

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИЭТИЛМАЛОНАТА К НИТРОСТИРОЛУ¹

А.Н. Резников, Е.В. Головин, Ю.Н. Климочкин

Самарский государственный технический университет
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244

В работе предлагается новый подход к созданию технологии энантиоселективного присоединения диэтилмалоната к нитростиролу – ключевой стадии производства ряда полупродуктов тонкого органического синтеза. Показано, что процесс может быть осуществлен при катализе комплексами переходных металлов с транс-(1S,2S)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамином с высоким энантиомерным избытком продукта присоединения.

Ключевые слова: нитростирол, диэтилмалонат, энантиоселективное присоединение, комплексы переходных металлов.

Введение

Разработка новых, современных технологий тонкого органического синтеза на основе продуктов глубокой переработки нефти является одним из возможных направлений рационального использования нефтехимического сырья. В последние годы широкое развитие получили методы энантиоселективного создания новых С-С связей как перспективный путь к созданию конечных продуктов тонкого органического синтеза и их синтетических предшественников.

С этой точки зрения перспективным представляется использование нитростирола – продукта конденсации бензальдегида и нитрометана – в качестве сырья для синтеза хиральных нитроэфиров, промежуточных продуктов в производстве ряда фармацевтических препаратов. Одним из основных путей синтеза данных соединений является энантиоселективное присоединение малонатов к нитростиролу.

Исследования, проводимые в последнее время различными научными группами, привели к быстрому развитию каталитических энантиоселективных методов присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам. Наибольшее распространение получило использование органокатализа в этих реакциях [1-5]. Однако сложная структура органокатализаторов и связанная с этим их синтетическая малодоступность наряду с высокими концентрациями (5-20 мольн. %) являются серьезным ограничением к практической реализации подобных процессов, например, в производстве фармацевтических препаратов. Преимуществом использования энантиоселективного металлокомплексного катализа в технологии тонкого органического синтеза является достижение высоких выходов и энантиомерного избытка целевых продуктов при низких концентрациях катализатора, что позволяет достичь значительно-

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы», государственный контракт от 18 февраля 2011 г. № 16.512.11.2011, и с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

*Александр Николаевич Резников – к.х.н., доцент.
Евгений Валерьевич Головин – ассистент.
Юрий Николаевич Климочкин – д.х.н., профессор.*

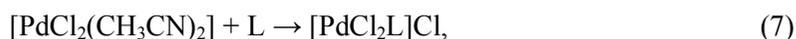
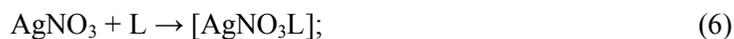
го снижения себестоимости продукции за счет отказа от стехиометрических количеств дорогостоящих хиральных реагентов и отсутствия стадии разделения рацемических смесей. В то же время данные об использовании хиральных металлокомплексных катализаторов в реакциях присоединения по Михаэлю к настоящему времени весьма ограничены.

Имеются сообщения об использовании комплексов палладия [6], скандия [7], меди [8], никеля [9], магния [10], иридия [11] в катализе присоединения по Михаэлю. В большинстве публикаций в качестве акцепторов Михаэля выступают еноны, производные ненасыщенных карбоновых кислот и др. соединения. В работе [12] сообщается об успешном использовании комплекса Ni(II) с *транс*-(1*R*,2*R*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамином в качестве катализатора присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам. Предполагаемый механизм включает образование комплекса ацетилацетонатного типа в качестве ключевого интермедиата каталитического цикла с последующей нуклеофильной атакой координированного 1,3-дикарбонильного соединения по кратной связи нитроалкена. Авторами рассмотрено влияние природы 1,3-дикарбонильного соединения и непредельного субстрата на скорость и энантиоселективность реакции. Однако круг рассмотренных в работе [12] катализаторов ограничен комплексами Ni(II), отсутствуют сведения о влиянии природы металла на каталитические свойства металлокомплексов. Центральная роль переходного металла в каталитической активации 1,3-дикарбонильного соединения определяет интерес к исследованию его влияния на каталитические свойства в реакции нитростирола с диэтилмалонатом. Основным требованием, определяющим возможность технологической реализации процесса, является получение промышленного полупродукта (*R*)-диэтил(2-нитро-1-фенилэтил)малоната с энантиомерным избытком не менее 80% в условиях проведения процесса, удовлетворяющих экономическим требованиям.

