

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

САЛИН АЛЕКСЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

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

1.4.8. Химия элементоорганических соединений

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук

Казань – 2025

Оглавление

| | |
|--|-----|
| Список сокращений и условных обозначений..... | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| ГЛАВА 1. РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ ФОСФОНИЕВЫХ ЕНОЛЯТОВ (Литературный обзор)..... | 16 |
| 1.1. Реакции присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям..... | 17 |
| 1.2. Фосфин-катализируемые реакции непредельных электрофильных соединений... | 27 |
| 1.2.1. Реакция Михаэля..... | 27 |
| 1.2.1.1. Реакция Михаэля с участием активированных алкенов..... | 28 |
| 1.2.1.1.1. Присоединение СН-кислот..... | 28 |
| 1.2.1.1.2. Присоединение О-нуклеофилов..... | 37 |
| 1.2.1.1.3. Присоединение S-нуклеофилов..... | 39 |
| 1.2.1.1.4. Присоединение N-нуклеофилов..... | 41 |
| 1.2.1.2. Реакция Михаэля с участием активированных алкинов..... | 44 |
| 1.2.1.2.1. Присоединение О-нуклеофилов..... | 44 |
| 1.2.1.2.2. Присоединение S-нуклеофилов..... | 51 |
| 1.2.1.2.3. Присоединение СН-кислот..... | 53 |
| 1.2.1.2.4. Присоединение N-нуклеофилов..... | 55 |
| 1.2.1.2.5. Присоединение бинуклеофилов. Двойное присоединение нуклеофилов..... | 55 |
| 1.2.2. Реакции α - и γ -инверсного присоединения нуклеофилов к активированным алкинам и алленам..... | 58 |
| 1.2.3. Реакция Раухута–Курье..... | 64 |
| 1.2.4. Реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана..... | 70 |
| 1.2.5. Фосфин-катализируемое [3+2] циклоприсоединение с участием активированных алкинов и алленов..... | 82 |
| 1.2.6. Фосфин-катализируемое [4+2] циклоприсоединение с участием активированных алленов..... | 90 |
| Заключение к главе 1..... | 93 |
| ГЛАВА 2. КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ФОСФОНИЕВЫХ ЕНОЛЯТОВ (Обсуждение результатов)..... | 95 |
| 2.1. Методология кинетических исследований..... | 95 |
| 2.2. Влияние апротонного растворителя на скорость присоединения третичных фосфинов..... | 97 |
| 2.3. Квантово-химическое исследование механизма образования фосфониевых енолятов в газовой фазе..... | 120 |
| 2.4. Влияние кислотного растворителя на скорость присоединения третичных фосфинов..... | 126 |
| 2.5. Влияние строения активированного алкена на скорость присоединения третичных фосфинов..... | 134 |

| | |
|---|------------|
| 2.6. Эффект анхимерного содействия в реакции третичных фосфинов с активированными алкенами..... | 142 |
| 2.7. Кинетические изотопные эффекты в реакциях третичных фосфинов с активированными алкенами..... | 152 |
| 2.7.1. Изотопный эффект растворителя..... | 155 |
| 2.7.2. Вторичные кинетические изотопные эффекты..... | 157 |
| 2.7.3. Стерические изотопные эффекты..... | 168 |
| 2.8. Влияние строения третичного фосфина на скорость реакции с активированными алкенами..... | 170 |
| Заключение к главе 2..... | 180 |
| ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОСФОНИЕВЫХ ЕНОЛЯТОВ В ОРГАНОКАТАЛИЗЕ (Обсуждение результатов)..... | 183 |
| 3.1. Фосфин-катализируемая реакция Пудовика..... | 183 |
| 3.2. Фосфин-катализируемое гидрофосфорилирование активированных алкинов..... | 195 |
| 3.2.1. α -Инверсное присоединение гидрофосфорильных соединений..... | 195 |
| 3.2.2. Фосфин-катализируемое бисгидрофосфорилирование активированных алкинов..... | 201 |
| 3.3. Эффект анхимерного содействия в органокатализе..... | 210 |
| 3.3.1. Фосфин-катализируемые реакции Пудовика и Михаэля α -метиленлактонов..... | 212 |
| 3.3.2. Фосфин-катализируемый синтез производных арглабина и их цитотоксические свойства..... | 228 |
| Заключение к главе 3..... | 247 |
| ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ..... | 251 |
| 4.1. Реагенты и растворители..... | 251 |
| 4.2. Аппаратура и методы исследования..... | 253 |
| 4.2.1. Кинетические исследования..... | 253 |
| 4.2.2. Квантово-химические исследования..... | 267 |
| 4.2.3. Синтетические исследования..... | 268 |
| 4.2.3.1. Синтез α -метилен- δ -валеролактона..... | 270 |
| 4.2.3.2. Синтез α -метилен- γ -бутиролактама..... | 270 |
| 4.2.3.3. Синтез 2-D-акриламида..... | 272 |
| 4.2.3.4. Общая методика фосфин-катализируемой реакции Пудовика..... | 273 |
| 4.2.3.5. Общая методика фосфин-катализируемого α -инверсного присоединения гидрофосфорильных соединений к этил(3-фенил)пропиолату..... | 285 |
| 4.2.3.6. Общая методика фосфин-катализируемого вицинального бисгидрофосфорилирования этилтетролата..... | 289 |
| 4.2.3.7. Общая методика фосфин-катализируемого вицинального бисгидрофосфорилирования метилпропиолата..... | 294 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.3.8. Общая методика фосфин-катализируемого вицинального бисгидрофосфорилирования этил(3-фенил)пропиолата..... | 297 |
| 4.2.3.9. Общая методика фосфин-катализируемого присоединения гидрофосфорильных соединений к α -метиленлактонам..... | 300 |
| 4.2.3.10. Общая методика фосфин-катализируемого присоединения азотсодержащих пронуклеофилов к α -метиленлактонам..... | 307 |
| 4.2.3.11. Общая методика фосфин-катализируемого присоединения СН-кислот к α -метиленлактонам..... | 316 |
| 4.3. Цитотоксические исследования..... | 325 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 327 |
| Список использованных источников..... | 329 |
| Приложение А . Эмпирические параметры растворителей..... | 366 |
| Приложение Б. Результаты квантово-химических расчетов для реакции триметилфосфина с акриловой кислотой..... | 367 |
| Приложение В. Эмпирические параметры электрофильности алкенов <i>E</i> Майера..... | 374 |
| Приложение Г. Результаты квантово-химических расчетов для реакции триметилфосфина с непредельными гетероциклами..... | 375 |
| Приложение Д. Кристаллографические параметры и параметры уточнения структуры соединений..... | 381 |

Список сокращений и условных обозначений

BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BINOL – 1,1'-би-2-нафтол

Cy – циклогексил

DFT – теория функционала плотности

DABCO – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан

DBU – 1,8-диазабциклоундец-7-ен

dr – соотношение диастереомеров

ee – энантиомерный избыток

HRMS-ESI – масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией при электрораспылении

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования клеточной пролиферации

LD₅₀ – полумлетальная доза

NOE – ядерный эффект Оверхаузера

DMCO – диметилсульфоксид

DMFA – диметилформамид

2-ДФФБК – 2-(дифенилфосфино)бензойная кислота

4-ДФФБК – 4-(дифенилфосфино)бензойная кислота

КИЭ – кинетический изотопный эффект

ИК – инфракрасный

м. д. – миллионная доля

МТТ – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид

РСА – рентгеноструктурный анализ

ТГФ – тетрагидрофуран

ТСХ – тонкослойная хроматография

T_{кип} – температура кипения

T_{пл} – температура плавления

УФ – ультрафиолетовый

х.ч. – химически чистый

ч.д.а. – чистый для анализа

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

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-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO, LD_{50} 700 мг/кг), 1,8-диазабициклоундец-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 получае-

мых 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 зарождающемуся 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 реак-

ции. 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 -метиленактонами, 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 -метилена- 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 енолятнго 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-цис*-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 взаимодействием между плоскостным и внеплоскостным деформационными колебаниями $C-C\equiv N$ (эффектом Реннера–Теллера), влияющим на стадию протонирования. На основе этого эф-

фекта 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-cis*-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 -метиленлактонов, 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-цис*-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 алкенам 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 элементоорганиче-

ских 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 синтетических 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. Файзуллиным 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_а); гранта Российского науч-

ного 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.

ГЛАВА 1. РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ ФОСФОНИЕВЫХ ЕНОЛЯТОВ

(Литературный обзор)

Третичные фосфины являются очень реакционноспособным классом фосфорорганических соединений. Их высокая реакционная способность обусловлена наличием неподеленной электронной пары, которая охотно принимает участие в образовании связи с различными электрофильными соединениями. Подобно азоту в третичных аминах, атом фосфора в третичных фосфинах имеет пирамидальную конфигурацию. Однако если для аминов характерна быстрая инверсия конфигурации при комнатной температуре, то фосфины представляют собой конфигурационно стабильные молекулы даже при температурах выше комнатной. Это означает, что ациклические третичные фосфины с тремя различными заместителями при комнатной температуре сохраняют свою хиральность, и их можно выделить в виде индивидуальных энантиомеров.

В общем случае третичные фосфины менее основны, но более нуклеофильны по сравнению с третичными аминами, содержащими аналогичные заместители. Наибольшей нуклеофильностью обладают триалкилфосфины, а при введении ароматических заместителей нуклеофильность снижается. Нуклеофильность третичных фосфинов хорошо изучена на примере реакций с галоидными алкилами. Для построения шкалы нуклеофильности Пирсон рассчитал параметры относительной реакционной способности n Свейна-Скотта (уравнение 1.1) [1]. Эти параметры были получены путем сравнения скоростей реакций различных нуклеофилов Nu с йодистым метилом в метаноле при 25°C:

$$n = \lg \frac{k_{\text{Nu}}}{k_{\text{MeOH}}}, \quad (1.1)$$

где k_{Nu} – константа скорости реакции нуклеофила Nu с йодистым метилом в метаноле. Йодистый метил был использован в качестве стандартного электрофила для построения шкалы, поскольку имеет в своем составе мягкий электрофильный углеродный атом и охотно реагирует с легко поляризуемыми нуклеофилами. В таблице 1.1 представлены параметры нуклеофильности n , а также основности (значения pK_a сопряженных кислот в воде) для различных нуклеофилов [2]. Как видно из таблицы 1.1, наблюдается лишь слабая корреляция между параметрами основности и нуклеофильности. Если трифенилфосфин относится к достаточно слабым нуклеофилам, то триалкилфосфины обладают очень высокой нуклеофильностью, более чем в сто раз превышающую таковую для триэтиламина. В то же время, триэтиламин в сто раз более основен, чем триалкилфосфины. Такая нелинейная зависимость между основностью и нуклеофильностью фосфинов связана с большей поляризуемостью атома фосфора по сравнению с атомом азота.

