

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего образования

«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ

Кафедра органической и экологической химии

Заведующий кафедрой,
доктор химических наук
Т.А. Кремлёва

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

магистра

«ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ L-ПРОЛИНОЛА»

04.04.01 Химия

Магистерская программа «*Химия нефти и экологическая безопасность*»

Выполнила работу
Студентка 2 курса
очной формы обучения

Чемакина Ирина Сергеевна

Научный руководитель
(*к.х.н., профессор
кафедры органической и
экологической химии*)

Ширяев Алексей Александрович

Рецензент
(*к.х.н., доцент, декан
естественно-
географического
факультета РГУ имени
С.А. Есенина*)

Жеглов Сергей Викторович

Тюмень
2020 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	6
1.1 Хиральные фосфорсодержащие лиганды	6
1.2 Хиральные Р-монодентатные лиганды фосфитного типа: синтез, комплексообразование и применение в асимметрическом катализе	7
1.2.1 Общий обзор Р-монодентатных лигандов	8
1.2.2 Р-монодентатные фосфиты	10
1.3 Бидентатные лиганды фосфитного типа.....	12
1.3.1 Общий обзор бидентатных лигандов фосфитного типа.....	14
1.3.2 Бидентатные лиганды фосфитного типа на основе BINOL.....	16
1.3.3 Бидентатные лиганды фосфитного типа на основе TADDOL.....	17
1.3.4 Р, Р -бидентатные лиганды фосфитного типа	20
1.3.5 Р*, N-бидентатные лиганды фосфитного типа.....	22
1.4 Синтез новых хиральных моно- и бидентатных лигандов фосфитного типа, их комплексообразование и применение в асимметрическом катализе	23
1.4.1 Асимметрическое сочетание Сузуки-Мияура в синтезе природных веществ.....	24
1.4.2 Асимметрическая деароматическая циклизация в синтезе природных веществ.....	27
1.4.3 Оценка каталитической активности бидентатных фосфорсодержащих лигандов на примерах комплексов с золотом	30
1.4.4 Оценка каталитической активности N,P-бидентатных лигандов фосфитного типа на примерах комплексов с иридием и палладием.....	33
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	38

2.1. Используемые реактивы	38
2.2. Подготовка реактивов.....	38
2.3. Методики проведения синтеза.....	39
2.3.1. Получение L-пролинола.....	39
2.3.2. Синтез хлорфосфитного соединения с использованием SALEN в качестве субстрата.	39
2.3.3. Фосфорилирование резорцина хлорфосфитным соединением на основе SALEN.	39
2.3.4. Фосфорилирование L-пролинола хлорфосфитным соединением на основе SALEN.	39
2.3.5. Синтез хлорфосфитного соединения с использованием 4-фенилфенола в качестве субстрата.	40
2.3.6. Фосфорилирование L-пролинола хлорфосфитным соединением на основе 4-фенилфенола.....	40
2.3.7. Получение (\pm)-2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафтил (1,1'-би-2-нафтола).	40
2.3.8. Синтез хлорфосфитного соединения с использованием 1,1'-би-2-нафтола в качестве субстрата.	41
2.3.9. Фосфорилирование L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 1,1'-би-2-нафтола.	41
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	42
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	59
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	70

ВВЕДЕНИЕ

Металлоорганические соединения находят широкое применение в различных областях.

Например, осуществление большинства реакций асимметрического синтеза не представляется возможным в отсутствие катализатора, которым зачастую выступает комплекс металла с органическим лигандом. К числу обозначенных реакций относится синтез таких важных биологически активных соединений, как (S)-3,4-дигидроксифенилаланина, аминокислоты, применяющейся для лечения болезни Паркинсона; S-напроксена, используемого как противовоспалительное средство; дриптана, миотропного спазмолитика [Ikemoto, 2005, II].

На сегодняшний день синтез оптически активных изомеров с получением энантиомерно избыточного продукта представляет собой актуальную технологическую задачу, которая будет становиться всё более конкурентоспособной в будущем.

Предметом исследования были выбраны лиганды для элементоорганических катализаторов, поскольку исследования, посвящённые металлоорганическим соединениям и их применению в катализе как в промышленных, так и лабораторных масштабах экспоненциально увеличились за последние 10 лет. Фосфорорганические соединения представляют собой перспективные лиганды, поскольку комплексы переходных металлов с моно- и бидентатными хиральными фосфинами и фосфинитами позволяют реализовать различные стереоселективные реакции с высоким выходом. Среди этих реакций особое положение занимают гидрирование, нуклеофильное замещение, карбонилирование алкенов, изомеризация аллиламинов [Tanaka, 1972, 483-485].

Параллельно с разработками в области синтеза традиционных донорных лигандов фосфора был достигнут большой прогресс в области химии фосфора,

что привело к появлению множества новых соединений, которые не были интенсивно изучены в качестве лигандов в гомогенном катализе, но имеют потенциал.

Целью данной выпускной квалификационной магистерской работы является разработка схемы синтеза новых фосфорсодержащих лигандов, а научная новизна состоит в том, что продукты синтеза в перспективе могут быть использованы для получения новых металлоорганических катализаторов, являющихся неотъемлемой частью реакций асимметрического гидрирования.

Задачи, поставленные в течение выполнения магистерской выпускной квалификационной работы, представляют собой:

1. Сбор литературной информации о роли фосфорсодержащих органических соединений в осуществлении синтетических реакций;
2. Обобщение полученных данных для систематизации знаний;
3. Разработка методики для получения новых фосфорорганических лигандов;
4. Подготовка реактивов и материалов в соответствии с правилами работы в химической лаборатории и техники безопасности;
5. Апробация методики в соответствии с разработанными теоретическими представлениями;
6. Проведение реакций синтеза новых фосфорсодержащих органических лигандов в сочетании с осуществлением необходимых дополнительных реакций;
7. Проведение анализа полученных продуктов реакции спектральными методами анализа;
8. Расшифровка полученных спектров и обработка экспериментальных данных;
9. Формирование целостной выпускной квалификационной работы магистра.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Хиральные фосфорсодержащие лиганды

Хиральные фосфорорганические лиганды, в составе металлокомплексов, играют важную роль при решении задач асимметрического синтеза. Именно комплексы переходных металлов с моно- и бидентатными хиральными фосфинами и фосфинитами помогли реализовать с достаточно высокими оптическими и химическими выходами такие важные на сегодняшний день реакции, как энантиоселективное гидрирование, изомеризация аллиламинов, нуклеофильное замещение, карбонилирование алкенов и многие другие. К незаурядным примерам использования на производстве хиральных бисфосфиновых комплексов можно отнести так называемый "Такасаго-процесс" получения оптически активного L-ментола из изопрена, основной стадией которого является изомеризация диэтилнериламина в енамин 3-(R)-цитронеллала. Большая часть хиральных фосфорсодержащих лигандов представляет собой продукты энантиоспецифических превращений природных оптически чистых соединений, либо получается из различных ахиральных веществ с рацемическим разделением на одной из стадий синтеза. Среди соединений, встречающихся в природе, чьи стереоспецифические превращения были взяты за основу при синтезе хиральных фосфорсодержащих лигандов, наибольший интерес вызывают гидрокси- и аминокислоты, а также углеводы. Меньшее распространение получил синтез на основе терпеноидов и стероидов. В качестве оптически неактивных исходных веществ для синтеза хиральных фосфорорганических лигандов, как правило, применялись ароматические соединения, трансформируемые в атропоизомерные структуры [Трифонов, 2010, 74].

На протяжении более полувека преумножающийся архив знаний в сфере химии переходных металлов привёл к колоссальнейшему прорыву в области гомогенного катализа, получившего роль важного инструмента как в

академической, так и в промышленной средах. Неугомонно возрастающая значимость катализа переходных металлов отлично иллюстрируется относительно недавними победителями Нобелевских премий в 2001, 2005 и 2010 годах в этой области химии. Нельзя не упомянуть здесь, что донорные лиганды фосфора (III) смогли проявить себя в некотором числе общеизвестных каталитических реакций [Lam, 2011, 2011-2043]. Эффекты фосфиновых лигандов в гомогенном катализе переходных металлов в положительной степени способствовали превращению их в незаменимый инструмент органического синтеза и промышленного производства химических веществ. В литературе известно впечатляющее многообразие типов и структур лигандов: моно-, би- и полидентат, лиганды на основе отдельных доноратомов (таких как фосфор или азот) или нескольких доноратомов (таких как P – N или P – O), ахиральные или хиральные лиганды и лиганды с экзотическими стерическими или электронными ограничениями. Эта колоссальнейшее вместилище лигандов отчасти является следствием стремительных успехов металлоорганической химии, приводящих к неограниченному ассортименту структур лигандов, которые используются в комплексах переходных металлов. Кроме того, всерастущие тенденции к оптимизации комплексных свойств переходного металла, таких как каталитические свойства, вызвали эволюционный тип роста библиотек лигандов. Систематическое изменение и сочетание рабочих структур лигандов, предназначенных для прагматизации характеристик лигандов, неминуемо преобразовали их к свежим и уникальным свойствам, в качестве бонуса к рассчитанным усовершенствованным каталитическим системам.

1.2 Хиральные P-монодентатные лиганды фосфитного типа: синтез, комплексообразование и применение в асимметрическом катализе

Фосфорорганические соединения, содержащие фосфитные центры, оказались отличными стереоселекторами в большом числе асимметрических реакций. Необходимо уточнить, что всеобъемлющее распространение

получили исключительно P-моно- и P,N-бидентатные фосфитные лиганды. Таким образом, подавляющее большинство работ посвящено P-монодентатным лигандам, успешно применяющимся в Pd-катализируемом аллильном замещении, десимметризации *N,N'*-дитозил-мезо-циклопентен-4-диола-1,3-бискарбамата, асимметрическом [3+2] циклоприсоединении, в Rh-катализируемом гидрировании эфиров α,β -ненасыщенных карбоновых кислот, 1,4-присоединении арилборатов к α,β -ненасыщенным кетонам, гидроформилировании стирола, в Cu-катализируемом 1,4-присоединении цинкорганических соединений к α,β -ненасыщенным кетонам, присоединении 4-фенилбутена-1 к циклогексенону-2, в Ni- и Pd-катализируемом гидровинилировании стирола, в Ir-катализируемой аллильной этерификации циннамилкарбоната фенолом. Помимо этого, P,N-бидентатные фосфиты пополняют колоссальнейшую библиотеку лигандов и не менее результативны в вышеприведённых асимметрических реакциях, а также эффективно реализуются в Ir-катализируемом гидрировании олефинов, в асимметрическом варианте реакции Дильса-Альдера и в получении биологически активных соединений [Новые катализаторы асимметрического гидросилилирования на основе хиральных фосфитов, 1990, 1451-1452].

1.2.1 Общий обзор P-монодентатных лигандов

На протяжении более чем 30 лет было принято считать, что бидентатные хиральные лиганды превалируют над монодентатными лигандами в асимметричном гидрировании, катализируемом металлом, поскольку хелатирование предполагалось неотъемлемой частью проведения реакции для придания удовлетворяющей жёсткости металлическому комплексу для эффективного переноса хиральности.

Согласно последним литературным данным, применение хиральных монодентатных лигандов фосфора приводит к удовлетворяющим результатам в асимметрическом гидрировании нескольких функционализированных субстратов. Поэтому в течение последних нескольких лет активно

разрабатывается такое научное направление, как применение P-монодентатных фосфитов.

Пионерами данной области по праву можно считать Ритца и его исследовательскую группу, поскольку именно они инициировали исследования в этой области. Именно они впервые сообщили об успешном использовании фосфитов в качестве монодентатных лигандов в асимметрическом гидрировании. Одновременно появились сообщения об использовании фосфонитов в качестве монодентатных лигандов [Metal effects on the asymmetric syntheses of chiral P–N bidentate ligands, 2016, 824, 99-103].

В ходе работы ими было обнаружено, что некоторые монофосфитные лиганды, связанные с дифосфитными, полученными из маннита, обеспечивают аналогично высокие энантиоселективности (выход до 97,8%).

Труды Ритца создали основу для последующих исследований монодентатных лигандов. Годы работы помогли накопить достаточный массив данных, чей объём позволил объединить их в колоссальную библиотеку бинафтоловых монодентатных лигандов, содержащую несколько модификаций возможной структуры лиганда, большинство из которых варьируют комбинации спиртсодержащих агентов с различными лигандами.

Эти лиганды были применены в реакции асимметрического Rh – катализируемого гидрирования α - и β -дигидроамино производных кислот, итаконатов и енамидов. Результаты показали, что энантиоселективность для каждого типа субстрата может достигать удовлетворительных показателей, если выбран соответствующий спиртсодержащий агент.

Механистические исследования показали, что к родию присоединяются два монодентатных P-лиганда и действует механизм «ключ к замку», в котором термодинамика комплексообразования Rh/олефин с образованием крупных и мелких диастереомерных промежуточных звеньев диктует стереохимический результат. Основной диастереомер приводит к

предпочтительному энантиомерному продукту, который противоположен тому, что образуется в классическом Rh-катализируемом гидрировании олефинов с использованием хиральных хелатных дифосфинов («анти-«ключ к замку» как предложено Халперном) [Lam, 2011].

1.2.2 P-монодентатные фосфиты

Хотя монодентатные лиганды исторически были первыми хиральными лигандами, которые были использованы в каталитической реакции асимметрического гидрирования, они не привлекали особое внимание химиков из-за низких показателей энантиомерного избытка. Предполагалось, что они обладают большим количеством степеней свободы, что и обуславливает низкую энантиоселективность в асимметрических реакциях.

Так, в первых реакциях асимметрического гидрирования 2-фенилпропеновой и итаконовой кислот в 1968 году с родиевым катализатором Нойлесом и Сабаски был использован хиральный лиганд метил-н-пропилфенилфосфин с хиральным центром на атоме фосфора. Энантиомерный избыток в этих реакциях не превышал 15%. Такая же каталитическая система была использована группой Хорнера в реакциях гидрирования, но ещё с более низким полезным выходом (меньше 8%).

Значительный прорыв был совершён в 1972 году группой Нойлеса, когда в реакции гидрирования производных α -ацетамидокоричной кислоты был использован катализатор, генерированный *in situ* из $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ и двумя эквивалентами монодентатных хиральных лигандов АСМР (оанизилциклогексилметилфосфин) и АРМР (о-анизилметилфенилфосфин). Энантиомерный избыток полученного продукта составил более 90% выхода [Кадыров, Илалдинов, 2014, 238].

Новый класс монодентатных фосфитных и диамидофосфитных лигандов, имеющих структуру, подобную структуре хиральных монофосфиновых лигандов, описанных в работе Хаяши, были представлены

впервые в работе группы Гаврилова [Гаврилов, Бондарев, 2004, 57-68]. Эти исследования привели к синтезу довольно большого многообразия новых хиральных соединений, не только монодентатных фосфитных и диамидофосфитных, но и бидентатных P,P- и P,N-лигандов на основе BINOL.

Таким образом, монодентатные фосфитные и амидофосфитные лиганды прошли долгий и тернистый путь от синтетически бесполезных к одним из перспективнейших инструментов асимметрического синтеза, показав великолепные результаты в некоторых тестовых реакциях. К тому же синтез самих этих лигандов оказался достаточно прост и довольно дешёв, поскольку исходные соединения доступны, а условия реакции не осложнены специфическим оборудованием. Очевидно, данные аргументы делают логичным включение фосфитов в портфель хиральных лигандов, имеющих перспективное будущее в конкретном листе промышленных процессов промышленного производства оптически чистых соединений. Однако на сегодняшний день, несмотря на доказанные успехи в применении катализаторов на основе монодентатных лигандов в реакциях асимметрического синтеза, всё ещё открытыми остаются вопросы, связанные с энантиоселективностью, степенью конверсии и с каталитической активностью самих комплексов, не говоря уже об экономических показателях, попутно влияющих на производственный процесс [Гаврилов, 2004].

Ответы на поставленные вопросы постепенно решаются при помощи дальнейших исследований данного направления. Например, множество работ посвящено P-монодентатным фосфитным лигандам, которые были успешно протестированы для Pd-катализируемого аллильного замещения, десимметризации *N,N'*-дитозил-*мезо*-циклопентен-4-диола-1,3-бискарбамата, асимметрического [3+2] циклоприсоединения, Rh-катализируемого гидрирования эфиров α,β -ненасыщенных карбоновых кислот, 1,4-присоединения арилборатов к α,β -ненасыщенным кетонам, гидроформилирования стирола, Cu-катализируемого 1,4-присоединения

цинкорганических соединений к α,β -ненасыщенным кетонам, присоединения 4-фенилбутена-1 к циклогексенону-2, Ni- и Pd-катализируемого гидровинилирования стирола, Ir-катализируемой аллильной этерификации циннамилкарбоната фенолом [Хиральные фосфиты как лиганды ..., 2004, 727-756].

1.3 Бидентатные лиганды фосфитного типа

Наряду с монодентатными лигандами в асимметрическом катализе бурное распространение приобрели и лиганды с двумя отличающимися друг от друга донорными атомами (обычно, фосфор и азот), координирующимися с центральным атомом в молекуле металлокомплекса. Такие P,N – лиганды владеют двумя качественно различными фрагментами, содержащими донорные центры с неодинаковыми электронными и стерическими свойствами. Структурная асимметрия сопрягается с явными расхождениями в электронных свойствах данных фрагментов, которые возможно преобразовать в ту или иную сторону за счёт сочетания необходимых связывающих мостиков (остовов лиганда). Данное обстоятельство является одним из определяющих для асимметрического катализа в тех случаях, когда возникает острая необходимость в более тщательной подстройке электронных и структурных факторов. В отличие от бидентатных фосфорных лигандов, в которых симметрию можно нарушить, качественно варьируя заместители у атома фосфора, в P,N-лигандах замена одного атома фосфора на атом азота позволила синтезировать структуру, в которой лиганды обладают свойствами как мягкого, так и жёсткого основания. Данная особенность работы с P,N-лигандами позволяет разительно менять течение процесса в каталитическом цикле. Такие хиральные лиганды со структурой, включающей в себя «мягкий» и «жёсткий» донорные атомы, называют «хемилабильными лигандами» [New and Efficient Ligands for Palladium-Catalysed Asymmetric Allylic Substitution, 2004, 2214-2222].

Впервые в истории хиральные P,N – лиганды были синтезированы и применены в асимметрическом катализе в 1974 году, где в качестве остова был использован ферроценовый фрагмент. В этом случае к структурной асимметрии лиганда добавляется ещё один дополняющий структурный фактор - хиральность связующего мостика, т. е. планарная хиральность ферроцена. Несмотря на низкие показатели энантиоселективности с этими лигандами, они оказались в этой реакции более эффективными, чем с хорошо известными и широко используемыми ранее моно- и бидентатными фосфорными лигандами. И это стало одной из главных предпосылок к тому, что направление использования P,N – лигандов полверглось более интенсивным исследованиям в реакциях гидросилилирования, а также в реакциях кросс-сочетания, аллилирования и гидроборирования.

