

ՀՀ ԳԱԱ «ՀԱՅԿԵՆՍԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ» ԳԱԿ ՊՈԱԿ

Մկրտչյան Աննա Ֆելիքսի

Co^{III} իոնի լիցքավորված քիրալային օկտաէդրիկ կոմպլեքսներն որպես նոր տեսակի կենսամիմետիկ կատալիզատորներ, կարևոր ֆարմակոֆոր միացությունների ասիմետրիկ սինթեզի համար

Գ.00.14 – «Կենսատեխնոլոգիա» և
Բ.00.10 – «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտություններով
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

Երևան – 2012

НПЦ «АРМБИОТЕХНОЛОГИЯ» НАН РА ГНКО

Мкртчян Анна Феликсовна

Хиральные октаэдрические заряженные комплексы иона Co^{III} как новый тип биомиметических катализаторов для асимметрического синтеза важных фармакофорных соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальностям

03.00.14 – «Биотехнология» и
02.00.10 – «Биоорганическая химия»

Ереван – 2012

Ատենախոսության թեման հաստատվել է «Կենսատեխնոլոգիայի ԳՀԻ» ՓԲԸ (ներկայումս ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա») ԳԱԿ և ԵՊՀ քիմիայի ֆակուլտետի գիտական խորհուրդներում:

Գիտական ղեկավարներ՝ ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, պրոֆեսոր Ա. Ս. Մաղյան
p. q. n. v. h. h. Մալեև
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ p. q. n. s. u. Չոբանյան
p. q. p. u. u. Դադայան
Առաջատար կազմակերպություն՝ Մ.Վ. Լոմոնոսովի անվան
Մոսկվայի պետական համալսարան

Պաշտպանությունը կայանալու է 2012 թ. հուլիսի 20-ին, ժամը 16⁰⁰ին ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ում գործող ԲՈՀ-ի Կենսատեխնոլոգիայի 018 մասնագիտական խորհրդի նիստում:

Հասցե՝ 0056, ՀՀ, ք. Երևան, Գյուրջյան փողոց, 14, հեռ/ֆաքս (374 10) 65 41 83:

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի գրադարանում:

Մեղմագիրն առաքված է 2012 թ. հունիսի 20-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար, կ.գ.բ.՝ Գ.Ե. Ավետիսովա

Тема диссертации утверждена на заседаниях ученых советов ЗАО «НИИ Биотехнологии» (ныне НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА) и химического факультета ЕГУ.

Научные руководители: академик НАН РА, профессор А.С. Сагян
д. х. н. В. И. Малеев

Официальные оппоненты: д. х. н. Ж. А. Чобанян
к. х. н. С. А. Дадаян

Ведущая организация: Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова

Защита диссертации состоится «20» июля 2012 г. в 16⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК-а 018 Биотехнологии при НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

Адрес: 0056, РА, г. Ереван, ул. Гюрджяна, 14, тел/факс (374 10) 65 41 83.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

Автореферат разослан «20» июня 2012 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.б.н. Г.Е. Аветисова

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Одной из важнейших задач современной биотехнологии и биоорганической химии является получение хиральных энантиомерно обогащенных биоактивных соединений с заданной абсолютной конфигурацией атомов углеродного скелета. По мере развития экспериментальной и клинической фармакологии, накоплены многочисленные данные о различной роли (*S*)- и (*R*)-энантиомеров, широко используемых в практике хиральных лекарств. Как правило, фармакологическая активность таких препаратов в основном связана с действием одного из энантиомеров. В терапевтической практике известны многочисленные примеры использования рацемических препаратов, приводящих к трагическим последствиям.

В настоящее время в фарминдустрии отмечается явная тенденция к развитию хиральных лекарственных средств и за последние 6 лет наблюдалось увеличение применения энантиомерно чистых лекарств примерно на 20%. Хиральные лекарства составляют 1/3 всех известных лекарственных препаратов, а ежегодный мировой объем их продаж превышает 100 млрд долларов США.

Все вышеуказанное подтверждает актуальность поиска новых методов синтеза оптически чистых биологически активных соединений, в ряду которых основное место занимает асимметрический синтез. Одной из нерешенных задач на сегодня является осуществление асимметрического синтеза из прохирального предшественника точно так же, как это делают ферменты на биологическом уровне. Следовательно, получение новых эффективных биомиметических катализаторов и осуществление асимметрического синтеза хиральных фармакофорных соединений является актуальной и современной задачей.

Цель и задачи исследования. Целью данной работы являлась разработка концептуально новых хиральных биомиметических катализаторов, представляющих собой ионные пары хирального металлокомплекса и неорганического аниона или катиона и их тестирование в разных модельных реакциях асимметрического образования связи C-C.

Для достижения цели в рамках диссертационной работы предусматривалось осуществление следующих научных исследований:

- синтезировать новые модифицированные *bis*-салицилиденные октаэдрические анионные комплексы иона Co^{III} с содержанием в качестве лиганда оснований Шиффа разных белковых и небелковых аминокислот (AllylGly, AllylAla, *iso*-Val, Imidazol-1-yl-Ala) и производных салицилового альдегида (3-OMeSal, 3-allylSal, 5-PhSal), а в качестве противоиона - ахиральных катионов (Na^+ , Li^+ , Mg^{2+});
- синтезировать новые модифицированные *bis*-салицилиденные октаэдрические катионные комплексы иона Co^{III} с содержанием в качестве лиганда оснований Шиффа хирального циклогександиамина и производных салицилового альдегида (3-OMeSal, 3-allylSal), а в качестве противоиона - ахиральных анионов (Cl^- , HCO_3^- , F^- , BF_4^-);
- исследовать синтезированные металлокомплексы анионной и катионной природы в качестве хиральных биомиметических катализаторов в реакциях генерирования связи C-C, в частности, в реакциях

триметилсилилцианирование альдегидов, Дарзана, Мукаймы и присоединения по Михаэлю.

Научная новизна и практическая ценность работы.

В рамках диссертационной работы впервые разработаны биомиметические металлокомплексные катализаторы нового типа, сочетающие в себе возможности двухцентровых катализаторов: получены системы, содержащие функциональные группы в хиральном металлокомплексном анионе или катионе, на внешней сфере которого располагается катион металла или анион, выполняющий роль кислоты или основания Льюиса. Полученные хиральные катализаторы были исследованы в модельных асимметрических реакциях образования связи С-С и разработаны методы каталитического асимметрического синтеза потенциально активных фармакофорных хиральных соединений (α -цианоспиртов, β -цианоспиртов, β -аминоспиртов, α -аминокислот).

Полученные биомиметические катализаторы нового типа и разработанные методы асимметрического катализа после дальнейших модификаций могут найти практическое применение в препаративном производстве β -аминоспиртов, α -аминокислот и других биологически активных соединений. Причем, в ряде случаев разработанные реакции могут стать ключевыми в технологии производства некоторых лекарственных субстанций.

Основные положения, выносимые на защиту

- *Синтез ранее неописанных в литературе биомиметических катализаторов нового типа - октаэдрических заряженных кобальтовых комплексов катионной и анионной природы.*
- *Разработка модельных реакций асимметрического образования связи С-С для синтеза потенциально биологически активных энантиомерно обогащенных хиральных соединений.*

Связь работы с научными программами. Работа проводилась в лабораториях асимметрического катализа ИНЭОС РАН (Москва) и асимметрического синтеза НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 11-03-90902), в рамках гранта NFSAT (ECSP-10-02_GRSP) и бюджетном финансировании РА.

Личный вклад автора. Собственный вклад включает экспериментальную реализацию сформулированных задач, поиск и анализ научной литературы по теме, обобщение результатов исследований, оформление научных статей и диссертационной работы. Постановка основных задач и разработка методологии, а также результаты исследований, представленные в главах 3 и 4 обсуждались, и обрабатывались под руководством научных руководителей академика НАН РА, Сагияна А. С. и д.х.н. Малеева В. И., а также профессора Белокопя Ю. Н.

Апробация работы. Отдельные результаты работы были представлены на заседании ученого совета НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА; на международном семинаре в рамках проекта МНТЦ #А-1677 «Синтез и скрининг новых гетероциклически замещенных оптически активных небелковых аминокислот», с 21 по 24 июля 2010 г. (Агверан), а также на Армяно-российском семинаре НАН РА, Ереван, 17 октября 2011г. «Небелковые аминокислоты, аспекты применения, пути получения».

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 3 статьях и в 1 тезисе, опубликованных в ведущих российских и отечественных научных изданиях.

Место выполнения работы. Работа проводилась в лабораториях асимметрического катализа ИНЭОС РАН (Москва) и асимметрического синтеза НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав (литературный обзор, постановка задачи, обсуждение результатов и экспериментальная часть), выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 131 странице, содержит 46 схем, 38 рисунков, 15 таблиц. Библиография содержит 138 литературных ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Литературный обзор, состоящий из 3 частей, посвящен основным достижениям в области асимметрического металлокомплексного катализа реакций образования связей С-С, включая биомиметический подход этой реакции. В частности, в первых двух частях описывается асимметрический металлокомплексный синтез и перечислены основные классы хиральных катализаторов катионной и анионной природы, применяемые в асимметрическом катализе за последние 10-15 лет. Последняя часть посвящена биомиметическому подходу создания комплексов Co^{III} и Co^{II} в качестве хиральных катализаторов для асимметрических реакций синтеза энантиомерно обогащенных соединений.

