

**ЧАПУРИНА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА**

**НОВЫЕ АЛКИЛЬНЫЕ И АМИДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ИТТРИЯ,  
СОДЕРЖАЩИЕ ХИРАЛЬНЫЙ БИНАФТИЛДИАМИДНЫЙ  
ЛИГАНД. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И КАТАЛИТИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ В РЕАКЦИИ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОГО  
ГИДРОАМИНИРОВАНИЯ-ЦИКЛИЗАЦИИ АМИНОАЛКЕНОВ**

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата химических наук**

Нижний Новгород - 2012

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте  
металлоорганической химии им. Г. А. Разуваева РАН, в Лаборатории химии  
координационных соединений

**Научный руководитель:**

Доктор химических наук

Трифонов Александр Анатольевич

**Официальные оппоненты:**

Доктор химических наук, профессор

Бочкарев Михаил Николаевич

(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт  
металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН Российской академии наук)

Доктор химических наук, профессор

Федоров Алексей Юрьевич

(Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского)

**Ведущая организация:**

Учреждение Российской Академии наук Институт элементоорганических  
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Защита диссертации состоится "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2012 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании  
диссертационного совета Д 212.166.05 при Нижегородском государственном  
университете им. Н. И. Лобачевского по адресу: 603950, Нижний Новгород, ГСП-20,  
пр. Гагарина 23, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского  
государственного университета им. Н. И. Лобачевского.

Автореферат разослан "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2012 г.

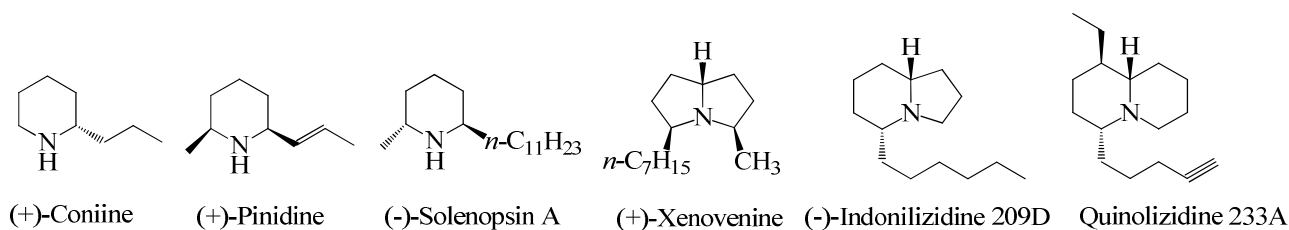
Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук

Замышляева Ольга Георгиевна



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Азотсодержащие соединения являются продуктами крупнотоннажного органического синтеза, ежегодное мировое производство которых исчисляется миллионами тонн и которые находят широкое применение в различных сферах человеческой деятельности [1]. Причем, области их промышленного применения чрезвычайно разнообразны: это и органические растворители, бактерицидные и флотационные добавки, гасители пенообразования, ингибиторы коррозии, добавки к моющим средствам, красители, пластификаторы, исходные соединения для синтеза широчайшей гаммы продуктов. Аминогруппа входит в большинство природных и биологически активных веществ, что делает азотсодержащие соединения, несомненно, интересными с точки зрения фармацевтической промышленности [2].



*Рисунок 1: Примеры природных и биологически активных веществ.*

Азотсодержащие гетероциклические фрагменты входят в состав многих препаратов, обладающих противомаларийной, противораковой, ретровирусной активностью [3], а также способностью к ингибированию биосинтеза протеинов [4].

Однако все современные методы получения аминов основаны на стехиометрических реакциях, что приводит к удорожанию целевых продуктов,

[1] Heilen G., Mercker H. J., Frank D., Reck R. A., Jackh R. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH, Weinheim, 5<sup>th</sup> eds. – 1985. – V. A2. – P. 1-36.

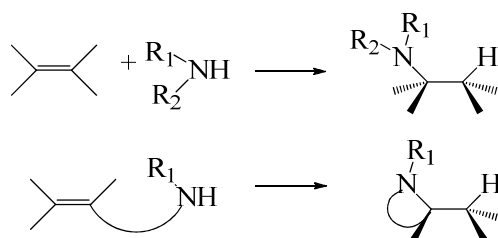
[2] Hong S., Kawaoka A. M., Marks T. J. Intramolecular Hydroamination/Cyclization of Conjugated Aminodienes Catalyzed by Organolanthanide Complexes. Scope, Diastereo- and Enantioselectivity, and Reaction Mechanism. // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – V. 125. – P. 15878-15832.

[3] Katritzky A. R., Rees C. W. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon. – 1997. – P. 1-9.

[4] Schwiser A. E., Fowlkes R. L., McClain J. H. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemistry and Technology, Wiley, New York. – 1978. – V. 2. – P. 272-283.

а также образованию большого количества отходов [5]. Общие эффективные синтетические методы, позволяющие проводить этот процесс в каталитическом режиме, до настоящего времени не разработаны. Несомненно, что необходимо развитие новых эффективных каталитических методик получения азотсодержащих соединений. Особенно это касается области создания биологически активных веществ, перспективных с точки зрения фармакологического применения.

Одним из наиболее привлекательных методов каталитического синтеза аминоксидов является реакция гидроаминирования, заключающаяся в присоединении аминогруппы по кратным связям С-С олефинов и ацетиленов, приводящая к образованию более замещенных аминов, енаминов или иминов [6]. Реакция гидроаминирования может проводиться как в меж-, так и во внутримолекулярном вариантах, что делает ее чрезвычайно перспективным методом получения широкого круга соединений.



*Схема 1: Реакции межмолекулярного и внутримолекулярного гидроаминирования*

Энантиоселективная реакция гидроаминирования-циклизации позволяет получать оптически чистые хиральные азотсодержащие гетероциклы различных типов, а ее применение может привести к разработке новых методов энантиоселективного введения гетероциклического фрагмента в сложные органические молекулы, а также синтезу соединений, представляющих интерес для фармацевтической химии и медицины. Метод является экологичным и «атом-экономным», поскольку при его использовании все атомы исходных соединений входят в состав образующихся продуктов, не

[5] Malpass J. R. Comprehensive Organic Chemistry, Pergamon Press: Oxford. – 1979. – V. 2. – P. 1-18.

[6] Müller T. E., Hultsch K. C., Yus M., Foubelo F., Tada M. Hydroamination: Direct Addition of Amines to Alkenes and Alkynes. // Chem. Rev. – 2008. – V. 108. – P. 3795-3892.

приводя к образованию отходов [7]. Это определяет **актуальность тематики** диссертационной работы, так как результаты ее выполнения позволят разработать новые природосберегающие технологии, а также повысить доступность ряда фармакологических препаратов.

Однако, прямое присоединение аминов по кратным связям очень трудно реализовать из-за высокого энергетического барьера, являющимся причиной отталкивания между неподеленной парой электронов на атоме азота и  $\pi$ -связью C=C, богатой электронами. Более того, большая разница между орбиталями C=C связи и NH запрещает согласованное [2+2]-присоединение. Наконец, смещение равновесия реакции путем повышения температуры невозможно по причине отрицательного значения энтропии реакции [8]. Таким образом, реакция гидроаминирования требует наличие катализатора для снижения энергии активации. Только реакции присоединения аминов к активированным алкенам могут проходить в отсутствие катализатора [9].

Реакция внутримолекулярного каталитического асимметрического гидроаминирования представляет собой очень привлекательный синтетический путь для синтеза хиральных азотсодержащих гетероциклов. В последние несколько лет четко прослеживается тенденция к поиску новых катализаторов для реакции внутримолекулярного гидроаминирования аминокленов, но до сих пор не существует каталитической системы, которая бы позволяла проводить реакцию гидроаминирования в мягких условиях, с высокой каталитической активностью и энантиоселективностью [10].