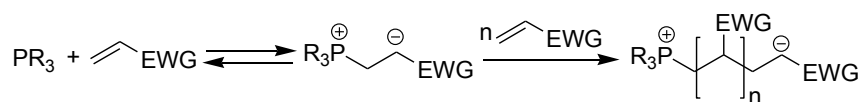
Параметры нуклеофильности и основности

| Нуклеофил | n | pK_a | Нуклеофил | n | pK_a |
|---------------------|------|--------|------------------------------------|------|--------|
| CH ₃ OH | 0.00 | -1.7 | анилин | 5.70 | 4.58 |
| Ph ₃ Sb | <2.0 | | PhSH | 5.70 | |
| F ⁻ | ~2.7 | 3.45 | Br ⁻ | 5.79 | -7.7 |
| AcO ⁻ | 4.3 | 4.75 | Et ₃ N | 6.66 | 10.70 |
| Cl ⁻ | 4.37 | -5.7 | CN ⁻ | 6.70 | 9.3 |
| BnO ⁻ | 4.5 | 4.19 | Et ₃ As | 6.90 | <2.6 |
| Ph ₃ As | 4.77 | | Ph ₃ P | 7.00 | 2.73 |
| Bn ₂ S | 4.84 | | пиперидин | 7.30 | 11.21 |
| имидазол | 4.97 | 7.10 | Γ | 7.42 | -10.7 |
| P(OMe) ₃ | ~5.2 | 2.6 | (Et ₂ N) ₃ P | 8.54 | |
| пиридин | 5.23 | 5.23 | <i>n</i> -Bu ₃ P | 8.69 | 8.43 |
| Et ₂ S | 5.34 | -5.3 | Et ₃ P | 8.72 | 8.69 |
| NH ₃ | 5.50 | 9.25 | PhS ⁻ | 9.92 | 2.9 |

Нуклеофильная природа третичных фосфинов позволяет им легко атаковать непредельные электрофильные соединения с образованием фосфониевых енолятных интермедиатов, которые могут превращаться в стабильные фосфорорганические продукты, либо катализировать дальнейшие превращения с отщеплением фосфина на завершающей стадии каталитического цикла.

1.1. Реакции присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям

В общем случае, если реакцию третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями проводить в отсутствие протонодонорного реагента, то образования устойчивого продукта не наблюдается. Данные реакции носят равновесный характер, и генерируемый фосфониевый енолят (называемый также цвиттер-ионом Хорнера), может вызывать анионную полимеризацию (схема 1.1) [3].



EWG = электроноакцепторная группа

Схема 1.1. Анионная полимеризация, катализируемая третичными фосфинами

В отсутствие протонодонорного реагента фосфониевый енолят может стабилизироваться за счет эффективной делокализации возникающего анионного заряда. Это становится возможным при наличии двух электроноакцепторных групп как, например, в составе 2-бензилиден-1,3-индандиона или 2-арилиденмалононитрила (схема 1.2) [4]. В 1961 году Ford и Wilson провели аналогичные реакции с три-*n*-бутилфосфином, получив устойчивые цвиттер-ионные соединения [5].

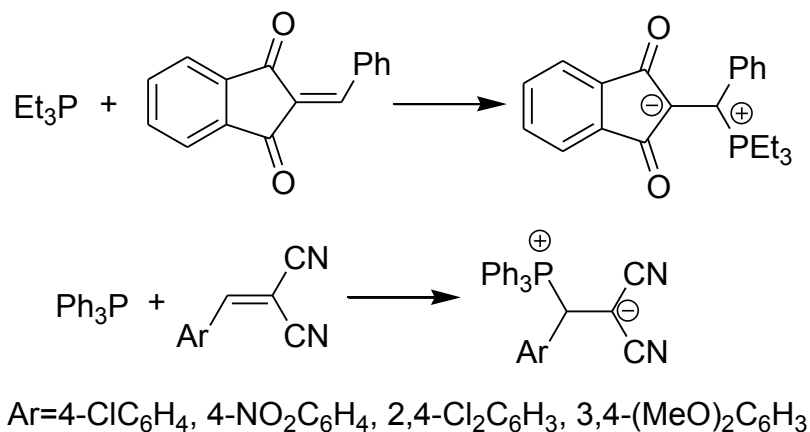


Схема 1.2. Стабильные цвиттер-ионы на основе 2-бензилиден-1,3-индандиона и 2-арилиденмалононитрила

Стабильные цвиттер-ионы были получены Гололобовым с сотрудниками на основе 2-цианакрилатов (схема 1.3) [6]. Целевые продукты получались только при использовании высоконуклеофильных фосфинов. Слабые фосфорные нуклеофилы, такие как Ph₃P, (EtO)₃P, вызывали полимеризацию 2-цианакрилата.

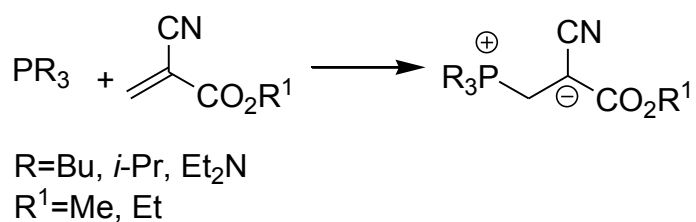


Схема 1.3. Стабильные цвиттер-ионы на основе 2-цианакрилатов

Образование стабильных цвиттер-ионов наблюдается при присоединении три-*n*-бутилфосфина к 4-трифторацетил-1,3-оксазолий-5-олатам, являющимся мезоионными соединениями класса мюнхонов (схема 1.4) [7]. Рентгеноструктурный анализ показал, что фосфониевый центр и атом кислорода трифторацетильной группы в образующемся цвиттер-ионе сближены на расстояние 2.88 Å.

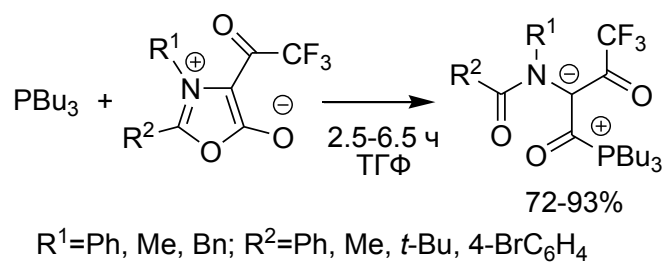


Схема 1.4. Стабильные цвиттер-ионы на основе мезоионных соединений

В реакциях с высокоэлектрофильными непредельными соединениями, такими как тетрацианоэтилен [8] и диметилацетилендикарбоксилат [9], первоначально образующийся фосфониевый енолят вступает во взаимодействие со второй молекулой непредельного соединения, также давая цвиттер-ионные продукты (схема 1.5).

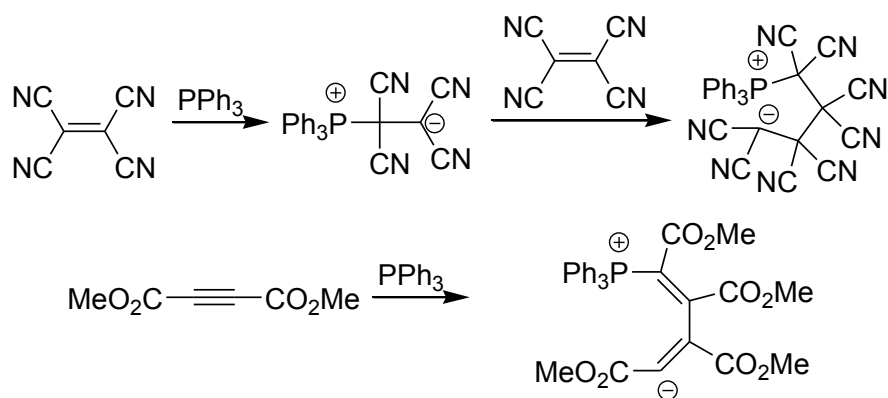


Схема 1.5. Образование цвиттер-ионных продуктов в результате двойного присоединения

Существует также возможность стабилизации фосфониевых енолятов посредством внутримолекулярного переноса протона. Если у атома углерода, связанного с фосфониевым центром, имеется подвижный атом водорода, возможно превращение фосфониевого енолята в более устойчивую илидную таутомерную форму. Примером такой реакции является взаимодействие малеинового ангидрида с трифенилфосфином (схема 1.6) [10,11].

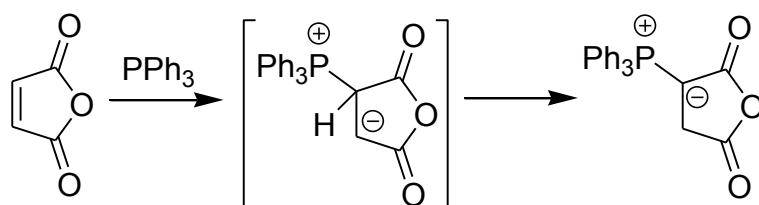


Схема 1.6. Образование илида в реакции трифенилфосфина с малеиновым ангидридом

Ramirez показал, что илидный продукт получается и при взаимодействии три-*n*-бутилфосфина с *E*-дипензоилэтиленом (схема 1.7) [12].

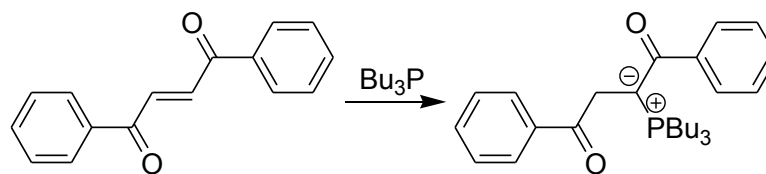


Схема 1.7. Образование илида в реакции три-*n*-бутилфосфина с *E*-дибензоилэтиленом

В реакции трифенилфосфина с *n*-бензохиноном образуется цвиттер-ион фенолятного типа в результате трансформации в термодинамически более выгодный ароматический продукт (схема 1.8) [13,14].

