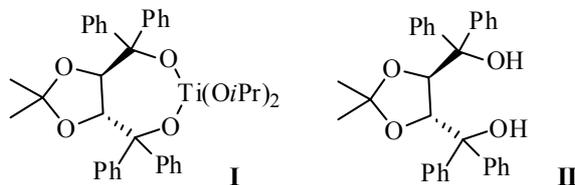


**ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ
МЕТИЛТРИЗОПРОПОКСИДА ТИТАНА К ХИРАЛЬНЫМ α -
МЕТИЛРАЗВЕТВЛЕННЫМ АЛЬДЕГИДАМ,
КАТАЛИЗИРУЕМОЕ [(*R,R*)-TADDOL]Ti(O*i*Pr)₂**

The diastereoselectivity of the addition of MeTi(O*i*Pr)₃ to chiral α -methyl branched aldehydes in the presence of [(*R,R*)-TADDOL]Ti(O*i*Pr)₂ as catalyst was investigated. Predominantly formation of the products with the (*S*)-configuration of the new chiral center was observed for both enantiomers of 2-methyldecanal. The highest selectivity was obtained in the reaction of MeTi(O*i*Pr)₃ with (*S*)-enantiomer of aldehyde. These results confirm that the catalyst has more strong influence on the stereochemistry of the product, than the chiral center of the substrate.

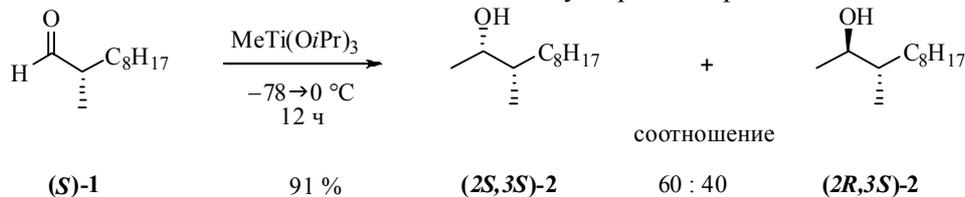
Асимметрическое присоединение металлоорганических производных к альдегидам и кетонам является важным методом получения вторичных и третичных оптически активных спиртов [1]. Среди металлоорганических соединений и каталитических систем различного типа применение нашли цинк- и титанорганические соединения и катализаторы на основе титанового комплекса **I** с хиральным лигандом (*4R,5R*)-2,2-диметил- $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -тетрафенил-1,3-диоксолан-4,5-диметанолом ((*R,R*)-TADDOL) **II** [2–6] из природной (*R,R*)-(+)-винной кислоты [7, 8].



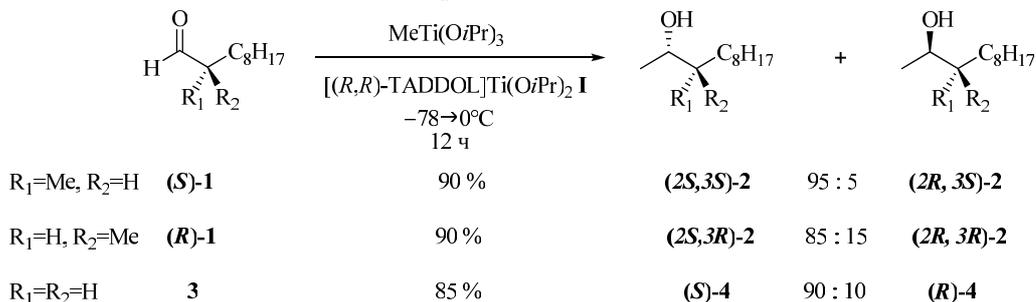
Алкилирование нуклеофильными металлоорганическими реагентами альдегидов с использованием названной каталитической системы интенсивно исследовалось в последние годы [6, 9–11], однако примеры эффективного стереоселективного алкилирования α -метилзамещенных альдегидов относительно немногочисленны [2, 12]. Между тем данное превращение может использоваться для получения энантиомерно чистых α -метилзамещенных вторичных спиртов, перспективных для синтеза некоторых природных соединений, в том числе феромонов насекомых [13, 14].