За последние два десятилетия были синтезировано большое количество каталитических систем на основе щелочных, щелочноземельных, редкоземельных металлов и актиноидов, металлов IV группы и переходных металлов [6]. Комплексы лантаноидов являются особенно перспективными в

---

[7] Trost B. M. The atom economy-a search for synthetic efficiency. // Science. – 1991. – P. 1471-1477; (b) Sheldon R. A. Organic synthesis; past, present and future. // Chemistry and Industry. – 1992. – P. 903-927.

[8] Taube R. Applied Homogenous Catalysis with Organometallic Compounds, Wiley-VCH, Weinheim. – 1996. – V. 2. – P. 507-521.

[9] Jung M. E. Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press: Oxford. – 1991. – V. 4. – P. 1-9.

[10] Aillaud I., Collin J., Hannedouche J., Schulz E. Asymmetric hydroamination of non-activated carbon-carbon multiple bonds. // Dalton Trans. – 2007. – P. 5105-5118.

качестве катализаторов реакций внутри- и межмолекулярного гидроаминирования благодаря их высокой Льюисовской кислотности, способности к внедрению олефинов по связям M-C и M-N, а также легкости протекания реакций метатезиса сигма-связей. К преимуществам редкоземельных металлов по сравнению с переходными металлами относятся их нетоксичность, распространенность в земной коре, относительно невысокие цены, наличие значительных запасов на территории России. В отличие от производных переходных металлов большинство из этих элементов имеют одно устойчивое валентное состояние, что исключает возможность протекания побочных процессов, связанных с окислительным присоединением или восстановительным элиминированием. Кроме того, близость окислительно-восстановительных и химических свойств редкоземельных элементов при существенном изменении величин ионных радиусов в их ряду (от 0.885 Å для Sc до 1.172 Å для La) дает уникальную возможность оптимизации реакционной способности металлокомплекса посредством конструирования координационной сферы металла. Наличие в каталитическом цикле стадии циклоприсоединения дает дополнительную возможность для энантиоселективного контроля реакции путем дизайна координационной сферы атома металла [11-12].

Настоящая работа посвящена синтезу алкильных и амидных комплексов иттрия, стабилизированных объемными бинафтилдиамидными лигандами, а также изучению их строения, реакционной способности и каталитической активности в гидроаминировании неактивированных терминальных и интернальных аминоалкенов.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы по межмолекулярному и внутримолекулярному гидроаминированию аминоалкенов. Во второй части представлены результаты

---

[11] Hong S., Marks T. J. Organolanthanide-Catalyzed Hydroamination. // Acc. Chem. Res. – 2004. – V. 37. – P. 673-686.

[12] Cotton S. Lanthanide and Actinide Chemistry, Wiley, Uppingham School, Uppingham, Rutland, UK, England. – 2006. – P. 1-7.

внутримолекулярного гидроаминирования 1,2-дизамещенных aminoалкенов в присутствии бинафтилдиамидных алкильных *ate*-комплексов иттрия. В третьей главе диссертации обсуждается использование диалкильных *ate*-комплексов в синтезе энантиомерно чистых азотсодержащих гетероциклов пирролидинового ряда с четвертичным асимметричным углеродным атомом. Наконец, в четвертой части показан синтез новых нейтральных алкильных и амидных комплексов иттрия и их применение в реакции внутримолекулярного гидроаминирования неактивированных терминальных aminoалкенов.

### **Цель и задачи диссертационной работы**

- разработка новых эффективных и энантиоселективных катализаторов реакции внутримолекулярного гидроаминирования интернальных aminoолефинов;
- синтез алкильных и амидных комплексов иттрия, содержащих хиральные бинафтилдиамидные лиганды; исследование их строения, поведения в растворе и каталитической активности в реакции внутримолекулярного гидроаминирования.

### **Объекты и предмет исследования**

Тетраалкильный комплекс иттрия  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_4]$ ; рацемический диалкильный *ate*-комплекс иттрия  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\{(\pm)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NCH}_2\text{Ph})_2\}\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2]$ ; хиральные диалкильные *ate*-комплексы иттрия  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NCH}_2\text{Ar})_2\}\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2]$  (Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4,6-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-бензотиенил, 9-антрацил); хиральный диалкильный *ate*-комплекс иттрия  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NC}_5\text{H}_9)_2\}\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2]$ ; хиральные нейтральные алкильные комплексы  $\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NC}_5\text{H}_9)_2\}\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)(\text{THF})_2$  и  $\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NSiMe}_3)_2\}\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)(\text{THF})_2$ ; хиральный нейтральный амидный комплекс  $\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NC}_5\text{H}_9)_2\}\text{Y}(\text{NiPr}_2)(\text{THF})_2$ .

**Методы исследования.** Все синтезированные в работе комплексы чувствительны к кислороду и влаге воздуха, поэтому их синтез, выделение и идентификация выполнялись с использованием стандартной техники Шленка в вакууме или атмосфере инертного газа. Состав и строение новых соединений устанавливалось с помощью спектральных методов (ИК-, ЯМР-спектроскопия), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа. Кинетика реакции гидроаминирования aminoalkенов в присутствии алкильных комплексов иттрия исследовалась методом  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии. Энантиомерный избыток определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

**Научная новизна и практическая ценность работы** заключается в следующем:

- Синтезированы и охарактеризованы различные хиральные диамины бинафтильного ряда, являющиеся удобными исходными лигандными системами для синтеза алкильных производных иттрия;
- По реакциям диаминов бинафтильного ряда с  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_4]$  получены и охарактеризованы диалкильные *ate*-комплексы иттрия;
- Показано, что хиральные комплексы иттрия позволяют проводить реакцию гидроаминирования интернальных aminoalkенов с высокими скоростями и получать азотсодержащие гетероциклы пирролидинового и пиперидинового рядов в одностадийном синтезе с энантиомерным избытком до 77%. Полученные результаты циклизации 1,2-дизамещенных aminoalkенов являются самыми лучшими на сегодняшний день среди опубликованных в литературе. Установлено, что лучшая каталитическая активность достигается при использовании бинафтилдиаминов бензильного типа. Тогда как энантиоселективность процесса увеличивается при переходе от лигандов с  $\text{CH}_2\text{Ar}$  заместителями к бинафтилдиамидному лиганду с антраценовыми фрагментами на атомах азота;



- Полученные катализаторы позволили впервые провести энантиоселективное гидроаминирование 1,1,2-тризамещенных аминоолефинов с образованием азотсодержащих гетероциклических соединений пирролидинового ряда с четвертичным асимметричным атомом углерода;
- Исследовано превращение диалкильных *ate*-комплексов иттрия в растворе. Обнаружено, что направление процесса превращения зависит от природы заместителя на атомах азота бинафтилдиамидного лиганда;
- Получены и охарактеризованы нейтральные алкильные и амидные комплексы иттрия, стабилизированные бинафтилдиамидным лигандом с триметилсилильными и циклопентильными заместителями;
- Изучено влияние уходящей группы нейтральных алкильного и амидного комплексов иттрия, а также иона лития на протекание реакции гидроаминирования-циклизации терминальных аминоолефинов. Обнаружено, что природа уходящей группы не влияет ни на каталитическую активность, ни на энантиоселективность нейтральных комплексов иттрия. Выяснено, что молекула хлорида лития оказывает значительное влияние на каталитическую активность и энантиоселективность реакции гидроаминирования терминальных аминоолефинов. Причем, для различных лигандных систем это влияние различно;
- Разработана новая хиральная амидоамидинатная лигандная система на основе бинафтилдиамина.