Очевидно, классификация лигандов практически любого типа – довольно-таки нетривиальная задача, поскольку какую-либо систематизацию здесь провести проблематично ввиду их большого разнообразия. К сожалению, не являются здесь исключением и P,N-лиганды. Большой пласт подгрупп хиральных P,N-лигандов был получен и при обычной замене в дифосфиновых лигандах одного атома фосфора на атом азота. Следует также отметить, что ещё одним фактором, определяющим активность каталитического металлокомплекса в той или иной реакции, определяется и тем атомом металла, который используется для создания таких комплексов. Так, в асимметрическом катализе с хиральными P,N-лигандами применяют многие металлы, такие, как Pd, Rh, Ir, Pt, Ru, Ni, Co, Au, Fe, Os, W, причём каждый тип комплекса часто катализирует только определённый тип реакции [Nonsimple relationships between the P*-chiral diamidophosphite ..., 2014, 70, 616-624].

Одной из ключевых реакций асимметрического катализа служит реакция гидрирования. Впервые P,N-лиганды были использованы в этих реакциях в 1979 году. Р. Крэбтри применил комплекс иридия с циклоокта-1,5-

диеном, трициклогексилфосфином и пиридином в дихлорметане. Такой иридиевый аналог катализатора Уилкинсона позволил повысить активность реакции гидрирования почти в 100 раз. В дальнейшем на основе этого катализатора были созданы новые катализаторы уже для асимметрического синтеза [Kundig, Meier, 1999, 1360-1370].

В последнее время всё более популярными становятся P,N-гибридные лиганды с фосфитным (амидофосфитным) фосфорным центром. Это обусловлено их синтетической доступностью, отсутствием в составе молекул чувствительных к окислительным воздействиям P-C связей и выраженной π -кислотностью фосфоцентра. В целом внедрение в первую координационную сферу атома фосфора гетероатомов кислорода и (или) азота позволяет тонко регулировать химическую устойчивость лиганда, его донорно-акцепторные свойства и стерические требования. Как следствие, P,N-бидентатные производные фосфористой кислоты уверенно заявили о себе в энантиоселективных каталитических реакциях аллилирования, сопряжённого присоединения металлоорганических реагентов к енонам, гидросилилирования, гидрирования.

Соединения такого типа интересны своей способностью, в зависимости от мольного отношения лиганд/металл, реализовывать как P,N-, так и P,P-бидентатный типы связывания с центральным атомом. В свою очередь, это может оказывать определяющее влияние на каталитическую активность и энантиоселективность [Phosphite-Containing Ligands for Asymmetric Catalysis, 2011, 77, 2077-2118].

1.3.1 Общий обзор бидентатных лигандов фосфитного типа

Первое сообщение о синтезе и комплексообразовании лигандов этого класса с родием (I) было опубликовано в 1993г. Впоследствии методам их получения и изучению координационной химии был посвящён ряд работ, однако их эффективное использование в асимметрическом катализе активно разрабатывается лишь в течение последних 15 лет. Введение в структуру

молекулы хирального эфира или амидоэфира фосфористой кислоты N-донорного центра позволяет расширить и дополнить область их применения.

Асимметрические превращения, катализируемые переходными металлами в комплексах с хиральными лигандами, относятся к наиболее эффективным синтетическим приёмам для получения продукта с высокой степенью стереоселективности [Ojima, 1993, 880]. Разработка новых хиральных лигандов для данного направления имеет важное значение ввиду потребности в поиске новых решений для синтеза более сложных субстратов. Среди множества всех хиральных лигандов фосфорсодержащие органические вещества имеют первостепенное значение и по этой причине широко исследовались в течение последних нескольких десятилетий [Gillespie, Zuidema, Leuwwen, Kamer, 2012, 1-26]. Фосфорамиды прошли долгий и тернистый путь эволюции, для того чтобы стать крайне эффективным и универсальным классом лигандов и, как следствие, были успешно протестированы в различных асимметрических превращениях, включая реакции гидрирования [Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Hydrogenation with Monodentate Ligands, 2000, № 122, 11539]. Наиболее важным плюсом в синтезе именно этого класса соединений служит его относительная простота: доступность реагентов (диол, вторичный амин и трихлорида фосфора) позволила создать колоссальные библиотеки фосфорамидов [Lefort, Vries, 2012, pp. 133–158].

Хиральные лиганды и вспомогательные вещества, синтезируемые из оптически несимметричных исходных веществ, имеют богатую историю в прошлом, а в настоящее время нашли множество применений [Jerphagnon, Renaud, Bruneau, 2004, № 15, 2101]. Подавляющее большинство из этих хиральных исходных субстратов обладают многочисленными стерическими центрами, которые могут обеспечить стереоселективное построение искомого лиганда и привести к синергетическим эффектам в катализе [Lefort, 2012].

Среди природных веществ α -пинен является привлекательным кандидатом для синтеза лигандов, поскольку он является недорогим, коммерчески доступным в обеих энантиомерных формах с высокой оптической чистотой и может быть легко адаптирован к диастереоселективному поведению [Olefin Epoxidation Catalyzed by ..., 2012, 2940-2949]. Включение пиненовой части в хиральные лиганды уже использовалось в прошлом, и результаты данных экспериментов подробно изложены в соответствующей литературе. Подробно описаны лиганды, обладающие N-, O-и/или P-донорными атомами, которые используются в различных каталитических превращениях. В частности, в последнее десятилетие были зарегистрированы бидентатные N,O-, N,S- и N,P-лиганды, содержащие кольцевое пиридиновое кольцо.

В отличие от всех использовавшихся до сих пор подходов, новым направлением здесь является гипотеза о возможности использования α -пинена для получения хиральных вторичных аминов и дальнейшего использования их в качестве новых строительных блоков для синтеза фосфорамидных лигандов.

Первые сообщения о синтезе ряда таких фосфорамидитов, содержащих множество хиральных центров и различных заместителей в непосредственной пространственной близости от донорного атома фосфора, уже описаны в литературных источниках. Основные амины были получены стереоселективным гидрированием кольцевых производных пинен–пиридина в качестве ключевого синтетического этапа с применением функционализированных олефинов (Rh-катализируемых) и иминов (Ir-катализируемых), и было оценено стерическое влияние заместителей лиганда, а также взаимодействие различных стерических центров [Schmitz, Leitner, Francio, 2015].

1.3.2 Бидентатные лиганды фосфитного типа на основе BINOL

В 2000 году три группы исследователей независимо сообщили о синтезе лигандов на основе BINOL, которые показали в катализируемых родием

реакциях гидрирования олефинов высокие значения энантимерного избытка (оптический выход 90-99 %). Эти лиганды обладают более жёсткой структурой из-за наличия бинафтильной группы, а хиральность у этих лигандов обусловлена атропоизомерией биарильного фрагмента. Кроме того, из-за наличия Р-О связей эти лиганды оказываются более устойчивыми к окислению кислородом воздуха, а так как стоимость самого бинафтола в качестве исходного соединения для синтеза этих лигандов сравнительно невысока, то и стоимость самих лигандов была невысокой. Для повышения энантиоселективности лигандов в асимметрических реакциях эти лиганды могут быть использованы в комбинации друг с другом, и это позволяет подбирать комбинацию бидентатных лигандов для повышения эффективности тех или иных асимметрических реакций.

Таким образом, комбинация хирального диола и хирального аминного компонента открывает дополнительные возможности для использования кооперативных эффектов различных хиральных элементов и, следовательно, для дополнительного контроля над энантиоселективностью в асимметричном катализе. Хиральность в аминной части лиганда может быть “синтетического” или “естественного” происхождения [Schmitz, Leitner, Francio, 2015, 2889-2901].

1.3.3 Бидентатные лиганды фосфитного типа на основе TADDOL

В асимметрическом катализе на основе комплексов переходных металлов особенно ценными свойствами хиральных лигандов считаются низкая стоимость, простота синтеза и лёгкость варьирования для обеспечения точной конкретно заданной структуры. Производные от TADDOL: фосфониты, фосфиты и фосфорамиды - составляют одно семейство хиральных лигандов, обладающих этими свойствами.

В последнее время эти лиганды преуспели в широком спектре каталитических асимметрических реакций. Из-за часто тесной связи между абсолютной конфигурацией и функцией хиральных органических молекул в

различных областях применения, начиная от медицины и заканчивая материаловедением, синтез соединений в энантиомерно обогащённой форме находится на особом положении у химиков-органиков. Вообще асимметрический катализ, где каждая молекула хирального катализатора может способствовать образованию многих молекул хирального продукта с предпочтением одного энантиомера, представляет собой один из наиболее привлекательных методов асимметрического синтеза [Blaser, Schmidt, 2004]. За последние несколько десятилетий были достигнуты огромные успехи в области асимметрического катализа, и в настоящее время существует огромное количество хиральных катализаторов для различных реакций.

В общих чертах хиральные катализаторы подразделяются на три основные категории:

- ферменты;
- хиральные металл–лигандные комплексы;
- малые органические молекулы.

Хотя хиральные химические катализаторы используются уже почти столетие, вероятно, начиная с использования алкалоидов хинного дерева для образования циангидринов, область асимметричного катализа начала расширяться в связи с открытием хиральных металл–лигандных комплексов для энантиоселективного гидрирования. Успехи в этой области быстро привели к тому, что хиральные металл–лигандные комплексы стали доминирующим классом катализаторов асимметрического синтеза [Macmillan, 2008, № 455, 304].

В асимметрическом катализе на основе металлов дальнейшая разработка и поиск альтернативных классов новых эффективных хиральных лигандов для придания высоких уровней эффективности реакции и энантиоселективности является важнейшей задачей. Фосфорные лиганды являются одним из важных подмножеств хиральных лигандов, которые

используются в сочетании с целым рядом переходных металлов для содействия многочисленным полезным превращениям [Börner, 2010, 1506].

В этом контексте особенно ценны хиральные лиганды, которые собираются модульным способом из дешёвых, легкодоступных хиральных предшественников. Тетраарил-1,3-диоксолан-4,5-диметанола (TADDOLы) были впервые введены Зеебахом и его коллегами [Berkessel, Gröger, 2005, 435] и легко получены из недорогой природной винной кислоты, которая доступна в обеих энантиомерных формах.

Начиная с основополагающей работы группы Зеебаха в 1993 году, было доказано, что TADDOLы являются "привилегированными" субстратами, на основе которых могут быть сконструированы различные хиральные фосфорные лиганды, включающие фосфониты, фосфиты и фосфорамиды [Seebach, Beck, Heckel, 2001, № 40, 92]. Универсальность TADDOLов и их производных исходит из готовой вариации заместителей вокруг структуры TADDOL. В случае производных от TADDOL фосфорных лигандов заместитель на атоме фосфора обеспечивает дополнительный участок для модификации.

С тех пор как производные от TADDOL фосфорные лиганды были описаны Зеебахом и его коллегами, применение этих лигандов в асимметрических реакциях, катализируемых металлами, быстро ускорило. Успех этих лигандов, несомненно, связан с их простым и модульным синтезом из недорогого хирального субстрата, который доступен в обеих энантиомерных формах, что, в свою очередь, облегчает готовое изменение структуры лиганда для тонкой настройки конкретного превращения. В результате было показано, что комплексы, полученные из этих лигандов наряду с такими металлами, как никель, медь, родий, палладий, иридий, платина и золото, катализируют широкий спектр реакций с высокой эффективностью и энантиоселективностью [Pellissier, 2008, № 64, 10279].

Продолжающееся открытие новых реакций с поздним переходом металлов, которые генерируют хиральные продукты, несомненно, откроет новые захватывающие возможности для производных TADDOL фосфорных лигандов. Эти перспективы будут ещё более расширены детальными структурными, кинетическими и вычислительными исследованиями, которые прольют свет на происхождение энантиоиндукции в существующих реакциях, для которых эти лиганды эффективны [Lam, 2015].

1.3.4 P, P -бидентатные лиганды фосфитного типа

Вне всякого сомнения, C_2 -симметричные бидентатные лиганды фосфитного типа являются чрезвычайно мощными и универсальными инструментами для асимметрических превращений, катализируемых металлокомплексом. Однако достаточное количество исследований показало, что в отношении энантиоселективности C_2 -симметричные лиганды не обязательно лучше своих аналогов, лишённых какого-либо элемента симметрии.

В некоторых случаях лиганды с двумя различными координационными группами способны обеспечивать лучшие показатели стереоконтроля [Pavlov, 2008, № 64, 1147]. Данное обстоятельство привело к росту интереса к разработке, получению и каталитическому применению C_1 -симметричных P, P-бидентатных лигандов.

В частности, соединения фосфора с фрагментами фосфитного типа являются примерами несимметричных лигандов, которые различаются по электронным и стерическим свойствам соответствующих связывающих групп. Многие из них доступнее с точки зрения препаративного синтеза, чем бифосфины, а также могут индуцировать высокую энантиоселективность и обладать желательными характеристиками стабильности. Эти лиганды обеспечивают отличные результаты в различных асимметрических превращениях, прежде всего в гидрировании и гидроформилировании [Fernandez-Perez, Etayo, Panossian, Vidal-Ferran, 2011, № 111, 2119].

Фосфин-фосфиты и фосфин-фосфорамиды (где фрагменты фосфитного типа имеют три Р-О связи и две Р-О связи плюс одна Р-Н связь соответственно) являются хорошо известными группами таких несимметричных лигандов. Весьма важно, что диамидофосфиты обладают иными свойствами, чем фосфиты или фосфорамиды. Например, азотные заместители создают большую стерическую массу вокруг фосфора, чем кислород, поскольку замещение азота может быть большим. Кроме того, замена атома кислорода в первой координационной сфере фосфора атомом азота увеличивает электронную плотность в центре фосфора [Boaz, Ponasik, 2008, Vol. II, 451-476].

Включение атома фосфора в циклическую структуру, в частности в пятичленное 1,3,2-диазафосфолидиновое кольцо, является ключевой особенностью, так как повышает его устойчивость к воздействию воздуха и влаги. Кроме того, эти соединения демонстрируют сбалансированные электронные характеристики, поскольку они являются как хорошими π -акцепторами (из-за доступности низколежащих π^*_{PN} орбиталей), так и хорошими σ -донорами. Возможность варьирования природы заместителей у атомов азота и фосфора позволяет контролировать стерические и электронные параметры. Таким образом, интерес к диамидофосфитам с 1,3,2-диазафосфолидиновыми кольцами для асимметричного катализа заключается не только в их устойчивости, но и в перестраиваемости их донорно - акцепторных свойств, а также в их геометрии [Nonsimple relationships between the P*-chiral diamidophosphite..., 2013, 52].

Для синтеза любых эффективных Р, Р-лигандов, необходимо тщательно выбрать оптимальный хиральный костяк. Например, в ряде публикаций рассматривалась возможность использования (4S, 5S)-и (4R,5R)-4,5-Ди-(гидроксиметил)-2,2-диметил - 1,3-диоксолана в качестве ценного исходного материала для синтеза исторически важного дифосфиндиол-лиганда и различных Р,Р-бидентатных фосфитных лигандов [Bravo, Ceder, Grabulosa,

2015, №34, 3799]. Этот исходный диол легко получают из обоих энантиомеров винной кислоты, простого и легкодоступного хирального источника [Feit, 1964, № 7, 14-17].

1.3.5 P*, N-бидентатные лиганды фосфитного типа

Следует отметить, что с начала 90-х годов существенно возросло число публикаций, посвященных использованию хиральных фосфитов и амидов фосфора, особенно бидентатных, в координационной химии и катализе. Были выделены очевидные преимущества этих лигандов.

1) они легко доступны, поскольку большинство из них, в том числе функционально замещённые, могут быть получены довольно легко (в одну или две стадии) и с высоким выходом из широко используемых оптически активных органических предшественников, например аминспиртов или диолов.

2) отсутствие связи P-C, что значительно затрудняет окислительную деструкцию лиганда, присутствующую в молекуле.

3) благодаря определённым свойствам P-акцепторов, присущим фосфитам, они являются более электрофильными лигандами; скоординированные фосфиты способны стабилизировать низкие окислительные состояния комплексообразующих металлов.

Следует отметить, что хиральные фосфинофосфиты являются лучшими лигандами для асимметричного гидроформилирования. Введение N-донорного центра в молекулу сложного эфира или амидо-сложного эфира фосфорной кислоты расширяет область применения хиральных фосфитов [First P,P*-bidentate ligands ..., 2016, 191].

Более того, повышенная (даже по сравнению с наиболее электроноакцепторными аминофосфитами) P-кислотность аминоалкилфосфитов влияет на спектральные характеристики

хлоркарбонильных комплексов родия с этими лигандами. Таким образом, константы спин - спиновой связи, наблюдаемые для этих комплексов, в среднем на ~100 Гц больше, а значения $\nu(\text{CO})$ больше на ~20 см⁻¹.

Резонансный сигнал фосфора в ³¹P ЯМР спектрах палладия (II) с цис-дихлоркомплексов С-амино-фосфитов и аминокислот фосфорамидов происходят на более высоком поле, чем сигналы свободных лигандов за счёт экранирования ядер фосфора.

Однако в случае аналогичных аминфосфиновых комплексов сигналы ядер ³¹P расположены в более низком поле, чем сигналы свободных лигандов.

Следует также отметить, что синтез фосфитов и амиды фосфорных сопряжён с фосфорилированием соответствующих протон-донорными функциональными группами, который осуществляется, как правило, с высокими выходами, следовательно, можно ожидать, что в скором времени получат развитие P*,N-бидентатных фосфитные лиганды, обладающие плоской или осевой хиральностью углеродного скелета [First P,P*-bidentate ligands ..., 2016, 191].

1.4 Синтез новых хиральных моно- и бидентатных лигандов фосфитного типа, их комплексообразование и применение в асимметрическом катализе

Недавний прогресс в области асимметрического синтеза природных веществ включают в себя терпены, стероиды, алкалоиды и поликетиды. В качестве ключевых превращений при синтезе использовались катализируемые переходными металлами асимметричные поперечные связи Сузуки-Мияуры, деароматические циклизации и стерически затрудненные α -арилации. Для достижения высокой реакционной способности и энантиоселективности этих реакций была разработана серия P-хиральных биарилмонофосфорильных

лигандов на основе циклического дигидробензооксафосфольного остова. Эти электронно-активные и стерически громоздкие хиральные лиганды образовывали хорошо организованные комплексы металлов и демонстрировали превосходную производительность как по реакционной способности, так и по энантиоселективности в ходе каталитического процесса. Успешное применение этих катализируемых переходными металлами реакций в асимметричном синтезе природных продуктов продемонстрировало их практичность, надежность и универсальность. Несмотря на значительный прогресс в развитии катализируемых переходными металлами асимметричных реакций в последние десятилетия, новые, мощные и высокоэнантиоселективные каталитические превращения с широкими синтетическими свойствами остаются весьма желательными для целесообразного построения различных ценных структур и природных продуктов. Как центральная тема в асимметричном каталитическом мире, разработка и разработка новых и эффективных хиральных лигандов будет продолжать способствовать раскрытию новой реакционной способности и селективности, что приведет к разработке ценной синтетической методологии [Yang, Tang, 2019, № 19, 1-19].