Высокие значения *ee* реакции метилирования алифатических неразветвленных альдегидов описаны для реагента на основе титанового комплекса [(*R,R*)-TADDOL]Ti(O*i*Pr)₂ **I** и легковоспламеняющегося диметилцинка [15]. Более безопасным в обращении метилирующим реагентом является метилтриизопророксид титана, который среди алкилтитановых соединений отличается простой методикой получения и относительной устойчивостью при хранении [7]. В нашей работе этот реагент был использован для метилирования α -метилразветвленных алифатических альдегидов.

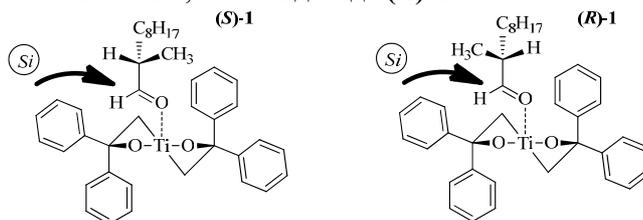
В модельном эксперименте алкилирование энантиомерно чистого (*S*)-2-метилдеканала (**S**-1) (*ee* не менее 99 %) с помощью MeTi(O*i*Pr)₃ без хирального катализатора привело к преимущественному образованию продукта присоединения (**2S,3S**)-2 по правилу Крама (Фелкина – Ана) [16] с низкой диастереоселективностью. Этот результат соответствует данным литературы [16], согласно которым относительно высокие значения *de* достигались только для субстратов с ароматическими заместителями.



Реакция альдегида (**S**-1) с MeTi(O*i*Pr)₃ в присутствии 20 % катализатора **I** привела к *син*-диастереомеру (**2S,3S**)-2 с гораздо большей диастереоселективностью, чем алкилирование без катализатора. Диастереоселективность уменьшалась при алкилировании (*R*)-2-метилдеканала (**R**-1) и нехирального альдегида **3**, однако во всех случаях в преобладающем диастереомере формирующийся хиральный центр при спиртовой группе имел (*S*)-конфигурацию. Это свидетельствует о том, что основное стереонаправляющее действие на процесс метилирования оказывает хиральный катализатор, в то время как метильная группа в α -положении субстрата влияет незначительно. Причем в альдегиде (**S**-1) метильная группа «помогает» хиральному катализатору направлять нуклеофильную атаку с *Si*-стороны альдегидной группы (*de* по сравнению с незамещенным альдегидом **3** увеличивается), в то время как в соединении (**R**-1) она «мешает» (*de* по сравнению с незамещенным альдегидом **3** уменьшается).



Полученные данные можно объяснить с помощью стереохимической модели, основанной на комбинации модели Зеебаха для катализируемых комплексом **I** реакций альдегидов с металлоорганическими реагентами [5] и модели Фелкина – Ана для нуклеофильной атаки на карбонильную группу α -разветвленных альдегидов [16]. Согласно модели Зеебаха, подход нуклеофила к карбонильной группе альдегида, связанного с атомом титана, происходит с *Si*-стороны (атака с фронта), поскольку в этом случае минимизируется стерическое отталкивание между фенильными группами лиганда, углеводородным остатком альдегида и атакующим нуклеофилом. При этом пространственно менее затрудненной оказывается атака нуклеофилом карбонильной группы для координированного альдегида (**S**-1) (под углом около 107° (угол Бюрги – Дуница [17]) к карбонильной группе в модели Фелкина – Ана) по сравнению с энантиомером (**R**-1), поскольку в последнем случае стерические препятствия оказывает α -метильная группа альдегида. В результате метилирование альдегида (**S**-1) протекает с более высокой диастереоселективностью, чем альдегида (**R**-1).



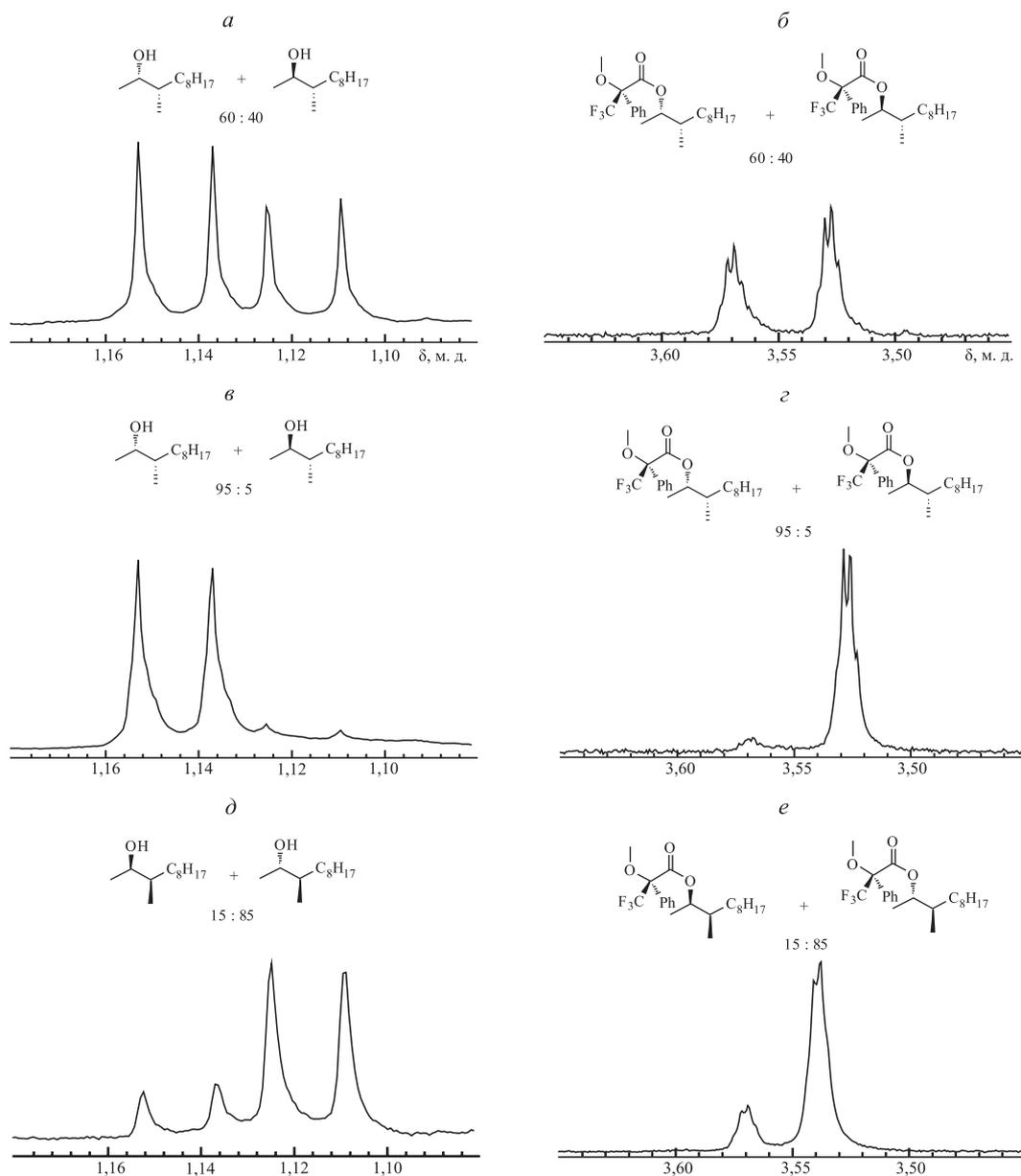


Рис. 1. Сигналы протонов 1-метильных групп в спектрах ЯМР ^1H продуктов **2** (слева) и протонов метоксигрупп соответствующих эфиров Мошера (справа)

