

**ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ОТЧЕТ О ПРОДЕЛАННОЙ РАБОТЕ ПО
КОНКУРСУ МОЛОДЕЖНЫХ ПОИСКОВЫХ ПРОЕКТОВ
«Каталитические системы на основе аминопиридиновых комплексов
марганца(II) для энантиоселективного эпоксицирования олефинов
пероксидом водорода»**

Оттенбахер Роман Викторович

Введение. Процессы стереоселективного эпоксицирования олефинов занимают важное место в органическом синтезе, поскольку хиральные эпоксиды являются ценными строительными блоками при получении сложных молекул высокой оптической чистоты, в частности, биологически активных веществ. Поэтому разработка высокоактивных, селективных и недорогих катализаторов и каталитических систем, применимых к широкому кругу субстратов, является весьма актуальной задачей.

Комплексы марганца привлекают значительное внимание как катализаторы селективного и стереоселективного окисления углеводородов с середины 1980-х годов, особенно после ярких достижений групп Якобсена и Кацуки, открывших в 1990 г. высокостереоселективные катализаторы эпоксицирования нефункционализированных олефинов на основе хиральных salenовых комплексов Mn(II). Несмотря на успех данных систем, последние имеют ряд существенных недостатков, в частности используют экологически небезопасные окислители (хлорная известь, иодозоарены, метаклорпербензойная кислота), выдерживают небольшое число каталитических циклов (20-50) из-за быстрого разложения катализатора. В последние годы под давлением постоянно ужесточающихся экологических ограничений в химической индустрии существенно возросла потребность в разработке новых высокоселективных и экологически безопасных каталитических процессов.

Это, в частности, привело к возвращению интереса к катализаторам на основе комплексов марганца; публикуемые в настоящее время работы в основном сосредоточены на проблеме поиска оптимального строения хиральных лигандов, обеспечивающих высокую каталитическую эффективность, стереоселективность и экологическую безопасность подобных каталитических систем.

Целью данного проекта является поиск новых каталитических систем энантиоселективного эпоксицирования олефинов пероксидом водорода на основе хиральных комплексов марганца. Для реализации поставленной цели определены следующие основные задачи.

Основные задачи

1. Синтезировать ряд комплексов марганца(II) с хиральными тетраденатными аминопиридиновыми лигандами.

2. Исследовать каталитические свойства полученных комплексов в реакциях энантиоселективного эпоксидирования различных классов олефинов пероксидом водорода.

3. Изучить природу активных центров в данных каталитических системах.

Методы и подходы, использованные на данном этапе выполнения проекта.

Полученные за отчетный период важнейшие научные результаты и их обсуждение.

Степень выполнения поставленных задач.

Был синтезирован ряд хиральных тетраденатных N-донорных лигандов по общей схеме, представленной на рисунке 1:

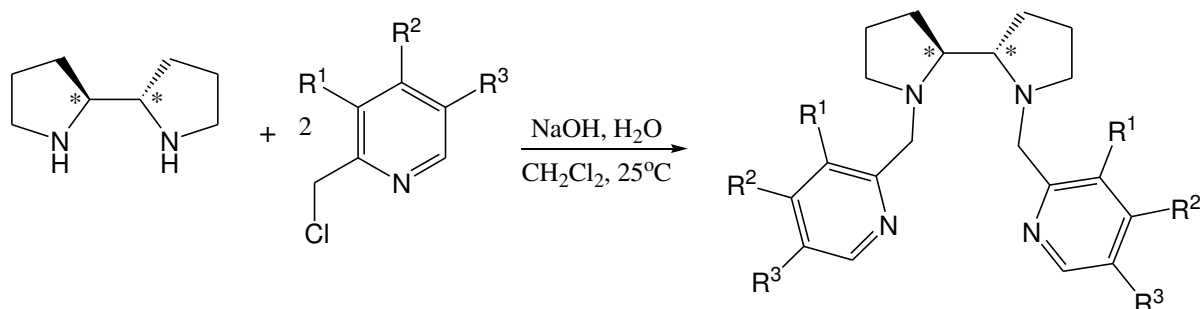


Рис. 1. Получение тетраденатных N-донорных лигандов.