1.4.1 Асимметрическое сочетание Сузуки-Мияура в синтезе природных веществ

Аксиально хиральные биарилы существуют в ряде биологически активных природных продуктов, таких как гликопептидный антибиотик ванкомицин, [Chemistry, Biology, and Medicine of the Glycopeptide Antibiotics, № 38, 2096-2152] мужской антифертильный препарат госсипол, [Li, Liu, Wang, 2013, 8014–8021] противомаларийные природные продукты корупенсамин А и Б, [Korupensamines A–D, novel antimalarial alkaloids from *Ancistrocladus korupensis*, № 59, 6349–6355] а также их гетеродимер мичелламин Б, [‘Biomimetic’ oxidative dimerization of korupensamine A: Completion of the first total synthesis of michellamines A, B, and C, № 34, 3402-3405] сильный анти-

ВИЧ агент [Anti-HIV michellamines from *Ancistrocladus korupensis*, № 37, 1740-1745]. Благодаря разнообразной биологической активности и уникальной молекулярной архитектуре аксиально-хиральных биариловых природных веществ, были разработаны различные стратегии построения хиральных биарильных фрагментов [Recent advances of axially stereo-enriched biaryls, № 44, 3418–3430], среди них синтез хиральных вспомогательных веществ, [Lipshutz, Kayser, Liu, 1994, 1842–1844] асимметрические превращения про-хиральных биарилов, [Enantioselective synthesis of multisubstituted biaryl skeleton..., 2013, 3964-3970] асимметрические арильные превращения, [Asymmetric assembly of aromatic rings to produce ... phosphorus compounds, 2007, 3951–3954] асимметрические окислительные гомо-связи [Egami, Katsuki, 2009, 6082-6083] и каталитические асимметричные поперечные связи [Yang, Yang, Tang, 2016, 6143-6174]. В частности, асимметрическое сочетание Судзуки-Мияура рассматривается как один из наиболее привлекательных и простых методов из-за его мягких условий реакции, широкого спектра функциональных возможностей и нетоксичности исходных материалов [Zhang, Wang, 2015, 1-16].

Недавние работы под руководством Бухвальда, [Enantioselective synthesis ..., 2010, 11278–11287] Каммиджа, [Cambridge, Crépy, 2004, 4377–4386] Фернандеса и Лассалетты, [... Suzuki–Miyaura Cross-Coupling, 2008, 15798–15799] Уозуми, [Asymmetric Suzuki–Miyaura coupling in water ..., 2009, 2708–2710] Фудзихары, [Asymmetric Suzuki–Miyaura coupling reactions ..., 2008, 6917–6919] Лина, [C–N Bond Formation, 2012, 5546–5549] Эспине, [Genov, Almorin, Espinet, 2006, 9346–9352] Сугиноме, [Highly enantioselective synthesis ..., 2011, 8844–8847] и нескольких других выдающихся химиков [Jensen, Johannsen, 2003, 3025–3028] показали значительный прогресс в этой области. Однако в настоящее время область применения подложек асимметрических муфт Сузуки-Мияура остается очень узкой, а использование подложек с синтетически интересными функциональными возможностями

привело к достижению ограниченных результатов. До сих пор применение этих методов для асимметрического синтеза природных веществ остаётся сложной и недостаточно развитой областью.

Для построения осевой хиральности биариловых природных веществ с помощью асимметричной поперечной связи Сузуки-Мияуры предполагалось, что хиральные лиганды будут играть решающую роль. В целом структура лигандов диктует стерические и электронные свойства их металлокомплексов и, следовательно, имеет важное значение для реакционной способности и селективности реакций, катализируемых металлами.

Можно выделить два основных принципа построения лигандов. Во-первых, конформационная жёсткость хирального фосфористого лиганда имеет решающее значение для развития реакций перекрёстного сочетания с высокой энантиоселективностью. Конформационно неоднозначный лиганд имеет тенденцию образовывать металлический комплекс с различными конформерами, что приводит к неопределённой хиральной среде и снижению селективности. Эффективным способом разработки конформационно однозначных лигандов является создание лигандов с циклическими фрагментами. Во-вторых, предполагается, что богатые электронами и стерически громоздкие лиганды будут проявлять уникальные каталитические свойства, поскольку лиганды этого типа доказали свою превосходную активность в реакциях перекрёстного сочетания [Christmann, Vilar, 2005, 366–374].

Одной из характерных структурных особенностей потенциальных хиральных фосфорных лигандов является жёсткая биарильная структура на основе 2,3-дигидробензо[d] [1,3] оксафосфольного мотива. Стерически громоздкие лиганды этого типа устраняли любую конформационную неоднозначность, вызванную вращением связей С-Р из-за существования жестких циклических обратных связей. Кроме того, наличие Р-хиральности в их структуре делает такие лиганды пригодными для асимметрического

катализа. При образовании хирального катализатора Р-хиральный центр находился в непосредственной близости от металлического центра, обеспечивая центральную хиральную среду для координации субстрата. Кроме того, поверхностная структурная модификация двух арильных колец позволила точно настроить общее электронное свойство и стерическую среду этих лигандов. Исследования, проводившиеся в этой области на протяжении многих лет, показали способ синтеза Р-хиральных моно-и бисфосфористых лигандов для разработки новых и эффективных переходных металлов, катализируемых асимметрическими превращениями. Было установлено, что катализаторы на основе Pd, поддерживаемые фосфористыми лигандами с дигидробензооксафосфольным блоком, проявляют заметную каталитическую активность в стерически требовательном сочетании Сузуки-Мияура для получения тетраортозамещённых биариллов [An Efficient Method for Sterically Demanding Suzuki–Miyaura Coupling Reactions, 2013, 2261–2265.]. Первичные исследования асимметрической связи Сузуки-Мияуры с этими энантиомерно чистыми Р-хиральными монофосфорными лигандами привели к синтезу широкого спектра функционализированных хиральных биариллов с высокими выходами и отличной энантиоселективностью [Practical Syntheses of N-Acetyl (E)- β -Arylenamides, 2013, 3355–3360]. Далее было обнаружено, что для высокой энантиоселективности необходима как структура лиганда, так и наличие вторичного взаимодействия между двумя партнёрами по сочетанию. Кинетические расчёты комплексов на стадии восстановительной элиминации показали существование слабого взаимодействия между атомом кислорода хирального лиганда и центром Pd. Кроме того, было также отмечено наличие π - π взаимодействия между функциональными группами.

1.4.2 Асимметрическая деароматическая циклизация в синтезе природных веществ

Помимо аксиально-хиральных структур, необходимо упомянуть о таких синтетически привлекательных и сложных соединениях, как полициклические

кольцевые системы, особенно с четвертичными хиральными центрами в окружении углеродных функциональных групп [Direct construction of vicinal all-carbon quaternary stereocenters in natural product synthesis, 2015, 1584–1601]. Многочисленные биологически важные природные вещества обладают полициклическими структурами с одним или несколькими полностью углеродными четвертичными центрами. Например, тотарадиол является дитерпеновым природным веществом, который обладает хорошими антимикробными свойствами, [Kim, Shaw, 2010, 3324–3327] кринин является репрезентативным алкалоидом семейства Amaryllidaceae с 5,10-*b*-этанофенатридиновым скелетом, аспидоспермидин и минфиенсин являются пентациклическими индольными алкалоидами, проявляющими биологическую активность, далесконол А и Б являются двумя необычными алкалоидами, поликетидами, которые проявляют сильную иммуносупрессивную активность [Immunosuppressive Polyketides from Mantis-Associated *Daldinia eschscholzii*, 2011, 5931–5940].

Из-за биологической значимости и отличительных особенностей строения, синтез этих природных веществ привлёк к себе большое внимание. Существенной проблемой в их синтезе является эффективное построение полициклических каркасов и генерация хирального всеуглеродного четвертичного центра с высокой энантиоселективностью. В идеале стратегия каталитической асимметричной циклизации обеспечивает потенциально целесообразный доступ к сложным мультициклическим структурам с сопутствующим образованием хиральных всеуглеродных четвертичных центров. Как показали исследования, *P*-хиральные биарилмонофосфорильные лиганды оказались важными и эффективными для этого метода циклизации.

Трициклические скелеты, несущие асимметрические атомы углерода, такие как хиральные производные фенантренона, существуют в многочисленных сложных терпенах и стероидах, включая тотарадиол, каурен, болденон и триптохиноны. Были разработаны различные методы построения

таких хиральных циклических структур, как асимметричная внутримолекулярная реакция Хека и энантиоселективная циклизация полиенов [Surendra, Corey, 2012, 11992–11994.], однако большинство из этих описанных методов обычно используют сложные и высокофункционализированные олефиновые субстраты, которые не являются легкодоступными. Хотя деароматические циклизации часто применялись в тотальном синтезе, асимметричная деароматическая циклизация, катализируемая переходными металлами, оставалась недостаточно развитой, и лишь несколько примеров внутримолекулярных реакций деароматического арилирования были описаны группами Бухвальда, Бедфорда и Ю [Wu, Zhang, You, 2016, 1570– 1580].

Высокая эффективность и универсальность катализируемой Pd деароматической циклизации, облегчённой Р-хиральными фосфорными лигандами, также демонстрируется асимметричными тотальными синтезами далесконола А и В. Эти два природных вещества являются необычными поликетидами, которые были первоначально выделены из ассоциированного с богомолем гриба *Daldinia eschscholzii* Таном и коллегами в 2008 году [Immunosuppressive..., 2011, 5931–5940].

Позже они были выделены Ши, Лин и коллегами из мангрового эндофитного гриба и названы споротрином А и В [Three metabolites from the mangrove endophytic fungus *Sporothrix* sp., 2009, 1093–1098]. Как далесконол А, так и далесконол В проявляют сильную иммуносупрессивную активность, сравнимую с клинически применяемым циклоспорином А, но с большей долей стереоселективности, делающей их более пригодными для применения. Интересно, что оба природных вещества были выделены в виде скалемических смесей с избытком их (S) - энантиомеров, и обе скалемические смеси обеспечивают более мощную иммуносупрессивную активность, чем их энантиомеры.

Структурно далесконол А и В несут архитектурно уникальный и очень плотный углеродный скелет, содержащий семь ароматических колец и два стереогенных центра, включая один стерически перегруженный полностью углеродный четвертичный центр. Единственный полный синтез рацемического далесконола А и В был осуществлен Снайдером и его коллегами с использованием ключевого одномоментного катионного циклизационного внутримолекулярного окислительного каскада связи [Snyder, Sherwood, Ross, 2010, 5146–5150].

Позже Ши и его коллеги сообщили о кратком методе построения скелета далесконола с использованием опосредованной стратегии деароматизации-циклизации. Однако эффективные энантиоселективные синтезы этих двух природных продуктов весьма желательны и позволили бы получить оптически чистые образцы этих двух природных веществ и ценные аналоги для дальнейшего понимания их биологического значения.

1.4.3 Оценка каталитической активности бидентатных фосфорсодержащих лигандов на примерах комплексов с золотом

Одним из главных достижений 21-го века в органической химии, несомненно, является возросшее значение золотого катализа. Долгое время считавшиеся бесполезными для катализа комплексы золота появились как мощные инструменты для катализа множества реакций [R.Dorel, A.M.Echavarren, 2015, № 115, 9028–9072]. В частности, толерантность золота к воздуху, влаге и многочисленным химическим функциям делает использование этих катализаторов очень удобным.

Однако бикоординатная линейная геометрия комплексов золота(I) затрудняет контроль асимметрии, поскольку хиральный лиганд находится в дистальном положении по отношению к реакционноспособному катионному центру. Асимметричные подходы были разработаны с использованием хиральных лигандов [Pradal, Toullec, Michelet, 2011, 1501–1514], таких как хиральные фосфины [A new type of chiral sulfinamide monophosphine ligands...,

2014, № 53, 4350–4354], фосфорамидиты [Barbazanges, L.Fensterbank, 2012, № 4, 1065–1066], ациклические диаминокарбены [Gu, Xu, Shi, 2014, № 55, 577–584], фосfoxеликены [Khashmi, 2010, № 49, 5232–5241] или фосфатные противоионы [A powerful chiral counterion strategy for asymmetric transition metal catalysis, 2007, 496–499]. Большинство из этих лигандов основаны на BINOL, TADDOL и родственных субстратах [Malik, Ferry, Guinchard, 2015, № 20, 21082-21093].

Благодаря уникальной способности комплексов золота(I) активировать множественные связи C-C в течение последнего десятилетия катализируемые Au органические превращения стали эффективным и мощным инструментом синтеза сложных и высоко функционализированных органических молекул [D. Qian, J. Zhang, 2015, 44, 677-698]. Заслуживают внимания методы синтеза полизамещённых фуранов, которые привлекли значительное внимание в связи с тем, что фурановый скелет обнаружен в биологически активных природных продуктах и важных фармацевтических препаратах, а фураны также представляют собой универсальные строительные блоки для синтеза более сложных гетероциклических соединений [Raji Reddy, Damoder Reddy, 2014, № 79, 106-116].

Однако потенциал золотого катализа в контексте гетероциклического синтеза, особенно в отношении модульной сборки новых кольцевых систем (диастерео - и энантиоселективным способом) через межмолекулярные циклоприсоединения/кольцевые процессы, остаётся интересным вопросом. Пиридазины и их гидрогенизированные производные представляют собой класс гетероциклов, которые, как известно, проявляют различные виды биологической активности, включая противоопухолевую, противотуберкулёзную, анальгетическую и антимикробную активность [Pyridazine and phthalazine derivatives with potential antimicrobial activity, 2007, № 44, 1149-1152].

Некоторые препараты на основе пиридазина используются при лечении болезни Альцгеймера, Паркинсона и других заболеваний [Drugs Against Neurodegenerative Diseases..., 2017, № 2, 842-847]. Кроме того, производные пиридазина относятся к наиболее разработанным гетероциклическим структурам для разработки маломолекулярных лекарственных препаратов [A.M. Shelke, G. Suryavanshi, 2016, № 18, 3968-3971]. Из-за их уникальной реакционной способности и доступности 2-(1- алкинил) - 2-алкен-1-оны были использованы в качестве универсальных предшественников в синтезе важных гетероциклических соединений [Gold-Catalyzed Tandem ..., 2017, № 82, 2129-2135].

Первый пример катализируемой Au (III) гетероциклизации таких субстратов с получением полизамещённых фуранов был представлен Лароком в 2004 году [Yao, Zhang, Larock, 2004, № 126, 11164-11165]. Впоследствии Чжан [Gold-Catalyzed Tandem ..., 2017, № 82, 2129-2135] и другие широко исследовали каскадные реакции Au-катализируемой гетероциклизации/ [3+n]-циклоприсоединения 2-(1-алкинил)-2-алкен - 1-онов с получением бициклических фуранов [Diazo Strategy..., 2016, № 22, 174-184]. В этом контексте было реализовано несколько новых типов реакций, однако было сообщено лишь о нескольких примерах энантиоселективных Au-катализируемых превращений 2-(1 - алкинил)-2-алкен-1-онов [Polymer-bound chiral gold-based complexes ..., 2015, № 5, 7488-7492].

В 2007 году Тосте совершил важный прорыв в катализе с применением золота, используя хиральные фосфаты в качестве противоионов золота в асимметричном катализе [A powerful chiral counterion strategy for asymmetric transition metal catalysis, 2007, 496–499]. Плотная хиральная пара ионов индуцировала асимметрию очень эффективным образом при циклизации алленолов. Эта концепция была затем использована Эхаварреном в катализируемых золотом циклоизомеризациях. В частности, он впервые смог охарактеризовать хиральный золотофосфатный комплекс [Phosphate ligands in

the gold(I)-catalysed activation of enynes, 2012, 48, 52–54]. На основе этих идей удалось возможным получить фосфоновые кислоты на основе углеводов [Phosphate ligands in the gold(I)-catalysed activation of enynes, 2012, 48, 52–54] и P-хиральные тиофосфоновые кислоты [Thiophostone-derived brønsted acids ..., 2014, 188–193]. С этой целью сложные эфиры маннофосфонатов были депротектированы триметилсилилбромидом [Phosphate ligands in the gold(I)-catalysed activation of enynes, 2012, 48, 52–54], обеспечивая соответствующие кислоты с отличными выходами. Таким же образом была получена кислота, представляющая собой глюко-подобный каркас, с выходом 92% [Du, Neudörfl, Schmalz, 2018, 7].

P-хиральные фосфонитовые комплексы золота оказались очень активными в циклизации алленола до тетрагидрофурана, но обладали низкой энантиоселективностью. Были также зарегистрированы фосфонатные и тиофосфонатные комплексы золота, характеризующиеся ^1H - и ^{31}P -ЯМР. Затем они были получены *in situ*, и их каталитическая активность была продемонстрирована в тандеме золотокатализируемое гидроаминирование / органокатализируемое восстановление последовательностью переноса водорода из 2-(2-пропинил)анилина-12 в тетрагидроизохинолин-5.

В то время как использование фосфоновых кислот давало продукт с отличными выходами, использование тиофосфоновой кислоты приводило к потере каталитической активности из-за прочности связи сера-золото. Эти результаты могут проложить путь к открытию инновационных хиральных лигандов фосфора, полученных из хирального пула для катализа [Malik, Ferry, Guinchard, 2015].

1.4.4 Оценка каталитической активности N,P-бидентатных лигандов фосфитного типа на примерах комплексов с иридием и палладием

Мириады хиральных лигандов были успешно исследованы в асимметричном катализе переходных металлов [Zhou, 2011, 400]. В

стремлении достичь наивысшей энантиоселективности, частоты оборота, продолжительности жизни катализатора и эффективной рециркуляции хиральные лиганды, экранированные в гомогенном катализе, имеют практически неограниченное разнообразие. При классификации лигандов по типу входящих в их состав элементов хиральности практически все они представляют собой молекулы, обладающие центральной, осевой или плоской хиральностью. Среди них ключевую роль играет постепенно увеличивающаяся группа “привилегированных лигандов” [Yoon, Jacobsen, 2003, №299, 1691–1693]. Лиганды-“блокбастеры”, например, DuPhos, BINAP [Burk, 2000, № 33, 363–372], ферроцены [Blaser, Pugin, Spindler, Thommen, 2007, № 40, 1240–1250], SALEN [McGarrigle, Gilheany, 2005, № 105, 1563–1602] и фосфорородородные лиганды [Teichert, Feringa, 2010, № 49, 2486–2528] обрели мировую известность и славу [Mikami, Lautens, 2007, 418].

