

«Оптически активные ионные жидкости с борорганическими анионами: новые материалы для применения в органическом синтезе и катализе»

Промежуточный отчет

Приходько Сергей Александрович, Шабалин Антон Юрьевич

Введение

Ионные жидкости (ИЖ), органические соли с низкими температурами плавления, являются перспективными материалами для применения в тонком органическом синтезе и катализе [1,2]. Введение различных функциональных групп в структуру ИЖ позволяет получать ионные жидкости со специфическими свойствами [3]. Особое место среди функциональных ИЖ занимают оптически активные ионные жидкости. Комбинация полезных свойств ионных жидкостей с оптической активностью делает такие материалы применимыми для разделения оптических изомеров или проведения стереоспецифических процессов.

Настоящая работа направлена на синтез и исследование свойств нового класса ионных жидкостей на основе производных имидазола и полифторароматических соединений бора, содержащих в своей структуре оптически активные фрагменты.

Цель работы

Целью работы является разработка методов синтеза оптически активных ионных жидкостей с борорганическими анионами, исследование их свойств и возможности применения для разделения хиральных соединений и проведения стереоспецифических каталитических реакций.

Основные задачи

- 1) Оптимизация методов получения полифторароматических борсодержащих соединений с оптически активными заместителями.
- 2) Разработка методов получения оптически активных ионных жидкостей с борорганическими анионами и различными катионами на основе имидазола, исследование их физико-химических и спектральных свойств.
- 3) Исследование применимости оптически активных ионных жидкостей для разделения смесей оптических изомеров.
- 4) Изучение возможности использования оптически активных ИЖ в качестве среды для проведения каталитических реакций с образованием оптически активных продуктов.
- 5) Изучение состояния комплексов переходных металлов в среде оптически активных ИЖ, исследование каталитической активности таких комплексов в реакциях с образованием хиральных субстратов.

Основные результаты

1) Получение 4-замещенных тетрафторфенилтрифторборатов калия

В соответствии с планом работ по данному проекту, первым этапом исследований являлась оптимизация методов получения 4-замещенных тетрафторфенилтрифторборатов калия – предшественников анионов новых ИЖ. Ранее нами было показано, что пентафторфенилтрифторборат калия (**1**) вступает в реакции нуклеофильного замещения с алкоголями различных спиртов [4]. Было установлено, что оптимальные условия проведения реакции существенно отличаются для различных алкоголей. Для большинства алифатических спиртов наилучшие выходы были достигнуты при проведении реакции в ДМФ при 130 °С. Так же для реакции с алкоголями третичных спиртов эффективным оказалось использование в качестве растворителя диметоксиэтана. В связи с этим, данные условия были выбраны нами для синтеза тетрафторфенилтрифторборатов калия с оптически активными спиртами: L(-) ментолом (**2**), L(-) изопулеголом (**3**), L(-) борнеолом (**4**), а также с α -D-глюкозой (**5**) (Схема 1).

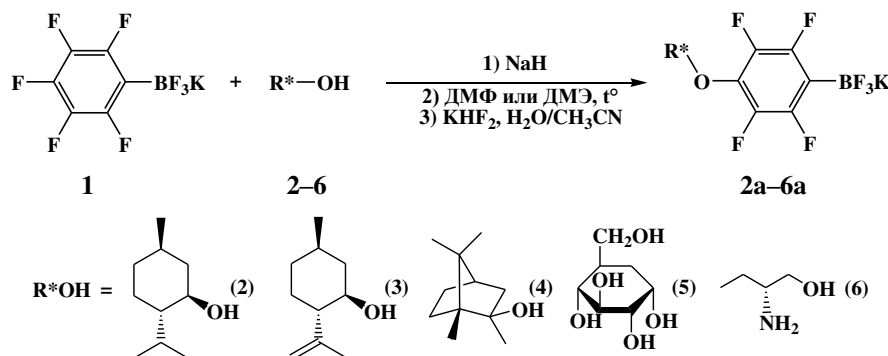


Схема 1. Получение оптически активных 4-замещенных тетрафторфенилтрифторборатов калия.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что не из всех спиртов целевые продукты могут быть получены с удовлетворительным выходом. Так, изопулегол (**3**) и борнеол (**4**) при проведении реакции в среде ДМФ при 130 °С дают целевые продукты **3a** и **4a** с выходом более 90 % (по данным ¹⁹F-ЯМР) уже через 4 часа. При этом для ментола (**2**), очень похожего по свойствам на изопулегол, в аналогичных условиях достигается конверсия около 50 %, а целевой продукт **2a** в значительной степени подвергается гидродеборированию (замене группы BF₃ атомом водорода). Проведение реакции с ментолом в ДМЭ дало схожие результаты. Данный факт не поддается удовлетворительному объяснению ни с точки зрения стерических, ни электронных взаимодействий. Математическое моделирование структуры и распределения электронной плотности молекул **2** и **3**, а также их алкоголей методом DFT дает близкие данные для обоих соединений.