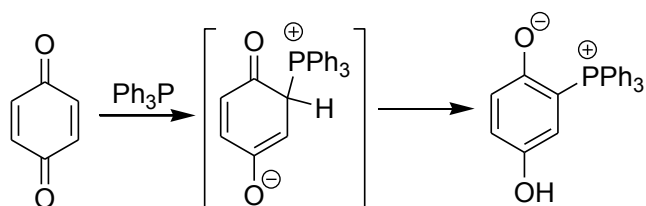


Схема 1.8. Образование фенолятного цвиттер-иона в реакции трифенилфосфина с *n*-бензохиноном

Аналогичные цвиттер-ионы были выделены Моисеевым в 2010 г. в реакции с другими фосфинами (Me_3P , Et_3P , Ph_2PMe , $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{P}$), и их строение изучено методом рентгеноструктурного анализа [15].

Продуктам реакции метиленхинонов с три-*n*-бутилфосфином также может быть приписана цвиттер-ионная структура (схема 1.9), однако в неполярных растворителях цвиттер-ион находится в таутомерном равновесии с илидной формой, и удается провести реакцию Виттига [16].

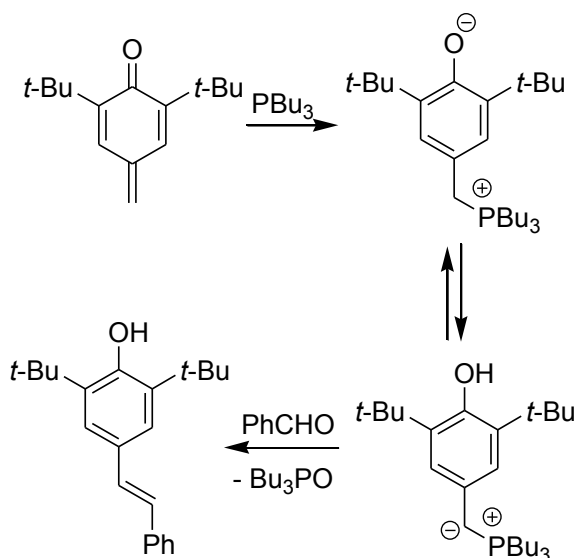


Схема 1.9. Реакция три-*n*-бутилфосфина с метиленхиноном. Реакция Виттига илидной таутомерной формы образующегося продукта

Присоединение третичных фосфинов к фосфорилированным метиленхинонам приводит к устойчивым илидам, в которых карбанионный заряд стабилизирован фосфониевым и фосфорильным заместителями (схема 1.10) [17].

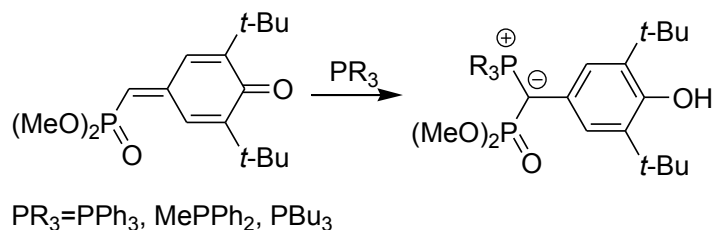


Схема 1.10. Образование илидов в реакции третичных фосфинов с фосфорилированными метиленхинонами

Присоединение третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям может происходить за счет наличия кислых протонов в составе реагентов или добавления кислот. Еще в 1960-е годы Hoffmann показал, что трифенилфосфин легко присоединяется к непредельным карбоновым кислотам в присутствии эквимольного количества минеральной кислоты с образованием фосфониевых солей (схема 1.11) [18,19].

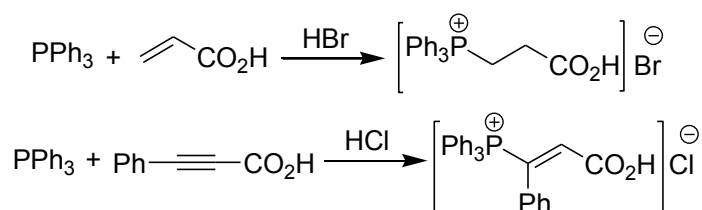


Схема 1.11. Присоединение трифенилфосфина к непредельным карбоновым кислотам в присутствии минеральной кислоты

В 1988 г. Larpent и Patin провели присоединение водорастворимых третичных фосфинов – трис(*m*-натрийсульфонатфенил)фосфина и (*m*-натрийсульфонатфенил)дифенилфосфина – к непредельным карбоновым кислотам в воде в отсутствие минеральных кислот, получив карбоксилатные фосфабетаины (схема 1.12) [20].

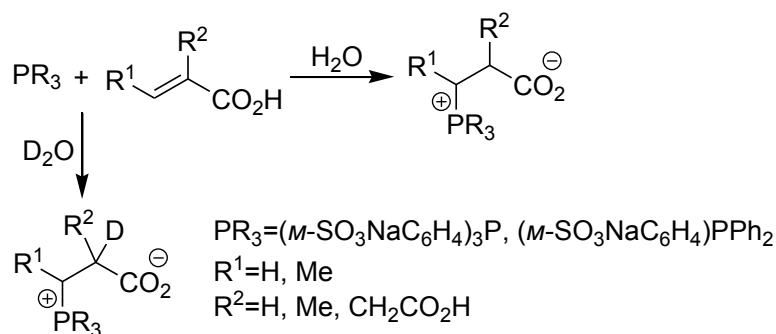


Схема 1.12. Присоединение водорастворимых третичных фосфинов к непредельным карбоновым кислотам в воде

Авторами было отмечено, что β-замещенная кротоновая кислота реагировала значительно медленнее других кислот, поэтому реакцию с ней проводили при повышенной температуре (50°C). При проведении реакции в тяжелой воде были получены соответствующие α-монодейтерированные продукты.

Бахтияровой и Галкиным было проведено систематическое исследование реакций третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами в среде органических растворителей в отсутствие минеральных кислот (схема 1.13) [21-31].

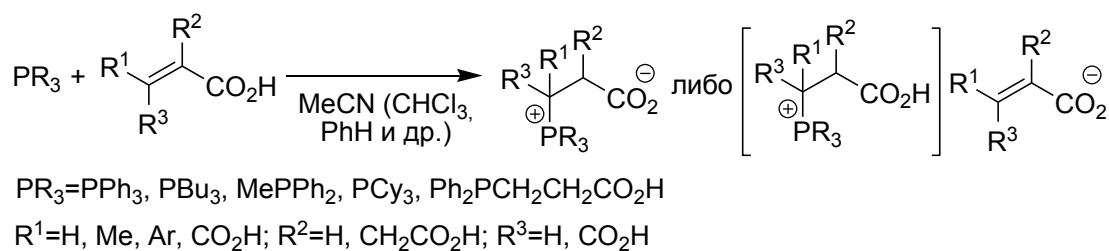


Схема 1.13. Присоединение третичных фосфинов к непредельным карбоновым кислотам в среде органических растворителей

По данным рентгеноструктурного анализа продукты реакций представляют собой либо карбоксилатные фосфабетаины, либо фосфониевые соли, в которых противоионом является анион исходной непредельной кислоты. Более нуклеофильные триалкилфосфины и метилдифенилфосфин реагировали быстрее, чем трифенилфосфин. Реакции с β-замещенными непредельными кислотами (кротоновая, коричные кислоты) протекали значительно медленнее. Исключение составила малеиновая кислота, которая, наоборот, реагировала очень быстро с первоначальным образованием дикарбоксилатных продуктов, подвергавшихся дальнейшему декарбоксилированию в условиях реакции.

С целью выяснения механизма Мальцевым и Галкиным впервые было начато кинетическое исследование данных реакций [32]. Используя трифенил-, метилдифенилфосфин и акриловую кислоту в качестве реагентов, авторы предложили механизм реакции, включающий первоначальное образование комплекса с переносом заряда между фосфином и С=С связью акриловой кислоты. На следующей стадии одновременно с нуклеофильной атакой атома фосфора на β-атом углерода С=С связи происходит перенос карбоксильного протона к α-углеродному атому (рис. 1.1). Согласно авторам, в спиртах, хлороформе, 1,2-дихлорэтано реакция имеет первый порядок по акриловой кислоте и фосфину, и кинетическое уравнение реакции имеет вид:

$$\text{скорость} = k_{II}[\text{PPh}_3][\text{акриловая кислота}],$$

где k_{II} – константа скорости второго порядка; $[\text{PPh}_3]$ – концентрация трифенилфосфина; $[\text{акриловая кислота}]$ – концентрация акриловой кислоты.

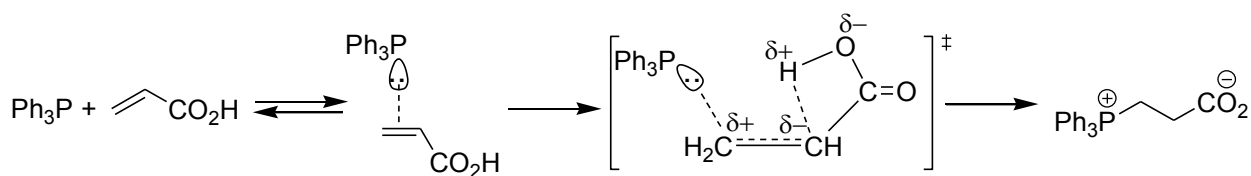


Рис. 1.1. Механизм реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой, предложенный Мальцевым и Галкиным [32]

Исходя из данного кинетического уравнения, авторами был сделан вывод о том, что перенос протона в реакции происходит по внутримолекулярному механизму. При этом в ацетонитриле авторами был установлен второй порядок по акриловой кислоте, что объяснено способностью данного растворителя подавлять внутримолекулярный перенос протона в активированном комплексе, поэтому для протонирования зарождающегося анионного центра на α -углеродном атоме становится необходимым участие второй молекулы акриловой кислоты.

Однако если в ацетонитриле нуклеофильная атака фосфина и перенос протона происходят согласованно в пределах одного переходного состояния, то в соответствии с предложенным механизмом должен был иметь место тримолекулярный процесс, что представляется маловероятным для реакций в растворах. Открытым оставался также вопрос о существовании других растворителей, способных подавлять внутримолекулярный перенос протона подобно ацетонитрилу. Кроме того, предложенный авторами согласованный механизм специфичен для непредельных карбоновых кислот и не может реализовываться для активированных алкенов других классов, не содержащих карбоксильную группу.