Оставшийся тип хиральности, то есть спиральность, редко использовался в асимметричном катализе. Действительно, эффективность индукции хиральности с помощью спиральных лигандов практически не исследована. Этот факт может быть проиллюстрирован ограниченным числом научных работ, в которых исследуются лиганды, полученные из гелиенов [Börner, 2008, 1546]. Соаи [Asymmetric Induction by Helical Hydrocarbons, 2001, № 40, 1096–1098] сообщил о замечательной асимметрической индукции нефункционированными геликенами (в сочетании с асимметричным автокатализом, достигающим выхода до 95%). Кац и др. успешно применял HELOL при добавлении диэтилцинка к ароматическим альдегидам (получение до 81% выхода).

Недавно Такенака и др. использовали спиральные пиридиновые N-оксиды в качестве органокатализаторов при десимметризации мезоэпоксидов (достигающих до 94% выхода) [Helical chiral 2,2'-bipyridine N-monoxides ..., 2011, № 13, 1654–1657] и энантиоселективном пропаргилировании альдегидов алленилтрихлорсиланом (получающим до 96% выхода). Кроме того, они

использовали спиральные 2-аминопиридиновые ионы в качестве доноров водородных связей для катализируемой кислотой асимметрической реакции Фриделя-Крафтса, сообщая о высокой энантиоселективности до 96%.

По-видимому, спирально-хиральные лиганды могут служить эффективными хиральными индукторами в асимметричном катализе, успешно конкурируя с «традиционными» лигандами, обладающими центральной, аксиальной или планарной хиральностью. Поскольку первые не были систематически изучены и, соответственно, их перспективы не были полностью изучены, необходимы дальнейшие усилия в этом направлении.

Многообещающие результаты указывают на потенциал гелиеновых фрагментов в качестве хиральных индукторов, применение которых в асимметричном катализе остается достаточно неизученным [Helicene-Based Phosphite Ligands..., 2011, 3849–3857].

P, P-бидентатные лиганды являются чрезвычайно мощными и универсальными стереоселекторами для асимметрических реакций, находясь в связанном комплексе с палладием. Отличительной особенностью синтеза любых эффективных *P, P*-лигандов является необходимость тщательного выбора оптимального хирального костяка. Например, в ряде публикаций рассматривалась полезность (4*S*, 5*S*)-и (4*R*, 5*R*)-4,5-Ди-(гидроксиметил)-2,2-диметил - 1,3-диоксолана в качестве ценного исходного материала для синтеза исторически важного дифосфиндиоп-лиганда и различных *P, P*-бидентатных фосфитных лигандов. Этот исходный диол легко получают из обоих энантиомеров винной кислоты, простого и легкодоступного хирального источника, однако эти интересные лиганды показали низкую или умеренную энантиоселективность в палладийкатализируемом аллильном замещении [Comprehensive Asymmetric Catalysis, 1999, № 1, 121-182].

За последние несколько лет было сообщено о синтезе нескольких *P**, *P**-бидентатных бисдиамидофосфитов с 1,3,2-диазафосфолидиновыми

кольцами. Было показано, что они могут способствовать широкому спектру каталитических энантиоселективных превращений. Успех данной разработки вдохновил и мотивировал учёных прилагать постоянные усилия к конструированию и применению новых P^* -хиральных лигандов в асимметрическом катализе.

Так, были получены P^* , P^* - бидентатные бисдиамидофосфитные соединения типа (S,S)-4 и (R,R)-4 с (4S,5S)- или (4R,5R)-4,5-ди-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксалановым скелетом and 1,3-диаза-2-фосфобикакло[3.3.0]октановым ядром в качестве лигандов для Pd-катализируемых асимметрических реакций. Следует отметить, что наличие стереогенных донорных атомов фосфора существенно способствует успешной асимметрической индукции в каталитическом цикле. Поскольку эти атомы связываются непосредственно с атомом металла, они расположены близко к координированной подложке, что исключает потенциально неэффективный вторичный перенос хиральности из лигандного каркаса и, таким образом, обеспечивает более эффективную хиральную среду в месте, откуда происходит энантиоселекция [Grabulosa, 2011, 495].

Новые P^* , P^* -бидентатные бисдиамидофосфиты были использованы в Pd-катализируемых асимметрических реакциях аллильного замещения и десимметризации. Pd-опосредованные аллильные замещения представляют собой универсальный, высокоэффективный и практически ориентированный инструмент для стереоселективного образования углеродных и гетероатомных связей. Таким образом, продукты реакции алкилирования могут быть легко превращены в сложные эфиры и амиды хиральных ненасыщенных карбоновых кислот в мягких условиях и без участия C^* - стереоцентра.

С точки зрения синтеза природных веществ и открытия лекарственных препаратов, этот подход обеспечивает доступ к полезным структурным фрагментам с одним четвертичным стереоцентром. Например, продукты

десимметризации N, N'-дитозил-мезо-циклопент-4-ен-1,3-диол бискарбамата являются ключевыми предшественниками фармакологически активных соединений манностатинола А и (Е)-свейнсонина. Наконец, эти реакции являются надёжными методами для тестирования пригодности лигандов, а полученные энантиомерные выходы являются простейшей шкалой для оценки новых хиральных индукторов [Chapsal, Ojima, 2006, № 8, 1395–1399].

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Используемые реактивы

1. Толуол.
2. Натрий.
3. Литийалюмогидрид.
4. N-метилпирролидон
5. L-пролин.
6. Триэтиламин.
7. Трихлорид фосфора.
8. SALEN.
9. Резорцин.
10. 4-фенилфенол.
11. Метанол.
12. Нафтол.
13. Хлорид железа (III).

2.2. Подготовка реактивов

Тетрагидрофуран абсолютировали посредством последовательного кипячения с литийалюмогидридом и металлическим натрием с прямой перегонкой после каждой стадии. Отобрали фракцию с температурой кипения, равной 66°C.

Толуол обезвожили посредством кипячения над металлическим натрием и последующей перегонкой. Отобрали фракцию с температурой кипения, равной 110°C.

L-пролин просушили на вакуумном насосе.

Триэтиламин очистили прямой перегонкой с применением литийалюмогидрида.

Резорцин просушили на вакуумном насосе.

2.3. Методики проведения синтеза

2.3.1. Получение L-пролинола.

В 4,76 г (0,125 ммоль) ЛАГ в 200 мл ТГФ порциями по 1 добавляли 10 г (0,087 моль) L-пролин при интенсивном перемешивании и охлаждении до 0°C. Кипятили смесь в течение 14 часов. Охладили до 0 °С, добавили 19 мл 17% КОН, прокипятили с обратным холодильником в течение ещё получаса и отфильтровали. Промыли остаток на фильтре 2*30 мл ТГФ и 2*20 мл дихлорметаном.

2.3.2. Синтез хлорфосфитного соединения с использованием SALEN в качестве субстрата.

1 г (3,7 ммоль) SALEN в 78 мл толуола прикапывали в течение 15 минут к раствору трихлорида фосфора (4,84 мл, 50 ммоль) и триэтиламина (0,25 мл, 1,77ммоль) в 156 мл толуола при 0°C в круглодонной колбе при энергичном перемешивании. Кипятили реакционную смесь в течение 30 минут. По истечении времени выпарили растворитель и просушили полученную смесь под вакуумом.

2.3.3. Фосфорилирование резорцина хлорофосфитным соединением на основе SALEN.

600 мг (1,8 ммоль) спирта смешали в круглодонной колбе с 0,01 г (0,9 ммоль) резорцина в 6,3 мл толуола при комнатной температуре и энергичном перемешивании. Реакцию проводили в течение 24 часов, затем нагрели до 80°C, охладили, профильтровали на стеклянной воронке и упарили при пониженном давлении. Остаток просушили под вакуумом.

2.3.4. Фосфорилирование L-пролинола хлорофосфитным соединением на основе SALEN.

1 г (3 ммоль) спирта смешали в круглодонной колбе с 0,15 г (1,5 ммоль) пролинола в 8,5 мл толуола при комнатной температуре и энергичном перемешивании. Реакцию проводили в течение 24 часов, затем нагрели до

80°C, охладили, профильтровали на стеклянной воронке и упарили при пониженном давлении. Остаток просушили под вакуумом.

2.3.5. Синтез хлорфосфитного соединения с использованием 4-фенилфенола в качестве субстрата.

3 г (17,7 ммоль) 4-фенилфенола в 78 мл толуола прикапывали в течение 15 минут к раствору трихлорида фосфора (0,8 мл, 11,7 ммоль) и триэтиламина (2,49 мл, 17,7 ммоль) в 156 мл толуола при 0°C в круглодонной колбе при энергичном перемешивании. Реакцию проводили в течение 24 часов, затем нагрели до 80°C, охладили, профильтровали на стеклянной воронке и упарили при пониженном давлении. Остаток просушили под вакуумом.

2.3.6. Фосфорилирование L-пролинола хлорфосфитным соединением на основе 4-фенилфенола.

0,7544 г (1,865 ммоль) хлорфосфита в 41 мл толуола прикапывали в течение 15 минут к раствору пролинола (0,0943 г, 0,932 ммоль) и триэтиламина (0,3 мл, 1,865 ммоль) в 82 мл толуола при 0°C в круглодонной колбе при энергичном перемешивании. Реакцию проводили в течение 24 часов, затем нагрели до 80°C, охладили, профильтровали на стеклянной воронке и охладили до выпадения кристаллов.

2.3.7. Получение (\pm)-2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафтил (1,1'-би-2-нафтола).

В реакционной колбе 7.36г (51,14 ммоль) 2-нафтола растворяли в 511 мл воды при перемешивании и нагревании до кипения на масляной бане, имеющей температуру 130°C. Поддерживая сильное перемешивание, непосредственно в реакционную смесь из капельной воронки медленно (в течение 20 минут) добавляли раствор 13,81 г (51,14 ммоль) гексагидрата хлорида железа (III) в 102 мл воды. Затем смесь перемешивают ещё 1 час при температуре масляной бани 100 °C. Осевшее твёрдое вещество отсасывают из горячей реакционной смеси на фильтре Шотта. Твёрдое вещество смывают обратно в реакционную колбу с помощью 100 мл воды, перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 10 минут, а затем снова

отсасывают. Для очистки и удаления остаточной воды полученный таким образом сырой продукт нагревают с 30 мл толуола с обратным холодильником при перемешивании. Далее проводят перекристаллизацию в толуоле. После охлаждения до комнатной температуры колбу оставляют в холодильнике с целью кристаллизации продукта.

2.3.8. Синтез хлорфосфитного соединения с использованием 1,1'-би-2-нафтола в качестве субстрата.

2 г (6,986 ммоль) диола в 80 мл толуола прикапывали в течение 15 минут к раствору трихлорида фосфора (9,08 мл, 104 ммоль) и триэтиламина (2,49 мл, 17,7 ммоль) в 156 мл толуола при 0°C в круглодонной колбе при энергичном перемешивании. Кипятили реакционную смесь в течение 30 минут. По истечении времени выпарили растворитель и просушили полученную смесь под вакуумом.

2.3.9. Фосфорилирование L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 1,1'-би-2-нафтола.

2,4426 г (3,8 ммоль) хлорфосфита в 41 мл толуола прикапывали в течение 15 минут к раствору пролинола (0,2023 г, 2 ммоль) и триэтиламина (0,5 мл, 3,8 ммоль) в 82 мл толуола при 0°C в круглодонной колбе при энергичном перемешивании. Реакцию проводили в течение 24 часов, затем нагрели до 80°C, охладили, профильтровали на стеклянной воронке и охладили до выпадения кристаллов.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на растущее количество информации об органосодержащих соединениях металлов и успехи вычислительной химии, позволивших предоставить фундаментальные знания о факторах, влияющих на элементарные стадии реакции, разработке катализатора часто препятствует синтез лигандов с соответствующей структурой. Вероятно, это является причиной того, что большинство каталитических реакций всё ещё проводятся с использованием традиционных фосфиновых и фосфитных лигандов, за исключением сложных бидентатных лигандов, таких как те, которые используются в асимметрическом катализе. Более того, эти лиганды очень часто представляют собой относительно простые структуры.

Применение энантиоселективных превращений, катализируемых переходными металлами, в качестве ключевых этапов асимметричного синтеза природных продуктов привлекло значительное внимание в последние годы благодаря их универсальной синтетической полезности, мягким условиям и высокой эффективности генерации хиральности. Считается, что хиральные катализаторы или поддерживающие лиганды имеют решающее значение для необходимой реакционной способности и энантиоселективности. Таким образом, рациональная конструкция хиральных лигандов лежит в основе разработки новых асимметричных реакций, катализируемых переходными металлами, и открывает путь к асимметричному синтезу природных продуктов.

В последние десятилетия наиболее часто используемые лиганды для гомогенного катализа основаны на производных трифенилфосфина. Чтобы разработать новые катализаторы для ещё не катализированных реакций, существующие катализаторы должны подвергнуться существенным улучшениям. Открытие новых каталитических превращений требует исследования новых комплексов переходных металлов с совершенно новыми системами лигандов, отличающихся разнообразием. В данной магистерской

выпускной квалификационной работе стремлением является разработка и синтез комплексной компиляции лигандов Р(III) для гомогенного катализа. Акцентом служит не только обзор хорошо известных традиционных лигандов, которые исследовали химики-синетики и подробно описали в литературе, но и синтез перспективных типов лигандов, которые традиционно игнорировались в основном из-за их сложного синтеза, однако были получены в ходе данной работы.

По-видимому, спирально-хиральные лиганды могут служить эффективными хиральными индукторами в асимметричном катализе, успешно конкурируя с «традиционными» лигандами, обладающими центральной, аксиальной или планарной хиральностью. Поскольку первые не были систематически изучены и, соответственно, их потенциал не был полностью изучен, необходимы дальнейшие усилия в этом направлении.

В ходе данной исследовательской работы рассматривается возможность синтеза новых хиральных Р-моно- и Р,N-бидентатных лигандов фосфитного типа. Предполагается, что полученные металлоорганические соединения проявляют каталитическую активность в реакциях гидрирования. Оценка способности к катализу ранее не изученных соединений является актуальным направлением асимметрического катализа.

Синтез новых лигандов фосфитного типа проводился в соответствии со следующими схемами реакций:

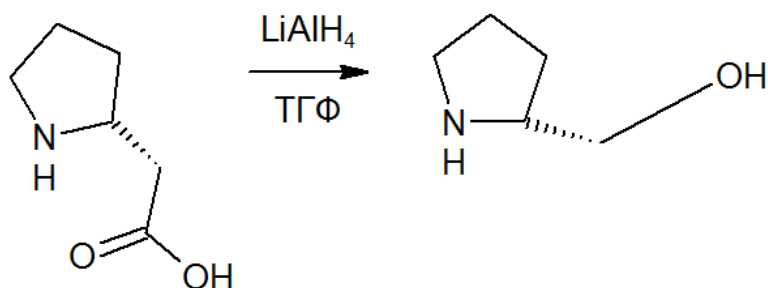


Рис. 1. Синтез L-пролинола.

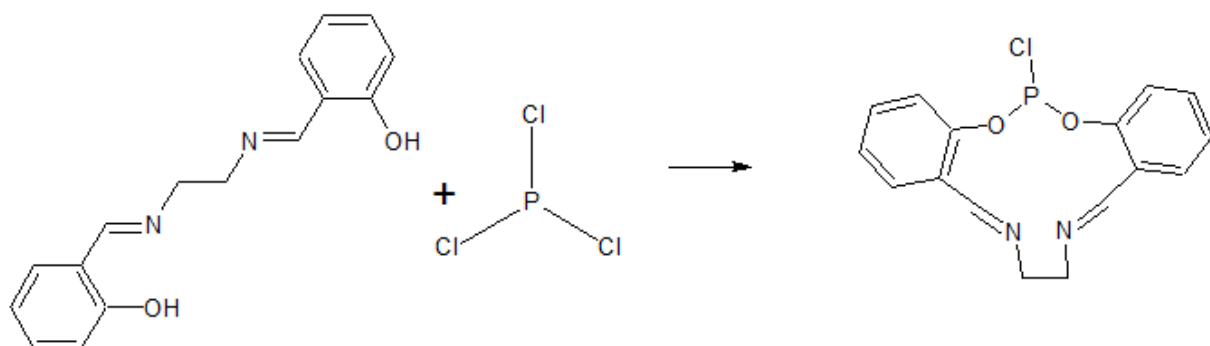


Рис.2. Схема реакции фосфорилирования SALEN.

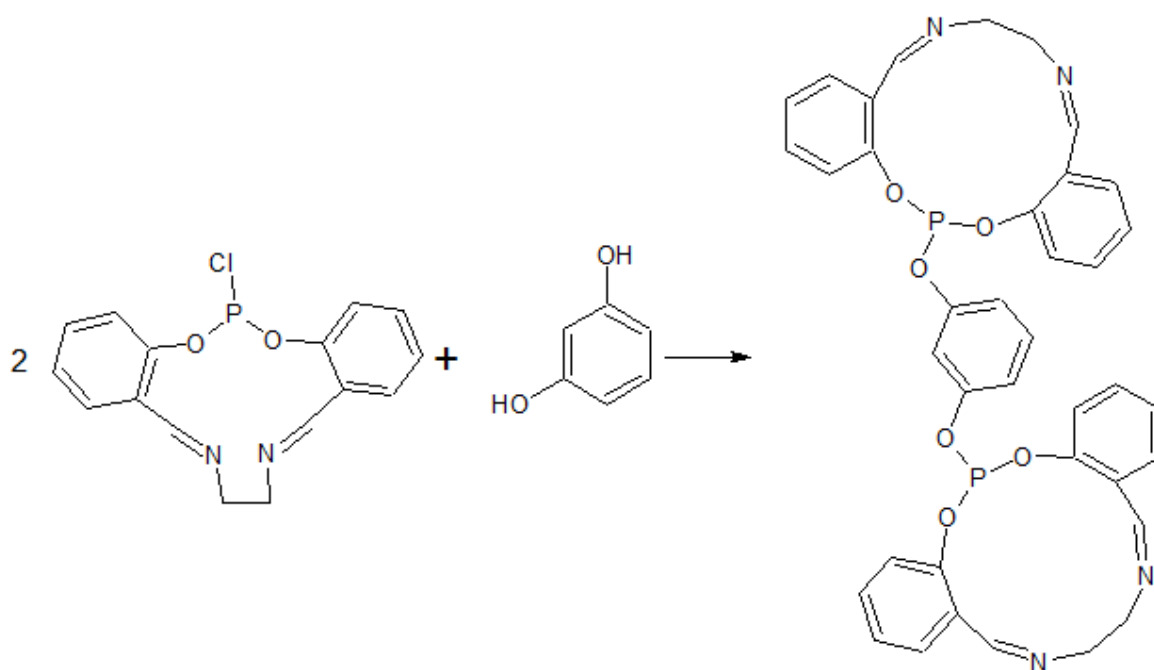


Рис.3. Схема синтеза фосфитного лиганда с применением резорцина в качестве субстрата.