Синтезированные лиганды были охарактеризованы методами ^1H и ^{13}C -ЯМР спектроскопии. Далее были впервые получены соответствующие комплексы Mn(II), строение которых установлено методом РСА.

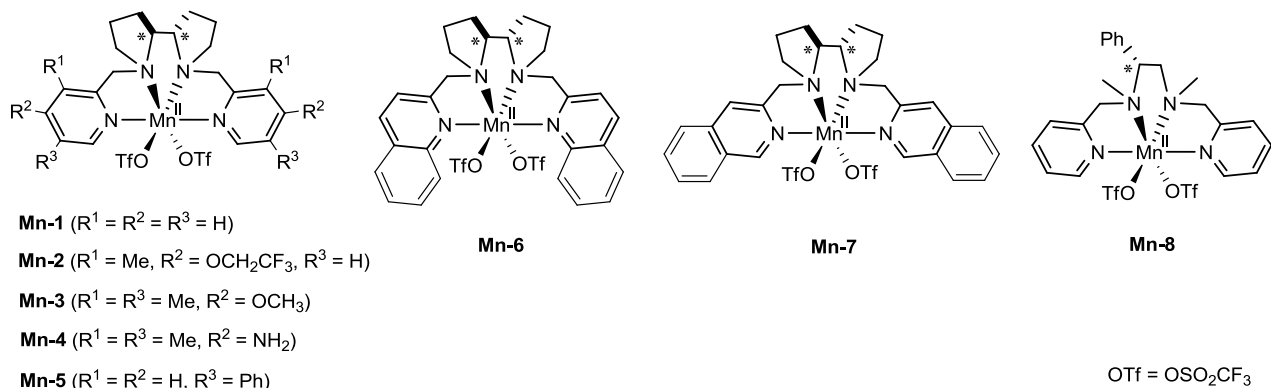


Рис. 2. Комплексы марганца(II) с хиральными тетраденатными N-донорными лигандами.

Как показал РСА, все комплексы имеют строение, близкое к октаэдрическому. Для всех комплексов, кроме Mn-6, характерна «*cis-a*» конфигурация (ароматические фрагменты хирального лиганда располагаются в *транс*-положении друг к другу, а трифлат-анионы – в *цис*-положении друг к другу), тогда как комплекс Mn-6 имеет «*trans*» строение (все 4 атома азота находятся в одной плоскости, а трифлат-анионы расположены в *транс*-позициях по отношению друг к другу).

На примере комплекса Mn-1 было изучено каталитическое энантиоселективное эпокси́дирование халкона пероксидом водорода в присутствии сокатализаторов – карбоновых кислот различного строения (табл. 1):

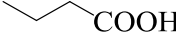
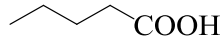
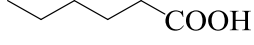
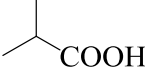
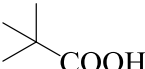
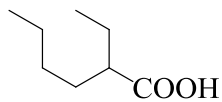
| № | Карбоновая кислота | Выход эпоксида, % | ЭИ, % (конф.) |
|----|--|-------------------|---------------------------------|
| 1 | НСООН | 4 | - |
| 2 | СН ₃ СООН | 98 | 78 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 3 | СН ₂ СlСООН | 0 | - |
| 4 | СF ₃ СООН | 0 | - |
| 5 |  СООН | 69 | 80 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 6 |  СООН | 48 | 80 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 7 |  СООН | 40 | 80 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 8 |  СООН | 100 | 82 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 9 |  СООН | 47 | 86 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 10 |  СООН | 97 | 93 (2<i>R</i>,3<i>S</i>) |

Табл. 1. Влияние строения карбоновой кислоты на реакцию эпокси́дирования халкона в присутствии комплекса Mn-1.

Условия реакции: Mn-1 (0.1 мол.%), халкон (100мкмоль), карбоновая кислота (1.4 ммоль), СН₃CN (1.2 мл), -30 °С, Н₂О₂ (130 мкмоль, добавляли в течение 30 минут с помощью шприцевого насоса), перемешивали при -30 °С 2 часа.

