досуха под вакуумом. Об-

разуется желтое маслообразное вещество. Выход 80% (получается смесь моно- и бис-основания Шиффа в соотношении 3/1).

Общая методика синтезов катионных комплексов иона Co^{III} . Хиральный комплекс был получен по модифицированной для получения анионных комплексов методике [2]. К 1.9 ммоль основания Шиффа, растворенного в 12 мл этилового спирта, до-бавляли 0.3 г (0.995 ммоль) $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, затем отфильтровывали. Фильтрат упари-вали досуха под вакуумом. Λ - и Δ -изомеры комплексов разделяли методом колоноч-ной хроматографии (SiO_2 , 2×10 см; $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 5/1).

Процедура обмена противоионов в комплексах. Для обмена противоионов об-разец полученного комплекса (0.16 ммоль) растворяли в 10 мл 50% водного EtOH и пропускали через колонку (25x100 мм) с ионообменной смолой АСД 4-2 П, содержа-щей в качестве противоионов хлорид, фторид, тетрабор фторид-анионы. Получен-ный элюент удаляли под вакуумом, остаток дополнительно очищали методом гель-хроматографии на «Sephadex LH-20», используя систему EtOH/бензол (1/1) в качестве элюента, за исключением комплекса, содержащего фтор-анион, т. к. в этом случае комплекс не удается выделить.

Триметилсилилцианирование бензальдегида в атмосфере аргона. Колбу Шленка вакуумировали и заполняли аргоном, прогревая пламенем горелки. Колбу остужали в токе аргона и вносили в нее 0.00615 ммоль катализатора, 1 мл CH_2Cl_2 , 0.025 мл (0.246 ммоль) бензальдегида и 0.05 мл (0.373 ммоль) триметилсилилцианида. Реак-ционную смесь перемешивали 1 ч в атмосфере аргона при 25°C, затем пропускали ее через небольшой слой Al_2O_3 для избавления от катализатора. Элюент анализировали. Энантиомерный состав определяли с помощью газовой хроматографии на хиральной колонке.

Комплекс Δ -бис-(1R,2R)(2-аминосалицилиденаминоциклогексан кобальта) карбонат ($[\Delta-1]^+ \cdot 2\text{CO}_3^{2-}$). Выход 60%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -1155.0° (с 0.04; MeOH). ЯМР ^1H (600 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д., Гц): 1.284-1.307 (м, 2H, CH_2 -); 1.446-1.468 (м, 2H, $-\text{CH}_2$ -); 1.713-1.732 (м, 2H, CH_2 -); 1.778 (д., 2H, CH_2 -, $J=13.2$); 1.906 (д, 2H, CH_2 -, $J=12.6$); 2.265-2.333 (м, 2H, 2H, CH_2 -); 2.621 (м, 2H, NH_2 -); 2.908 (д, 2H, $J=12$); 3.323(м, 2H); 3.880-3.915 (м, 2H, CH_2 -), 6.382-6.408 (т, 2H, $J=7.2$ Гц, CH_{Ar}); 6.95 (д, 2H, $J=8.4$ CH_{Ar}); 6.626 (м, 2H, NH_2 -); 6.943-6.966 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.372 (д, 2H, $J=7.8$ CH_{Ar}); 8.213 (с, 2H, $-\text{CH}=\text{N}$).

Комплекс Δ -бис-(1R,2R)(2-аминосалицилиденаминоциклогексан кобальта) хлорид ($[\Delta-1]^+ \cdot \text{Cl}^-$). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -1144.0° (с 0.072; MeOH). ЯМР ^1H (600 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д., Гц): 1.284-1.307 (м, 2H, CH_2 -); 1.446-1.468 (м, 2H, $-\text{CH}_2$); 1.713-1.732 (м, 2H, CH_2 -), 1.778 (д, 2H, CH_2 -, $J=13.2$), 1.906 (д, 2H, CH_2 -, $J=12.6$); 2.265-2.333 (м, 2H, CH_2 -); 2.621 (м, 2H, NH_2 -); 2.908 (д, 2H, $J=12$); 3.323(м, 2H); 3.880-3.915 (м, 2H, CH_2 -); 6.382-6.408 (т, 2H, $J=7.2$ Гц, CH_{Ar}); 6,95 (д, 2H, $J=8.4$ CH_{Ar}); 6.626 (м, 2H, NH_2 -); 6.943-6.966 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.372 (д, 2H, $J=7.8$ CH_{Ar}); 8.213 (с, 2H, $-\text{CH}=\text{N}$).

Комплекс хлорид Δ-бис-(1R,2R)(2-амино-3-метоксисалицилиденаминоциклогексан кобальта) ([Δ-2]⁺ Cl⁻). Выход 60%. $[\alpha]^{25}_D -1839.0^\circ$ (с 0.082; MeOH). ЯМР ¹H (300 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д., Гц): 1.276-1.284 (м, 2H, CH₂); 1.439-1.448 (м, 2H, -CH₂-); 1.778 (м, 4H, CH₂-); 1.927 (д, 2H, CH₂-); 2.285 (м, 2H, CH₂-); 2.713 (м, 2H, NH₂-); 3.281 (с, 6H, OCH₃); 3.4 (м, 2H); 3.901-3.936 (м, 2H, NH₂-); 6.303 (т, 2H, CH_{Ar}); 6.618 (д, 2H, J=8,4 CH_{Ar}); 6.756 (м, 2H, NH₂-); 7.047 (д, 2H, CH_{Ar}); 8.229 (с, 2H, -CH=N).

Комплекс хлорид Λ-бис-(1R,2R)(2-амино-3-аллилсалицилиденаминоциклогексан кобальта) ([Λ-3]⁺ Cl⁻). Выход 60%. $[\alpha]^{25}_D -2062.0^\circ$ (с 0.032; MeOH). ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д., Гц): 1.230 (м, 2H, CH₂-); 1.534 (м, 2H, -CH₂-); 1.703 (м, 2H, CH₂); 1.838 (д, 4H, CH₂); 1.915 (д, 2H, J=13.8, CH₂); 2.012 (д, 2H, J=13.8, CH₂); 2.339 (м, 2H, CH₂); 2.596 (м, 2H, CH₂); 2.782(д, 2H, J=7.6, CH₂); 2.794 (д, 2H, J=7.8 =CH₂-Allyl), 2.833-2.872 (кв.д, 2H, CH); 3.910 (м, 2H, NH₂-); 4.650 (д, 2H, J=10.3, CH₂-Allyl); 4.704 (д, 2H, J=16, =CH₂-Allyl); 5.321 (м, 2H, =CH-Allyl); 6.455 (т, 2H, CH_{Ar}); 6.855(т, 2H, NH₂), 6.909 (д, 2H, J=6.8, CH_{Ar}); 7.100 (д, 2H, J=7.5, CH_{Ar}); 7.260 (с, 2H, -CH=N).

Комплекс Δ-бис-(1R,2R)(2амино3-аллилсалицилиденаминоциклогексан кобальта)хлорид ([Δ-3]⁺ Cl⁻). Выход 60%. $[\alpha]^{25}_D -240.^\circ$ (с °, ° 4; MeOH). ЯМР ¹H (6° ° МГц, CDCl₃, δ, м.д., Гц): 1.040-1.100 (м, 2H, CH₂-); 1.300-1.367 (м, 2H, -CH₂-); 1.439-1.489 (м, 2H, CH₂-); 1.506-1.555 (м, 2H, NH₂-); 1.707 (д, 2H, J=13.2, CH₂-); 1.792-1.799 (м, 2H, CH₂-); 1.950 (д, 2H, J=13.2, CH₂-); 2.144 (уш, 4H, CH₂-); 2.373 (д, 2H, J=8.2, CH₂-); 2.816 (д, 2H, J=8.4, CH₂); 3.133 (д, 2H, J=5.6, =CH₂-Allyl); 3.142 (кв.д, 2H, J=5.03, -CH₂-Allyl); 3.160 (м, 2H, CH-NH₂-); 3.440 (кв.д, 2H, J=6.8, -CH₂-Allyl); 3.785 (м, 2H, -CH-); 4.850 (д, 2H, J=16, =CH₂-Allyl); 4.984 (д, 2H, J=11.2, NH₂); 5.916 (м, 2H, =CH-Allyl); 6.592 (т, 2H, CH_{Ar}); 7.084 (д, 2H, J=6.8, CH_{Ar}); 7.183 (д, 2H, J=6.1, CH_{Ar}); 7.981 (с, 2H, -CH=N).

Исследования, описанные в публикации, были осуществлены при поддержке гранта ECSP-10-02_JRASP Национального фонда науки и ведущих технологий, Фонда гражданских исследований и разработок, Национальной академии наук РА.

ԿՕՄՆՈՐ ՕՎՏԱԷՂԻԿ ԿԱՏԻՈՆԱՅԻՆ ԿՈՄԼԵՔՍԵՐՆ ՈՐՊԵՍ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ԿԱՏԱԼԻԶԱՏՈՐՆԵՐ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ C-C ԿԱՊԻ ԱՌԱՋԱՅՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅՈՒՄ

Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՁՅԱՆ

Օպտիկապես ակտիվ ցիկլոհեքսանի հիման վրա սինթեզվել են մի շարք կատիոնային Co^{III}-կոմպլեքսներ, որոնք նախկինում նկարագրված չեն եղել գրականության մեջ: Ստացված կատիոնային կոմպլեքսները հանդիսանում են նոր կատալիտիկ համակարգեր՝ քիրալային մետաղակոմպլեքսային կատիոն և աքիրալ Բրենստեդի հիմք: Ստացված կոմպլեքսները որպես քիրալային կատալիզատորներ ուսումնասիրվել են ասիմետրիկ C-C կապի առաջացման ռեակցիայում՝ տրիմեթիլսիլիլցիանիդի միացումը բենզալդեհիդին: Հետազոտությունները ցույց են

տվել, որ ստացված Co^{III} կատիոնային քիրալային կոմպլեքսներն օժտված են ստերեոսեռոհիֆերենցող հատկությամբ (*ee* 32%) և ապահովում են բարձր քիմիական ելք (60-100%):

THE NEW OCTAHEDRAL CATIONIC Co^{III} -COMPLEXES AS CHIRAL CATALYSIS IN ASYMMETRIC C-C BOND GENERATION REACTION

A. F. MKRTCHYAN

Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA

14, Gyurjan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (37410) 654183 E-mail: anna_mkrтч@mail.ru

The octahedral cationic complexes Co^{III} were synthesized on the basis of optically active cyclohexanediamine. These synthesized compounds like ion pairs composed of chiral cation and achiral anion. The chiral cation appearing as a metal complex ensures stereodifferentiation of the system and anion activates reagents appearing as Brønsted base. These new catalytic systems were tested as chiral catalysts in the asymmetric addition reaction of trimethylsilylcyanide to aldehyde. The researches have shown that the cationic chiral Co^{III} -complexes provide high chemical yield (60-100%) and have stereodifferentiation property (*ee* 32%).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Малеев В.И., Скрупская Т.В., Савельева Т.Ф., Мкртчян А.Ф., Сагиян А.С. // Изв. Акад. наук, 2010, т. 3, с. 586.
- [2] Сагиян А.С., Мкртчян А.Ф., Скрупская Т.В., Малеев В.И. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 460.
- [3] North M. // Tetrahedron: Asymmetry, 2003, v. 14, p. 147.
- [4] Гордон А., Форд Р. // Спутник химика, М. Мир, 1976.
- [5] Ellis J.E., Winzenburg P.T., Warnock, G.F. // J. Organomet. Chem., 1990, v. 383, p. 521.
- [6] Eiichi Nakamura, Go Sakata, Katsumi Kubota // Tetrahedron Letters, 1998, v. 39, p. 2157.