

На правах рукописи

САЛИН АЛЕКСЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ФОСФОНИЕВЫХ
ЕНОЛЯТОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ОРГАНОКАТАЛИЗЕ**

1.4.8. Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Казань – 2025

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

- Официальные оппоненты:** доктор химических наук
Артемов Александр Викторович
главный научный сотрудник лаборатории металл-органических координационных полимеров
Института неорганической химии им. А.В. Николаева
СО РАН, г. Новосибирск
- доктор химических наук, профессор
Брель Валерий Кузьмич
заведующий лабораторией
фосфорорганических соединений
Института элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва
- доктор химических наук, профессор
Зверева Ирина Алексеевна
профессор кафедры химической термодинамики и кинетики Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург
- Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Защита диссертации состоится «11» июня 2025 года в 14 часов на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: 420088, г. Казань, ул. Акад. Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте www.iopc.ru.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Акад. Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, ученому секретарю совета, e-mail: toropchina@iopc.ru

Автореферат разослан «__» марта 2025 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

А.В. Торопчина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Органокатализ является одним из актуальных направлений развития химии, что подтверждается присуждением в 2021 г. Нобелевской премии за исследования в этой области. Очень продуктивным в органокатализе оказалось применение третичных фосфинов, которые способны атаковать электрофильные углерод-углеродные кратные связи с образованием фосфониевых енолятов. Возникающие в результате нуклеофильной атаки фосфина интермедиаты цвиттер-ионного строения обладают очень высокой реакционной способностью и могут быть вовлечены в большое число каталитических реакций с электрофильными соединениями различной природы, элиминируя фосфин на завершающей стадии каталитического цикла. На сегодняшний день многие фосфин-катализируемые реакции: реакция Михаэля (сопряженное присоединение к непредельным электрофильным соединениям), реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана (присоединение карбонильных соединений к активированным алкенам), реакция Раухута–Курье (димеризация активированных алкенов), реакция Лу ([3+2]-циклоприсоединение активированных алленов к алкенам), реакции α - и γ -инверсного присоединения нуклеофилов к активированным алкинам и алленам – стали мощными инструментами в руках химиков-синтетиков в получении соединений с новой связью углерод-углерод и углерод-гетероатом. Большое число литературных данных свидетельствует, что в органокаталитических реакциях третичные фосфины не могут быть заменены на ближайшие структурные аналоги – третичные амины. Причина уникального поведения третичных фосфинов кроется не только в их значительно более высокой нуклеофильности по сравнению с третичными аминами, но и в способности образовывать интермедиаты илидного и фосфоранового типа, а также играть роль хорошей уходящей группы.

Отличительной особенностью фосфин-катализируемых реакций является их соответствие принципам «зеленой» химии, таким как: атомная эффективность, возможность одностадийного получения полезных полифункциональных соединений из доступных реагентов без использования защитных групп. Реакции протекают в нейтральной среде, что позволяет избежать побочных процессов. Широко используемые в органокатализе третичные фосфины (трифенилфосфин, три-*n*-бутилфосфин) относятся к умеренно опасным веществам (LD_{50} 700-750 мг/кг, крысы, перорально), что сопоставимо или ниже соответствующей токсичности третичных аминов: триэтиламин (LD_{50} 730 мг/кг), 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (DABCO, LD_{50} 700 мг/кг), 1,8-дизабициклоундец-7-ен (DBU, LD_{50} 215-681 мг/кг). В фосфин-катализируемых реакциях не требуется использования тяжелых металлов, что позволяет избежать загрязнения ими окружающей среды и получаемых продуктов, последнее обстоятельство особенно актуально для синтеза препаратов медицинского назначения.

Вместе с тем, в области органокатализа третичными фосфинами существует проблема, связанная с сильной зависимостью скорости и выхода целевых продуктов от строения используемых субстратов. В настоящее время она решается, главным образом, за счет повышения концентрации катализатора, использования более жестких условий проведения реакций, что может быть сопряжено со снижением хемоселективности и, соответственно, технологичности процессов. Решение указанной проблемы требует глубокого понимания кинетических закономерностей и механизма образования фосфониевых енолятов, являющихся ключевыми интермедиатами этих каталитических процессов, что предопределяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на огромный прогресс в использовании фосфин-катализируемых реакций непредельных электрофильных соединений в органическом синтезе, вопросы, касающиеся кинетики и механизма образования каталитически активных фосфониевых енолятов, долгое время оставались в литературе неизученными. В группе проф. Галкина В. И. (Казанский (Приволжский) федеральный университет) были впервые начаты исследования механизма реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами, а синтетические аспекты данной реакции подробно изучены доц. Бахтияровой Ю. В. с коллегами. Мальцевым Д. Б. и Галкиным В. И. был впервые предложен согласованный механизм реакции, в котором нуклеофильная атака фосфина и внутримолекулярный перенос карбоксильного протона к зарождающему карбанионному центру происходят синхронно. Однако данный механизм не нашел экспериментального подтверждения в последующих исследованиях нашей группы. В диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата химических наук автором настоящей работы был впервые предложен ступенчатый механизм реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами, включающий образование фосфониевого енолята, в котором внутримолекулярный перенос протона не реализуется, а происходит по межмолекулярному механизму при участии третьих протонодонорных молекул из среды. Однако многие вопросы, связанные с данным механизмом, оставались открытыми: справедлив ли данный механизм в отношении активированных алкенов, не содержащих кислотных групп; что является причиной предпочтительной реализации межмолекулярного переноса протона по сравнению с внутримолекулярным; какова природа лимитирующей стадии в рассматриваемых реакциях и сохраняется ли она при переходе к кислым средам? Требовалось дополнительно исследовать, как строение активированного алкена, третичного фосфина и концентрация кислотного растворителя влияют на скорость реакции. Решение этих вопросов имело первостепенную значимость для понимания реакционной способности фосфониевых енолятов, участвующих в фосфин-катализируемых реакциях. Такие данные необходимы для разработки подходов к повышению эффективности органокатализа фосфинами и рационального управления процессами, прокладывая путь от лабораторного к промышленному использованию данных реакций с целью синтеза практически полезных соединений.

Так, в литературе отсутствовала информация об эффекте анхимерного содействия в реакциях третичных фосфинов с α -метиленактами, который удалось обнаружить благодаря кинетическим исследованиям. Как следствие, этот многочисленный класс природных биологически активных соединений до настоящего исследования не был задействован в фосфин-катализируемых реакциях, несмотря на их необычайно высокую реакционную способность.

Кроме того, на момент начала исследований нашей группы (2012 г.) в литературе не были представлены данные о возможности катализа третичными фосфинами реакции Пудовика. Тем не менее, гидрофосфорильные соединения, содержащие реакционноспособную P(O)–H связь, могли бы выступить в качестве доступных реагентов для фосфин-катализируемых реакций сопряженного присоединения, открывая путь к практически полезным фосфорорганическим соединениям. Первые публикации зарубежных авторов по данной тематике стали появляться в ходе нашей работы, при этом нам удалось разработать и запатентовать оригинальный способ, отличающийся высокой эффективностью и хемоселективностью. С целью разработки новых подходов к синтезу фосфорорганических соединений представлялось актуальным использовать гидрофосфорильные соединения не

только в фосфин-катализируемых реакциях сопряженного, но и α -инверсного присоединения.

Цель исследования. Целью настоящей работы являлось установление кинетических закономерностей и механизма образования фосфониевых енолятов в реакции третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями, а также разработка новых органокаталитических методов синтеза фосфорорганических соединений с участием фосфониевых енолятов.

Задачи исследования. Для достижения отмеченной цели были поставлены и решены следующие задачи:

- 1) уточнить влияние растворителя на скорость и механизм образования фосфониевых енолятов;
- 2) провести квантово-химическое исследование механизма образования фосфониевых енолятов в газовой фазе;
- 3) изучить влияние строения непредельного электрофильного соединения на скорость и механизм образования фосфониевых енолятов;
- 4) изучить кинетические изотопные эффекты растворителя, вторичные кинетические изотопные эффекты и стерические кинетические изотопные эффекты в реакциях фосфониевых енолятов;
- 5) изучить влияние алкильных и протонодонорных групп в составе третичного фосфина на скорость образования фосфониевых енолятов;
- 6) разработать способ катализа реакции Пудовика третичными фосфинами;
- 7) изучить региохимию присоединения гидрофосфорильных соединений к активированным алкинам в условиях катализа третичными фосфинами;
- 8) изучить влияние анхимерного содействия на эффективность фосфин-катализируемых реакций Пудовика и Михаэля;
- 9) разработать методы фосфин-катализируемой функционализации природного сесквитерпенового α -метилен- γ -бутиролактона арглабина;
- 10) изучить цитотоксические свойства синтезированных производных арглабина.

Научная новизна работы. 1) Показано, что лимитирующей стадией в реакции присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям в кислых средах является протонирование фосфониевого енолятного интермедиата по гетероатому электроноакцепторной группы.

2) Установлено, что скорость реакции в значительной степени зависит не только от электрофильных свойств непредельного соединения, но и от способности электроноакцепторной группы стабилизировать интермедиат посредством внутримолекулярного взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами. Обнаружен эффект анхимерного содействия в реакциях третичных фосфинов с активированными алкенами, имеющими фиксированную *s-cis*-геометрию.

3) С использованием D_1 -уксусной кислоты впервые установлены нормальные кинетические изотопные эффекты растворителя в реакции трифенилфосфина с активированными алкенами. В реакции трифенилфосфина с 2- D -акрилонитрилом и D_3 -акрилонитрилом в уксусной кислоте обнаружен нормальный вторичный кинетический изотопный эффект для α -положения $C=C$ связи и обратный вторичный кинетический изотопный эффект для β -положения $C=C$ связи; для 2- D -акриламида вторичный изотопный эффект оказался равным единице. Показано, что нормальный изотопный эффект для α -положения акрилонитрила имеет неклассическую квантовую природу и обусловлен ровибронным взаимодей-

ствием между плоскостным и внеплоскостным деформационными колебаниями C–C≡N (эффектом Реннера–Теллера), влияющим на стадию протонирования. На основе этого эффекта было впервые рассчитано время жизни фосфониевого енолята, которое оказалось находящимся в фемтосекундном диапазоне. Впервые установлены стерические кинетические изотопные эффекты с участием D₁₅-трифенилфосфина и показано, что они достигают больших значений (до 20%) в реакциях с участием β-замещенных алкенов.

4) Изучено влияние алкильных и протонодонорных групп в составе третичного фосфина на кинетику реакции с непредельными электрофильными соединениями. Установлено, что скорость реакции снижается в ряду MePPh₂–EtPPh₂–*n*-PrPPh₂–CyPPh₂–*i*-PrPPh₂–*t*-BuPPh₂ с ростом индуктивного эффекта алкильной группы. В реакции 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты обнаружено ускорение по сравнению с 4-(дифенилфосфино)бензойной кислотой и трифенилфосфином.

5) Предложен способ катализа реакции Пудовика третичными фосфинами, отличающийся высокой хемоселективностью и выходами целевых продуктов, возможностью регенерации катализатора из реакционной смеси.

6) Впервые выявлено, что фосфин-катализируемые реакции гидрофосфорильных соединений с алкиноатами протекают по пути первоначального α-инверсного присоединения, и образующийся продукт может подвергаться тандемной фосфин-катализируемой реакции Пудовика. На основе фосфин-катализируемых реакций алкиноатов разработаны эффективные методы получения 2-фосфорил-3-фенилакрилатов, вицинальных бисфосфонатов и бисфосфиноксидов из коммерчески доступных реагентов.

7) Показано, что анхимерное содействие позволяет повысить скорость фосфин-катализируемых реакций Пудовика и Михаэля с участием α-метиленлактонов и сократить количество используемого катализатора. Органокатализ третичными фосфинами может быть использован для хемо- и стереоселективной функционализации природных α-метилен-γ-бутиролактонов сложного строения, таких как арглабин. Показано, что производные арглабина, полученные на основе фосфин-катализируемых реакций, обладают селективным цитотоксическим действием в отношении отдельных видов раковых клеточных линий *in vitro*, что не характерно для исходного арглабина, используемого в качестве противоопухолевого препарата.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе проведено систематическое изучение кинетики образования фосфониевых енолятов, охватывающее влияние всех основных факторов на скорость реакции: природы непредельного электрофильного соединения, третичного фосфина, растворителя. Проведен квантово-химический расчет поверхности потенциальной энергии в процессе образования фосфониевых енолятов. Это позволило сформулировать общий механизм присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям, включающий первоначальное образование короткоживущего фосфониевого енолята с последующим переносом протона к гетероатому электроноакцепторной группы данного интермедиата на лимитирующей стадии реакции. Очень короткое время жизни фосфониевых енолятов дало возможность наблюдать для них квантовые эффекты при исследовании кинетических изотопных эффектов. На основе предложенного механизма было предсказано существование эффекта анхимерного содействия для фосфониевых енолятов, генерируемых из активированных алкенов с фиксированной *s-цис*-геометрией, а также ускорение реакций с участием бифункциональных третичных фосфинов, имеющих в составе протонодонорные группы.

Разработанный способ катализа реакции Пудовика третичными фосфинами позволяет усовершенствовать синтез известных фосфорорганических соединений с практически полезными свойствами, а также синтезировать новые фосфорорганические соединения, которые ранее были труднодоступны для получения с использованием классического основного катализа реакции Пудовика.

Использование третичных фосфинов позволило предложить не только альтернативный вариант катализа известных реакций, но и разработать новую методологию получения фосфорорганических соединений на основе реакции α -инверсного присоединения гидрофосфорильных соединений к активированным алкинам.

Обнаруженный для фосфониевых енолятов эффект анхимерного содействия нашел практическое применение для повышения эффективности фосфин-катализируемых реакций Пудовика и Михаэля с участием α -метиленактонов, в том числе сесквитерпенового лактона арглабина. Разработанные методы использованы для синтеза соединений с селективным цитотоксическим действием в отношении раковых клеток, что открывает путь к созданию противоопухолевых препаратов таргетного действия.

Методология и методы исследования. С помощью кинетических исследований проведен детальный анализ влияния природы непредельного электрофильного соединения, третичного фосфина и растворителя на скорость образования фосфониевых енолятов. Кинетические исследования проведены спектрофотометрическим методом в условиях превдопервого порядка по третичному фосфину. Для исследования кинетики быстрых реакций использован метод остановленной струи. Для выявления количественных соотношений «структура – свойство» использован метод многофакторного регрессионного анализа. Квантово-химические расчеты выполнены методом функционала плотности (DFT) с использованием функционалов B3LYP/6-31+G(d,p), Rwb97XD/6-31+G(d,p) и программных пакетов Gaussian 98, Gaussian 09. Идентификация соединений проведена методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , двумерной спектроскопии ЯМР (^1H - ^1H COSY, HSQC, HMBC, NOESY), ИК- и КР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (HRMS-ESI), масс-спектрометрии электронного удара, рентгеноструктурного анализа. Контроль чистоты соединений осуществлен методами газовой хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Цитотоксическое действие соединений определено колориметрическим методом с использованием МТТ-теста.

Положения, выносимые на защиту. 1) Стадия переноса протона лимитирует скорость присоединения третичных фосфинов к активированным алкенам из-за малого времени жизни фосфониевого енолятного интермедиата.

2) Существенный вклад в стабилизацию фосфониевых енолятов вносит внутримолекулярное взаимодействие между противоположно заряженными атомами фосфора и кислорода, что приводит к эффекту анхимерного содействия в реакциях третичных фосфинов с активированными алкенами, имеющими фиксированную *s-cis*-геометрию.

3) Время жизни фосфониевого енолята, рассчитанное на основе эффекта Реннера–Теллера при исследовании вторичных кинетических изотопных эффектов с участием акрилонитрила, находится в фемтосекундном диапазоне.

4) Высоконуклеофильные третичные фосфины катализируют сопряженное присоединение гидрофосфорильных соединений к активированным алкенам. Третичные фосфины меняют региохимию присоединения гидрофосфорильных соединений к активированным алкинам с классического сопряженного присоединения на α -инверсное присоединение.

5) Эффект анхимерного содействия значительно повышает эффективность фосфин-катализируемого присоединения фосфор-, азот- и углеродцентрированных пронуклеофилов к α -метиленлактонам, что использовано для асимметрической функционализации сесквитерпенового лактона арглабина, обладающего противоопухолевой активностью.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов кинетических исследований определяется их воспроизводимостью, взаимной согласованностью, предсказательной способностью. При идентификации соединений использован комплекс физических методов, позволяющих однозначно установить состав и строение. Достоверность результатов биологических исследований определяется их воспроизводимостью, использованием препаратов сравнения с известной активностью.

Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на следующих конференциях: XVIII, XX, XXI Менделеевских съездах по общей и прикладной химии (Москва, 2007 г.; Екатеринбург, 2016 г.; Санкт-Петербург, 2019 г.); XV Международной конференции по химии соединений фосфора (Санкт-Петербург, 2008 г.); XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2009 г.); Всероссийской конференции «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений» (Москва, 2009 г.); XVIII, XXI, XXII, XXIII International Conference on Phosphorus Chemistry (Вроцлав, Польша, 2010 г.; Казань, 2016 г.; Будапешт, Венгрия, 2018 г.; Ченстохова, Польша, 2021 г.); Международном конгрессе по органической химии, посвященном 150-летию создания теории Бутлерова (Казань, 2011 г.); XXIII, XXVI, XXIX Симпозиумах «Современная химическая физика» (Туапсе, 2011, 2014, 2017 гг.); VI, IX Всероссийских конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев–2012», «Менделеев–2015» (Санкт-Петербург, 2012, 2015 гг.); International Conference «Catalysis in Organic Synthesis» (Москва, 2012 г.); XIV European Symposium on Organic Reactivity (Прага, Чехия, 2013 г.); II Российском конгрессе по катализу «РОСКАТАЛИЗ» (Новосибирск, 2014 г.); IX, XII International Conference on Chemical Kinetics (Гент, Бельгия, 2015 г.; Хэфэй, Китай, 2023 г.); IV Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2015 г.); I Всероссийской конференции по химии элементоорганических соединений и полимеров (Москва, 2015 г.); 17th Tetrahedron Symposium: Challenges in Biological, Bioorganic, Organic and Medicinal Chemistry (Ситжес, Испания, 2016 г.); 21st European Symposium on Organic Chemistry (Вена, Австрия, 2019 г.); II, III Научных конференциях «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений» (Казань, 2020, 2022 гг.); XXIX European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Руан, Франция, 2021 г.); XIX, XX International School-Conference «Magnetic resonance and its applications» (Санкт-Петербург, 2022, 2023 гг.); VII Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург–Пермь, 2023 г.); XII International Conference «Mechanisms of Catalytic Reactions» (Владимир, 2024 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 23 статьи (в том числе один обзор) в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ (из них 22 статьи в журналах, индексируемых базами данных Scopus и Web of Science), монография, тезисы 89 докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях. Кроме того, получено 4 патента РФ на изобретение.

Личный вклад автора заключался постановке цели и задач исследования, нахождении способов их решения, выполнении большей части кинетических и синтети-

ческих исследований, обработке и интерпретации экспериментальных данных, написании статей, обобщении полученных результатов, формулировании выводов диссертационной работы. Часть исследований проведена студентами и аспирантами под непосредственным руководством автора. Под руководством автора подготовлены и защищены диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук Ильина А. В. и Фатхутдинова А. Р.

Квантово-химические расчеты выполнены д.х.н., проф. Аминовой Р. М. и к.х.н. Нугмановым Р. И., а обобщение результатов расчетов и выводы сделаны самим автором. Рентгеноструктурный анализ выполнен к.х.н. Исламовым Д. Р., к.х.н. Файзуллинским Р. Р. и д.х.н. Катаевой О. Н. Запись спектров ЯМР осуществлена инж. Хаяровым Х. Р., ИК-спектров – к.х.н. Давлетшиным Р. Р., КР-спектров – к.х.н. Вандюковым А. Е. Масс-спектрометрия электронного удара выполнена к.х.н. Мусиным Р. З., масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением – к.х.н. Кошкиным С. А., н.с. Гришаевым Д. Ю., с.н.с. Бабаевым В. М. Исследование цитотоксичности выполнено в лаборатории микробиологии Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова (зав. лаб. – к.б.н. Волошина А. Д.).

Автор выражает глубокую признательность всем коллегам, принимавшим участие в настоящем исследовании. Автор посвящает данную работу памяти своих учителей и наставников с кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А. М. Бутлерова: д.х.н., проф. Галкина В. И.; д.х.н., проф. Черкасова Р. А. и к.х.н., доц. Собанова А. А.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 382 страницах, содержит 46 таблиц, 183 схемы, 81 рисунок. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, двух глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 433 ссылки, и приложения.

Соответствие работы паспортам специальностей. Представленная работа по целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует п.1 «Синтез, выделение и очистка новых соединений», п.2 «Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений», п.3 «Исследование механизмов и стереохимии химических реакций», п.6 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»», п.7 «Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений» паспорта специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А. М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» при финансовой поддержке: гранта Президента Российской Федерации для молодых российских ученых-кандидатов наук (МК-1316.2012.3); гранта Российского фонда фундаментальных исследований по поддержке научных проектов, выполняемых ведущими молодежными коллективами (15-33-20067_a); гранта Российского научного фонда «Проведение инициативных исследований молодыми учеными» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными (18-73-00018); гранта Российского научного фонда «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» (23-23-00029);

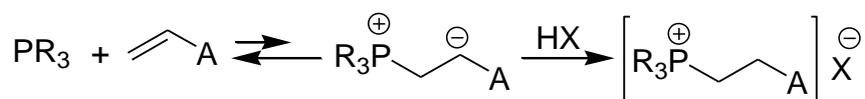
Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета, а также за счет средств субсидии, предоставленной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности, проект №FZSM-2023-0020.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе диссертации представлен обзор литературных данных по реакциям с участием фосфониевых енолятов. Синтетический результат реакций третичных фосфинов с непредельными электрофильными реагентами во многом зависит от того, каким образом будет стабилизирован первоначально образующийся фосфониевый енолят: в результате делокализации анионного заряда, протонирования, перехода в более устойчивые таутомерные формы и т.д. Однако эти реакции используются не только для получения стабильных фосфониевых соединений, но и для генерации интермедиатов, которые могут катализировать большое число реакций: Михаэля, Раухута–Курье, Мориты–Бэйлиса–Хилмана, α - и γ -инверсного присоединения нуклеофилов, [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения. Синтетические аспекты этих реакций и имеющиеся представления об их механизме также рассмотрены в первой главе диссертации.

1. Кинетика и механизм образования фосфониевых енолятов

Кинетические исследования в области фосфониевых енолятов затрудняются их высокой реакционной способностью и малым временем жизни. Равновесие в реакциях третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями в большинстве случаев смещено в сторону исходных веществ, поэтому экспериментальное исследование кинетики таких реакций не представляется возможным. Однако в присутствии источника протонов, в качестве которого может выступать кислотная группа исходной непредельной карбоновой кислоты, либо протонный растворитель, равновесие смещается в сторону продукта (схема 1). Такие системы становятся пригодными для получения количественной информации о реакционной способности фосфониевых енолятов, лежащих на пути реакции. Контролировать протекание таких реакций удобно с помощью УФ-спектроскопии в условиях псевдопервого порядка по третичному фосфину.



A = электроноакцепторная группа, HX = протонодонор

Схема 1

1.1. Влияние апротонного растворителя на скорость присоединения третичных фосфинов

Первоначальной задачей стояло уточнить влияние среды на скорость образования фосфониевых енолятов, поскольку природа растворителя является одним из важнейших факторов, влияющих на кинетику реакций. Для этого в рамках многопараметровых уравнений Камлета–Тафта, Каталана, Гутмана–Майера и Коппеля–Пальма был проведен количественный анализ влияния среды на скорость реакции PPh_3 с акриловой кислотой с использованием серии из 16 апротонных растворителей (таблица 1). В

апротонных растворителях кинетическое уравнение реакции имеет общий третий порядок, первый – по фосфину и второй – по кислоте:

$$\text{скорость} = k_{\text{III}}[\text{PR}_3][\text{непредельная кислота}]^2,$$

где k_{III} – константа скорости третьего порядка; $[\text{PR}_3]$ – концентрация третичного фосфина; $[\text{непредельная кислота}]$ – концентрация непредельной карбоновой кислоты.

Такие же частные порядки по реагентам сохраняются для реакций в апротонных растворителях с участием других непредельных карбоновых кислот и третичных фосфинов, т.е. для реакций характерен общий кислотный катализ, и вторая молекула кислоты участвует в лимитирующей стадии – протонировании фосфониевого енолята (схема 2).

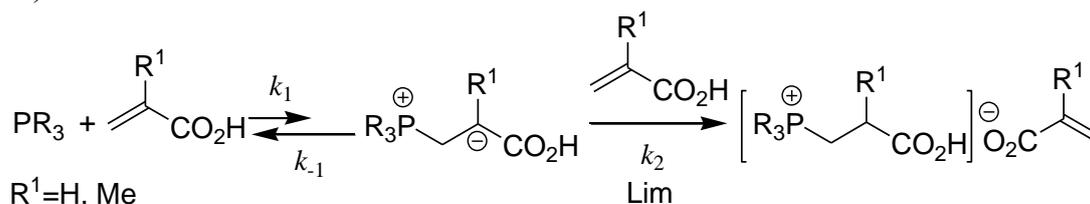


Схема 2

Таблица 1

Константы скорости третьего порядка и активационные параметры реакции PPh_3 с акриловой кислотой в апротонных растворителях (30°C)

№	Растворитель	$10^3 \cdot k_{\text{III}}, \text{M}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$	$\Delta H^\ddagger, \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	$-\Delta S^\ddagger, \text{Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
1	Этиленкарбонат	143 ^a	27.1	172
2	Пропиленкарбонат	93.1±1.1	28.9	169
3	MeCN	56.9±0.7	29.4	171
4	PrCN	55.2±0.7	27.1	178
5	Сульфолан	40.3±0.5	32.3	165
6	(EtO) ₂ CO	25.4±0.5	31.2	171
7	HCO ₂ Et	13.2±0.2	36.7	160
8	1,3-Диоксолан	10.7±0.3	36.9	161
9	AcOBu	10.6±0.1	35.7	165
10	AcOMe	9.83±0.05	32.1	177
11	AcOEt	9.14±0.04	34.0	172
12	1,2-Диметоксиэтан	2.03±0.03	38.6	170
13	1,4-Диоксан	1.67±0.02	39.0	170
14	ТГФ	0.742±0.009	42.6	164
15	DMFA	0.138±0.005	47.7	162
16	DMCO	0.081±0.004	43.4	180

^a значение получено путем экстраполяции к температуре 30°C

Лимитирующий характер стадии переноса протона k_2 не означает, что данная стадия протекает медленнее по сравнению с предшествующей стадией нуклеофильной атаки фосфина k_1 . Лимитирующий характер стадии переноса протона указывает на то, что распад фосфониевого енолята на исходные реагенты k_{-1} происходит быстрее, чем стадия переноса протона k_2 , т.е. фосфониевые еноляты должны обладать очень малым временем жизни. Используя метод квазистационарных концентраций, константу скорости k_{III} можно выразить через величины элементарных констант:

$k_{III} = (k_1 / k_{-1})k_2 = K \cdot k_2$, где $K = k_1/k_{-1}$ – константа равновесия образования фосфониевого енолята.

Наиболее существенное влияние на скорость оказывает выраженная в любой из шкал основность растворителя (Камлета–Тафта β , Каталана SB , Гутмана–Майера DN , Коппеля–Пальма B), которая препятствует переносу протона к фосфониевому еноляту на лимитирующей стадии реакции. Коэффициенты парной корреляции с параметрами основности значительно превышают таковые для других параметров растворителей и находятся в интервале от 0.84 до 0.94 (таблица 2).

Таблица 2

Результаты количественного анализа влияния растворителя на скорость реакции PPh_3 с акриловой кислотой^a

Модель	Многопараметровая корреляция	Однопараметровая корреляция
Функция Кирквуда		$\lg k_{III} = -2.72 + (1.5 \pm 6.9)Y$ $N = 16, R = 0.121, s = 0.981$
Параметр Рейхардта		$\lg k_{III} = -5.3 + (7.7 \pm 14) \cdot 10^{-2} E_T$ $N = 16, R = 0.309, s = 0.900$
Уравнение Камлета–Тафта	$\lg k_{III} = 0.28 + (1.4 \pm 1.9)\pi^* + (2.3 \pm 6.1)\alpha - (7.6 \pm 2.9)\beta$ $N = 15, R = 0.883, s = 0.245$	$\lg k_{III} = 0.85 - (6.6 \pm 2.6)\beta$ $N = 15, R = 0.836, s = 0.283$
Уравнение Каталана	$\lg k_{III} = 2.8 - (2.0 \pm 6.7)SPP + (0.63 \pm 1.9)SA - (6.9 \pm 3.4)SB$ $N = 13, R = 0.862, s = 0.334$	$\lg k_{III} = 1.0 - (6.8 \pm 2.8)SB$ $N = 13, R = 0.845, s = 0.304$
Уравнение Гутмана–Майера	$\lg k_{III} = 0.12 + (7.7 \pm 6.7) \cdot 10^{-2} AN - (18.9 \pm 5.8) \cdot 10^{-2} DN$ $N = 11, R = 0.939, s = 0.169$	$\lg k_{III} = 1.2 - (18.7 \pm 6.8) \cdot 10^{-2} DN$ $N = 15, R = 0.855, s = 0.288$
Уравнение Коппеля–Пальма	$\lg k_{III} = -0.57 + (2.1 \pm 2.5)Y + (0.66 \pm 8.7)P + (5.8 \pm 12) \cdot 10^{-2} E - (1.39 \pm 0.37) \cdot 10^{-2} B$ $N = 15, R = 0.958, s = 0.102$	
	$\lg k_{III} = -1.7 + (6.0 \pm 4.7) \cdot 10^{-2} E_T - (1.40 \pm 0.26) \cdot 10^{-2} B$ $N = 15, R = 0.961, s = 0.078$	$\lg k_{III} = 6.6 - (1.38 \pm 0.31) \cdot 10^{-2} B$ $N = 15, R = 0.935, s = 0.119$

^a Использованы растворители с известными параметрами

Несмотря на цвиттер-ионную природу интермедиата, полярность растворителя, выраженная в любой из шкал (Кирквуда Y , Камлета–Тафта π^* , Каталана SPP , Рейхардта E_T), статистически оказывает малое ускоряющее влияние на реакцию: ее учет лишь немного повышает коэффициенты корреляций. Незначительный вклад полярности среды в скорость реакции, вероятнее всего, связан с малым временем жизни фосфониевого енолята, которое не позволяет полярным молекулам растворителя перориентироваться в сольватационной сфере данного интермедиата. К аналогичному выводу можно прийти на основе анализа активационных параметров. Для изученной реакции энтропия активации принимает большие отрицательные значения (таблица 1), причем они практически одинаковы как для сильнополярных, так и малополярных растворителей, что свидетельствует об отсутствии электрострикции растворителя.

1.2. Квантово-химическое исследование механизма образования фосфониевых енолятов в газовой фазе

В кинетических экспериментах ни в одном из растворителей не наблюдался внутримолекулярный перенос протона от карбоксильной группы кислоты к карбанионному центру в фосфониевом еноляте. Единственной средой, в которой сохранялась такая возможность, была газовая фаза. Для этого было проведено квантово-химическое моделирование реакции PMe_3 с акриловой кислотой в газовой фазе, где отсутствует всякое потенциально мешающее влияние среды на внутримолекулярный перенос протона (рис. 1). Расчеты были выполнены методом функционала плотности с использованием функционала B3LYP в базисе 6-31+G(d,p).

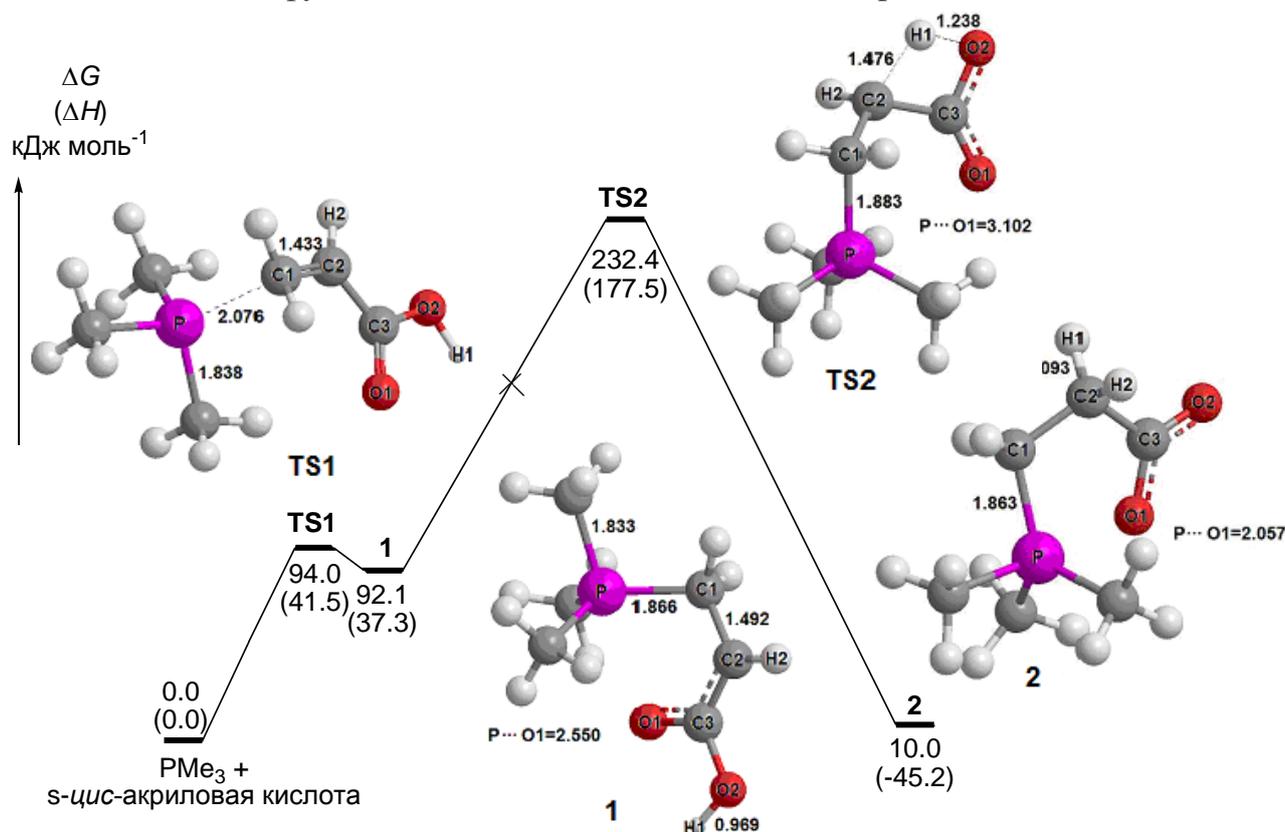


Рис. 1. Рассчитанный методом DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) энергетический профиль реакции PMe_3 с акриловой кислотой в газовой фазе.