ГЛАВА 2. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Основным предметом исследования является синтез биомиметических хиральных октаэдрических заряженных кобальтовых комплекс-катализаторов катионной и анионной природы, а также их тестирование на модельных асимметрических реакциях образования связи С-С. Основой для создания таких систем стали основные принципы действия пиридоксальфосфат зависимых ферментов. Полученные октаэдрические комплексы иона Co^{III} с содержанием взаимно перпендикулярно расположенных оснований Шиффа салицилового (или замещенного салицилового) альдегида с белковой и небелковой аминокислотой (в случае анионных комплексов) и циклогександиамином (в случае катионных комплексов) являются кислотой Льюиса или Бренстеда и могут катализировать асимметрические реакции образования связи С-С.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Анионные кобальтовые биомиметические комплекс-катализаторы

3.1.1. Синтез и установление абсолютной конфигурации хиральных анионов

Λ- и Δ- бис-[N-салицилиденаминоацидато]кобальтатов(III)

Впервые смесь диастереомерных и рацемических комплексов бис-[N-салицилиденаминоацидато]кобальтатов (III) калия и натрия была получена Байларом в 1966 году. В лаборатории асимметрического катализа ИНЭОС РАН (Москва) были разработаны методы разделения энантиомеров и диастереоизомеров комплексов бис-[N-салицилиденаминоацидато]кобальтатов (III) натрия и калия, а также была усовершенствована методика их синтеза. Данные комплексы были использованы в качестве биомиметических модельных систем для изучения некоторых аспектов пиридоксалевого катализа. Эти биомиметические комплексы

были успешно применены, также для стехиометрического асимметрического синтеза S-замещенных цистеинов и других энантиомерно обогащенных α -аминокислот посредством нуклеофильного и электрофильного C-алкилирования их аминокислотных остатков.

В настоящей работе синтез комплексов проводился по модифицированной литературной методике взаимодействием $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3]$ с соответствующей аминокислотой и салициловым (или замещенным салициловым) альдегидом в среде этанола (см. схему 1). Полученная смесь Λ - и Δ -диастереомеров комплексов была хроматографирована с помощью SiO_2 в этаноле. По этой схеме были синтезированы комплексы анионной природы на основе (S)-изо-валина, (S)-триптофана, (S)-аллилглицина и (S)- α -аллилаланина.

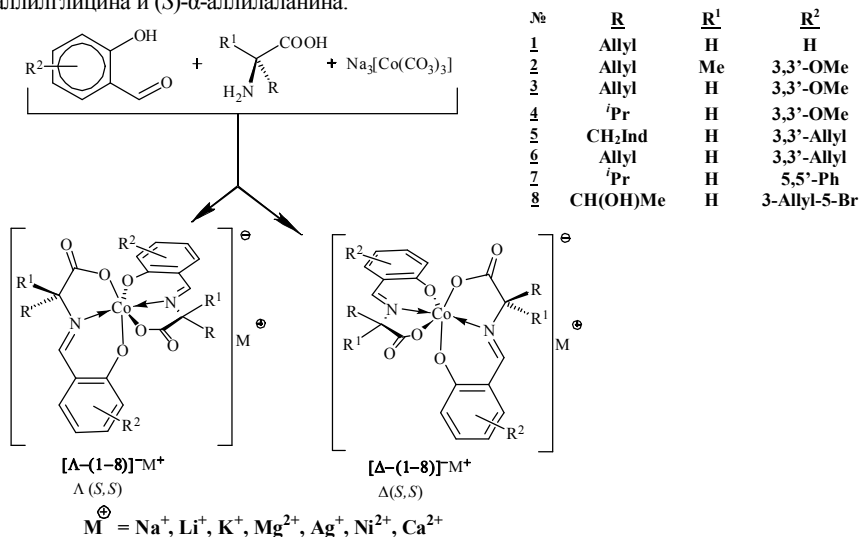


Схема 1. Общая схема получения анионных комплексов.

Поскольку наличие заместителей в салицилиденовом фрагменте может способствовать дополнительному связыванию катиона щелочного металла и/или изменению его локализации на хиральном металлокомплексном анионе, для получения комплексов кроме салицилового альдегида использовались также его 3-аллил-, 3-метокси-, 5-фенилзамещенные аналоги.

Выбор такого набора комплексов был обусловлен следующими причинами: во-первых, планировалось исследовать на ряде модельных реакций изменения каталитической активности и стереодифференцирующей способности комплексов в зависимости от объёма радикала аминокислоты; во-вторых, предполагалось изучить влияние на активность и стереодифференцирующую способность комплексов введения функциональных групп, проявляющих основность Бренстеда или Льюиса; в третьих, планировалось исследовать влияние заместителей салицилиденовых фрагментов на каталитическую активность комплексов.

Полученные комплексы **1-8** представляют собой кристаллические вещества красно-коричневого цвета, хорошо растворимые в этиловом спирте и полярных

апротонных растворителях. Все синтезированные комплексы Co^{III} диамагнитны, что позволяет использовать спектроскопию ^1H ЯМР для идентификации их строения.

В основе методики отнесения комплексов, не содержащих заместителей в салицилиденовых фрагментах, к Λ - или Δ -ряду лежало сравнение спектров КД комплексов с неизвестной конфигурацией со спектром КД аналогично построенного комплекса, конфигурация которого установлена методом РСА, так как, между экситонными свойствами комплексов и их физико-химическими параметрами КД, существует взаимно однозначное соответствие, достаточно установить конфигурацию одного из комплексов данного ряда методом РСА, и все остальные комплексы можно однозначно отнести к Λ - или Δ -ряду путем сравнения данных спектров КД, ЯМР, значение R_f и т.д.. Поскольку экситонные свойства зависят от конфигурации комплекса, и не зависят от природы заместителей в ароматических фрагментах, логично предположить, что методика отнесения конфигурации для комплексов на основе салицилового альдегида может быть использована для комплексов на основе его замещенных аналогов.

Для подтверждения в правомерности использования отнесения конфигурации для комплексов с замещенным салициловым альдегидами, был проведен NOESY ЯМР эксперимент* комплексов $[\Lambda\text{-}8]\text{Na}^+$ и $[\Delta\text{-}8]\text{Na}^+$ на основе (*S*)-треонина и 3-аллил-5-бром-2-гидроксibenзальдегида (см. рис. 1, А и В соответственно). На рис. 1А наблюдаются кросс-пики между сигналами протонов аминокислотного фрагмента и аллильной группы альдегида, что свидетельствует об их пространственной сближенности. Такое взаимное расположение этих фрагментов реализуется только в Λ – изомере.

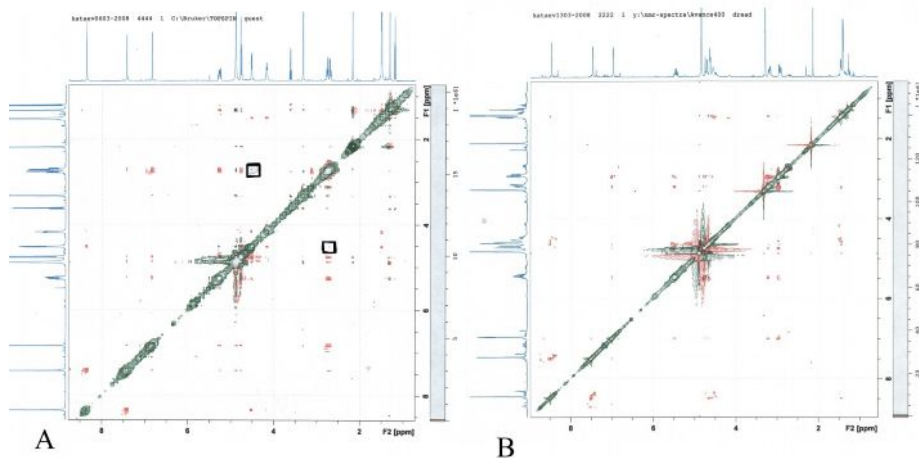


Рис.1. Двумерный NOESY ЯМР эксперимент для комплексов $[\Lambda\text{-}8]\text{Na}^+$ и $[\Delta\text{-}8]\text{Na}^+$.

В 2D-спектре, изображенном на рис. 1В, такое взаимодействие отсутствует, следовательно, соответствующий комплекс можно отнести к Δ -ряду. Поскольку

* NOESY ЯМР эксперимент был проведен Годовиковым И. А. (ИНЭОС РАН).

данные NOESY полностью согласуются с данными отнесения конфигурации этих комплексов при использовании метода отнесения конфигурации комплексов салицилового альдегида, то в дальнейших исследованиях для определения конфигурации модифицированных комплексов был применен этот подход.

