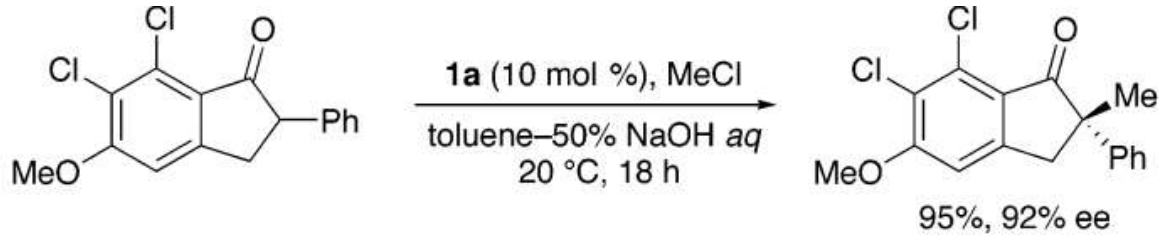
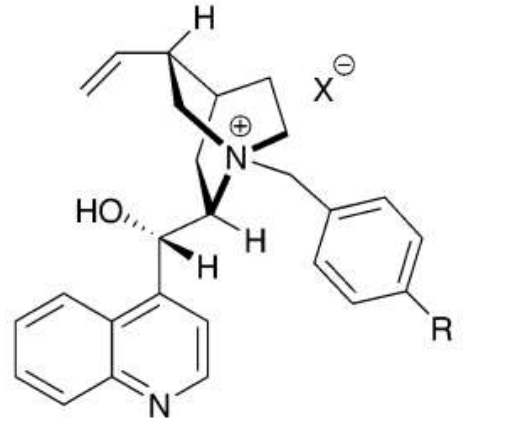
# Асиметричний міжфазовий каталіз.

# Нуклеофільне заміщення.

# Асиметричний міжфазовий каталіз. Початок. Нуклеофільне заміщення.

Початок робіт з асиметричного МФК було відкрито піонерською роботою дослідницької групи Merck у 1984 р. [1]. Вони здійснили ефективне та практичне асиметричне метилювання заміщеного феніліданону за допомогою каталізатора, отриманого з алкалоїду хінного дерева, і провели ретельні та систематичні дослідження цієї реакції [2].



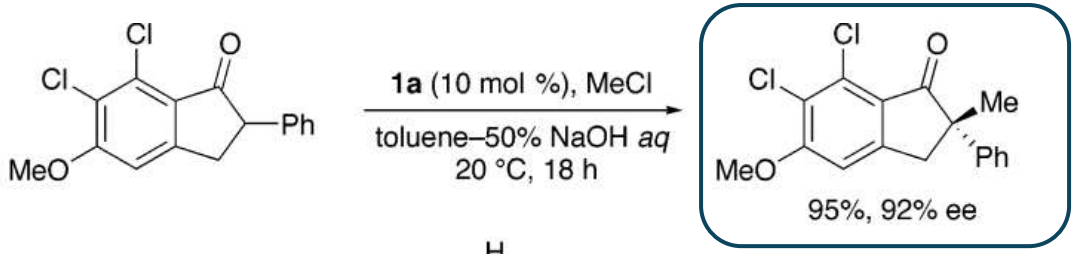




**1a** (R = $CF_3$, X = Br), **b** (R = H, X = Cl)

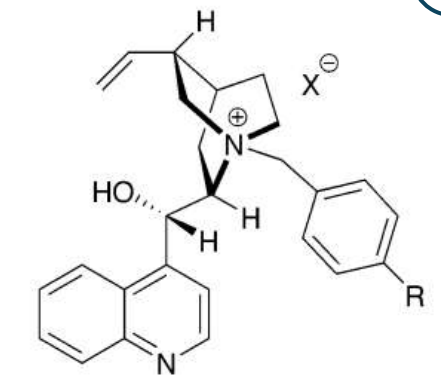

[1] Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. https://doi.org/10.1021/ja00314a045
[2] Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 4745.

