УДК 547.541.2 DOI: 10.69537/VKNIIRAN. 2024.19.4.005

# ПРИМЕНЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ТИТАНА В АСИММЕТРИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

**© Мамедбейли Эльдар Гусейнгулу оглу (a), Гаджиева Гюльсум Энвер кызы (b), Аюбов Ильгар Гаджи оглу (c)**

(a) Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования, доктор химических наук, профессор, зав. лабораторией «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений», eldar_mamedbeyli@mail.ru, Баку
(b) Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования, кандидат химических наук, доцент, в.н.с. лаборатории «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений», gulsum.mete@mail.ru, Баку
(c) Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования, доктор химических наук, доцент, г.н.с. лаборатории «Циклоолефины», ilgar.ayyubov@mail.ru, Баку

***Аннотация.*** Хиральные комплексы различных металлов находят широкое применение в качестве катализаторов в реакциях асимметрического синтеза. Одним из такого типа катализаторов являются хиральные комплексы титана. Имеется весьма широкий ряд научных сообщений о применении хиральных комплексов титана в асимметрических реакциях алкилирования, диенового синтеза, аминометилирования, циклоконденсации и других процессах. В этой работе рассмотрены результаты исследований в области применения хиральных комплексов титана в асимметрическом синтезе.

***Ключевые слова:*** хиральные комплексы титана, реакция асимметрического синтеза, оптическая активность, энантиоселективность, диастереоизомеры.

# APPLICATION OF CHIRAL COMPLEXES OF TITANIUM IN ASYMMETRIC SYNTHES

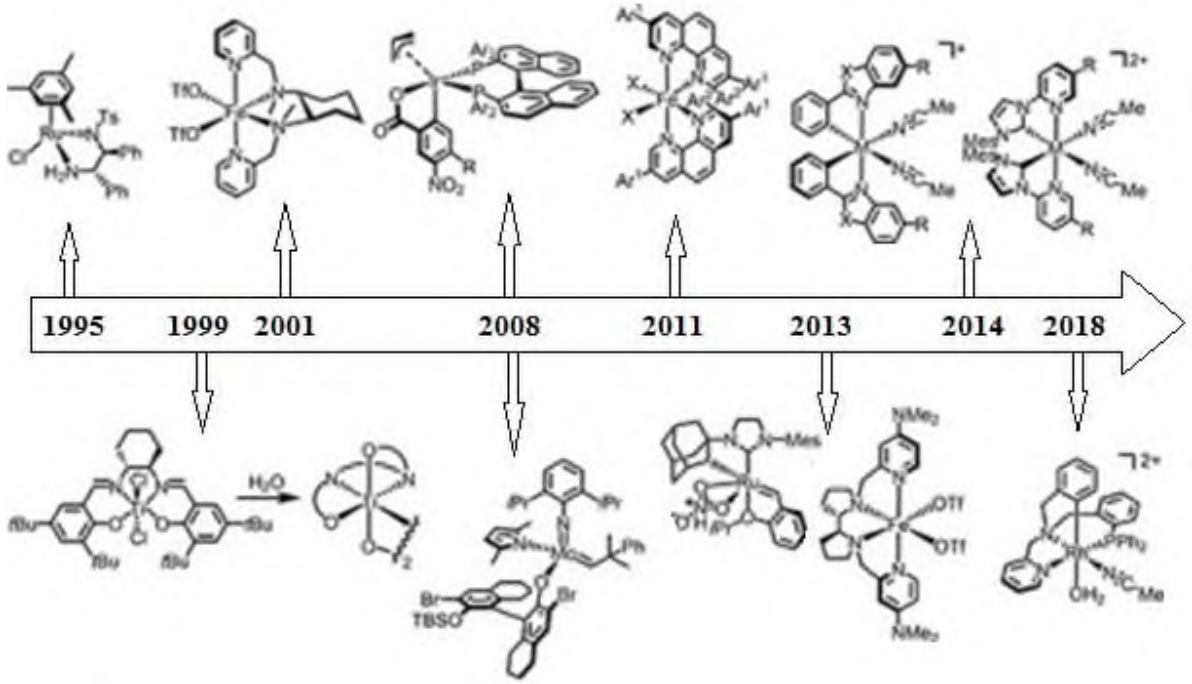
**© Mammadbayli Eldar Huseynqulu (a), Hajiyeva Gulsum Anvar (b), Ayyubov Ilgar Haji (c)**

(a) Institute of Petrochemical Processes of Ministry of Science and Education, doctor of chemical sciences, professor, head of laboratory «Study of antimicrobial properties and biodamages», eldar_mamedbeyli@mail.ru
(b) Institute of Petrochemical Processes of Ministry of Science and Education, candidate of chemical sciences, docent, leading researcher of laboratory «Study of antimicrobial properties and biodamages», gulsum.mete@mail.ru
(c) Institute of Petrochemical Processes of Ministry of Science and Education, doctor of chemical sciences, docent, main scientific researcher of laboratory «Cycloolefins», ilgar.ayyubov@mail.ru

***Abstract.*** Chiral complexes of various metals are widely used as catalysts in asymmetric synthesis reactions. One of this type of catalysts are chiral titanium complexes. There is a very wide range of scientific reports on the use of chiral titanium complexes in asymmetric reactions of alkylation, diene synthesis, aminomethylation, cyclocondensation and other processes. This work reviews the results of research in the field of application of chiral titanium complexes in asymmetric synthesis.

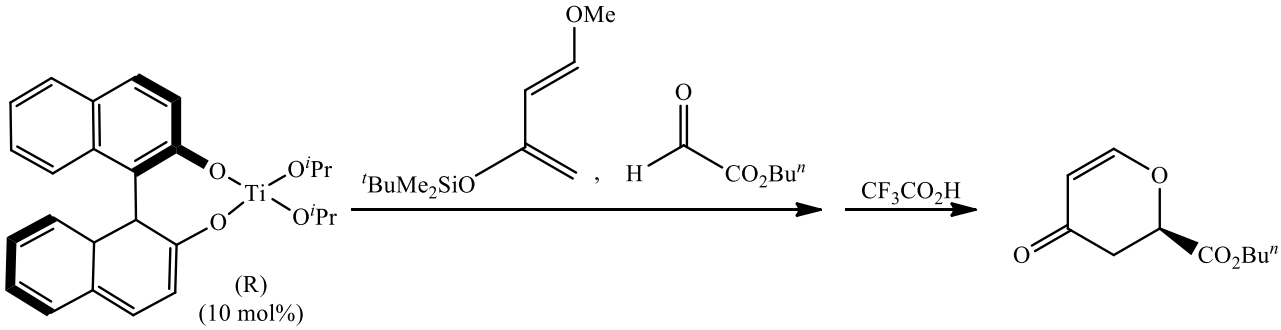
***Key words:*** chiral titanium complexes, asymmetric synthesis reaction, optical activity, enantioselectivity, diastereoisomers.