В итоге, был получен достаточно широкий набор комплексов, которые представляют собой соли щелочных металлов с хиральными анионами. В таких соединениях отрицательный заряд не имеет определённой локализации и «размазан» по всему металлокомплексному аниону, а ион щелочного металла слабо сольватирован, что позволяет предположить, что последний сможет проявить свойства кислоты Льюиса. А это в свою очередь позволяет рассматривать полученные комплексы как потенциальные стереодифференцирующие каталитические системы. Для проверки данной гипотезы необходимо выбрать модельные реакции асимметрического синтеза фармакофорных соединений.

В реакциях асимметрического каталитического образования связи С-С активация реагента электрофильной природы происходит при его взаимодействии с кислотой Льюиса, а хиральное окружение направляет атаку нуклеофила преимущественно в сторону образования одного из двух возможных энантиомеров продукта.

Наиболее широко используемыми субстратами электрофильной природы в реакциях образования С-С связи являются альдегиды и кетоны. Поэтому, в данной работе в качестве модельных реакций для исследования каталитической активности синтезированных биомиметических комплекс-катализаторов с катионами щелочных металлов на внешней сфере, были выбраны реакции разного типа: реакции триметилсилилцианирование бензальдегида, реакция сопряженного присоединения по Михаэлю диэтилмалоната к циклогексен-2-ону, реакция Дарзана и т.д. Использование триметилсилилцианида в качестве нуклеофила имеет ряд преимуществ, поскольку в этом случае образуются *O*-защищённые циангидрины, которые, во-первых, являются устойчивыми к рацемизации (в отличие от незащищённых циангидринов) и, во-вторых, являются активными предшественниками для получения важных хиральных β-аминоспиртов.

3.1.2. Катализ реакции триметилсилилцианирования бензальдегида

Реакция присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду является очень удобной модельной реакцией ввиду простоты ее проведения, легкости выделения продукта и определения его энантиомерного избытка методом ГЖХ на хиральной стационарной фазе. Кроме того, свободные и защищенные циангидрины имеют огромное практическое значение и являются важными биомиметическими предшественниками для получения ряда биологически активных соединений. Простые химические превращения позволяют легко перейти от циангидринов к различным классам гомохиральных соединений, таких как: вицинальные аминоспирты, α-гидроксикарбоновые кислоты, α-гидроксиальдегиды, ацилоины, β-замещенные β-аминоспирты, азиридины, α-аминокислоты, тионитрилы, α-фторнитрилы (см. схему 2).

Кроме этого, циангидрины входят в состав ряда коммерчески важных соединений, например, инсектицидов. Именно в силу всех вышеприведённых обстоятельств реакция присоединения TMSCN к бензальдегиду была выбрана в

качестве модельной реакции для оценки каталитической активности анионных кобальтовых металлокомплексов.

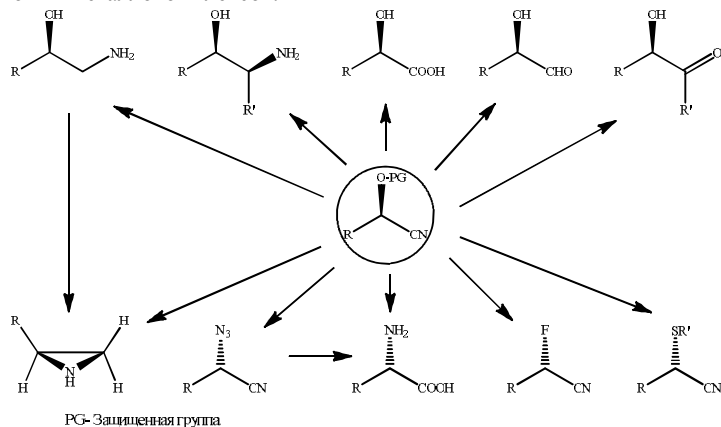


Схема 2. Возможные пути модификации хиральных цианидринов.

Реакцию триметилсилилцианирования бензальдегида проводили с использованием 2 моль% катализатора при комнатной температуре в дихлорметане в течение 1 ч (см. схему 3).

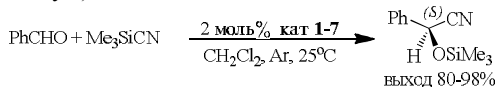


Схема 3. Реакция триметилсилилцианирования бензальдегида, катализируемая анионными комплексами иона Co^{III} .

Все синтезированные комплексы продемонстрировали каталитическую активность, обеспечивая образование *O*-триметилсилилманделонитрила с выходом от 80% до количественного за 1 ч., тогда как без катализатора данная реакция практически не идет. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Реакция асимметрического присоединения TMSCN к PhCHO .

№	комплекс-катализатор	ее <i>S</i> -продукта, %			комплекс-катализатор	ее <i>S</i> -продукта, %		
		M=Li	M=Na	M=Mg		M=Li	M=Na	M=Mg
1	$[\Delta-1]^- \text{M}^+$	6	3	-	-	-	-	
2	$[\Delta-2]^- \text{M}^+$	3	5	-	$[\Lambda-2]^- \text{M}^+$	5	10	
3	$[\Delta-3]^- \text{M}^+$	21	15	-	-	-	-	
4	$[\Delta-4]^- \text{M}^+$	-	-	17.3	-	-	-	
5	$[\Delta-5]^- \text{M}^+$	0	0	-	$[\Lambda-5]^- \text{M}^+$	0	0	
6	$[\Delta-6]^- \text{M}^+$	22	28	0	$[\Lambda-6]^- \text{M}^+$	13	10	
7	$[\Delta-7]^- \text{M}^+$	22	5	10	$[\Lambda-7]^- \text{M}^+$	21	8	

Чаще всего фиксировалось либо образование рацемического продукта, либо продукта с низким энантиомерным избытком. В пяти случаях наблюдалось более чем заметные (20% и более) значения энантиоселективности. При увеличении объема радикала в аминокислотном фрагменте каких-либо закономерностей по влиянию на энантиоселективность не было выявлено.

Влияние заместителей в салицилиденовом фрагменте на стереоселективность процесса можно наблюдать на примере комплекса на основе (*S*)-аллилглицина с катионом лития (табл. 1, № 1). Можно заметить, что при использовании комплекса $[\Delta-1]^-Li^+$ продукт образуется с энантиомерным избытком 6 % (табл. 1, оп. 1), а при использовании комплексов $[\Delta-3]^-Li^+$, $[\Delta-6]^-Na^+$, $[\Delta-7]^-Li^+$, содержащих различные заместители в салицилиденовом фрагменте наблюдается увеличение энантиоселективности до 28 % (табл. 1, № 3, 6, 7). Возможно, это объясняется тем, что введение объемных и/или способных к координации с ионом лития или натрия групп более жестко регламентирует возможность координации с ним субстрата или реагента, что усиливает стереодифференцирующую способность системы в целом.

3.1.3. Катализ реакции Михаэля

Реакция присоединения по Михаэлю к α,β -ненасыщенным субстратами является одной из важных реакций формирования C-C связи и определенные успехи были достигнуты в случае применения в качестве катализаторов аминов, четвертичных аммонийных солей и металлокомплексов. Была выдвинута гипотеза, что биомиметические анионные хиральные металлокомплекс-катализаторы могут образовывать ассоциаты, в которых могут присутствовать как положительно, так и отрицательно заряженные олигомерные фрагменты. В этом случае при наличии относительно стабильного карбаниона, образующегося в реакционной смеси под действием сильного основания, противокатион может дополнительно сольватироваться с отрицательно заряженными хиральными кобальтатными анионами. Алкилирование такой частицы должно протекать стереонаправленно.

Для проверки данной гипотезы были проведены исследования по испытанию синтезированных нами комплексов в модельной реакции сопряженного присоединения по Михаэлю диэтилмалоната к циклогексен-2-ону (см. схему 4). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 48 ч. Полученные результаты приведены в таблице 2.

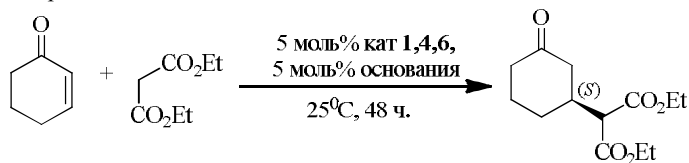


Схема 4. Реакция присоединения по Михаэлю диэтилмалоната к циклогексен-2-ону.

Таблица 2

Реакция присоединения малонового эфира к циклогексен-2-ону.

№	комплекс-катализатор	конверсия продукта, %	ee (S)-продукта, %
1	$[\Delta-1]Li^+$	64	37
2	$[\Delta-4]_2Mg^{2+}$	88	14
3	$[\Delta-4]Ag^+$	0	0
4	$[\Delta-6]Na^+$	68	6
5	$[\Delta-6]Li^+$	83.3	42
6	$[\Lambda-6]Na^+$	88	19
7	$[\Lambda-6]Li^+$	100	34

Из данных таблицы следует, что действительно в присутствии хирального биомиметического катализатора анионного типа - октаэдрического комплекса иона Co^{III} , содержащего основания Шиффа салицилового или замещенного салицилового альдегида и (S)-аминокислоты, наблюдается асимметрическое протекание реакции, что свидетельствует о стереодифференцирующей способности полученных комплекс-катализаторов анионной природы.