Последующие исследования, проведенные нашей группой [33-39], заставили пересмотреть механизм, предложенный Мальцевым и Галкиным. На основе кинетических данных было установлено, что в реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами перенос протона никогда не реализуется по внутримолекулярному механизму, а происходит по межмолекулярному механизму при участии третьей протонодонорной молекулы. Был предложен ступенчатый механизм реакции, включающий образование в качестве интермедиата фосфониевого енолята с последующей стадией переноса протона из среды. Кинетическое уравнение реакции имеет общий третий порядок, форма которого зависит от природы растворителя. В среде кислотного растворителя – уксусной кислоты – перенос протона происходит от растворителя, и кинетическое уравнение имеет вид:

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

где k_{III} – константа скорости третьего порядка; $[PR_3]$ – концентрация третичного фосфина; $[непределённая\ кислота]$ – концентрация непределённой карбоновой кислоты, $[AcOH]$ – концентрация уксусной кислоты в собственном растворе, которую можно считать постоянной величиной.

Поскольку определение порядка по реакционноспособному растворителю является сложной и во многих случаях нерешаемой задачей, вывод о вхождении концентрации уксусной кислоты в кинетическое уравнение в то время был сделан на основе косвенных экспериментальных фактов: путем сопоставления кинетических данных для реакции трифенилфосфина с непределёнными карбоновыми кислотами и их эфирами в уксусной кислоте, которые указали на отсутствие специфического влияния карбоксильной группы в составе алкена, а также анализа кинетических данных в смесях уксусной кислоты с ацетонитрилом, в которых происходит снижение порядка реакции по акриловой кислоте со второго (в ацетонитриле) до первого (в смесях растворителей). В настоящей работе нами впервые были найдены условия, позволяющие представить прямое доказательство тому, что концентрация кислотного растворителя входит в кинетическое уравнение реакции (см. раздел 2.4). Решение этого вопроса сыграло принципиально важную роль в понимании механизма реакции, раскрывая очень короткоживущий характер фосфониевых енолятов.

В нашей группе было также обнаружено, что спиртах реакция трифенилфосфина с акриловой кислотой не подчиняется простому кинетическому уравнению с первыми порядками по реагентам, как это первоначально было показано Мальцевым и Галкиным [32]. Нами был установлен дробный порядок реакции по акриловой кислоте, зависящий от ее концентрации в растворе и принимающий значения в интервале от единицы до двух [35,39]. Порядок по акриловой кислоте близок к единице в наиболее кислом из спиртов – метиловом, а в наименее кислом спирте – *трет*-бутиловом – порядок приближается ко второму. Эти данные привели к выводу о том, что в спиртах реализуются два параллельных канала переноса протона: от спирта и от второй молекулы акриловой кислоты, оба этих канала имеют межмолекулярную природу. Кинетическое уравнение реакции имеет вид:

$$\text{скорость} = k_{III}^S [PPh_3] [\text{акриловая кислота}] [R'OH] + k_{III} [PPh_3] [\text{акриловая кислота}]^2,$$

где k_{III}^S – константа скорости третьего порядка с переносом протона от спирта; k_{III} – константа скорости третьего порядка с переносом протона от второй молекулы акриловой кислоты; $[R'OH]$ – концентрация спирта в собственном растворе, которую можно считать постоянной величиной. Константы скорости k_{III}^S и k_{III} были найдены из линейного относительно концентрации акриловой кислоты уравнения:

$$\frac{k'}{[\text{акриловая кислота}]} = k_{\text{II}}^{\text{S}} + k_{\text{III}}[\text{акриловая кислота}],$$

где k' соответствует константе скорости псевдопервого порядка $\{[\text{PPh}_3] \ll [\text{акриловая кислота}]\}$ в спирте. Для констант скорости $k_{\text{III}}^{\text{S}}$ была установлена линейная корреляция с величиной pK_{a} спирта (соотношение Брэнстеда) [35,39], что подтвердило их соответствие межмолекулярному переносу протона от спирта.

Подобно ацетонитрилу, второй порядок реакции по акриловой кислоте был установлен нами и для других апротонных растворителей: сульфолана, диэтилкарбоната, этил- и бутилацетата, 1,4-диоксана, ДМФА и ДМСО [36,39], кинетическое уравнение реакции в этих растворителях имеет вид:

$$\text{скорость} = k_{\text{III}}[\text{PPh}_3][\text{акриловая кислота}]^2.$$

Для серии, включающей семь апротонных растворителей, был проведен количественный анализ влияния среды на скорость реакции в рамках уравнения Коппеля–Пальма [36]. Однако впоследствии нами было выявлено, что при обработке данных из многопараметровой корреляции был ошибочно исключен свободный член, что привело к неверной оценке значимости таких параметров, как полярность Y и электрофильность E , на скорость реакции. Данная ошибка была устранена в настоящей работе (см. главу 2.2), кроме того, для построения более точной модели, описывающей влияние среды на скорость реакции, серия апротонных растворителей была расширена до шестнадцати представителей.

Исследованием реакций третичных фосфинов с непердельными электрофильными соединениями занимались и другие научные группы. Так, обнаружение отбеливающего и фотостабилизирующего действия водорастворимых гидроксиалкилфосфинов, таких как $(\text{HOCH}_2)_3\text{P}$ и $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{P}$, на лигнин, получаемый в процессе обработки древесины, послужило импульсом Моисееву с коллегами для систематического исследования реакций третичных фосфинов с непердельными карбонильными соединениями, содержащими фрагмент $\text{Ar}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, т.к. их можно рассматривать в качестве реагентов, моделирующих хромофорные группы лигнина. Так, n -гидроксикоричные альдегиды в воде реагируют с третичными фосфинами, такими как Me_3P , Et_3P , $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{P}$, Me_2PPh и Et_2PPh , давая в качестве конечных продуктов бисцвиттер-ионы (схема 1.14) [40]. Согласно авторам, первоначально образующийся фосфониевый енолят подвергается последующей самоконденсации с отщеплением молекулы воды и 1,3-миграцией фосфониевой группы.

Моисеев также показал, что гидроксиалкилфосфины в среде ацетона присоединяются к коричным кислотам, давая карбоксилатные фосфабетаины (схема 1.15), которые в растворе склонны к ассоциации с исходными кислотами [41].

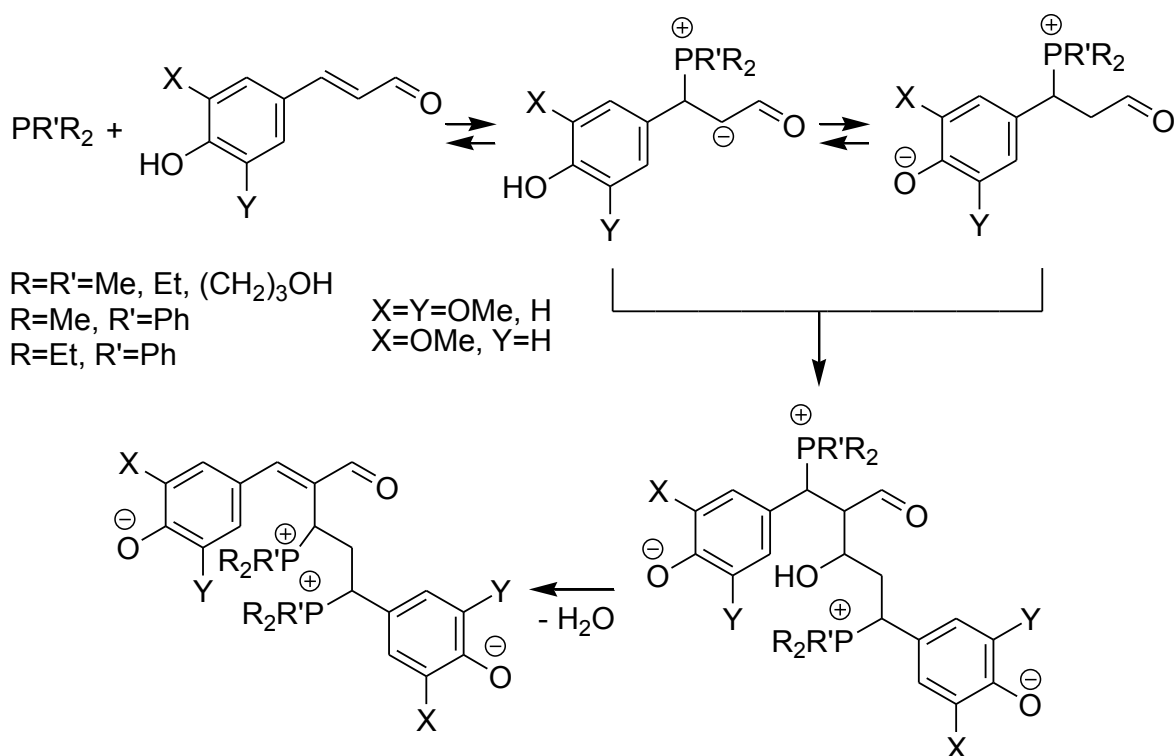


Схема 1.14. Образование бисцвиттер-ионов в реакции третичных фосфинов с *n*-гидроксикоричными альдегидами

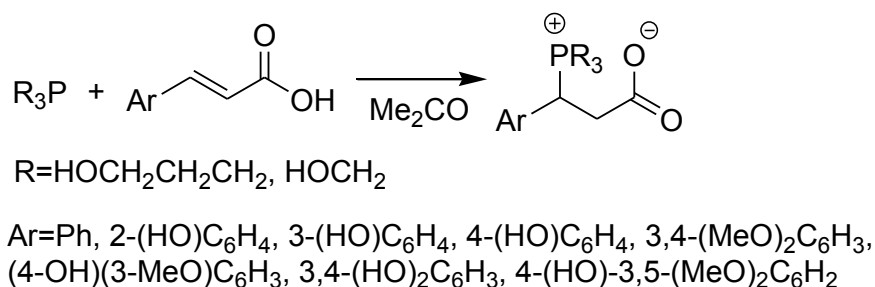
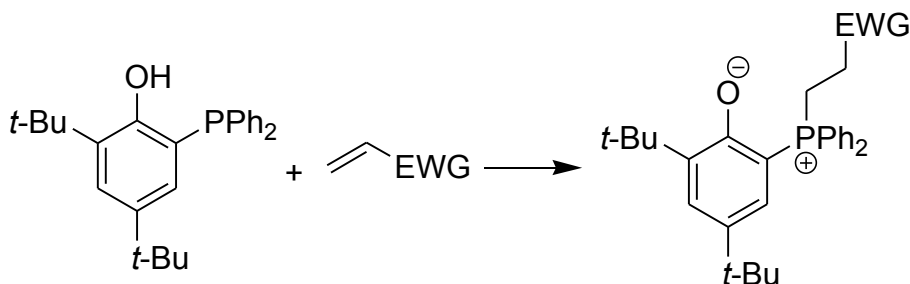


Схема 1.15. Присоединение гидроксиалкилфосфинов к коричным кислотам

Выделенные продукты представляют собой белые порошкообразные гигроскопичные вещества, стабильные на воздухе. Реакционная способность кислот уменьшалась в ряду: 2-НОС₆Н₄ > 3-НОС₆Н₄ > Ph > 3,4-(MeO)₂C₆Н₃ > 4-(НО)-3-MeOC₆Н₃ > 3,4-(НО)₂C₆Н₃ >> 4-(НО)-3,5-(MeO)₂C₆Н₂ >> 4-НОС₆Н₄, что согласуется со снижением электрофильности С=С связи при введении донорных заместителей в ароматическое ядро.