При проведении реакции с глюкозой как в ДМФ, так и в ДМЭ наблюдается нуклеофильное замещение различными ОН-группами субстрата. В результате образуется сложная смесь продуктов, попытки выделения из которой соединений в чистом виде не увенчались успехом. В пункте 5 данного проекта нами было запланировано исследование

взаимодействия комплексов переходных металлов с ионными жидкостями. При этом ИЖ на основе глюкозы представляли большой интерес, т.к. предполагалась возможность возникновения координационных взаимодействий металла с углеводным фрагментом. Поскольку попытка получения ИЖ с глюкозой не дала удовлетворительного результата, нами было принято решение исследовать возможность получения ИЖ, содержащих остаток 2-аминобутанола (**6**), также сравнительно доступного оптически активного спирта. Предварительные эксперименты показали, что в ДМФ при 130 °С продукт нуклеофильного замещения практически полностью подвергается гидродеборированию. Вместе с тем уже при комнатной температуре наблюдается нуклеофильное замещение с образованием целевого продукта **6a** наряду с высокой конверсией исходного субстрата (по данным анализа реакционной смеси методом ^{19}F ЯМР).

Оптимизированные условия реакций нуклеофильного замещения были использованы для препаративного получения 4-замещенных тетрафторфенилтрифторборатов калия. Соль с остатком изопулегола **3a** была выделена в чистом виде с выходом 70 % соль на основе борнеола **4a** – с выходом 88 %. Строение и чистота полученных соединений были подтверждены методами ^{19}F и ^1H ЯМР. Полученные соли были использованы для получения ионных жидкостей. Выделить в чистом виде соль **6a** пока не удалось – в процессе выделения соли методами, успешно применяемыми при получении солей **3a** и **4a**, наблюдается образование значительного количества побочных продуктов. Работа в данном направлении будет продолжена.

2) Получение ионных жидкостей, содержащих оптически активные анионы

На данном этапе нами были изучена возможность образования ионных жидкостей на основе солей **3a** и **4a** путем их взаимодействия с простыми ионными жидкостями на основе солей 1-алкил-3-метилимидазолия $\text{C}_x\text{H}_{2x+1}\text{MIM}^+\text{Hal}^-$ ($X = 2, 4, 8$; $\text{Hal} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$). Проведенные серии экспериментов показали, что реакция ионного обмена протекает с хорошей скоростью в ряде полярных растворителей, в которых хорошо растворимы оба субстрата, но нерастворим галогенид калия: ацетоне, ацетонитриле, этаноле и др. Однако существенной проблемой получения ИЖ в таких условиях является сложность очистки от следов исходной ионной жидкости или борсодержащего субстрата. Удобным растворителем для проведения реакции ионного обмена является вода. При этом для полного расходования соли **3a** или **4a** используется небольшой избыток исходной ионной жидкости. Поскольку исходные ИЖ хорошо растворимы в воде, а получаемые ионные жидкости являются гидрофобными, то остаточные количества $\text{C}_x\text{MIM}^+\text{Hal}^-$ могут быть отделены промыванием водой. Таким образом, оптимальными условиями для получения оптически активных ИЖ является проведение реакции в воде при температуре 50-100 °С. Повышенная температура необходима для увеличения растворимости исходных солей **3a** и **4a**, а также для уменьшения

вязкости получаемой ионной жидкости. По данному методу был получен ряд жидкостей с различными солями 1-алкил-3-метилимидазолия (Схема 2).