3.1.4. Исследование комплекса 4 в качестве катализатора в реакции Дарзана

Комплексы $[\Delta-4]Na^+$ и $[\Lambda-4]Na^+$ были исследованы также в качестве катализатора в реакции Дарзана, открывающей путь к получению эпоксидов. Эпоксиды не только достаточно широко распространены в природе, но и представляют интерес для химической индустрии и биохимии. Легкость раскрытия оксирановых циклов нуклеофилами и простота получения самих эпоксидов делают их универсальными многоцелевыми интермедиатами в органическом синтезе.

В последнее время возрос интерес к этой реакции в связи с увеличением потребности к энантимерно обогащенным глицидным эфирам, которые являются удобными интермедиатами во многих стереонаправленных синтезах (см. схему 5).

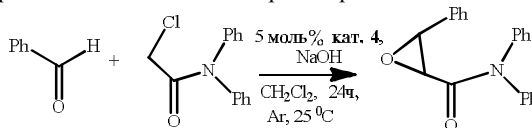
Схема 5. Реакция Дарзана, катализируемая комплексами $[\Delta-4]Na^+$ и $[\Lambda-4]Na^+$.

Таблица 3

Результаты испытания комплекс-катализаторов анионной природы 4 в реакции Дарзана.

комплекс-катализатор	хим.вых. (цис/транс),%	ee, %
$[\Delta-4]Na^+$	35 (1/7)	рацемат
$[\Lambda-4]Na^+$	97 (1/4)	рацемат

Тестирование комплекса привело к следующим результатам: комплекс $[\Lambda-4]Na^+$ катализирует реакцию Дарзана с 35% химическим выходом продукта, при этом соотношение цис/транс-изомеров составляет 1:7 (см. табл. 3). В случае же катализа реакции комплексом $[\Delta-4]Na^+$ образуется продукт с химическим выходом

97% и соотношением цис/транс-изомеров 1:4. К сожалению в обоих случаях образуется рацемат.

Несмотря на то, что данные биомиметические комплекс-катализаторы анионной природы не пригодны для получения энантимерно обогащенных эпоксирированных продуктов, их можно использовать для селективной регуляции образования цис/транс продуктов.

3.1.5. Исследование комплексов анионной природы в качестве катализаторов в реакции Мукаямы.

Реакция асимметрического альдольного присоединения является одной из наиболее значимых реакций образования С-С связей в органическом синтезе, что является следствием высокой востребованности фармацевтической промышленности получаемых с её помощью продуктов. Одним из наиболее удобных и широко используемых вариантов стереоселективного проведения альдольной реакции является реакция Мукаямы.

Поскольку соли хиральных кобальтатов **4** также проявляют кислотность Льюиса при катализе реакции триметилсилилцианирования бензальдегида и реакции Дарзана, было решено исследовать некоторые из них в качестве катализаторов в реакции Мукаямы (см. схему 6).

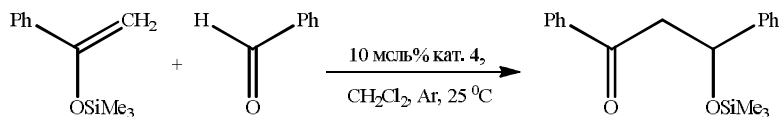


Схема 6. Реакция Мукаямы, катализируемая комплексом $[\Delta-4]Ag^+$.

Необходимо сразу отметить, что проведение реакции в отсутствие катализатора приводит лишь к следовым количествам продукта.

Так как в научной литературе публикуются данные о том, что комплексы солей серебра с хиральными лигандами эффективно катализируют данную реакцию, было решено использовать комплекс $[\Delta-4]Ag^+$. Тестирование комплекса $[\Delta-4]Ag^+$ в реакции Мукаямы привело к получению продукта. Результаты приведены в таблице 4. При этом образовывался *S* продукт с энантимерным избытком 15% (табл. 4, оп. 1,2).

Таблица 4

Выход и энантимерная чистота 1,3-дифенил-1-он-2-ола, полученного при взаимодействии бензальдегида с триметилсилиловым эфиром енольной формы ацетофенона, катализируемым комплексом $[\Delta-4]Ag^+$.

№	комплекс-катализатор	химический выход, %	ee (<i>S</i>) продукта, %	продолжительность реакции (сутки)
1	$[\Delta-4]Ag^+$	25	10	7
2	$[\Delta-4]Ag^+$	35	15	5
3	$[\Delta-4]_2Mg^+$	0	-	5

3.1.6. Исследование комплексов $[\Delta-6]Na^+$ и $[\Lambda-6]Na^+$ в качестве катализаторов в реакции присоединения KCN к бензальдегиду в условиях межфазного катализа

В настоящее время межфазный катализ (МФК) является удобным и мощным методом в препаративном органическом синтезе. В связи с этим, в настоящей работе нами проведены исследования реакции присоединения KCN к бензальдегиду в условиях МФК с использованием октаэдрических бис-салицилиденовых комплексов анионной природы $[\Lambda-6]Na^+$ и $[\Delta-6]Na^+$ в качестве хирального катализатора, приводящего к образованию О-ацетилманделонитрила (см. схему 7).

Гипотезу, которую мы предложили в случае алкилирования малонового эфира, могла быть применена также и в межфазных условиях. Результаты алкилирования приведены в таблице 5.

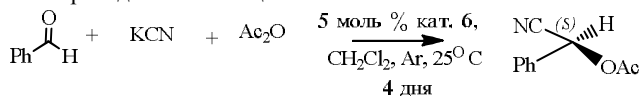


Схема 7. Модельная реакция синтеза О-ацетилманделонитрила, катализируемая комплексами $[\Lambda-6]Na^+$ и $[\Delta-6]Na^+$.

Таблица 5

Выход и энантиомерная чистота О-ацетилманделонитрила - продукта реакции присоединения KCN к бензальдегиду в условиях межфазного катализа 6 комплексом.

комплекс-катализатор	конверсия продукта, %	ее (S)-продукта, %
$[\Lambda-6]Na^+$	41.78	16
$[\Delta-6]Na^+$	23	15

Как видно из данных таблицы 6, синтезированные комплекс-катализаторы анионной природы в реакциях МФК не проявляют высокую каталитическую активность, однако наблюдалась небольшая асимметрическая индукцию, это несомненно открывает возможность для модернизации комплекс-катализаторов и разработки эффективных МФК-процессов для получения различных фармакофорных соединений.

Таким образом, синтезированные октаэдрические бис-салицилиденовые комплексы иона Co^{III} , как хиральные биомиметические катализаторы анионной природы в различных асимметрических реакциях генерирования связи С-С с образованием важных фармакофорных соединений проявляют стереодифференцирующую активность, однако недостаточную для их применения в препаративном синтезе хиральных биологически активных веществ.

3.2. Хиральные кобальтовые биомиметические комплекс-катализаторы катионной природы

3.2.1. Синтез и установление абсолютной конфигурации хиральных катионов Λ - и Δ -бис-[6-(((1R,2R)-2-аминоциклогексил)иминометил) фенолято] Co^{III} катионной природы

Основной целью диссертационной работы является создание новой каталитической системы с преимуществами органокатализа и металлокатализа. В первой части мы исследовали катализаторы анионной природы, которые проявляют

кислотность Льюиса (см. гл. 3.1). Следующим шагом данной диссертационной работы является создание системы, обладающей кислотностью Бренстеда за счет кислотности Льюиса центрального металла.

С этой целью нами были выбраны октаэдрические комплексы иона Co^{III} , представляющие собой основание Шиффа замещенных салициловых альдегидов и (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексан катионной природы, на внешней сфере которых содержится ахиральный анион. Введение металла в состав комплекса придает большие преимущества соединению, так как в этом случае появляется возможность модификации системы, а также это способствует усилению кислотности Бренстеда, что является важным критерием. Следует подчеркнуть также, что синтезированные нами комплексы являются стереохимически инертными, что позволяет их использовать в качестве хиральных катализаторов, так как при этом центральный ион металла не будет принимать участие в каталитическом акте, а будет опосредственно усиливать кислотность Бренстеда системы, что очень важно для катализа.

Данные комплексы были впервые получены в ходе выполнения настоящей диссертационной работы. Синтез комплексов проводился по специально разработанной новой методике (см. схему 8).

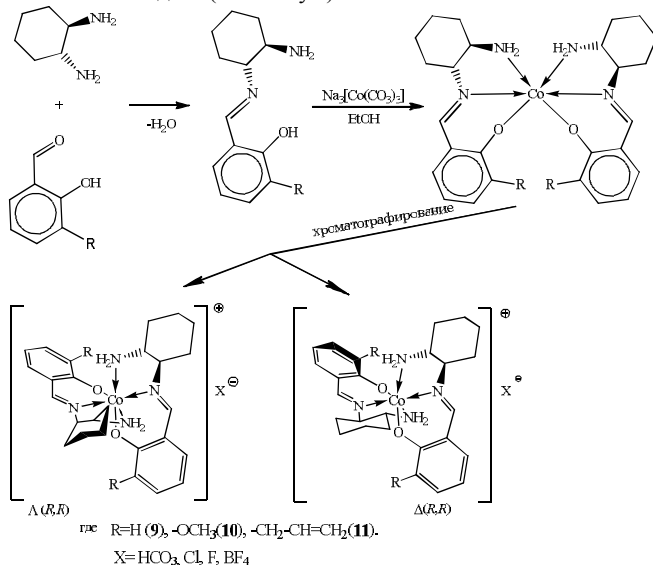


Схема 8. Общая схема получения катионных комплексов иона Co^{III} .