# Асиметричний міжфазовий каталіз. Нуклеофільне заміщення.

Найкращі значення *ee* для (*S*)-ізомеру: 1) Неполярні розчинники – бензен, толуен. 2) Вище розведення розчину. 3) 50% розчин NaOH. 4) Алкілуючий агент: $CH_3Cl$ краще, ніж $CH_3Br$, $CH_3I$. 5) Пониження температури до 5°C покращувало ее до 90% (конц-я $CH_3Cl$ 14 моль/моль субстрата), хоча швидкість реакції суттєво знижувалась. Значення ее покращилось від 84% до 96% за температури 15°C при конц-ї $CH_3Cl$ 7 моль/моль субстрата. 6) Ефективне перемішування.
Концентрація каталізатора (10-50%) мало впливала на *ee*. Аніон каталізатора: хлорид та бромід дали подібні результати, йодид – суттєво погіршив ее.




(*S*)-ізомер

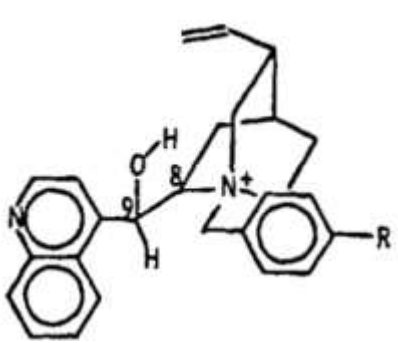


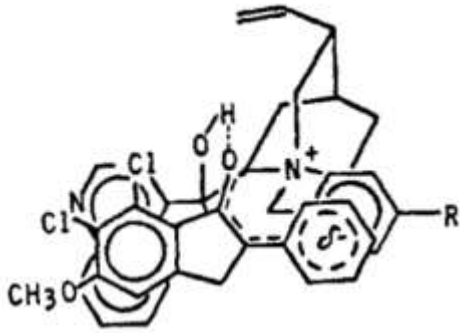

**1a** (R = $CF_3$, X = Br), **b** (R = H, X = Cl)

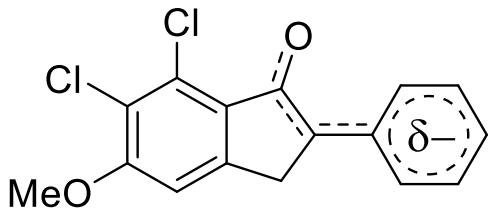

[1] Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. https://doi.org/10.1021/ja00314a045
[2] Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 4745.

# Асиметричний міжфазовий каталіз. Нуклеофільне заміщення.

Моделювання та дані РСД засвідчили, що переважною є конформація, в якій хінолінове кільце, C9-O зв'язок, та *N*-бензильна група лежать в одній площині. Аніон **1** також має плоску будову, його негативний заряд делокалізований за участю 2-фенільного кільця. Обидві молекули у своїх майже планарних конформаціях природно розташовуються одна над одною, що забезпечує π-стекінг між бензильною групою каталізатора та 2-фенільною групою субстрата **1** та між хіноліновим та 3-метоксидихлоробензеновим фрагментами. $C_9$-гідроксильна група забезпечує орієнтуючу дію для притягання аніону інданону через водневий зв'язок. Тому алкілування $CH_3Cl$ може відбуватися лише з переднього боку з утворенням (*S*)-(+)-2-метиліндanону.