Переходное состояние **TS1** для нуклеофильной атаки фосфина является очень поздним. По величине свободной энергии оно лежит лишь на $1.9 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ выше фосфониевого енолята **1**. В стабилизацию возникающего интермедиата существенный вклад вносит внутримолекулярное взаимодействие между фосфониевым и енолятным центрами. Для достижения такой стабилизации должна происходить первоначальная изомеризация *s*-транс-акриловой кислоты в менее устойчивую *s*-цис-форму. Атомы фосфора и кислорода сближаются в интермедиате на расстояние 2.55 \AA . Это расстояние меньше суммы вандерваальсовых радиусов, но велико для пентакоординированных фосфоранов, что указывает на преимущественно электростатическую природу этого взаимодействия.

Расчеты предсказывают, что превращение фосфониевого енолята в карбоксилатный бетаин **2** термодинамически является очень выгодным, приводя к уменьшению сво-

бодной энергии на $82.1 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$. Однако активационный барьер для внутримолекулярного переноса протона через переходное состояние **TS2** составляет $140.3 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$, что указывает на наличие кинетического запрета. Поэтому в эксперименте всегда реализуется альтернативный межмолекулярный перенос протона, опосредованный третьей протонодонорной молекулой.

Таким образом, квантово-химические расчеты подтвердили высокую нестабильность фосфониевых енолятов и впервые позволили оценить активационный барьер для внутримолекулярного переноса протона, что не представлялось возможным сделать на основе экспериментальных методов.

1.3. Влияние кислотного растворителя на скорость присоединения третичных фосфинов

В уксусной и пропионовой кислотах наблюдается значительное увеличение скорости присоединения третичных фосфинов. Однако остается ли стадия переноса протона лимитирующей в среде кислотного растворителя? Доказательством участия кислотного растворителя в лимитирующей стадии реакции является установление порядка реакции по этому растворителю. Однако такая задача носит нетривиальный характер. Ее решение осложняется явлением предпочтительной сольватации, из-за которого локальное распределение молекул растворителя в сольватационной сфере субстрата отличается от такового в объеме раствора. Теоретически предсказать, в каких смесях предпочтительная сольватация будет отсутствовать, крайне сложно. Однако было замечено, что константы скорости третьего порядка в этил- и бутилацетате очень близки к таковым в уксусной и пропионовой кислотах. Было предположено, что раз растворители имеют схожее влияние на энергетический профиль реакции, то эффектом предпочтительной сольватации можно будет пренебречь. Действительно, в таких бинарных смесях скорость реакции PPh_3 с акриловой кислотой прямо пропорциональна концентрации кислотного растворителя (рис. 2), свидетельствуя о том, что: 1) предпочтительная сольватация отсутствует; 2) реакция имеет первый порядок по кислотному растворителю $\text{R}'\text{CO}_2\text{H}$:

$$\text{скорость} = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [\text{PR}_3][\text{алкен}][\text{R}'\text{CO}_2\text{H}] = k_{\text{III}} [\text{PR}_3][\text{алкен}][\text{R}'\text{CO}_2\text{H}]$$

Аналогичные смеси растворителей были использованы для реакции PPh_3 с метилакрилатом, и реакция вновь имела общий третий порядок. Таким образом, даже при использовании кислотного растворителя стадия переноса протона оказывается лимитирующей в рассматриваемых реакциях, что свидетельствует о крайне малом времени жизни фосфониевого енолята.

1.4. Влияние строения активированного алкена на скорость присоединения третичных фосфинов

С использованием уксусной кислоты в качестве растворителя была изучена кинетика реакций активированных алкенов различного строения (таблица 3). В кислой среде константа равновесия образования фосфониевого енолята K более чувствительна по сравнению с константой протонирования k_2 к природе активированного алкена, поэтому из экспериментальных данных становится возможным получить ценную информацию о стабильности фосфониевых енолятов.

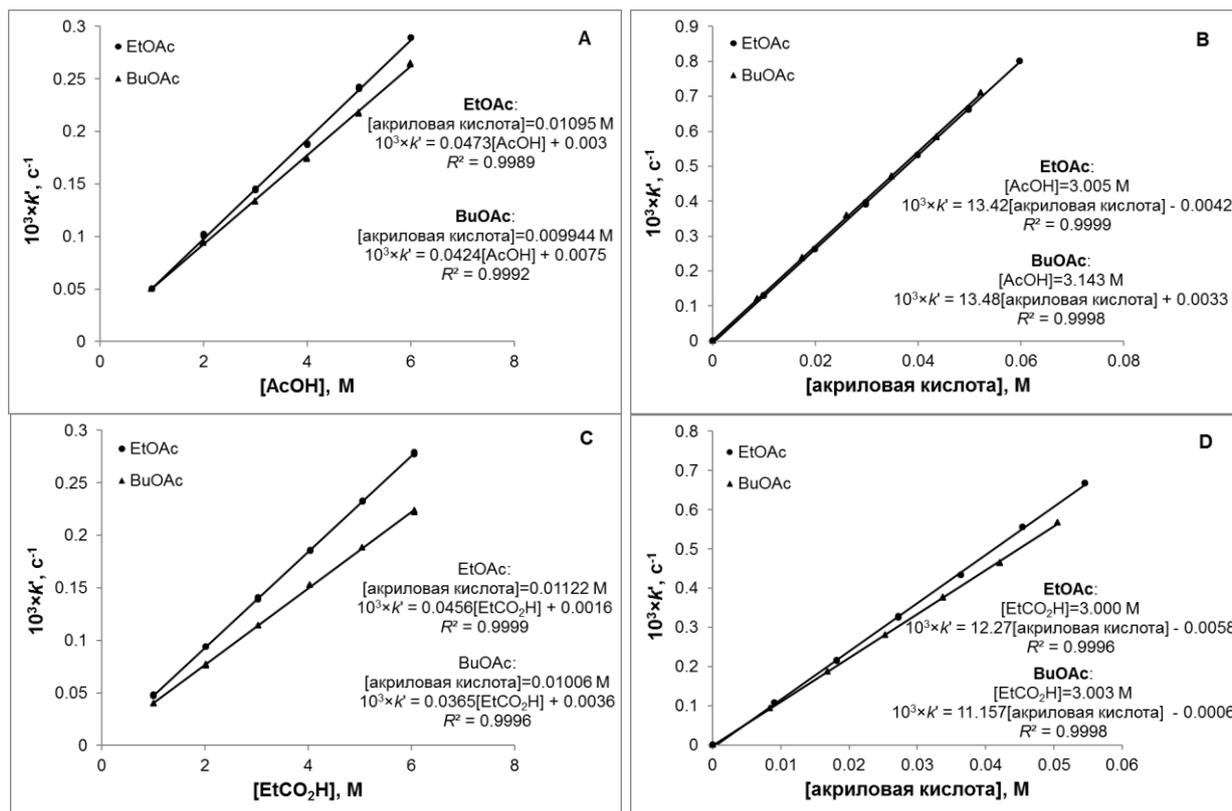


Рис. 2. Зависимости константы скорости псевдопервого порядка k' от [AcOH] (A) и от [акриловая кислота] (B) для реакции PPh_3 с акриловой кислотой в смесях EtOAc+AcOH и BuOAc+AcOH при 30°C. (C), (D) – аналогичные зависимости для смесей EtOAc+EtCO₂H и BuOAc+EtCO₂H.

Было обнаружено, что скорость реакции очень чувствительна к природе электроноакцепторной группы и наличию заместителей у кратной связи. Это и приводит к сильной зависимости скорости фосфин-катализируемых реакций от строения используемого алкена. Хотя все реакции принадлежат к одной реакционной серии (рис. 3), скорость не коррелирует с электрофильностью алкена по Майеру (рис. 4).

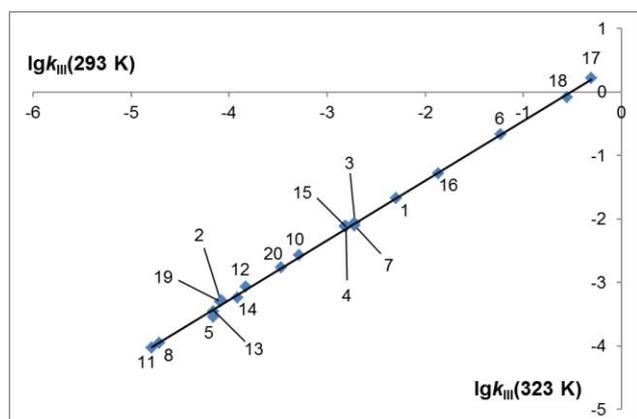


Рис. 3. Изокинетическая зависимость для реакции PPh_3 с активированными алкенами в AcOH. Нумерация точек соответствует таблице 3.

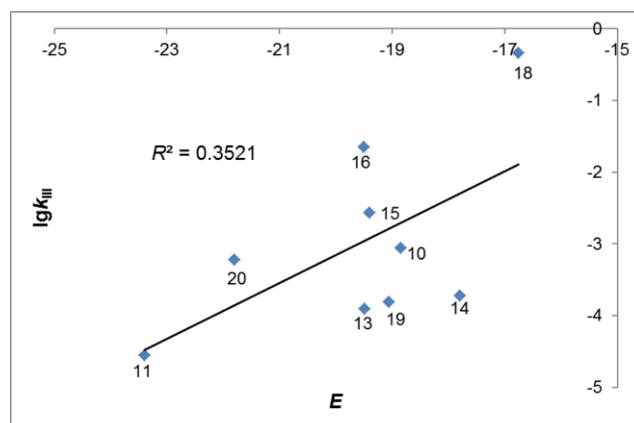


Рис. 4. Соотношение между $\lg k_{\text{III}}$ для реакции PPh_3 с активированными алкенами при 30°C и параметром электрофильности E Майера. Нумерация точек соответствует таблице 3.

Таблица 3

Константы скорости третьего порядка и активационные параметры реакции PPh_3 с активированными алкенами в уксусной кислоте ($30^\circ C$)

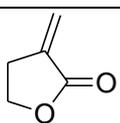
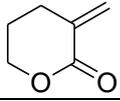
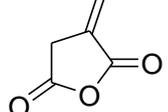
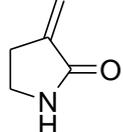
№	Активированный алкен	$ \begin{array}{c} R^1 \quad R^3 \\ \beta \quad \alpha \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \backslash \\ R^2 \quad EWG \end{array} $	$10^3 \cdot k_{III}$, $M^{-2} \cdot c^{-1}$	ΔH^\ddagger , $кДж \cdot моль^{-1}$	$-\Delta S^\ddagger$, $Дж \cdot моль^{-1} \cdot K^{-1}$
1	Акриловая кислота	$R^1=R^2=R^3=H$ $EWG=CO_2H$	8.2 ± 0.2	35	168
2	Метакриловая кислота	$R^1=R^2=H, R^3=Me$ $EWG=CO_2H$	0.163 ± 0.003	45	168
3	Итаконовая кислота	$R^1=R^2=H, R^3=CH_2CO_2H$ $EWG=CO_2H$	2.87 ± 0.03	41	157
4	<i>цис</i> -Аконитовая кислота	$R^1=H, R^2=EWG=CO_2H$ $R^3=CH_2CO_2H$	3.32 ± 0.06	39	164
5	<i>транс</i> -Аконитовая кислота	$R^1=EWG=CO_2H, R^2=H$ $R^3=CH_2CO_2H$	0.134 ± 0.006	35	207
6	Малеиновая кислота	$R^1=R^3=H$ $R^2=EWG=CO_2H$	99.5 ± 0.8	31	163
7	Фумаровая кислота	$R^2=R^3=H$ $R^1=EWG=CO_2H$	3.12 ± 0.04	34	180
8	Крононовая кислота	$R^1=Me, R^2=R^3=H$ $EWG=CO_2H$	0.038 ± 0.001	45	180
9	Тиглиновая кислота	$R^1=R^3=Me, R^2=H$ $EWG=CO_2H$	очень медленно	-	-
10	Метилакрилат	$R^1=R^2=R^3=H$ $EWG=CO_2Me$	0.88 ± 0.01	41	169
11	Метилметакрилат	$R^1=R^2=H, R^3=Me$ $EWG=CO_2Me$	0.028 ± 0.001	44	187
12	Диметилитаконат	$R^1=R^2=H, R^3=CH_2CO_2Me$ $EWG=CO_2Me$	0.268 ± 0.005	44	167
13	Диметилмалеат	$R^1=R^3=H$ $R^2=EWG=CO_2Me$	0.123 ± 0.003	39	190
14	Диметилфумарат	$R^2=R^3=H$ $R^1=EWG=CO_2Me$	0.189 ± 0.006	39	188
15	α -Метилен- γ -бутиролактон		2.74 ± 0.02	40	163
16	α -Метилен- δ -валеролактон		22.2 ± 0.3	32	170
17	Итаконовый ангидрид		830 ± 12	31	146

Таблица 3 (продолжение)

№	Активированный алкен	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^3 \\ \beta \quad \alpha \\ R^2 \quad \text{EWG} \end{array}$	$10^3 \cdot k_{\text{III}},$ $\text{M}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$	$\Delta H^\ddagger,$ $\text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$	$-\Delta S^\ddagger,$ $\text{Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
18	Метилвинилкетон	$R^1=R^2=R^3=\text{H}$ $\text{EWG}=\text{COMe}$	454 ± 7	27	163
19	Акрилонитрил	$R^1=R^2=R^3=\text{H}$ $\text{EWG}=\text{CN}$	0.155 ± 0.001	44	173
20	Акриламид	$R^1=R^2=R^3=\text{H}$ $\text{EWG}=\text{CONH}_2$	0.595 ± 0.010	39	177
21	Метакриламид	$R^1=R^2=\text{H}, R^3=\text{Me}$ $\text{EWG}=\text{CONH}_2$	очень медленно	-	-
22	α -Метилен- γ -бутиролактам		очень медленно	-	-

Отсутствие корреляции связано с тем, что определяемая константа зависит не только от скорости присоединения фосфина, но и от того, насколько эффективно будет достигаться стабилизация образующегося фосфониевого енолята. Например, низкую реакционную способность акрилонитрила можно объяснить, принимая во внимание, что образовавшийся цвиттер-ион, в отличие от карбонилсодержащих субстратов, лишен возможности стабилизации посредством внутримолекулярного $\text{P}^{\oplus} \cdots \text{O}$ взаимодействия (схема 3).

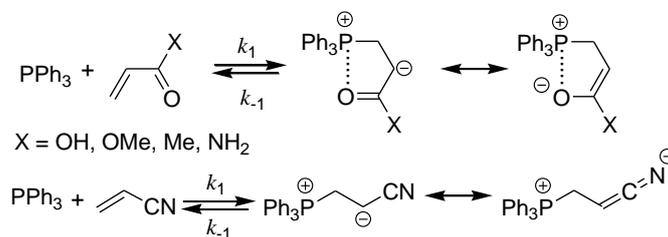


Схема 3

Таким образом, высокая электрофильность алкена не является определяющим фактором для скорости реакции. Важную роль играют также факторы, ответственные за стабилизацию образующегося фосфониевого енолята.

1.5. Эффект анхимерного содействия в реакции третичных фосфинов с активированными алкенами

В ряду непредельных карбоновых кислот малеиновая кислота демонстрирует аномально высокую реакционную способность (таблица 3, № 6). Однако наличие заместителя β -положении должно препятствовать атаке фосфина, снижая скорость реакции. Очевидно, что высокая скорость реакции с малеиновой кислотой связана с наличием в ее молекуле внутримолекулярной водородной связи. Она фиксирует *s-cis*-геометрию данного алкена, которая благоприятствует стабилизации образующегося фосфониевого енолята за счет $\text{P}^{\oplus} \cdots \text{O}$ взаимодействия (рис. 5-А). Из-за этого взаимодействия вращение вокруг простой связи $\text{C}_\alpha\text{--C}_\beta$ в фосфониевом еноляте не является

свободным. Это не позволяет интермедиату из фумаровой кислоты (рис. 5-B) стабилизироваться посредством внутримолекулярной водородной связи, что приводит к заметно меньшей скорости реакции с участием данной кислоты.