Таким образом, установлено, что при увеличении стерической затрудненной у α-атома углерода карбоновой кислоты возрастает энантиоселективность реакции каталитического эпокси́дирования. Наилучший результат достигнут при использовании 2-этилгексановой кислоты (ЭИ = 93%).

Далее были изучены каталитические свойства остальных комплексов Mn(II) в реакциях эпокси́дирования халкона в присутствии уксусной (AcOH) или 2-этилгексановой (2-ЕНА) кислоты.

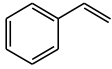
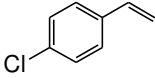
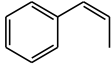
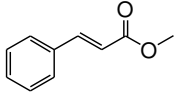
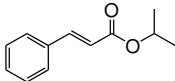
| № | Кат. | Загрузки (μмоль) халкон:Н ₂ О ₂ :кат. : доб. | СН ₃ CN, мл | добавка | Т, °С | t, ч. | Состав продуктов | |
|---|------|--|---------------------------|---------|----------|-------|---------------------------------|------------------------------|
| | | | | | | | Исх. : эпоксид : | ее, % (конф.) |
| 1 | Mn-1 | 100:130:0.1:1400 | 0.4 | AcOH | 0 | 2 | - : 98 : 2 (TON=1000) | 75 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 2 | Mn-1 | 100:130:0.1:1400 | 0.4 | AcOH | -30 | 2 | - : 98 : 2 (TON=1000) | 78 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 3 | Mn-2 | 100:130:0.1:1400 | 0.4 | AcOH | 0 | 2 | - : 98 : 2 (TON=1000) | 66 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 4 | Mn-3 | 100:130:0.1:1400 | 0.4 | AcOH | 0 | 2 | - : 99 : 1 (TON=1000) | 80 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 5 | Mn-3 | 100:130:0.1:1400 | 0.4 | AcOH | -30 | 2 | - : 99 : 1 (TON=1000) | 84 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |

| | | | | | | | | |
|----|------|------------------|-----|-------|-----|---|---------------------------|------------------------------|
| 6 | Mn-4 | 100:130:0.1:100 | 0.5 | AcOH | -30 | 2 | 84 : 16 : - (TON=160) | 88 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 7 | Mn-6 | 100:130:0.1:1400 | 0.4 | AcOH | 0 | 2 | 100 : 0 : - (TON=0) | - |
| 8 | Mn-8 | 100:130:0.1:1400 | 0.4 | AcOH | 0 | 2 | 47 : 51 : 2 (TON=530) | 63 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>) |
| 9 | Mn-2 | 100:130:0.1:1400 | 1.2 | 2-ЕНА | -30 | 2 | - : 100 : - (TON=1000) | 87 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 10 | Mn-3 | 100:130:0.1:1400 | 1.2 | 2-ЕНА | -30 | 2 | - : 100 : - (TON=1000) | 95 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 11 | Mn-4 | 100:130:0.1:100 | 0.5 | 2-ЕНА | -30 | 2 | 33 : 67 : - (TON=670) | 98 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 12 | Mn-4 | 200:260:0.4:100 | 0.5 | 2-ЕНА | -30 | 2 | - : 100 : - (TON=500) | 98 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 13 | Mn-5 | 100:130:0.1:1400 | 1.2 | 2-ЕНА | -30 | 2 | 57 : 41 : 2 (TON=430) | 87 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 14 | Mn-7 | 100:130:0.1:1400 | 1.2 | 2-ЕНА | -30 | 2 | 36 : 61 : 3 (TON=640) | 93 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |

Табл. 2. Энантиселективное эпокси́дирование халкона пероксидом водорода в присутствии различных комплексов Mn(II).