**1**

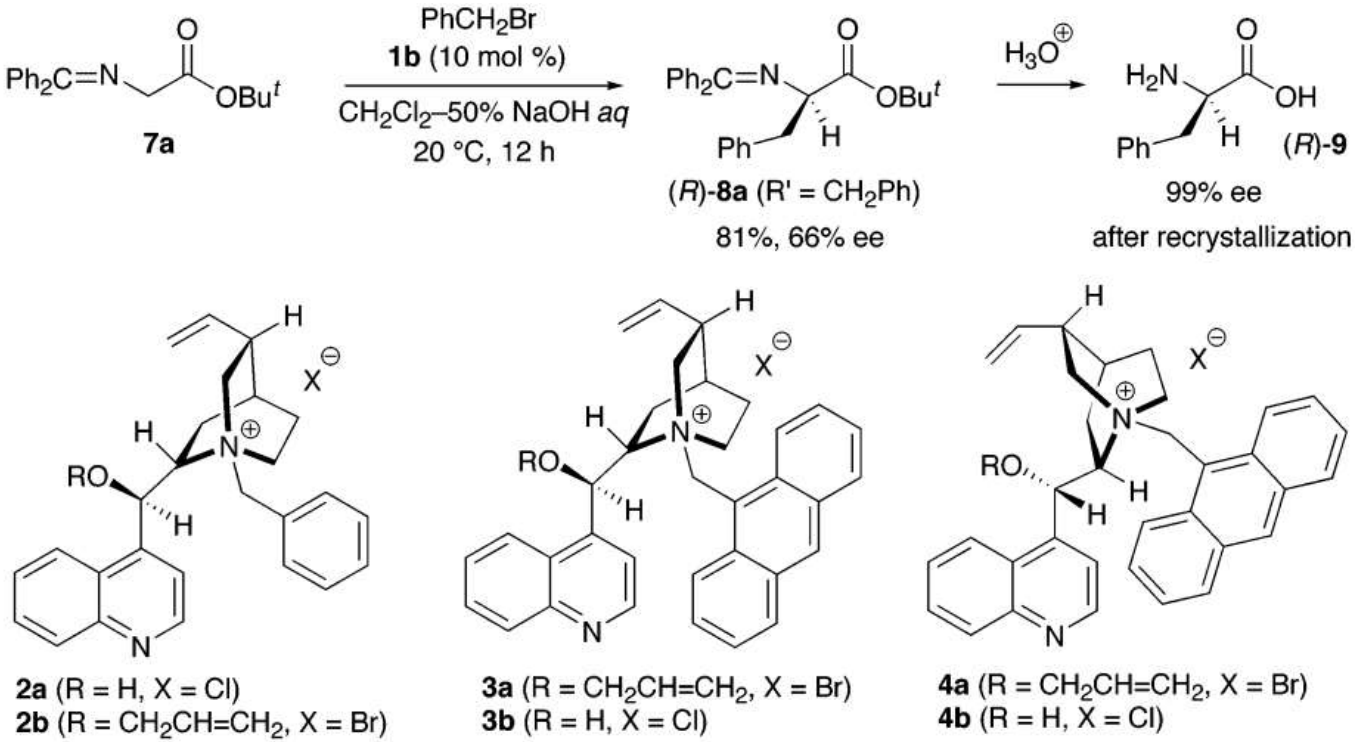
Електроноакцепторні замісники у бензильному залишку каталізатора (R = $CF_3$) сприяють кращому утворенню йонної пари і таким чином покращують асиметричну індукцію.

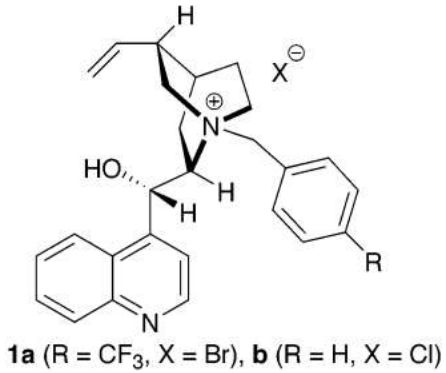

[1] Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. https://doi.org/10.1021/ja00314a045

[2] Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 4745.

# Асиметричний міжфазовий каталіз. Нуклеофільне заміщення

За п’ять років цей тип каталізатора був успішно використаний для асиметричного синтезу *R*-амінокислот О’Доннеллом та ін. з використанням основи Шиффа гліцинового естеру бензофенону (7) як основного субстрату [4]. Асиметричне алкілування **7a** пройшло гладко в умовах м’якого міжфазного переносу з каталізатором **1b**, отриманим із цинхоніну, з отриманням продукту моноалкілування (*R*)-*8a* з високим виходом та помірною енантіоселективністю.



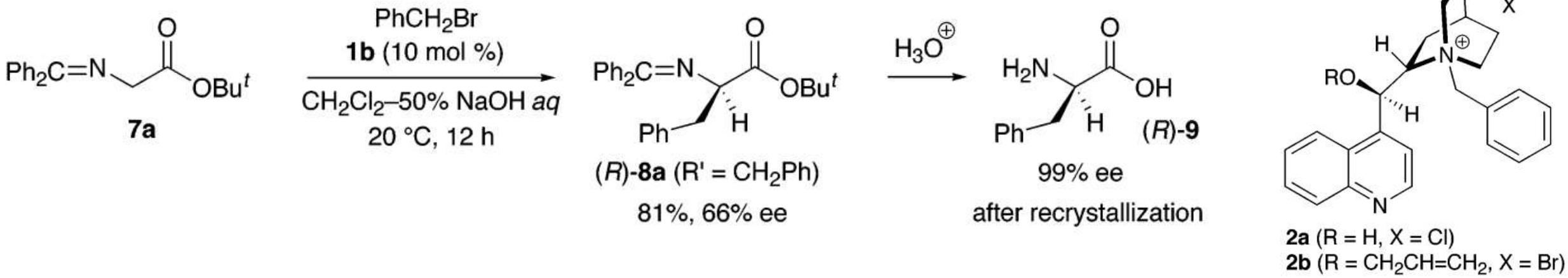


Ooi, T., Kameda, M., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (17), 5139-5151.