По этой схеме были синтезированы комплексы иона Co^{III} , содержащие основания Шиффа (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексан с салициловым (или замещенным салициловым) альдегидом.

По своим физическим параметрам синтезированные катионные комплексы близки к кобальтовым комплексам анионной природы (см. гл. 3.1), и могут существовать в виде двух диастереомеров, отличающихся расположением тридентантных лигандов вокруг центрального иона металла (Λ или Δ).

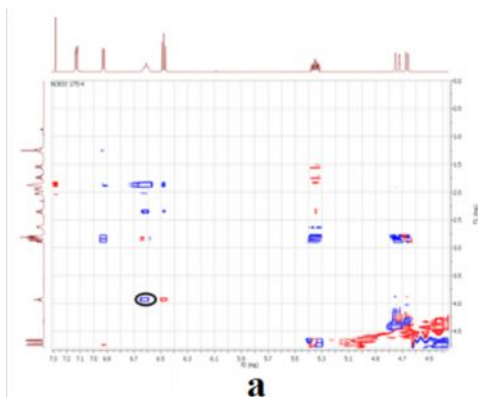


Рис. 2а. Двумерный NOESY ЯМР эксперимент для комплекса $[\Lambda\text{-11}]^+\text{Cl}^-$.

Такое взаимное расположение этих фрагментов может реализоваться только в случае Λ изомера. В 2D-спектре, изображенном на рис. 2б, такое взаимодействие отсутствует, следовательно, соответствующий комплекс можно отнести к Δ -ряду.

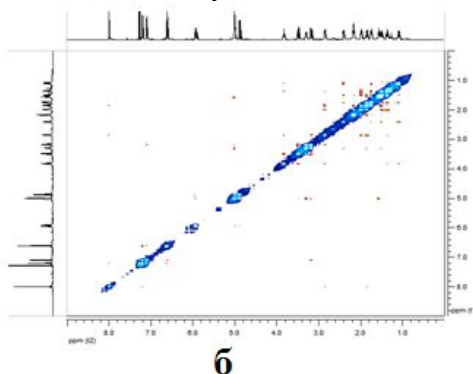


Рис. 2б. Двумерный NOESY ЯМР эксперимент для комплекса $[\Delta\text{-11}]^+\text{Cl}^-$.

Конфигурация комплекса $[\Lambda\text{-11}]^+\text{Cl}^-$ далее была подтверждена методом PCA, что однозначно подтверждает правоту NOESY ЯМР эксперимента.

Проведенное рентгеноструктурное исследование этих солей позволило определить абсолютную конфигурацию имеющихся асимметрических центров. Эти результаты полностью совпали с предварительно полученными данными при использовании NOESY ЯМР эксперимента и подтвердили Λ -конфигурацию комплекса **11**. Поскольку данные NOESY полностью согласуются с данными PCA по отнесению конфигурации для комплекса **11**, следовательно, для всех остальных аналогичных комплексов с разными заместителями в салицилальдегидном

* NOESY ЯМР эксперимент был проведен Перегудовым А.С. (ИНЭОС РАН)

фрагменте был использован метод ЯМР для отнесения изомеров к Δ - или Λ -конфигурации.

В ходе работы удалось получить пригодные для рентгеноструктурного анализа кристаллы комплексов **9** и **11**, содержащие в качестве противоионов анионы фтора или хлора $[\Lambda\text{-9}]^+\text{F}^-$ и $[\Lambda\text{-11}]^+\text{Cl}^-$.

В элементарной ячейке кристалла $[\Lambda\text{-11}]^+\text{Cl}^-$ обнаружено два независимых катиона, лежащих на оси второго порядка (C_2), и один анион хлора, координированный водородными связями с NH группами двух независимых катионов, а второй противоион координирован с протонами сольватной молекулы метанола (см. рис. 3а). В структуре $[\Lambda\text{-9}]^+\text{F}^-$ анион связан с одним катионом, при этом в координационную сферу аниона также входят две молекулы хлороформа. Катион, входящий в координационное окружение аниона, предоставляет для координации протоны NH групп циклогександаминовых фрагментов. За счет катион-анионных взаимодействий комплексы кобальта в кристалле объединяются в бесконечные сдвоенные цепи (см. рис.3б).

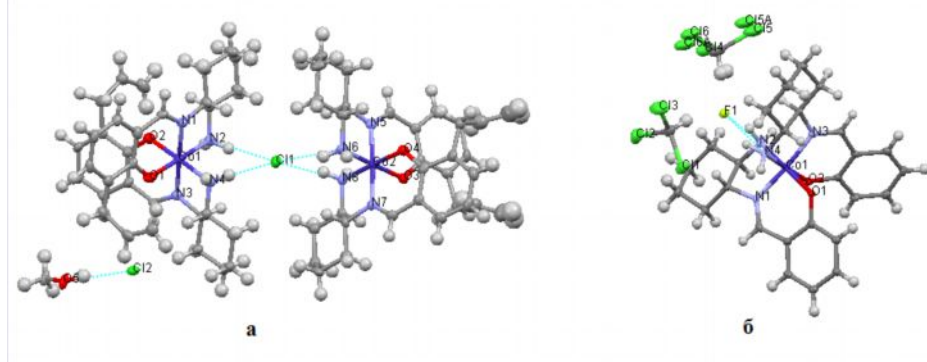


Рис. 3. РСА комплексов $[\Lambda\text{-11}]^+\text{Cl}^-$ (а) и $[\Lambda\text{-9}]^+\text{F}^-$ (б)[†].

Таким образом, суммируя все вышеприведенные данные, можно предположить, что полученные катионные комплексы представляют собой активированные металлом органические кислоты Бренстеда и их можно рассматривать как новый тип хиральных органокатализаторов модельного строения. Для подтверждения этой достаточно обоснованной гипотезы, были проведены исследования по испытанию данных комплексов в качестве катализаторов в модельных реакциях асимметрического образования связи С-С.

В качестве модельных реакций для тестирования каталитической активности синтезированных биомиметических катионных комплекс-катализаторов с анионами на внешней сфере, были выбраны асимметрические реакции образования С-С связи.

[†] Рентгенодифракционное исследование было проведено д.х.н. Хрусталевым В.Н.. (Лаборатория рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН).

3.2.2. Катализ реакции триметилсилилцианирования альдегидов катионными комплекс-катализаторами Co^{III}

Триметилсилилцианирование бензальдегида проводили с использованием 2 моль% катализатора при комнатной температуре в дихлорметане (см. схему 9).

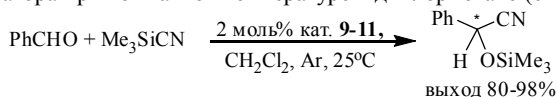


Схема 9. Реакция триметилсилилцианирования бензальдегида, катализируемая хиральными комплексами иона Co^{III} катионной природы.

С целью выявления каталитической активности металлокомплексных каталитических систем, были проведены исследования по изучению влияния концентрации катализатора на энантиоселективность реакции триметилсилилцианирования бензальдегида (см. рис. 4).

На рис. 4 представлена графическая зависимость энантиомерного избытка продукта О-триметилсилилманделонитрила, от концентрации комплекс-катализатора $[\Lambda\text{-11}]^+\text{CF}_3^-$. Очевидно, что кривая зависимости энантиоселективности продукта от концентрации катализатора имеет небольшой максимум при 2 моль% катализатора. Дальнейшее увеличение количества катализатора в реакционной смеси представляется контрпродуктивным.

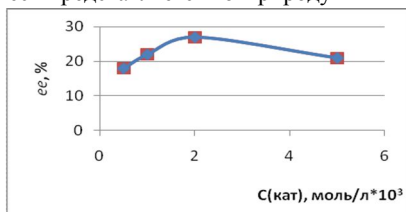
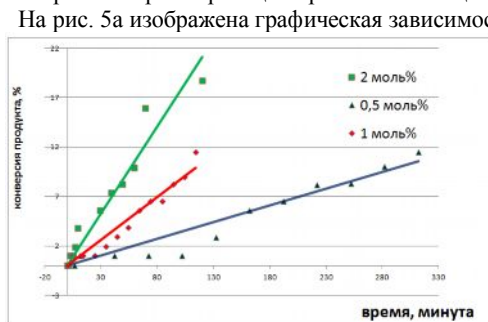


Рис. 4. Зависимость энантиомерного избытка триметилсилилманделонитрила от концентрации катализатора $[\Lambda\text{-11}]^+\text{CF}_3^-$.

Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что в случае комплекса $[\Lambda\text{-11}]^+\text{F}^-$ каталитическая активность не теряется даже при соотношении субстрат-катализатор = 500:1. Это говорит о чрезвычайно высокой каталитической активности металлокомплексных катионов, содержащих в качестве противоаниона именно ион фтора.

Для детального изучения механизма реакции (определения порядка реакции) были проведены кинетические исследования по выявлению влияния концентрации катализатора на скорость реакции триметилсилилцианирования (см. рис. 5).