**На защиту выносятся:**

- синтез диалкильных *ate*-комплексов иттрия с хиральными лигандами бинафтилдиамидного ряда и исследование их каталитической активности в реакциях внутримолекулярного гидроаминирования ненасыщенных терминальных и интернальных субстратов;

- исследование превращения диалкильных *ate*-комплексов иттрия с различными хиральными лигандами бинафтилдиамидного ряда в растворе;
- синтез нейтральных моноалкильных комплексов иттрия с хиральными лигандами бинафтилдиамидного ряда и исследование каталитической активности в реакциях внутримолекулярного гидроаминирования ненасыщенных терминальных аминокленов;
- исследование влияния природы уходящей группы и хлорида лития на каталитическую активность и энантиоселективность на примере алкильных и амидных комплексов иттрия в бинафтилдиамидном лигандном окружении.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы докладывались на конференциях молодых ученых «8<sup>èmes</sup> Rencontres de Chimie Organique» (RCO) (Франция, Париж, 2010) и «9<sup>èmes</sup> Rencontres de Chimie Organique» (RCO) (Франция, Париж, 2011), на ежегодном собрании совместной лаборатории по гомогенному катализу «Catalyse Homogène pour le Développement Durable» (Италия, Рим, 2010), конкурсе молодых ученых «Semaine d'Etudes de Chimie Organique» (Франция, Агд, 2011), международной конференции «XIX EuCHEMS Conference on Organometallic Chemistry» (Франция, Тулуза, 2011), на конференции молодых ученых университета Южного Парижа «ICMMO PhD students day» (Франция, Орсе, 2009), на международной конференции «International Conference of Nesmeyanov Institute» (Россия, Москва, 2009), на международной конференции «Topical Problems of Organometallic and Coordination Chemistry» (Россия, Нижний Новгород, 2010).

**Публикации.** Основное содержание работы опубликовано в 3 статьях и 8 тезисах докладов. Отдельные части работы выполнены при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № НЦИИЛ 08-03-92501).

**Структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, выводов, списка цитируемой литературы (213 наименований) и приложения. Работа изложена на 224 страницах машинописного текста, включает 39 таблиц, 158 схемы и 72 рисунка.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обосновывается актуальность темы, описаны объекты, цели и методы исследования.

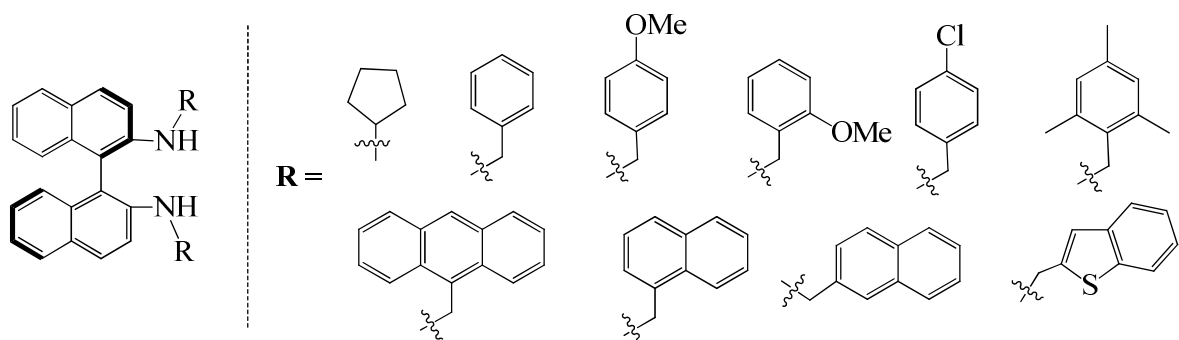
### Глава I. Литературный обзор

Первая глава посвящена обзору литературы по межмолекулярному и внутримолекулярному гидроаминированию аминокенов.

### Глава II. Алкильные *ate*-комплексы иттрия, содержащие хиральные бинафтилдиамидные лиганды, в энантиоселективной циклизации 1,2-дизамещенных аминокенов

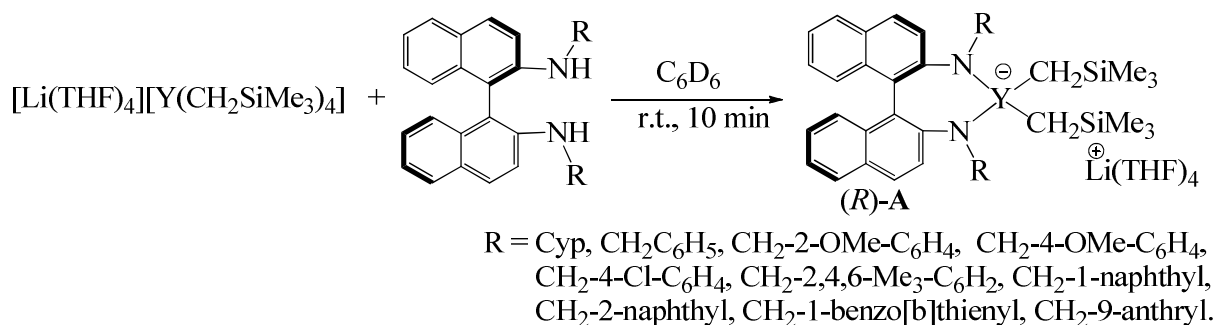
В последнее время большое внимание уделялось энантиоселективной реакции гидроаминирования в присутствии комплексов редкоземельных металлов, позволяющих получать сложные азотсодержащие гетероциклы в энантиомерно чистом виде в одностадийном синтезе.

В качестве катализаторов реакции гидроаминирования-циклизации аминокенов нами были предложены диалкильные *ate*-комплексы иттрия, стабилизированные замещенными бинафтилдиамидными лигандами.



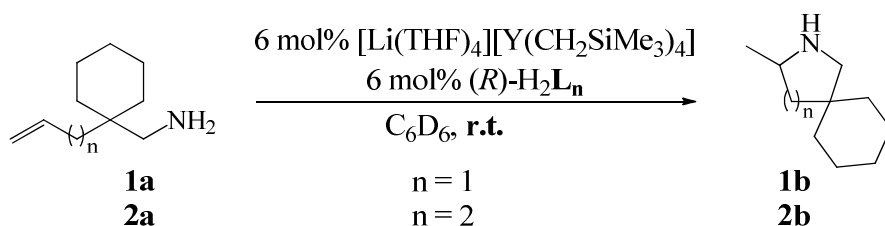
**Схема 2:** Синтезированные и охарактеризованные хиральные диамины бинафтильного ряда

Диалкильные *ate*-комплексы могут быть получены по реакции элиминирования алкана при действии эквимольных количеств различных (*R*)-*N*-замещенных бинафтилдиаминов на  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_4]$  в  $\text{C}_6\text{D}_6$  при комнатной температуре. Проведение этих реакций под контролем  $^1\text{H}$  ЯМР позволило установить, что они завершаются за 10 мин. Предложенные нами катализаторы имеют ряд преимуществ: исходный хиральный бинафтилдиамин, используемый для синтеза лигандов коммерчески доступен, его стерические и электронные свойства могут быть легко модифицированы. Кроме того, методы синтеза отработаны и не представляют сложности, позволяя достигать хороших выходов. Полученные катализаторы могут быть получены “*in situ*” и использоваться без дополнительной очистки. Соединения устойчивы в инертной атмосфере при комнатной температуре, ковалентная связь хелатного лиганда с атомом металла позволяет избежать эимеризации катализатора в процессе реакции, низкие загрузки катализатора (6 мольных %) обеспечивают хорошую скорость реакции.



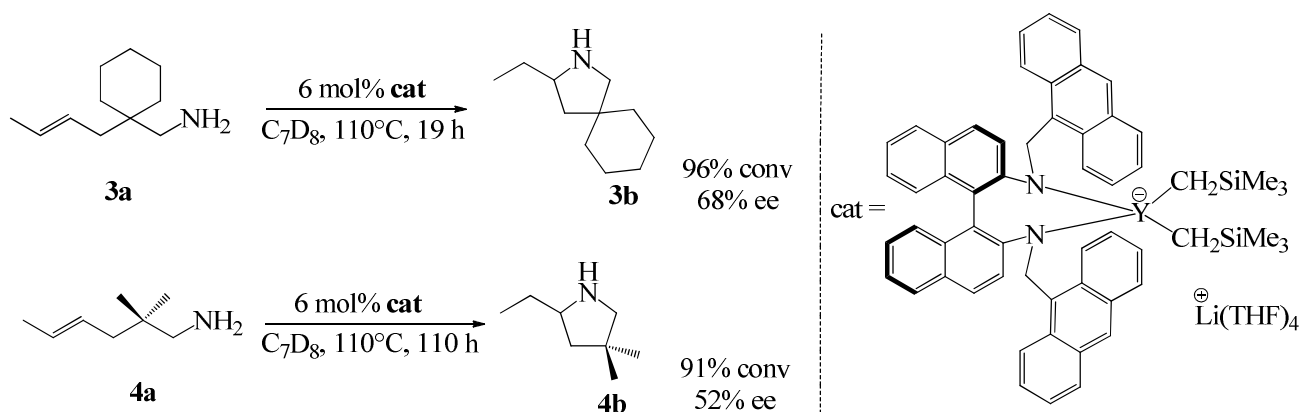
**Схема 3:** *In situ* синтез диалкильных *ate*-комплексов иттрия

Полученные алкильные *ate*-комплексы иттрия были исследованы в реакции энантиоселективного гидроаминирования/циклизации терминальных и 1,2-дизамещенных aminoалкенов и проявили высокую каталитическую активность и энантиоселективность. Трансформация терминальных aminoалкенов **1a** и **2a** реализована при комнатной температуре в течение нескольких минут, однако в данных случаях гетероциклические соединения пирролидинового и пиперидинового рядов выделены в рацемической форме.



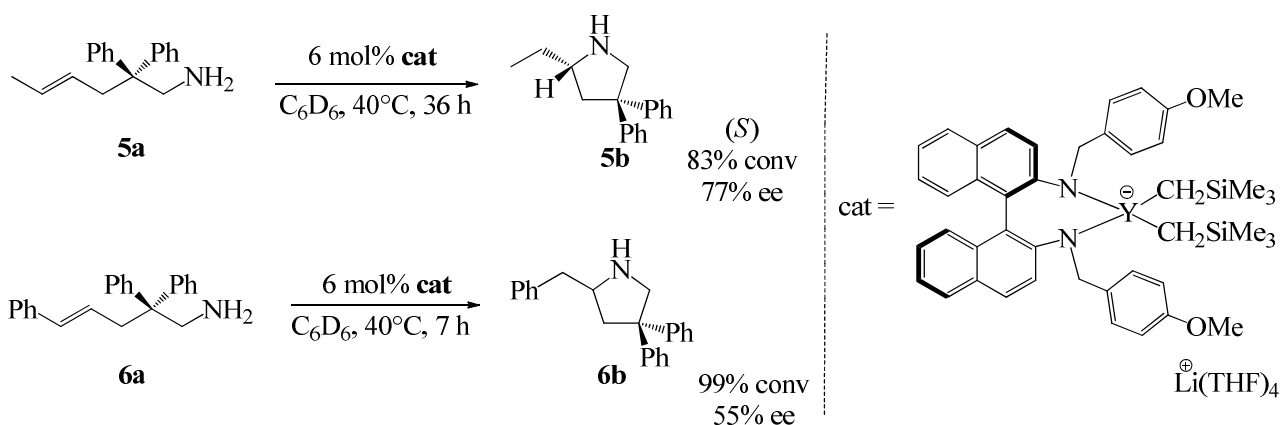
**Схема 4:** Использование диалкильных *ate*-комплексов иттрия в реакции энантиоселективной циклизации субстратов **1a** и **2a**

Изучено влияние заместителей при атомах азота бинафтилдиамидного лиганда на активность и энантиоселективность полученных *ate*-комплексов в реакции энантиоселективной циклизации **1,2-дизамещенных aminoалкенов**. Диалкильный *ate*-комплекс иттрия с антраценовыми фрагментами оказался наиболее энантиоселективным в циклизации (*E*)-(1-(бут-2-ен-1-ил)циклогексил)метиламина **3a** и (*E*)-2,2-диметилгекс-4-ен-1-амина **4a**. Spiропирролидин **3b** выделен с энантиомерным избытком 68% и превосходной конверсией 96% за 19 часов при температуре 110°C. (*E*)-2,2-диметилгекс-4-ен-1-амин **4a** был превращен в соответствующий гетероциклический продукт **4b** с энантиомерным избытком 52%, что является самым лучшим показателем энантиоселективности для данного пирролидина, из опубликованных в литературе.



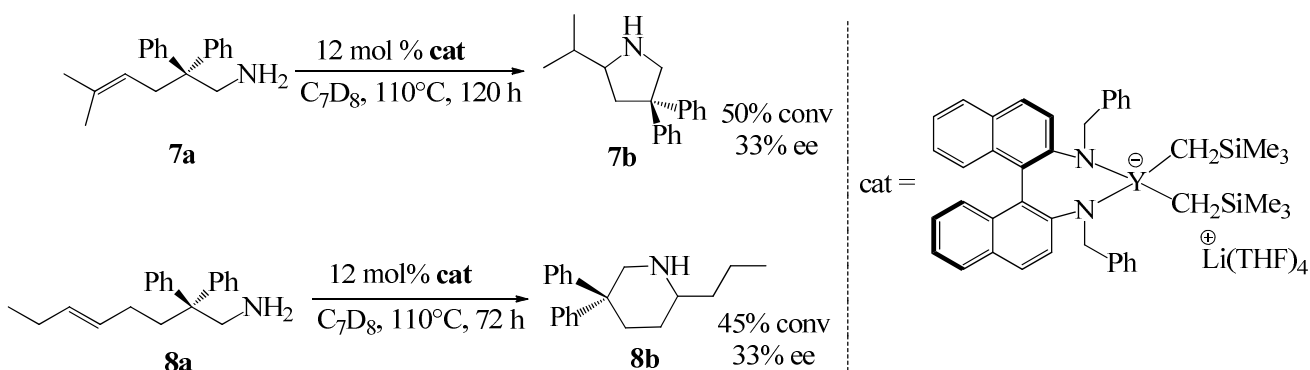
**Схема 5:** Энантиоселективная циклизация 1,2-дизамещенных аминокленов **3a** и **4a** в присутствии диалкильного *ate*-комплекса иттрия

Катализаторы, синтезированные из лигандов с метокси- и хлорозаместителями в *para*-положении фенильных колец, продемонстрировали наилучшие каталитическую активность и энантиоселективность в циклизации (*E*)-2,2-дифенилгекс-4-ен-1-амина **5a** и (*E*)-2,2,5-трифенилпент-4-ен-1-амина **6a**. Данные катализаторы позволяют проводить реакцию гидроаминирования интернальных субстратов с высокими скоростями и получать энантиомерно чистые азотсодержащие гетероциклы пирролидинового и пиперидинового рядов в одностадийном процессе с энантиомерным избытком до 77%. **Полученные результаты каталитической циклизации 1,2-дизамещенных аминокленов являются самыми лучшими среди опубликованных на сегодняшний день в литературе.** Следует заметить, что метокси-заместители в *ortho*-положении фенильных групп лиганда значительно уменьшают каталитическую активность и энантиоселективность соответствующего комплекса в превращениях всех субстратов. Алкильный *ate*-комплекс иттрия с бензильными фрагментами проявил хорошую активность и энантиоселективность для всех протестированных 1,2-дизамещенных аминокленов.



**Схема 6:** Энантиоселективная циклизация 1,2-дизамещенных aminoалкенов **5a** и **6a** в присутствии диалкильного *ate*-комплекса иттрия

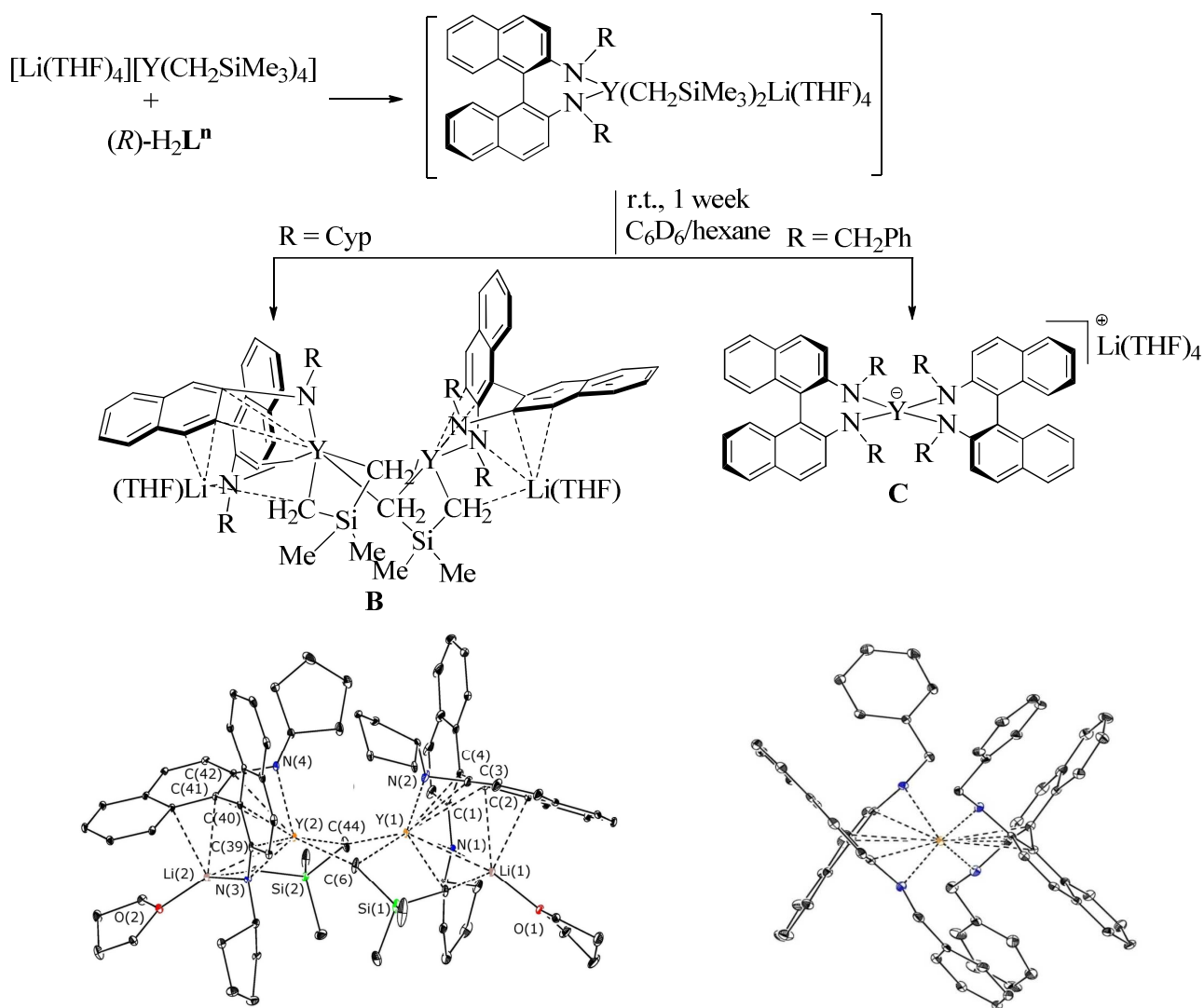
Впервые реализована энантиоселективная циклизация субстрата с тризамещенной двойной связью 5-метил-2,2-дифенилгекс-4-ен-1-амина **7a**. Реакция проведена в присутствии алкильного *ate*-комплекса иттрия с (*R*)-*N*-бензил-бинафтилдиамидным лигандом при температуре 110°C. Соответствующий пирролидин **7b** был получен с конверсией 50% через 120 часов и с энантиомерным избытком 33%. Алкильный *ate*-комплекс иттрия с бензильными фрагментами также позволяет получать пиперидин **8b** с конверсией 45% в течение 72 часов и с энантиомерным избытком 33%.



**Схема 7:** Первый опубликованный в литературе пример энантиоселективной циклизации 1,2-дизамещенных aminoалкенов **7a** и **8a**

К сожалению, структурно охарактеризовать алкильные *ate*-комплексы  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NR})_2\} \text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2]$ , образующиеся в реакции эквимольных количеств  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_4]$  и бинафтилдиаминов и которые были использованы в качестве катализаторов реакции гидроаминирования/циклизации aminoалкенов, не увенчались успехом. Однако, проведенные ЯМР-исследования однозначно показали, что эти

реакции приводят к образованию алкильных *ate*-комплексов, координированных хиральными бинафтилдиамидными лигандами  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NR})_2\} \text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2]$ . Образующиеся соединения оказались неустойчивыми в растворе и в зависимости от природы и объема заместителя при атомах азота лигандной системы могут подвергаться диспропорционированию или активации C-H связей (**Схема 8**). С другой стороны, все каталитические тесты проводились в стандартных условиях, а именно, добавление субстрата осуществлялось через 10 мин после смешения компонентов каталитической системы. На данном временном интервале мы имеем четкое представление о природе частиц, образующихся в системе  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_4]$ - бинафтилдиамин, и вовлеченных в каталитические реакции.



**Схема 8:** Превращение алкильных *ate*-комплексов иттрия с различными лигандами в растворе



Различная каталитическая активность была обнаружена при использовании в качестве катализаторов циклизации интернальных субстратов **5a** и **6a** *ate*-комплекса с циклопентильными заместителями  $[\text{Li}(\text{THF})_4][\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NC}_5\text{H}_9)_2\}\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2]$ , полученного *in situ*, и выделенного димерного гетеробиметаллического комплекса иттрия  $[\text{Li}(\text{THF})\{\mu\text{-}\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NC}_5\text{H}_9)_2\}\text{Y}\{\mu\text{-CH}_2\text{SiMe}_2\text{CH}_2\text{-}\mu\}\}_2]$  **B**, содержащего один и тот же хиральный лиганд и являющегося продуктом внутримолекулярной C-N активации в исходном *ate*-комплексе. В обоих случаях, димер **B** показал более низкую каталитическую активность по сравнению с *in situ* полученным мономерным комплексом. Тогда как, использование комплекса **B** позволило достичь лучших результатов энантиоселективности. Гетероциклическое соединение **5b** получено с энантиомерным избытком 49%, тогда как гетероцикл **6b** выделен с 39% ee.

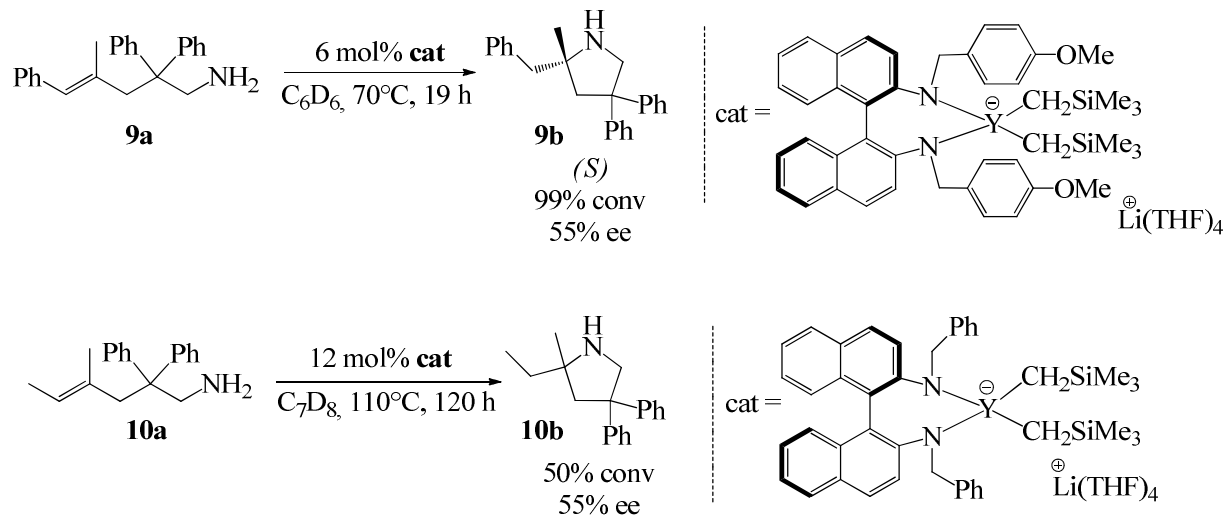
### Глава III. Образование пирролидинов с четвертичным асимметричным углеродным атомом

Нами было обнаружено, что хиральные бинафтилдиамидные комплексы иттрия являются эффективными каталитическими системами, позволяющими получать энантиомерно чистые азотсодержащие гетероциклы пирролидинового ряда, содержащие асимметричный четвертичный углеродный атом. Использование этих катализаторов впервые позволило осуществить реакцию энантиоселективного внутримолекулярного гидроаминирования/циклизации 1,1,2-тризамещенных aminoalkенов.