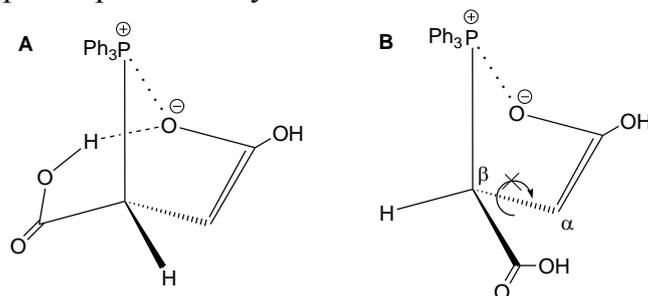


Рис. 5. Различие в структуре фосфониевых енолятов, образующихся из малеиновой кислоты (А) и фумаровой кислоты (В).

Для проверки гипотезы была изучена кинетика реакции PPh_3 с диметилмалеатом и диметилфумаратом в среде уксусной кислоты. Оказалось, что присоединение PPh_3 к диметилмалеату протекает медленнее, чем к диметилфумарату (ср. №№ 13 и 14, таблица 3). Малеиновая кислота более чем в 800 раз активнее своего эфира, а для других непредельных кислот такое различие составляет примерно один порядок. Ускорение реакций за счет участия соседних групп носит название *анхимерного содействия*. Небольшое анхимерное содействие было обнаружено также для *цис*-аконитовой кислоты (№ 4, таблица 3). В отличие от малеиновой кислоты для *цис*-аконитовой кислоты требуется первоначальная изомеризация внутримолекулярной водородной связи, чтобы достичь стабилизации фосфониевого енолята (схема 4). Это приводит к значительному ослаблению анхимерного содействия.

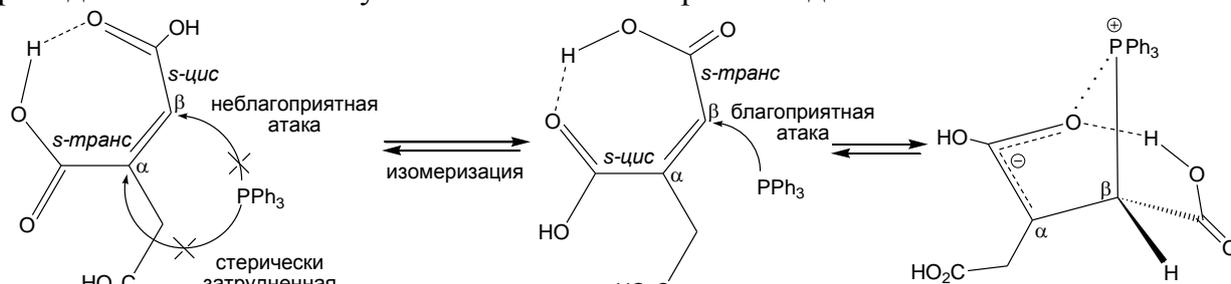


Схема 4

Было интересным выяснить, может ли аналогичный эффект проявляться в реакциях без участия внутримолекулярной водородной связи, если алкен будет иметь фиксированную в цикле *s-цис*-геометрию, как, например, у α -метилен- γ -бутиролактона. Действительно, реакция PPh_3 с α -метилен- γ -бутиролактоном (№ 15, таблица 3) протекает намного быстрее, чем этого следовало бы ожидать, исходя из эффектов заместителей. α -Метилен- γ -бутиролактон в три раза активнее метилакрилата (№ 10, таблица 3) и в 98 раз активнее метилметакрилата (ср. №№ 11 и 15, таблица 3). Еще более сильное анхимерное содействие обнаружено в реакции с α -метилен- δ -валеролактоном, который почти в 800 раз активнее метилметакрилата (ср. №№ 11 и 16, таблица 3). Очень сильное анхимерное содействие показал итаконовый ангидрид (№ 17, таблица 3). Однако анхимерное содействие исчезает при переходе к азотсодержащему аналогу – α -метилен- γ -бутиролактаму (№ 22, таблица 3). Чтобы глубже

понять природу анхимерного содействия, были сравнены свободные энергии образования фосфониевых енолятов, генерируемых из α -метилден- δ -валеролактона **3a**, α -метилден- γ -бутиролактона **3b** и α -метилден- γ -бутиролактама **3c** методом функционала плотности Rwb97XD/6-31+G(d,p) (рис. 6).

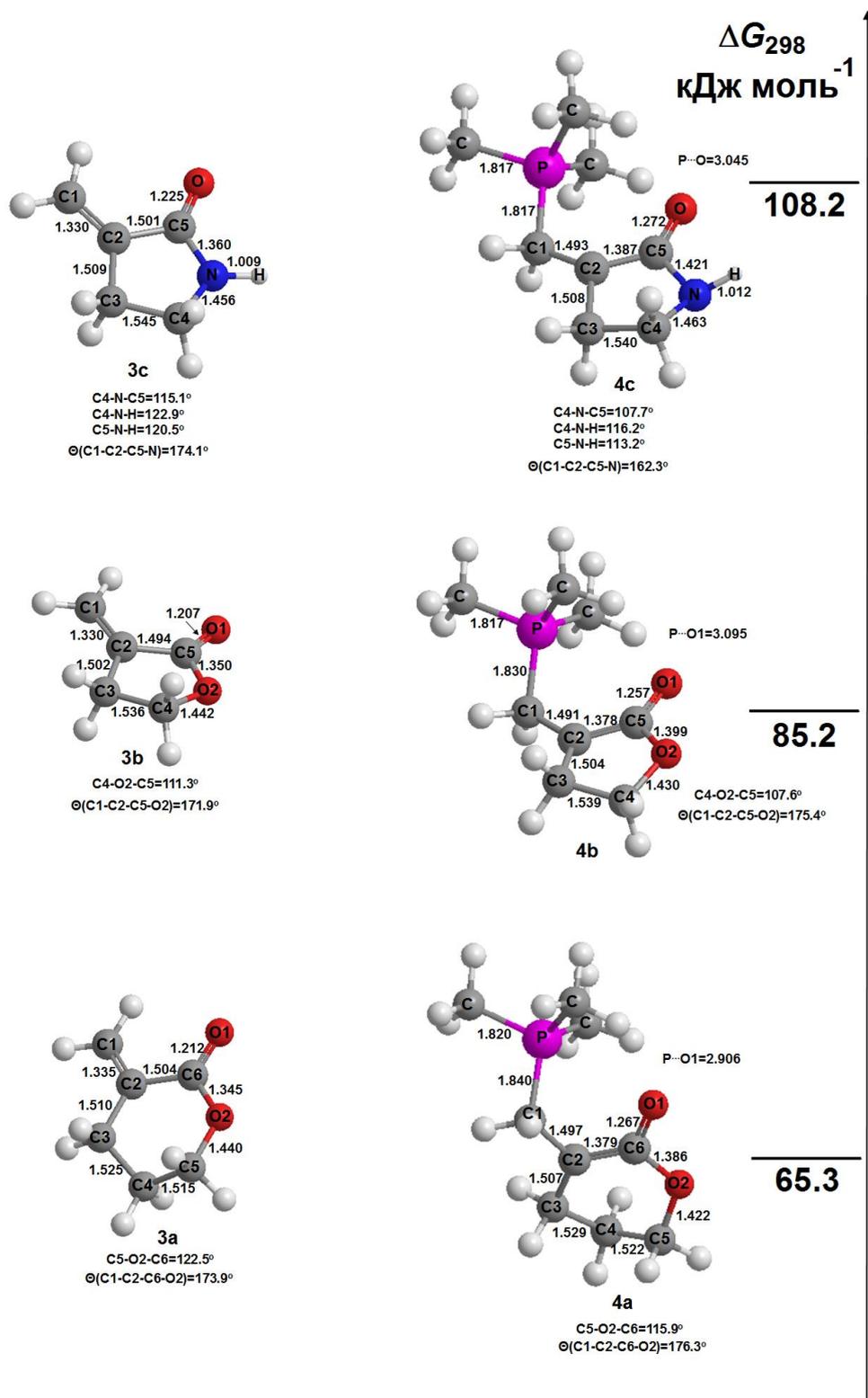
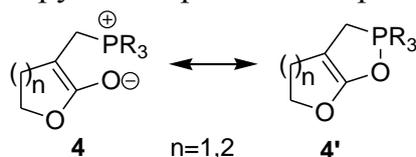


Рис. 6. DFT/Rwb97XD/6-31+G(d,p)-оптимизированные структуры алкенов **3a-c** и соответствующих фосфониевых енолятов **4a-c** (длины связей в Å). Рассчитанные свободные энергии Гиббса образования **4a-c**.

Расчеты показали, что енолят **4c** характеризуется наименьшей стабильностью: присоединение фосфина сильно искажает исходную геометрию α -метилена- γ -бутиролактама, приводя к потере энергетически выгодного сопряжения в лактамной части. Наименьшее искажение геометрии гетероцикла наблюдается для енолята **4a** на основе α -метилена- δ -валеролактона. Все три интермедиата **4a-c** характеризуются короткими расстояниями между фосфониевым и енолятным центрами. Наиболее близкий контакт реализуется в **4a** (2.906 Å). Хотя фосфор и кислород остаются ковалентно несвязанными, учитывая высокую оксофильность фосфора и его способность принимать пятивалентное состояние, можно предположить, что фосфоран **4'** является одной из резонансных структур для фосфониевого енолята **4**. Вклад фосфорановой структуры **4'** дополнительно стабилизирует интермедиат и приводит к ускорению реакции.



Таким образом, эффект анхимерного содействия возникает за счет склонности фосфониевых енолятов стабилизироваться посредством внутримолекулярного $P \cdots O$ взаимодействия, чему благоприятствует фиксированная *s-цис*-геометрия алкена.

1.6. Кинетические изотопные эффекты в реакциях третичных фосфинов с активированными алкенами

Изотопный эффект растворителя

В монодейтероуксусной кислоте были установлены нормальные кинетические изотопные эффекты (КИЭ) для реакции PPh_3 с активированными алкенами (таблица 4), что подтверждает разрыв связи $O-D$ растворителя на лимитирующей стадии реакции. Небольшие КИЭ обусловлены существенным различием в силе уксусной кислоты и кислоты, сопряженной с фосфониевым енолятом.

Таблица 4

Константы скорости третьего порядка и изотопные эффекты растворителя для реакции PPh_3 с активированными алкенами в CH_3CO_2D (30°C)

№	Активированный алкен	$10^3 \cdot k_{III}^D, M^{-2} \cdot c^{-1}$	КИЭ
1	Акриловая кислота	7.2 ± 0.2	1.14 ± 0.06
2	Малеиновая кислота	77 ± 3	1.29 ± 0.06
3	Акрилонитрил	0.136 ± 0.004	1.14 ± 0.06
4	Акриламид	0.37 ± 0.02	1.61 ± 0.12

Вторичные кинетические изотопные эффекты

Обычно протонирование амбидентных енолят-ионов происходит по гетероатому с образованием енола, который затем переходит в термодинамически устойчивый кетонный продукт. Учитывая лимитирующий характер стадии переноса протона, для фосфониевых енолятов теоретически можно было ожидать протонирование по карбанионному центру. Для ответа на этот вопрос была привлечена информация о вторичных КИЭ. Когда sp^2 -гибридный атом углерода превращается в sp^3 -гибридный атом, наблюдается обратный КИЭ ($k_H/k_D < 1$). Его следовало ожидать, если бы протонирова-

ние фосфониевого енолята шло по карбанионному центру. Если же протонирование идет по гетероатому, изотопный эффект должен быть равен единице.

Неожиданным образом в реакции PPh_3 с 2-D-акрилонитрилом в уксусной кислоте был обнаружен нормальный КИЭ, что не согласуется с представленными рассуждениями (таблица 5, № 1). Для β -положения $C=C$ связи D_3 -акрилонитрила был установлен обратный КИЭ (таблица 5, № 2), что согласуется с классической теорией изотопных эффектов.

Таблица 5

Вторичные КИЭ в реакции PPh_3 с дейтерированными алкенами в $AcOH$ ($30^\circ C$)

№	Изотопно меченый алкен	$10^3 \cdot k_{III}^D, M^{-2} \cdot c^{-1}$	КИЭ
1	$CH_2=CD-CN$	0.133 ± 0.001	1.17 ± 0.02
2	$CD_2=CD-CN$	0.150 ± 0.003	0.89 ± 0.01 (β -положение)
3	$CH_2=CD-CONH_2$	0.59 ± 0.01	1.01 ± 0.02

Известно [Z. Kisiel, L. Pszczółkowski, B.J. Drouin, C.S. Baruer, S. Yu, J.C. Pearson, *J. Mol. Spectrosc.* **2009**, 258, 26], что для акрилонитрила характерно наличие ровибронного взаимодействия между плоскостным и внеплоскостным деформационными колебаниями $C-C\equiv N$. Это взаимодействие значительно ослабевает для 2-D-акрилонитрила. Для молекул с ровибронным взаимодействием характерен эффект Реннера–Теллера, который облегчает изгиб линейной конфигурации атомов при деформационном колебании. В отличие от эффекта Яна–Теллера, в котором движение электронов и колебания ядер приводит к искажению конфигурации и понижению симметрии (вибронное взаимодействие), в эффекте Реннера–Теллера искажение обусловлено электронно-колебательно-вращательным (ровибронным) взаимодействием.

Плоскостное деформационное колебание $C-C\equiv N$ определяет координату реакции в механизме, включающем протонирование фосфониевого енолята по гетероатому, поскольку группа CN с sp -гибридным атомом азота трансформируется в ениминную группу с sp^2 -гибридным атомом азота на лимитирующей стадии реакции. Эффект Реннера–Теллера облегчает изгиб линейной конфигурации атомов $C-C\equiv N$, что и приводит к наблюдаемому нормальному КИЭ. Чтобы эффект Реннера–Теллера оказывал влияние на скорость, время жизни фосфониевого енолята должно быть сопоставимо с периодом колебания:

$$\tau \cong \frac{1}{\nu(\text{плоскостное}) \cdot c} = \frac{1}{242 \text{ см}^{-1} \cdot (3 \times 10^{10} \text{ см} \cdot \text{с}^{-1})} = 138 \times 10^{-15} \text{ с} = 138 \text{ фс.}$$

Таким образом, плоскостное деформационное колебание стало своеобразными часами, с помощью которых впервые удалось оценить время жизни фосфониевого енолята. Необычный изотопный эффект, обнаруженный для акрилонитрила, не возникает в реакциях с участием других активированных алкенов. Так, для 2-D-акриламида КИЭ равен единице (таблица 5, № 3), поскольку протонирование фосфониевого енолята происходит по атому кислорода амидной группы.

Стерические изотопные эффекты

Используя D_{15} -трифенилфосфин, были изучены стерические изотопные эффекты в реакциях с активированными алкенами (таблица 6). Использование β -замещенных алкенов – малеиновой и фумаровой кислот – приводит к огромным сте-

рическим изотопным эффектам (до 20%). Это свидетельствует о том, что введение заместителя в β -положение алкена делает переходное состояние стерически очень напряженным при завязывании связи P–C. Это согласуется с высокой чувствительностью реакции к наличию заместителя в β -положении алкена.

Таблица 6

Константы скорости третьего порядка и стерические изотопные эффекты в реакции D_{15} -трифенилфосфина с активированными алкенами в AcOH (30°C)

№	Активированный алкен	$10^3 \cdot k_{III}^D, M^{-2} \cdot c^{-1}$	КИЭ
1	Акриловая кислота	9.36 ± 0.07	0.87 ± 0.03
2	Акрилонитрил	0.172 ± 0.003	0.91 ± 0.03
3	Акриламид	0.66 ± 0.01	0.90 ± 0.03
4	Фумаровая кислота	3.76 ± 0.05	0.83 ± 0.02
5	Малеиновая кислота	125 ± 2	0.80 ± 0.02

1.7. Влияние строения третичного фосфина на скорость реакции с активированными алкенами

Анализируя влияние алкильной группы на реакционную способность алкил-дифенилфосфинов (таблица 7), было обнаружено, что не существует удовлетворительной корреляции между скоростью реакции и стерической константой Тафта E_s алкильной группы (рис. 7). Вместе с тем, выявлена удовлетворительная корреляция констант скорости с индуктивной константой Тафта σ^* алкильной группы (рис. 8), причем реакция замедляется с увеличением $+I$ -эффекта алкильной группы ($\rho = +1.9$).

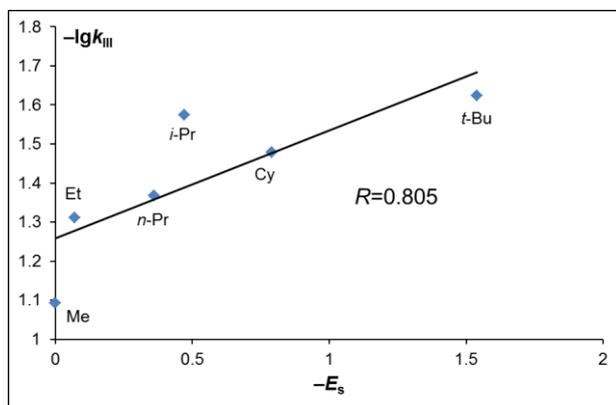


Рис. 7. Соотношение между lgk_{III} и стерической константой Тафта E_s группы R для реакции $RPPH_2$ с акриловой кислотой в AcOH.

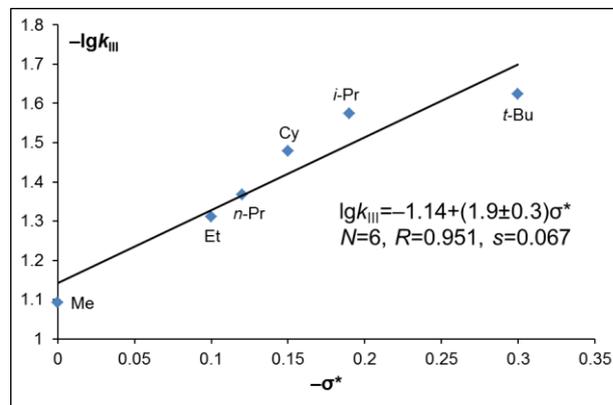


Рис. 8. Соотношение между lgk_{III} и индуктивной константой Тафта σ^* группы R для реакции $RPPH_2$ с акриловой кислотой в AcOH.

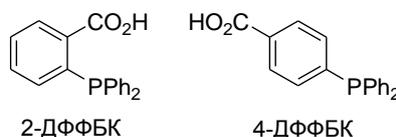
Следовательно, нуклеофильность фосфина в общем случае не всегда определяет его реакционную способность. Поскольку лимитирующей стадией является не нуклеофильная атака фосфина, а перенос протона, необходимо учитывать влияние алкильной группы на стабилизацию фосфониевого енолята. Так, донорные алкильные группы снижают положительный заряд на атоме фосфора. Это понижает акцепторный характер фосфониевого центра и его способность стабилизировать примыкающий анионный центр.

Таблица 7

Константы скорости третьего порядка и активационные параметры реакций алкилдифенилфосфинов с акриловой кислотой в различных растворителях (30°C)

№	Фосфин	Растворитель	$10^3 \cdot k_{III}, M^{-2} \cdot c^{-1}$	$\Delta H^\ddagger, кДж \cdot моль^{-1}$	$-\Delta S^\ddagger, Дж \cdot моль^{-1} \cdot K^{-1}$
1	MePPh ₂	AcOH	80.8±0.9	30.0	167
2	EtPPh ₂	AcOH	48.9±0.5	29.4	173
3	<i>n</i> -PrPPh ₂	AcOH	42.9±0.3	29.0	176
4	<i>i</i> -PrPPh ₂	AcOH	26.7±0.5	29.2	179
5	CyPPh ₂	AcOH	33.2±0.6	29.6	176
6	<i>t</i> -BuPPh ₂	AcOH	23.8±0.2	33.1	167
7	MePPh ₂	MeCN	569±12	26.0	163
8	EtPPh ₂	MeCN	363±6	25.6	168
9	<i>n</i> -PrPPh ₂	MeCN	320±5	24.0	175
10	<i>i</i> -PrPPh ₂	MeCN	168±3	25.9	174
11	CyPPh ₂	MeCN	234±4	25.2	173
12	MePPh ₂	AcOEt	131±2	29.3	163
13	EtPPh ₂	AcOEt	73.9±0.9	29.4	169
14	<i>n</i> -PrPPh ₂	AcOEt	64.5±1.1	28.1	175
15	<i>i</i> -PrPPh ₂	AcOEt	32.9±0.6	29.6	175
16	CyPPh ₂	AcOEt	47.1±0.9	29.9	171

Мы заинтересовались, может ли анхимерное содействие, обнаруженное для maleиновой кислоты, достигаться за счет карбоксильной группы, входящей в состав фосфина. С этой целью была изучена кинетика реакций *орто*- и *пара*-(дифенилфосфино)бензойных кислот:



Действительно, введение карбоксильной группы в *орто*-положение ускоряет реакцию с акриловой кислотой по сравнению с 4-ДФФБК и PPh₃ (таблица 8, №№ 1-3), поскольку становится возможной дополнительная стабилизация фосфониевого енолята посредством внутримолекулярного водородного связывания. Однако ускоряющее влияние пропадает в реакции с акрилонитрилом (таблица 8, № 4), поскольку водородное связывание с *sp*-гибридной группой CN становится невозможным.

Таблица 8

Константы скорости третьего порядка ($10^3 \cdot k_{III}, M^{-2} \cdot c^{-1}$) для реакций 2-ДФФБК, 4-ДФФБК и PPh₃ с активированными алкенами в различных растворителях (30°C)

№	Растворитель	2-ДФФБК	4-ДФФБК	PPh ₃
Акриловая кислота				
1	AcOH	11.3±0.1	2.58±0.02	8.2±0.2
2	EtOAc	19.4±0.3	3.32±0.04	9.14±0.04
3	MeCN	94±1	22.6±0.3	56.9±0.7
Акрилонитрил				
4	AcOH	0.106±0.002	0.0338±0.0007	0.156±0.003

Таким образом, эффект анхимерного содействия носит общий характер и может достигаться за счет протонодонорных групп, входящих в состав как активированного алкена, так и третичного фосфина.

2. Использование фосфониевых енолятов в органокатализе

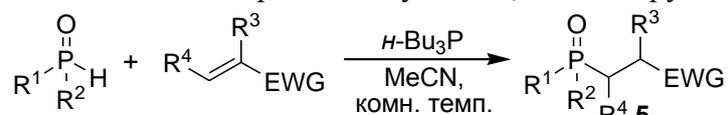
2.1. Фосфин-катализируемая реакция Пудовика

Установлено, что высоконуклеофильные третичные фосфины (например, *n*-Bu₃P, P(NMe₂)₃ и др.) являются эффективными катализаторами присоединения гидрофосфорильных соединений к алкенам, активированным электроноакцепторными группами. Катализ происходит при комнатной температуре и в нейтральных условиях, что позволяет избежать побочных реакций, промотируемых основаниями. Наиболее эффективно присоединение протекает в полярных апротонных растворителях, например, ацетонитриле. Каталитическая активность *n*-Bu₃P оказалась намного выше таковой для третичных аминов (NEt₃, DABCO, DBU). Слабонуклеофильные ароматические фосфины (PPh₃, (4-MeOC₆H₄)₃P) не проявили эффективности.

Был изучен синтетический потенциал *n*-Bu₃P-катализируемой реакции Пудовика с использованием различных активированных алкенов и гидрофосфорильных соединений (таблица 9). Скорость реакции в значительной степени зависит от строения обоих реагентов. Среди активированных алкенов наибольшей реакционной способностью обладают незамещенные производные (метилакрилат), менее активными являются α -замещенные алкены (метилметакрилат), а β -замещенные алкены являются наиболее инертными (метилкротонат, метилциннамат); данный тренд в целом коррелирует со скоростью присоединения третичных фосфинов к активированным алкенам, установленный в ходе кинетических исследований. Например, в реакции с участием активного метилакрилата было достаточно использовать 5 мол.% *n*-Bu₃P, но в реакции с менее активным метилметакрилатом требовалось 50 мол.% *n*-Bu₃P для достижения высокой скорости и выхода целевого продукта. Катализатор после проведения реакции может быть регенерирован из реакционной смеси.

Среди гидрофосфорильных соединений наиболее активным оказался дифенилфосфиноксид (таблица 9, №№ 28-34), способный присоединяться даже к β -замещенным активированным алкенам в условиях катализа *n*-Bu₃P. Менее активными являются диалкилфосфиты (таблица 9, №№ 1-20) и *O*-этилфенилфосфинит (таблица 9, №№ 21-25), которые в присутствии *n*-Bu₃P присоединяются к незамещенным и α -замещенным алкенам. В ряду диалкилфосфитов реакционная способность слабо зависит от длины алкильного заместителя, что делает разработанный метод удобным для получения высших фосфонатов (таблица 9, №№ 16-20). При этом реакционная способность диалкилфосфита снижается с уменьшением его кислотности, что наблюдается при переходе от диэтилфосфита (pK_a=17.7) к диизопропилфосфиту (pK_a=18.5) (таблица 9, №№ 11-15). Повысить эффективность катализа реакций с участием менее активных субстратов можно за счет увеличения концентрации третичного фосфина.

В оптимизированных условиях каталитическая активность *n*-Bu₃P оказалась сопоставимой с активностью алколюлятов щелочных металлов. Например, реакция диметилфосфита с акриламидом, лежащая в основе получения прекурсора антипирена Руговатех СР, при катализе *n*-Bu₃P протекает в более мягких условиях и завершается быстрее, чем при классическом катализе данной реакции метилатом натрия (схема 5). Другим преимуществом разработанного метода выступает возможность регенерации катализатора.

Синтетический потенциал реакции Пудовика, катализируемой *n*-Bu₃P

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	EWG	% <i>n</i> -Bu ₃ P	Про- дукт	Время (ч)	Выход (%)
1	EtO	EtO	H	H	CO ₂ Me	5	5a	0.5	81
2	EtO	EtO	Me	H	CO ₂ Me	50	5b	2	78
3	EtO	EtO	CH ₂ CO ₂ Me	H	CO ₂ Me	30	5c	1	84
4	EtO	EtO	H	H	CN	5	5d	0.5	81
5	EtO	EtO	H	H	CONH ₂	20	5e	1	92
6	MeO	MeO	H	H	CO ₂ Me	5	5f	0.5	82
7	MeO	MeO	Me	H	CO ₂ Me	50	5g	2	75
8	MeO	MeO	CH ₂ CO ₂ Me	H	CO ₂ Me	30	5h	1	82
9	MeO	MeO	H	H	CN	5	5i	0.5	85
10	MeO	MeO	H	H	CONH ₂	20	5j	1	95
11	<i>i</i> -PrO	<i>i</i> -PrO	H	H	CO ₂ Me	10	5k	1	76
12	<i>i</i> -PrO	<i>i</i> -PrO	Me	H	CO ₂ Me	70	5l	3	70
13	<i>i</i> -PrO	<i>i</i> -PrO	CH ₂ CO ₂ Me	H	CO ₂ Me	40	5m	3	60
14	<i>i</i> -PrO	<i>i</i> -PrO	H	H	CN	10	5n	1	74
15	<i>i</i> -PrO	<i>i</i> -PrO	H	H	CONH ₂	25	5o	1.5	85
16	C ₈ H ₁₇ O ^a	C ₈ H ₁₇ O ^a	H	H	CO ₂ Me	5	5p	0.5	85
17	C ₈ H ₁₇ O ^a	C ₈ H ₁₇ O ^a	Me	H	CO ₂ Me	50	5q	2	70
18	C ₈ H ₁₇ O ^a	C ₈ H ₁₇ O ^a	CH ₂ CO ₂ Me	H	CO ₂ Me	30	5r	2	70
19	C ₈ H ₁₇ O ^a	C ₈ H ₁₇ O ^a	H	H	CN	5	5s	0.5	71
20	C ₈ H ₁₇ O ^a	C ₈ H ₁₇ O ^a	H	H	CONH ₂	25	5t	1	88
21	EtO	Ph	H	H	CO ₂ Me	5	5u	0.5	84
22	EtO	Ph	Me	H	CO ₂ Me	50	5v	2	75
23	EtO	Ph	CH ₂ CO ₂ Me	H	CO ₂ Me	40	5w	2	74
24	EtO	Ph	H	H	CN	5	5x	0.5	84
25	EtO	Ph	H	H	CONH ₂	20	5y	1	95
26	EtO	EtO	H	Me	CO ₂ Me	100	5z	72	0
27	EtO	EtO	H	Ph	CO ₂ Me	100	5aa	72	0
28	Ph	Ph	H	H	CO ₂ Me	5	5ab	0.5	90
29	Ph	Ph	Me	H	CO ₂ Me	50	5ac	2	96
30	Ph	Ph	CH ₂ CO ₂ Me	H	CO ₂ Me	30	5ad	1	95
31	Ph	Ph	H	H	CN	5	5ae	0.5	79
32	Ph	Ph	H	H	CONH ₂	20	5af	1	91
33	Ph	Ph	H	Me	CO ₂ Me	50	5ag	24	77
34	Ph	Ph	H	Ph	CO ₂ Me	100	5ah	48	68

^a C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O.

Низкая основность третичных фосфинов не позволяет рассматривать для них механизм, аналогичный классическому основному катализу реакции Пудовика. Очевидно, что третичные фосфины катализируют данную реакцию по нуклеофильному механизму за счет первоначальной генерации фосфониевого енолятного интермедиата (схема б), который активирует гидрофосфорильное соединение для последующего сопряженного присоединения к активированному алкену. Разработанный способ получения фосфонатов, фосфинатов и третичных фосфиноксидов на основе *n*-Bu₃P-катализируемой реакции Пудовика отличается высокой эффективностью и хемоселективностью.

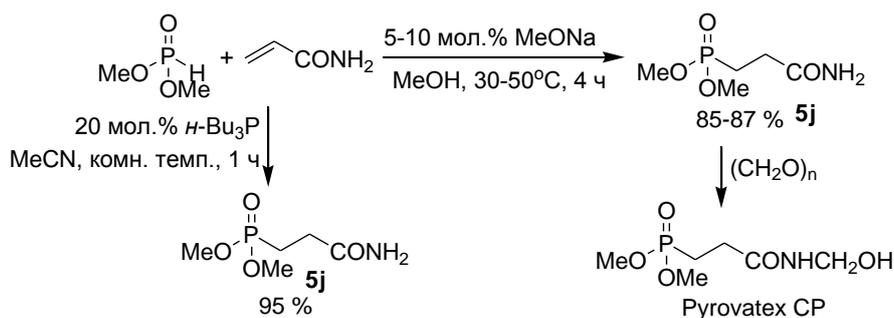
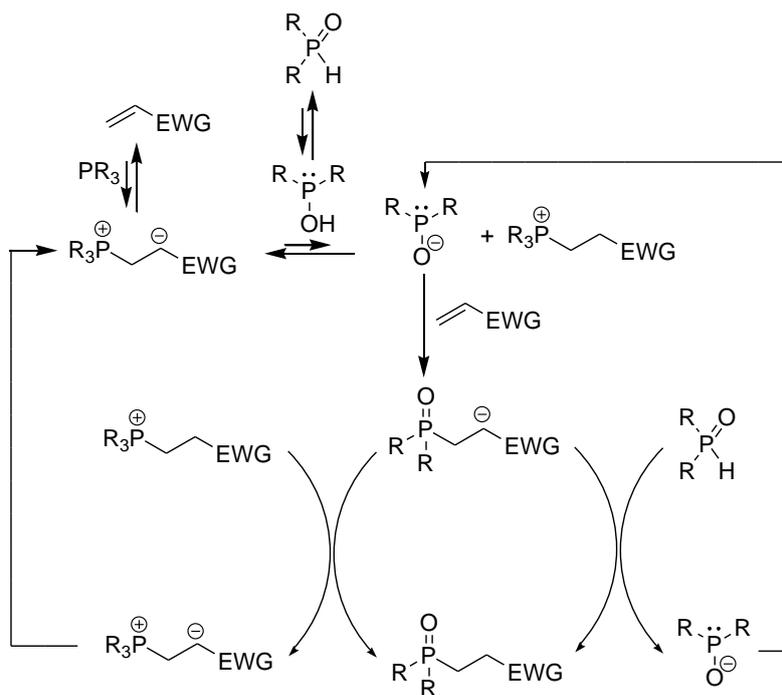


Схема 5



EWG=электроноакцепторная группа

Схема 6

2.2. Фосфин-катализируемое гидрофосфорилирование активированных алкинов

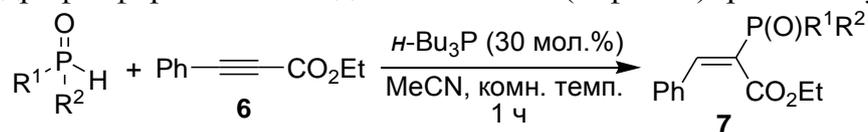
α -Инверсное присоединение гидрофосфорильных соединений

Известно, что третичные фосфины катализируют не только сопряженное присоединение нуклеофилов к активированным тройным связям, но и способны менять региоселективность присоединения на неклассическое α -инверсное присоединение. Однако реакции алкиноатов с гидрофосфорильными соединениями изучены не были. Было установлено, что в реакции гидрофосфорильных соединений с этил(3-фенил)пропиолатом **6**, катализируемой *n*-Bu₃P, наблюдается региоселективное образование продуктов α -инверсного присоединения преимущественно с *E*-конфигурацией (таблица 10). Разработанный метод оказался применим к различным гидрофосфорильным соединениям. Даже диизопропилфосфит, показавший наименьшую реакционную способность в фосфин-катализируемой реакции Пудовика, легко вступал в реакцию α -инверсного присоединения в тех же условиях, что и другие гидрофосфорильные соединения (таблица 10, № 3). Наличие длинных алкоксильных групп у атома фосфора не снижало эффективность реакции (таблица 10, №№ 6 и 7).

Строение кристаллического продукта **7c** было доказано с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 9).

Таблица 10

Синтетический потенциал *n*-Bu₃P-катализируемого α-инверсного присоединения гидрофосфорильных соединений к этил(3-фенил)пропиолату **6**



№	R ¹	R ²	Продукт	Выход (%)	E/Z
1	EtO	EtO	7a	73	96:4
2	MeO	MeO	7b	90	95:5
3	<i>i</i> -PrO	<i>i</i> -PrO	7c	72	98:2
4	BuO	BuO	7d	83	96:4
5	<i>i</i> -BuO	<i>i</i> -BuO	7e	88	96:4
6	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O	7f	82	96:4
7	C ₈ H ₁₇ O ^a	C ₈ H ₁₇ O ^a	7g	84	96:4
8	EtO	Ph	7h	72	95:5

^a C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O.

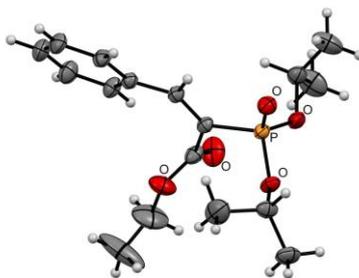
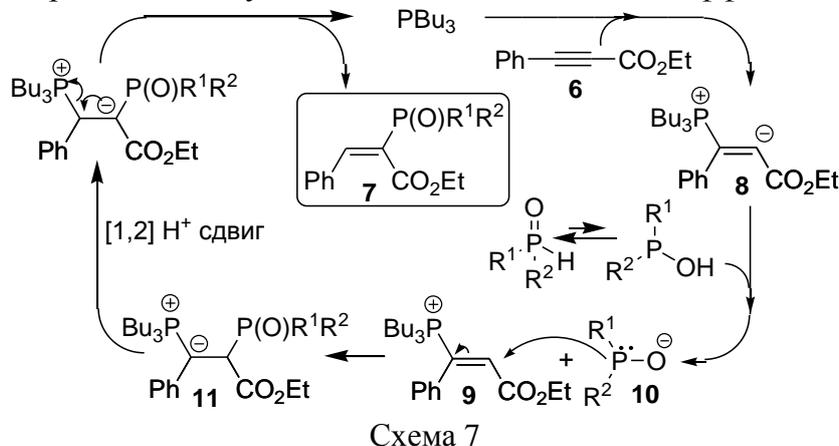


Рис. 9. Молекулярная структура соединения **7c** по данным РСА.

α-Инверсное присоединение гидрофосфорильных соединений к этил(3-фенил)пропиолату **6** оказалось совместимым только с катализом третичными фосфинами, и попытки использовать в данной реакции азотсодержащие нуклеофилы (NEt₃, DABCO, DBU) не увенчались успехом. Наиболее вероятный механизм реакции представлен на схеме 7. Первоначальное присоединение *n*-Bu₃P к этил(3-фенил)пропиолату **6** генерирует фосфониевый енолят **8**, который депротонирует гидрофосфорильное соединение, превращаясь в винилфосфониевую соль **9**. В этой соли α-углеродный атом является электрофильным и подвергается нуклеофильной атаке анионом **10**, давая фосфорный илид **11**. [1,2]-Протонный сдвиг в илиде **11** и последующее отщепление *n*-Bu₃P приводят к конечному продукту **7**. Поскольку в представленном механизме ключевыми интермедиатами выступают винилфосфониевая соль и илид, α-присоединение не может быть реализовано при участии третичных аминов. Следует отметить, что при использовании таких гидрофосфорильных соединений как диалкилфосфиты и *O*-этилфенилфосфонит присоединение второго эквивалента фосфорного реагента к образовавшемуся бисактивированному алкену **7** не наблюдалось, даже если в реакции использовался двукратный избыток гидрофосфорильного соединения. Очевидно, это связано с наличием фенильного заместителя в β-положении об-

разовавшегося алкена **7**, который препятствует последующему сопряженному присоединению. Как было рассмотрено ранее, попытки вовлечь циннаматы в фосфин-катализируемое гидрофосфорилирование оказались безуспешными.

Разработанный метод позволяет получать синтетически важные фосфорилированные 3-фенилакрилаты в одну стадию с высокой атомной эффективностью.

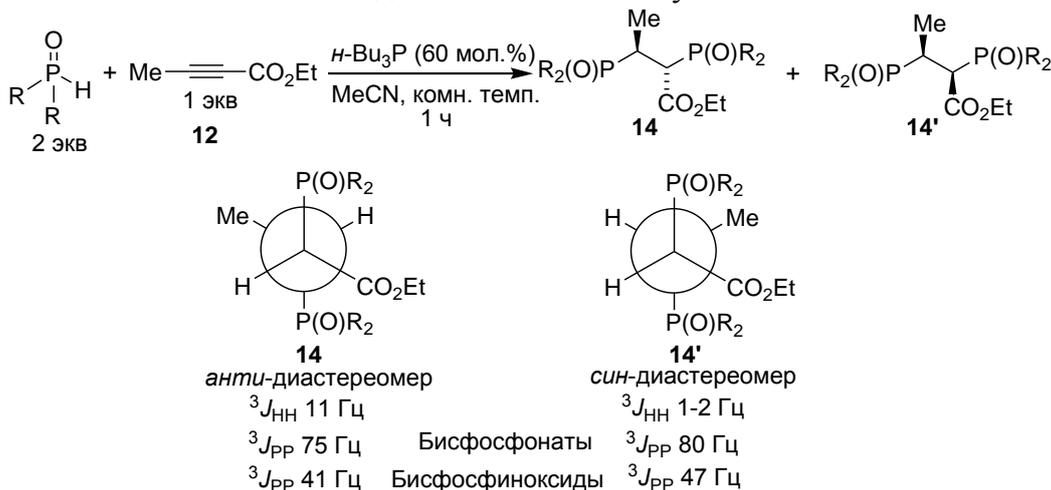


Фосфин-катализируемое бисгидрофосфорилирование активированных алкинов

Фосфин-катализируемые реакции гидрофосфорильных соединений с алкиноатами **12** (таблица 11) и **13** (таблица 12) не останавливаются на стадии α -инверсного присоединения, образующийся алкен в условиях реакции подвергается тандемной фосфин-катализируемой реакции Пудовика с образованием вицинальных гидрофосфорилированных бисаддуктов.

Таблица 11

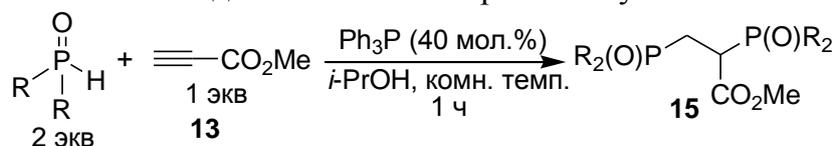
n-Bu₃P-Катализируемое вицинальное бисприсоединение гидрофосфорильных соединений к алкиноату **12**



№	R	Продукт	Выход (%)	Соотношение анти-:син ^a
1	EtO	14a/14a'	83	1:1
2	MeO	14b/14b'	73	1:1
3	BnO	14c/14c'	61	1:1
4	Ph	14d/14d'	85	1:1
5	4-MeC ₆ H ₄	14e	55	1.33:1

^a По данным спектроскопии ЯМР ³¹P реакционной смеси.

Ph₃P-Катализируемое вицинальное бисприсоединение гидрофосфорильных соединений к метилпропиолату **13**



№	R	Продукт	Выход (%)
1	EtO	15a	58
2	MeO	15b	68
3	BnO	15c	82
4	<i>i</i> -BuO	15d	62
5	C ₈ H ₁₇ O ^a	15e	69
6	Ph	15f	82
7	4-MeC ₆ H ₄	15g	91

^a C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O.

Очевидно, что такой синтетический результат обусловлен отсутствием объемного фенильного заместителя в β-положении алкиноатов **12** и **13**. Интересно, что для катализа реакций очень активного метилпропиолата **13** подходит слабонуклеофильный PPh₃. В реакции с эфиром **13** бисаддукты образуются в виде смеси *син*- и *анти*-диастереомеров, которые легко отличить по характерным константам спин-спинового взаимодействия (таблица 11). Молекулярная структура *анти*-диастереомера **14e** была изучена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 10).

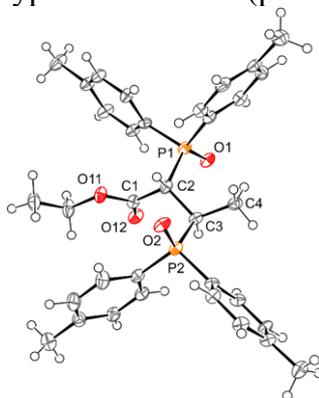


Рис. 10. Молекулярная структура *анти*-диастереомера **14e** по данным РСА.

Таким образом, третичные фосфины, такие как *n*-Bu₃P и PPh₃, эффективно катализируют вицинальное бисприсоединение диалкилфосфитов и диарилфосфиноксидов к активированным алкинам по пути тандемного α-инверсного/β-сопряженного присоединения.

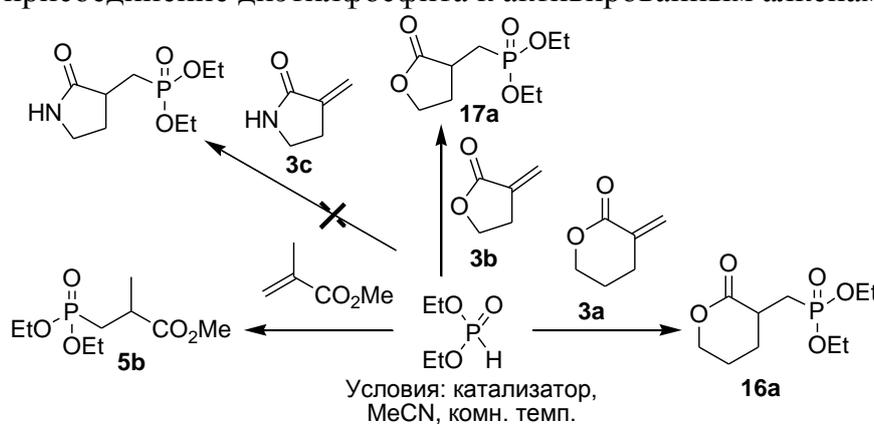
2.3. Эффект анхимерного содействия в органокатализе

Ранее α-метиленлактоны никогда не использовались в качестве потенциальных субстратов для фосфин-катализируемых реакций. Было обнаружено, что анхимерное содействие позволяет в пять раз снизить количество добавляемого катализатора и в два раза сократить время реакции Пудовика по сравнению с аналогичной реакцией

ациклического α -замещенного эфира – метилметакрилата (таблица 13). Из-за отсутствия анхимерного содействия реакция с α -метилден- γ -бутиролактоном не протекает вовсе. Третичные амины не обнаружили повышенную каталитическую активность, свидетельствуя о том, что атом фосфора играет решающую роль в возникновении анхимерного содействия. α -Метилден- δ -валеролактон **3a** оказался менее активным, чем α -метилден- γ -бутиролактон **3b**. Вероятнее всего, более сильное $P \cdots O$ взаимодействие в фосфониевом еноляте **4a**, генерируемом из шестичленного лактона, снижает его способность активировать пронукулеофил. Однако использование в реакции 1.5-кратного избытка лактона **3a** позволяет достичь практически количественной конверсии диэтилфосфита в целевой фосфонат **16a** (таблица 13, № 3).

Таблица 13

Влияние эффекта анхимерного содействия на n -Bu₃P-катализируемое присоединение диэтилфосфита к активированным алкенам



№	Алкен	Катализатор (мол.%)	Время (ч)	Продукт	Конверсия ^a (%)
1	Метилметакрилат	n -Bu ₃ P (50)	2	5b	83
2	3a	n -Bu ₃ P (10)	1	16a	74
3	3a (1.5 экв)	n -Bu ₃ P (10)	1	16a	96
4	3b	n -Bu ₃ P (10)	1	17a	85
5	3b	(Me ₂ N) ₃ P (10)	1	17a	83
6	3b	Et ₃ N (100)	168	17a	0
7	3b	DABCO (50)	168	17a	0
8	3b	DBU (50)	1	17a	40

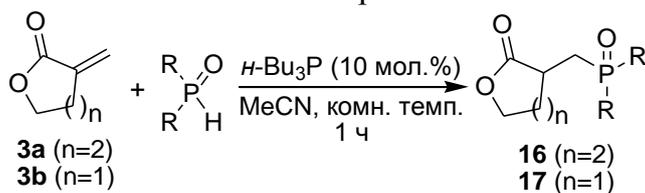
^a Определено по данным спектроскопии ЯМР ³¹P реакционной смеси.

Синтетический потенциал фосфин-катализируемой реакции Пудовика α -метилден- γ -бутиролактона **3b** и α -метилден- δ -валеролактона **3a** был изучен с использованием различных гидрофосфорильных соединений (таблица 14). Реакция носила общий характер: подходящими реагентами оказались диалкилфосфиты, содержащие алкоксильные группы различной длины, и дифенилфосфиноксид.

Далее мы изучили n -Bu₃P-катализируемые реакции α -метилденлактонов с азот-центрированными пронукулеофилами (таблица 15). *aza*-Реакция Михаэля имеет большое синтетическое значение, поскольку открывает прямой путь к β -аминокарбонильным соединениям, которые являются важными строительными блоками в дизайне лекарственных соединений. Поэтому развитие этой реакции в отношении α -метилденлактонов было весьма актуальным.

Таблица 14

n-Bu₃P-Катализируемая реакция Пудовика α-метилен-γ-бутиролактона **3b** и α-метилен-δ-валеролактона **3a**

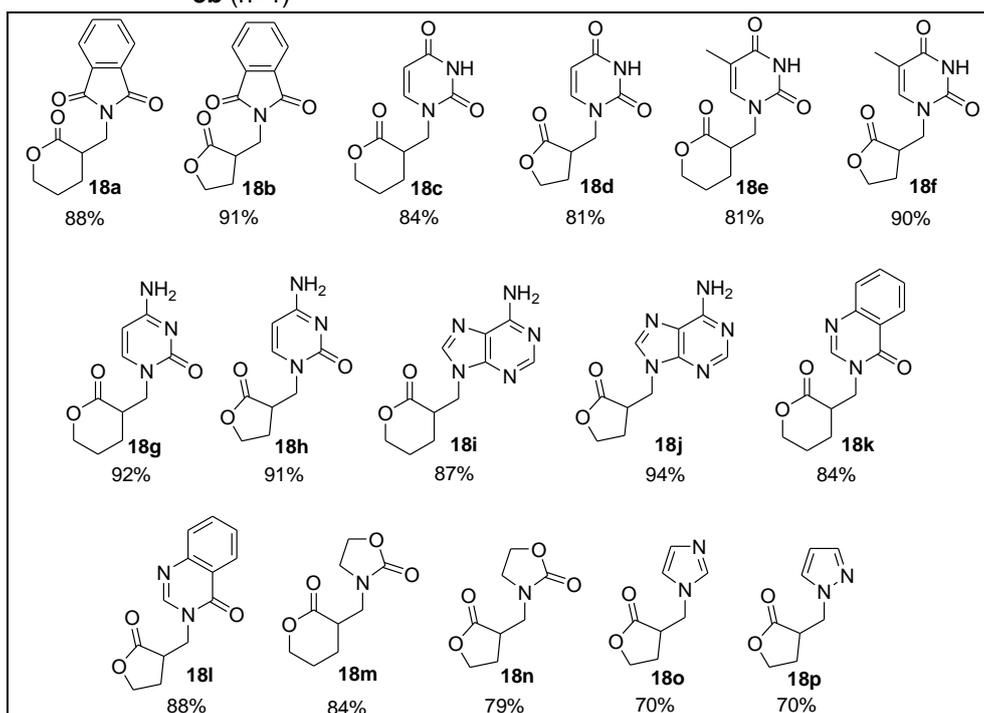
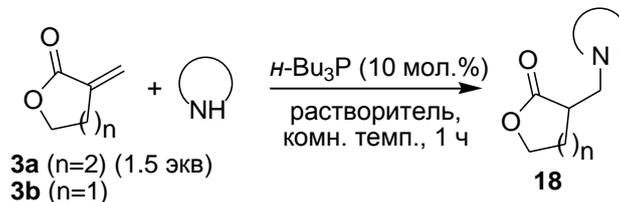


№	Лактон	R	Продукт	Выход (%)
1	3b	EtO	17a	80
2	3b	MeO	17b	87
3	3b	BnO	17c	98
4	3b	C ₈ H ₁₇ O ^a	17d	72
5	3b	Ph	17e	95
6	3a	EtO ^b	16a	89
7	3a	MeO ^c	16b	92
8	3a	BnO	16c	95
9	3a	C ₈ H ₁₇ O ^{a,b}	16d	82
10	3a	Ph	16e	93

^a C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O. ^b Использовано 1.5 экв **3a**. ^c Использовано 1.25 экв **3a**.

Таблица 15

n-Bu₃P-Катализируемая *aza*-реакция Михаэля α-метилен-γ-бутиролактона **3b** и α-метилен-δ-валеролактона **3a**



Как следует из таблицы 15, азаетероциклы различного строения, такие как: фталимид, нуклеиновые основания (урацил, тимин, цитозин, аденин), 4-хиназолинон, 2-оксазолидинон, имидазол, пиразол – эффективно присоединяются к α -метиленлактонам в присутствии *n*-Bu₃P. Присоединение пиримидиновых оснований протекает исключительно по N1 атому цикла с образованием продуктов **18c-h**, пуринового основания аденина – по N9 атому азота цикла с образованием продуктов **18i,j**. Строение соединений **18a**, **18b** и **18f** изучено методом рентгеноструктурного анализа.

В продолжение исследований была изучена возможность фосфин-катализируемого присоединения СН-кислот к α -метиленлактонам (таблица 16). Было обнаружено, что при использовании эквимолярного соотношения реагентов в реакции α -метилен- γ -бутиролактона **3b** с диэтилмалонатом доминировал продукт двойного присоединения по Михаэлю **20a**, а моноаддукт **19a** являлся минорным. Для увеличения выхода бисаддукта реакция была проведена в стехиометрическом соотношении реагентов 1:2. В этом случае реакции α -метилен- γ -бутиролактона **3b** с малонитрилом, 1-нитропропаном и *N*-ацетил-2-оксиндолом приводили к хемоселективному образованию лишь соответствующих продуктов двойного присоединения по Михаэлю **20c**, **20e**, **20g** (таблица 16). Незащищенный 2-оксиндол проявил себя в реакции как *S,S,N*-пронуклеофил, давая триалкилированный продукт **20i** (таблица 16). Молекулярная структура бисаддуктов **20a**, *мезо*-формы **20g** и **20c** была изучена методом рентгеноструктурного анализа.

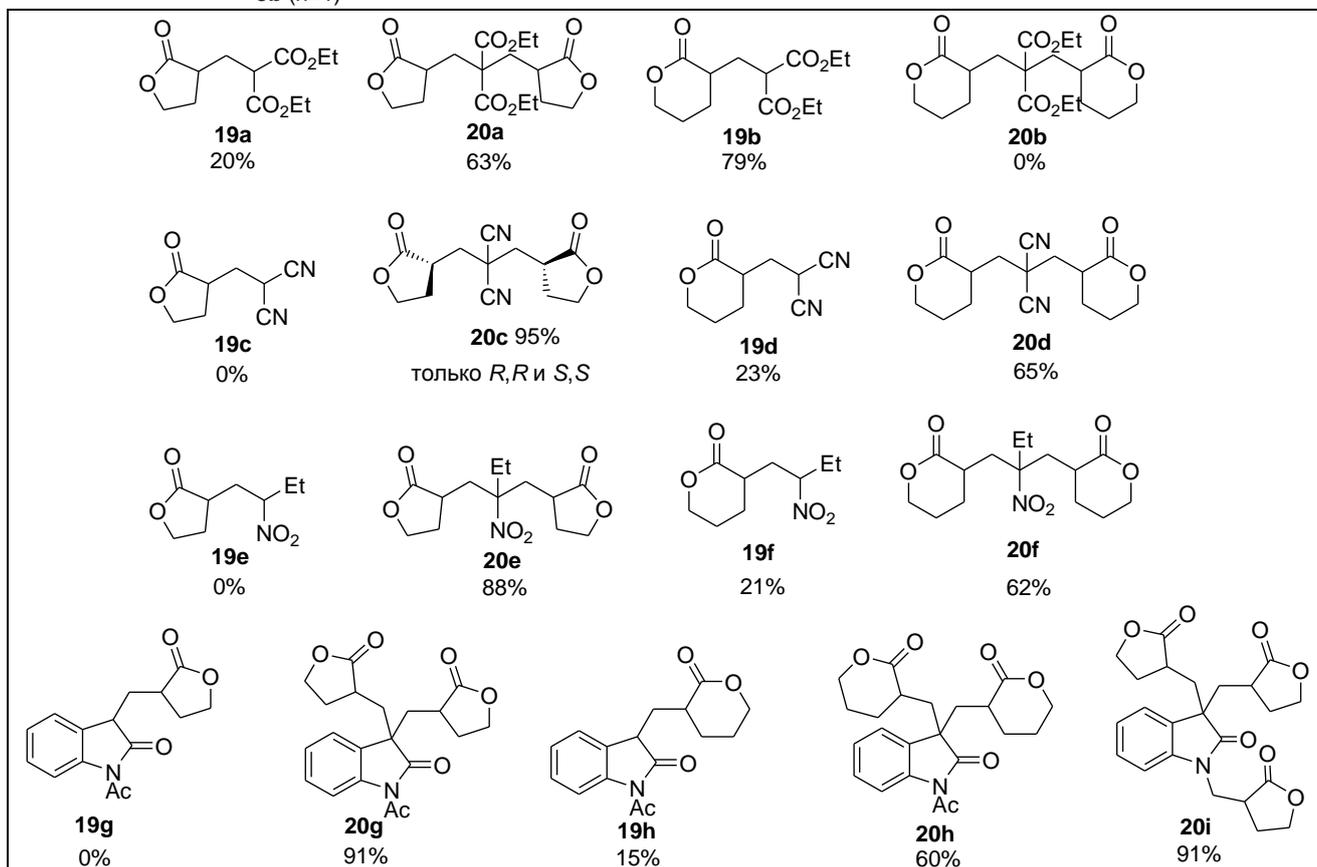
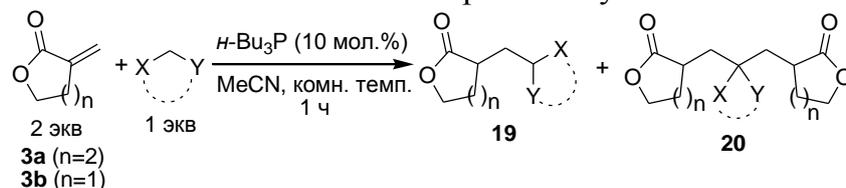
Реакция α -метилен- γ -бутиролактона **3b** с СН-кислотами является удобным методом конструирования четвертичных углеродных центров в мягких условиях, что представляет собой актуальную задачу для современной синтетической органической химии. При проведении реакций в аналогичных условиях с шестичленным α -метилен- δ -валеролактоном **3a** было обнаружено, что моноаддукты остаются в реакционной смеси в качестве минорных продуктов, и выходы бисаддуктов оказывались ниже (60-65%, таблица 16). Моно- и бисаддукты были разделены с помощью колоночной хроматографии. В фосфин-катализируемой реакции α -метилен- δ -валеролактона с диэтилмалонатом моноаддукт **19b** являлся единственным продуктом, что хорошо согласуется с наименьшей реакционной способностью данной СН-кислоты. Пониженная способность α -метилен- δ -валеролактона давать продукты двойного присоединения по Михаэлю, вероятнее всего, связана с избыточной стабилизацией фосфониевого енолятного интермедиата посредством P \cdots O взаимодействия, что приводит к менее эффективному депротонированию моноаддукта для последующего второго сопряженного присоединения.

Таким образом, эффект анхимерного содействия позволяет эффективно осуществлять присоединение фосфор-, азот- и углеродцентрированных пронуклеофилов к α -метиленлактонам в условиях органокатализа *n*-Bu₃P.

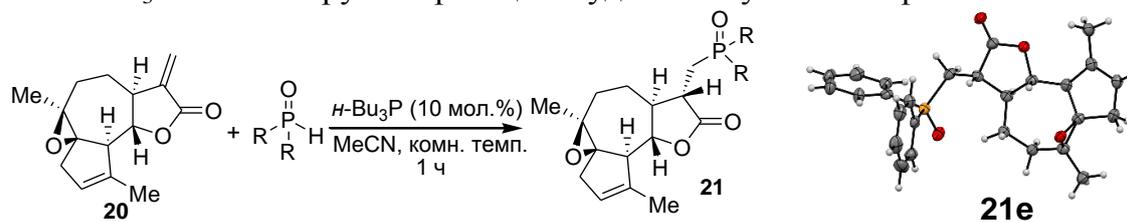
2.4. Фосфин-катализируемый синтез производных арглабина и их цитотоксические свойства

α -Метилен- γ -бутиролактонный фрагмент присутствует в составе многих сесквитерпенов. Разработанный нами метод оказался применим для функционализации сесквитерпенового лактона арглабина **20**, используемого в медицине в качестве противоопухолевого препарата.

n-Bu₃P-Катализируемое присоединение СН-кислот к α-метилен-γ-бутиролактону **3b** и α-метилен-δ-валеролактону **3a**



За счет анхимерного содействия выходы продуктов присоединения фосфор- (таблица 17), азот- (схема 8) и углеродцентрированных (схема 9) пронулефилов приближались к количественным. Органокатализ фосфинами является полностью толерантным по отношению к другим функциональным группам, присутствующим в арглабине. При этом присоединение всегда протекает диастереоселективно с образованием единственного эпимера. Абсолютная конфигурация возникающих стереоцентров C11 была установлена на основе данных двумерных спектров ЯМР NOESY, в которых наблюдаются кросс-пики между протонами β-Н6 и β-Н11 (рис. 11), а также рентгеноструктурного анализа продуктов **21e**, **22b,f,h**, **23a,b**. Абсолютная конфигурация новых стереоцентров в продуктах, полученных из гидрофосфорильных соединений и СН-кислот, является *S*-, а в продуктах на основе азотистых гетероциклов – *R*-. В реакции с реагентами Хорнера наблюдалось образование продуктов **23e,d**, имеющих четвертичный углеродный центр, связанный с фосфором. Способность *n*-Bu₃P обеспечить хемо- и диастереоселективное образование продуктов, имеющих двенадцать стереоцентров и новый четвертичный углеродный центр, в исключительно мягких условиях весьма примечательна.

n-Bu₃P-Катализируемая реакция Пудовика с участием арглабина **20**

№	R	Продукт	Выход (%)
1	EtO	21a	90
2	MeO	21b	88
3	BnO	21c	98
4	C ₈ H ₁₇ O ^a	21d	79
5	Ph	21e	96

^a C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O.

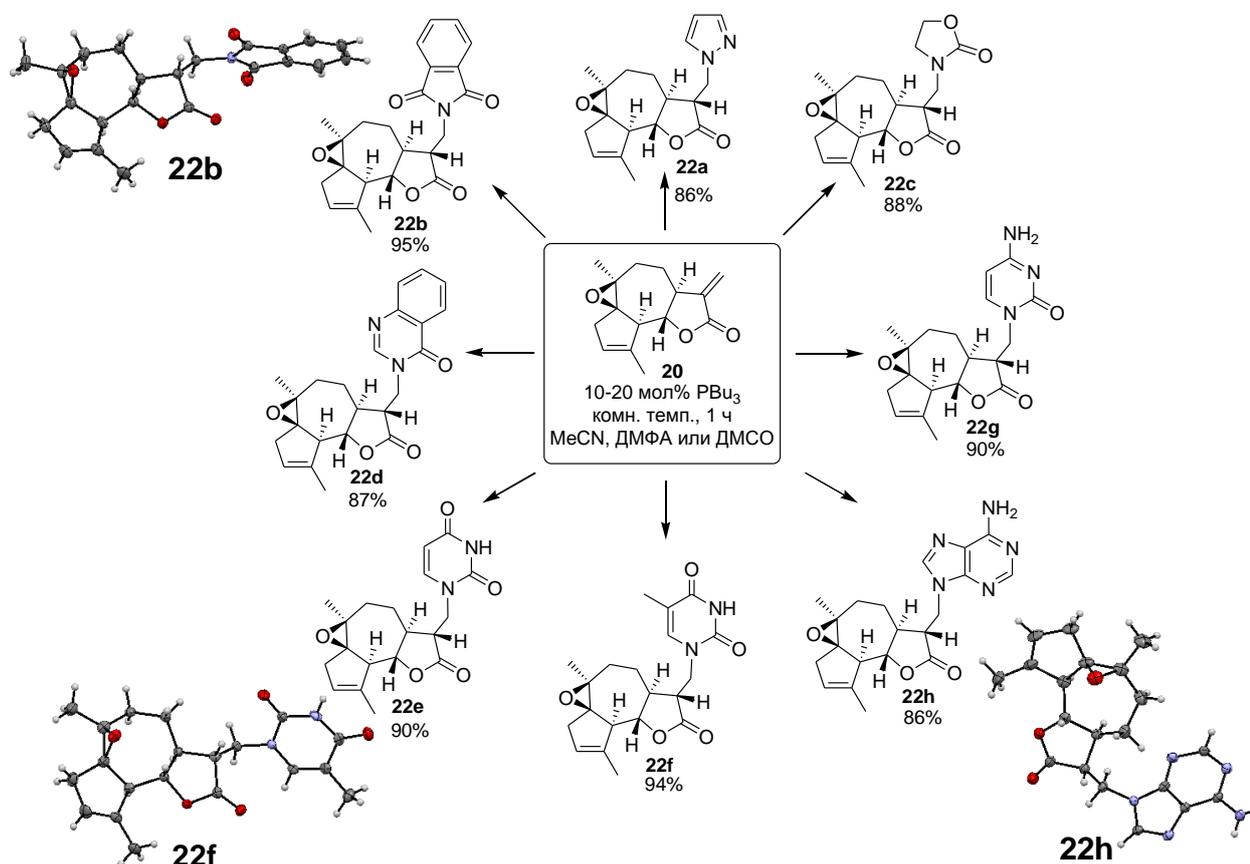


Схема 8

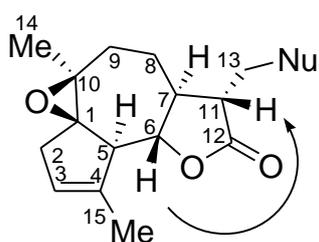


Рис. 11. Корреляция NOE в продуктах арглабина.

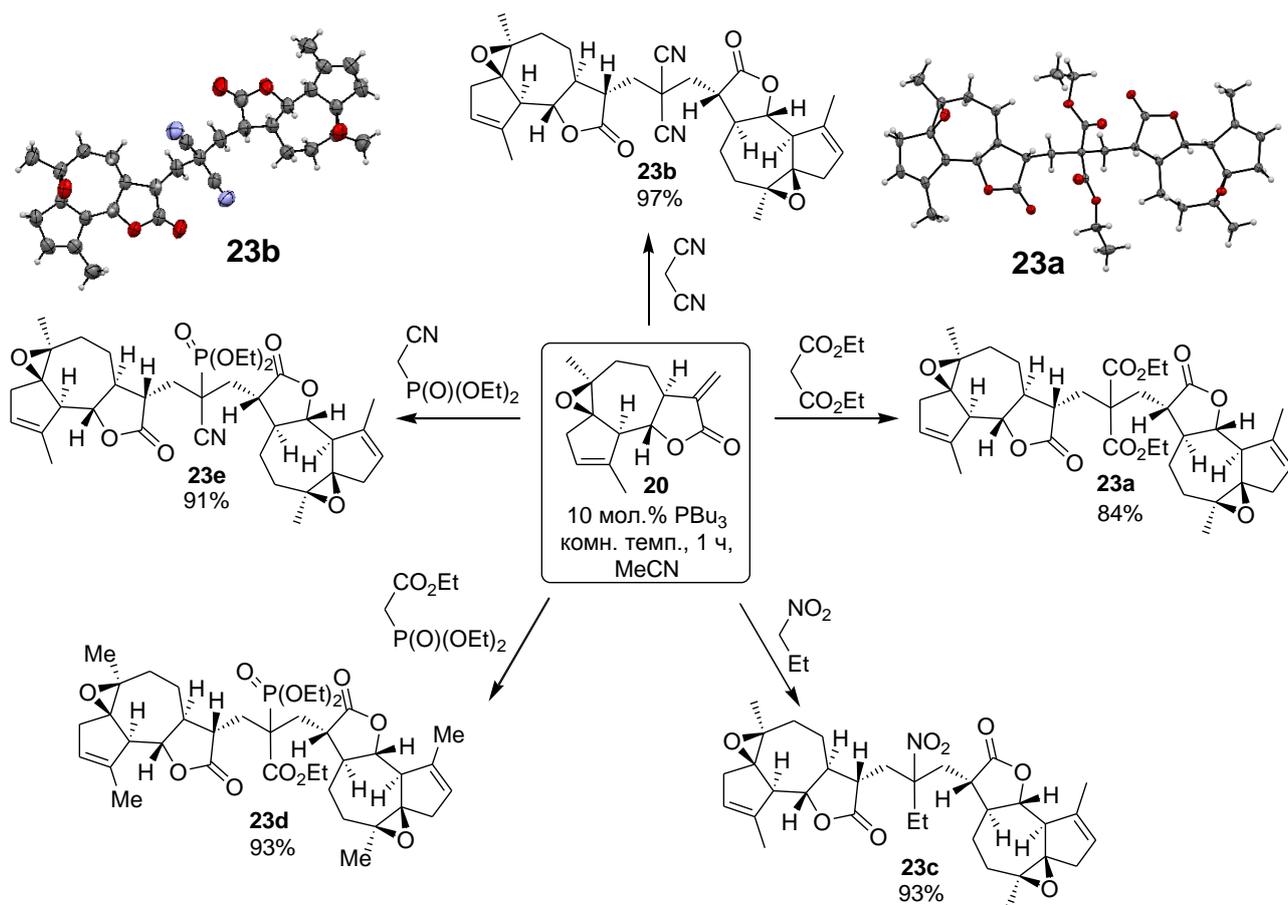


Схема 9

Все синтезированные производные арглабина были протестированы на цитотоксическую активность *in vitro* в отношении широкого спектра раковых и нормальных клеточных линий. Из раковых клеточных линий использованы: эпителиоидная карцинома шейки матки M-HeLa, глиобластома человека T98G, карцинома печени человека HepG2, карцинома поджелудочной железы человека PANC-1, аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека HuTu 80, аденокарцинома молочной железы человека MCF-7, карцинома легкого человека A 549, аденокарцинома предстательной железы человека PC3, аденокарцинома яичника человека SK-OV-3, карцинома простаты человека DU-145 и меланома кожи человека A 375. Из нормальных клеточных линий использованы: клетки легкого эмбриона человека WI38 и клетки печени человека Chang liver. Арглабин **20** был использован в качестве препарата сравнения.

Цитотоксическая активность была определена с помощью МТТ-теста как концентрация IC_{50} (мкМ), вызывающая подавление роста клеток на 50% после воздействия тестируемого соединения на клетки в течение 48 ч. Результаты биологического скрининга для пяти лидирующих соединений представлены в таблице 18. Арглабин **20** проявляет цитотоксическое действие в отношении всех использованных опухолевых линий, однако в отношении линий нормальных клеток печени (Chang liver) и легкого эмбриона (WI38) цитотоксичность арглабина также высокая, то есть препарат не обладает селективным действием. Среди синтезированных соединений лидерами оказались производные арглабина на основе: 2-оксазолидинона (**22c**), селективное в от-

ношении аденокарциномы двенадцатиперстной кишки HuTu 80 (IC_{50} =14.5 мкМ, SI =5.4); урацила (**22e**), селективное в отношении карциномы шейки матки M-HeLa (IC_{50} =21.6 мкМ, SI =3.3); диэтилмалоната (**23a**), селективное в отношении HuTu 80 (IC_{50} =13.3 мкМ, SI =4.7); дибензилфосфита (**21c**), селективное в отношении M-HeLa (IC_{50} =10.3 мкМ, SI =5.0) и HuTu 80 (IC_{50} =16.4 мкМ, SI =3.17); диэтилцианометилфосфоната (**23d**), селективное в отношении глиобластомы T98G (IC_{50} =16.9 мкМ, SI =3.2), меланомы A375 (IC_{50} =19.8 мкМ, SI =2.7) и аденокарциномы молочной железы MCF-7 (IC_{50} =18.3 мкМ, SI =3.0). Мы предполагаем, что возникновение селективности у синтезированных производных арглабина связано с их способностью подвергаться *retro*-реакции Михаэля в опухолевых клетках, высвобождая исходный лактон *in situ*.

Таким образом, модификация арглабина фосфор-, азот- и углеродцентрированными пронуклеофилами в условиях органокатализа третичными фосфинами повышает селективность цитотоксического действия, что может быть использовано для дизайна новых противоопухолевых препаратов с улучшенным терапевтическим потенциалом.

Таблица 18

Цитотоксичность арглабина и его производных

Клеточные линии		IC_{50} (мкМ)					
		21c	22e	22c	23a	23d	20
Раковые	M-HeLa	10.3±0.8 SI=5.0	21.6±1.7 SI=3.3	56.4±4.3	58.0±4.6	52.4±4.2	28.0±2.2
	MCF-7	23.0±1.8	26.0±2.0	77.8±6.1	32.1±2.6	18.3±1.4 SI=3.0	11.3±0.9
	HuTu 80	16.4±1.3 SI=3.2	77.0±6.2	14.5±1.2 SI=5.4	13.3±1.1 SI=4.7	71.3±5.7	18.0±1.5
	PANC-1	33.8±2.7	61.8±4.8	>100	79.6±6.3	82.3±6.6	21.0±1.8
	A 549	28.0±2.2	48.8±3.9	59.5±4.7	45.2±3.5	55.3±4.4	26.0±2.1
	PC3	28.0±2.3	47.0±3.8	63.5±5.0	38.0±3.0	34.5±2.7	16.3±1.3
	DU-145	34.4±2.7	>100	56.0±4.4	35.0±2.8	66.1±4.8	12.8±1.1
	T98G	28.4±2.2	>100	72.8±5.8	>100	16.9±1.3 SI=3.2	21.5±1.8
	HepG2	61.0±4.8	55.7±4.4	61.0±4.8	75.2±6.0	32.2±2.5	12.1±1.1
	A 375	30.2±2.4	61.3±4.7	>100	37.5±2.9	19.8±1.6 SI=2.7	12.0±1.1
Нормальные	SK-OV-3	37.8±3.3	100±8.4	96.7±7.6	98.2±7.6	82.0±6.6	17.3±1.4
	WI 38	46.1±3.7	55.0±4.3	91.2±7.1	53.0±4.1	35.0±2.7	8.5±0.7
	Chang liver	52.0±4.2	71.4±5.6	79.0±6.3	62.4±4.9	54.0±4.3	12.0±1.1

$SI=IC_{50}(\text{Chang liver})/IC_{50}(\text{раковая линия})$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования предложен общий механизм образования фосфониевых енолятов в реакции третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями, позволяющий предсказывать реакционную способность реагентов и разрабатывать подходы к повышению эффективности фосфин-катализируемых реакций. Разработаны новые органокаталитические методы синтеза органических и фосфорорганических соединений с участием фосфониевых енолятов. Показана возможность повышения эффективности органокатализа реакций за счет анхимерного содействия с целью получения соединений с противоопухолевой активностью. Обнаруженный эффект анхимерного содействия открывает широкие возможности для фосфин-катализируемой функционализации распространенного в природе класса сесквитерпеновых α -метиленакетонов, обладающих различными видами биологической активности, для получения новых производных с улучшенным терапевтическим потенциалом.

1. На основе кинетических данных показано, что в кислых средах механизм присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям различной природы (карбоновые кислоты, сложные эфиры, лактоны, амиды, нитрилы, кетоны, ангидриды) включает первоначальное образование фосфониевого енолята с последующим протонированием данного интермедиата по гетероатому электроноакцепторной группы из среды на лимитирующей стадии реакции.

2. Установлено, что скорость присоединения третичного фосфина в значительной степени зависит от способности электроноакцепторной группы алкена участвовать в стабилизации интермедиата посредством внутримолекулярного взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами. В реакциях с алкенами, имеющими *s-цис*-геометрию, фиксированную в цикле, обнаружен ранее неописанный эффект анхимерного содействия. Данный эффект зависит от конформационной подвижности цикла и усиливается при переходе от пятичленного α -метилена- γ -бутиролактона к шестичленному α -метилена- δ -валеролактону, но исчезает в реакции с α -метилена- γ -бутиролактамом.

3. Впервые установлены нормальные кинетические изотопные эффекты для реакции трифенилфосфина с активированными алкенами в D_1 -уксусной кислоте, подтверждающие участие растворителя в лимитирующей стадии протонирования фосфониевого енолята. В реакции трифенилфосфина с 2- D -акрилонитрилом обнаружен нормальный вторичный кинетический изотопный эффект, имеющий квантовую природу и обусловленный наличием ровибронного взаимодействия между плоскостным и внеплоскостным деформационными колебаниями $C-C\equiv N$ акрилонитрила (эффектом Реннера-Теллера). Впервые установлено существенное влияние стерических взаимодействий на кинетический изотопный эффект (до 20%) в реакции D_{15} -трифенилфосфина с β -замещенными активированными алкенами, что свидетельствует о сильном стерическом отталкивании в переходном состоянии при образовании связи P-C.

4. Установлено, что в ряду алкилдифенилфосфинов скорость реакции с активированными алкенами замедляется с увеличением донорности алкильной группы, что объяснено дестабилизацией образующегося фосфониевого енолята. Показано, что введение карбоксильной группы в *орто*-положение ароматического кольца трифенилфосфина ускоряет реакцию с акриловой кислотой за счет стабилизации фосфониевого енолята посредством внутримолекулярного водородного связывания.

5. Разработан и запатентован способ получения фосфонатов на основе реакции Пудовика, катализируемой три-*n*-бутилфосфином, отличающийся высокой эффективностью и хемоселективностью. Синтетический потенциал предложенного способа был расширен путем использования других третичных фосфинов, пригодных для катализа, а также гидрофосфорильных соединений из класса высших диалкилфосфитов, фосфонитов и вторичных фосфиноксидов.
6. Впервые разработаны методы фосфин-катализируемого гидрофосфорилирования алкиноатов, в которых происходит изменение региохимии вследствие изменения направления первичной нуклеофильной атаки с классического сопряженного β -присоединения на α -инверсное присоединение. В зависимости от строения реагентов реакция останавливается на стадии образования продукта α -инверсного присоединения, либо приводит к продуктам вицинального бисгидрофосфорилирования за счет протекания тандемной фосфин-катализируемой реакции Пудовика.
7. Впервые показано, что анхимерное содействие в реакции третичных фосфинов с α -метиленлактонами значительно повышает эффективность фосфин-катализируемого сопряженного присоединения фосфор-, азот- и углеродцентрированных нуклеофилов. Реакции α -метиленлактонов с двухосновными СН-кислотами позволяют генерировать четвертичные углеродные центры в мягких условиях.
8. Эффект анхимерного содействия облегчает хемо- и диастереоселективную функционализацию известного противоопухолевого препарата арглабина из класса сесквитерпеновых лактонов в фосфин-катализируемых реакциях Пудовика и Михаэля. Синтезированные производные арглабина на основе 2-оксазолидинона, урацила, диэтилмалоната, дибензилфосфита, диэтилцианометилфосфоната показали более высокую селективность (до 5 раз) в отношении отдельных раковых клеточных линий по сравнению с нативным арглабином.

Список основных публикаций по теме диссертации

1. Салин А. В. Фосфин-катализируемая реакция Михаэля / **А. В. Салин**. – Научное издание. – М.: ТЕХНОСФЕРА. – 2021. – 94 с. (**монография**).
2. Salin A.V. Advances in organocatalysis of the Michael reaction by tertiary phosphines. / **A.V. Salin**, A.A. Shabanov // Catal. Rev. Sci. Eng. – 2024. – V. 66. – № 4. – P. 1518-1607. (**обзор**).
3. Salin A. V. Quantum chemical investigation on the reaction mechanism of tertiary phosphines with unsaturated carboxylic acids: An insight into kinetic data. / **A. V. Salin**, R. M. Aminova, V. I. Galkin // Int. J. Quantum Chem. – 2013. – V. 113. – № 8. – P. 1086-1094.
4. Салин А. В. Кинетика и механизм кватернизации третичных фосфинов непредельными карбоновыми кислотами и их производными. / **А. В. Салин**, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Ильин, Е. И. Сотов, В. И. Галкин // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2013. – Т. 3. – № 1. – С. 121-127.
5. Salin A. V. Mechanistic aspects of reactions of triphenylphosphine with electron-deficient alkenes in acetic acid solution. / **A. V. Salin**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Il'in, E. I. Sotov, A. A. Sobanov, V. I. Galkin, B. R. James // J. Phys. Org. Chem. – 2013. – V. 26. – № 8. – P. 675-678.

6. Salin A. V. Effect of anchimeric assistance in the reaction of triphenylphosphine with α,β -unsaturated carboxylic acids. / **A. V. Salin**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Il'in, V. I. Galkin // *Int. J. Chem. Kinet.* – 2014. – V. 46. – № 4. – P. 206-215.
7. Salin A. V. Solvent effect on kinetics and mechanism of the phospho-Michael reaction of tertiary phosphines with unsaturated carboxylic acids. / **A. V. Salin**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Il'in, V. I. Galkin, F. G. Shamsutdinova // *Heteroatom Chem.* – 2014. – V. 25. – № 3. – P. 205-216.
8. Salin A. V. Phosphine-catalyzed addition of P(O)–H compounds to ethyl phenylpropionate. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in, F. G. Shamsutdinova, A. R. Fatkhutdinov, V. I. Galkin, D. R. Islamov, O. N. Kataeva // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – № 45. – P. 6282-6286.
9. Salin A. V. The Pudovik reaction catalyzed by tertiary phosphines. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in, F. G. Shamsutdinova, A. R. Fatkhutdinov, D. R. Islamov, O. N. Kataeva, V. I. Galkin // *Curr. Org. Synthesis* – 2016. – V. 13. – № 1. – P. 132-141.
10. Salin A. V. Effect of anchimeric assistance in addition reaction of bifunctional tertiary phosphines to electron-deficient alkenes. / **A. V. Salin**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Il'in, F. G. Shamsutdinova // *Int. J. Chem. Kinet.* – 2016. – V. 48. – № 3. – P. 161-168.
11. Salin A. V. Mechanistic insights into phospho-Michael reaction of tertiary phosphines with electron-deficient alkenes. / **A. V. Salin** // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2016. – V. 191. – № 11-12. – P. 1625-1627.
12. Il'in A. V. Efficient hydrophosphorylation of activated alkenes under phosphine catalysis. / A. V. Il'in, A. R. Fatkhutdinov, **A. V. Salin** // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2016. – V. 191. – № 11-12. – P. 1628-1629.
13. Salin A. V. Secondary deuterium kinetic isotope effects in phospho-Michael addition of tertiary phosphines to electron-deficient alkenes. / **A. V. Salin** // *ChemistrySelect.* – 2017. – V. 2. – № 24. – P. 6984-6990.
14. Salin A. V. Synthesis of 2-*d*-acrylamide. / **A. V. Salin**, R. Z. Musin // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 2018. – V. 61. – № 8. – P. 595-598.
15. Salin A. V. Tributylphosphine catalyzed addition of diphenylphosphine oxide to unsubstituted and substituted electron-deficient alkenes. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in, R. I. Faskhutdinov, V. I. Galkin, D. R. Islamov, O. N. Kataeva // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – № 17. – P. 1630-1634.
16. Salin A. V. Recent advances in studying the mechanism of phospho-Michael addition of tertiary phosphines to electron-deficient alkenes on the basis of kinetic isotope effects. // **A. V. Salin** // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2019. – V. 194. – № 4-6. – P. 550-553.
17. Salin A. V. Comparison of catalytic activity of hexamethyltriamino- and tri-*n*-butylphosphines in the Pudovik reaction. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2019. – V. 194. – № 4-6. – P. 355-356.
18. Salin A. V. Phosphine-catalyzed bishydrophosphorylation of electron-deficient alkynes. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in, R. I. Faskhutdinov, R. R. Fayzullin // *Tetrahedron.* – 2019. – V. 75. – № 18. – P. 2676-2686.
19. Salin A. V. Phosphine-catalyzed Michael additions to α -methylene- γ -butyrolactones. / **A. V. Salin**, D. R. Islamov // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – № 31. – P. 7293-7299.
20. Salin A. V. Addition of triphenylphosphine to electron-deficient alkenes in mixed binary solvents: Overcoming the problem of preferential solvation to determine the reaction order with respect to protic solvent. / **A. V. Salin**, D. R. Khisamova // *J. Mol. Liq.* – 2020. – V. 318. – 113911.

21. Салин А. В. Кинетика и механизм реакции трифенилфосфина с метилвинилкетонном / **А. В. Салин**, А. А. Шабанов, Т. В. Карамаева // Ж. общ. химии – 2022. – Т. 92. – № 7. – С. 1011-1017.
22. Салин А. В. Эффекты анхимерного содействия в химии фосфониевых енолятов. / **А. В. Салин** // Ж. общ. химии – 2022. – Т. 92. – № 7. – С. 999-1010.
23. Salin A. V. Stereoelectronic effect in the reaction of α -methylene lactones with tertiary phosphines and its application in organocatalysis. / **A. V. Salin**, A. A. Shabanov, K. R. Khayarov, R. I. Nugmanov, D. R. Islamov // J. Org. Chem. – 2023. – V. 88. – № 16. – P. 11954-11967.
24. Salin A. V. Phosphine-catalyzed synthesis and cytotoxic evaluation of Michael adducts of the sesquiterpene lactone arglabin. / **A. V. Salin**, A. A. Shabanov, K. R. Khayarov, D. R. Islamov, A. D. Voloshina, S. K. Amerhanova, A. P. Lyubina // ChemMedChem – 2024, № 19. – e202400045.
25. Пат. 2551287 Российская Федерация, МПК C07F 9/40. Способ получения фосфонатов из диалкилфосфитов и производных непредельных карбоновых кислот / **А.В. Салин**, А.В. Ильин, А.Р. Фатхутдинов, Ф.Г. Шамсутдинова; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВПО КФУ. – № 2014115554/04; заявл. 17.04.14; опубл. 20.05.15, Бюл. № 14. – 15 с. : 2 з.п. ф-лы, 14 пр., 1 табл., 1 ил.
26. Пат. 2805915 Российская Федерация, МПК C07D 493/04; C07D 519/00; A61K 31/34; A61K 31/422; A61K 31/506; A61K 31/662; A61P 35/00. Производные арглабина, обладающие селективным цитотоксическим действием / **А.В. Салин**, А.Д. Волошина, С.К. Амерханова, А.П. Любина; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО КФУ. – № 2023104161; заявл. 22.02.23; опубл. 24.10.23, Бюл. № 30. – 17 с. : 4 н. з.п. ф-лы, 2 Фиг.
27. Пат. 2814259 Российская Федерация, МПК A61K 31/34; A61K 31/662; A61P 35/00; C07D 493/04. Средство на основе производного арглабина, обладающее селективным цитотоксическим действием / **А.В. Салин**, А.Д. Волошина, С.К. Амерханова, А.П. Любина; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО КФУ. – № 2023122785; заявл. 01.09.23; опубл. 28.02.24, Бюл. № 7. – 14 с. : 2 ил., 7 пр.
28. Пат. 2814738 Российская Федерация, МПК A61K 31/34; A61P 35/00; C07D 519/00. Средство на основе производного арглабина, обладающее селективным цитотоксическим действием / **А.В. Салин**, А.Д. Волошина, С.К. Амерханова, А.П. Любина; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО КФУ. – № 2023122779; заявл. 01.09.23; опубл. 04.03.24, Бюл. № 7. – 14 с. : 2 ил., 7 пр.