и продолжительностью реакции при разных концентрациях катализатора (0,5 моль%, 1 моль%, 2 моль%).

Рис. 5а. Зависимость конверсии продукта от продолжительности реакции при разных концентрациях катализатора.

На рис. 5б изображена зависимость конверсии продукта от концентрации катализатора для разных промежутков реакции. Все 3 прямые описывают одинаковую систему: $Y = kx^n$, где n порядок реакции. Из кривых, очевидно, что порядок реакции по металлу составляет единицу.

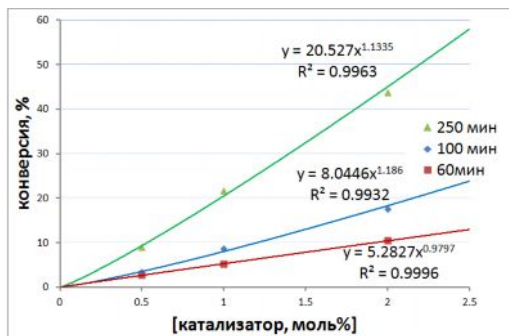


Рис. 5б. Зависимость конверсии продукта от концентрации катализаторов для разных промежутков реакции.

Результаты тестирования комплексов 9-11 в реакции триметилсилилцианирования бензальдегида суммированы в табл. 6.

Таблица 6

Результаты конденсации триметилсилилцианида с бензальдегидом в присутствии катионных комплексов.

№	комплек- катализатор	изомер	противоанион	продолжительность реакции (ч)	хим. вых., %	ee, %
1	9	Λ	HCO_3^-	2	37	7(S)
2			Cl^-	2	57	9(S)
4			F^-	2	100	6(S)
5			BF_4^-	1	61	13(S)
6	10	Λ	CO_3^{2-}	3	44	9(S)
7			Cl^-	3	81	7(S)
8			BF_4^-	3	98	20(S)
9	11	Λ	Cl^-	3	60	27(S)
11			F^-	3	98	20(S)
12			BF_4^-	3	6	20(S)
13	11	Δ	Cl^-	3	98	32(R)
14			Cl^-	1	98	32(R)
15			F^-	1	98	32(S)

Почти все синтезированные комплексы продемонстрировали высокую каталитическую активность, обеспечивая образование *O*-триметилсилилманделонитрила с высоким химическим выходом и умеренной стереоселективностью. В некоторых случаях реакции практически протекали с количественными выходами. При этом каталитическая активность комплексов снижается в ряду противоионов $\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{BF}_4^-$, а на асимметрическую индукцию природа аниона влияет слабо (см. таб. 6, оп. 1-5 и 6-8).

Интересно отметить, что на асимметрическую индукцию существенное влияние оказывает структура салицилиденового фрагмента комплекса. Для достижения высокой энантиоселективности особенно важна природа заместителя в

3-ем положении салицилового фрагмента. Как видно из таблицы, наилучший результат наблюдается в случае комплекса, содержащего аллильную группу в 3-ем положении салицилиденового фрагмента.

Таким образом, нами установлено, что структурная модификация комплексов и концентрационные факторы играют важную роль в управлении каталитическими свойствами системы. Очевидно, что оптимизация структурных параметров и изучение концентрационных зависимостей в дальнейшем позволит при использовании катализаторов такого типа с низкой концентрацией, обеспечить высокое значение энантиоселективности для широкого набора асимметрических реакций.

3.2.3. Исследования катализатора $[\Lambda-11]^+F^-$ в реакции триметилсилилирования других карбонильных соединений

С целью определения возможных аспектов применения синтезированных каталитических систем, нами были изучены также реакции присоединения $TMSCN$ к другим альдегидам (см. схему 10 и табл. 7), используя в качестве катализатора катионный комплекс $[\Lambda-11]^+F^-$.

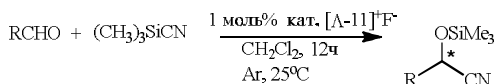


Схема 10. Реакция триметилсилилирования различных альдегидов.

Таблица 7

Степень конверсии триметилсилилирования различных альдегидов.

R	3-OMePh-	4-MeC ₆ H ₄ -	Ph-CH=CH-	C ₁₀ H ₈	3,5-F ₂ C ₆ H ₃ -	4-FC ₆ H ₄ -	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ -
конверсия продукта, %	100	81	95	100	100	100	100

Как видно из данных таблицы, катионный комплекс $[\Lambda-11]^+F^-$ обеспечивает высокий химический выход в реакциях триметилсилилирования практически всех исследуемых ароматических альдегидов.

Кроме ароматических альдегидов, металлокомплекс-катализатор **11** с разными анионами на внешней сфере был успешно протестирован также в реакции триметилсилилирования алифатических альдегидов (кротонового и пропионового) (см. табл. 8). В этом случае комплекс-катализатор $[\Lambda-11]^+An^-$ также обеспечивает высокий химический выход продукта и небольшую асимметрическую индукцию.

Таблица 8

Асимметрическая индукция в реакциях триметилсилилирования алифатических альдегидов.

R	комплекс-катализатор	ee продукта, %		
		An=HCO ₃ ⁻	An=F	An=Cl
C ₂ H ₅ -	$[\Lambda-11]^+An^-$	20	16	18
CH ₃ CH=CH-	$[\Lambda-11]^+An^-$	-	21	-

Таким образом, катализаторы данной структуры и природы пригодны для применения в реакциях триметилсилилирования широкого круга альдегидов.

3.2.4. Тестирование катионных комплекс-катализаторов в реакции асимметрического межфазного катализа

В качестве модельной реакции для тестирования комплекс-катализаторов была выбрана реакция образования О-ацетилманделонитрила (см. схему 11).

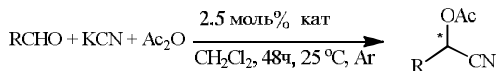


Схема 11. Модельная реакция синтеза О-ацетилманделонитрила, катализируемая комплексами 9 и 11 комплексов.

Результаты приведены в таблице 9.

Таблица 9

Выход и энантиомерная чистота О-ацетилманделонитрила - продукта реакции присоединения KCN к бензальдегиду в условиях межфазного катализа комплексами 9 и 11.

№	катион катализатора	противоанион	конверсия продукта, %	ee, %
1	[Λ-9] ⁺	Cl ⁻	90	10,8
2		F ⁻	87	11
3		BF ₄ ⁻	83	12
4	[Λ-11] ⁺	Cl ⁻	75	10,6
5		F ⁻	80	14,2
6		BF ₄ ⁻	87	12,8

Как видно, комплексы 9 и 11 осуществляют эффективный межфазный катализ этой реакции с химическим выходом от 75% до 90%. К сожалению асимметрическая индукция для всех катализаторов не высокая.

Таким образом, на примере реакции триметилсилилцианирования альдегидов и синтеза О-ацетилманделонитрила в условиях межфазного катализа было показано, что хиральные металлокомплексные катионы работают как эффективные кислоты Бренстеда. Проанализировав полученные данные и рентгеноструктурное строение комплекса [Λ-11]⁺Cl⁻, мы пришли к выводу, что синтезированные каталитические системы как кислота Бренстеда, может быть использованы в различных реакциях образования связи С-С. Поэтому, синтезированные комплекс-катализаторы катионной природы были исследованы также в реакциях Михаэля.

3.2.5. Тестирование катионных комплексов в качестве катализаторов в реакциях присоединения по Михаэлю

3.2.5.1. Присоединение малонового эфира к циклогексенону

В качестве модельной реакции было выбрано сопряженное присоединение по Михаэлю диэтилмалоната к циклогексен-2-ону. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 48 ч с использованием синтезированных в настоящей работе катионных комплексов 9-11 с различными противоанионами. При этом без добавления основания реакция присоединения не протекает (см. схему 12). Результаты приведены в таблице 10.

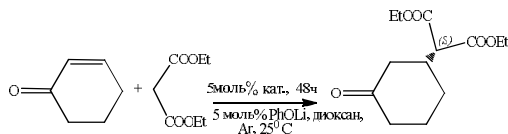


Схема 12. Реакция присоединения малонового эфира к циклогексенону.

Таблица 10

Результаты присоединения малонового эфира к циклогексенону.

комплекс-катализатор	[A-9] ⁺ Cl ⁻	[A-10] ⁺ Cl ⁻	[A-11] ⁺ Cl ⁻	[A-11] ⁺ Cl ⁻
конверсия продукта, %	24	100	34	100
ee (S)-продукта, %	26	7	рацемат	рацемат

Наибольшая энантиоселективность при катализе реакции присоединения малонового эфира к циклогексенону наблюдается именно в случае применения биомиметического комплекса-катализатора [A-9]⁺Cl⁻.

Помимо реакции присоединения к циклогексенону малонового эфира было решено исследовать комплекс-катализаторы также в другой реакции Михаэля: присоединения диэтилового эфира малоновой кислоты к ахиральному Ni^{II} комплексу дегидроаланина.

3.2.5.2. Асимметрическое присоединение по Михаэлю этилового эфира малоновой кислоты к ахиральному субстрату дегидроаланина

Данная реакция представляет определенный интерес, так как продуктами реакции могут являться белковые и небелковые аминокислоты, которые являются важными фармакофорными соединениями и интермедиатами разных лекарственных препаратов и биологически активных веществ. Получение подобных хиральных соединений в энантимерно чистой форме является важной и актуальной задачей современной биотехнологии. Присоединение по Михаэлю этилового эфира малоновой кислоты к C=C связи этого ахирального субстрата иллюстрировано на схеме 13. Результаты приведены в таблице 11.

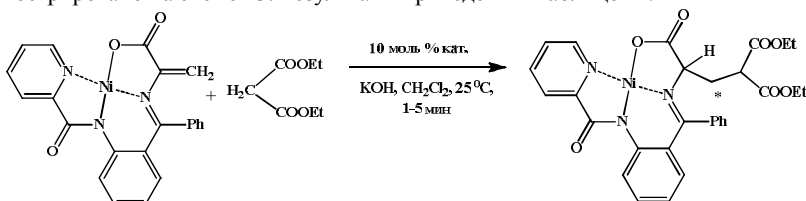


Схема 13. Асимметрическая реакция присоединения по Михаэлю этилового эфира малоновой кислоты к ахиральному Ni^{II} комплексу дегидроаланину.

Таблица 11

Асимметрическое присоединение по Михаэлю ахирального Ni^{II} комплекса дегидроаланина к этилового эфиру малоновой кислоты.

катализатор	[A-9] ⁺ Cl ⁻	[A-11] ⁺ F ⁻	[A-11] ⁺ BF ₄ ⁻	[A-11] ⁺ HCO ₃ ⁻
хим. выход, %	95	90	95	80
ee (S)- продукта, %	36	51	40	52

Из результатов таблицы следует, что все биомиметические комплекс-катализаторы обеспечивают высокий химический выход продукта, а максимальная асимметрическая индукция наблюдается в случае комплекс-катализаторов $[\Lambda-11]^+\text{F}^-$ и $[\Lambda-11]^+\text{HCO}_3^-$.

3.2.6. Асимметрическое С-алкилирование ахирального субстрата глицина алкилгалоидами в условиях межфазного катализа.

В качестве модельной реакции асимметрического каталитического С-алкилирования в межфазных условиях была выбрана реакция конденсации бензилбромида и аллилбромида к ахиральному субстрату глицина.

В качестве ахирального субстрата был исследован ахиральный комплекс иона Ni^{II} с основанием Шиффа глицина и пиколиновой кислоты. Реакцию проводили в CH_2Cl_2 при комнатной температуре см. схему 14.

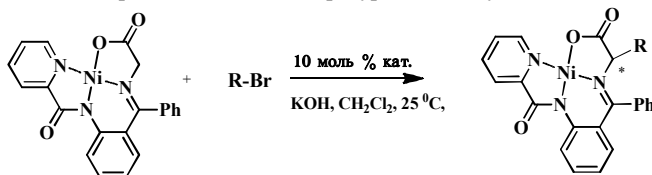


Схема 14. Асимметрическое алкилирование ахирального Ni^{II} глицинового комплекса глицина алкилгалоидами в условиях МФК.

Результаты алкилирования при катализе хиральными межфазными переносчиками комплекс-катализаторами **9** и **11** суммированы в таблице 12.

Таблица 12

Асимметрическое алкилирование ахирального комплекса глицина в условиях межфазного катализа

№	комплекс-катализатор	время, (мин)	хим. вых., %	основание (эквивалент)	R	ee (R)-продукта, %
1	$[\Lambda-9]^+\text{Cl}^-$	90	25	3 экв. (KOH)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	10
2	$[\Lambda-9]^+\text{Cl}^-$	60	50	3 экв. (NaOH)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	7,3
3	$[\Lambda-11]^+\text{Cl}^-$	60	50	3 экв. (NaOH)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	13,2
4	$[\Lambda-11]^+\text{Cl}^-$	60	50	1 экв. (KOH)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	15,55
5	$[\Lambda-11]^+\text{Cl}^-$	25	40	3 экв. (KOH)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	6

Как видно из данных таблицы, синтезированные в настоящей работе комплекс-катализаторы **9** и **11** обеспечивают неплохую асимметрическую индукцию.

Таким образом, синтезированные в рамках данной диссертационной работы хиральные биомиметические металлокомплексные катализаторы в различных асимметрических реакциях образования связи С-С обеспечивают высокую химическую активность (в некоторых случаях до 100 %), однако их стереодифференцирующая способность невысокая (максимум ee 51-52%).

Однако, наличие высокой каталитической активности в ряду синтезированных биомиметических металлокомплексных катализаторов как катионной, так и анионной природы, открывает возможность для проведения дальнейших исследований по модернизации структуры комплексов с целью увеличения стереодифференцирующей способности, что очень важно для внедрения этих катализаторов в препаративное производство важных хиральных фармакофорных соединений.

ВЫВОДЫ

1. Впервые получены биомиметические каталитические системы принципиально нового типа, представляющие собой стереохимически инертные хиральные октаэдрические заряженные кобальтовые комплексы: *бис*-[N-салицилиденаминоацидато]кобальтаты (III) натрия и его производные -металлокомплексы анионной природы и *бис*-[6-(((1R,2R)-2-аминоциклогексил)иминометил) фенолято]Co^{III} гидрокарбонат и его производные-металлокомплексы катионной природы. Показано, что в синтезированных металлокомплекс-катализаторах стереодифференциацию осуществляет хиральный катион или анион, а ахиральный анион или катион на внешней сфере комплекса работает как эффективное основание или килота Льюиса и активирует нуклеофильные субстраты.
2. Установлено, что на основе одного и того же хирального металлокомплекса можно получать многоцелевые каталитические системы, которые могут использоваться в различных асимметрических реакциях образования связи C-C, требующих катализа кислотами Бренстеда и Льюиса, а также основаниями Льюиса.
3. Показано, что полученные кислоты Льюиса на основе хиральных металлокомплексных анионов с катионом на внешней сфере, проявили высокую химическую активность, обеспечивая количественный выход (до 100%). Эти комплексы эффективно и стереонаправленно катализируют реакции триметилсилилцианирования бензальдегида, а также реакцию Михаэля, обеспечивая при этом, 28%-ую асимметрическую индукцию в реакции триметилсилилцианирования бензальдегида, 42%-ую стереоселективность в реакции присоединения малонового эфира к циклогексенону.
4. Полученные кислоты Бренстеда нового типа на основе хиральных металлокомплексных катионов с анионом на внешней сфере, эффективно и стереонаправленно катализируют реакцию триметилсилилцианирования альдегидов, реакцию Михаэля, обеспечивая при этом, практически всегда высокую конверсию продукта (в большинстве случаев до 100%) и асимметрическую индукцию, достигая 30%-ую стереоселективность в реакции триметилсилилцианида с бензальдегидом, 26%-ую стереоселективность в реакции присоединения по Михаэлю малонового эфира к циклогексенону и 52%-ую стереоселективность в реакции присоединения по Михаэлю этилового эфира малоновой кислоты к ахиральному субстрату дегидроаланина.
5. Установлено, что результат катализа зависит от природы заместителей в салицилиденовом фрагментах, от стереохимии комплекса, природы

аниона или катиона на внешней сфере комплекса и концентрации катализатора.

6. Полученные биомиметические катализаторы нового типа после дальнейших модификаций могут найти практическое применение в препаративном производстве β -аминоспиртов, α -аминокислот и других биологически активных соединений. В ряде случаев разработанные реакции могут стать ключевыми в технологии производства некоторых лекарственных субстанций.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях.

1. В. И. Малеев, Т. В. Скрупская, Т. Ф. Савельева, **А. Ф. Мкртчян**, А. С. Сагиян. // *Литиевые соли хиральных металлокомплексных анионов как катализаторы асимметрического триметилсилилирования альдегидов*. // Изв. Акад. Наук, Сер. Хим., 2010, № 3, с. 586-591.
2. Сагиян А.С., **Мкртчян А.Ф.**, Скрупская Т.В., Малеев В.И., Савельева Т.Ф., Акопян К. В. И Овсепян Г.Ц.. // *Хиральные анионные комплексы Со(III) как стереоиндукторы при катализе реакций асимметрического генерирования С-С связей*. // Хим. журн. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 460-476.
3. **Мкртчян А.Ф.** *Новые октаэдрические катионные комплексы Со^{III} как хиральные катализаторы в реакции асимметрического генерирования С-С связи* // Хим. журн. Армении, 2011, т. 64, №3, с. 373-380.
4. Малеев В.И., Скрупская Т.В., **Мкртчян А. Ф.**, Сагиян А. С., Белоконь Ю.Н. // *Хиральные металлокомплексные анионы как стереоиндукторы в асимметрическом катализе* // Российский конгресс по катализу «РОСКАТАЛИЗ», 3-7 октября 2011, Москва, Сборник тезисов, т.2, 2011, с. 258.

ՄԿՐՏՉԱՆ ԱՆՆԱ ՖԵԼԻՔՄԻ

Co^{III} իոնի լիցքավորված քիրալային օկտաէդրիկ կոմպլեքսներն՝ որպէս նոր տեսակի կենսամիմետիկ կատալիզատորներ, կարևոր ֆարմակոֆոր միացությունների ասիմետրիկ սինթեզի համար

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Հանգուցային բառեր՝ ասիմետրիկ կատալիզ, մետաղակոմպլեքս, ստերեոսելեկտիվություն, քիրալային օկտաէդրիկ կոմպլեքսներ, Բրենստեդի և Լյուիսի թթուներ:

Ատենախոսական աշխատանքի հետազոտության հիմնական առարկա են հանդիսանում կատիոնային և անիոնային բնույթի

կենսամիմետիկ քիրալային կոբալտային կատալիզատորները, որոնց կառուցման հիմք են հանդիսացել պիրիդոքսալֆոսֆատ կախյալ (ՊՖ) ֆերմենտները: Աշխատանքի շրջանակներում հետազոտվել է դրանց կատալիտիկ ակտիվությունը C-C կապի առաջացման ասիմետրիկ մոդելային ռեակցիաներում:

Ատենախոսական աշխատանքը կազմված է երկու մասից, որոնցից առաջինը նվիրված է նատրիումի բիս-[N-սալիցիլիդենամինացիդատ] (III) կոբալտատ անիոնային բնույթի մետաղակոմպլեքսի ու նրա ածանցյալների սինթեզին և դրանց կատալիտիկ ակտիվության փորձարկմանը C-C կապի առաջացման ասիմետրիկ մոդելային ռեակցիաներում: Սինթեզված Co^{III} իոնի օկտաէդրիկ կոմպլեքսները կազմված են սալիցիլալդեհիդի (կամ տեղակալված սալիցիլալդեհիդի) և ոչ սպիրտակուցային (կամ սպիրտակուցային) ամինաթթվի Շիֆի հիմքերից և C-C կապի առաջացման ռեակցիաներում իրենց դրսևորում են որպես Լյուսի թթուներ: Մասնավորապես, այս կոմպլեքսներն արդյունավետ և ստերեոսեռոդորդված կերպով կատալիզում են բենզալդեհիդի տրիմեթիլսիլիլցիանացման և Միքայելի միացման ռեակցիաները՝ ապահովելով բարձր քիմիական էլքեր (մինչև 100%): Նշված կատալիտիկ համակարգերը ապահովում են 28% ստերեոսելեկտիվություն բենզալդեհիդի տրիմեթիլսիլիլցիանացման ռեակցիայում և 42%՝ ցիկլոհեքսենոնին մալոնաթթվի էթիլ էսթերի միացման ռեակցիայում: Սինթեզված մետաղակոմպլեքսային կատալիզատորներում ստերեոդիֆերենցիան ապահովում է քիրալային անիոնը, իսկ աքիրալային կատիոնը, որը գտնվում է արտաքին մակերեսին, աշխատում է որպես արդյունավետ Լյուսի թթու և ակտիվացնում է նուկլեոֆիլը:

Ատենախոսական աշխատանքի երկրորդ հատվածը նվիրված է բիս-[6-(((1*R*,2*R*)-2-ամինացիկլոհեքսիլ)իմինամեթիլ)ֆենոլատո]Co(III) հիդրոկարբոնատ կատիոնային բնույթի մետաղակոմպլեքսի ու նրա ածանցյալների սինթեզին և դրանց կատալիտիկ ակտիվության փորձարկմանը C-C կապի առաջացման ասիմետրիկ մոդելային ռեակցիաներում: Ստացված Co^{III} իոնի օկտաէդրիկ կոմպլեքսները կազմված են սալիցիլալդեհիդի (կամ տեղակալված սալիցիլալդեհիդի) և քիրալային ցիկլոհեքսանդիամինի Շիֆի հիմքերից: Դրանք հանդիսանում են Բրենստեդի թթուներ և կարող են կատալիզել C-C կապի առաջացման ասիմետրիկ ռեակցիաները:

Կատիոնային բնույթի քիրալային մետաղակոմպլեքսների հիման վրա ստացված նոր տեսակի Բրենստեդի թթուները արդյունավետ և ստերեոսեռոդորդված կերպով կատալիզում են ալդեհիդների

տրիմերիլսիլիցիանացման և Միքայելի միացման ռեակցիաները: Ստացված կատիոնային կոմպլեքս-կատալիզատորները ապահովում են բարձր քիմիական ելքեր (հիմնականում 100%) և 30% ստերեոսելեկտիվություն՝ բենզալդեհիդի տրիմերիլսիլիցիանացման, 26%՝ ցիկլոհեքսենոնին մալոնաթթվի էթիլ էսթերի միացման և 52%՝ Ու՝ դեհիդրոալանինային աքիրալային կոմպլեքսին մալոնաթթվի էթիլ էսթերի միացման ռեակցիաներում:

Այսպիսով, միևնույն քիրալային մետաղակոմպլեքսների հիման վրա կարելի է ստանալ բազմաֆունկցիոնալ կատալիտիկ համակարգեր, որոնք կարելի է օգտագործել C-C կապի առաջացման բազմաթիվ ասիմետրիկ ռեակցիաներում՝ կատալիզվող Բրենստեդի և Լյուիսի թթուների, ինչպես նաև Լյուիսի հիմքերի կողմից: Մինթեզված նոր տեսակի կենսամիմետիկ կատալիզատորները հետագա մոդիֆիկացման դեպքում, ինչպես նաև մշակված ռեակցիաները կարող են գործնական կիրառություն ստանալ β -ամինասպիրտների, α -ամինաթթուների և այլ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների արտադրության մեջ:

Աշխատանքն իրականացվել է ՌԴ ԳԱ «Ա. Ն. Նեսմեյանովի անվ. էլեմենտօրգանական միացությունների ինստիտուտի» և ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի գիտահետազոտական լաբորատորիաներում:

Ատենախոսությունը շարադրված է 3 գիտական հոդվածների և 1 թեզիսի տեսքով:

MKRTCHYAN ANNA

Chiral octahedral charged complexes of Co^{III} as a new type of biomimetic catalysts for the asymmetric synthesis of important pharmacophore compounds

SUMMARY

Key words: *asymmetric catalysis, metal complex, stereoselectivity, chiral octahedral complex, Brønsted and Lewis acids.*

The main objects of the thesis are biomimetic chiral cobalt catalysts of anionic and cationic nature. As the basis for creation of such a system became pyridoxal phosphate-dependent (PPH) enzymes. Within the framework of the work their catalytic activity in model reactions of asymmetric formation of C-C bonds was studied.

The thesis consists of two parts; the first one is devoted to the synthesis of sodium bis-[N-salicylideneaminoacidato]cobaltates (III) (or derivative)– metal complexes of anionic nature and their testing in model reactions of asymmetric formation of the C-C bond. The synthesized cobalt octahedral complexes containing

interperpendicular Schiff's bases of salicyl (and substituted salicyl) aldehyde with non-proteinogenic and proteinogenic amino acid are Lewis-type acids and catalyze the asymmetric reaction of the C-C bond formation. These complexes efficiently and stereo-directed catalyze the reactions of benzaldehyde trimethylsilylcyanidation, as well as the Michael reaction providing a quantitative yield at that (up to 100%). These catalytic systems provide on average 28% of stereoselectivity in the reaction of benzaldehyde trimethylsilylcyanidation, 42% of stereoselectivity in the reaction of malonic ester addition to cyclohexanone. In the synthesized metal complex-catalysts the chiral anion performs stereodifferentiation, and the achiral cation on the external sphere of the complex acts as an effective Lewis acid and activates the nucleophilic substrate.

The second part of the thesis is devoted to the synthesis of carbonate *bis*-[6-(1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl]iminomethyl]phenolate]Co(III) complexes (or derivative) of cationic nature and their testing in model reactions of asymmetric formation of the C-C bond. The obtained cobalt octahedral complexes containing interperpendicular Schiff's bases of salicyl (and substituted salicyl) aldehyde with cyclohexandiamine are Brønsted acids and can catalyze the asymmetric reaction of the C-C bond formation.

Brønsted acids of a new type obtained on the basis of chiral metal complex cations with anion on the external sphere efficiently and stereo-directed catalyze the reaction of aldehydes trimethylsilyl cyanidation, the Michael reaction almost always providing high chemical yield at that (up to 100%) and reaching 30% of stereoselectivity in the reaction of trimethylsilylcyanide with benzaldehyde, 26% in the Michael addition of malonic ester to cyclohexanone and 52% in the Michael addition of ethyl-malonic ester to the achiral dehydroalanine substrate.

Thus, based on one and the same chiral metal complex it is possible to obtain multi-purpose catalytic systems that can be used in various asymmetric reactions of the C-C bond formation that require Brønsted and Lewis acid catalyses as well as Lewis base catalysis. The obtained biomimetic catalysts of a new type after further modifications can find practical application in preparative production of β -amino alcohols, α -amino acids and other biologically active compounds. In a number of cases the developed reactions can become key ones in the technology for production of some drug substances.

The work was carried out in the laboratories of A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds Russian Academy of Science (INEOS RAS) as well of the Scientific and Production Center "Armbiotechnology" of the National Academy of Sciences, RA.

4 papers (including 1 abstract) have been published on the subject of the thesis.