Превращение (*E*)-4-метил-2,2,5-трифенилпент-4-ен-1-амина **9a** осуществлено в жестких каталитических условиях при 70-110°C с превосходной конверсией 99%. Максимальный энантиомерный избыток для данной реакции составил 55% при использовании бинафтилдиамидных лигандов с 1-нафтилметильным или *para*-метоксибензильным заместителями.

Менее активный (*E*)-4-метил-2,2-дифенилгекс-4-ен-1-амин **10a** был превращен в соответствующий гетероцикл в более жестких реакционных условиях, чем предыдущий субстрат. Использование *ate*-комплекса,

координированного хиральным (*R*)-*N*-бензил-динафтилдиамином, приводит к образованию желаемого пирролидина **10b** с конверсией 50% при 110°C в течение 5-дневной реакции, но с многообещающим энантиомерным избытком 55%.

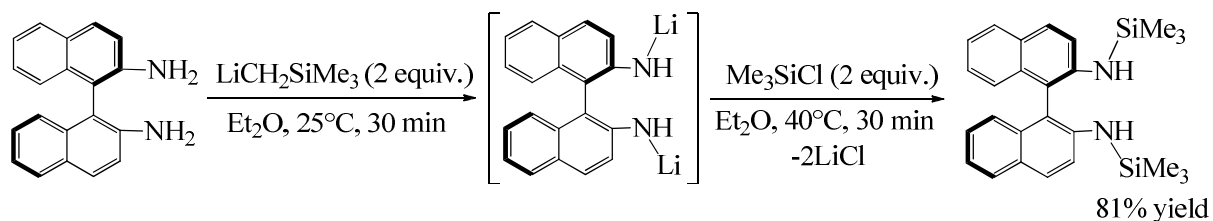


**Схема 9:** Первые опубликованные в литературе примеры энантиоселективной циклизации 1,1,2-тризамещенных aminoалкенов

#### Глава IV. Дизайн комплексов для энантиоселективного гидроаминирования терминальных aminoалкенов

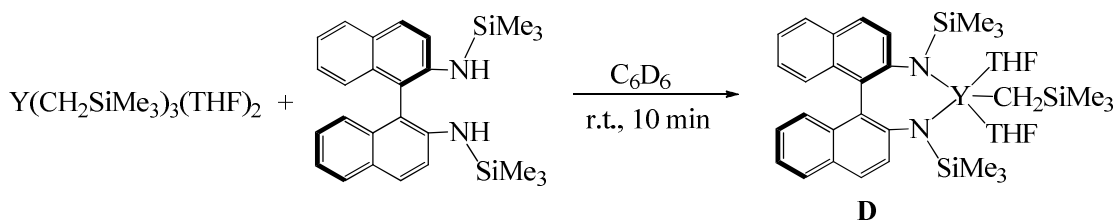
Задача оптимизации катализаторов внутримолекулярного гидроаминирования aminoалкенов с целью повышения их энантиоселективности и активности является на данный момент одной из основных. Известные каталитические системы на основе комплексов лантаноидов оказались весьма активными и энантиоселективными в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений пирролидинового и пиперидинового рядов. Однако, улучшение каталитической активности и энантиоселективности необходимы для перехода к новым классам субстратов, отличающихся низкой тенденцией к гидроаминированию-циклизации, а также расширения возможностей этого синтетического метода. С целью обеспечения контроля над геометрией координационной сферы металла и, тем самым, над скоростью и селективностью каталитической реакции, мы сосредоточились на дизайне новых лигандных систем и их применении в синтезе катализаторов гидроаминирования aminoалкенов.

Была синтезирована новая лигандная система, содержащая объемные триметилсилильные заместители при атомах азота.



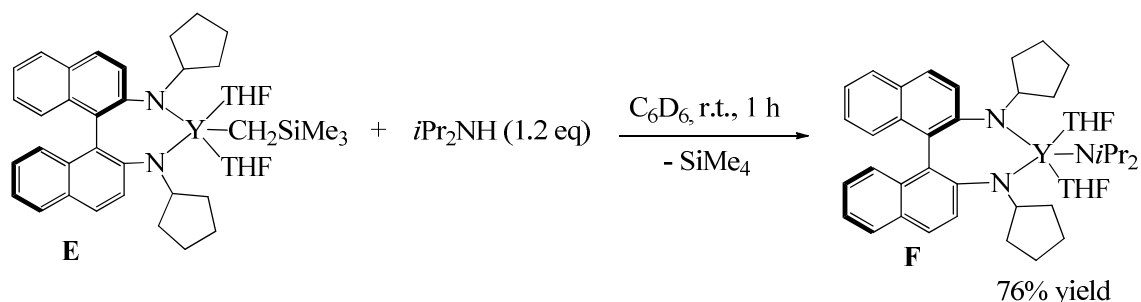
**Схема 10:** Метод синтеза (*R*)-*N*-триметилсилил-бинафтилдиамина

С целью получения нейтрального алкильного комплекса иттрия  $[\{(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NSiMe}_3)_2\}\text{Y}\{\text{CH}_2\text{SiMe}_3\}(\text{THF})_2]_2$  **D** была проведена реакция эквимольных количеств  $\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3(\text{THF})_2$  и (*R*)-*N*-триметилсилил-бинафтилдиамина. Катализатор **D** проявил хорошую каталитическую активность в превращении терминальных аминоалкенов, но низкую энантиоселективность.



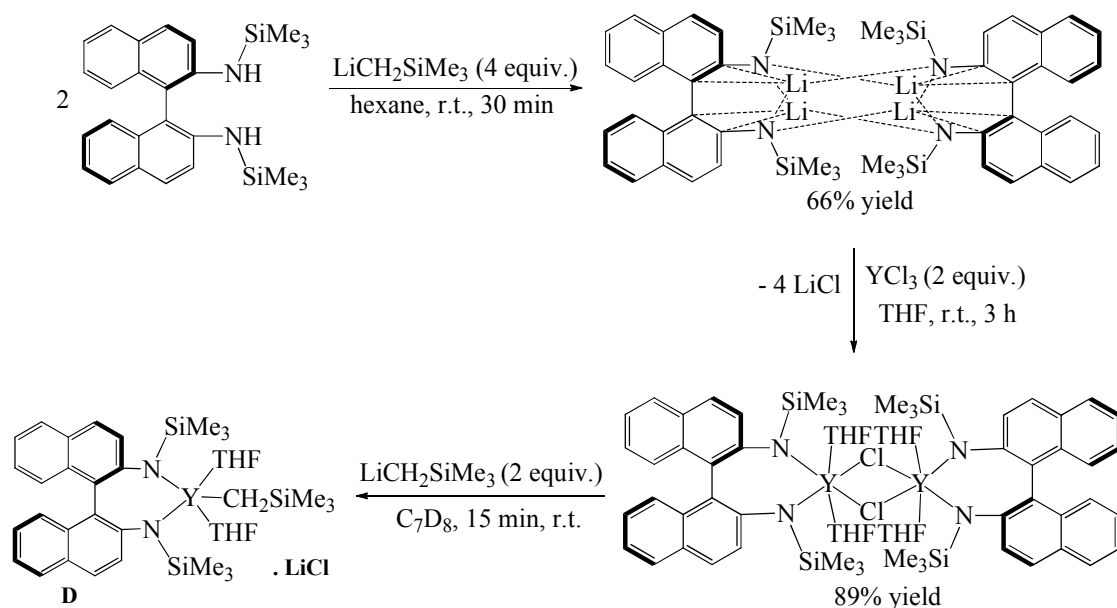
**Схема 11:** Синтез нейтрального алкильного комплекса иттрия **D**