Хиральные катализаторы на основе переходных металлов представляют собой мощный и экономичный инструмент для реализации стереоцентров в органическом синтезе, при этом металлический центр обеспечивает сильную химическую активацию при его взаимодействии с субстратами или реагентами, а общая хиральность металлокомплекса обеспечивает желаемую стереоселективность [1]. Часто общая киральная топология металлокомплекса реализует стереогенный металлоцентр, который затем участвует в возникновении асимметричной индукции. В этом обзоре представлен всесторонний обзор известных хиральных катализаторов на основе переходных металлов, в частности титановые каталитические комплексы, в которых металл формально представляет собой стереоцентр. Стереогенный металлоцентр сочетается с общей хиральной топологией металлокомплекса независимо от того, являются ли лиганды хиральными или ахиральными. Обсуждаются последствия для конструкции катализатора и механизма асимметричной индукции для полусэндвичевых, тетракоординированных, пентакоординированных и гексакоординированных хиральных комплексов переходных металлов, содержащих стереогенный металлоцентр. В обзоре проводится различие между хиральными металлическими катализаторами, возникающими в результате координации с хиральными лигандами, и теми, которые состоят исключительно из оптически неактивных лигандов (ахиральных или быстро взаимопревращающихся энантиомеров) до комплексообразования (названные катализаторами «хиральные на металле»).



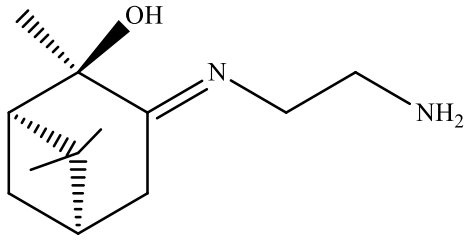

Так в работе [2] рассмотрены некоторые недавние достижения в асимметричных реакциях, катализируемых хиральными комплексами Ti(IV), включая асимметричную реакцию окса-Дильса-Альдера (до 99% ее), асимметричное окисление сульфидов в сульфоксиды (до 96% ее), энантиоселективное силилцианирование альдегидов (до 87% ее) и кетонов (до 69% ее). Обсуждается влияние структуры лиганда, субстрата, количества катализатора, противоиона, растворителя, температуры и других условий на реакционную способность и селективность. Были также представлены некоторые механистические идеи.

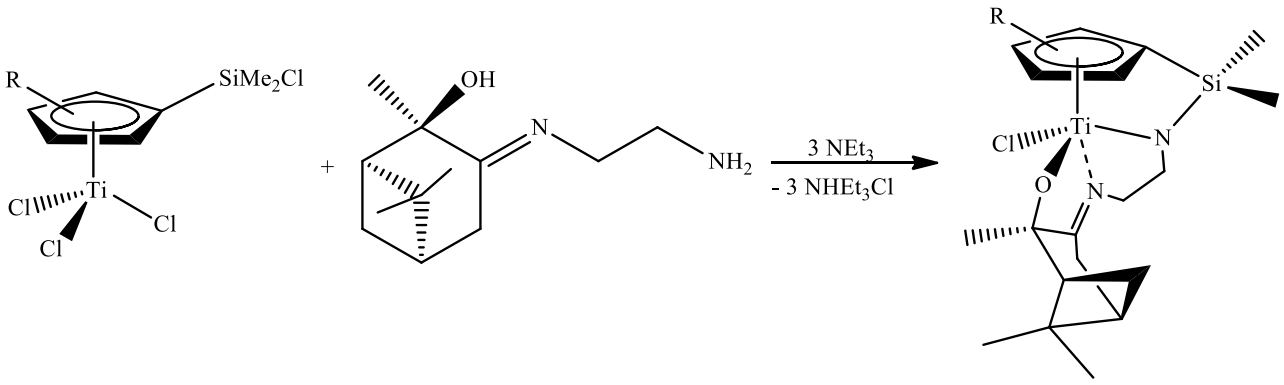
Обнаружено [3], что асимметричная активация хиральных комплексов титана (IV) необходима для обеспечения более высоких уровней энантиоселективности, чем тот, который достигается с помощью энантиочистых катализаторов в реакциях Дильса-Альдера диена и глиоксилата Данишевского.



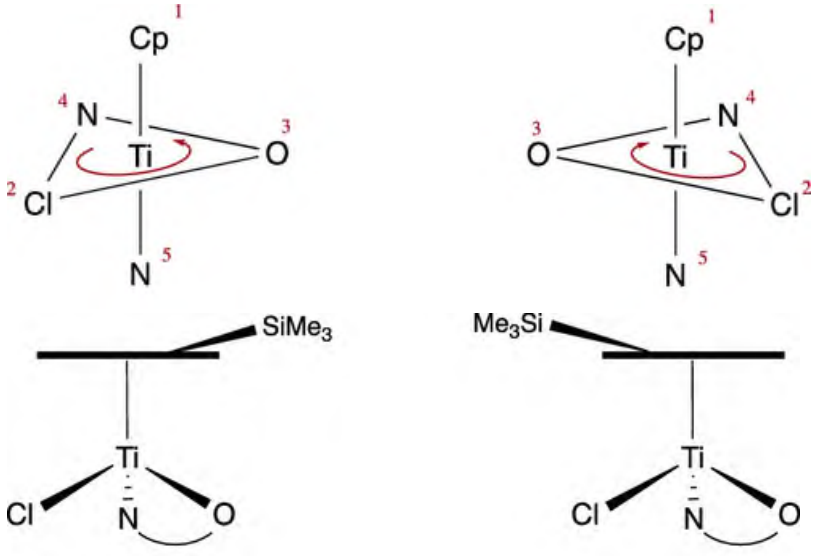

Реакция комплексов [Ti($\eta$5-$C_5H_3$R'$SiMe_2$Cl)$Cl_3$] (R' = H, $SiMe_3$) с терпеноидным прелигандом $C_7H_6Me_3(OH)(NCH_2CH_2NH_2)$ приводит к стереоспецифическому синтезу хиральных комплексов титана с ограниченной геометрией [Ti{($\eta$5-$C_5H_3$R'$SiMe_2N(CH_2)_2NC_7H_6Me_3O$)-κ3N,N',O}Cl] (R' = H, R' = $SiMe_3$), несущий новый циклопентадиенил-терпеноидный лиганд, производный α-пинена [4]. Соответствующие алкилпроизводные [Ti{($\eta$5-$C_5H_4SiMe_2N(CH_2)_2NC_7H_6Me_3O$)-κ3N,N',O}R] (R = Me, R = *n*-Bu) получены обработкой подходящими алкилирующими реагентами. Реакционная способность метилового комплекса с различными протонными реагентами, такими как спирты и

тиолы, протекает через протонирование амидного азота с стереоспецифическим образованием соответствующих ненапряженных алкоксид- и тиолат-метиловых соединений. Обратимость этой реакции протонирования наблюдается в случае тиолатных соединений, которые термически превращаются за счет выделения метана в соответствующие тиолатные производные с ограниченной геометрией [Ti{($\eta$5-$C_5H_4SiMe_2N(CH_2)_2NC_7H_6Me_3O$)-κ3N,N',O}(SR)] (R = Et; R = $C_6H_4$-*p*-Me). Однако аналогичное алкоксид-метиловое соединение подобного превращения не претерпевает. Для более глубокого понимания результатов, полученных в реакциях со спиртами и тиолами, а также для понимания различного поведения недеформированных алкоксид- и тиолат-метиловых комплексов по отношению к термическому разложению были проведены расчеты с использованием методов DFT.



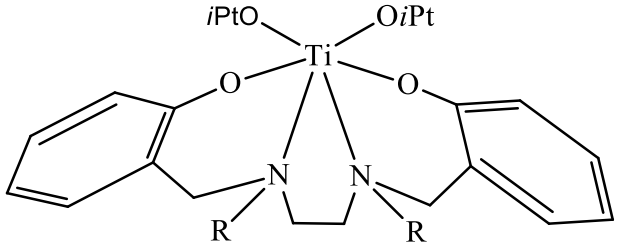

R = H, $SiMe_3$.




Установлено, что хиральный сален-титановый комплекс является эффективным катализатором энантиоселективного силилцианирования бензальдегида [5, 6]. Хорошая энантиоселективность была достигнута при использовании в качестве катализатора 5 мол.% комплекса Ti(IV)(сален).

Показано, что асимметричные реакции Дильса-Альдера метакролеина и 1,4-нафтохинона с производными 1,3-диенола, катализируемые титановым комплексом, производным хирального бинафтола (БИНОЛ), приводят к образованию соответствующих *эндо*-аддуктов высокой энантиомерной чистоты. Аддукт нафтохинона может служить синтетическим промежуточным продуктом тетрациклиновых антибиотиков [7].

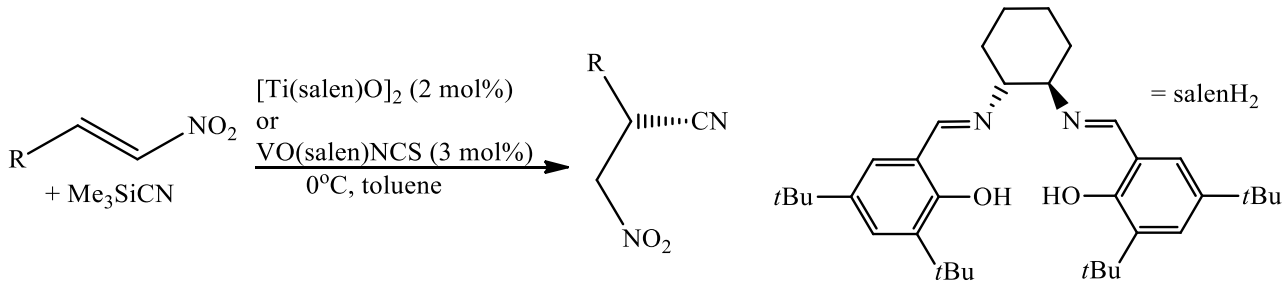
Рацемические и энантиомерно чистые комплексы титана(IV) с *орто*-бромированными или *пара*-нитрованными хиральными диаминобис(фенолато)-лигандами были получены с циклогексилдиаминомостиками NH и NMe путем хиральной индукции лиганд-металл [8]. Оценили гидролитическое поведение комплексов, выявив *N*-метилированный комплекс как наиболее стабильный. Репрезентативный комплекс NH гидролизовался с образованием димерной структуры в растворе, как было установлено с помощью диффузионных измерений ЯМР, с последующим образованием кластеров с более высокой ядерностью, что было подтверждено рентгеновской характеристикой четырехъядерного кластера, полученного в следовых количествах после 30 дней пребывания в воде. Цитотоксичность энантиомерно чистых и рацемических комплексов измеряли на линии клеток рака толстой кишки человека HT-29 на основе MTT-анализа; все стереохимические конфигурации *N*-метилированного комплекса были неактивны, тогда как для комплексов NH рацемические смеси были в основном неактивны, но чистые энантиомеры проявляли столь же высокую цитотоксичность, поддерживая полиядерные активные виды. Анализ двух энантиомеров наиболее активного бромированного комплекса на предмет их цитотоксичности на клеточных линиях яичников человека A2780, цисплатин-резистентной A2780cp и мультилекарственно-устойчивой A2780adr, а также на индукцию апоптоза на линии A2780 выявил сходную реактивность, что подтверждает сходный механизм для двух энантиомеров.



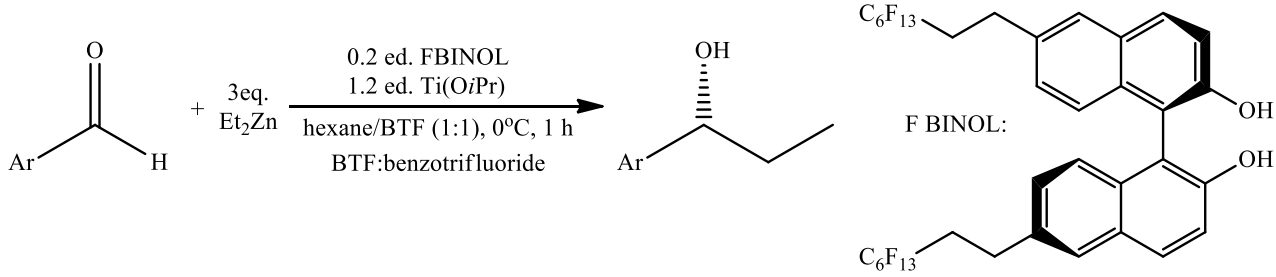

В обзорной статье [9] обсуждаются хиральные титаноцены и их применение для энантиоселективного гидрирования различных ненасыщенных соединений, уделяя особое внимание кинетике и практичности разработанных систем. Также изучена природа энантиоселективности и механизмы гидрирования. Рассмотрены иммобилизация катализатора и различные методы иммобилизации.

Структурно четко определенные биметаллические комплексы титана (IV) (сален) были использованы в качестве катализаторов асимметричного присоединения триметилсилилцианида к $\beta$-нитроалкенам с получением хиральных нитронитрилов со значениями ее в диапазоне 79–89% и конверсия до 100% при 0°C [10]. Условия реакции (растворитель, температура, время и противоион комплекса ванадия) были оптимизированы, и было показано, что загрузка катализатора может быть значительно уменьшена (от 20 до 2 мол.%), а температура реакции увеличена (от -40 до 0°C) по сравнению с предыдущими исследованиями, в которых использовался катализатор, приготовленный *in situ*. Результаты сравниваются и противопоставляются предыдущим результатам, полученным с использованием тех же катализаторов для асимметричного присоединения триметилсилилцианида к альдегидам, и

предлагается структура переходного состояния для асимметричного присоединения триметилсилилцианида к нитроалкенам, объясняющая наблюдаемую стереохимию.




Фтористые хиральные BINOL-ы были получены и использованы в качестве лигандов для катализируемого титаном асимметричного присоединения $Et_2Zn$ к ароматическим альдегидам [11]. Продукты выделяли с помощью простых фторорганических двухфазных и фторсодержащих твердофазных методов экстракции с энантиоселективностью, аналогичной той, которая достигается в нефтористой системе. Восстановленные фторбинолы могут быть переработаны и использлваны повторно.