В 2024 г. Slugovc с соавторами синтезировали серию фенолятных цвиттер-ионов по реакции 2,4-ди-*tert*-бутил-6-(дифенилфосфино)фенола с серией активированных алкенов (схема 1.16) и исследовали кинетику этой реакции [42]. Авторы пришли к выводу, что лимитирующей стадией является перенос фенольного протона в фосфониевом еноляте. Наименьшую реакционную способность среди активированных алкенов показал акрило-

нитрил, поскольку в фосфониевом еноляте внутримолекулярный перенос протона к нитрильной группе, имеющей *sp*-гибридизацию, затруднен. Эти выводы авторов полностью согласуются с результатами, полученными в настоящем диссертационном исследовании, подтверждая предложенный нами механизм.



EWG=CN, CONH₂, COMe, CO₂Me, CO₂Et, CO₂*t*-Bu, CO₂Bn, CO₂CH₂CH₂Ph, SO₂Me

Схема 1.16. Реакция 2,4-ди-*tert*-бутил-6-(дифенилфосфино)фенола с активированными алкенами

Таким образом, синтетический результат реакций третичных фосфинов с непредельными электрофильными реагентами определяется тем, каким образом будет достигнута стабилизация первоначально образующегося фосфониевого енолята. Типичными направлениями стабилизации являются: делокализация анионного заряда, протонирование, переход в более устойчивые таутомерные формы. Однако рассматриваемые процессы можно использовать не только для получения стабильных фосфониевых соединений, но и для генерации активных интермедиатов, реакции которых дают начало большому числу фосфин-катализируемых превращений [43-77], рассмотренных далее.

1.2. Фосфин-катализируемые реакции непредельных электрофильных соединений

1.2.1. Реакция Михаэля

Реакция Михаэля заключается в сопряженном присоединении пронуклеофильных реагентов к непредельным электрофильным соединениям. Обычно для катализа этой реакции используют сильные основания, но она может быть реализована и в условиях катализа третичными фосфинами [78,79]. При этом механизм фосфин-катализируемой реакции отличается от классического основного катализа. Механизм основного катализа включает первоначальное депротонирование пронуклеофила (донора Михаэля) сильным основанием (таким как гидроксид-, алкоксид-ион, третичный амин и др.) и последующее сопряженное присоединение активированного пронуклеофила к непредельному электро-

фильному соединению (акцептору Михаэля). Низкая основность третичных фосфинов (таблица 1.1) не позволяет им выступать в качестве оснований, способных депротонировать донор Михаэля. Поэтому в основе фосфин-катализируемой реакции лежит первоначальное нуклеофильное присоединение третичного фосфина по электронодефицитной кратной связи акцептора Михаэля, что приводит к генерации фосфониевого енолятного интермедиата. Последний и выполняет функцию основания, активирующего пронуклеофил. Последующие процессы межмолекулярных переносов протона с участием возникающих интермедиатов приводят к образованию продукта сопряженного присоединения и элиминированию фосфина, который таким образом регенерируется, завершая каталитический цикл (схема 1.17).

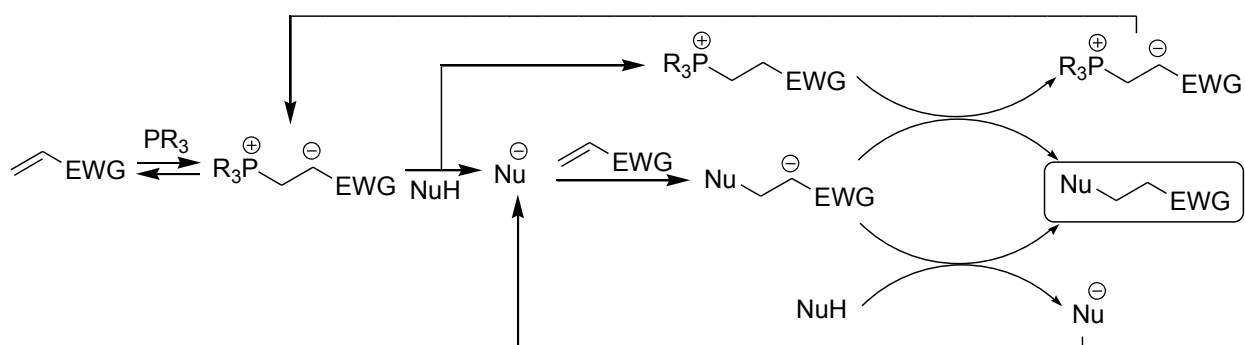


Схема 1.17. Общий механизм фосфин-катализируемой реакции Михаэля

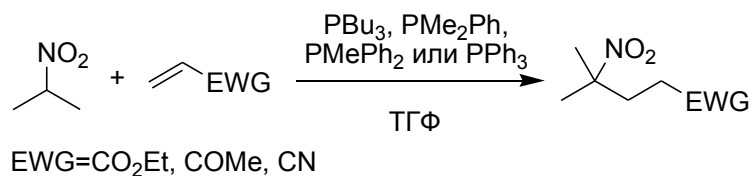
В качестве доноров Михаэля выступают углерод-, кислород-, серо-, азот-, и фосфорцентрированные пронуклеофилы, в качестве акцепторов Михаэля – алкены и алкины, активированные электроноакцепторной группой. Эти реакции рассмотрены далее.

1.2.1.1. Реакция Михаэля с участием активированных алкенов

1.2.1.1.1. Присоединение СН-кислот

Первое упоминание об использовании третичных фосфинов для катализа реакции Михаэля датируется 1973 г., когда White и Baizer осуществили присоединение СН-кислот к активированным алкенам – этилакрилату, метилвинилкетону и акрилонитрилу (схема 1.18) [80]. Уже тогда авторы работы отметили, что основность третичных фосфинов слишком мала, чтобы данная реакция могла протекать по механизму основного катализа. По аналогии с другими известными к тому времени фосфин-катализируемыми реакциями, они предложили механизм, включающий промежуточное образование фосфониевого енолятного интермедиата. Авторами было замечено, что последовательное замещение ал-

кильных групп на фенильные у атома фосфора приводило к снижению каталитической активности третичного фосфина. Триэтиламин показал отсутствие каталитического эффекта.



Отдельные примеры:

| № | EWG | катализатор (мол.%) | время (ч) | выход (%) |
|---|--------------------|-------------------------|-----------|-------------|
| 1 | CO ₂ Et | PBU ₃ (0.5) | 1.5 | 82 |
| 2 | CO ₂ Et | PMe ₂ Ph (1) | 1.5 | 79 |
| 3 | CO ₂ Et | PMePh ₂ (5) | 20 | 80 |
| 4 | CO ₂ Et | PPh ₃ (10) | 160 | 36 |
| 5 | CO ₂ Et | NEt ₃ (10) | 160 | нет реакции |

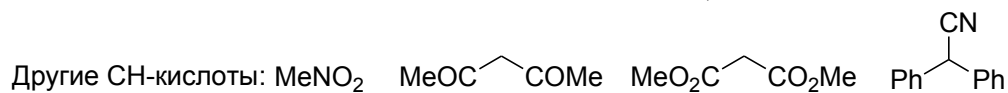


Схема 1.18. Первый пример фосфин-катализируемой реакции Михаэля

Последующие два десятилетия характеризовались очень низкой активностью в исследовании фосфин-катализируемой реакции Михаэля, несмотря на большие синтетические возможности. Так, Yoshida показал, что метиловый эфир фенилсульфинилуксусной кислоты является подходящей СН-кислотой для реакции с непредельными кетонами, катализируемой три-*n*-бутилфосфином (схема 1.19) [81].

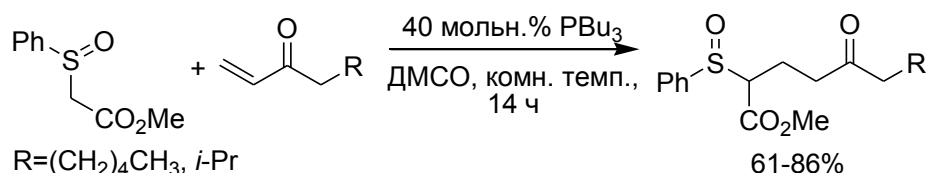
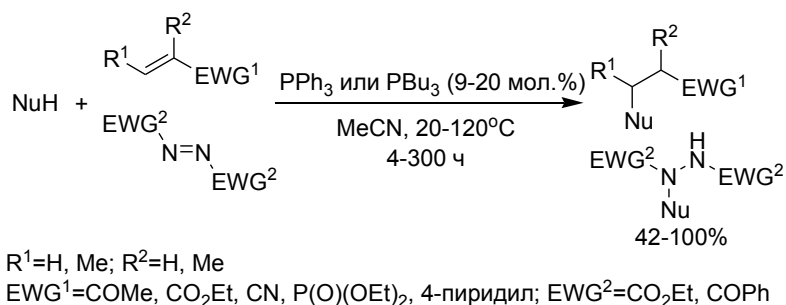


Схема 1.19. PBU₃-катализируемое присоединение метилового эфира фенилсульфинилуксусной кислоты к 1-октен-3-ону

Своеобразное второе рождение органокатализ пережил в 1990-е годы, когда химики стали замечать, что многие реакции, катализируемые комплексами переходных металлов с фосфиновыми лигандами, могут протекать и без участия металла в присутствии лишь третичного фосфина. Echavarran и Moreno-Manas, занимаясь изучением реакции Михаэля в ряду СН-кислот, обнаружили, что комплексы рутения с трифенилфосфиновыми лигандами, например, [RuH₂(PPh₃)₄] и [RuCl₂(PPh₃)₃], являются эффективными катализаторами данных превращений [82,83]. При этом оказалось, что в некоторых случаях тре-

тичный фосфин и в отсутствие переходного металла способен катализировать присоединение СН-кислот.