[4]. O’Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.

# Асиметричний міжфазовий каталіз. Нуклеофільне заміщення

Важливо, що α-протон у **8a** має набагато нижчу кислотність порівняно з кислотністю **7a**, якщо використовується основа Шиффа бензофенону, що забезпечує хіральність *R*-стереогенного центру в умовах реакції. За допомогою каталізатора **2a**, отриманого з цинхонідину, можна отримати інший енантіомер (*S*)-**8a** [4a], і енантіоселективність була підвищена до 81% *ee* шляхом оптимізації параметрів реакції з гідроксизахищеним каталізатором **2b** [4f].

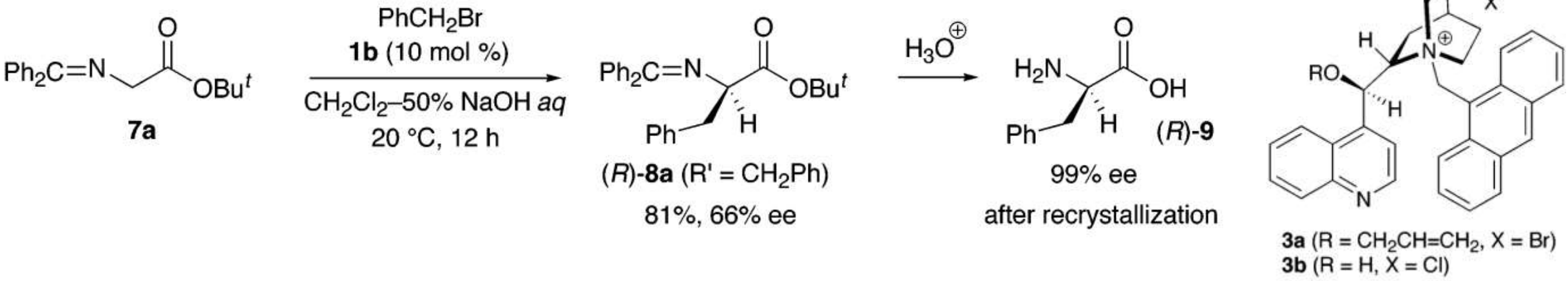



Перекристалізація, а потім кислотний гідроліз **8a** давали енантіомерно чисті *R*-амінокислоти **9**. 4a Це дослідження відкрило перспективу для інтенсивних досліджень асиметричного синтезу амінокислот за допомогою хірального каталізу фазового переносу.


4a. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.
4f. O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Esikova, I. A.; Mi, A. U.S. Patent, 5,554,753, 1996; *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 9924.

# Асиметричний міжфазовий каталіз. Нуклеофільне заміщення

Нові каталізатори, отримані з алкалоїду хінного дерева, що містять 9-антраценілметильний замісник, значно покращили рівень асиметричної індукції.[5,6] Корі використовував **3a** як каталізатор і твердий моногідрат гідроксиду цезію CsOH як основну фазу, що дозволило проводити реакцію при нижчій температурі, і для продуктів **8a** були отримані надзвичайно високі значення енантіоселективності.[5a]

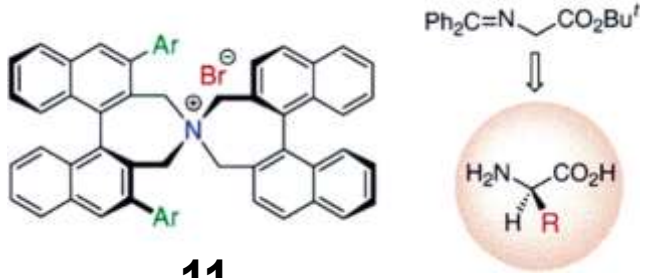




5. Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.
6. Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.