С целью изучения влияния уходящей группы, связанной с атомом металла, был синтезирован амидный комплекс **F** с циклопентильными фрагментами. Результаты катализа и сравнения с идентичным алкильным комплексом **E** показали, что уходящая группа не влияет ни на активность, ни на энантиоселективность процесса циклизации терминальных аминоалкенов **1a** и **2a**.



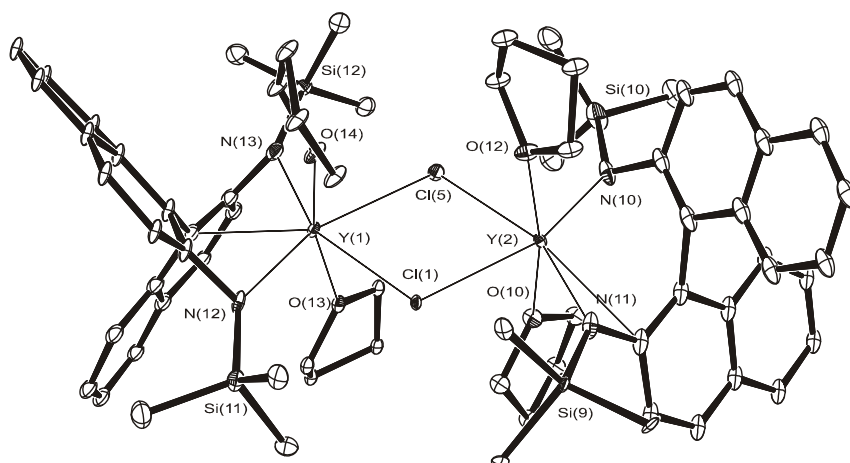
**Схема 12:** *In situ* синтез нейтрального амидного комплекса **F**

С целью изучения влияния ионов лития на активность и энантиоселективность гидроаминирования-циклизации аминокленов алкильный комплекс иттрия  $[(R)\text{-C}_{20}\text{H}_{12}(\text{NSiMe}_3)_2]\text{Y}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)(\text{THF})_2$  **D** был синтезирован по обменной реакции (*Схема 13*) и использован в каталитических тестах как без отделения образующегося в реакции  $\text{LiCl}$ , так и после перекристаллизации, проходящей с потерей молекулы  $\text{LiCl}$ .



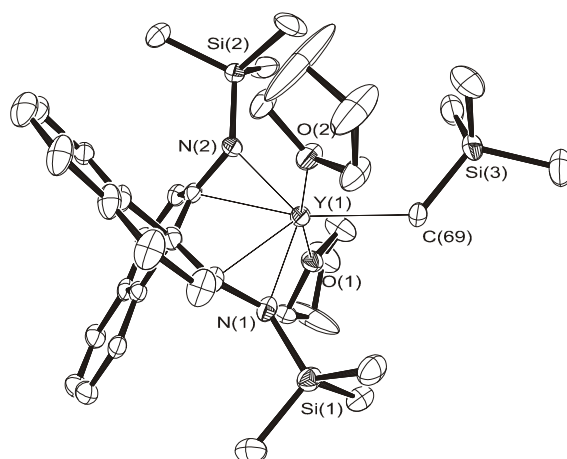
*Схема 13: Синтез алкильного комплекса иттрия*

По данным рентгеноструктурного исследования хлоридный комплекс иттрия (*Схема 13*) димерен в кристаллическом состоянии. Каждый атом иттрия в комплексе координирован двумя атомами азота одного бинафтилдиамидного лиганда, двумя мостиковыми атомами хлора и двумя молекулами ТГФ; формальное координационное число атома иттрия равно 6.



**Рисунок 2:** Молекулярное строение хлоридного комплекса иттрия. Атомы водорода не показаны

Были предприняты попытки получения монокристаллических образцов комплекса **D**, неочищенного от LiCl, пригодных для проведения рентгеноструктурного исследования, медленным охлаждением концентрированного раствора в гексане от комнатной температуры до  $-20^{\circ}\text{C}$ . Однако было установлено, что процесс проходит с выпадением осадка LiCl и образованием нейтрального комплекса **D**. Строение комплекса **D** было установлено методом РСА. В комплексе **D** атом иттрия связан ковалентной связью с одной алкильной группой, координирован одним бинафтилдиамидным лигандом и 2 молекулами ТГФ. Атом металла имеет координационное число 5.



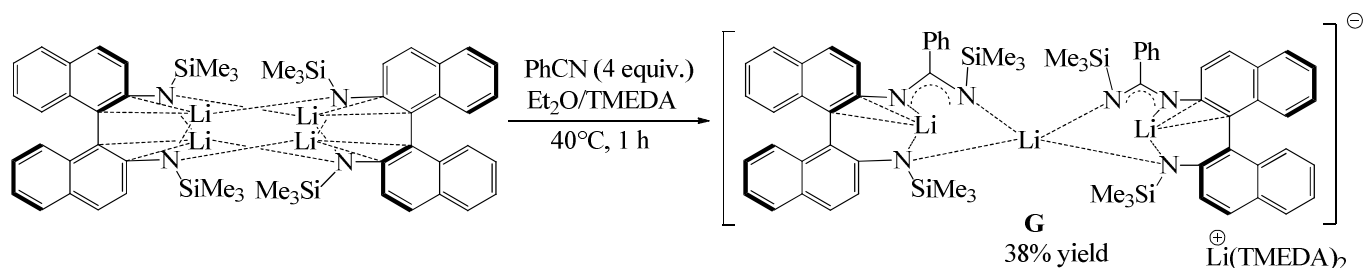
**Рисунок 3:** Молекулярное строение комплекса **D**. Атомы водорода удалены для ясности

Результаты каталитических тестов гидроаминирования терминальных субстратов **1a** и **1b** показали большую разницу в показателях активности и энантиоселективности процесса. При проведении каталитических превращений в присутствии LiCl была обнаружена более низкая каталитическая активность, но более высокая энантиоселективность процесса, чем при использовании перекристаллизованного комплекса **D**, не содержащего LiCl.

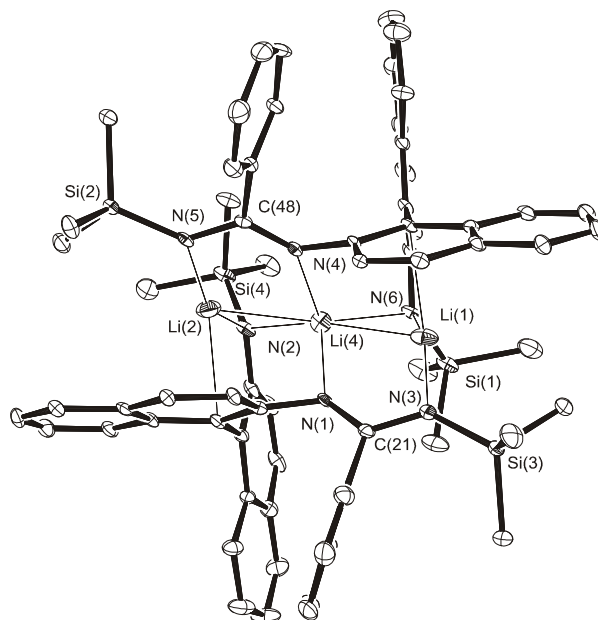
При использовании в качестве катализатора комплекса иттрия, содержащего (*R*)-циклопентил-бинафтилдиамидный лиганд [(*R*)-C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>(NC<sub>5</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>]Y(CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>)(THF)<sub>2</sub>, было обнаружено, что присутствие LiCl приводит к увеличению активности и энантиоселективности процесса гидроаминирования-циклизации терминальных субстратов **1a** и **1b**.