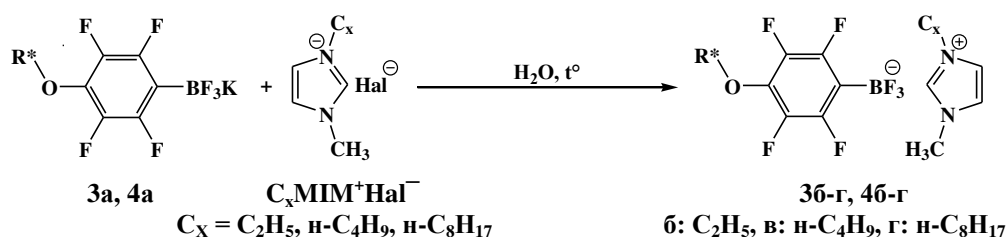


Схема 2. Получение оптически активных ионных жидкостей.

Было установлено, что структура катионного фрагмента ионной жидкости существенно влияет на легкость протекания реакции ионного обмена. Так, взаимодействие солей **3a** и **4a** с C₈MIMBr заметно уже при комнатной температуре. С ионной жидкостью C₄MIMCl реакция протекает с хорошей скоростью при 50-60 °С, а для протекания реакции ионного обмена с C₂MIMBr требуется температура 80-90 °С. Данные факты могут быть объяснены растворимостью солей **3a** и **4a** в исходной ионной жидкости: наличие неполярного алкильного заместителя увеличивает растворимость гидрофобных солей в ионной жидкости, что приводит к ускорению реакции ионного обмена.

Строение и чистота полученных ионных жидкостей была подтверждена методами ¹H и ¹⁹F ЯМР. Некоторые физические свойства ионных жидкостей приведены в таблице:

Ионная жидкость	α _D ²⁰ (в ацетоне)	T _{пл.} , °С	Растворимость		
			Вода	Другие растворители	
				Растворима	Не растворима
3б	-11.2	< 20	пл. раств.	хлороформ, простые спирты, простые эфиры, этилацетат, ацетон	гексан, бензол, этилацетат
3в	-10.7	< 20	пл. раств.		
3г	-9.5	аморф.	не раств.		
4б	-18.4	аморф.	не раств.	хлороформ, простые спирты, ацетон	гексан, бензол, простые эфиры, этилацетат
4в	-15.2	72	не раств.		
4г	-16.2	64	не раств.		

Таким образом, на данном этапе исследований:

1) Оптимизированы методы синтеза и выделения полифторированных борорганических соединений, содержащих оптически активные фрагменты. По разработанным методикам проведена наработка оптически активных замещенных органотрифторборатов, являющихся предшественниками анионных фрагментов ИЖ.

2) Разработаны методы получения ионных жидкостей на основе различных соединений имидазола с оптически активными борорганическими анионами. Ионные жидкости наработаны в количествах, необходимых для дальнейших исследований. Полученные ионные жидкости охарактеризованы комплексом физико-химических методов. Изучена растворимость новых ИЖ в различных полярных и неполярных растворителях.

3) На основе исследованных свойств полученных ионных жидкостей определены подходы к использованию их для разделения оптических изомеров, в качестве среды для проведения каталитических реакций и изучения взаимодействия ИЖ с комплексными соединениями переходных металлов.

План работ на последующие 3 месяца

1) Завершение работ по выделению и наработке замещенного трифторбората **6а** с фрагментом 2-аминобутанола; синтез и характеристика серии ионных жидкостей **6б-г** на основе соединения **6а**.

2) Изучение возможности разделения смесей оптических изомеров модельных соединений путем экстракции с использованием оптически активных ИЖ. Учитывая гидрофобные свойства ИЖ, предполагается изучить разделение рацемических смесей путем экстракции из водного раствора. В качестве моделей предполагается использовать рацемические смеси бутанола-2, молочной кислоты и α -аланина.

3) Исследование применимости полученных ИЖ в качестве среды для проведения процессов, в ходе которых происходит образование хиральных продуктов. В качестве модельных реакций будут изучены следующие превращения:

- альдольная конденсация бензальдегида с ацетоном.
- асимметрическое восстановление бутанона-2 и ацетофенона.
- асимметрическое присоединение циклогексанона к активированным алкенам – акрилонитрилу и метилакрилату (реакция Михаэля).

Вышеописанные реакции предполагается изучить как в условиях органокатализа (за счет слабых основных свойств ИЖ), так и в присутствии стандартных катализаторов таких реакций.

4) Изучение каталитических свойств комплексов переходных металлов в среде оптически активных ионных жидкостей. Предполагается изучить образование комплексов Ni^{II} , Cu^I и Pd^{II} с ионными жидкостями, в том числе за счет координационных взаимодействий атома металла с оптически активным фрагментом. Каталитические свойства полученных комплексов будут изучены в модельной реакции асимметрического гидрирования ацетофенона при нормальном давлении.

Использованная литература

1. Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2084.
2. Hallett, J. P.; Welton, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508-3576.
3. Sawant, A. D.; Raut, D. G.; et al. *Green Chem. Lett. and Rev.* **2011**, *4*, 41-54.
5. Shabalin, A. Y.; Adonin, N. Y.; et al. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *149*, 82-87.

Исполнители:

Приходько С.А.
Шабалин А.Ю.

**Рецензия на Промежуточный отчет С.А. Приходько и А.Ю. Шабалина
«Оптически активные ионные жидкости с борорганическими анионами:
новые материалы для применения в органическом синтезе и катализе».**

Фактический материал, представленный в настоящем Отчете, является достаточно сжатым по форме и содержанию, поэтому затруднительно дать исчерпывающее заключение о сути выполненных исследований. Тем не менее, можно обратить внимание на несколько ключевых моментов:

1) Предоставленный отчет о выполненной авторами исследовательской работе за прошедший период (6 месяцев) полностью соответствует заявленным ранее *Целям работы* и *Основным задачам*. Экспериментальный материал укладывается в пункты 1 и 2 *Основных задач* и не выходит за рамки запланированного.

2) Беглое ознакомление с опубликованными ранее литературными данными, касающимися синтеза и использования хиральных ионных жидкостей, в том числе на основе ментола, борнеола и изопулегола, убеждает в том, что авторы нацелены на синтез действительно новой группы хиральных ионных жидкостей (ИЖ), что, несомненно, повышает научную значимость настоящей работы. Вместе с тем, речь не может идти о новом классе *оптически активных ионных жидкостей*, как позиционируют авторы свои синтезированные ИЖ, поскольку другими исследователями уже были получены ИЖ, молекулы которых включали ментол и борнеол в качестве хирального модифицирующего фрагмента. По сути, для дизайна новых хиральных ионных жидкостей авторы используют известный приём, часто применяемый в химии, согласно которому комбинируются разные составные части (фрагменты) молекул, синтезированных и описанных ранее. Если же авторы настаивают на термине новый класс, тогда им следовало бы подробнее остановиться на характерных отличительных особенностях новых ИЖ в сравнении с синтезированными ранее.

3) *Основные результаты*, пункт 1. Не могу согласиться с авторами, что им удалось оптимизировать *«условия реакции нуклеофильного замещения»*. Из отчёта следует, что из пяти использованных авторами хиральных спиртов только для двух удалось с хорошими выходами получить 4-замещённые тетрафторфенилтрифторбораты калия. Косвенно это заключение подтверждают и авторы, планируя продолжить работы по оптимизации общих или поиску индивидуально приемлемых условий синтеза указанных соединений (см. пункт 1 *Плана работ на последующие 3 месяца*). Поэтому из формулировки пункта 1, подытоживающего сделанное авторами за подотчётный период, следует изъять фразу *«оптимизированы методы синтеза»* как желаемый, но не достигнутый результат.

4) *Основные результаты*, пункт 2, Таблица. Не совсем понятно, что означает пометка **«аморф.»** для веществ **3г** и **4б**? Они не имеют температуры *«разжижения»* (плавления)? Тогда чем эта характеристика отличается от *«<20°C»*? Для веществ **3б-г** в столбцах **«Растворима»** и **«Не растворима»** указан один и тот же растворитель – этилацетат. Какая же информация на самом деле является правильной? В пункте 2 итоговой части отчета говорится о том, что *«ионные жидкости наработаны в количествах, необходимых для дальнейших исследований»*. Детали этой информации совсем отсутствует в содержательной части отчета, поэтому данное заключение авторов совсем невозможно оценить.

5) Пункт 3 итоговой части вообще никак не раскрыт в содержательной части настоящего отчёта. Поэтому совершенно непонятно, как именно были *«определены подходы к использованию...»* и что под этим подразумевается. По-видимому, этот пункт лучше вообще убрать из Отчёта.

6) Мелкие замечания: строение борнеола (соединение **4**) в Отчёте изображено неточно; сбилась нумерация ссылок (ссылка [4] в тексте и [5] в *Использованной литературе*).