Полученные результаты указывают на важную роль *para*-заместителей в пиридиновом фрагменте лиганда: при увеличении донорности таких заместителей увеличивается значение *ЭИ* (93% для –H, табл. 1, № 10; 95% для –OMe, табл. 2, № 10; 98% для –NH₂, табл. 2, № 11). Понижение температуры реакции с 0 °С до -30 °С приводит к увеличению *ЭИ* на 3-4% (*cf.* табл. 2, № 1 и № 2, № 4 и № 5). Использование комплекса Mn-8, содержащего хиральный каркас на основе 1-фенил-1,2-диаминоэтана, не дает удовлетворительных результатов (табл. 2, № 8). Интересно также отметить, что каталитическую активность демонстрируют все комплексы, имеющие *cis-α* конфигурацию, в то время как *trans*-комплекс Mn-6 каталитически неактивен (табл. 2, № 7).

Показавший наилучший результат с точки зрения энантиселективности комплекс Mn-4 был далее испытан в реакциях эпокси́дирования пероксидом водорода различных классов олефинов, таких как нефункционализированные олефины, α,β-ненасыщенные кетоны, α,β-ненасыщенные сложные эфиры (табл. 3).

| № | Субстрат | Загрузка катализатора х мол. % | Состав продуктов | | TON | ee, % (конф.) |
|---|---|-----------------------------------|------------------|-----------|------|------------------------------|
| | | | Исх. : эпоксид : | прочие, % | | |
| 1 |  | 0.1 | 21 : 79 : - | | 790 | 66 (<i>R</i>) |
| 2 |  | 0.1 | 13 : 87 : - | | 1000 | 63 (<i>R</i>) |
| 3 |  | 0.1 | 6 : 94 : - | | 940 | 87 |
| 4 |  | 0.5 | 9 : 91 : - | | 182 | 89 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 5 |  | 0.5 | 20 : 80 : - | | 160 | 94 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |

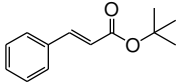
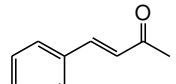
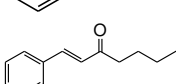
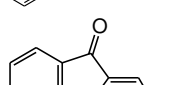
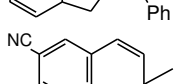
| | | | | | |
|----|---|-----|-------------|------|------------------------------|
| 6 |  | 0.5 | 12 : 88 : - | 176 | 96 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 7 |  | 0.5 | 11 : 87 : 2 | 178 | 96 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 8 |  | 0.5 | 9 : 88 : 3 | 182 | 96 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 9 |  | 0.2 | 10 : 90 : - | 450 | 93 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) |
| 10 |  | 0.1 | - : 100 : - | 1000 | 99 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>) |

Табл. 3. Энантиоселективное эпоксидирование олефинов пероксидом водорода в присутствии комплекса Mn-4.

Условия реакции: Mn-4 (x мол.%), субстрат (100 мкмоль), 2-этилгексановая кислота (100 мкмоль), CH₃CN (0.5 мл), -30 °С, H₂O₂ (130 мкмоль, добавляли в течение 30 минут с помощью шприцевого насоса), перемешивали при -30 °С 2 часа.

Таким образом, нами впервые показано, что хиральные аминопиридиновые комплексы Mn(II) способны катализировать реакции энантиоселективного эпоксидирования олефинов пероксидом водорода, демонстрируя высокую эффективность (до 1000 каталитических циклов), высокую селективность по эпоксиду (до 100%) и высокий ЭИ (до 99%).

Программа исследований на следующие 3 месяца

На заключительном этапе работы планируется изучить природу активных центров в данных каталитических системах и выработать представления о механизме каталитической реакции. Для этого будут предприняты следующие шаги:

- Будут проведены реакции конкурентного окисления с участием *para*-замещенных стиролов (рис. 2, R¹ = OMe, Me, H, Cl, F, CF₃) и *para*-замещенных халконов (рис. 2, R² = OMe, Me, H, Cl, F, CF₃, NO₂), построены соответствующие корреляции Гаммета.

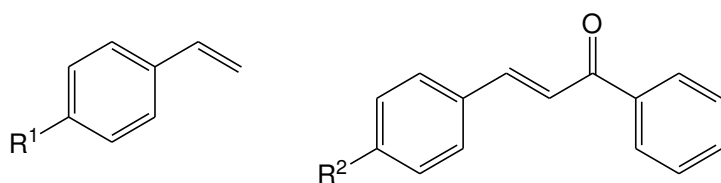


Рис. 3. Замещенные стиролы и замещенные халконы, которые будут использоваться в реакциях конкурентного окисления.