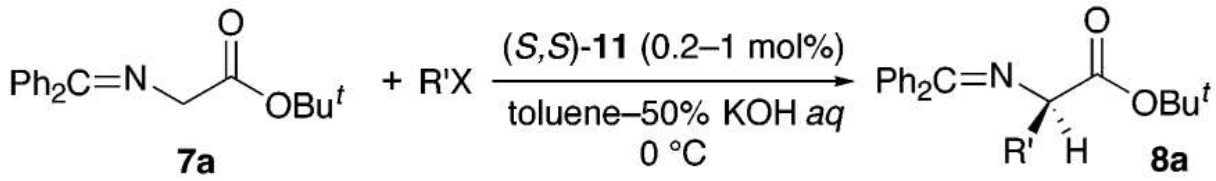
# Асиметричний міжфазовий каталіз. Нуклеофільне заміщення.

Масштаби та обмеження асиметричного алкілування були ретельно досліджені з різними алкілгалогенідами, в яких особливо підкреслено перевагу унікальної N-спіроструктури **11** і вагомий ефект стеричних, а також електронних властивостей ароматичних замісників у 3,3'-положенні бінафтильного фрагмента.




**11**

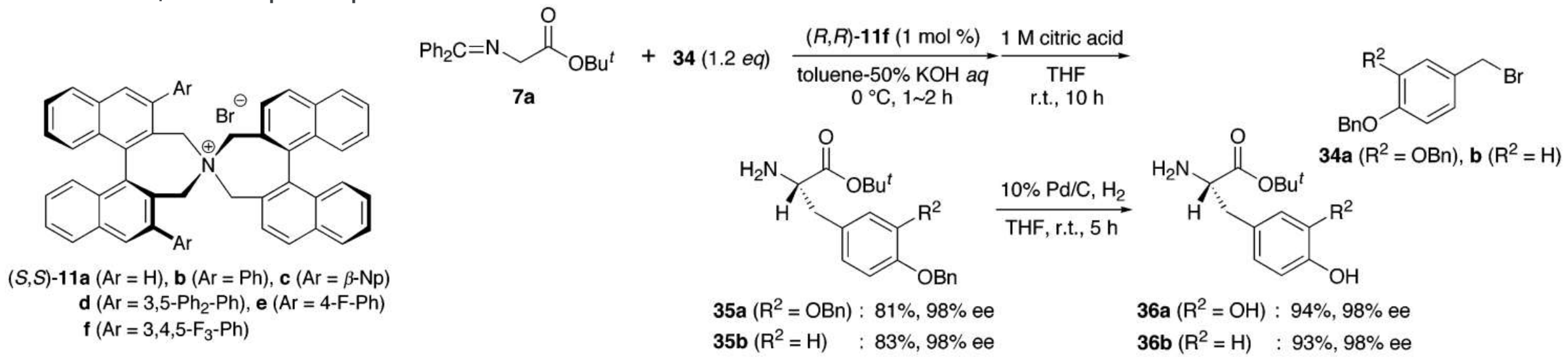



Потенційна синтетична корисність даного методу для практичного асиметричного синтезу структурно різноманітних природних і неприродних α-амінокислот була продемонстрована його успішним застосуванням для асиметричного синтезу (*S*)-N-ацетиліндолін-2-карбоксилату, ключового проміжного продукту в синтезі інгібітора АПФ, і *трет*-бутилового естеру *L*-Dopa (*L*-3,4-дигідроксифенілаланіну) та його аналога.

Ooi, T., Kameda, M., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (17), 5139-5151 and references therein.

Онієвий бромід **11f** є каталізатором вибору для отримання різноманітних енантіочистих *R*-амінокислот за допомогою цього перетворення.




Каталітичне міжфазове алкілування 7a за допомогою **34a** (1.2 екв.) у водному розчині 50% KOH-толуен гладко проходить при 0 °C за участю (*R,R*)-**11f** (1 моль %) з утворенням повністю захищеного трет-бутилового естеру *L*-Dopa, який потім гідролізували 1 M лимонною кислотою в ТГФ за кімнатної температури впродовж 10 год. з отриманням відповідного аміноестеру 35a з виходом 80% та 98% *ee*. Дебензилювання **35a** в умовах каталітичного гідрування дало бажаний трет-бутиловий естер *L*-Dopa (**36a**) з виходом 93%.