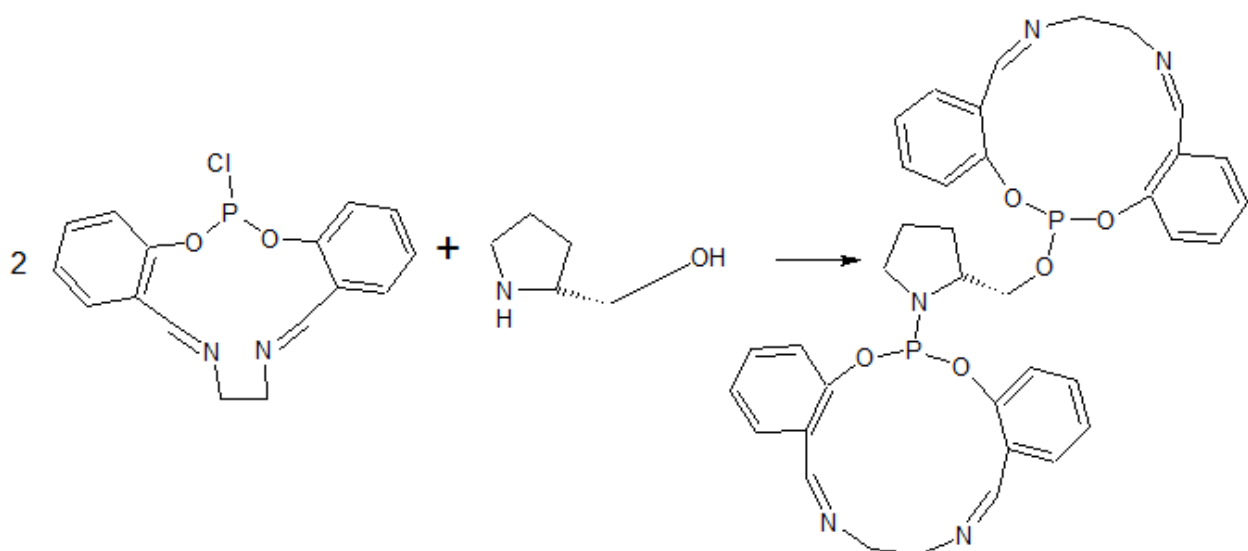


Рис.4. Схема синтеза фосфитного лиганда с применением L-пролинола в качестве субстрата.

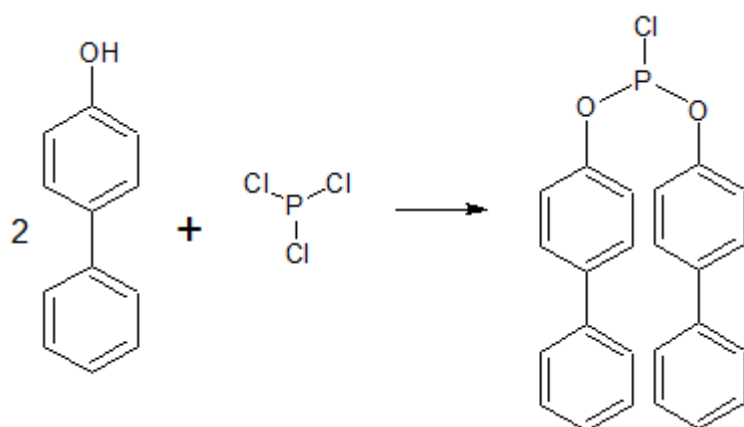


Рис.5. Схема синтеза хлорфосфита с применением 4-фенилфенола в качестве субстрата.

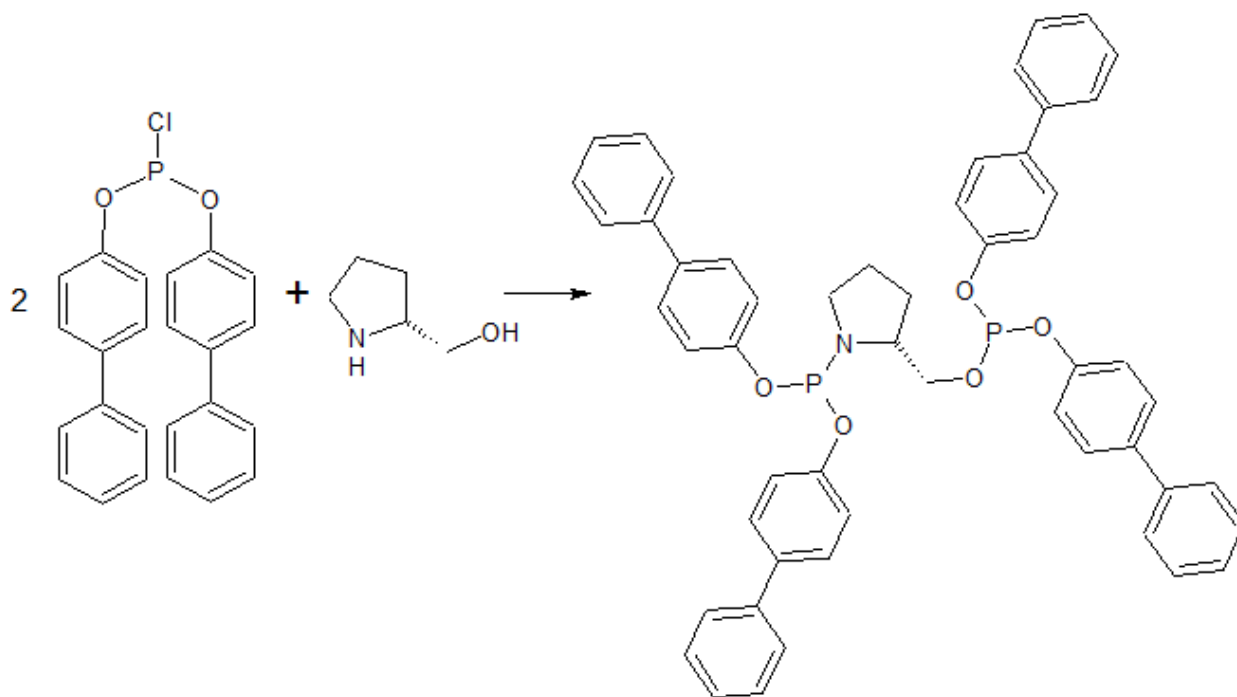


Рис.6. Фосфорилирование L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 4-фенилфенола.

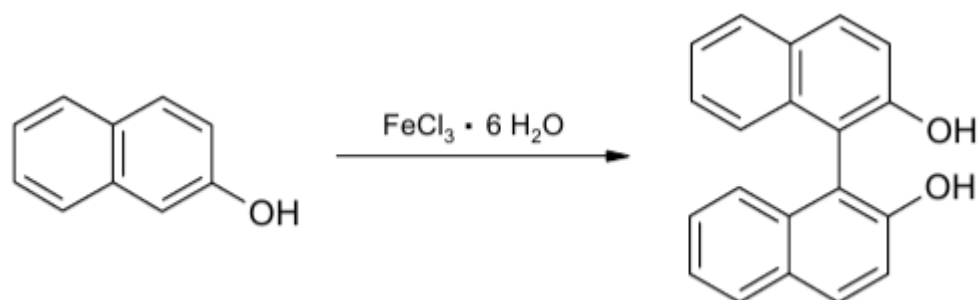


Рис.7. Схема получения (±)-2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафтил (1,1'-би-2-нафтола).

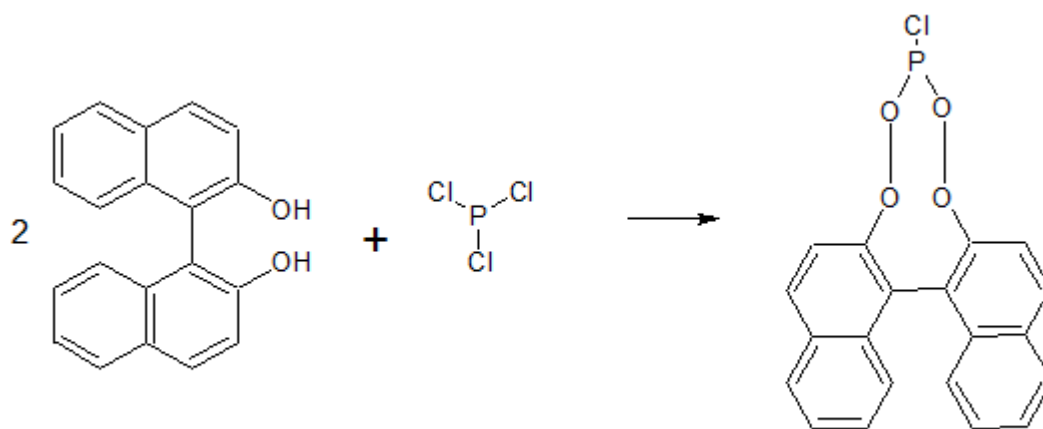


Рис.8. Схема синтеза хлорфосфита с применением 1,1'-би-2-нафтола в качестве субстрата.

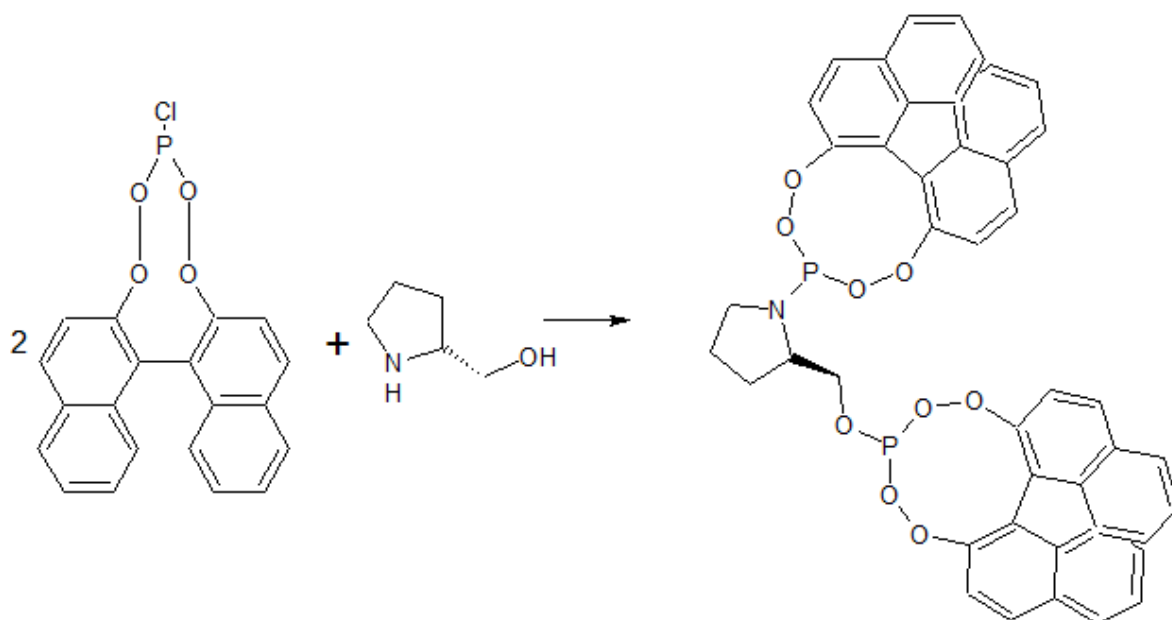


Рис.9. Фосфорилирование L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 1,1'-би-2-нафтола.

Говоря о систематизации проведённых экспериментов, можно выделить две основные стадии синтеза:

1. Синтез хлорфосфоритного соединения на основе одно- или двухосновного спирта;

2. Фосфорилирование субстрата при помощи полученного хлорфосфита.

На 1 стадии смешивание исходных веществ проводилось при 0°C во избежание слишком интенсивного протекания реакции. Далее температура процесса повышалась до кипения реакционной смеси для наиболее полной конверсии исходных веществ в желаемые продукты реакции.

Соотношение продуктов реакции выбиралось исходя из стехиометрических соображений на основе структуры спирта: для реакций с одноатомным спиртом на 1 моль трихлорида фосфора приходилось 2 моль спирта, а в случае с диолами соотношение реагентов составляло 1:1.

В качестве вспомогательного реагента на данной стадии был использован триэтиламин, его предназначением являлось смещение принципа Ле-Шателье-Брауна вправо: данный реагент вступает в реакцию с образующимися в течение процесса хлорид-ионами, образуя осадок – комплексную соль $(C_2H_5)_3N^+Cl^-$.

Во избежание гидратирования трихлорида фосфора в качестве растворителя на данной стадии был использован абсолютированный толуол.

Для осуществления данной стадии синтеза было выбрано несколько субстратов: метанол, 4-фенилфенол – одноатомные спирты; SALEN, 1,1'-би-2-нафтол – диолы. Здесь следует отметить, что в ходе выполнения экспериментальной части было установлено, реакция синтеза хлорфосфитного соединения с использованием метанола в качестве субстрата не протекает. Вероятно, для успешного протекания вышеобозначенного процесса требуется использование более объёмных заместителей у молекулы спирта.

Серия синтезов на основе 1,1'-би-2-нафтола была сопряжена с предварительным получением самого диола по отработанной методике, описанной в литературе.

Наибольший научный интерес в данной исследовательской работе представляет синтеза синтезов с использованием SALEN. Данное вещество примечательно тем, что, являясь по структуре дисалицилалэтилендиамином, широко используется в координационной химии и органокатализе. Прimitивное название данного вещества происходит от сочетания названий салицилового альдегида и этилендиамина, производным которого он является. Соединение имеет форму светло-жёлтых хлопьев, растворимых в полярных органических растворителях. SALEN-лиганды отличаются тем, что координируют широкий спектр различных металлов, которые они часто могут стабилизировать в различных стадиях окисления. Эти комплексы металлических солей в основном находят применение в качестве катализаторов. Основным синтетическим преимуществом применения именно этого вещества является тот факт, что комплексы SALEN с катионами металлов могут быть получены без выделения его из реакционной смеси.

Большая часть переходных металлов, известных как превосходные катализаторы асимметричного синтеза, имеют оптически активные дифосфиновые лиганды в качестве источника хиральности, но, несмотря на широкое разнообразие доступных хиральных лигандов, всё ещё существует потребность в разработке катализаторов, которые демонстрируют требования высокой энантиоселективности, диастереоселективности и производительности в тонких химических веществах, ароматизаторах и агрохимикатах.

Разработка новых катализаторов тесно связана с разработкой новых хиральных лигандов и особенно тех, которые содержат хиральный фосфор. Сегодня доступны тысячи оптически активных фосфинов, но лишь немногие из них способны образовывать катализаторы, которые способны показывать

удовлетворительные энантиомерные выходы, а это означает, что в области асимметричного катализа всё ещё есть пространство и возможности для исследований и разработок. Целью данной работы является проверка гипотезы о возможности получения из дешёвых и доступного аминспирта, пролинола, ценного и универсального аминофосфин-фосфинита, а также проверка применимости разрабатываемой методики к фосфорилированию ароматического диола, резорцина.

По этой причине на 2 стадии проведения синтеза были использованы пролинол, предварительно полученный из пролина, и резорцин.

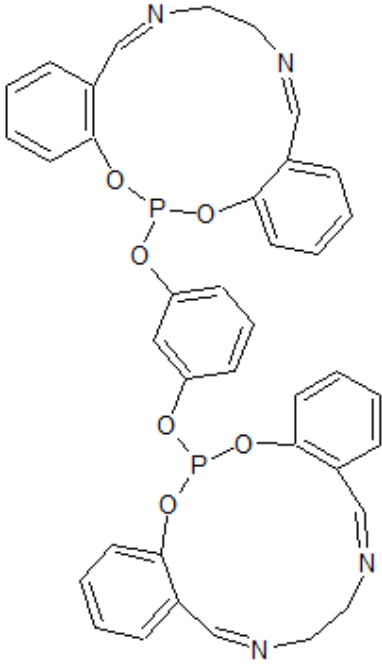
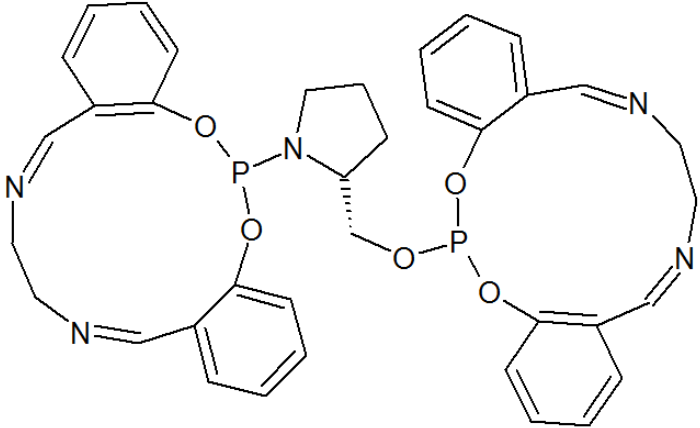
На этой стадии смешивание исходных веществ проводилось при 0°C во избежание слишком интенсивного протекания реакции. Далее температура процесса повышалась до кипения реакционной смеси для наиболее полной конверсии исходных веществ в желаемые продукты реакции.