- Будет измерена величина КИЭ (k_H/k_D) для реакции каталитического C-H окисления циклогексана/d₁₂-циклогексана.

- Будут проведены эксперименты с добавлением изотопно-меченной воды (H₂¹⁸O) при окислении ряда модельных субстратов (стирол, адамантан, 1,2-*цис*-диметилциклогексан) и определены величины включения меченого кислорода ¹⁸O в продукты реакции.

Рецензия на промежуточный отчет по проекту Оттенбахера Р. В.
«Каталитические системы на основе аминопиридиновых комплексов марганца(II)
для энантиоселективного эпоксицирования олефинов пероксидом водорода»

Проект Оттенбахера Р. В. посвящен актуальной задаче каталитического органического синтеза, а именно поиску новых эффективных каталитических систем стереоселективного эпоксицирования алкенов на основе комплексов марганца(II).

Экспериментальная работа велась в соответствии с планом, а полученные результаты соответствуют заявленной цели. Автором синтезирован и охарактеризован ряд хиральных тетрадентатных N-донорных лигандов и 8 комплексов марганца(II) с полученными лигандами; установлена структура всех комплексов. На примере одного из комплексов (Mn-1) было изучено влияние добавок карбоновых кислот различного строения на энантиоселективное эпоксицирование халкона пероксидом водорода. В найденных оптимальных условиях были изучены каталитические свойства всех остальных синтезированных комплексов Mn(II). Комплекс Mn-4, показавший наилучший результат с точки зрения энантиоселективности, был затем испытан в реакциях эпоксицирования H₂O₂ различных классов олефинов (нефункционализированные олефины, α,β-ненасыщенные кетоны и сложные эфиры). Таким образом, была выполнена большая часть поставленных в проекте задач. Показано, что хиральные аминопиридиновые комплексы Mn(II) являются высокоэффективными катализаторами энантиоселективного эпоксицирования олефинов различных классов пероксидом водорода, демонстрирующими высокую селективность образования эпоксида (до 100%) и высокий энантиомерный избыток (до 99%).

В качестве замечания хотелось бы посоветовать уточнить, какой пероксид водорода использовался (водный 30 % раствор?) и привести схему реакции окисления халкона. Халконы – это класс соединений и по такому тривиальному названию не ясно, какое именно соединение окисляли и какой продукт получали. Кроме того, на мой взгляд, не совсем корректно называть карбоновые кислоты со-катализаторами, поскольку они берутся не в каталитических количествах (в 14 раз больше, чем субстрата). Более правильно было бы использовать слово «добавки». Также хотелось бы посоветовать на будущее, если возможно осуществить это экспериментально, проверить, сохраняется ли структура комплекса Mn после каталитической реакции.

Несмотря на сделанные замечания, рекомендуется финансирование работы в полном объеме.

Рецензия на промежуточный отчет Оттенбахера Романа Викторовича «Каталитические системы на основе аминопиридиновых комплексов марганца(II) для энантиоселективного эпоксирирования олефинов пероксидом водорода»

По своей сути, в данном отчете приведен некий скрининг. Варьируемые переменные: 1) природа органической кислоты HCOOH, CH₃COOH и т.д. 10 кислот 2) природа лигандов при Mn(II), итого 8 разных катализаторов и 3) природа эпоксирируемых реагентов (субстратов) 10 штук. Оптимизируемый параметр — энантиоселективность. Алгоритм оптимизации не указан, но он скорее похож на спуск по отдельным координатам. Так, два из трех параметра фиксируются, по третьему производится поиск оптимума. В таблице 1 — катализатор Mn-1, субстрат — халкон, варьируются кислоты. Оптимум, соответствующий энантиоселективности 93% отвечает 2-этилгексановой кислоте и уксусной кислоте — 78%. Следующий шаг — фиксированы эти две кислоты, субстрат халкон и варьирован катализатор. Оптимальным оказался Mn-4. Далее, оптимизируется субстрат, катализатор (Mn-4) и кислота фиксированы. Высшая точка - до 1000 каталитических циклов, селективность по эпоксиду примерно 100% и в энантиоселективность до 99%.