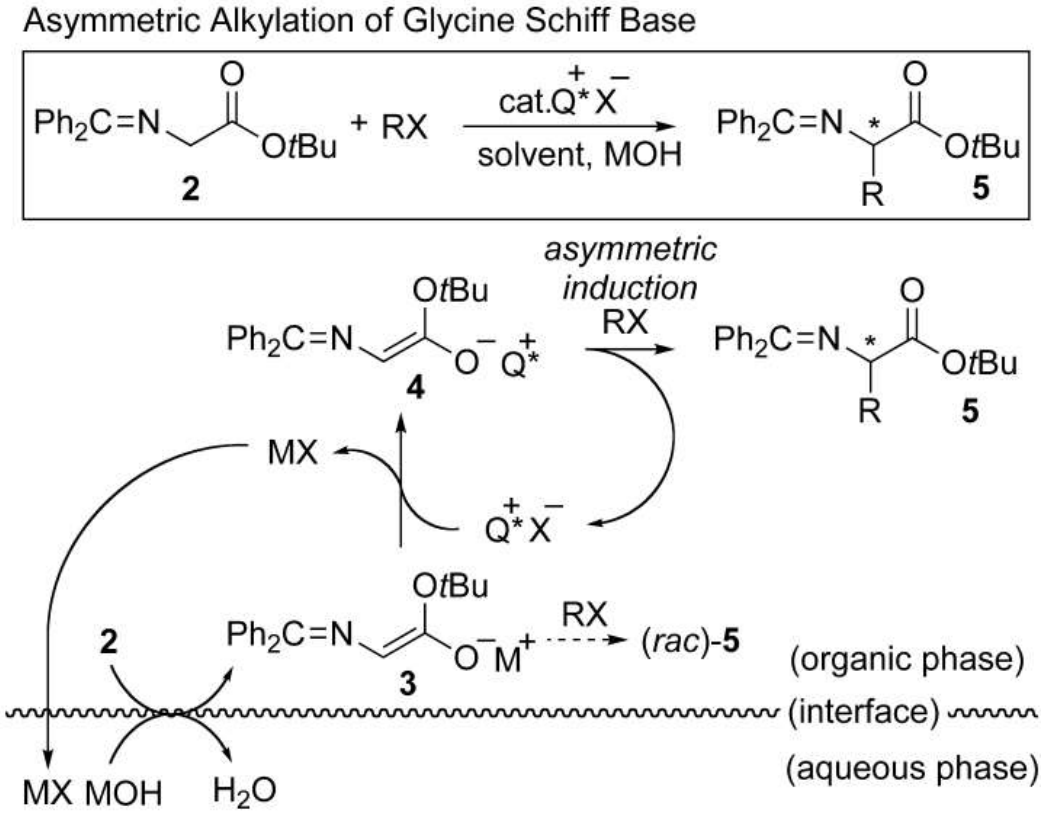
Ця практична процедура може забезпечити високоенантіоселективний синтез різних аналогів *L*-Dopa та може бути масштабована до кількох грамів. Привабливою особливістю цього методу є те, що, на додаток до простоти його застосування, каталізатор **11f** можна відновити та повторно використати в даному енантіоселективному міжфазовому алкілуванні.



Ooi, T., Kameda, M., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (17), 5139-5151 and references therein.