Рекомендации и заключение:

Авторами получены новые интересные результаты по синтезу хиральных ионных жидкостей, молекулы которых содержат фрагменты монотерпеновых спиртов. Однако пока это был исключительно органический синтез без попыток выяснения потребительских свойств синтезированных соединений, без какого-либо намёка на их каталитические свойства. Поэтому проведение оставшихся запланированных исследований следует интенсифицировать.

1) Как я уже отметил выше, до настоящего момента авторы работали над реализацией только двух из пяти *Основных задач*. Если реально оценивать оставшееся на выполнение проекта время, то за вычетом периода годовых отчетов и новогодних праздников, это не более 2 месяцев. Поэтому, для решения в оставшееся время остальных *Основных задач*, обозначенных авторами, или хотя бы для проведения тестовых экспериментов по ним предлагаю авторам на заключительном этапе работы сконцентрировать своё внимание исключительно на трёх последних пунктах этих самых задач, возможно даже на двух из трёх. В противном случае та часть работы, которая в её названии обозначена как *«новые материалы для применения в органическом синтезе и катализе»*, может остаться совсем не выполненной. А без этой *«материаловедческой»* части проект совсем теряет свою привлекательность и ценность.

2) По этой причине имело бы смысл отложить оптимизацию условий получения хиральных ИЖ, отличных от **3б-г** и **4б-г**, и получения новых ИЖ на основе соединения **6а**, а продолжить изучение свойств уже синтезированных. Следовательно, выполнение пунктов 1 и 4 *Плана работ на следующие 3 месяца* я бы также рекомендовал отложить или вообще отказаться от них.

По-видимому, авторам следует подумать над корректировкой их перспективных планов и, в соответствии с Положением о конкурсе молодёжных поисковых проектов ИК СО РАН, обратиться в Экспертную группу с предложением о внесении соответствующих изменений.

**Рецензия на промежуточный отчет по проекту Приходько С.А. и Шабалина А.Ю.
«Оптически активные ионные жидкости с борорганическими анионами: новые
материалы для применения в органическом синтезе и катализе»**

Проект Приходько С.А. и Шабалина А.Ю. посвящен разработке методов синтеза оптически активных ионных жидкостей на основе производных имидазола и полифторароматических соединений бора, содержащих в своей структуре оптически активные фрагменты, исследованию их свойств и возможности применения для разделения хиральных соединений и проведения стереоспецифических каталитических реакций.

Экспериментальная работа велась в соответствии с планом, а полученные результаты соответствуют заявленной цели. Авторами оптимизированы процедуры синтеза и выделения 4-замещенных тетрафторфенилтрифторборатов калия с оптически активными спиртами. С хорошим выходом получены и выделены в чистом виде соли на основе L(-) изопулегола и L(-) борнеола. К сожалению, не все соли из списка заявленных в плане были синтезированы: не получились производные с L(-) ментолом и α -D-глюкозой. Однако авторы получили замещенный трифторборат, содержащий фрагмент 2-аминобутанола, который не был изначально заявлен в плане. Авторами также были разработаны методы получения ионных жидкостей на основе соединений имидазола с полученными на 1-ом этапе оптически активными полифторированными борорганическими соединениями. В количествах, необходимых для дальнейших исследований, наработаны ионные жидкости на основе тетрафторфенилтрифторборатов калия с остатками изопулегола (борнеола) и солей 1-алкил-3-метилимидазолия ($C_xMIM^+Na^-$, где $C_x = C_2H_5, n-C_4H_9, n-C_8H_{17}$; $Hal = Cl^-, Br^-$). Строение и чистота всех полученных соединений были подтверждены методами ^{19}F и 1H ЯМР. Определены некоторые физические свойства новых ионных жидкостей (температура плавления, растворимость в различных полярных и неполярных растворителях).

В качестве замечания хотелось бы попросить уточнить, из каких солей 1-алкил-3-метилимидазолия были получены конечные ионные жидкости. Не уточнены, какие галогениды были взяты для синтеза (Cl^- или Br^- ?). Если галогенид не влияет на синтез, то это нужно оговорить. В промежуточных выводах говорится, что полученные ионные жидкости охарактеризованы комплексом физико-химических методов. Какими именно?

Рекомендуется финансирование работы в полном объеме.