Соотношение продуктов алкилирования определялось на основании спектров ЯМР ^1H (рис. 1 *a-e*). Так, сигналы протонов 1-метильной группы продуктов **2** проявлялись в виде характерного дублета с КССВ 6,3÷6,4 Гц в более слабом поле ($\delta = 1,14$ м. д.) для *син*-диастереомеров (**2S,3S**)-**2** и (**2R,3R**)-**2**, чем для *анти*-диастереомеров (**2S,3R**)-**2** и (**2R,3S**)-**2** ($\delta = 1,12$ м. д.) (рис. 1 *a, в, д*), что согласуется с данными для соединений аналогичного строения [13]. Значения *de* (*ee*) продуктов алкилирования альдегидов (**S**)-**1**, (**R**)-**1** и **3** были подтверждены получением их эфиров с (*S*)-изомером кислоты Мошера [18] и сравнением интегральных интенсивностей сигналов метоксигрупп в спектрах ЯМР ^1H при δ 3,52÷3,53 и 3,56÷3,57 м. д. (для эфиров спиртов (**2S,3S**)-**2** и (**2R,3S**)-**2**) (рис. 1 *б, з*), δ 3,53÷3,54 и 3,56÷3,57 м. д. (для эфиров спиртов (**2S,3R**)-**2** и (**2R,3R**)-**2**) (рис. 1 *е*) и δ 3,56÷3,57 и 3,58÷3,59 м. д. (для эфиров спиртов (**S**)-**4** и (**R**)-**4**). Одинаковые соотношения интегральных интенсивностей сигналов в продуктах **2** и соответствующих эфирах Мошера свидетельствуют о том, что заметной эпитеризации оптически чистых альдегидов **1** в условиях реакции не происходит.

Таким образом, нами была исследована диастереоселективность присоединения метилтриизопропоксида титана к энантиомерно чистым α -метилразветвленным альдегидам **1** в присутствии катализатора [(*R,R*)-TADDOL]Ti(O*i*Pr) $_2$ **I** и показано, что при алкилировании как (*R*)-, так и (*S*)-энантиомера 2-метилдеканала **1** наблюдалось преимущественное образование спиртов с (*S*)-конфигурацией хи-

рального центра при гидроксигруппе, причем наибольшая диастереоселективность получена в реакции $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ с (*S*)-энантиомером альдегида. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в указанной реакции катализатор оказывает более сильное стереонаправляющее действие, чем хиральный центр субстрата.

Экспериментальная часть

Комплекс $[(R,R)\text{-TADDOL}]\text{Ti}(\text{OiPr})_2$ **I** получали по методике, описанной в [5]. Метилтриизопропоксид титана синтезировали из $\text{TiCl}(\text{OiPr})_3$ и MeLi и перегоняли в вакууме [6]. Растворители перед использованием сушили стандартными методами и перегоняли. Выделение продуктов реакций осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (40–60 меш) с использованием в качестве элюента смеси диэтилового эфира и петролейного эфира (1:10). ИК-спектры записывали в тетрахлорметане на спектрофотометре Bruker Vertex 70. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены в дейтерохлороформе на приборе Bruker AC 400 с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно.

Метилирование альдегида (*S*)-1 без хирального катализатора. К раствору 0,72 г (3,00 ммоль) $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ в 10 мл толуола в атмосфере аргона при -78°C и перемешивании добавляли раствор 2,00 ммоль альдегида (**S**)-1 в 2 мл толуола. Реакционную смесь отогревали в течение 12 ч до 0°C , добавляли при перемешивании 1 мл насыщенного раствора NH_4Cl , смесь фильтровали, осадок дополнительно промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении, после колоночной хроматографии получали продукт реакции в виде смеси стереоизомеров (**2S,3S**)-2 и (**2R,3S**)-2, 60 : 40. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3628 (ОН). Найдено, %: С 77,18; Н 14,02. $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}$. Вычислено, %: С 77,35; Н 14,06.

(2S,3S)-3-Метилундекан-2-ол (2S,3S)-2. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,88 д (3H, CH_3CH , J 6,7 Гц); 0,88 т (3H, CH_3CH_2 , J 6,9 Гц); 1,07–1,45 м (15H, $(\text{CH}_2)_7$, CH_3CH); 1,14 д (3H, CH_3CHOH , J 6,4 Гц); 1,60 уш. с (1H, ОН); 3,67–3,73 м (1H, CHOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,0 (CH_3); 14,1 (CH_3); 20,3 (CH_3); 22,7 (CH_2); 27,3 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,6 (CH_2); 29,9 (CH_2); 31,9 (CH_2); 32,6 (CH_2); 39,8 (CH); 71,4 (CH).

(2R,3S)-3-Метилундекан-2-ол (2R,3S)-2. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,86 д (3H, CH_3CH , J 6,7 Гц); 0,88 т (3H, CH_3CH_2 , J 6,9 Гц); 1,06–1,49 м (15H, $(\text{CH}_2)_7$; CH_3CH); 1,12 д (3H, CH_3CHOH , J 6,3 Гц); 1,58 уш. с (1H, ОН); 3,63–3,69 м (1H, CHOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,0 (CH_3); 14,5 (CH_3); 19,3 (CH_3); 22,7 (CH_2); 27,3 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,6 (CH_2); 30,0 (CH_2); 31,9 (CH_2); 32,5 (CH_2); 40,0 (CH); 71,8 (CH).

Метилирование альдегидов (*S*)-1, (*R*)-1, 3 в присутствии $[(R,R)\text{-TADDOL}]\text{Ti}(\text{OiPr})_2$ **I.** Раствор 0,186 г (0,40 ммоль) (4*R*,5*R*)-2,2-диметил- α,α,α' -тетрафенил-1,3-диоксолан-4,5-диметанола **II** и 0,170 г (0,60 ммоль) $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ в 3 мл толуола нагревали в атмосфере аргона в течение 3 ч при 110°C [5]. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 10 мл толуола, добавляли 0,72 г (3,00 ммоль) $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$, охлаждали до -78°C и перемешивали в течение 0,5 ч при данной температуре, затем добавляли раствор 2,00 ммоль альдегида в 2 мл толуола. Реакционную смесь отогревали в течение 12 ч до 0°C , добавляли при перемешивании 1 мл насыщенного раствора NH_4Cl , смесь фильтровали, осадок дополнительно промывали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении, после колоночной хроматографии получали продукты реакции в виде смеси стереоизомеров следующего состава: (**2S,3S**)-2 и (**2R,3S**)-2, 95 : 5; (**2S,3R**)-2 и (**2R,3R**)-2, 85 : 15; (**S**)-4 и (**R**)-4, 90 : 10. Спектральные характеристики соединений (**2S,3S**)-2 и (**2R,3S**)-2 и их энантиомеров (**2R,3R**)-2 и (**2S,3R**)-2 соответствовали приведенным для продуктов метилирования альдегида (**S**)-1 без катализатора.

(2S)-Ундекан-2-ол (S)-4. $[\alpha]_D^{20}$ $6,0^\circ$ (c 2,0, EtOH), ee 80 %; лит.: $[\alpha]_D^{20}$ $7,44^\circ$ (c 1,27, EtOH), ee 99 % [19]. Спектральные характеристики соответствовали приведенным в [19].

Эфиры (*S*)-кислоты Мошера и спиртов 2, 4. К раствору 0,06 ммоль спирта в виде смеси стереоизомеров в 0,25 мл дихлорметана добавляли 0,04 г (0,5 ммоль) пиридина и 0,023 г (0,09 ммоль) хлорангидрида (*S*)-(-)-кислоты Мошера [18]. Смесь выдерживали 12 ч при комнатной температуре, затем разбавляли эфиром, промывали последовательно 5 % HCl , водой, насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли при пониженном давлении. Таким образом были ацилированы смеси стереоизомерных спиртов (**2S,3S**)-2 и (**2R,3S**)-2, (**2S,3R**)-2 и (**2R,3R**)-2, (**S**)-4 и (**R**)-4. Ниже приведены спектральные характеристики основного диастереомера в полученных смесях.

Эфир спирта (2S,3S)-2 с (2S)-2-метокси-2-фенил-3,3,3-трифторпропановой кислотой. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,88 т (3H, CH_3CH_2 , J 7,0 Гц); 0,90 д (3H, CH_3CH , J 6,8 Гц); 1,06–1,43 м (14H, $(\text{CH}_2)_7$);

1,23 д (3H, CH_3CHO , J 6,4 Гц); 1,60÷1,67 м (1H, CH_3CH); 3,52÷3,53 м (3H, OCH_3); 5,06÷5,12 м (1H, CHO); 7,38÷7,41 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,51÷7,53 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

Эфир спирта (2S,3R)-2 с (2S)-2-метокси-2-фенил-3,3,3-трифторпропановой кислотой. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,88 т (3H, CH_3CH_2 , J 7,0 Гц); 0,89 д (3H, CH_3CH , J 6,9 Гц); 1,06÷1,43 м (14H, $(\text{CH}_2)_7$); 1,19 д (3H, CH_3CHO , J 6,4 Гц); 1,71÷1,78 м (1H, CH_3CH); 3,53÷3,54 м (3H, OCH_3); 5,04÷5,10 м (1H, CHO); 7,38÷7,41 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,51÷7,54 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

Эфир спирта (S)-4 с (2S)-2-метокси-2-фенил-3,3,3-трифторпропановой кислотой. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0,88 т (3H, CH_3CH_2 , J 7,0 Гц); 1,10÷1,44 м (14H, $(\text{CH}_2)_7$); 1,26 д (3H, CH_3CHO , J 6,0 Гц); 1,51÷1,60 м (1H, CH_3CH_2); 1,64÷1,74 м (1H, CH_3CH_2); 3,56÷3,57 м (3H, OCH_3); 5,11÷5,19 м (1H, CHO); 7,38÷7,42 м (3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,53÷7,55 м (2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$).

1. Noyori R., Kitamura M. // *Angew. Chem., Int. Ed.* 1991. Vol. 30. P. 49.
2. Seebach D., Beck A. K., Schmidt B., Wang Y. M. // *Tetrahedron.* 1994. Vol. 50. P. 4363.
3. Weber B., Seebach D. // *Ibid.* 1994. Vol. 50. P. 7473.
4. Seebach D., Beck A. K., Heckel A. // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001. Vol. 40. P. 92.
5. Seebach D., Plattner D. A., Beck A. K. et al. // *Helv. Chim. Acta.* 1992. Vol. 75. P. 2171.
6. Pellissier H. // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. P. 10279.
7. Seebach D., Weidmann B., Widler L. *Modern Synthetic Methods* / Ed. R. Scheffold. Aarau, 1983. Vol. 3. P. 217.
8. Beck A. K., Bastani B., Plattner D. A. et al. // *Chimia.* 1991. Vol. 45. P. 238.
9. Duthaler R. O., Hafner A. // *Chem. Rev.* 1992. Vol. 92. P. 807.
10. Walsh P. J. // *Acc. Chem. Res.* 2003. Vol. 36. P. 739.
11. Ramon D. J., Yus M. // *Chem. Rev.* 2006. Vol. 106. P. 2126.
12. Hafner A., Duthaler R. O., Marti R. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. Vol. 114. P. 2321.
13. Högberg H.-E., Hedenström E., Wassgren A.-B. et al. // *Tetrahedron.* 1990. Vol. 46. P. 3007.
14. Bergström G., Wassgren A.-B., Anderbrant O. et al. // *Experientia.* 1995. Vol. 51. P. 370.
15. Fukuda A., Kobayashi Y., Kimachi T., Takemoto Y. // *Tetrahedron.* 2003. Vol. 59. P. 9305.
16. Mengel A., Reiser O. // *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. P. 1191.
17. Bürgi H. B., Dunitz J. D., Lehn J. D., Wipff G. // *Tetrahedron.* 1974. Vol. 30. P. 1563.
18. Dale J. A., Dull D. L., Mosher H. S. // *J. Org. Chem.* 1969. Vol. 34. P. 2543.
19. Nakamura K., Matsuda T. // *J. Org. Chem.* 1998. Vol. 63. P. 8957.

Поступила в редакцию 06.04.10.

Виталий Николаевич Коваленко – аспирант кафедры органической химии. Научный руководитель – Е.А. Матюшенков.
Евгений Александрович Матюшенков – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии.