

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. А.Е. АРБУЗОВА
КАЗАНСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

**КОНТРОЛЬНЫЙ ПИСЬМЕННЫЙ ПЕРЕВОД
НАУЧНОГО ТЕКСТА ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ**

Выполнил:

аспирант технологической лаборатории
Ощепкова Елена Сергеевна

Научный руководитель:

к.х.н., н.с. технологической лаборатории
Загидуллин Алмаз Анварович

Проверил:

доцент кафедры «Иностранные языки в
профессиональной коммуникации»
Казанского национального
исследовательского технологического
университета
Романов Дмитрий Александрович

Продолжение развития химии фосфолов.

Аннотация.

В последние пять лет наблюдалось множество достижений в химии фосфолов. Движущей силой большей части работ было открытие потенциально полезного применения фосфолов, особенно в качестве лигандов в соединениях, координированных металлами, предназначенных для использования в качестве гомогенных катализаторов и в области электрооптических веществ. Данный обзор охватывает исследования в области синтеза, свойств и применения фосфолов, которые были опубликованы с того момента, как вышел всеобъемлющий обзор автором в 1999. Обзор предназначен, чтобы ввести некоторые аспекты в химии фосфолов и подойдет как для специалиста, так и для широкого круга читателей.

Введение.

Циклические системы, содержащие фосфор были поздним дополнением в области химии гетероциклов. Первый моноциклический фосфол, имеющий структуру **1**, присоединился к семейству тиофена, пиррола и фурана, и о нем не сообщалось до 1959 года, хотя в 1953 Виттиг и Гейслер получили кольцо в трициклическом дибензофосфоле. Прошло некоторое время после этих первых открытий до того момента, как началось серьезное изучение синтетических подходов и химических свойств фосфолов. Сейчас фосфолы привлекают относительно большое внимание, и их изучение становится более продвинутым и изощренным. Фосфолы являются менее ароматичными среди пятичленных ненасыщенных гетероциклов и имеют свойства, довольно отличающиеся от их аналогов содержащие атомы S, N, O. Но это лишь доказывает, что они могут обладать интересными и ценными свойствами, и в последние несколько лет применение фосфолов привлекает внимание из-за большого значения последних исследований.

Область химии фосфолов была предметом нескольких общих обзоров. В литературе с 1988 года можно увидеть обзоры Мэтью, который внес свой вклад в обсуждение Дилана и Никсона, подчеркивая связь между химией углерода и фосфора, включая фосфолы. Обширный обзор, охватывающий всю литературу с 1994 года появляется во втором издании «Полная гетероциклическая химия», и этот полный материал был расширен в том же формате к середине 1999 года. За последние пять лет видно дальнейшее развитие этой химии, с распространением в новые области и только за эти несколько лет выпущено 120 публикаций.

Данный обзор имеет две цели. Во-первых, к настоящему моменту он охватывает всю литературу о фосфолах, которая начала рассматриваться данным автором в

СНЕС-2. Во-вторых, он попытается представить эту область заинтересованному читателю, используя настоящие исследовательские доклады для того, чтобы проиллюстрировать многие аспекты в химии фосфолов. Однако, из-за ограничения масштаба обзора, могут быть представлены небольшие данные из предыдущих работ, для читателя, заинтересованного исследованиями ранних обзоров.

2. Синтез фосфолов реакцией циклообразования.

Широко используемые синтетические методы для образования замкнутых гетероциклов с атомами S, N, O редко годятся для фосфолов, и для этого были развиты несколько специальных методов. Это ранее обсуждалось в деталях в общих обзорах. Достаточно недавний обзор в основном посвящен синтетическим методам и представляет собой отличную краткую информацию существующих знаний. В настоящем обзоре будут представлены только синтезы новых соединений, которые были опубликованы с 1999 года. Однако, очевидно эти методы наиболее выгодны в современных исследованиях. В разделе 3 и 4 будут описаны синтетические подходы, основанные на модификациях ранее образованных фосфолов. Почти все новые фосфолы характеризуются ЯМР P^{31} спектроскопией, этот метод был взят с опубликованным хим сдвигом и соответствующим номером соединения.

Из Цирконоциклопентадиенов.

В течение рассматриваемого периода пяти лет, большинство новых фосфолов созданы путем циклического синтеза, используемого достаточно универсальный метод Фагана и Наджента, впервые представленного в 1988 году. Он включает образование цирконоциклопентадиена, который содержит желаемые C-заместители, образованные путем бимолекулярного присоединения алкина с цирконий-циклопентадиеновым комплексом и затем его реакцию с тригалогенидом фосфора или фосфонистого дигалогенида, заменив цирконий на фосфор. Этот метод иллюстрируется на примере Фагана и Наджента, здесь выход фосфола **4** из комплекса составлял 85%. Теперь ясно, что метод Фагана-Наджента является важным достижением в химии фосфолов. Этот метод идеально подходит для обеспечения фосфолов новыми заместителями, которые требуются для применения некоторых фосфолов. Когда используется асимметрический алкин, связь возникает региоспецифично. Таким образом обычно используется метиловый заместитель на алкине, который всегда будет расположен на 3 и 4 атоме в кольце.

Когда в реакции используют тригалогениды фосфора, образованные фосфолы, обладающие функцией фосфо-свечения, которые являются чрезвычайно ценными для разработок других производных как это можно увидеть в разделе 3. Новые примеры **6** и **8**.

Чуть ранее изучение установило, что более предпочтительным растворителем является CH_2Cl_2 , чем ТГФ в реакциях с тригалогенидами фосфора, указало, что

характер 3,4-заместителей могут иметь заметное влияние на результат. Таким образом, в замещенном 3,4-дифениле или 3,4-ди-*t*-бутане, продукт с PCl_3 оказывается 1-хлорфосфиреном из обратимости образования цирконацена, который предположительно выпустила алкин выступать в качестве реагента. В этом исследовании, также установлено, что диметилпропинил силильная группа может допускать 2,5-положение, ведущую к дифосфолу 9. Трибромид фосфора также полезный реагент в этом процессе, позволяющий синтезировать 1-бромфосфол.

Цирконоциклопентадиеновые интермедиаты были использованы в различных подходах применительно к фосфолам, как показано в уравнении 6. Здесь промежуточное соединение **11** провзаимодействовало с йодидом, открывая кольцо и образовало дийодид **12**, который был преобразован в дианион с BuLi и затем конденсирован с PhPCl_2 для образования фосфолы **13**. Реакция 1,4-дианиона с фосфониевым диалогенидом известный процесс образования циклического фосфолы. Би-фосфорный дихлорид провзаимодействовал с цирконоциклопентадиеном **3** давая 1,1-соединенный би-фосфол, и демонстрирует дальнейшую универсальность метода Фагана-Наджента. Методика была описана для синтеза асимметричного фосфолы. Это позволяет использовать опубликованный метод для синтеза асимметричного цирконациклопентадиена из двух различных алкинов. Здесь, хлорид лиганды ZrCpCl_2 первым вытеснил 4-диметиламинопиридин (ДМАП) реакцией с двумя эквивалентами бутиллития при -78° , которые следуют за двумя эквивалентами ДМАП. Этот комплекс реагирует с одним эквивалентом алкина образуя цирконоциклопропеновый интермедиат, который затем позволяет соединиться с одним эквивалентом разных алкинов давая несимметричный цирконациклопентадиен **18**. Без выделения, **18** реагирует при -78° с фенилфосфорным дихлоридом, давая несимметричный замещенный фосфол. Этим методом, фосфолы со структурой **19-20** получены как единственные продукты. В синтезе **21** около 20% продукта состояло из 1-фенил-2,3,4,5-тетраметил фосфолы из связанных двух молекул реагента 2-бутина.

Когда реагентом является диин с Cp_2ZrCl_2 , взаимодействие происходит интрамолекулярно с двумя тройными связями, приводящее к фосфолу с циклоалкановым кольцом и встает в 3,4-положение. Были получены многие структуры этого типа, особенно предназначенные для применения в качестве металлокомплексных лигандов или в электрооптическом изучении. Этот метод проиллюстрирован в уравнении 9.

На схеме 1 показаны диарилциклогексанофосфолы, полученные этим методом. Кроме того, синтез 1-хлорфосфолы **34** из цирконоциклопентадиена **33**, фосфол **34** не был выделен, но был превращен в фосфолид ион для синтеза фосфаферроценовых производных, обсуждаемых в разделе 9.

В синтезе Фагана-Наджента, цирконоциклопентадиен **35** был первым превращен реакцией с раскрытием цикла с CuCl в производные ди меди **36**, которые взаимодействовали с PhPCl_2 , давая фосфол **37**. Этот подход дал более удовлетворительные результаты. Был опубликован один пример синтеза циклопентанофосфола (уравнение 11).

В исследовании, связанном с синтезом электрооптических материалов, метод Фагана-Наджента распространяется на образование олигомеров, содержащих пять или семь сопряженных колец, включающих два или три фосфольные единицы, соответственно. Эти вещества будут обсуждаться в разделе 10.

1,4- Циклоаддукты из фосфордиенового галогенида.

Дегидрогалогенирование галогенидов фосфола, в особенности образованных посредством циклоприсоединения МакКормака из трехкоординированного галогенида фосфора с 1,3- диенами, являлись стандартным методом для получения фосфола с их открытия Мэтью в 1969 году. Этот метод был полностью рассмотрен.

Обычные заместители на атоме фосфора это алкильные или арильные группы, но сейчас это показало, что ди- изопротил amino заместители могут обеспечить дегидрогалогенирование, которое представлено металлическими амидами такими как гексаметилдисилазан лития, а не обычными основными аминами. В этом новом случае, необходимые хлорфосфоленовые хлориды **41** был получены использованием аминокфосфоленовых ионов **40** как диенофилов в реакциях циклоприсоединения. Этот тип катиона был использован ранее в реакциях циклоприсоединения. Ион **40** был представлен как показано в уравнении 12 выделением галогенида из дихлоро (ди-изопропиламина) фосфина с алюмохлоридом, как сообщалось ранее. Циклоприсоединение протекает достаточно быстро при -78° . Обычные реакции МакКормака, с другой стороны, требуют нескольких дней и недель для завершения. Два фосфола были приготовлены этим методом, с выходом 68% и 84%, соответственно. Когда в качестве R был трет- бутил, фосфол не может быть получен.

Из 1,3- диена и первичных фосфинов.

В первое время химия фосфолов, Маркл и Потташ развили метод для построения фосфольного кольца циклоприсоединением диенов и первичных фосфолов. Метод продолжает развиваться для того, чтобы найти случайное использование и сейчас использовался чтобы образовать фосфол с оптически активной (-)-ментильной группой в 2,5-положениях. Необходимый диин был впервые получен окислительным взаимодействием двух молекул (-)-ментилацетилена. Изначальные условия Маркла и Потташа для взаимодействия фенилфосфина с простыми диенами назван с использованием каталитических количеств бутиллития, но эти условия оказались не совсем удачными в случае с **44**. Однако, реакция протекала с 78% выходом, если фосфин был вначале превращен в PhPHLi с тремя эквивалентами

бутиллития при нагревании с обратным холодильником в смеси ТГФ-бензол. Таким же способом был приготовлен соответствующие производные дициклогексила **46**.

3. Синтез фосфолов изменением заместителей на атомах Р и С.

Фосфольное кольцо удивительно прочное и может принимать участие в ряде реакций, применяемых к заместителям, оставаясь незатронутым. Особое значение имеют реакции на атоме фосфора, которые позволяют получать новые Р-замещенные производные фосфолов. Р-галогено-, -циано-, -алкокси группы могут смещаться нуклеофильными реагентами, и Р-арильными группами могут быть расщеплены реакцией с литием и другими активными металлами. В последнем случае, образовался фосфолид анион и его можно использовать как нуклеофил в различных реакциях. Эти анионы важные лиганды в координационных комплексах, как будет обсуждаться в разделе 9. Также были опубликованы примеры деоксигенации определенных стабильных оксидов фосфола с трихлорсиланом, и удаление серы из сульфидов фосфола третичными фосфинами. Результатом данной работы является новое соединение 1,3,4-трифенилфосфол и производные брома. Другие примеры структуры модификации на атоме Р или С появились недавно в литературе и объединены в этом разделе.

Промежуточные фосфолиды от Р-арил расщепления.

Р-фенил производные среди наиболее доступных фосфолов и являются главным источником фосфолид анионов. Фенильная группа легко расщепляется при комнатной температуре реакцией с некоторым (кратным) избытком металлического лития в ТГФ. Фосфолы **48** и **51** (смесь диастереомеров) были сделаны из соответствующих фосфолид анионов **47** и **50**, образованных этим способом, после нуклеофильной атаки на 1,2-дибромэтана бромцианатом, соответственно. 1-цианотетраметилфосфол был получен из такой же реакции (ур-е 16). 1-алкенилфосфолы также были синтезированы алкилированием соответствующих фосфолид ионов с 4-бromo-1-бутеном. Кроме того, был синтезирован 1-алкинилфосфол **56**. Из различных реакций циклоприсоединения на тройной связи были получены несколько новых фосфолов с гетероциклическими заместителями.

В связи с осевой хиральностью, вытекающей из несвободного вращения около связанной С-С связи и пирамидальным характером атома Р, фосфолы **49** и **51** на самом деле могли бы существовать в виде смеси трех пар энантиомеров, согласно анализу авторов. Однако, в растворе наблюдалось только два, для **51** они были обнаружены ЯМР Р31 спектроскопией. Все три наблюдались в твердом состоянии. Соотношение примерно сохраняются в Р-оксиде и Р-сульфиде, когда образованы из **51**. У фосфола **49** не наблюдались стереоизомеры при комнатной температуре.

Фосфол **48** интересен, тк. это первый фосфол который имеет оптически активные С-заместители. Оптически активные Р-заместители более распространены. Несколько новых примеров последнего типа были получены алкилированием 3,4-диметилфосфолидов **62** с оптически активными реагентами. Реакция с (-)-ментил мезилатом показана в уравнении **19**, давая фосфолы **63** с неоментильными заместителями на атоме Р. Оптически активная оксазолиновая группа была предствалена в ур.20, давая фосфол **64**. При мягком окислении, фосфолид анионы могут быть соединены на атоме фосфора давая 1,1'- бифосфолы. Фосфолид ионы от Р- фенил расщепления фосфолов **22** и **29**, после быстрого охлаждения с трет-бутил хлоридами для удаления фенил анионов, были окислены йодом для образования бифосфолов **65** и **66**, соответственно. Авторы также обнаружили, что **66** может быть легко получен в одну ступень реакцией фосфолида с избытком PBr_3 . Интермедиат 1- бромфосфол, спонтанно давая фосфол, был зафиксирован ЯМР Р31 спектроскопией. На момент написания статьи, механизм этой необычной реакции не был подтвержден. Нагревание с калием завершилось Р-фенильным расщеплением в случае с менее активными фосфолами. Рассмотрим замещенный фосфол **13**; реакция с калием при 70 град. в диметоксиэтаноле требовала создать фосфолид анион **67**, который был использован при формировании первого координационного комплекса с тулием.

Интермедиаты фосфолида из функционально-замещенных фосфолов.

Р- хлор фосфолы легко превращаются в фосфолид анионы реакцией с металлами. Фосфол **6** прореагировал с литием в ТГФ при комн температуре для образования фосфолид **68** и тетраэтилового аналога и был аналогично преобразован в фосфолид **69**. Фосфолид **70** был образован из фосфола **8** с калием с обратным холодильником в ТГФ.

Анион **69** был использован в реакции с Р-хлор соединением для образования нового фосфола с Р-Р связью. Р-Р связь в 1,1'- бифосфолов может быть расщеплена реакцией с натрием в ТГФ при комнатной температуре, как показано на новых примерах в уравнении **24**, или с нафталином натрия (ур-е **25**).

В обоих случаях анионы были проалкилированы с образованием новых производных **75** и **78**(как три диастереомера с хим сдвигом 18,16 и дублет дублетов с хим сдвигом 31 и 27 с константой 42Гц). Оба новых д.фосфола являются новыми лигандами в координационной химии. Также обнаружено расщепление рубидием и цезием Р-Р связи. Р-циано группы также легко замещаются реакцией нуклеофилов, таких как алкоксидов или амид ионов. (Ур**27**). Карбанионы также могут замещаться циано группой в полезных процессах, как в ур-ии **28**, **29** и **30**. Как видно в ур-ии **30**, циклопентадиенилфосфол был превращен в карбанион **87** с бутиллитием.

Обращение C- заместителей.

Фосфольное кольцо стабильно ко многим реагентам, и часто возможны преобразования C- заместителей. Однако, следует избегать окислительных условий т.к. может произойти атака на атом Р. Для устранения нежелательных реакций на фосфоре, применяется метод для защиты Р на Р-сульфиде, тогда представляются реакции на C- заместителе, и в конечном счете происходит удаление серы восстановительными агентами.

Недавний синтез дифосфолов связан с -CH₂-CH₂- во 2 положении и иллюстрируют оба случая. Фосфол-2-карбоксальдегид **88** был восстановлен боргидридом натрия, давая 2-фосфолил карбинол **89**, который без выделения был превращен элементарной серой в фосфол сульфид **90**, чтобы предотвратить атаку трехвалентного фосфора фосфола.

Следующий этап преобразования -ОН группы в -Br со смесью трифенилфосфина и брома протекает легко с фосфол сульфидом, поскольку свободный фосфол может быть атакован в этих условиях. Две молекулы бромида, образующих **91** были соединены в реакции с избытком магния для образования **92**, и сера затем была удалена восстановлением с P(CH₂CH₂CN)₃. Продукт **93**, который состоит из смеси двух диастереомеров, вытекает из (стабильной) пирамидальной структуры на фосфоре, подвергли удобной реакции фенильного расщепления, давая дифосфолид ион **94** используемого для образования 2-ферроценофана. Реакция сочетания Хека-Сорогашира с диеном применена к фосфолам давая два бромфенильных заместителя, для того, чтобы создать полимеры с распространенным пи-сопряжением.

J. Org. Chem. 2012, 77, 5759–5769

Stereoselective Synthesis of o-Bromo (or Iodo)aryl P-Chirogenic Phosphines Based on Aryne Chemistry

Jerôme Bayardon, Hugo Laureano, Vincent Diemer, Mathieu Dutartre, Utpal Das, Yoann Rousselin, Jean-Christophe Henry, Françoise Colobert, Frederic R. Leroux, and Sylvain Juge

Стереоселективный синтез орто- бром (или йодо) арил P-стереогенных фосфинов, основанный на химии аренов

Аннотация.

Описан эффективный синтез хиральных или ахиральных третичных фосфинов, содержащих орто- бром (или йод) арильные заместители. Ключевая стадия этого синтеза основана на реакции вторичных фосфин боранов с 1,2- дибромом (или диiodом) аренами, в связи с образованием прямо в реакционной смеси ареновой частицы в присутствии *n*-бутиллития. Когда использовались *P*- хирогенные вторичные фосфин бораны, были получены соответствующие орто-галогеноарилфосфин бораны без рацемизации с умеренными и хорошими выходами и энантиомерной чистотой до 99%. Стереохимия реакции, с полным сохранением конфигурации на атоме фосфора была установлена рентгеновской структурой *P*-стереогенных орто-галогенофенил фосфин борановых комплексов. Декомплексация боранов была легко достигнута без рацемизации с использованием DABCO для получения свободных орто-галогено арилфосфинов с высокими выходами.

Введение.

Хиральные третичные фосфины- самые популярные фосфорорганические соединения, нашедшие многочисленное применение в качестве катализатора в асимметрических каталитических реакциях с комплексами переходных металлов или для координации полимеров, как прекурсоров для четвертичных фосфониевых солей или реагентов Виттига, а также как органокатализаторов. Интерес фосфинов исходит от их легкого структурного дизайна электрофильными и нуклеофильными реакциями на атоме фосфора или в альфа и бета положениях алифатических заместителей. Несмотря на изобилие этой химии, остается задачей получать *P*-стереогенные фосфины такие как **1**, несущие гетероатом или функциональную группу в орто-положении, и очень немногими стереоселективными методами можно получить данные соединения.

В основном хиральные орто-функционализированные фосфины дифенилфосфиноарильных прекурсоров **1a-d** с R1 =R2=Ph, и обладает хиральностью на углеродном каркасе. Такие фосфины имеют гидридную структуру с хелатирующими агентами, такими как **1 f-k**, амиды, имины, оксазолины или

гетероциклы, фосфиниты и амино- или фосфоано- групп. Гибридные хиральные лиганды 1 f-k широко продемонстрированы их эффективные в числе асимметрических реакций, катализированных комплексами переходных металлов. Кроме того, орто-функционализированные фосфины 1 могут быть использованы как реагенты для хемоселективного взаимодействия биомолекулярных фрагментов лигированием Штаудингера и как управляющие группы в стереоселективном гидроформилировании ациклических субстратов. Более того, орто-галогенофосфины 1d, e и их производные оксиды, также могут быть использованы для приготовления сложных лигандов таких как амбифильных фосфинборанов, или содержащих бис-арил как заместитель или мостик.

Как правило, орто-функционализированные фосфины 1 получены с использованием двух стратегий, включающих P-C и C-Y образование связей (Схема 1). В первом случае, получение основано на реакции взаимодействия производных вторичных фосфинов 2 с активированными ароматическими прекурсорами 3 прямым замещением 11 a,h, 14 b-e, 20 катализ с комплексами переходных металлов 11h,12b,15f,19b,21, или реакция хлорфосфина 4 с металлоорганическими арильными реагентами 5 11a,d,12a,14a. Во втором случае, орто-функционализация фосфола может быть достигнута от соответствующего предшественника оксида, так же как прямым замещением соединения 6 содержащего уходящую группу X в орто- положении 14 b,c или орто-литированием и дальнейшей атакой 7 электрофильным реагентом. В последние несколько десятилетий, интерес фосфинов, обладающих хиральным центром на атоме фосфора (P- хиральный) значительно увеличен благодаря развитию новых стереоселективных синтетических методов, используя химию их борановых комплексов. Однако, почти не сообщалось о стереоселективном синтезе орто-функционализированных P-стереогенных фосфинов, т.к методы a и b, описанных в схеме 1 включают также рацемизацию P центра или отсутствие реакционной способности электрофильных P-строительных блоков. На сегодняшний день, были описаны только энантиоселективное орто-литирование\функционализация прохиральных фосфорорганических соединений в присутствии спартеина, но в фосфинамидных сериях экспериментов. С другой стороны, P- стереогенные орто-гидрокси производные 1 смогут быть получены стереоселективно методологией эфедрин- боранового комплекса так же как и перегруппировкой Фрайса арильного фосфинита с использованием реагента орто- литированного фенолята.

Следовательно, развитие стереоселективного синтеза орто-функционализированных P стереогенных фосфинов 1 главным образом должны быть основаны на стратегиях b и c (Схема 1). И следовательно, доступ к галогено-фенил фосфинам 1d,e как как хиральных синтонов.

Недавно мы описали эффективный стереоселективный синтез P-хиральных четвертичных фосфониевых трифталатов, кватернизацией фосфинов с

использованием химии аренов. Арены (1,2-дегидробензины) высокореакционноспособные интермедиаты, которые привлекают все больший интерес в последнее время как результат их широкого синтетического применения. Они вступают в многочисленные реакции такие как арильное взаимодействие, реакции Дильса-Альдера, 1,3-диполярное циклоприсоединение, реакции, катализируемые переходными металлами и добавление различных N,O,S,Se,P нуклеофилов. Как реакция вторичных фосфинов с аринами легко приводит к четвертичной фосфониевой соли, здесь мы сообщаем, что использование их борановых комплексов для эффективного синтеза орто- бром- или орто- йодоарилфосфинов описаны без рацемизации, используя хиральные вторичные фосфин бораны. Кроме того, стереоселективный синтез R-хиральных орто-бром- или орто- йодоарилфосфинов описаны без рацемизации, используя хиральные вторичные фосфинбораны.

Результаты и обсуждения.

Недавно, в нашей лаборатории мы развили стереоселективный синтез R-стереогенных вторичных фосфин боранов 8 используя методологию эфедрина. В результате депротонирования с н-бутиллитием, фосфиды реагируют с различными первичными алкилгалогенидами при -78 град. стереоселективно образуя соответствующие третичные R- стереогенные фосфин бораны, с энантиомерной чистотой до 99%. В продолжении этой работы, мы расширили эту реакцию до получения R- стереогенных арилфосфинов, содержащих функциональную группу в орто- положении, используя арины как электрофильные реагенты. Во-первых, мы исследовали реакцию вторичных хиральных ахиральных фосфин боранов 8 с 1,2-дигалогеноаренами 9, как ареновые прекурсоры. Результаты приведены в табл. 1 Реакция вторичных арил- ил фосфин боранов 8 a-f с н-бутилом и дибромобензина 9a дает соответствующие орто- бромфенилфосфин бораны 10 a-f с удовлетворительными хорошими выходами, начиная от 34 до 75%, соответственно. Когда ди(орто- толил) фосфин боран 8 g и 10g, из за заметителей толила и бромфенила, объясняет умеренные выходы и частичную декомплексацию борана, как уже отмечалось с толилфосфинбораном. Опять же, это показано спользованием ди (трет-бутил) фосфин- борана 8h, который не производят продукт 10h в этих условиях .

С другой стороны, в этих условиях реакция дифенилфосфинборанов 8 a (или дициклогексилфосфин боран) с 4,5- дибromo-орто-ксиленом 9b ведет к фосфин боранам 10 с выходами 56-53%, соответственно. Кроме того, вторичные фосфин бораны 8a и 8b реагируютс 1,2 диiodобензином 8c с образованием соответствующих орто-йодофенилфосфин боранов 10k и 10l, с выходом 50-56%, соот-но.

Синтез орто- галогенофенилфосфин боранов 10 объясняется механизмом включающим ариновые интермедиаты. Т.о. реакция начинается

депротонированием вторичных фосфинборанов 8 давая соответствующие фосфиды 11, пока избыток бутилития способствует обмену галоген металла с 1,2-дигалогенарена 9, образуя анион 12 и затем арен 13 LiX элиминированием. Реакция фосфидборанов 11 с ареном 13 приводит далее к орто-ллитированным фосфин боранам 14, который способствует новому обмену галоген- металл с 1,2-дигалогенобензином 9 для образования, с одной стороны, соответствующего орто-галофенил фосфин борана 10 и с другой, арена 13 из аниона 12, таким образом продолжая реакцию. Этот механизм был поддержан из за отсутствия реакции без избытка основания или из за использования 1,2-дихлорбензола 9d, т.к. не происходит обмена галоген- металл в этих условиях.

Еще одним доказательством аринового механизма дается с использованием 1-бromo-2-йодобензола 9e, который ведет к смеси орто- bromo и орто-йодофенилфосфинборанам в соотношении 1:9, т.о. доказать, что обмен галоген-металл лучше будет происходить с йодом, чем с бромом.

В этих условиях интересно, P- стереогенные фосфинбораны 8i-m реагируют с 1,2-дигалогенобензолом 9a или 9c для образования соответствующего орто-галогенофенилфосфинборана 10n-t с выходом 42-66% и с энантиомерным избытком до 99%.

Анализ исходных вторичных фосфин боранов 8 и их орто- галогенофенильных производных 10 на хиральной колонке методом ВЭЖХ доказывает, что реакция протекает без рацемизации. Как обычный пример, S-ферроценилфосфин боран реагирует с 1,2-дибромбензолом 9a для образования S-орто-бромфенилферроценил фосфин борана 10p с выходом 47% и энантиомерной чистотой выше 99% после перекристаллизации. Кристаллы 10p выращены из растворителей метилен хлорида или гексана и его структура показаны на рис2.

Кристалл содержит отдельные молекулы 10p с нормальными несвязанным взаимодействиями. Искаженная тетраэдрическая геометрия фосфора является обычной для фосфин борановых аддуктов. Циклопентадиенильные кольца расположены параллельно под градусом 0,93 и S-конфигурация P атома поддерживается параметром Флэка x. Следовательно, S-абсолютная конфигурация исходных вторичных фосфин боранов 8j и продукт 10p подтверждает механизм реакции с сохранением конфигурации а атоме P.

Также, в случае реакции ферроценилфенилфосфин борана S-8j энантиомерная чистота продукта 94% с 1,2-дииодобензолом 9c, орто- йодофенилфосфин борана 10q получен с выходом 55% с энантиомерным избытком 99%, после перекристаллизации. Структура 10 также была определена монокристаллической рентгеновской дифракцией и похожа на структуру bromo- производных. (рис3).

Кристалл содержит отдельные молекулы соединения 10q с нормальным несвязанным взаимодействием. Искаженная четырехгранная геометрия атома

фосфора обычна для фосфин борановых аддуктов. Циклопентадиенильные кольца параллельны с небольшим градусом 0,76 и S-конфигурация атома фосфора поддерживается уточнением параметра Флэка.

Декомплексация орто- галогенофенилфосфин борана 10 был достигнут с использованием DABCO и образован соответствующими свободными фосфинами 11 с отличными выходами и энантиомерным избытком 99%, после перекристаллизации. Результаты приведены в таблице 2.

Интересно, что свободный фосфин R-11e получен с 45% выходом и энантиомерной чистотой 99% с помощью последовательной двухступенчатой реакции, исходя от вторичного фосфин борана S-8i, реакция с 1,2- бромбензолом 9a и затем декомплексация. Структура R-2бромфенил-(2-метоксифенил)-фенилфосфин 11e определена одним кристаллом рентгеновской дифракцией. Соединение кристаллизуется в нецентросимметрической группе с абсолютной R-конфигурацией на атоме фосфора. Структура принимает конформацию пропеллера, с фенильными кольцами, скрученными на расстоянии от основания пирамиды под углом 59.49, 44.44, 43.56. Бромид находится в цис-конфигурации по отношению к неподеленной паре фосфора. Длина связи P-C и диэдральный угол C-P-C, средние значения 1.841 и 101.4 град, соответственно, аналогичны тем, что записаны для трифенилфосфина, сред значения 1.831 и 102.8. Молекулы связаны с кристаллической решеткой хвост-к-голове C-H...pi взаимодействие между фенильными группами.

И наконец, этот метод получения распространялся и на вторичный фосфин оксид. Интересно, что в этих условиях где арины переходят из 1,2-дибромбензола 9a реакцией с n-бутиллитием, P-стереогенные фосфин оксиды 12 ведут к соответствующим орто- бромфенило фосфин оксидам 13 с выходом 65%. Анализ исходного вторичного фосфин борана 12 и орто- бромфенильных производных 13 на хиральной колонке ВЭЖХ доказывает что реакция протекает без рацемизации.

Заключение.

В заключении, мы разработали эффективный синтез орто-галогеноарилтретичных фосфинов. Этот синтез основан на реакции между вторичным фосфин бораном и арином, образованных в реакционной смеси из 1,2- дибром- или 1,2-дидоаренов и использования n-бутиллития как основания.

Интересно, что в этих условиях, использование P- стереогенных вторичных фосфин боранов ведет к соответствующим орто-бromo или орто-йодоарилфосфин боранам с хорошими выходами и энантиомерным избытком в 99%. Стереохимия реакций с сохранением конфигурации на атоме фосфора определена рентгеновской структурой P-хиральных фосфин боранов. Свободные орто- галогеноарилфосфины получены с выходами до 90% без рацемизации декомплексацией их борановых комплексов используя DABCO при комн температуре. Интересно, что свободные

орто- галогенарилфосфины могут быть приготовлены двухступенчатой последовательной реакцией, исходя из вторичного фосфин борана; реакция с н-бутиллитием и 1,2-галогенбензолом, и далее декомплексация. Интерес в этих соединениях для получения различных хиральных и ахиральных орто-функционализированных фосфинов, полезно в катализе и органокатализе подскажет дальнейшее изучение в других областях развития в ближайшее время.

Основная стратегия синтеза P-стереогенных соединений

Приготовление P-стереогенных соединений одна из важнейших задач фосфорорганической химии. Хотя были описаны различные методы для приготовления P-стереогенных строительных блоков, основанных на кинетическом разделении или с использованием хирального вспомогательного вещества, обычно они имеют строгие ограничения в приложениях. Более 40 лет назад, Мислоу и его сотрудники работали в области P-стереогенных соединений и изучением их реакционной способности. В случае ментил фенил-N-фосфината $\text{PhP(O)}\text{-(OMe)N}$ (1), который использовали во многих реакциях, таких как кросс-сочетания, реакции замещения, гидрофосфинирования. Однако, приготовление обогащенных диастереомеров 1 остается сложным так же как и выделение, которое требует низкотемпературной перекристаллизации (мультиплетной перекристаллизации ниже -30 градусов или -70 гр), а выходы их изолированных продуктов не были опубликованы. Недавно было опубликовано, что похожая химия использует MeOPCl_2 и арильные реактивы Гриньяра. Итак, эти методы до сих пор требуют трудоемких процессов перекристаллизации и ограниченного числа доступных фосфорных соединений и конечные продукты (обычно P-стереогенные фосфины) могут быть получены из них.

Здесь, мы представляем очень простой и недорогой подход для универсальных P-стереогенных строительных блоков, в мультиграммовых количествах, и без необходимости использования RPCl_2 прекурсоров. Новые интермедиаты также позволяют функционализацию широким многообразием полезных P-стереогенных соединений с большой степенью универсальности. Соединение 2 приготовлено из гидрофосфорной кислоты, параформальдегида и (-)-ментола с 9% выходом (более 6 грамм), и соединение 3 из фенил-N-фосфиниевой кислоты (-)-ментола и параформальдегида с 26% выходом. Более 24 граммов.

Два строительных блока Rp-2 и Sp-3 были кристаллизованы с высокой степенью диастереомерной чистоты (более 95%) при -18°C или комнатной температуре, соответственно. Пока выходы относительно низкие, они сравнимы с выходами, в методах, описанных в литературе и доступны мультиграммовые количества за один этап приготовления. Вторая реакция была проведена в таких же масштабах без изменений, получено 88гр (SP)-3 (24 % yield, 96 % de). Структуры (RP)-2 and (SP)-3 были подтверждены простой радиоактивной кристаллографией.

Чтобы улучшить значимость реакции, ведущей к получению 2, маточный спирт был напрямую смешан с бромбензином при определенных условиях реакцией

кросс сочетания. Кристаллизация полученной реакционной смеси при комнатной температуре ведет к **3** с хорошими выходами 23%, 97% де. Этот диастереомер такой же как и при получении напрямую из PhP(O)(OH)H (схема 1). С другой стороны, кросс сочетание кристаллического Rp_2 с бромбензином дает Rp_3 с выходом 68%. Т.о. аналогичная последовательность реакций может быть использована также для Р конфигурации, зависящих от исходного материала: исходный раствор или кристаллический диастереомер. Общий выход 33% требуемых Р-стереогенных соединений, которые были легко получены через реакцию с H_3PO_2 . Эти выходы намного выше, чем в любых других литературных методах, которые используют РС1 интермедиаты и/или реактив Гриньяра.

Кроме улучшенной кристаллизации (все соединения получены после однократной кристаллизации), эти Р-стереогенные строительные блоки имеют преимущество содержания гидроксиметильное управление, которая предполагает 2 способа функционализации (схема 2) или с сохранением гидроксиметильного атома углерода или через окисление соответствующего Н-фосфината. Недавно мы опубликовали, что окисление Кори-Кима гидроксиметилфосфинатов дает соответствующие Н-фосфинаты с высокой степенью стереоселективности.

Диастереомер Rp_2 явно самый универсальный Р-стереогенный строительный блок на сегодняшний день (схема 3). Кросс-сочетание Rp_2 с бромбензолом дает $(\text{RP})\text{-5a}(=(\text{RP})\text{-3})$ с выходом 68% и последующее окислительное расщепление обеспечивает Sp_1 с 81% выходом. Соединение Sp_3 может быть так же окислено с образованием стереоспецифичным Rp_1 с вых.91%. (сх3).

Т.о. кросс сочетание соединения **2** с последующим окислением приводит к соединению **3**, который также ведет к образованию либо Р конфигурации используя 1 недорогой (-)-ментол во всех случаях. Предыдущие методы по Мислоу и Гану для получения либо Р-стереоизомеров **1** полагались на использование (-)-ментола и (+)-ментол, соответственно. (+)-Ментол в 50 раз более дорогой чем (-)-ментол.

Благодаря легкости получения **2** и **3**, а затем **1**, этот подход явно конкурирует с синтезом соед1 из PhPCl_2 или MenOPCl_2 . Польза соединения **1** в асимметрическом фосфорорганическом синтезе хорошо разработана. Тем не менее, это может только использоваться для синтеза фенилсодержащих продуктов. Для получения других схем замещения, кристаллизация должна быть оптимизирована для каждого случая. Поэтому новые строительные блоки Rp_2 предполагает большую гибкость, которая ранее была невозможна. Соединение Rp_2 может быть рассмотрена как защищенный хиральный эквивалент алкил фосфонатов ROP(O)H_2 , тк это может быть стереоспецифически алкилировано в форму **4**, или кросс сочетанием в форму **5**, и гидроксиметильная группа может быть расщеплена до Н-фосфонатов таких как **1** и **6**. Также, наличие гидроксиметильной группы в обоих соединениях **2** и **3** обеспечивает дальнейшую возможность для функционализации, начиная с атома

углерода, могут быть сохранены если это необходимо. Например, реакция Митцунобу **3** с фталимидом дает **9** с выходом 70% (схема3). Наш метод не ограничен соединениями **2** и **3**. Например, коричневая-Н-фосфиновая кислоты может быть этерифицирована и гидроскиметилирована в одной реакции для образования Rp10 с выходом 32%. И более 99% де (сх4). После однократной кристаллизации при комнатной температуре.

Окисление Rp10 ментил циннамил-Н фосфинату Sp11 с выходом 82% и 99% де. В таблице 1 приведены окисление различных гидроксиметил фосфинатов. Как можно видеть реакция носит общий характер и протекает с хорошими выходами и хорошей стереоселективностью. Т.о. настоящая работа также обеспечивает общий путь для Р-стереогенных-Н фосфинатов, что гораздо проще и дешевле чем десимметризация алкильных фосфонатов. Пример применения СН₂ОН группы это перегруппировка Виттига. Аллилирование **3** дает интермедат **12**. Последующая обработка **12** бутиллитием представляет перегруппированный продукт **13**. В обоих случаях, получается один диастереомер. Стереохимическое назначение было установлено на 13b через рентгеновскую кристаллографию. Н-фосфинат Rp2 превращен в ментил тиофосфониевый моноэфир **14** с количественными выходами. В прошлый раз, Р-стереогенные соединения были получены для расщипления моноэфиров триофосфониевой кислоты с хиральными основаниями. (хинин, бруцин), которые требуют оптимизации для каждого случая.

Получение различных Р-стереогенных фосфорорганических соединений из **1** и других ментилфосфиниевых эфиров хорошо известно. Например, применение ментил Н фосфинатов **15** с органометаллическими реагентами дает соответствующие вторичные фосфин оксиды с высокой степенью стереоселективности(инверсия). Аналогично, дизамещенные ментилфосфинаты **16** алкилированы после ЛДББ (пара-пара'-дитрет бутилбифенилид лития) восстановлением или замещением органометаллическими фрагментами. Последний метод использовался в историческом синтезе Р-стереогенных бидентатных фосфин лигандов DiPAMP. Группы Pietrusiewicz и Vuono разработали очень хороший метод для преобразования Н-фосфинатов во вторичные комплексы фосфин боранов.

Наконец, многие методы установлены для преобразования третичных фосфин оксидов в соответствующие Р- стереогенные фосфины через сохранение или инверсии в конфигурации. На сегодняшний день, главным ограничением в использовании показанных реакций Сх6 это подготовка требуемых исходных материалов **15** и **16**. Также это предполагает много различных методов для доступа к Р-стереогенным соединениям.

Например, ферментативное разрешение гидроксиметил фосфинатов требует значительной оптимизации и использование дорогих липаз и эстераз. В сравнении, наш подход использует один из самых дешевых доступных хиральных спиртов :(-)-

ментол. В нынешней стратегии доступность большого числа соединений **15** и **16** очевидна и недорога, итак наш метод должен применяться в синтезе буквально любых P- стереогенных фосфинов.

В заключении, мы получили многочисленные многофункциональные и недорогие P- стереогенные фосфинаты строительные блоки. Реакция H_3PO_2 или $\text{RP}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ с (-)-ментолом и параформальдегидом видимо основной метод. Ментил гидроксиметилфосфинаты показывают благоприятные свойства кристаллизации синтетической универсальности. Они получены в мультиграммовых количествах через простые и практичные кристаллизационные условия (большинство при комн темп.). Метод ориентируется на любые интермедиаты хлорфосфина. Одно изображение синтетической универсальности получение стереоразличимых обоих (RP)-1 и (SP)-1 из того же (-)-ментола как вспомогательного вещества. В присутствии гидроксиметильной группы не только простой процесс кристаллизации но также дает возможность поддерживать метиленовый атом углерода и другие P-стереогенные производные или быть расщепленным до P-стереогенного H- фосфината. Соединение Rp2 представляет новую хиральную версию гидрофосфорного эфира, из которого любые фосфорорганические соединения могут быть получены. Мы верим, что наш метод представляет собой великий скачок в основном синтезе P-стереогенных соединений. Это ведет к возрождению старых методов основанных на использовании ментола и продвигает развитие новых фосфиновых лигандов для асимметрического синтеза. Следующая работа по увеличению выходов Rp2 и связанных соединений через дополнительные реакции исходного раствора и развитие, расширение и применение этого метода, в настоящее время.