Позднее Moreno-Manas и Vallribera более подробно изучили синтетический потенциал фосфин-катализируемой реакции β-дикарбонильных соединений с рядом непредельных электрофильных соединений – акрилатами, акрилонитрилом, метилвинилкетонем, диэтилвинилфосфонатом, 4-винилпиридином, диэтилазодикарбоксилатом (схема 1.20) [84].



Отдельные примеры:

| № | NuH | R ¹ | R ² | EWG ¹ | катализатор (мол.%) | время (ч) | °C | выход (%) |
|---|-----|----------------|----------------|--------------------|-----------------------|-----------|-----|-----------|
| 1 | | H | H | CO ₂ Et | PBu ₃ (10) | 15.5 | 20 | 99 |
| 2 | | H | H | CO ₂ Et | PPh ₃ (10) | 96 | 100 | 0 |
| 3 | | H | H | COMe | PPh ₃ (10) | 5.5 | 20 | 89 |
| 4 | | H | Me | CO ₂ Et | PBu ₃ (10) | 21 | 20 | 73 |
| 5 | | H | H | 4-пиридил | PPh ₃ (20) | 300 | 100 | 42 |
| 6 | | Me | H | CN | PBu ₃ (10) | 38 | 20 | 90 |

Другие NuH:

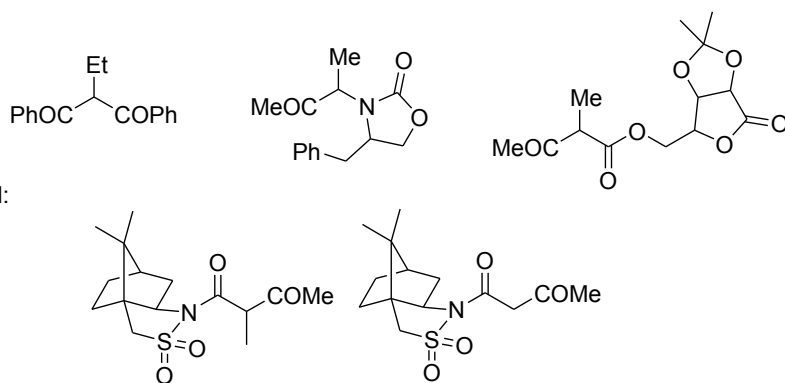


Схема 1.20. Фосфин-катализируемое присоединение СН-кислот к активированным алкенам

Они показали, что фосфин-катализируемая реакция Михаэля имеет гораздо более широкий синтетический потенциал, чем аналогичная реакция, катализируемая комплексами переходных металлов. Однако была выявлена сильная зависимость выхода целевых продуктов от электронных и стерических эффектов заместителей, присутствующих в алкене. Метилвинилкетон и этилакрилат показали наибольшую реакционную способность среди акцепторов Михаэля. Слабоэлектрофильный 4-винилпиридин давал целевые продукты только после длительного нагрева или выдерживания реакционной смеси. При переходе от этилакрилата к α -замещенному этилметакрилату выход продукта присоединения снижался. Очень существенное снижение реакционной способности наблюдалось для β -замещенного кротононитрила по сравнению с акрилонитрилом. Попытка авторов осуществить асимметрическое присоединение с использованием хирального фосфина (*R*)-Tol-BINAP в качестве катализатора привела к образованию лишь рацемического продукта.

Фосфин-катализируемое присоединение фторсодержащих СН-кислот является удобным способом получения полифункциональных фторорганических соединений, представляющих интерес для медицинской химии. Так, при комнатной температуре триметилфосфин катализирует присоединение фторированных фенилсульфонилметанов к метилвинилкетону и этилакрилату (схема 1.21) [85].

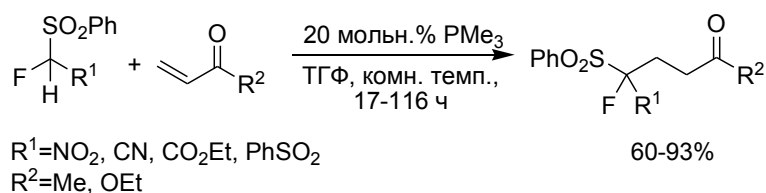


Схема 1.21. Фосфин-катализируемое присоединение фторсодержащих СН-кислот

Реакция β -трифторметилированных сложных эфиров с активированными алкенами в присутствии третичных фосфинов в мягких (и аэробных) условиях позволяет создавать четвертичные углеродные центры, несущие CF_3 -группы (схема 1.22) [86].

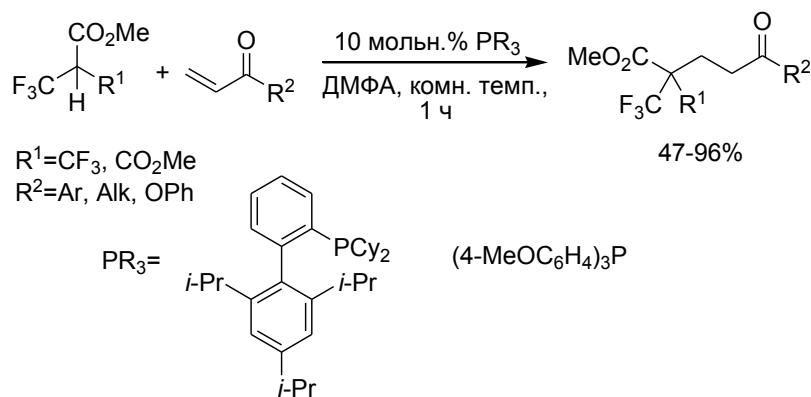


Схема 1.22. Фосфин-катализируемое присоединение β -трифторметилированных сложных

Когда СН-кислотный центр присутствует в составе исходного активированного алкена, под действием третичного фосфина может происходить внутримолекулярная реакция Михаэля, приводящая к образованию циклических аддуктов. Данная стратегия была использована Liao в синтезе функционализированных пирролидинов из N-аллилзамещенных α -аминонитрилов посредством 5-эндо-триг-циклизации (схема 1.23) [87].

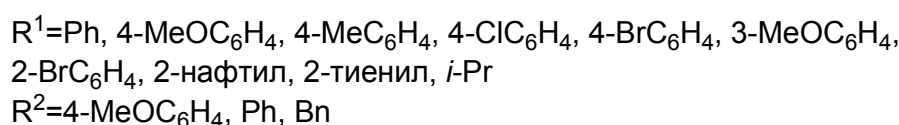
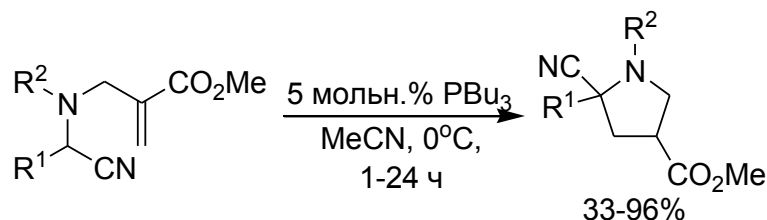


Схема 1.23. 5-Эндо-триг-циклизация N-аллилзамещенных α -аминонитрилов

Позднее Wei и Qiao изучили механизм этой реакции методом функционала плотности, показав энергетическую предпочтительность 5-эндо-триг- по сравнению с альтернативной 5-экзо-триг-циклизацией [88].

Riyaz с соавторами сообщили о необычной реакции циклизации изатилиденмалонитрила и циклогексан-1,3-диона в присутствии трифенилфосфина, приводящей к спирооксиндолам (схема 1.24) [89]. Изатилиденмалонитрил генерируется *in situ* путем конденсации малонитрила с изатином.

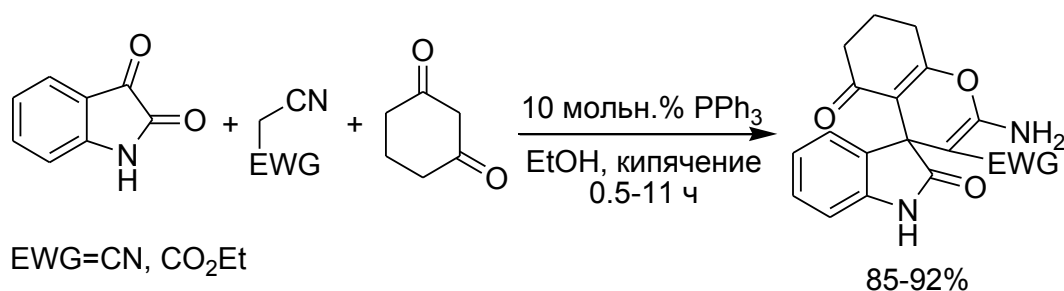


Схема 1.24. Фосфин-катализируемый синтез спирооксиндолов

Предложенный авторами механизм данной реакции включает первоначальную генерацию фосфониевого цвиттер-иона из изатилиденмалонитрила, который депротонирует циклогексан-1,3-дион, делая возможной его атаку на следующую молекулу изатилиденмалонитрила. Протонный сдвиг в образовавшемся аддукте Михаэля и последующая атака енолятного кислорода на углерод нитрильной группы приводят к замыканию

цикла, что после серии протонных переносов приводит к продукту реакции спирооксиндольного строения (схема 1.25).

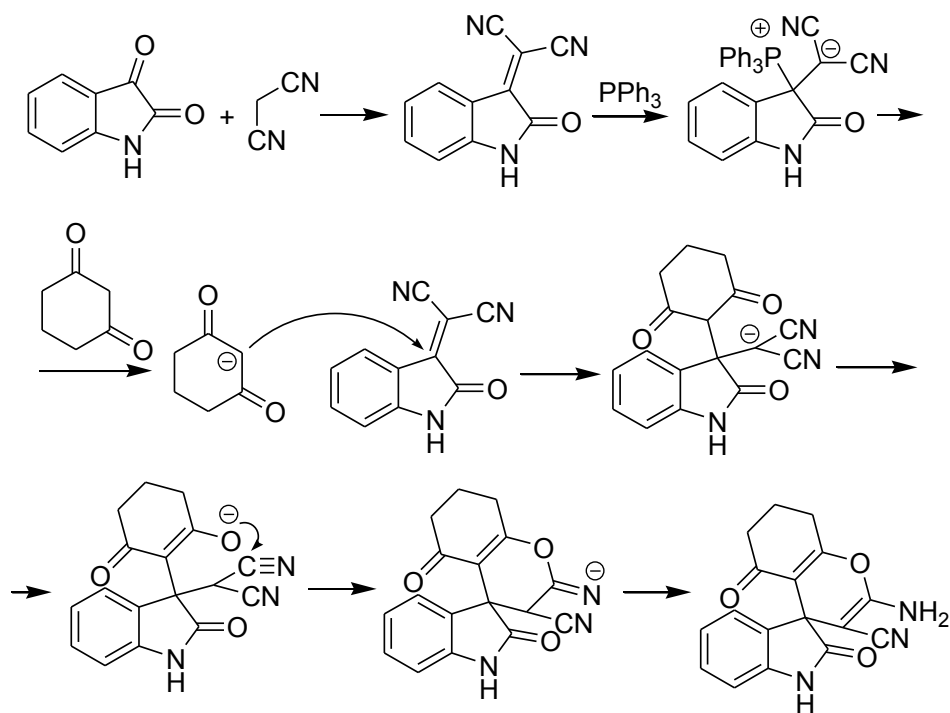


Схема 1.25. Предложенный механизм образования спирооксиндолов

Помимо исследования синтетического потенциала фосфин-катализируемой реакции, в литературе предпринимались попытки повысить эффективность катализа с участием малоактивных субстратов. Bourissou с сотрудниками предложили использовать бифункциональные фосфин-боронатные катализаторы, представляющие собой так называемые фрустрированные льюисовы пары (frustrated Lewis pairs) (схема 1.26) [90].