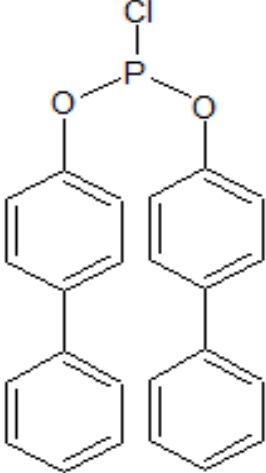
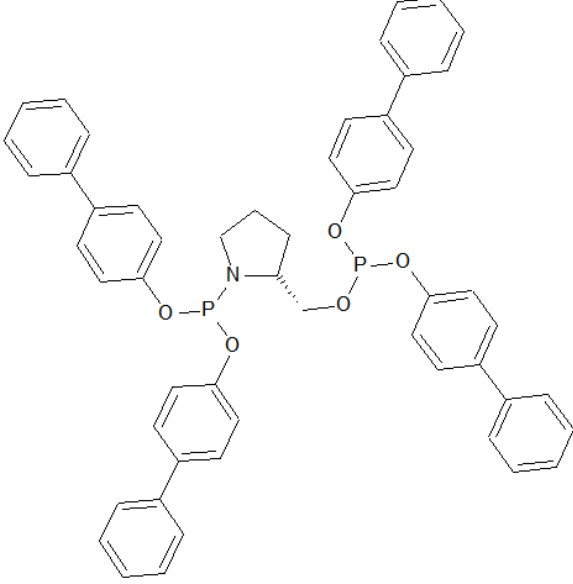
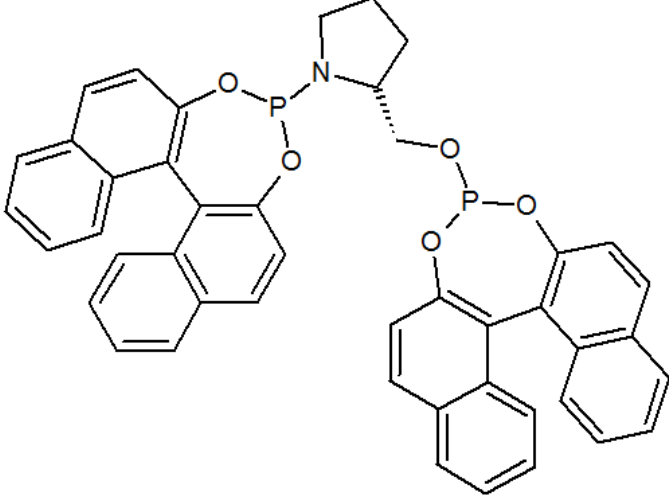
Соотношение продуктов реакции выбиралось исходя из стехиометрических соображений: на 1 моль спирта приходилось 2 моль хлорфосфита.

В качестве вспомогательного реагента на данной стадии был использован триэтиламин, его предназначением являлось смещение принципа Ле-Шателье-Брауна вправо: данный реагент вступает в реакцию с образующимися в течение процесса хлорид-ионами, образуя осадок – комплексную соль $(C_2H_5)_3N^+Cl^-$.

Полученные вещества были проанализированы с помощью определения температуры плавления кристаллов и последующего сравнения полученных данных с теоретически рассчитанными. Данные сведения описаны в таблице:

Анализ полученных продуктов реакции по температурам плавления

Предполагаемая структура	Т плавления, ° С
	127-130
	111-114

 <p>The structure shows a central phosphorus atom (P) bonded to a chlorine atom (Cl) above it. Two oxygen atoms (O) are bonded to the phosphorus atom, one on the left and one on the right. Each oxygen atom is further bonded to a phenyl ring. These two phenyl rings are connected to two biphenyl groups, where each biphenyl group consists of two phenyl rings linked together.</p>	154-156
 <p>The structure features a central pyrrolidine ring. One of the nitrogen atoms of the pyrrolidine ring is bonded to a phosphorus atom (P). This phosphorus atom is also bonded to an oxygen atom (O) which is part of a phosphine oxide group (P=O). The phosphorus atom is also bonded to two other oxygen atoms (O), each of which is bonded to a biphenyl group. The second phosphorus atom is bonded to an oxygen atom (O) which is also part of a phosphine oxide group (P=O). This second phosphorus atom is also bonded to two other oxygen atoms (O), each of which is bonded to a biphenyl group.</p>	197-201
 <p>The structure shows two fluorenyl groups, which are polycyclic aromatic hydrocarbons consisting of a benzene ring fused to two naphthalene rings. Each fluorenyl group is bonded to a phosphorus atom (P). The phosphorus atom is also bonded to an oxygen atom (O) which is part of a phosphine oxide group (P=O). The phosphorus atom is also bonded to two other oxygen atoms (O), each of which is bonded to a pyrrolidine ring. The two pyrrolidine rings are connected to each other via a phosphorus atom (P) which is also bonded to an oxygen atom (O) which is part of a phosphine oxide group (P=O).</p>	200-203

Оптические свойства полученных соединений были описаны с помощью спектроскопических методов анализа: ИК, УФ и люминесценция.

ИК-спектры не противоречат предполагаемым структурам. Во всех ИК-спектрах полученных соединений были обнаружены полосы поглощения колебаний связи $1743\text{--}1659\text{ см}^{-1}$, соответствующей фосфитной группе. Примечательным здесь является то, что ни один спектр не содержит полос поглощения $1743\text{--}1659\text{ см}^{-1}$, соответствующей наличию фосфатной группы, что говорит о том, что предполагаемая структура не подверглась окислению.

Полученные результаты представлены в таблицах 2-6.

Таблица 2

Анализ ИК-спектра фосфитного лиганда, полученного из резорцина с применением хлорфосфита на основе SALEN

Волновое число, см^{-1}	Тип колебания
1650	CH=N
1500	Валентные колебания аренов
1300	Валентные колебания 1,4-дизамещённых аренов
1250	P-O-Ar
1000	O-Ar
865	Валентные колебания фосфитов
500	P-Cl

Таблица 3

Анализ ИК-спектра фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе SALEN

Волновое число, см ⁻¹	Тип колебания
1700	CH=N
1450	Валентные колебания аренов
1300	O-Ar
1200-1250	P-O-Ar
1050	P-N
865	Валентные колебания фосфитов

Таблица 4

Анализ ИК-спектра хлорфосфита, полученного с применением 4-фенилфенола в качестве субстрата

Волновое число, см ⁻¹	Тип колебания
1500	Валентные колебания аренов
1300	Валентные колебания 1,4-дизамещённых аренов
1250	P-O-Ar
1150	Валентные колебания монозамещённых аренов
1000	O-Ar

865	Валентные колебания фосфитов
500	P-Cl

Таблица 5

Анализ ИК-спектра фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 4-фенилфенола

Волновое число, см ⁻¹	Тип колебания
1600	Деформационные колебания NH-
1450	Валентные колебания аренов
1200-1250	P-O-Ar
1150	O-Ar
1050	P-N
865	Валентные колебания фосфитов

Таблица 6

Анализ ИК-спектра фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 1,1'-би-2-нафтола

Волновое число, см ⁻¹	Тип колебания
1450	Валентные колебания аренов
1200-1250	P-O-Ar
1150	O-Ar

1050	P-N
865	Валентные колебания фосфитов

Дополнительно были изучены оптические свойства некоторых полученных соединений при помощи УФ-спектроскопии. Растворителем во всех выполненных анализах выступал этанол.

Максимум поглощения фосфитного лиганда, полученного из резорцина с применением хлорфосфита на основе SALEN, составил 371 нм, максимум поглощения фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе SALEN, составил 218 нм, максимум поглощения фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 1,1'-би-2-нафтола, составил 412 нм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Признание каталитической силы донорных лигандов фосфора в катализе не вызывает сомнений, но, несмотря на это, относительно мало классов были тщательно исследованы. Вероятно, основной причиной данного факта являются синтетические трудности, возникающие при получении фосфорных лигандов. В данной работе была предпринята попытка обсудить химию хорошо известных и нетрадиционных классов лигандов и сделать их доступными для исследователей катализа, в том числе и с помощью новых экспериментальные процедуры для некоторых классов лигандов. Презентация установленных лигандов, безусловно, приведёт к новым идеям в отношении новых структур, а также новых направлений для их применения.

Таким образом, в ходе данной научно-исследовательской работы были выполнены следующие задачи:

1. Был осуществлён сбор литературной информации о роли фосфорсодержащих органических соединений в осуществлении синтетических реакций;
2. Полученные данные были обобщены для систематизации знаний;
3. Разработана методика для получения новых фосфорорганических лигандов;
4. Была произведена подготовка реактивов и материалов в соответствии с правилами работы в химической лаборатории и техники безопасности;
5. Предлагаемая методика была апробирована в соответствии с разработанными теоретическими представлениями;
6. Были проведены реакции синтеза новых фосфорсодержащих органических лигандов в сочетании с осуществлением необходимых дополнительных реакций;
7. Проведён анализ полученных продуктов реакции спектральными методами анализа;

8. Полученные спектры были расшифрованы, а экспериментальные данные обработаны;
9. Была сформирована целостная выпускная квалификационная работа магистра.

На основании выполненных задач можно обобщить результаты и сформулировать конкретные выводы данной выпускной квалификационной работы:

1. Разработана альтернативная методика получения хлорфосфитов в присутствии трихлорида фосфора при температуре кипения с использованием абсолютированного толуола в качестве растворителя.
2. Установлено, что для успешного проведения реакции необходим субстрат с объёмным заместителем.
3. Показано, что в качестве вспомогательного реагента может выступать триэтиламин.
4. Разработана альтернативная методика получения фосфорсодержащих бидентатных лигандов при комнатной температуре с использованием абсолютированного толуола в качестве растворителя.
5. Установлено, что L-пролинол может быть фосфорилирован в однотипных условиях.
6. Описанная методика может быть применена для получения новых фосфорилированных производных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Berkessel A., Gröger H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis.* / Wiley, 2005, 435
2. Bermejo A., Ros A., Fernández R., Lassaletta J. M. C₂-Symmetric Bis-Hydrazones as Ligands in the Asymmetric Suzuki–Miyaura Cross-Coupling / *J. Am. Chem. Soc.* 2008, № 130, 15798–15799.
3. Blaser H.-U., Pugin B., Spindler F., Thommen M. From a Chiral Switch to a Ligand Portfolio for Asymmetric Catalysis. / *Acc. Chem. Res.* 2007, № 40, 1240–1250.
4. Blaser H.-U., Schmidt E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions.* / Wiley, 2004
5. Börner A. *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis.* / Wiley-VCH, 2008, 1546.
6. Boyd M. R., Hallock Y. F., Manfredi K. P., Blunt J. W., McMahon J. B., Buckheit R. W., Bringmann G., Schaffer M., Cragg G. M., Thomas D. W., Jato J. G., Cardellina J. H. Anti-HIV michellamines from *Ancistrocladus korupensis* / *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1740–1745.
7. Bravo M.J., Ceder R.M., Grabulosa A. Metal Complexes Containing Enantiopure Bis(diamidophosphite) Ligands in Asymmetric Allylic Substitution and Hydroformylation Reactions. / *Organometallics*, 2015, №34, 3799.
8. Brown J.M., Jacobsen E.N., Pfaltz A., Yamamoto H., *Comprehensive Asymmetric Catalysis.* / Springer, 1999, № 1, 121-182.
9. Burk M. J. Modular Phospholane Ligands in Asymmetric Catalysis. / *Acc. Chem. Res.* 2000, № 33, 363–372.

10. Butnariu R. M., Caprosu M. D., Bejan V., Ungureanu M., Poiata A., Tuchilus C., Florescu M., Mangalagiu I. I. Pyridazine and phthalazine derivatives with potential antimicrobial activity / *J. Heterocyclic Chem*, 2007, № 44, 1149-1152
11. Cai Z., Liu G., Jiao G., Senanayake C. H., Tang W. Practical Syntheses of N-Acetyl (E)- β -Arylenamides. / *Synthesis* 2013, № 45, 3355–3360.
12. Cammidge A. N., Crépy K. V. L. Synthesis of chiral binaphthalenes using the asymmetric Suzuki reaction / *Tetrahedron* 2004, № 60, 4377–4386.
13. Chahboun G., Brito J. A., Royo B., El Amrani M. A., Gómez-Bengoa E., Mosquera M. E. G., Cuenca T., Royo E. Olefin Epoxidation Catalyzed by cis-Dioxomolybdenum(VI) Complexes Containing Chiral Alkoxo-Imino Ligands Derived from (+)- α -Pinene. / *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012, 2940-2949.
14. Chapsal B.D., Ojima I. Total Synthesis of Enantiopure (+)- γ -Lycorane Using Highly Efficient Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. / *Org. Lett.* 2006, № 8, 1395–1399.
15. Chen J., Captain B., Takenaka N. Helical chiral 2,2'-bipyridine N-monoxides as catalysts in the enantioselective propargylation of aldehydes with allenyltrichlorosilane. *Org. Lett.*, 2011, № 13, 1654–1657.
16. Christmann U., Vilar R. Monoligated palladium species as catalysts in cross-coupling reactions. / *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, № 44, 366– 374.
17. Darrow J.W., Drueckhammer D.G. Cyclic phosphonate analogs of hexopyranoses. *J. Org. Chem.*, 1994, № 59, 2976–2985.
18. Du Q., Neudörfl J., Schmalz H. Chiral Phosphine-Phosphite Ligands in Asymmetric Gold Catalysis: Highly Enantioselective Synthesis of Furo[3,4-d]-Tetrahydropyridazine Derivatives through [3+3]-Cycloaddition. / *Chem. Eur. J.*, 2018, №7.
19. Egami H., Katsuki T. Iron-Catalyzed Asymmetric Aerobic Oxidation: Oxidative Coupling of 2-Naphthols / *J. Am. Chem. Soc.* 2009, № 131, 6082–6083.

20. Fan Y., Feng P., Liu M., Pan H., Shi Y. *Org. Lett.* 2011, № 13, 4494–4497.
21. Feit P.W. 1,4-Bismethanesulfonates of the Stereoisomeric Butanetetraols and Related Compounds. / *J. Med. Chem.* 1964, № 7, 14-17.
22. Ferry A., Stemper J., Marinetti A., Voituriez A., Guinchard X. Thiophostone-derived brønsted acids in the organocatalyzed transfer hydrogenation of quinolines: Influence of the P-stereogenicity / *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 188–193.
23. Gavrilov K. N. Nonsimple relationships between the P*-chiral diamidophosphite and the arylphosphine moieties in Pd-catalyzed asymmetric reactions: combinatorial approach and P,P*-bidentate phosphine-diamidophosphites / Gavrilov K. N., Shiryaev A. A., Zheglov S. V., Gavrilov V. K., Groshkin N. N., Maksimova M. G., Volov A. N., Zamilatskov I. A. // *Tetrahedron* – 2014. – Vol. 70 – № 3 – pp. 616-624.
24. Genov M., Almorin A., Espinet P. Efficient Synthesis of Chiral 1,1'-Binaphthalenes by the Asymmetric Suzuki–Miyaura Reaction: Dramatic Synthetic Improvement by Simple Purification of Naphthylboronic Acids. / *Chem. Eur. J.* 2006, № 12, 9346–9352.
25. Gillespie J. A., Zuidema E., Van Leuuwen P. W. N. M., Kamer P. C. J. Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis / Wiley, 2012, pp. 1–26.
26. Grabulosa A. P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis. / Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2011, 495.
27. Hakkinen H. The gold-sulfur interface at the nanoscale. *Nature Chem.*, 2012, № 4, 443–455.
28. Hallock Y. F., Manfredi K. P., Blunt J. W., Cardellina J. H., Schaffer M., Gulden K. P., Bringmann G., Lee A. Y., Clardy J., Francois G., Boyd M. R. Korupensamines A–D, novel antimalarial alkaloids from *Ancistrocladus korupensis* / *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6349–6355.

29. Hamilton G.L., Kang E.J., Mba M., Toste F.D. A powerful chiral counterion strategy for asymmetric transition metal catalysis / *Science*, 2007, № 317, 496–499.
30. Han Z.-Y., Xiao H., Chen X.-H., Gong L.-Z. Consecutive intramolecular hydroamination/asymmetric transfer hydrogenation under relay catalysis of an achiral gold complex/chiral brønsted acid binary system. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, № 131, 9182–9183.
31. Hanessian S., Rogel O. Synthesis of glycohostones: Cyclic phosphonate analogues of biologically relevant sugars. *J. Org. Chem.*, 2000, № 65, 2667–2674.
32. Ikemoto T. Synthesis of Pharmaceutical Intermediates Aiming at Construction of Optically Active Tertiary Alcohols as a Key Technology. / T. Ikemoto, O. Tokuda, W.-G. Gao // R&D Report, “SUMITOMO KAGAKU”, vol. 2005-II.
33. Isabel E., Powell D. A., Black W.C., Chan C. C., Crane S., Gordon R., Guay J., Guiral S., Huang Z., Robichaud J., Skorey K., Tawa P., Xu L., Zhang L., Oballa R. Biological activity and preclinical efficacy of azetidiny pyridazines as potent systemically-distributed stearyl-CoA desaturase inhibitors / *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, № 21, 479-483
34. Jacobsen E. N., Pfaltz A., Yamamoto H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. / Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999, 1856.
35. Jerphagnon T., Renaud J.-L., Bruneau C. Chiral monodentate phosphorus ligands for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation. / *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 2101.
36. Kamer P. C. J., van Leeuwen P. W. N. M. *Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis*. / Wiley, 2012.
37. Krausová Z., Sehnal P., Bondzic B.P., Chercheja S., Eilbracht P., Stará I.G., Saman D., Starý I. Helicene-Based Phosphite Ligands in Asymmetric Transition-

Metal Catalysis: Exploring Rh-Catalyzed Hydroformylation and Ir-Catalyzed Allylic Amination. / *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 3849–3857.

38. Kundig E.P., Meier P. Synthesis of New Chiral Bidentate (Phosphinophenyl)benzoxazine P,N-Ligands. In: *Helvetica Chimica Acta*, 1999, vol. 82, p. 1360-1370.

39. Lam H.W.. TADDOL-Derived Phosponites, Phosphites, and Phosphoramidites. / *Synthesis* 2011, No. 13, 2011–2043.

40. Lefort L., de Vries J. G. Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis. / *Wiley*, 2012, pp. 133–158.

41. Li L., Liu Y., Wang Q. Regioselective Oxidative Dehydrogenation under Nonenzymatic Conditions: A Synthetic Route to Gossypol / *Eur. J. Org. Chem.* 2013, № 35, 8014–8021.

42. Lipshutz B.H., Kayser F., Liu Z. P. Asymmetric synthesis of biaryls by intramolecular oxidative couplings of cyanocuprate intermediates / *Angew. Chem. Int. Ed.* 1994, 33, 1842–1844.

43. Long R., Huang J., Gong J., Yang Z. Direct construction of vicinal all-carbon quaternary stereocenters in natural product synthesis / *Nat. Prod. Rep.* 2015, № 32, 1584–1601.

44. M. Chen, Z.-M. Zhang, Z. Yu, H. Qiu, B. Ma, H.-H. Wu, J. Zhang. Polymer-bound chiral gold-based complexes as efficient heterogeneous catalysts for enantioselectivity tunable cycloaddition / *ACS Catal.*, 2015, № 5, 7488-7492.

45. Macmillan D. W. C. The advent and development of organocatalysis. / *Nature*, 2008, № 455, 304.

46. Malik G., Ferry A., Guinchard X. When phosphosugars meet gold: synthesis and catalytic activities of phosphonates and polyhydroxylated phosphonite Au (I) complexes. / *Molecules*, 2015, № 20, 21082-21093.