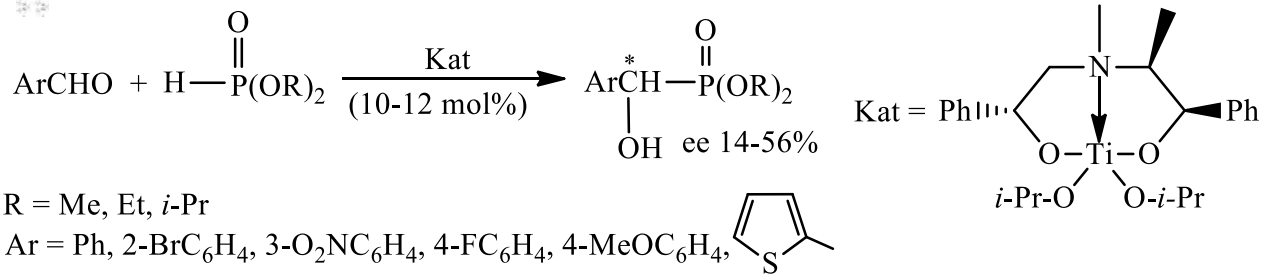



Хиральные хлориды циклопентадиенилдиалкоксититана с лигандами (D)-глюкозы и винной кислоты являются высокостереоселективными катализаторами для присоединения нуклеофилов к альдегидам [12]. Метилтитанпроизводные нереакционноспособны, но интересные реагенты образуются из смесей хлорида и различных металлоорганических соединений до того, как произойдет *транс*-металлирование. Однако наиболее успешными для переноса метила являются Cp*Zr- и Cp*Hf-аналоги титанацикла. Если циклический комплекс особенно пригоден для аллилтитанирования альдегидов, то диацетонглюкозная система является лучшим выбором. для альдольных реакций. Стереохимический ход этих реакций можно объяснить шестичленными циклическими переходными состояниями либо с конформацией стула в случае аллилтитанирования, либо с конформацией лодочки для альдолизаций. Взаимодействие алкоксилиганда(ов) с циклопентадиенильной группой, по-видимому, имеет решающее значение для хорошей стереоселективности. Однако механизм часто совершенных энантиофациальных дифференцировок все еще неясен и может быть обусловлен стереоэлектронными эффектами. Эти реагенты успешно применены для синтеза C(2)-модифицированных пентоз из глицеральдегида.

Предлагается разработать комплексы титана с хиральными лигандами саленового происхождения в качестве хиральных катализаторов асимметричного присоединения циановодорода и триметилсилилцианида к альдегидам и кетонам [13]. Предварительные исследования показали, что эти катализаторы имеют существенные преимущества перед существующими катализаторами, включая активность при комнатной температуре, высокие обороты и асимметричную индукцию от хорошей до превосходной. Механизм асимметричной индукции будет исследован с помощью ЯМР-исследований, кинетических и связанных

с ними исследований, а также путем синтеза потенциальных промежуточных продуктов. Использование катализаторов в родственных реакциях, таких как присоединение цианида к иминам, раскрытие кольца эксоксидов и азиринидов путем цианид и использование других нуклеофилов, таких как триметилсилилазид и эфиры силиленола, также будут исследованы.

Путем раскрытия эпоксидного кольца под действием аминов или алканоламинов синтезированы новые хиральные энантиочистые тридентатные лиганды (диалканоламины) $RN(CHR_3CR_1R_2OH)(CHR_4CR_5R_6OH)$ [14]. Титановые комплексы, т.е. $[RN(CHR_3CR_1R_2O)(CHR_4CR_5R_6O)]Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_2$ и $[RN(CHR_3CR_1R_2O)(CHR_4CR_5R_6O)]_2Ti$ синтезированы обработкой $Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_4$ одним или двумя эквивалентами соответствующих диалканоламинов. Комплекс (R)-$PhCH(Me)N(CH_2C(Me)_2O)_2TiCl_2$*$HNMe_2$ получен реакцией одного эквивалента диаканоламина с $(Me_2N)_2TiCl_2$. Методами ЯМР $^1H$ и $^{13}C$, а также элементным анализом установлены состав и строение всех новых соединений. Обсуждаются возможные структуры решения уравнений. Рентгеноструктурное исследование полученных монокристаллов указывает на мономерные структуры в твердом состоянии. Хиральные комплексы были протестированы в качестве хиральных катализаторов в реакции Абрамова и продемонстрировали умеренную энантиомерную активность.




Хиральные титановые комплексы $\alpha$-кетоароматических кислот, полученные введением хиральных алкоксилигандов в титановые комплексы кетокислот, восстанавливали диалкиламидами лития) с получением соответствующих миндальных кислот с 8.3-24.9% ее [15].

Аналогичные исследования были проведены в работах [16-18].

Разработаны высокоэнантиоселективные карбониленовые реакции, катализируемые хиральным титановым комплексом, полученным из оптически чистого бинафтола (BINOL) и $(i\text{-PrO})_2TiCl_2$, в присутствии молекулярных сит (MC) 4 A [19]. В ходе выяснения структуры было обнаружено, что каталитически активный «BINOL-Ti», MS 4 A, используемый на стадии приготовления катализатора, действует не только как основание для улавливания HCl, но также как донор $H_2O$, в конечном итоге обеспечивая активный «BINOL-Ti». Влияние противокатионов цеолитов исследовали также на стадии приготовления катализатора. Достаточное содержание катиона Na в цеолитах является залогом эффективного образования активного «BINOL-Ti». Исследовано прямое превращение BINOL-$Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_2$ под воздействием гидратированного MC 4 A в активный катализатор, где BINOL-$Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_2$ собирался в активный «BINOL-Ti», в основном состоящий из частиц ц3-оксо ($Ti_3O$) через дицц3-оксо-мостиковый тетраядерный комплекс титана. Хотя точная структура активного «BINOL-Ti» еще не определена, авторы предложили вероятный путь образования активного «BINOL-Ti» из BINOLa и $(i\text{-PrO})_2TiCl_2$ под воздействием гидратированного MS 4 A.

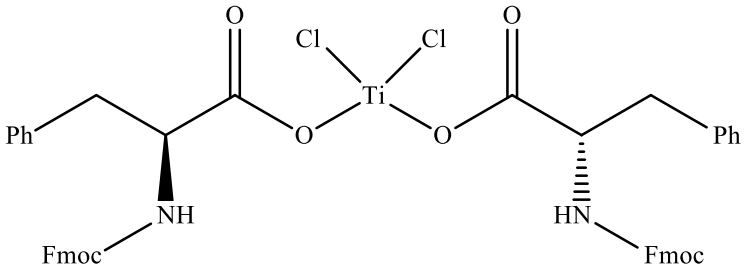
Энантиоселективное каталитическое триметилсилилцианирование альдегидов с э.и.

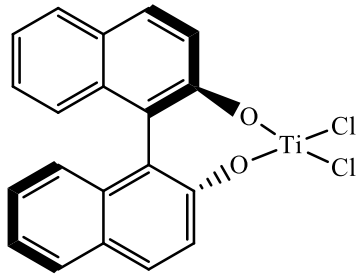
от 48 до 92%. были изучены с использованием новых титановых хиральных базовых комплексов Шиффа [20]. Авторы обнаружили, что катализатор обеспечивает высокую энантоселективность, когда молярное соотношение основания Шиффа к Ti(O-*i*-Pr)$_4$ составляет 2:1.

В работе [21] синтезирован ряд полидентатных лигандов на основе энантиомерно чистого бинафтола. Лигандные комплексы с изопропоксидом титана использовали в качестве катализаторов асимметричного присоединения триметилсилилцианида к бензальдегиду. Фрагмент аксиальной хиральности отвечает за конфигурацию продукта О-триметилсилилциангидрина. В случае оптимального лиганда на основе (R)-бинафтола и (S)-лейцинола энантиомерный избыток 86% и количественный выход достигались за 4 ч.

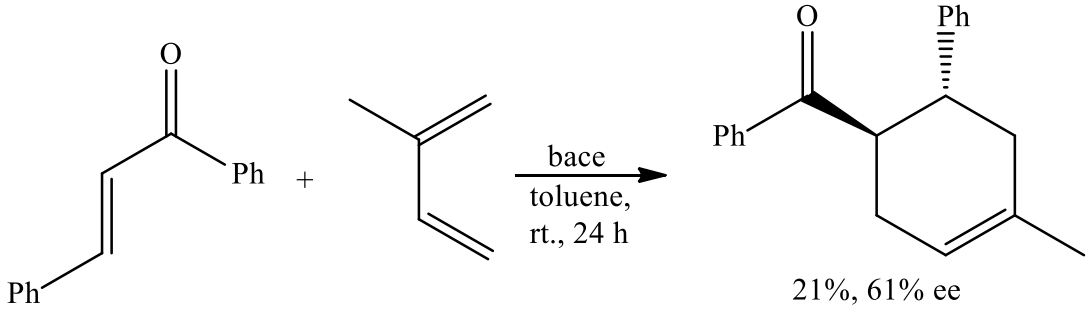
Установлено, что комплексы Ti(салан) являются эффективными катализаторами асимметричного эпоксидирования с водным раствором пероксида водорода в качестве окислителя [22]. В присутствии фосфата *pH* 7,4 в буфере реакция различных сопряженных олефинов протекала гладко, приводя к получению соответствующих эпоксидов с высоким выходом и высокой энантиоселективностью, даже в многограммовом масштабе. Ti(салан) комплексы можно получить из Ti(O-*i*-Pr)$_4$ и соответствующего саланового лиганда и непосредственно используют без выделения и очистки.

Асимметричная реакция Дильса-Альдера халкона и изопрена осуществлена с использованием хиральных комплексов титана [23]. Примечательно, что был достигнут энантиомерный избыток до 61% и региоселективность 95%. Получение хиральных комплексов титана просто и не требует предварительной установки хирального вспомогательного вещества. Это исследование представляет собой первый пример асимметричной реакции Дильса-Альдера между халконом и изопреном.




Комплексы на основе титана




21%, 61% ee
*para*:*meta* = 95:5

Хиральный *оксо*-комплекс титана, производный бинафтола (BINOL), получается случайно при азеотропии толуола из раствора BINOL и (PriO)$_2$TiC1$_2$ после фильтрации МС 4 А и оказался эффективным катализатором для асиммтерической реакции глиоксилат-ена с альфа-метилстиролом, которая дает энтаниомерный избыток 98.7% и выход 88% даже при использовании 0.2 мол.% хирального комплекса титана [24].

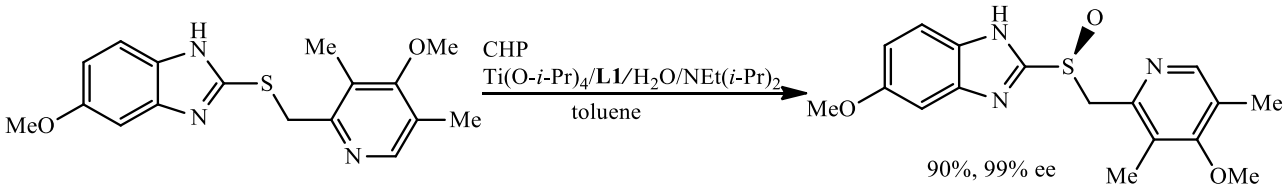
Кислоты Льюиса на основе титана катализируют $\alpha$-фторирование $\beta$-кетоэфиров

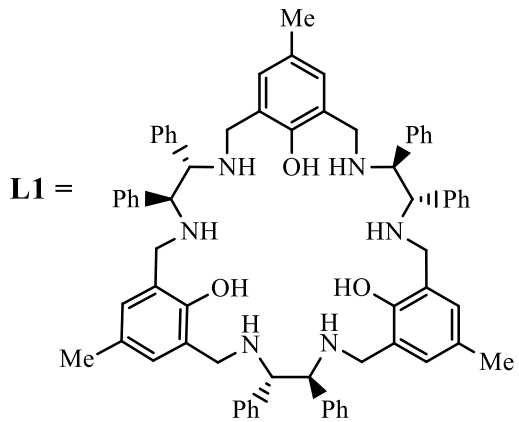
электрофильными N–F-фторирующими реагентами [25]. Асимметричный катализ с использованием ТАДДОЛА-титан(IV) дихлорида (ТАДДОЛ = *α,α,α',α'*-тетраарил-(1,3-диоксолан-4,5-диил)-диметанол) показал, что кислоты Льюиса образуют энантиомерно обогащенный *α*-фторированный *β*-кетоэфиры с энантиомерным избытком до 91%, либо с F-TEDA (1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октанбис(тетрафторборатом)) в растворе ацетонитрила, либо с NFSI (*N*-фторбензолсульфонимидом) в растворе дихлорметана в качестве фторирующих реагентов. Исследовано влияние различных параметров реакции и структуры лиганда TADDOL на каталитическую активность и энантиоселективность. Путем корреляции установлена абсолютная конфигурация ряда продуктов фторирования. Были получены доказательства ионизации каталитического комплекса за счет диссоциации хлоридов с последующим образованием *β*-кетоенолятов титана в качестве ключевых промежуточных продуктов реакции. На основе экспериментальных данных предложены общая механистическая схема и стерическая модель индукции.

(*R,R*)-3-Аза-3-бензил-1,5-дигидрокси-1,5-дифенилпентан лигированный комплекс Ti(IV) (1-$TiCl_2$) используется в качестве хирального катализатора кислоты Льюиса для продвижения асимметрической индукции в реакции Дильса-Альдера между диенофилами, богатыми электронами, и диенами с низким содержанием электронов [26]. В этой работе авторы представляют простой путь синтеза асимметричных производных тетрагидрохинолина с использованием вышеупомянутого хирального каталитического реагента в присутствии молекулярных сит 4 Å. Реакции протекают с умеренными выходами и порой с высокой энантиоселективностью.

О применении хиральных комплексов титана в асиммтерическом синтезе также сообщалось в работах [27-29].

Описан эффективный синтез эзомепразола каталитическим асимметричным окислением 1*H*-бензимидазолилпиридинилметилсульфида комплексом титана с гексаазатрифенольным макроциклическим лигандом [30]. Эзомепразол был получен с 99.6% ее, что соответствует высоким требованиям Европейской Фармакопеи по энантиомерной чистоте.

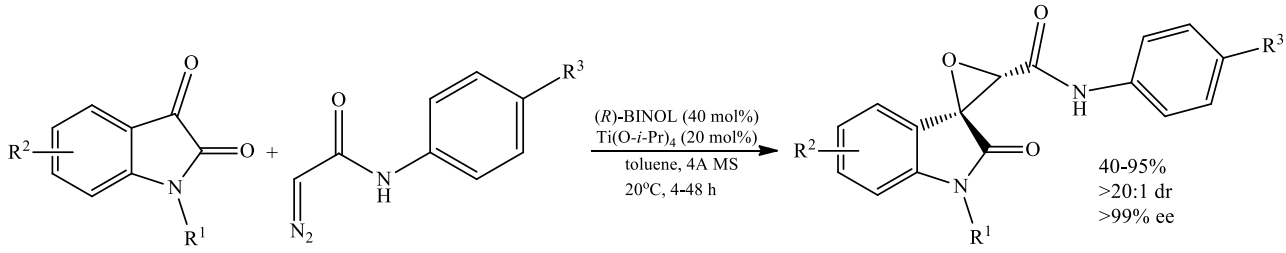



Каталитическое асимметрическое окисление прохиральных сульфидов было слож-

ной задачей в течение многих лет, что отражает важность сульфинильной группы как хирального регулятора многих органических превращений, а также существование природных и синтетических биологически активных продуктов, которым необходима сульфинильная группа с определенной стереоконфигурацией [31]. В результате важных открытий Кагана и Модены каталитические системы титан-диалкилтартрат/алкилгидропероксид возникли как действующие хиральные катализаторы в этой области. За последнее десятилетие были разработаны различные типы новых каталитических систем на основе титана с использованием «зеленой» перекиси водорода в качестве терминального окислителя. Целью данного мини-обзора является обсуждение последних достижений в области энантиоселективного сульфоксидирования с $H_2O_2$ в присутствии хиральных титановых катализаторов нового поколения, демонстрирующих высокую реакционную способность, эффективность и энантиоселективность, которые, вероятно, будут способствовать препаративному синтезу биологически активных веществ с сульфоксидной группой в ближайшем будущем. Обсуждаются особенности их поведения и механизмы каталитического действия. Их жизнеспособность анализируется с точки зрения промышленности и зеленой химии.

Разработана эффективная каталитическая асимметричная реакция Дарценса *N*-защищенных изатинов с диазоацетамидами с использованием в качестве катализатора хирального комплекса БИНОЛ/Ti(O-*i*-Pr)$_4$. Эта реакция представляет собой прямой метод синтеза спироэпоксиоксиндолов с выходами 40–95%, до >20:1 dr и до >99% ee. Граммовая реакция также была достигнута с выходом 95% с превосходной стереоселективностью и энантиоселективностью (>20:1 dr, >99% ee) [32].




Катализ хлоридом лития позволяет перераспределению лигандов стать синтетически полезным методом получения рацемических хиральных производных металлоцена 4-й группы металлов, в том числе и титана [33].

О применении титановых комплексов в качестве катализаторов в асимметрических реакциях также рассматривалось в работах [34-40]

## ЛИТЕРАТУРА

1.Steinlandt P.S., Zhang L., Meqqers E. Metal Stereogenicity in Asymmetric Transition Metal Catalysis // Chem. Rev. - 2023. - Vol. 123. - N 8. - Pp. 4764-4794.

2.Chen F., Feng X., Jiang Y. Asymmetric reactions catalyzed by chiral titanium complexes // Archive for Organic Chemistry. - 2003. - Vol. 2. - Pp. 21-31.

3.Matsukawa S., Mikami K. Importance of chiral activators in the asymmetric catalysis of Diels-Alder reactions by chiral titanium (IV) complexes // Tetrahedron Asymmety. - 1997. - Vol. 8. - N 6. - Pp. 815-817.

4.Reviejo I., Vinueza J., Ramos J., Mosquera M. Stereospecific Synthesis of Chiral Titanium Complexes Bearing a Bifunctionalized Cyclopentadienyl-Terpenoid Ligand Derived from $\alpha$-Pinene // Organometallics. - 2021. - Vol. 49. - N 17. - Pp. 3076-3086.

5.Pan W., Feng X., Gong L., Wenhao H., Jiang Y. Asymmetric Synthesis XXIV: Chiral Salen-Titanium Complexes-Efficient Catalysts for Asymmetric Trimethyl Silylcyanation of Benzaldehyde // Synlett. - 1996. - N 4. - Pp. 337-339.

6.Pan W., Feng X., Gong L., Hu W. Asymmetric Synthesis. Part 24. Chiral Salen-Titanium Complexes - Efficient Catalysts for Asymmetric Trimethyl Silylcyanation of Benzaldehyde // ChemInform. - 2010. - Vol. 27. - N 33. - Pp. 1612-1618.

7.Mikani K., Terada M., Motoyama Y., Nakai T. Chiral titanium complex-catalyzed Diels-Alder reaction: A practical route to anthracycline intermediates // Tetrahedron Asymmetry. - 1991. - Vol. 2. - N 7. - Pp. 643-646.

8.Miller M., Tshuva E.Y. Synthesis of Pure Enantiomers of Titanium (IV) Complexes with Chiral Diaminobis(phenolato) Ligands and Their Biological Reactivity // Scientific Reports. - 2018. - Vol. 8. - Pp. 9705-9717.

9.Vassylyev O., Panarello A., Khinast J. Enantioselective Hydrogenations with Chiral Titanocenes // Molecules. - 2005. - Vol. 10. - N 6. - Pp. 587-619.

10.North M., Watson J. Asymmetric Addition of Cyanide to *β*-Nitroalkenes Catalysed by Chiral Salen Complexes of Titanium (IV) and Vanadium(V) // ChemCatChem. - 2013. - Vol. 5. - N 8. - Pp. 2405-2409.

11.Nakamura Y., Takeuchi S., Okumura K., Ohgo Y. Recyclable fluorous chiral ligands and catalysts: asymmetric addition of diethylzinc to aromatic aldehydes catalyzed by fluorous BINOL-Ti complexes // Tetrahedron. - 2002. - Vol. 58. - Pp. 3963-3969.

12.Duthaler R., Hafner A., Alsters P., Rothe-Streit P. Stereoselective transformations mediated by chiral monocyclo-pentadienyl titanium, zirconium, and hafnium complexes // Pure and Applied Chemistry. - 1992. - Vol. 64. - N 12. - Pp. 1897-1910.

13.North M. Titanium (IV) SALEN complexes as asymmetric catalysts for the synthesis of cyanohydrins and related species // Papers of Bangor University. - 1998. - N 3. - Pp. 24.

14.Zaitsev K.V., Bermeshev M.V., Samsonov A.A., Oprinenko J.F. Titanium complexes based on chiral enantiopure dialkanolamines: synthesis, structures and catalytic activity // New Journal of Chemistry. - 2008. - Vol. 32. - N 8. - Pp. 1415-1431.

15.Xinfang D., Chenglie Y. Asymmetric reduction of chiral titanium complexes of α-keto aromatic acids with lithium dialkyl amides // Chin. J. Org. Chem. - 2002. - Vol. 22. - N 1. - P. 64-66.

16.Duthaier R., Hafner A. Chiral titanium complexes for enantioselective addition of nucleophiles to carbonyl groups // Chem. Rev. - 1992. - Vol. 92. - N 5. - Pp. 807-832.

17.Armistead L.T., White P.S., Gagne M.R. Synthesis and Structure of Chiral Titanium (IV) Complexes Containing N-Substituted Amino Alcohols // Organometallics. - 1998. - N 19. - Pp. 4232-4239.

18.Kagan H.B. Asymmetric Synthesis: I - Fundamentals and Recent Advances II - Some Aspects of Asymmetric Catalysis with Transition - Metal Complexes // Chapter 1. In book Chemical Synthesis. - Pp. 1-23.

19.Terada M. Highly Enantioselective Carbonyl-Ene Reaction Catalyzed by Chiral Titanium Complexes // Journal of Synthetic Organic Chemistry. - 2007. - Vol. 65. - N 8. - Pp. 748-760.

20.Yaozhong J., Xiangge Zh., Wenhao H., Zhi L. Asymmetric synthesis XXVII: Asymmetric catalytic trimethylsilylcyanation of aldehydes by novel Ti-chiral Schiff base complexes //

Tetrahedron Asymmetry. - 1995. - Vol. 6. - N 12. - Pp. 2915-2917.

21.Belokon Y.N., Chusov D.A., Skrupskaya T.V., Borkin D.A., Yashkina L.V. Synthesis of chiral polydentate ligands and the use of their titanium complexes as pre-catalysts for the asymmetric trimethylsilylcyanation of benzaldehyde // Russian Chemical Bulletin. - 2009. - Vol. 57. - Pp. 1981-1988.

22.Matsumoto K., Sawada Y., Katsuki T. Asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by Ti(salan) complexes using aqueous hydrogen peroxide as the oxidant // Pure and Applied Chem. - 2008. - Vol. 80. - N 5. - Pp. 1071-1077.

23.Chun K.T., Lee Y.K., Abdullah I., Rahman N.A., Chee C.F. Asymmetric Diels-Alder reaction of chalcone and isoprene mediated by titanium-based complexes // Synthetic Communications. - 2024. - Vol. 54. - N 8. - Pp. 636-644.

24.Terada M., Mikami K. Binaphthol-derived Titanium p-oxoComplex: a New Type of Asymmetric Catalyst for Carbonyl-ene Reaction with Glyoxylate // J. Chem. Soc. Chem. Commun. - 1994. - N 2. - Pp. 833-835.

25.Hintermann L., Perseghini M., Togni A. Development of the titanium–TADDOLate-catalyzed asymmetric fluorination of *β*-ketoesters // Beilstein J. Org. Chem. - 2011. - Vol. 7. - Pp. 1421-1435.

26.Sundararajan G., Narayanasamy P., Varghese B. First Asymmetric Synthesis of Quinoline Derivatives by Inverse Electron Demand (IED) Diels−Alder Reaction Using Chiral Ti(IV) Complex // Org. Lett. - 2001. - Vol. 3. - N 13. - Pp. 1973-1976.

27.Brodt N., Niemeyer J. Chiral organophosphates as ligands in asymmetric metal catalysis // Org. Chem. Front. - 2023. - Vol. 10. - Pp. 3080-3109.

28.Mikami K., Terada M. Chiral titanium complexes for enantioselective catalysis // Chapter 6 in book A Lewis acid reagents. A practical approach. - 1999. - Pp. 93-136.

29.Bhaduri S., Khwaja H. Homogeneous catalysts for asymmetric synthesis // Current Science. - 1992. - Vol. 62. - N 7. - Pp. 504-506.

30.Song W., Dong L., Zhou Y., Yongqiang F., Xu W. Catalytic Asymmetric Synthesis of Esomeprazole by a Titanium Complex with a Hexa-aza-triphenolic Macrocycle Ligand // Synthetic Communications. - 2015. - Vol. 45. - N 1. - Pp. 70-77.

31.Bryliakov K.P. Titanium Catalyzed Enantioselective Oxidation of Thioethers with Hydrogen Peroxide // Mini-Reviews in Organic Chemistry. - 2014. - Vol. 11. - Pp. 87-96.

32.Chai G.-L., Han J-W., Wong H. Asymmetric Darzens Reaction of Isatins with Diazoacetamides Catalyzed by Chiral BINOL–Titanium Complex // J. Org. Chem. - 2017. - Vol. 82. - N 23. - Pp. 12647-12654.

33.Hart S., McCamley A., McCormack P.J., Taylor P.C. Synthesis of racemic chiral-at-metal complexes of the group 4 metals by a lithium chloride catalysed ligand redistribution reaction // Journal of Organometallyc Chemistry. - 1998. - Vol. 553. - N 1-2. - Pp. 507-509.

34.Faller J.W., Sams D.W., Liu X. Catalytic Asymmetric Synthesis of Homoallylic alcohols – chiral amplification and chiral poisoning in a titanium/BINOL catalyst system // J. Amer. Chem. Soc. - 1996. - Vol. 118. - Pp. 1217-1219.

35.Noyori R. Chiral Metal Complexes as Discriminating Molecular Catalysts // Science. - 1990. - Vol. 248. - N 4960. - Pp. 1194-1199.

36.Chinchilla R. Asymmetric Synthesis 2017 // Molecules. - 2017. - Vol. 22. - N 9. - Pp. 1504-1537.

37.Sabah H. Synthetic Methods for the Construction of Chiral Molecules: Enantioselective Catalysis and Asymmetric Synthesis // Chemical Sciences Journal. - 2023. Vol. 14. - N 4.- Pp. 2150-2159.

38.Green M.S. The synthesis and application of novel chiral transition metal complexes // Doctoral Thesis. - University of Southampton. - 1999. - 235 p.

39.Taylor M.S., Jacobsen E.N. Asymmetric catalysis in complex target synthesis // PNAS. - 2004. - Vol. 101. - N 15. - Pp. 5368-5373.

40.Narasaka K., Hayashi Y., Shimadzu H., Njihata Sh. Asymmetric [2+2] cycloaddition reaction catalyzed by a chiral titanium reagent // J. Amer. Chem. Soc. - 1992. - Vol. 114. - N 23. - Pp. 8869-8885.

REFERENCES

1.Steinlandt P.S., Zhang L., Meqqers E. Metal Stereogenicity in Asymmetric Transition Metal Catalysis // Chem. Rev. - 2023. - Vol. 123. - N 8. - Pp. 4764-4794.

2.Chen F., Feng X., Jiang Y. Asymmetric reactions catalyzed by chiral titanium complexes // Archive for Organic Chemistry. - 2003. - Vol. 2. - Pp. 21-31.

3.Matsukawa S., Mikami K. Importance of chiral activators in the asymmetric catalysis of Diels-Alder reactions by chiral titanium (IV) complexes // Tetrahedron Asymmety. - 1997. - Vol. 8. - N 6. - Pp. 815-817.

4.Reviejo I., Vinueza J., Ramos J., Mosquera M. Stereospecific Synthesis of Chiral Titanium Complexes Bearing a Bifunctionalized Cyclopentadienyl-Terpenoid Ligand Derived from α-Pinene // Organometallics. - 2021. - Vol. 49. - N 17. - Pp. 3076-3086.

5.Pan W., Feng X., Gong L., Wenhao H., Jiang Y. Asymmetric Synthesis XXIV: Chiral Salen-Titanium Complexes-Efficient Catalysts for Asymmetric Trimethyl Silylcyanation of Benzaldehyde // Synlett. - 1996. - N 4. - Pp. 337-339.

6.Pan W., Feng X., Gong L., Hu W. Asymmetric Synthesis. Part 24. Chiral Salen-Titanium Complexes - Efficient Catalysts for Asymmetric Trimethyl Silylcyanation of Benzaldehyde // ChemInform. - 2010. - Vol. 27. - N 33. - Pp. 1612-1618.

7.Mikani K., Terada M., Motoyama Y., Nakai T. Chiral titanium complex-catalyzed Diels-Alder reaction: A practical route to anthracycline intermediates // Tetrahedron Asymmetry. - 1991. - Vol. 2. - N 7. - Pp. 643-646.

8.Miller M., Tshuva E.Y. Synthesis of Pure Enantiomers of Titanium (IV) Complexes with Chiral Diaminobis(phenolato) Ligands and Their Biological Reactivity // Scientific Reports. - 2018. - Vol. 8. - Pp. 9705-9717.

9.Vassylyev O., Panarello A., Khinast J. Enantioselective Hydrogenations with Chiral Titanocenes // Molecules. - 2005. - Vol. 10. - N 6. - Pp. 587-619.

10.North M., Watson J. Asymmetric Addition of Cyanide to *β*-Nitroalkenes Catalysed by Chiral Salen Complexes of Titanium (IV) and Vanadium(V) // ChemCatChem. - 2013. - Vol. 5. - N 8. - Pp. 2405-2409.

11.Nakamura Y., Takeuchi S., Okumura K., Ohgo Y. Recyclable fluorous chiral ligands and catalysts: asymmetric addition of diethylzinc to aromatic aldehydes catalyzed by fluorous BINOL-Ti complexes // Tetrahedron. - 2002. - Vol. 58. - Pp. 3963-3969.

12.Duthaler R., Hafner A., Alsters P., Rothe-Streit P. Stereoselective transformations mediated by chiral monocyclo-pentadienyl titanium, zirconium, and hafnium complexes // Pure and

Applied Chemistry. - 1992. - Vol. 64. - N 12. - Pp. 1897-1910.

13.North M. Titanium (IV) SALEN complexes as asymmetric catalysts for the synthesis of cyanohydrins and related species // Papers of Bangor University. - 1998. - N 3. - Pp. 24.

14.Zaitsev K.V., Bermeshev M.V., Samsonov A.A., Oprinenko J.F. Titanium complexes based on chiral enantiopure dialkanolamines: synthesis, structures and catalytic activity // New Journal of Chemistry. - 2008. - Vol. 32. - N 8. - Pp. 1415-1431.

15.Xinfang D., Chenglie Y. Asymmetric reduction of chiral titanium complexes of α-keto aromatic acids with lithium dialkyl amides // Chin. J. Org. Chem. - 2002. - Vol. 22. - N 1. - P. 64-66.

16.Duthaier R., Hafner A. Chiral titanium complexes for enantioselective addition of nucleophiles to carbonyl groups // Chem. Rev. - 1992. - Vol. 92. - N 5. - Pp. 807-832.

17.Armistead L.T., White P.S., Gagne M.R. Synthesis and Structure of Chiral Titanium (IV) Complexes Containing N-Substituted Amino Alcohols // Organometallics. - 1998. - N 19. - Pp. 4232-4239.

18.Kagan H.B. Asymmetric Synthesis: I - Fundamentals and Recent Advances II - Some Aspects of Asymmetric Catalysis with Transition - Metal Complexes // Chapter 1. In book Chemical Synthesis. - Pp. 1-23.

19.Terada M. Highly Enantioselective Carbonyl-Ene Reaction Catalyzed by Chiral Titanium Complexes // Journal of Synthetic Organic Chemistry. - 2007. - Vol. 65. - N 8. - Pp. 748-760.

20.Yaozhong J., Xiangge Zh., Wenhao H., Zhi L. Asymmetric synthesis XXVII: Asymmetric catalytic trimethylsilylcyanation of aldehydes by novel Ti-chiral Schiff base complexes // Tetrahedron Asymmetry. - 1995. - Vol. 6. - N 12. - Pp. 2915-2917.

21.Belokon Y.N., Chusov D.A., Skrupskaya T.V., Borkin D.A., Yashkina L.V. Synthesis of chiral polydentate ligands and the use of their titanium complexes as pre-catalysts for the asymmetric trimethylsilylcyanation of benzaldehyde // Russian Chemical Bulletin. - 2009. - Vol. 57. - Pp. 1981-1988.

22.Matsumoto K., Sawada Y., Katsuki T. Asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by Ti(salan) complexes using aqueous hydrogen peroxide as the oxidant // Pure and Applied Chem. - 2008. - Vol. 80. - N 5. - Pp. 1071-1077.

23.Chun K.T., Lee Y.K., Abdullah I., Rahman N.A., Chee C.F. Asymmetric Diels-Alder reaction of chalcone and isoprene mediated by titanium-based complexes // Synthetic Communications. - 2024. - Vol. 54. - N 8. - Pp. 636-644.

24.Terada M., Mikami K. Binaphthol-derived Titanium p-oxoComplex: a New Type of Asymmetric Catalyst for Carbonyl-ene Reaction with Glyoxylate // J. Chem. Soc. Chem. Commun. - 1994. - N 2. - Pp. 833-835.

25.Hintermann L., Perseghini M., Togni A. Development of the titanium–TADDOLate-catalyzed asymmetric fluorination of $\beta$-ketoesters // Beilstein J. Org. Chem. - 2011. - Vol. 7. - Pp. 1421-1435.

26.Sundararajan G., Narayanasamy P., Varghese B. First Asymmetric Synthesis of Quinoline Derivatives by Inverse Electron Demand (IED) Diels−Alder Reaction Using Chiral Ti(IV) Complex // Org. Lett. - 2001. - Vol. 3. - N 13. - Pp. 1973-1976.

27.Brodt N., Niemeyer J. Chiral organophosphates as ligands in asymmetric metal catalysis // Org. Chem. Front. - 2023. - Vol. 10. - Pp. 3080-3109.

28.Mikami K., Terada M. Chiral titanium complexes for enantioselective catalysis // Chapter 6 in book A Lewis acid reagents. A practical approach. - 1999. - Pp. 93-136.

29.Bhaduri S., Khwaja H. Homogeneous catalysts for asymmetric synthesis // Current Science. - 1992. - Vol. 62. - N 7. - Pp. 504-506.

30.Song W., Dong L., Zhou Y., Yongqiang F., Xu W. Catalytic Asymmetric Synthesis of Esomeprazole by a Titanium Complex with a Hexa-aza-triphenolic Macrocycle Ligand // Synthetic Communications. - 2015. - Vol. 45. - N 1. - Pp. 70-77.

31.Bryliakov K.P. Titanium Catalyzed Enantioselective Oxidation of Thioethers with Hydrogen Peroxide // Mini-Reviews in Organic Chemistry. - 2014. - Vol. 11. - Pp. 87-96.

32.Chai G.-L., Han J-W., Wong H. Asymmetric Darzens Reaction of Isatins with Diazoacetamides Catalyzed by Chiral BINOL–Titanium Complex // J. Org. Chem. - 2017. - Vol. 82. - N 23. - Pp. 12647-12654.

33.Hart S., McCamley A., McCormack P.J., Taylor P.C. Synthesis of racemic chiral-at-metal complexes of the group 4 metals by a lithium chloride catalysed ligand redistribution reaction // Journal of Organometallyc Chemistry. - 1998. - Vol. 553. - N 1-2. - Pp. 507-509.

34.Faller J.W., Sams D.W., Liu X. Catalytic Asymmetric Synthesis of Homoallylic alcohols – chiral amplification and chiral poisoning in a titanium/BINOL catalyst system // J. Amer. Chem. Soc. - 1996. - Vol. 118. - Pp. 1217-1219.

35.Noyori R. Chiral Metal Complexes as Discriminating Molecular Catalysts // Science. - 1990. - Vol. 248. - N 4960. - Pp. 1194-1199.

36.Chinchilla R. Asymmetric Synthesis 2017 // Molecules. - 2017. - Vol. 22. - N 9. - Pp. 1504-1537.

37.Sabah H. Synthetic Methods for the Construction of Chiral Molecules: Enantioselective Catalysis and Asymmetric Synthesis // Chemical Sciences Journal. - 2023. Vol. 14. - N 4.- Pp. 2150-2159.

38.Green M.S. The synthesis and application of novel chiral transition metal complexes // Doctoral Thesis. - University of Southampton. - 1999. - 235 p.

39.Taylor M.S., Jacobsen E.N. Asymmetric catalysis in complex target synthesis // PNAS. - 2004. - Vol. 101. - N 15. - Pp. 5368-5373.

40.Narasaka K., Hayashi Y., Shimadzu H., Njihata Sh. Asymmetric [2+2] cycloaddition reaction catalyzed by a chiral titanium reagent // J. Amer. Chem. Soc. - 1992. - Vol. 114. - N 23. - Pp. 8869-8885.