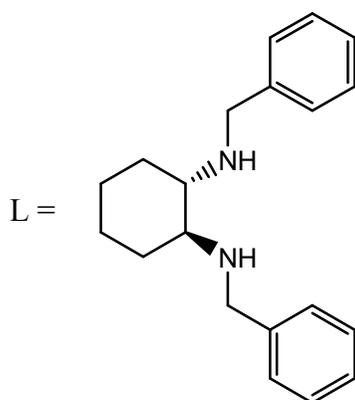
Синтез металлокомплексных катализаторов

Поскольку в качестве ключевой стадии в катализе реакции нитроалкенов с 1,3-дикарбонильными соединениями предполагается образование комплексов ацетилацетонатного типа [12], выбор металлов-комплексобразователей был обусловлен тем, что для них известны устойчивые ацетилацетонатные комплексы. При этом, так как нельзя исключить влияния ацидолигандов, были синтезированы комплексы с различными ацидолигандами (Cl, Br, NO₃).

В рамках решения данной задачи нами синтезированы комплексы Co(II), Cu(I), Cu(II), Cr(III), Pd(II) и Ag(I) с *транс*-(1*S*,2*S*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамином L в соответствии со следующими схемами:



где



Строение и состав полученных координационных соединений были подтверждены данными элементного анализа, ИК- и УФ-спектроскопии. В табл. 1 приведены препаративные выходы, данные элементного анализа и спектральные характеристики полученных соединений.

Таблица 1

Выход и спектральные характеристики металлокомплексных катализаторов

№ соединения	Структура	Выход, %	Данные элементного анализа	ИК, см ⁻¹	УФ, λ _{max} , нм (ε)
	L	–	Найдено, %: С 81.51, Н 8.92, N 9.57 Вычислено, %: С 81.59, Н 8.90, N 9.51	3273, 3026, 2942, 2853, 1600, 1495, 1452, 1080, 1057, 974, 893, 733, 696	292, 240
1	[CoCl ₂ L ₂]	86.0	Найдено, %: С 66.80, Н 7.23, N 7.73 Вычислено, %: С 66.85, Н 7.29, N 7.80	2994; 2858; 1490; 1452; 1109; 700; 588	342 (1300), 240 (9580)
2	[CoBr ₂ L ₂]	90.0	Найдено, %: С 59.42, Н 6.42, N 6.87 Вычислено, %: С 59.49, Н 6.49, N 6.94	2994; 2858; 1490; 1452; 1109; 750; 700; 588. 2994; 2858; 1490; 1452; 1109; 750; 700; 588	342 (1300), 240 (9580)
3	[CrL ₃]Cl ₃	12.7	Найдено, %: С 69.13, Н 7.51, N 8.00 Вычислено, %: С 69.18, Н 7.55, N 8.07	3326, 2935, 2860, 1497, 1452, 1078, 1049, 1030, 989, 935, 877, 746, 700.	330 (1052), 242 (5890)
4	[CuBrL]	28.8	Найдено, %: С 65.71, Н 7.43, N 7.42 Вычислено, %: С 65.80, Н 7.54, N 7.49	3143, 3110, 2934, 2858, 1497, 1452, 1078, 1047, 1032, 986, 932, 876, 752, 734, 700	290 (4170)
5	[CuBr ₂ L]	67.0	Найдено, %: С 59.41, Н 6.76, N 6.73 Вычислено, %: С 59.45, Н 6.81, N 6.76	3140, 3100, 2933, 2854, 1492, 1452, 1078, 1047, 1031, 987, 932, 876, 752, 734, 700	304 (4023), 238 (3065)
6	[AgNO ₃ L]	64.3	Найдено, %: С 58.50, Н 6.31, N 10.21	3298, 3236, 2926, 2852, 1493, 1452, 1383, 1115, 1028,	344 (675), 236

№ соединения	Структура	Выход, %	Данные элементного анализа	ИК, см ⁻¹	УФ, λ _{max} , нм (ε)
			Вычислено, %: С 58.54, Н 6.39, N 10.24	737, 698	(3525)
7	[PdCl ₂ L]	92.0	Найдено, %: С 62.67, Н 6.81, N 7.26 Вычислено, %: С 62.70, Н 6.84, N 7.31	3456, 3060, 2939, 2860, 1456, 1128, 1081, 1057, 987, 939, 754, 737, 702	444 (80), 298 (3685)