Был разработан новый тип хиральной лигандной системы - амидоамидинатная, в которой хиральность достигается не только за счет бинафтильного остова, но и за счет различия функциональных групп в замещенных нафталиновых фрагментах. Было обнаружено, что реакция силиламида лития [Li<sub>2</sub>{(*R*)-C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>(NSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}]<sub>2</sub> с четырехкратным мольным избытком бензонитрила в эфире при 40°C проходит с внедрением бензонитрила лишь по одной из силиламидных групп и приводит к образованию литиевого производного амидоамидинатного лиганда. Методом РСА было установлено, что соединение **G** представляет собой разделенную ионную пару. Комплексный анион представляет собой трехъядерный комплекс лития, содержащий два дианионных амидоамидинатных фрагмента. В качестве катиона выступает атом лития, координированный двумя молекулами тетраметилэтилендиамина. Два атома лития связаны с одним амидным и одним амидинатным атомом азота одного и того же лиганда. Кроме того, наблюдаются короткие контакты атомов лития с двумя углеродными атомами нафталинового кольца. Третий атом лития связан с двумя атомами азота двух амидинатных фрагментов и двумя атомами азота двух амидных группировок. Соединение **G** является результатом внедрения бензонитрила лишь по одной

из силилиамидных группировок исходного амида лития, тогда как вторая группа в реакцию не вступает. Внедрить бензонитрил по второй триметилсилиламидной группе не удастся даже при использовании восьмикратного мольного избытка бензонитрила и повышении температуры реакции до 70°C (растворитель толуол).



**Схема 14:** Синтез литиевой соли с амидинатными фрагментами



**Рисунок 4:** Молекулярное строение амидинатной литиевой соли **G**. Водородные атомы удалены для большей ясности

## ВЫВОДЫ

- Синтезированные алкильные *ate*-комплексы иттрия, содержащие хиральные лиганды бинафтилдиамидного ряда, позволяют проводить энантиоселективную реакцию внутримолекулярного гидроаминирования как терминальных, так и интернальных аминоалкенов с высокими скоростями и получать гетероциклы пирролидинового и пиперидинового рядов с энантиомерным избытком до 77%. **Результаты циклизации 1,2-дизамещенных аминоалкенов являются лучшими среди опубликованных на сегодняшний день в литературе.** Установлено, что лучшая каталитическая активность достигается при использовании бинафтилдиаминовых лигандов с бензильными заместителями, тогда как энантиоселективность процесса увеличивается при переходе к лиганду с метиленацетиленовыми фрагментами на атомах азота;
- Полученные катализаторы позволили **впервые** провести энантиоселективное гидроаминирование аминоолефинов с 1,1,2-тризамещенной двойной связью с образованием гетероциклических соединений пирролидинового ряда с четвертичным асимметричным атомом углерода;
- Исследовано превращение диалкильных *ate*-комплексов иттрия в растворе. Обнаружено, что направление процесса превращения зависит от природы заместителя на атомах азота бинафтилдиамидного лиганда;
- На примере нейтральных алкильных и амидных комплексов иттрия изучено влияние уходящей группы, а также присутствия LiCl на скорость и энантиоселективность реакции гидроаминирования-циклизации терминальных аминоолефинов. Обнаружено, что природа уходящей группы не влияет ни на скорость, ни на энантиоселективность реакции. Выяснено, что LiCl оказывает значительное влияние на каталитическую активность и энантиоселективность реакции гидроаминирования терминальных аминоолефинов. Причем, для различных лигандных систем это влияние различно;



- Разработан новый тип амидоамидинатной хиральной лигандной системы на основе динафтильного остова.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Chapurina Y., Hannedouche J., Collin J., Guillot R., Schulz E., Trifonov A. Well-defined and Easily Accessible Yttrium Complexes for Enantioselective Cyclisation of Amines Tethered to 1, 2-Di-substituted Alkenes // Chem. Commun. – 2010. – № 46. – P. 6918-6920.
2. Aillaud I., Olier C., Chapurina Y., Collin J., Schulz E., Guillot R., Hannedouche J., Trifonov A. Alkyl Complexes of La and Sm Supported by Chiral Binaphthylamido Ligand. Synthesis, Structures and Catalytic Activity in Hydroamination of Amino-1,3-dienes // Organometallics. – 2011. – № 30. – P. 3378-3385.
3. Chapurina Y., Ibrahim H., Guillot R., Kolodziej E., Collin J., Trifonov A., Schulz E., Hannedouche J. Catalytic, Enantioselective Intramolecular Hydroamination of Primary Amines Tethered to Di- and Tri- substituted Alkenes // J. Org. Chem. – 2011. – № 76. – P.10163-10172.
4. Chapurina Y., Hannedouche J., Collin J., Guillot R., Schulz E., Trifonov A. New Chiral Yttrium Complexes for Enantioselective Catalysis of Hydroamination of 1,2- Disubstituted Aminoalkenes // 8<sup>th</sup> Rencontres de Chimie Organique. – Paris, France. – 2010. – P. 35.
5. Chapurina Y., Hannedouche J., Collin J., Guillot R., Schulz E., Trifonov A. New Chiral Yttrium Complexes for Enantioselective Catalysis of Hydroamination of 1,2-Disubstituted Aminoalkenes // GDRE CNRS (Catalyse Homogène pour le Développement Durable). – Rome, Italy. – 2010.
6. Chapurina Y., Hannedouche J., Collin J., Guillot R., Schulz E., Trifonov A. Well-defined and easily accessible yttrium complexes for enantioselective cyclisation of 1,2-disubstituted aminoalkenes // Semaine d'Etudes de Chimie Organique. – Agde, France. – 2011. – P. 36.

7. Chapurina Y., Hannedouche J., Collin J., Guillot R., Schulz E., Trifonov A. Well-defined and easily accessible yttrium complexes for enantioselective cyclisation of primary amines tethered to 1,2-disubstituted alkenes // XIX EuCHEMS Conference on Organometallic Chemistry. – Toulouse, France. – 2011. – HCSD 1.
8. Chapurina Y., Hannedouche J., Collin J., Schulz E., Trifonov A. Investigation of new catalyst system of yttrium for asymmetric intramolecular hydroamination of internal aminoalkenes // ICMMO PhD students day. – Orsay, France. – 2009. – P. 12.
9. Chapurina Y., Hannedouche J., Collin J., Schulz E., Trifonov A. The influence of different chiral ligands on the organolanthanide-catalyzed intramolecular hydroamination/ cyclization of amines tethered to 1,2-disubstituted and terminal alkenes // International Conference of Nesmeyanov Institute. – Moscow, Russia. – 2009. – P. 141.
10. Chapurina Y., Hannedouche J., Collin J., Schulz E., Trifonov A. New Chiral Yttrium Complexes for Enantioselective Hydroamination/Cyclization of Internal Olefines // International Conference: “Topical Problems of Organometallic and Coordination Chemistry”. – Nizhny Novgorod, Russia. – 2010. – P. 16.
11. Chapurina Y., Hannedouche J., Collin J., Guillot R., Schulz E., Trifonov A. // Efficient well-defined and easily accessible yttrium complexes for enantioselective cyclisation of primary amines tethered to 1,2-disubstituted alkenes // 9<sup>èmes</sup> Rencontres de Chimie Organique (RCO).– Paris, France. – 2011. – P. 49.