

Streszczenie

Asymetryczne Hydrosililowanie Ketonów z Zastosowaniem Kompleksów Octanu Cynku

mgr Marcin Bartosz Szewczyk

Czyste optycznie alkohole drugorzędowe znajdują zastosowanie zarówno jako bloki budulcowe, jak i docelowe cząsteczki w syntezie organicznej. Najczęściej stosowanym podejściem do otrzymywania tego typu związków jest redukcja grupy karbonylowej prochiralnych ketonów. Klasyczne metody redukcji obejmują bezpośrednie uwodornienie, transfer wodoru oraz redukcję z wykorzystaniem związków glinu, boru lub krzemu. Ze względu na łagodne, obojętne warunki reakcji, a także prostotę układów reakcyjnych, asymetryczne hydrosililowanie stanowi atrakcyjną metodę otrzymywania alkoholi drugorzędowych.

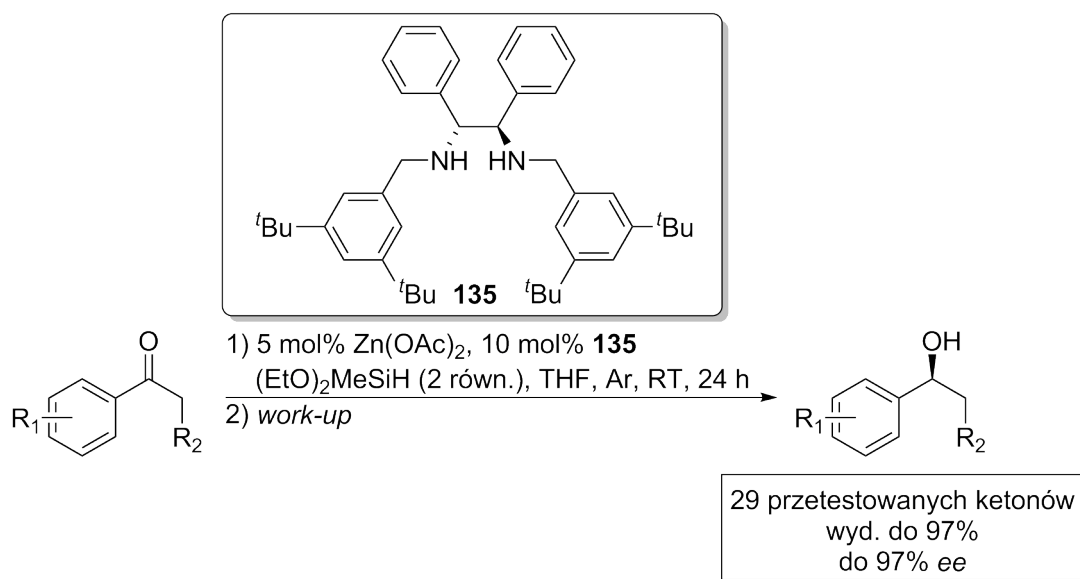
Początkowo, katalizatory asymetrycznego hydrosililowania bazowały na kompleksach metali szlachetnych. Pierwiastki te cechują się jednak bardzo wysoką ceną oraz toksycznością i obecnie, zgodnie z zasadami zielonej chemii, odchodzi się od ich stosowania na korzyść kompleksów tańszych i mniej toksycznych metali. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się kompleksy żelaza i miedzi, które zapewniają wysoką stereoselektywność redukcji ketonów, w niektórych przypadkach przewyższającą tę, obserwowaną dla kompleksów platynowców. Większość tego typu katalizatorów stanowią jednak kompleksy miedzi(I) i żelaza(II) – związków niezwykle wrażliwych na działanie tlenu atmosferycznego i wilgoci.

Znacznie gorsze rezultaty otrzymano dotychczas stosując katalizatory bazujące na kompleksach cynku, których użycie dotyczy głównie na kompleksach piroforycznego i niebezpiecznego w użyciu dietylocynku. Celem moich badań było opracowanie enancjoselektywnej metody hydrosililowania ketonów z wykorzystaniem kompleksów octanu cynku – prostej w użyciu i odpornej na utlenianie soli, której kompleksy stanowiłyby atrakcyjną metodę dla dotychczas opracowanych katalizatorów asymetrycznego hydrosililowania.

Jako cel swojej pracy doktorskiej postawiłem sobie opracowanie układu katalizacyjnego opartego na kompleksach octanu cynku, który umożliwiłby wy-

dajną i enancjoselektywną redukcję ketonów w reakcji hydrosililowania. Na podstawie literatury, jak również wcześniejszych badań prowadzonych w naszym Zespole, jako ligandy mające potencjalne zastosowanie w omawianej reakcji wybrałem chiralne diaminy – pochodne (1*R*,2*R*)-1,2-difenyloetyleno-1,2-diaminy. Spośród dwunastu zsyntetyzowanych i przetestowanych ligandów, związek posiadający w swojej strukturze zatłoczone sterycznie podstawniki *tert*-butylowe zapewniał najlepszą enancjoselektywność, pozwalając na otrzymanie w modelowej reakcji redukcji acetofenonu pożądanego produktu z czystością optyczną wynoszącą 95% *ee*.

Po optymalizacji warunków reakcji, takich jak rodzaj silanu i rozpuszczalnika oraz ilość katalizatora i temperatura reakcji, przeprowadziłem redukcję ketonów aromatyczno-alifatycznych otrzymując chiralne alkohole drugorzędowe z bardzo wysoką wydajnością (do 97%) i czystością optyczną (do 97%). Niestety opracowana przeze mnie metoda wymagała zasotowania 5 mol% katalizatora, oraz aż 10 mol% chiralnego ligandu. Co więcej, redukcja ketonów heteroaromatycznych oraz zatłoczonych sterycznie (takich jak acetylomezitylen) okazała się niemożliwa.

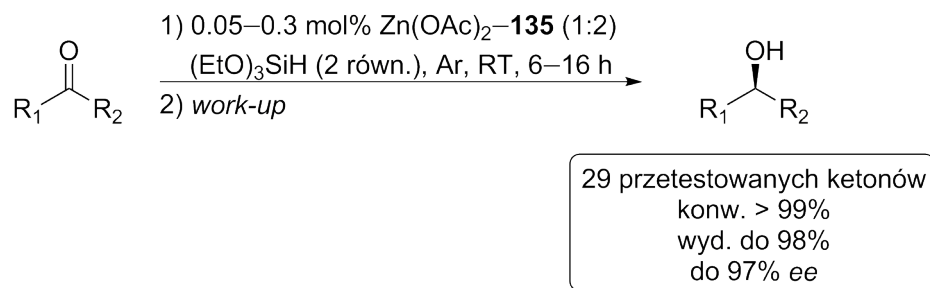


Rozszerzeniem opracowanej metody było wyeliminowanie konieczności zastosowania rozpuszczalnika poprzez przeprowadzenie udziału z bardziej re-

aktywnym trietoksysilanem. Dzięki zastosowaniu warunków *solvent-free* przeprowadziłem redukcję ketonów aromatyczno-alifatycznych w obecności zaledwie 0.05 mol% katalizatora, przewyższając tym samym pod względem aktywności opisane dotychczas kompleksy metali szlachetnych. Dodatkowo, przeprowadziłem redukcję ketonów o dużym zatłoczeniu sterycznym oraz α,β -nienasyconych zwiększając zakres stosowalności metody. Warto przy tym wspomnieć, że redukcja ketonów α,β -nienasyconych przebiegała w sposób regioselektywny, prowadząc do produktów 1,2-addycji, nawet w przypadku braku podstawnika w pozycji α , którego obecność była kluczowa dla opracowanych wcześniej katalizatorów miedziowych. Szczególnie wysoką enancjoselektywność reakcji zaobserwowałem w przypadku przetestowanego przeze mnie ynonu, dla którego zmierzony nadmiar enancjomeryczny wyniósł 97%.

Kolejna część moich badań była skutkiem przypadkowego odkrycia dezaktywacji układu katalitycznego pod wpływem śladowych ilości wody obecnych w handlowo dostępnym trietoksysilanie. Odpowiednie osuszenie silanu pozwoliło mi na dalsze zmniejszenie załadunku katalizatora nawet do 0.01 mol%, jednakże ze względu na długi czas reakcji optymalną ilością katalizatora wydaje się być 0.015–0.03 mol%.

Przeprowadzone przeze mnie badania mechanistyczne pozwoliły mi na zaproponowanie mechanizmu reakcji hydrosililowania z udziałem trietoksysilanu. Niestety nie udało mi się otrzymać monokryształu kompleksu, celem potwierdzenia jego struktury. Niewyjaśniona pozostaje rola drugiego równoważnika ligandu w przypadku reakcji prowadzonej z udziałem dietoksymetylosilanu, jak również rola drugiego równoważnika silanu w przypadku obu układów katalitycznych.



Opracowany przeze mnie kompleks octan cynku–diamina pozwolił na otrzymanie chiralnych alkoholi drugorzędowych z czystością optyczną przewyższającą dotychczas opisane metody z wykorzystaniem kompleksów cynku. Na szczególną uwagę zasługuje również bezprecedensowo niska ilość katalizatora użytego w reakcji. Niemniej jednak metoda redukcji ketonów bez rozpuszczalnika nie jest pozbawiona wad, takich jak konieczność zastosowania toksycznego trietoksyilanu oraz hydrolizy z udziałem TBAF znacząco zwiększającej koszty syntezy. Ponadto niska temperatura dezaktywuje kompleks, co uniemożliwia zwiększenie enancjoselektywności reakcji.

Podsumowując, udało mi się w całości zrealizować postawiony cel badań – opracowałem układ katalityczny bazujący na kompleksie octanu cynku z chiralną diamina, wykazujący bardzo wysoką efektywność w reakcji asymetrycznego hydrosililowania ketonów. Prosta, jednoetapowa synteza ligandu, łagodne warunki i powtarzalność reakcji oraz stabilność kompleksu sprawiają, że opisana w niniejszej pracy metoda otrzymywania alkoholi drugorzędowych może znaleźć zastosowanie zarówno w syntezie w skali laboratoryjnej, jak i przemysłowej oraz stanowi punkt wyjścia dla dalszych badań mających na celu zwiększenie enancjoselektywności reakcji redukcji z udziałem kompleksów cynku.