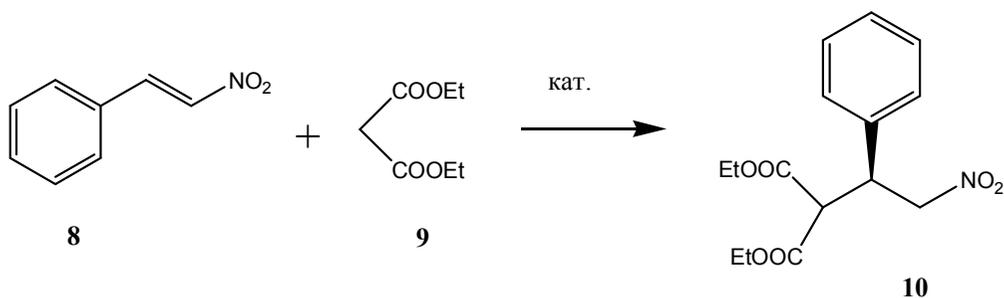
В ИК-спектрах полученных соединений, снятых на инфракрасном Фурье-спектрофотометре Shimadzu FTIR-8400S в диапазоне 400-4000 см⁻¹, наблюдаются полосы поглощения, соответствующие диаминоному лиганду. Для ряда координационных соединений наблюдается некоторое смещение полос поглощения валентных колебаний связей N-H, связанное с координацией атомов азота транс-(1*S*, 2*S*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамина.

В УФ-спектрах комплексов присутствуют полосы поглощения, соответствующие π → π* переходу ароматической системы лиганда (максимум полос поглощения в области 236-242 нм, для некоординированного лиганда λ_{max} 292, 240 нм).

Комплексы Fe(II) и Mn(II) вследствие их неустойчивости были получены *in situ* из пентагидрата сульфата железа (II) и тетрагидрата хлорида марганца (II) в растворе метанола.

Присоединение диэтилмалоната к нитростиролу, катализируемое комплексами переходных металлов

Присоединение диэтилмалоната 9 к нитростиролу 8 в присутствии синтезированных комплексов переходных металлов осуществлялось в растворе толуола.



Конверсия по нитростиролу определялась методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Finnigan Trace DSQ с использованием колонки DB-5MS 30 м × 0.32 мм, толщина фазы 0.25 мкм, скорость газа-носителя 1.5 мл/мин, температурная программа 80 °С 1 мин, подъем до 340 °С со скоростью 20 °С/мин, температура инжектора 250 °С.

Энантиомерный избыток (*R*)-изомера 10 определялся методом ВЭЖХ с использованием колонки с неподвижной хиральной фазой Chiralpak AD-3 250×4.6 мм, расход мобильной фазы 1.0 мл/мин с использованием элюента гексан-изопропанол. Порядок выхода соответствующих энантиомеров определялся исходя из литературных данных [12].

Результаты проведенных исследований приведены в табл. 2.

Присоединение диэтилмалоната к нитростиролу в условиях металлокомплексного катализа

Катализатор	Температура, °С	Время реакции, ч	Конверсия по нитростиролу, %	Энантиомерный избыток (R)-10, %
[CoCl ₂ L ₂]	25	41	91	86.2
[CoBr ₂ L ₂]	25	41	90	86.7
[CrL ₃]Cl ₃	75	16	8.9	2.1
[CuBrL]	75	16	28.7	0
[CuBr ₂ L]	50	21	16.8	39.8
[CuBr ₂ L]	75	16	16.8	33.9
[AgNO ₃ L]	50	16	37.9	0
[PdCl ₂ L]	50	16	1.4	–
MnCl ₂ + 3L (<i>in situ</i>)	25	16	100	66.0
FeSO ₄ · 5H ₂ O + 3L (<i>in situ</i>)	25	168	73.7	2.7

Как видно из приведенных данных, наибольшую каталитическую активность в реакции диэтилмалоната с нитростиролом проявил комплекс Mn(II), полученный *in situ*, в то время как катализ комплексами Co(II) характеризуется большей энантиоселективностью при меньшей скорости реакции в аналогичных условиях. Комплексы Cu(I) и Cu(II) и Ag(I) в условиях эксперимента проявили каталитическую активность лишь при температурах выше 50 °С. При этом энантиомерный избыток (R)-изомера для комплексов Cu(II) не превышал 39.8%, а применение комплексов Cu(I), Ag(I) и Fe(II) не приводило к асимметрической индукции в реакции диэтилмалоната с нитростиролом. В присутствии комплекса Pd(II) наблюдалось образование лишь следовых количеств продукта присоединения.

Таким образом, с точки зрения реализации технологического процесса энантиоселективного присоединения диэтилмалоната к нитростиролу наиболее перспективным является использование комплексов Co(II) с *транс*-(1*S*,2*S*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамином, сочетающих высокую энантиоселективность и каталитическую активность. Преимуществом предлагаемого подхода к реализации энантиоселективного процесса синтеза нитроэфира является использование дешевого металлокомплексного катализатора, полученного из промышленно доступных реагентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Thirumalaikumar M.* Enantioselective Michael addition reactions // *Org. Prep. & Proced. Int.* – 2011. – Vol. 43. – № 1. – P. 67-129.
2. *Gröger H.* Catalytic enantioselective Strecker reactions and analogous synthesis // *Chem. Rev.* – 2003. – Vol. 103. – № 8. – P. 2795-2827.
3. A highly enantioselective organocatalyst for the Michael addition of cyclic ketones to nitroolefins / M.-K. Zhu, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong // *Tetrahedron: Asym.* – 2006. – Vol. 17. – № 4. – P. 491-493.
4. *Pellisier H.* Asymmetric organocatalysis // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63. – № 38. – P. 9267-9331.
5. Chiral 2-aminobenzimidazoles as recoverable organocatalysts / D. Almasi, D.A. Alonso, E. Gomez-Bengoa, C. Najera // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. – № 16. – P. 6163-6168.
6. *Hamashima Y., Hotta D., Sodeoka M.* Direct Generation of Nucleophilic Chiral Palladium Enolate from 1,3-Dicarbonyl Compounds: Catalytic Enantioselective Michael Reaction with Enones // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – № 38. – P. 11240-11241.

7. *Kitajima H., Ito K., Katsuki T.* A new methodology for the stereoselective synthesis of 4-substituted butenolides: Asymmetric Michael addition reaction of 2-(trimethylsilyloxy)furan to oxazolidinone enoates // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53. – № 50. – P. 17015-17028.
8. *Desimoni G., Quadrelli P., Righetti P.P.* Copper(II) in organic synthesis. VIII enantioselective Michael reactions with chiral copper(II) complexes as catalysts // *Tetrahedron*. – 1990. – Vol. 46. – № 8. – P. 2927-2934.
9. *Kanemasa S., Oderaotoshi Y., Wada E.* Asymmetric Conjugate Addition of Thiols to a 3-(2-Alkenoyl)-2-oxazolidinone Catalyzed by the DBFOX/Ph Aqua Complex of Nickel(II) Perchlorate // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 121. – № 37. – P. 8675-8676.
10. Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes / J. Ji, D.M. Barnes, J. Zhang *et al* // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 121. – № 43. – P. 10215-10216.
11. Tandem Nazarov Cyclization-Michael Addition Sequence Catalyzed by an Ir(III) Complex / M. Janka, W. He, I.E. Haedicke // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – № 16. – P. 5312-5313.
12. *Evans D.A., Mito S., Seidel D.* Scope and mechanism of enantioselective Michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes catalyzed by nickel(II)-diamine complexes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129. – № 37. – P. 11583-11592.

Статья поступила в редакцию 3 июня 2011 г.

TECHNOLOGY DEVELOPMENT OF ENANTIOSELECTIVE ADDITION OF DIETHYL MALONATE TO NITROSTYRENE

A.N. Reznikov, E.V. Golovin, Yu.N. Klimochkin

Samara State Technical University
244, Molodogvardeyskaya st., Samara, 443100

The new approach to the technology of enantioselective addition of diethyl malonate to nitrostyrene as key stage of obtaining of some fine organic synthesis intermediates is offered. It is shown that process can be carried out at a transition metal catalysis with high enantiomere excess of addition product.

Keywords: *nitrostyrene, diethyl malonate, enantioselective addition, transition metal complexes.*

Alexander N. Reznikov – Candidate of Chemical Sciences, Associate professor.

Evgeniy V. Golovin – Assistant.

Yuriy .N. Klimochkin – Doctor of Chemical Sciences, Professor.