47. Manfredi K. P., Blunt J. W., Cardellina J. H., McMahon J. B, Pannell L. L., Cragg G. M., Boyd M. R. 'Biomimetic' oxidative dimerization of korupensamine A: Completion of the first total synthesis of michellamines A, B, and C. / *J. Med. Chem.* 1991, № 34, 3402–3405.
48. McGarrigle E. M., Gilheany D. G. Chromium- and Manganese-salen Promoted Epoxidation of Alkenes. / *Chem. Rev.*, 2005, № 105, 1563–1602.
49. Mengtao M., Jia L., Na Z., Weiwei Y., Sumod A.P., Pak-Hing L. Metal effects on the asymmetric syntheses of chiral P–N bidentate ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*. Volume 824, 1 December 2016, Pages 99-103.
50. Mikami K., Lautens M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*. / Wiley, 2007, 418.
51. Mizushima E., Hayashi T., Tanaka M. Au(I)-catalyzed highly efficient intermolecular hydroamination of alkynes. *Org. Lett.*, 2003, № 5, 3349–3352.
52. Mori K., Ichikawa Y., Kobayashi M., Shibata Y., Yamanaka M., Akiyama T. Enantioselective synthesis of multisubstituted biaryl skeleton by chiral phosphoric acid catalyzed desymmetrization/kinetic resolution sequence / *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 3964– 3970.
53. Nicolaou K. C., Boddy C. N. C., Brase S., Winssinger N. *Chemistry, Biology, and Medicine of the Glycopeptide Antibiotics* / *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 2096–2152.
54. Nikolaev V. A., Cantillo D., Kappe C. O., Medvedev J. J., Prakash G. K., Supurgibekov M. B. Diazo Strategy for the Synthesis of Pyridazines: Pivotal Impact of the Configuration of the Diazo Precursor on the Process. / *Chem. Eur. J.* 2016, № 22, 174-184.
55. Nishida G., Noguchi K., Hirano M., Tanaka K. Asymmetric assembly of aromatic rings to produce tetra-ortho-substituted axially chiral biaryl phosphorus compounds / *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, № 46, 3951–3954.

56. Noyori R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, № 41, 2008–2022.
57. Ojima I. *Catalytic Asymmetric Synthesis.* / Verlagsgesellschaft, 1993, 880.
58. Pellissier H. Use of TADDOLs and their derivatives in asymmetric synthesis. / *Tetrahedron* 2008, № 64, 10279.
59. Qian D., Zhang J. Gold-catalyzed cyclopropanation reactions using a carbenoid precursor toolbox / *Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 677-698
60. Raducan M., Moreno M., Bour C., Echavarren A.M. Phosphate ligands in the gold(I)-catalysed activation of enynes / *Chem. Commun.*, 2012, № 48, 52–54.
61. Raji Reddy C., Damoder Reddy M. A Metal-Free Tandem C–C/C–O Bond Formation Approach to Diversely Functionalized Tetrasubstituted Furans / *J. Org. Chem.* 2014, № 79, 106-116
62. Rohet F., Rubat C., Coudert P., Couquelet J. Synthesis and trazodone-like analgesic activity of 4-phenyl-6-aryl-2-[3-(4-arylpiperazin-1-yl)propyl]pyridazin - 3-ones. / *Bioorg. Med. Chem.* 1997, № 5, 655-659
63. Rueping M., Antonchick A.P., Theissmann T. A highly enantioselective brønsted acid catalyzed cascade reaction: Organocatalytic transfer hydrogenation of quinolines and their application in the synthesis of alkaloids/ *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, № 45, 3683–3686.
64. Salomon C.J., Breuer E. Efficient and selective dealkylation of phosphonate diisopropyl esters using *me3sibr.* / *Tetrahedron Lett.*, 1995, № 36, 6759–6760.
65. Sato I., Yamashima R., Kadowaki K., Yamamoto J., Shibata T., Soai K. Asymmetric Induction by Helical Hydrocarbons. / *Angew. Chem. Int.*, 2001, № 40, 1096–1098.
66. Sawai K., Tatumi R. Nakahodo, T., Fujihara H. Asymmetric Suzuki-Miyaura coupling reactions catalyzed by chiral palladium nanoparticles at room temperature. / *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, № 47, 6917–6919.

67. Schmitz C., Leitner W., Francio G. Pinen-derived monodentate phosphoramidites for asymmetric hydrogenation. / *European journal of organic chemistry*, 2015, 2889-2901.
68. Seebach D., Beck A. K., Heckel A. TADDOLe, ihre Derivate und Analoga – viel-seitige chirale Hilfsstoffe. / *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, № 40, 92.
69. Seyden-Penne J. Chiral auxiliaries and ligands in asymmetric. / *Synthesis Wiley*, New York, 1995.
70. Shelke A. M., Suryavanshi G. Fluoride-Assisted Synthesis of 1,4,5,6-Tetrahydropyridazines via [4 + 2] Cycloaddition of in Situ-Generated Azoalkenes Followed by a C–N Bond Cleavage. / *Org. Lett.* 2016, № 18, 3968-3971
71. Shen X., Jones G. O., Watson D. A., Bhayana B., Buchwald S. L. Enantioselective synthesis of axially chiral biaryls by the Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura reaction: Substrate scope and quantum mechanical investigations. / *J. Am. Chem. Soc.* 2010, № 132, 11278–11287.
72. Shiryaev A.A., Gavrilov V.K., Zheglov S.V., Groshkin N.N., Gavrilov K.N. First P,P*-bidentate ligands with P*-chiral diamidophosphite and arylphosphine moieties in Pd-catalyzed asymmetric reactions. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. Volume 191, 2016 - Issue 11-12: 21st International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC-2016).
73. Snyder S. A., Sherwood T. C., Ross A. G. Total Syntheses of Dalesconol A and B. / *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, № 49, 5146–5150.
74. Sridhar P., Alagumuthu M., Ram B., Arumugam S., Reddy S. R. Drugs Against Neurodegenerative Diseases: Design and Synthesis of 6-Amino-substituted Imidazo [1, 2-b] pyridazines as Acetylcholinesterase Inhibitors. / *ChemistrySelect*, 2017, № 2, 842-847.
75. Surendra K., Corey E. J. Highly Enantioselective Proton-Initiated Polycyclization of Polyenes / *J. Am. Chem. Soc.* 2012, № 134, 11992–11994.

76. Tanaka M. Catalytic Asymmetric Hydroformylation with a Chiral PhosphineRhodium Complex / M. Tanaka, Y. Watanabe, T. Mitsudo, K. Yamamoto, Y. Takegami // *Chem. Lett.* – 1972. - P. 483-485.
77. Teichert J. F., Feringa B. L. Phosphoramidites: Privileged Ligands in Asymmetric Catalysis. / *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, № 49, 2486–2528.
78. Tsarev V. N. P-Chiral Monodentate Diamidophosphites – New and Efficient Ligands for Palladium-Catalysed Asymmetric Allylic Substitution / Tsarev V.N., Lyubimov S. E., Shiryaev A. A., Zheglov S. V., Bondarev O. G., Davankov V. A., Kabro A. A., Moisvykhodv S. K., Kalinin V. N., Gavrilov K. N. // *Eur. J. Org. Chem.* –2004. – Vol. 2004 – № 10 – pp. 2214-2222.
79. Uozumi Y., Matsuura Y., Arakawa T., Yamada Y. M. A. Asymmetric Suzuki-Miyaura coupling in water with a chiral palladium catalyst supported on an amphiphilic resin / *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, № 48, 2708–2710.
80. van den Berg M., Minnard A. J., Schudde E. P., van Esch J., de Vries A. H. M., de Vries J. G., Feringa B. L. Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Hydrogenation with Monodentate Ligands. / *J. Am. Chem. Soc.* 2000, № 122, 11539.
81. van Leeuwen P. W.N.M., Kamer P.C.J., Claver C., Pamies O., Dieguez M. Phosphite-Containing Ligands for Asymmetric Catalysis. [dx.doi.org/10.1021/cr1002497](https://doi.org/10.1021/cr1002497). *Chem. Rev.* 2011, № 111, 2077–2118.
82. Vassiliou S. Cbz-aminomethylphosphonic acid and its structural variations: Synthesis from a common precursor and a stability study. / *ARKIVOC*, 2012, 7–14.
83. Vineyard B. D., Knowles W. S., Sabacky M. J., Bachman G. L., Weinkauff D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, № 99, 5946.
84. Wen L., Cai X. Xu, F., She Z., Chan W., Vrijmoed L. L. P., Jones E. B. G., Lin Y. Three metabolites from the mangrove endophytic fungus *Sporothrix* sp. / *J. Org. Chem.* 2009, № 74, 1093–1098.

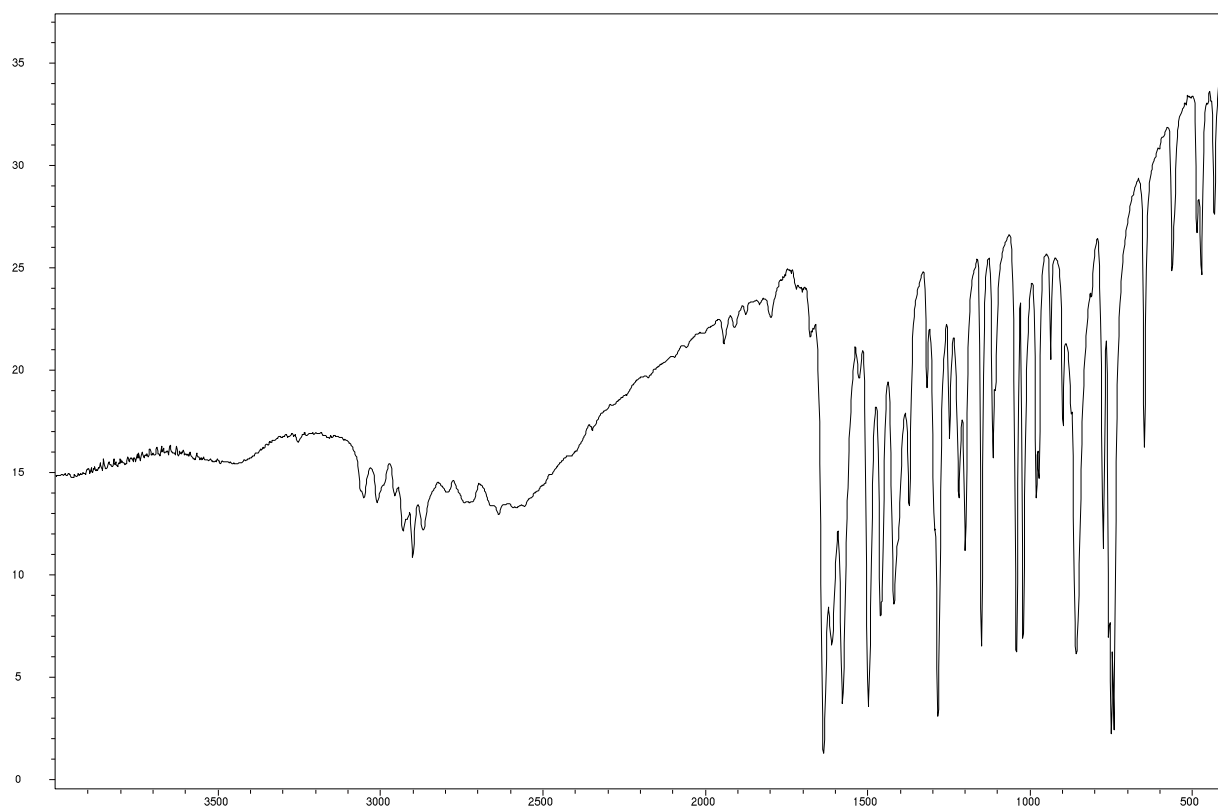
85. Wencel-Delord J., Panossian A., Leroux F. R., Colobert F. Recent advances of axially stereoenriched biaryls / *Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 3418–3430.
86. Wu W., Zhang L., You S. Catalytic asymmetric dearomatization (CADA) reactions of phenol and aniline derivatives. / *Chem. Soc. Rev.* 2016, № 45, 1570–1580.
87. Yamamoto T., Akai Y., Nagata Y., Suginome M. Highly enantioselective synthesis of axially chiral biarylphosphonates: asymmetric Suzuki-Miyaura coupling using high-molecular-weight, helically chiral polyquinoxaline-based phosphines / *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, № 50, 8844–8847.
88. Yang H., Tang W. Efficient Enantioselective syntheses of chiral natural products facilitated by ligand design. / *The chemical record*, 2019, № 19, 1-19.
89. Yang H., Yang X., Tang W. Transition-metal catalyzed asymmetric carbon-carbon cross-coupling with chiral ligands / *Tetrahedron* 2016, № 72, 6143–6174.
90. Yao T. L., Zhang X. X., Larock R. C. AuCl₃-catalyzed synthesis of highly substituted furans from 2-(1-alkynyl)-2-alken-1-ones. / *J. Am. Chem. Soc.* 2004, № 126, 11164-11165.
91. Yoon T. P., Jacobsen E. N. Privileged chiral catalysts. / *Science* 2003, № 299, 1691–1693.
92. Zhang D., Wang Q. Palladium catalyzed biaryl compounds: Chiral ligands and recent advances / *Coord. Chem. Rev.* 2015, № 286, 1–16.
93. Zhang S., Wang Z., Xu M., Lin G. CuI Controlled C–C and C–N Bond Formation of Heteroaromatics through C(sp³)–H Activation. / *Org. Lett.* 2012, № 14, 5546–5549.
94. Zhang Y., Zhang J., Jiang N., Lu Y., Wang L., Xu S., Wang W., Zhang G., Xu Q., Ge H., Ma J., Song Y., Tan R. Immunosuppressive Polyketides from Mantis-Associated *Daldinia eschscholzii*. / *J. Am. Chem. Soc.* 2011, № 133, 5931–5940.

95. Zhao Q., Li C., Senanayake C. H., Tang W. An Efficient Method for Sterically Demanding Suzuki–Miyaura Coupling Reactions / Chem. Eur. J. 2013, № 19, 2261–2265.
96. Zheng Y., Chi Y., Bao M., Qiu L., Xu X. Gold-Catalyzed Tandem Dual Heterocyclization of Enynones with 1,3,5-Triazines: Bicyclic Furan Synthesis and Mechanistic Insights. / J. Org.Chem. 2017, № 82,2129-2135.
97. Zhou Q.-L. Privileged Chiral Ligands and Catalysts. / Wiley, 2011, № 400
98. Жоров Е.Ю. Новые катализаторы асимметрического гидросилилирования на основе хиральных фосфитов. / Е.Ю. Жоров, К.Н. Гаврилов, В.А. Павлов, А.Т.Телешев // Изв. АН СССР. Сер.хим. 1990. №6. С.1451-1452.
99. К.Н. Гаврилов, Бондарев О.Г. Асимметрический металлокомплексный катализ и синтез координационных соединений с участием хиральных Р,N-бидентатных фосфитов. / Рос. хим. ж. 2004, № 1, с. 57-68.
100. К.Н. Гаврилов, Бондарев О.Г., Полосухин А.И. Хиральные фосфиты как лиганды в асимметрическом металлокомплексном катализе и в синтезе координационных соединений. / Успехи химии 73 (7), 2004, с. 727-756.
101. Кадыров Р. Хиральные лиганды в асимметрическом катализе: монография / И.З. Илалдинов, Р. Кадыров. – Казань: Изд-во КНИТУ, 2014. - 238 с.
102. Трифонов А.А. Координационные соединения переходных металлов в гомогенном катализе. Электронное учебное пособие. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2010. – 74 с.

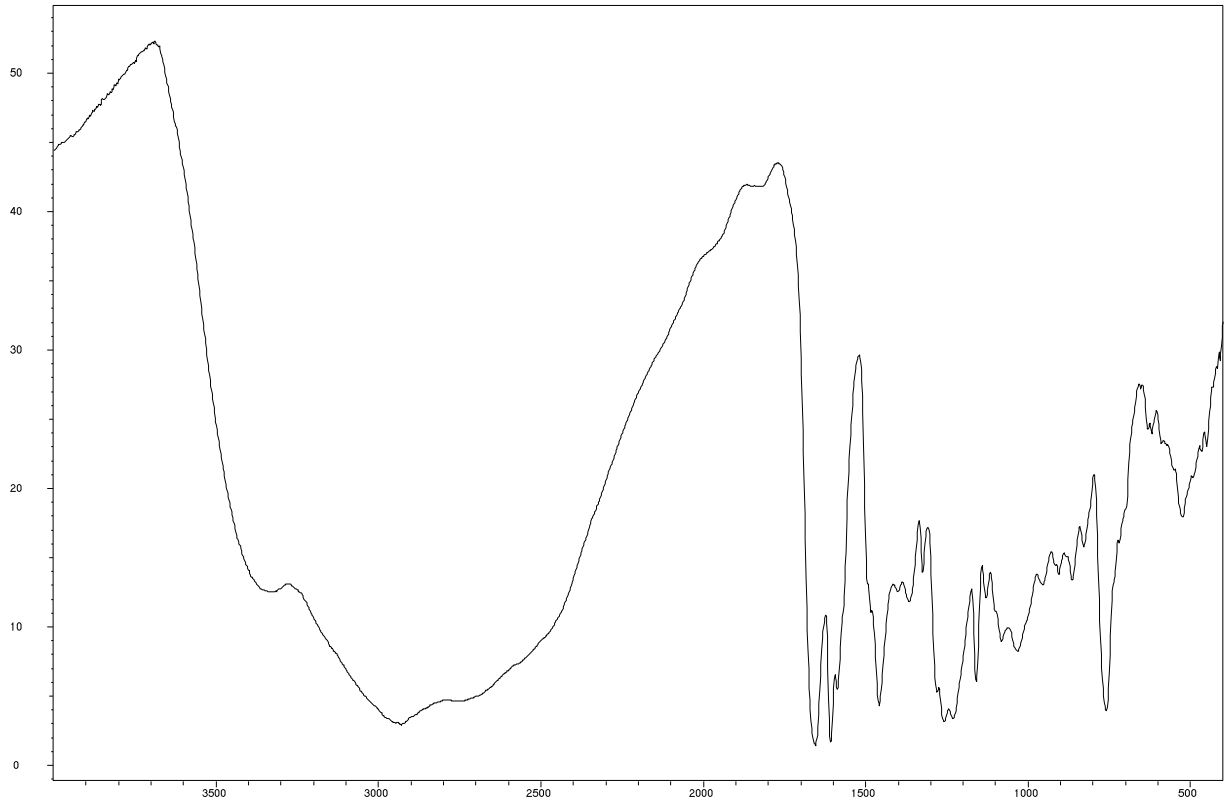
ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

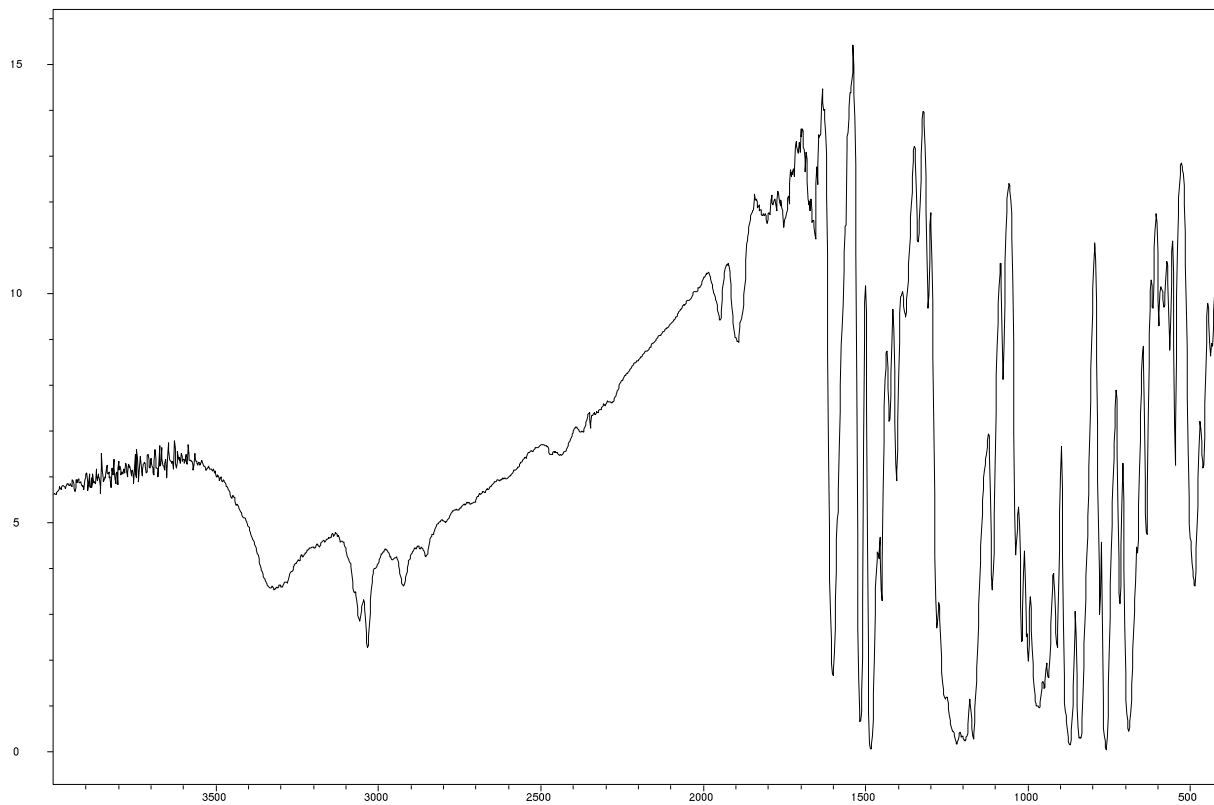
ИК-спектр фосфитного лиганда, полученного из резорцина с применением хлорфосфита на основе SALEN



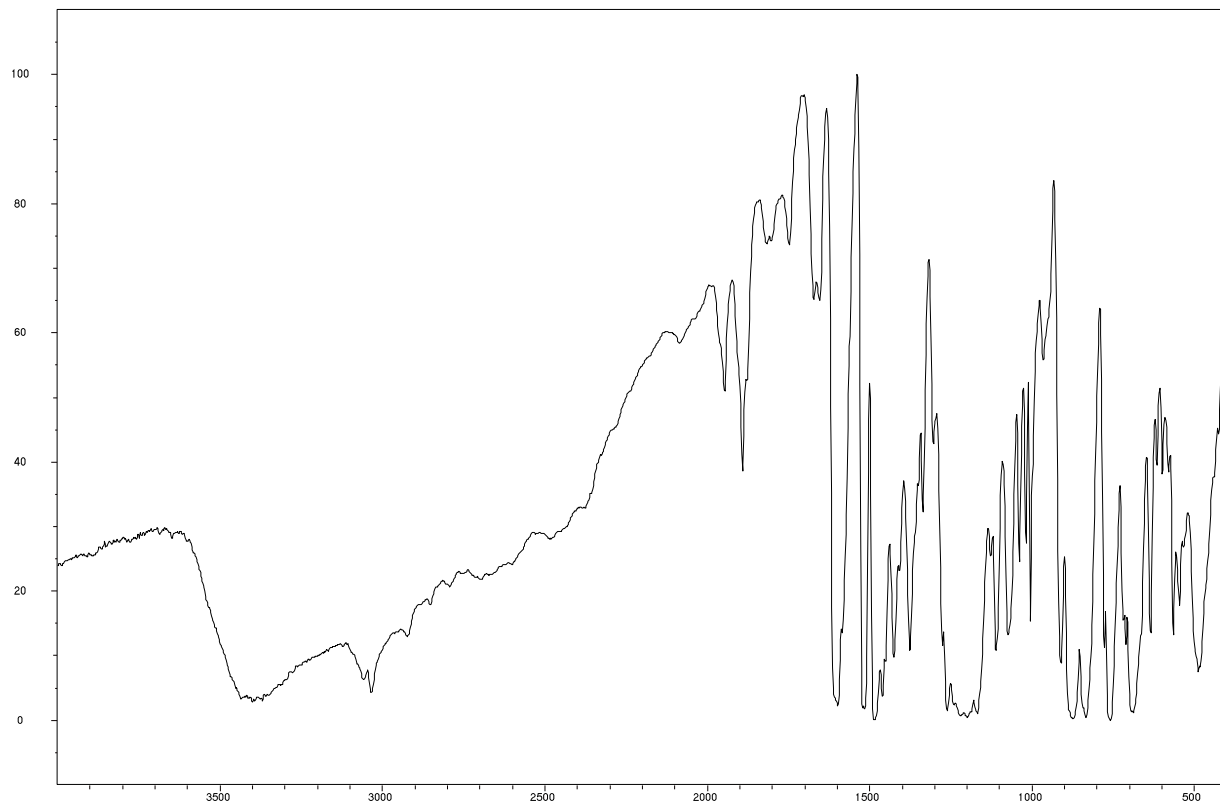
ИК-спектр фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе SALEN



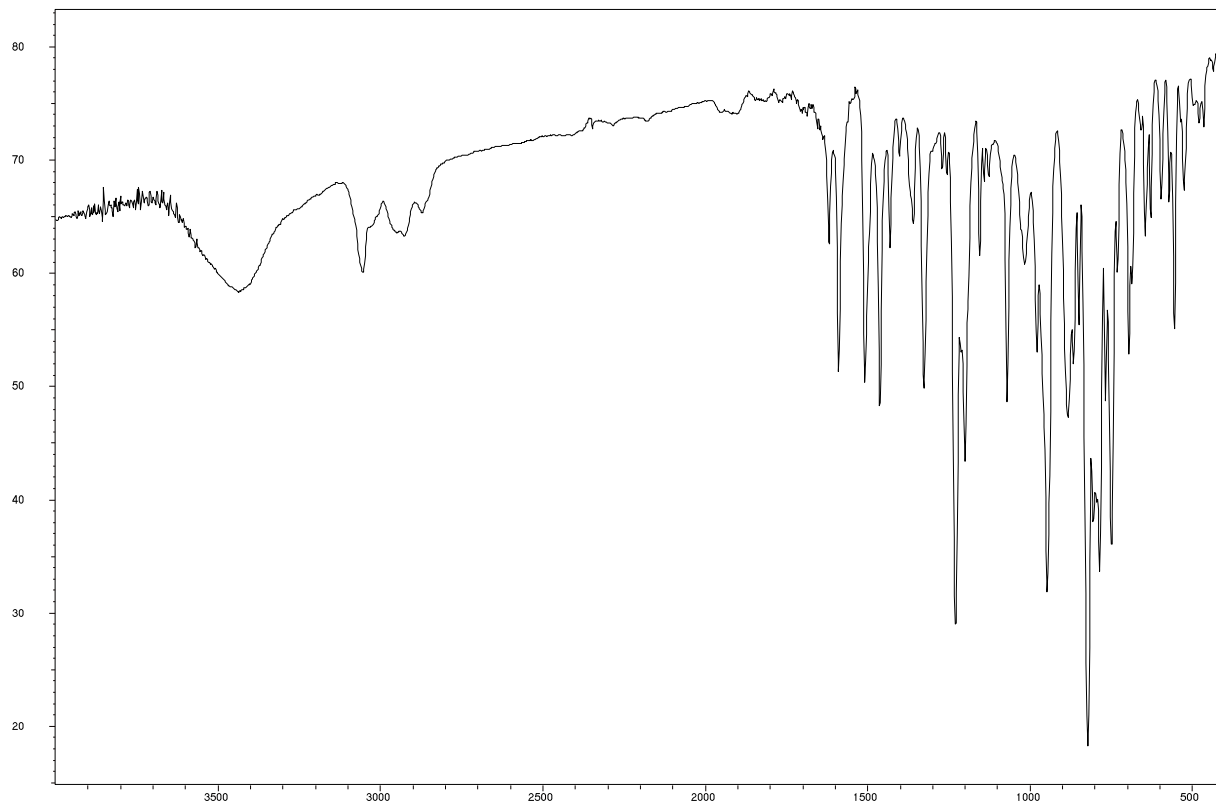
ИК-спектр синтеза хлорфосфита, полученного с применением 4-фенилфенола в качестве субстрата



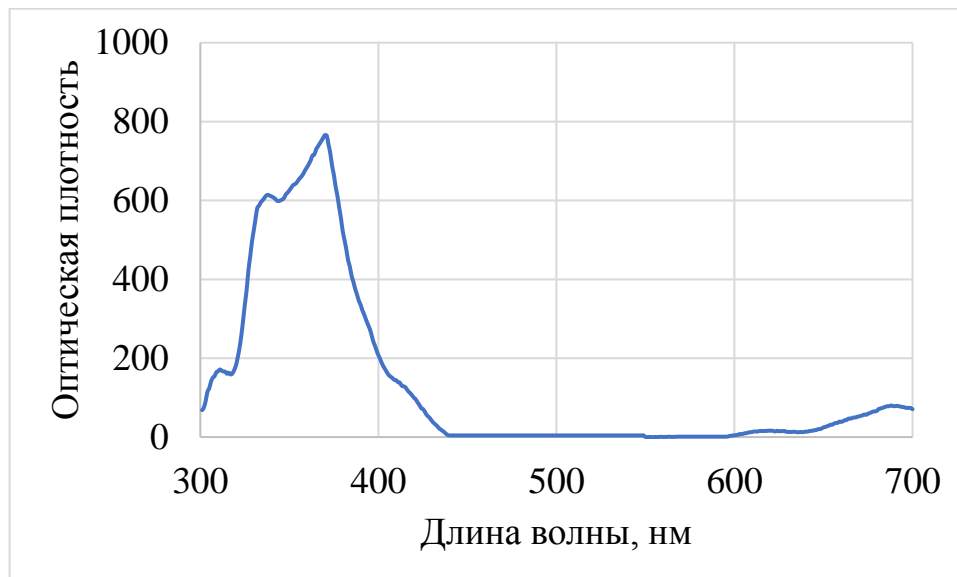
ИК-спектр фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 4-фенилфенола



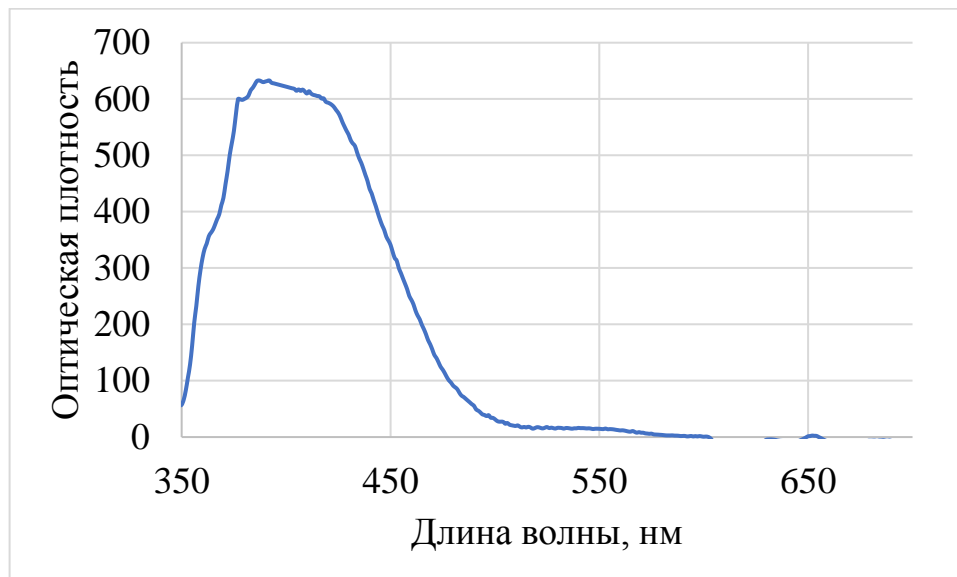
ИК-спектр фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 1,1'-би-2-нафтола



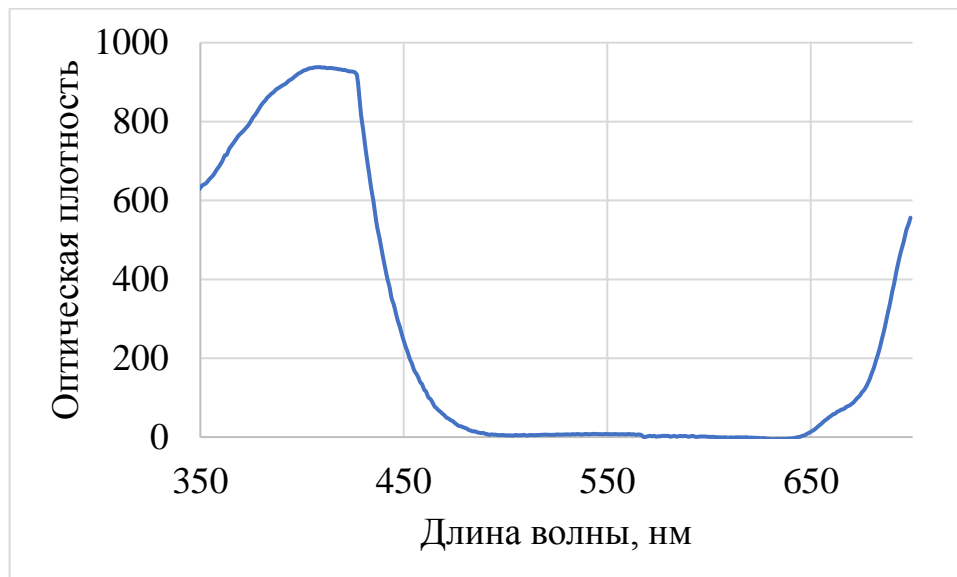
УФ-спектр фосфитного лиганда, полученного из резорцина с применением хлорфосфита на основе SALEN



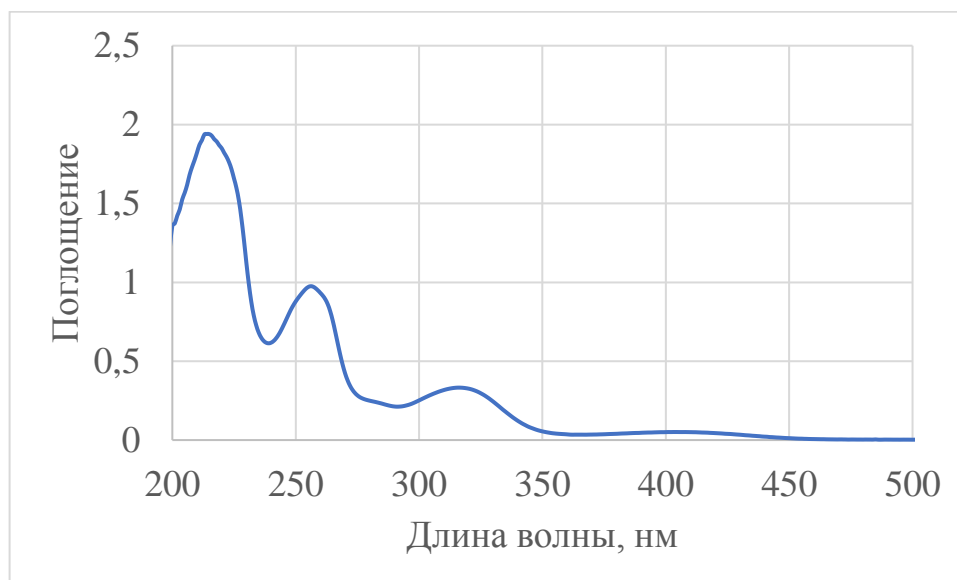
УФ-спектр фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе SALEN



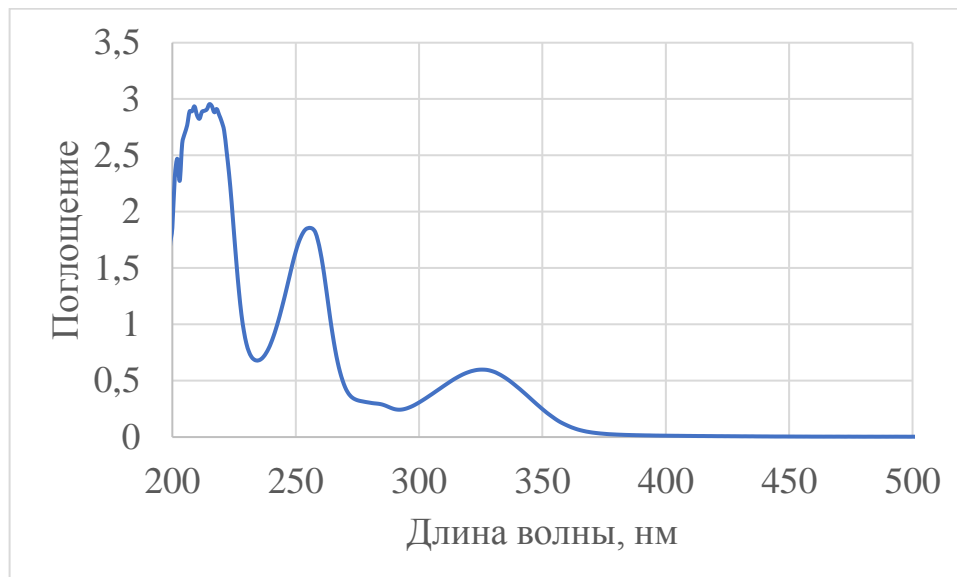
УФ-спектр фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 1,1'-би-2-нафтола



Спектр люминесценции фосфитного лиганда, полученного из резорцина с применением хлорфосфита на основе SALEN



Спектр люминесценции фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе SALEN



Спектр люминесценции фосфитного лиганда, полученного из L-пролинола с применением хлорфосфита на основе 1,1'-би-2-нафтола