Нужно отметить, что проведенная оптимизация подразумевает, что целевая функция (энантиоселективность) достаточно простая, т.е. просто сумма неких трех функций одной переменной. В противном случае, не факт, что 2-этилгексановая кислота с катализатором Mn-4 это лучшее, что есть. Может статься, что эффективной также окажется иная комбинация кислота-марганцевый катализатор. Полная оптимизация, конечно, дело очень трудоёмкое.

Вот и всё. Далее следует программа исследований на следующие 3 месяца: *на заключительном этапе работы планируется изучить природу активных центров в данных каталитических системах и выработать представления о механизме каталитической реакции.*

Не много ни мало. Вот тут бы как раз пояснить, при чем тут реакции конкурентного окисления, величина КИЭ (k_H/k_D) для реакции каталитического C-H окисления циклогексана/d₁₂-циклогексана и эксперимент с изотопной водой (H₂¹⁸O) при окислении ряда модельных субстратов (стирол, адамантан, 1,2-*цис*-диметилциклогексан). Видимо, если на руках был бы гипотетический механизм реакции, с побочными превращениями, вероятными интермедиатами, то понять целесообразность этих экспериментов было бы легче. Однако ничего такого нет.

В поисках такой информации пришлось обратиться к ранним опубликованным работам.

В них, в частности, рассматривается классическая реакция Прилежаева (окисление олефинов органическими надкислотами), вариант в котором эпоксирирующий агент — оксокомплекс марганца LMn^{IV}=O и третий вариант: “third oxidant” [Lmn(IV)O(OX)]ⁿ⁺. Теоретически, возможен следующий путь реакции — комплекс марганца катализирует реакцию перекиси с карбоновой кислотой, с образованием надкислоты RCOOOH, которая в свою очередь эпоксирирует согласно реакции Прилежаева. Для последней трифторуксусная надкислота является хорошим реагентом, однако, судя по таблице 1, выход эпоксида в этом случае нулевой. Может быть она просто не образуется при действии перекиси водорода на трифторуксусную кислоту в присутствии Mn-4. Тут много о чем можно порассуждать.

Смущает вот что. В увлекательном процессе исследования, что же является эпоксирирующим реагентом, рецензент натолкнулся на следующие строки:

Replacement of acetic acid (as an additive) with bulkier carboxylic acids (e.g. 2-ethylhexanoic acid) resulted in higher chalcone epoxidation enantioselectivities of the catalyst 19 up to 93 % (Table 1). [37]. (Top Catal (2013) 56:939–949). Сравним, что в отчете: *Таким образом, установлено, что при увеличении стерической затрудненности у α-атома углерода карбоновой кислоты возрастает энантиоселективность реакции каталитического эпоксирирования. Наилучший результат достигнут при использовании 2-этилгексановой кислоты (ЭИ = 93%).*

Надо сказать, совпадение практически полное. А ссылка [37] ведет к предыдущей работе Lyakin

OY, Ottenbacher RV, Bryliakov KP, Talsi EP (2012) ACS Catal 2:1196–1202 . А там мы видим в Chart 1. Structures, Names, or Abbreviations for Substrates Used те самые 10 субстратов, те самые катализаторы Mn-1 и т. д. и механизм и многое другое. Ну да, можно возразить, зато там нету меченой воды и констант кислотности Гамета, что еще предстоит сделать за оставшиеся 3 месяца коллективными усилиями.

Рецензент, не сомневается в профессионализме К.П. Брылякова, Е.П. Талзи и Олега Лякина. Написали — сделают. Зачем только выдавать это за молодежный поисковый проект?

Мнение рецензента — поскольку заявленная работа уже поддержана грантами РФФИ 09-03-00087 и 12-03-00782, в повторном финансировании средствами КМПП она не нуждается. В продолжении финансирования отказать.