# Асиметричний міжфазовий каталіз. Нуклеофільне заміщення. Механізм

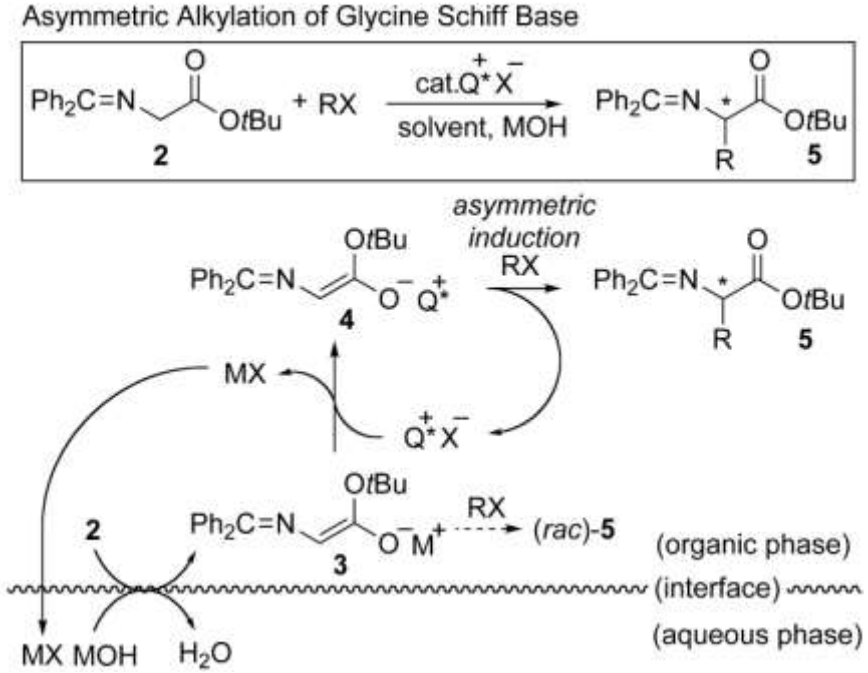
Доля онієвого карбаніону $Q^+R^-$, що знаходиться в органічній фазі, залежить від партнера електрофільної реакції. Необоротне асиметричне алкілування активних метиленових або метинових сполук алкілгалогенідами є найбільш дослідженою областю каталізу асиметричного фазового переносу. Механізм реакції проілюстрований прикладом асиметричного алкілування основи Шиффа гліцину (схема 1.5) [8].




[8] Ooi, T., Kameda, M., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (17), 5139-5151 and references therein.

# Нуклеофільне заміщення. Механізм

На першій стадії основа Шиффа гліцину **2** реагує з неорганічною основою на межі розділу двох фаз, утворюючи енолят металу **3**, який залишається на межі розділу через його високополярний характер. Енолят металу **3** потім обмінює катіон, утворюючи енолят з онієвим катіоном **4**. Досить ліпофільна пара **4** переходить в органічну фазу, де реагує з алкілгалогенідом. Після реакції галогенід онію регенерується і вступає в наступний каталітичний цикл.




Ключовим питанням, яке тут слід розглянути, є можливість рацемізації та діалкілування продукту. У цьому прикладі основність неорганічної основи та кислотність субстрату та продукту, а також інші умови реакції ретельно регулюються, щоб уникнути цієї проблеми. Слід також зазначити, що контроль *E*/*Z* геометрії еноляту, очевидно, є критичним для асиметричної індукції, хоча немає чітких доказів того, який ізомер є тим, який фактично реагує у цьому випадку.

Були проведені численні дослідження щодо розвитку різних інших процесів утворення асиметричних зв'язків [Ooi, T., Kameda, M., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (17), 5139-5151]:

**Приєднання за Міхаелем:** 5b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.
8. a) Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 625.

**Реакція Хорнера-Вадсворта-Еммонса:** 9. Arai, S.; Hamaguchi, S.; Shioiri, T. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2997.

**Конденсація Дарзана:** 8.(i) Bakó, P.; Szöllõy, A.; Bombicz, P.; Tõke, L. *Synlett* **1997**, 291. (j) Bakó, P.; Vízvárdi, K.; Toppet, S.; der Eycken, E. V.; Hoonaert, G. J.; Tõke, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14975. (l) Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; Tõke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4539.

**Альдольна конденсація:** 11.(a) Gasparski, C. M.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5367. (b) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931.

**Епоксидування:** 12.(a) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1599.

**Відновлення:** 13. (a) Drew, M. D.; Lawrence, N. J.; Watson, W.; Bowles, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5857.

**Циклопропанування:** 14. (a) Arai, S.; Nakayama, K.; Hatano, K.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9572.

**Азиридинування:** 15. Aires-de-Sousa, J.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3183.

## Перелік використаних джерел


Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. https://doi.org/10.1021/ja00314a045

Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 4745.

O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2353.

Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.

Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.

Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. Design of N-spiro C 2-symmetric chiral quaternary ammonium bromides as novel chiral phase-transfer catalysts: synthesis and application to practical asymmetric synthesis of α-amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (17), 5139-5151.

Hashimoto T.; Maruoka, K. Recent Development and Application of Chiral Phase-Transfer Catalysts. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 12, 5656–5682. https://doi.org/10.1021/cr068368n

Maruoka, K.; Ooi, T. Enantioselective Amino Acid Synthesis by Chiral Phase-Transfer Catalysis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 8, 3013–3028.

Asymmetric Phase Transfer Catalysis. Ed. Keiji Maruoka, **2008** Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim.