

**АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ГИДРИРОВАНИЕ
(*E*)-ДИМЕТИЛ-2-АЦЕТАМИДО-2-ФЕНИЛВИНИЛФОСФОНАТА
В СВЕРХКРИТИЧЕСКОМ ДИОКСИДЕ УГЛЕРОДА
В ПРИСУТСТВИИ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ
КАТАЛИЗАТОРОВ С ЛИГАНДАМИ ФОСФИТНОГО ТИПА**

**С. Е. Любимов, Е. А. Расторгуев, Т. А. Вербицкая, Е. Г. Рыс,
В. Н. Калинин, В. А. Даванков**

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Поступила в редакцию 18.05.2010 г.

Проведено асимметрическое гидрирование (*E*)-диметил-2-ацетамидо-2-фенилвинилфосфоната в CH_2Cl_2 и сверхкритическом (СК) диоксиде углерода с участием Rh- и Ir-комплексов с хиральными лигандами фосфитного типа. Показано, что иридиевые катализаторы, растворенные в СК- CO_2 , позволяют достигать высокой энантиоселективности (до 98,5 % *ee*) и конверсии; родиевые катализаторы приводят исключительно к рацемическому продукту реакции.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сверхкритический диоксид углерода, асимметрическое гидрирование, комплексы иридия, аминоксиды фосфонатов, амидофосфиты.

ВВЕДЕНИЕ

Значительное число промышленных химических реакций в настоящее время проводится в органических растворителях, таких как хлорированные углеводороды, толуол, метанол, ацетон, представляющих значительную опасность для окружающей среды. Данный недостаток стимулирует поиск альтернативных, безопасных сред для проведения реакций. Одной из наиболее приемлемых сред является сверхкритический (СК) диоксид углерода в силу его доступности, экологической и пожарной безопасности. Несмотря на свои преимущества, в настоящий момент СК- CO_2 в основном используется для проведения процессов экстракции [1] и значительно реже — как среда для органического синтеза [2]. Асимметрическому катализу в СК- CO_2 на данный момент уделяется недостаточно внимания, хотя в данном направлении уже получены многообещающие результаты. Так, с использованием металлокомплексных катализаторов с хиральными фосфиновыми лигандами удалось достигнуть высокой энантиоселективности и количественной конверсии за 12—48 ч в реакциях гидрирования серии прохиральных непредельных субстратов [3, 4]. Недавно было показано, что лиганды фосфитного типа, получаемые из PCl_3 и доступных хиральных синтонов, могут обеспечивать высокие значения энантиомерного избытка (до 99 % *ee*) при количественной конверсии за 35—180 мин в катализируемом родием гидрировании диметилитаконата и енамидов в СК- CO_2 [5—9]. Привлекательными объектами для асимметрического металлокомплексного гидрирования являются непредельные прохиральные фосфонаты, так как в данном случае открывается путь к получению ценных биологически активных препаратов [10—15]. Особый интерес представляют фосфорсодер-

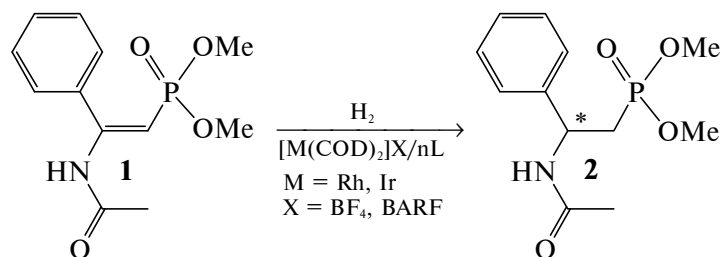


Рис. 1. Гидрирование (*E*)-диметил-2-ацетиамидо-2-фенилвинилфосфоната

жащие аналоги аминокислот — аминофосфонаты, проявляющие антибактериальные, фунгицидные, противовоспалительные свойства, а также являющиеся средствами борьбы с вирусом иммунодефицита [16, 17 и ссылки, приведенные там]. В данной работе нами приводятся первые результаты по исследованию гидрирования (*E*)-диметил-2-ацетиамидо-2-фенилвинилфосфоната (**1**) (рис. 1) в сверхкритическом диоксиде углерода с участием комплексов Rh и Ir с хиральными лигандами фосфитного типа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Лиганды L₁–L₄ [8, 18–20], исходные комплексы [Rh(COD)₂]BF₄ [21], [Ir(COD)₂]BARF [22] (COD — 1,5-циклооктадиен, BARF — тетрааксис[3,5-бис-(трифторметил)фенил]борат) и (*E*)-диметил-2-ацетиамидо-2-фенилвинилфосфонат [17] получали согласно методикам, описанным в указанных источниках. Гидрирование в СК-CO₂ проведено на установке фирмы «High Pressure Equipment», оснащенной автоклавом емкостью 10 мл.

Методика асимметрического гидрирования (*E*)-диметил-2-ацетиамидо-2-фенилвинилфосфоната

В автоклав загружали 0,2 мл CH₂Cl₂, растворяли 0,0037 ммоль [Rh(COD)₂]BF₄ или [Ir(COD)₂]BARF и соответствующего лиганда (0,0037 или 0,0074 ммоль), раствор перемешивали 5 мин, растворитель удаляли при вакуумировании. Затем добавляли 100 мг (0,37 ммоль) (*E*)-диметил-2-ацетиамидо-2-фенилвинилфосфоната (**1**). Закрытый автоклав продували CO₂, наполняли водородом до нужного давления, после чего напускали CO₂. Реактор нагревали до соответствующей температуры (в течение 10 мин) и проводили гидрирование при перемешивании с помощью магнитной мешалки. По окончании реакции CO₂ и H₂ медленно выпускали из автоклава и реакцию смесь анализировали методом спектроскопии ЯМР ³¹P{H}; оптические выходы диметил-2-ацетиамидо-2-фенилэтилфосфоната (**2**) определяли методом ВЭЖХ на хроматографе «Agilent HP-1100» с использованием колонки Chiralcel OD-H, как описано в [17]. Гидрирование в CH₂Cl₂ проводили с использованием 5 мл растворителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначальные попытки гидрирования (*E*)-диметил-2-ацетиамидо-2-фенилвинилфосфоната (**1**) были предприняты в хлористом метиле, считающемся опти-

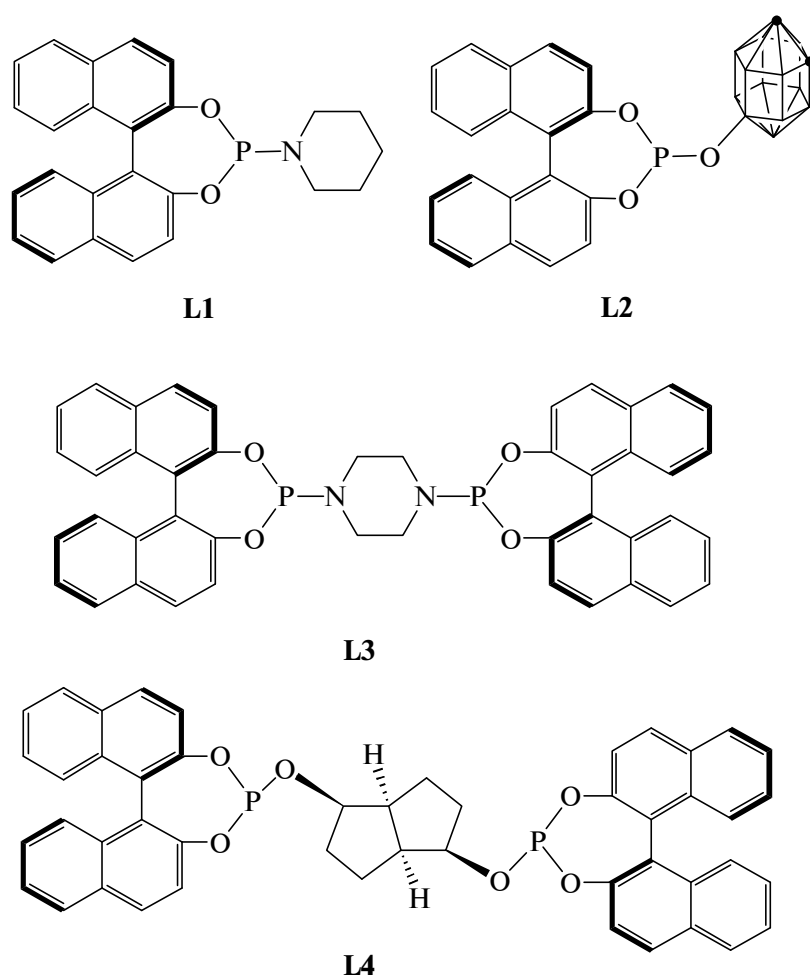


Рис. 2. Лиганды фосфитного типа

мальным растворителем для катализируемого родием гидрирования непредельных субстратов с участием лигандов фосфитного типа [23—25]. В качестве катализатора была выбрана система, полученная исходя из родиевого прекурсора $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ и амидофосфита (*R*)-PipPhos (L1, (*S_a*)-2-(пиперидино)-динафто-[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]диоксофосфефин, рис. 2), являющегося на сегодняшний момент наиболее эффективным и простым с точки зрения процедуры синтеза среди лигандов фосфитного типа [18, 26].

При давлении водорода 45 атм и мольном соотношении субстрата к катализатору 100/1 ($L/\text{Rh} = 2/1$) конверсия (**1**) за 20 ч при комнатной температуре была низкой (таблица, опыт 1). Применение того же катализатора, полученного в хлористом метиле, для гидрирования в СК- CO_2 при 60 °С позволило увеличить скорость реакции (таблица, опыт 2). Однако использование родиевого катализа в обоих случаях привело к образованию рацемического продукта реакции, в отличие от гидрирования енамидофосфонатов в присутствии системы на основе $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ в качестве металлокомплексного предшественника и хиральных фосфиновых лигандов [16, 17].

Таблица

Асимметрическое гидрирование (*E*)-диметил-2-ацетиамидо-2-фенилвинилфосфоната (20 ч)

№	Катализатор	Среда	<i>T</i> , °С	<i>P</i> H ₂ , атм	<i>P</i> общее, атм	Конверсия, %	<i>ee</i> , %
1	[Rh(COD) ₂]BF ₄ /2L ₁	CH ₂ Cl ₂	20	45	—	20	0
2	[Rh(COD) ₂]BF ₄ /2L ₁	СК-СО ₂	60	45	250	50	0
3	[Ir(COD) ₂]BARF/2L ₁	СК-СО ₂	60	45	250	81	88
4	[Ir(COD) ₂]BARF/2L ₁	CH ₂ Cl ₂	60	45	—	5	—
5	[Ir(COD) ₂]BARF/2L ₁	СК-СО ₂	60	45	200	70	57
6	[Ir(COD) ₂]BARF/2L ₁	СК-СО ₂	60	15	120	50	60
7	[Ir(COD) ₂]BARF/2L ₁	СК-СО ₂	60	20	250	30	58
8	[Ir(COD) ₂]BARF/2L ₁	СК-СО ₂	40	45	250	6	—
9	[Ir(COD) ₂]BARF/2L ₂	СК-СО ₂	60	45	250	45	60
10	[Rh(COD) ₂]BF ₄ /2L ₂	СК-СО ₂	60	45	250	35	0
11	[Ir(COD) ₂]BARF/L ₃	СК-СО ₂	60	45	250	82	98,5
12	[Ir(COD) ₂]BARF/L ₃	СК-СО ₂	60	45	200	68	90
13	[Ir(COD) ₂]BARF/L ₄	СК-СО ₂	60	45	250	35	82

Согласно литературным данным [18] использование каталитической системы [Ir(COD)₂]BARF/2L (L = PiPPhos, L₁) позволяет с высокой конверсией и энантиоселективностью (до 99 % *ee*) проводить асимметрическое гидрирование различных прохиральных иминов, которое обычно сопряжено с получением продуктов с низкими выходами и невысокими значениями энантиомерного избытка. Применение этой каталитической системы для гидрирования (**1**) в СК-СО₂ при 60 °С позволило достигнуть высокой конверсии при энантиоселективности 88 % *ee* (таблица, опыт 3). Примечательно, что в присутствии того же иридиевого катализатора при 60 °С в хлористом метиле образуются лишь следовые количества продукта (таблица, опыт 4).

При снижении давления СК-СО₂ с 250 до 200 атм происходит снижение конверсии и энантиоселективности (таблица, опыты 3 и 5). При понижении давления водорода до 15 атм и одновременном снижении общего давления до 120 атм конверсия исходного субстрата и энантиоселективность равнялись соответственно 50 % и 60 % *ee* (таблица, опыт 6). При относительно невысоком давлении водорода (20 атм) при общем давлении 250 атм конверсия и энантиоселективность оказались умеренными (30 % и 58 % *ee* соответственно). Таким образом, можно констатировать, что для получения более высоких результатов оптимальным является использование высокого давления водорода и высокого общего давления (таблица, опыты 3 и 5 — 7).

При снижении температуры до 40 °С была получена низкая конверсия (таблица, опыт 8).

При условиях, оптимальных для описанного выше катализатора (45 атм H₂, общее давление 250 атм), замена лиганда на монодентатный фосфит L₂, содержа-

ший объемный карборановый заместитель, позволяет получить 60 % *ee* при 45 % конверсии. Стоит отметить, что использование в качестве предкатализатора $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ приводит к меньшей конверсии и рацемическому продукту с применением как лиганда **L2** (таблица, опыт 10), так и амидофосфита **L1** (таблица, опыты 1, 2). Нами было также проведено тестирование в данной реакции амидофосфитного лиганда **L3** (рис. 2, таблица, опыт 11). При этом оказалось, что каталитическая система, сформированная из $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BARF}$ и **L3**, позволяет добиться самой высокой энантиоселективности — 98 % *ee* и высокой конверсии при 45 атм H_2 и общем давлении 250 атм. Отметим, что понижение давления СК- CO_2 отрицательно сказывается как на конверсии, так и на значении энантиомерного избытка продукта реакции (таблица, опыты 11, 12). Применение дифосфитного лиганда **L4** (рис. 2), синтезированного из 1,4:3,6-диангидро-*D*-маннита, позволило получить достаточно высокую энантиоселективность — 82 % *ee* при умеренной конверсии (таблица, опыт 13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами впервые осуществлено гидрирование непредельных амидофосфонатов в СК- CO_2 . Выявлена активирующая способность СК- CO_2 по сравнению с CH_2Cl_2 в гидрировании (*E*)-диметил-2-ацетиамидо-2-фенилвинилфосфоната. Показано, что для данного процесса оптимальны иридиевые катализаторы, а значения энантиоселективности и конверсии возрастают с повышением давления водорода, общего давления и температуры в исследованном диапазоне параметров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 09-03-12104-офи_м).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McHugh M.A., Krukonis V.J.* Supercritical Fluid Extraction (2nd Edition), Elsevier, 1994.
2. *Leitner W., Jessop P.G.* Chemical synthesis using supercritical fluids. New York: Wiley-VCH, 1999.
3. *Cole-Hamilton D.J.* Adv. Synth. Catal. 2006. Vol. 348. P. 1341.
4. *Skouta R.* Green Chem. Lett. and Rev. 2009. Vol. 2. P. 121.
5. *Lyubimov S.E., Said-Galiev E.E., Khokhlov A.R., Loim N.M., Popova L.N., Petrovskii P.V., Davankov V.A.* J. Supercritical Fluids. 2008. Vol. 45. P. 70.
5. *Lyubimov S.E., Davankov V.A., Said-Galiev E.E., Khokhlov A.R.* Catalysis Commun. 2008. Vol. 9. P. 1851.
6. *Lyubimov S.E., Kuchurov I.V., Davankov V.A., Zlotin S.G.* J. Supercritical Fluids. 2009. Vol. 50. P. 118.
7. *Lyubimov S.E., Kuchurov I.V., Tyutyunov A.A., Petrovskii P.V., Kalinin V.N., Zlotin S.G., Davankov V.A., Hey-Hawkins E.* Catalysis Commun. 2010. Vol. 11. P. 419.
8. *Lyubimov S.E., Tyutyunov A.A., Kalinin V.N., Said-Galiev E.E., Khokhlov A.R., Petrovskii P.V., Davankov V.A.* Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. P. 8217.
9. *Любимов С.Е., Сафронов А.С., Тютюнов А.А., Калинин В.Н., Саид-Галиев Э.Е., Хохлов А.Р., Петровский П.В., Валецкий П.М., Даванков В.А.* Изв. АН. Сер. «Химия». Т. 57. С. 337.
10. *Goulioukina N.S., Dolgina T.M., Bondarenko G.N., Beletskaya I.P., Ilyin M.M., Davankov V.A., Pfaltz A.* Tetrahedron: Asymmetry. 2003. Vol. 14. P. 1397.
11. *Goulioukina N.S., Dolgina T.M., Beletskaya I.P., Henry J.-C., Lavergne D., Ratovelomanana-Vidal V., Genet J.-P.* Tetrahedron: Asymmetry. 2001. Vol. 12. P. 319.
12. *Goulioukina N.S., Bondarenko G.N., Bogdanov A.V., Gavrilov K.N., Beletskaya I.P.* Eur. J. Org. Chem. 2009. P. 510.
13. *Vargas S., Suarez A., Alvarez E., Pizzano A.* Chem. Eur. J. 2008. Vol. 14. P. 9856.

Асимметрическое гидрирование (*E*)-диметил-2-ацетамидо-2-фенилвинилфосфоната в сверхкритическом диоксиде углерода

14. Wassenaar J., Reek J.N.H. J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. P. 8403.
 15. Gridnev I.D., Yasutake M., Imamoto T., Beletskaya I.P. PNAS. 2004. Vol. 101. P. 5385.
 16. Kadyrov R., Holz J., Schüffner B., Zayas O., Almena J., Börner A. Tetrahedron: Asymmetry. 2008. Vol. 19. P. 1189.
 17. Doherty S., Knight J.G., Bell A.L., El-Menabawey S.M., Vogels C.M., Decken A., Westcott S.A. Tetrahedron: Asymmetry. 2009. Vol. 20. P. 1437.
 18. Mrcic N., Minnaard A.J., Feringa B.L., de Vries J.G. J. Am. Chem. Soc. 2009. Vol. 131. P. 8358.
 19. Reetz M.T., de Mehler G., Bondarev O. Chem. Commun. 2006. P. 2292.
 20. Reetz M.T., Neugebauer T. Angew. Chem. Int. Ed. 1999. Vol. 38. P. 179.
 21. RajanBabu T.V., Ayers T.A., Halliday G.A., You K.K., Calabrese J.C. J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. P. 6012.
 22. Semeniuchenko V., Khilya V., Groth U. Synlett. 2009. Vol. 20. P. 271.
 23. Reetz M.T. Angew. Chem. Int. Ed. 2008. Vol. 47. P. 2556.
 24. Reetz M.T., Meiswinkel A., Mehler G., Angermund K., Graf M., Thiel W., Mynott R., Blackmond D.G. J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. P. 10305.
 25. Van den Berg M., Minnaard A.J., Haak R.M., Leeman M., Schudde E.P., Meetsma A., Feringa B.L., de Vries A.H.M., Maljaars C.E.P., Willans C.E., Hyett D., Boogers J.A.F., Henderickx H.J.W., de Vries J.G. Adv. Synth. Catal. 2003. Vol. 345. P. 308.
 26. Bernsmann H., van den Berg M., Hoen R., Minnaard A.J., Mehler G., Reetz M.T., de Vries J.G., Feringa B.L. J. Org. Chem. 2005. Vol. 70. P. 943.
-

**ASYMMETRIC HYDROGENATION
OF (*E*)-DIMETHYL-2-ACETAMIDO-2-PHENYLVINYLPHOSPHONATE
IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE IN THE PRESENCE
OF METAL COMPLEXES WITH PHOSPHITE-TYPE LIGANDS**

**S. E. Lyubimov, E. A. Rastorguev, T. A. Verbitskaya, E. G. Rys,
V. N. Kalinin, V. A. Davankov**

*Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia*

Asymmetric hydrogenation of (*E*)-dimethyl-2-acetamido-2-phenylvinylphosphonate is carried out in supercritical carbon (SC) dioxide and CH₂Cl₂ using Rh- and Ir-complexes with chiral phosphite-type ligands. It is demonstrated that Ir-catalysts dissolved in SC-CO₂ provides with a high enantioselectivity (up to 98.5 % *ee*) and high conversion. In the presence of Rh-catalysts only racemic product are formed.

Key words: supercritical carbon dioxide, asymmetric hydrogenation, iridium complexes, aminophosphonates, amidophosphites.