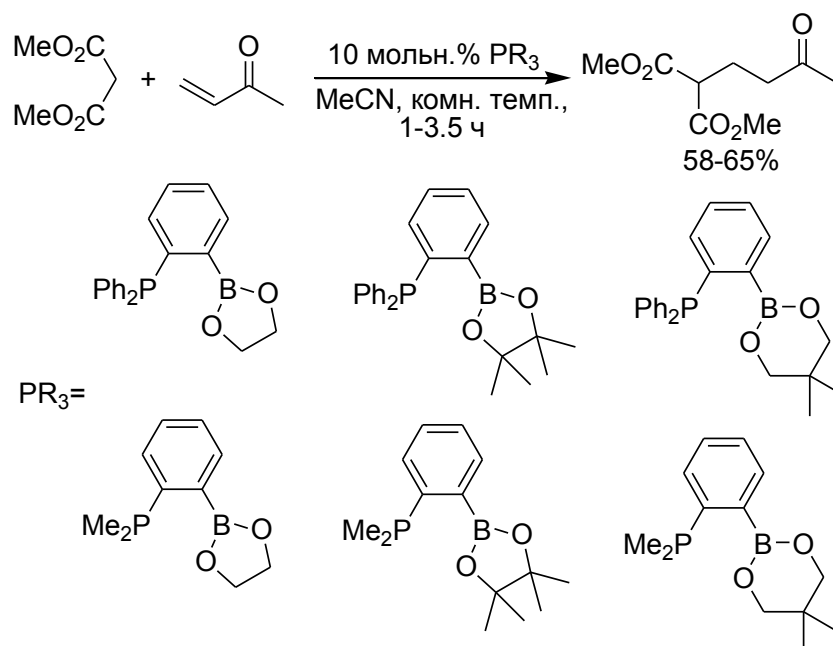


Схема 1.26. Фосфин-боронатные органокализаторы реакции Михаэля

В подобных соединениях фосфиновый (льюисовый основной) центр и боронатный (льюисовый кислотный) центр из-за пространственных затруднений не могут сблизиться и образовать классическую льюисову пару, что в некоторых случаях приводит к их необычной реакционной способности. Однако фосфин-боронатные катализаторы показали лишь умеренную каталитическую активность в реакции Михаэля с участием активного акцептора – метилвинилкетона. При этом авторам удалось выделить и провести рентгено-структурный анализ фосфониевого интермедиата реакции, в котором енолятный центр стабилизирован боронатным фрагментом катализатора с образованием восьмичленного цикла (схема 1.27). По-видимому, такая стабилизация значительно снижает основность енолятного центра интермедиата, затрудняя последующее депротонирование им СН-кислоты, что снижает выходы целевых продуктов.

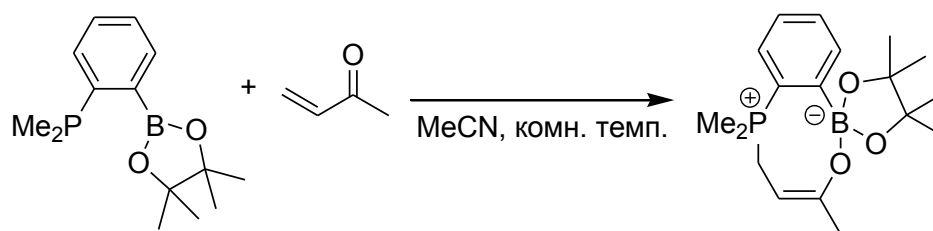


Схема 1.27. Фосфониевый енолят, стабилизированный боронатным фрагментом

В 2013 году Shi с соавторами опубликовали результаты исследования реакции β -нитростирола с 3-оксо-3-фенилпропилмалононитрилами, катализируемой бифункциональным третичным фосфином, которая приводит к образованию замещенных циклогексанолов (схема 1.28) [91]. Авторами предложен механизм этой тандемной реакции, который включает первоначальное фосфин-катализируемое присоединение по Михаэлю замещенного малононитрила к β -нитростиролу с последующей внутримолекулярной реакцией Анри, приводящей к замыканию циклогексанового кольца (схема 1.29). Гидроксильная группа фосфина стабилизирует фосфониевый цвиттер-ион, генерируемый из β -нитростирола, что является необходимым условием для эффективного протекания реакции.

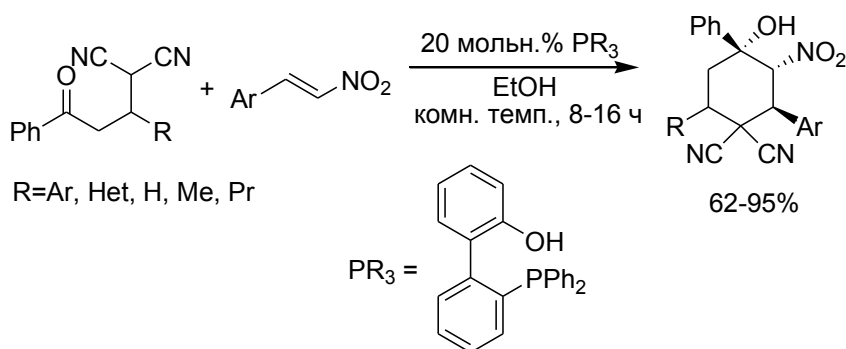


Схема 1.28. Синтез замещенных циклогексанолов

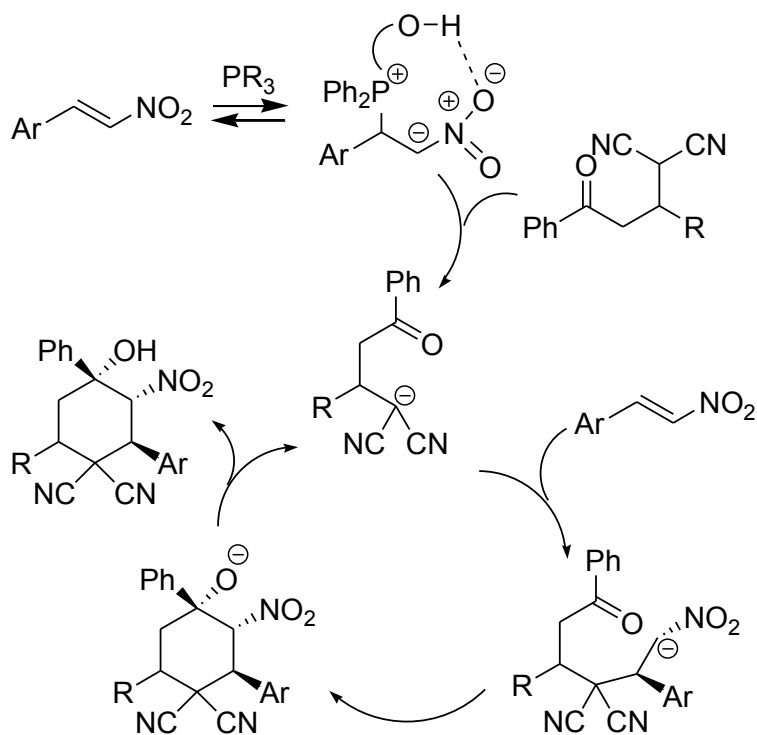


Схема 1.29. Механизм образования замещенных циклогексанолов

Использование бифункциональных третичных фосфинов позволило в 2013 г. Лу с коллегами впервые осуществить высоко энантиоселективную реакцию Михаэля с участием оксиндолов. В качестве катализатора были использованы хиральные фосфины, полученные из L-валина (схема 1.30) [92].

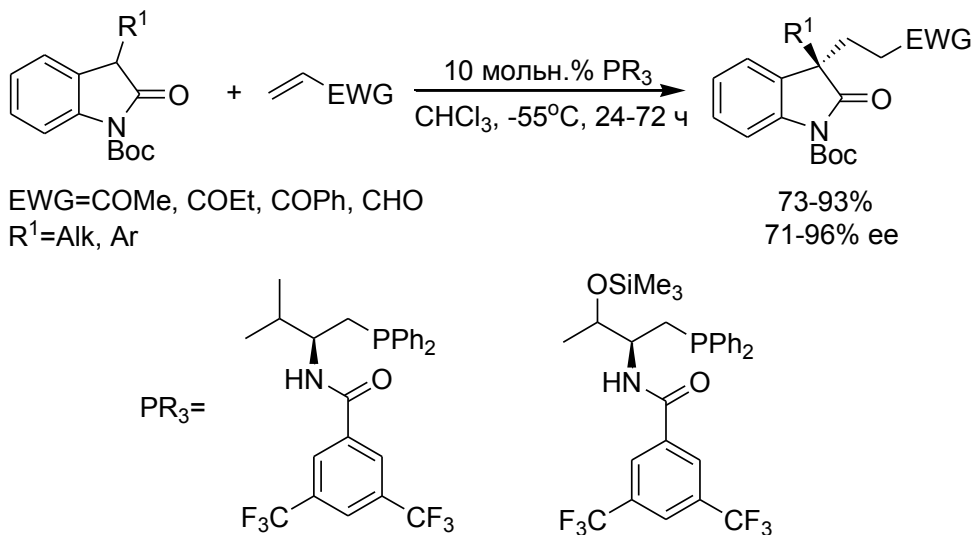


Схема 1.30. Энантиоселективная реакция Михаэля с участием оксиндолов

Авторы предположили, что водородное связывание между амидным протоном и енолятным атомом кислорода депротонированного оксиндола способствует образованию структурно жесткой ионной пары между нуклеофилом и фосфониевым катионом, подход

активированного алкена к которой с *re*-стороны блокирован 3,5- CF_3 -дизамещенным ароматическим кольцом, и благоприятным оказывается подход электрофила с *si*-стороны (рис. 1.2).

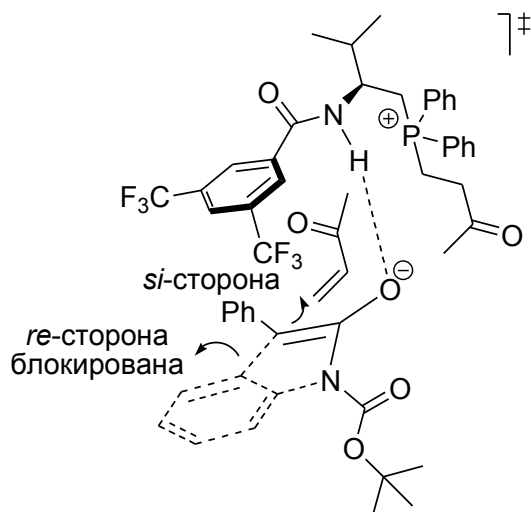


Рис. 1.2. Постулированное переходное состояние для реакции оксиндолов с активированными алкенами, катализируемой хиральным фосфином

Схожий бифункциональный хиральный фосфин показал высокую активность и энантиоселективность при присоединении оксиндолов к азодикарбоксилатам, которые ведут себя в этой реакции подобно алкенам (схема 1.31) [93].

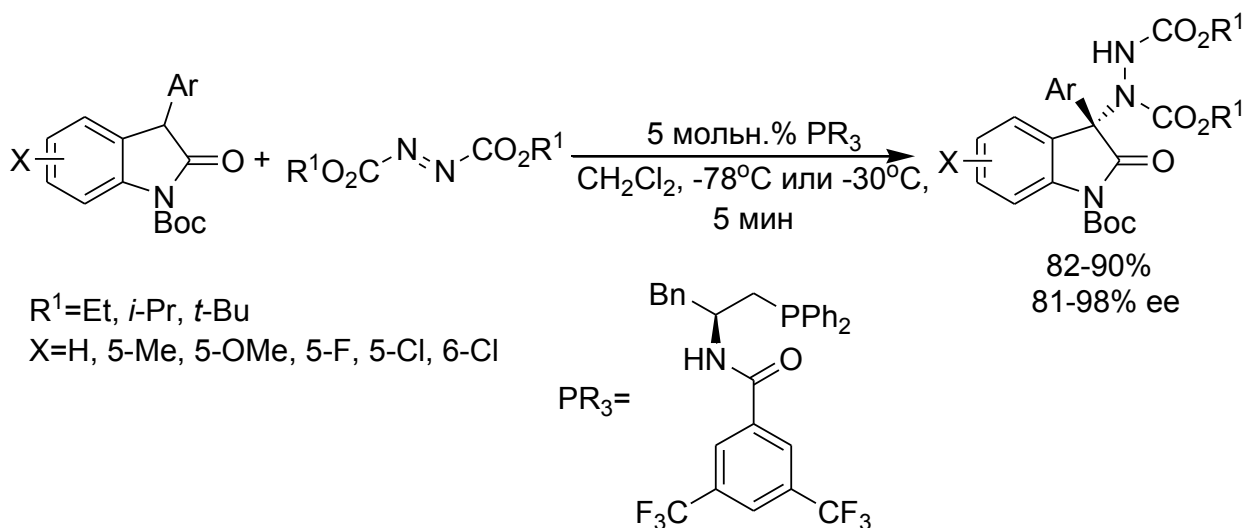


Схема 1.31. Энантиоселективное присоединение оксиндолов к азодикарбоксилатам

Стереоселективное присоединение по Михаэлю к β -замещенным активированным алкенам, являющимся прохиральными субстратами, впервые осуществили Liu и Zhang (схема 1.32) [94].

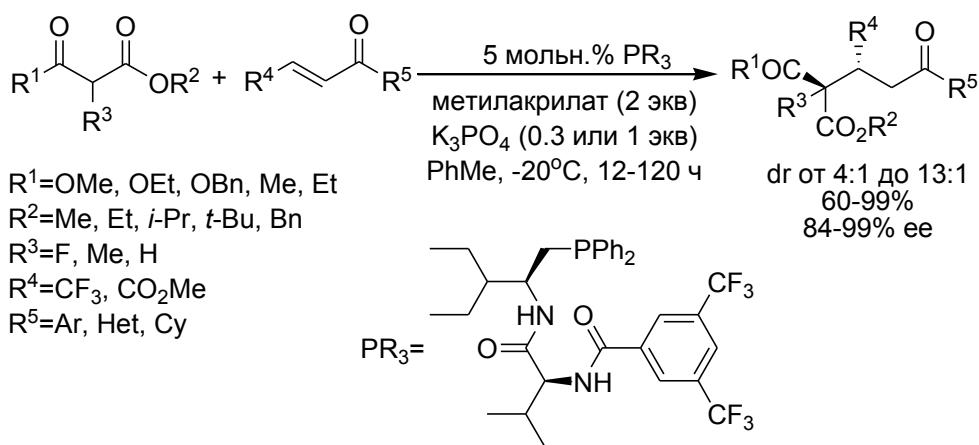


Схема 1.32. Энантиселективная реакция Михаэля, катализируемая дипептидным хиральным фосфином

В качестве катализатора ими был использован дипептидный хиральный фосфин. Поскольку генерация фосфониевого цвиттер-иона из β -замещенного активированного алкена затруднительна, сокатализатором реакции выступает метилакрилат. Неорганическое основание K_3PO_4 облегчает перенос протона от СН-кислоты к аддукту Михаэля.

1.2.1.1.2. Присоединение О-нуклеофилов

Кислородцентрированные нуклеофилы, такие как вода и спирты, также могут присоединяться к активированным алкенам в условиях катализа высоконуклеофильными триалкилфосфинами. В 2001 г. Jenner показал, что при нормальном давлении три-*n*-бутилфосфин катализирует присоединение этанола и других первичных спиртов к акрилонитрилу, метилвинилкетону и метилакрилату, а при 300 МПа в реакцию вступают α - и β -замещенные активированные алкены (схема 1.33) [95].

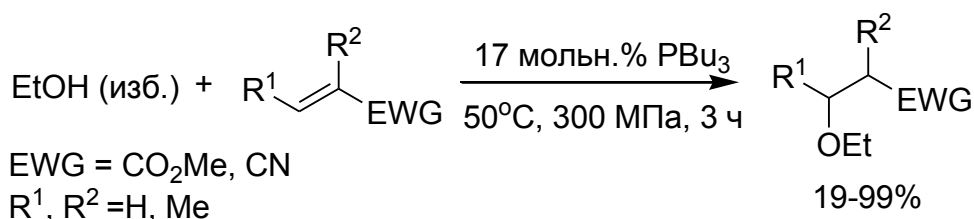


Схема 1.33. Фосфин-катализируемое присоединение этанола к активированным алкенам

Позднее Bergman и Toste осуществили аналогичные превращения, используя в качестве катализатора триметилфосфин (схема 1.34) [96]. Интересно, что даже такой слабый пронуклеофил как фенол вступает во взаимодействие с метилвинилкетонem в присутствии триметилфосфина.

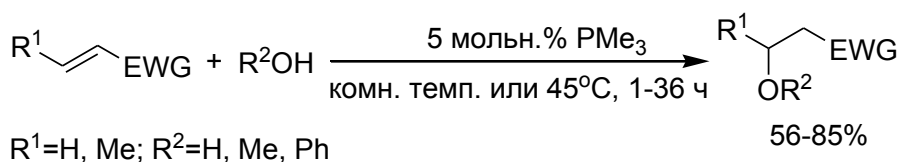


Схема 1.34. Гидратация и гидроксиалкилирование алкенов, катализируемые триметилфосфином

Показано, что присоединение первичных спиртов к акрилонитрилу может катализироваться даже слабонуклеофильным трифенилфосфином, однако для этого требуется длительное кипячение (схема 1.35) [97]. Наилучшие результаты в этой реакции были достигнуты при использовании аллилового и пропаргилового спиртов.

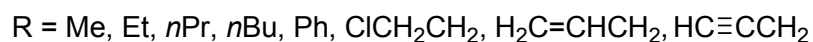
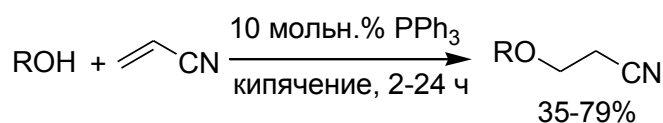


Схема 1.35. Гидроксиалкилирование акрилонитрила, катализируемое трифенилфосфином

В присутствии трифенилфосфина при нагревании в реакцию Михаэля с активированными алкенами вступают оксимы (альдоксимы, кетоксимы) (схема 1.36) [98]. Фенилвинилсульфон в данной реакции дает максимальные выходы целевых продуктов; ароматические оксимы являются более реакционноспособными по сравнению с алифатическими.

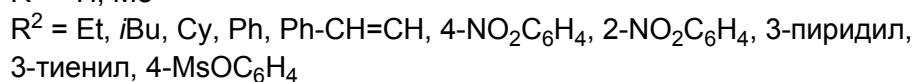
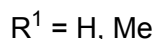
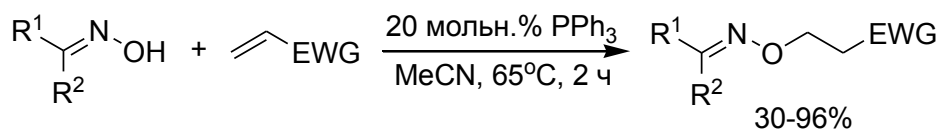


Схема 1.36. Фосфин-катализируемое присоединение оксимов

Следует отметить, что третичные амины не катализируют присоединение кислородцентрированных нуклеофилов к активированным алкенам, свидетельствуя о том, что фосфин служит нуклеофильным, а не основным катализатором в этих реакциях. Нуклеофильная природа катализа реакции Михаэля третичными фосфинами подтверждается и данными квантово-химических расчетов, которые показывают энергетическую предпочтительность нуклеофильного маршрута реакции по сравнению с реакцией, протекающей по пути основного катализа [99,100].

1.2.1.1.3. Присоединение S-нуклеофилов

Фосфин-катализируемое присоединение тиолов к активированным алкенам протекает легче, чем присоединение спиртов из-за большей нуклеофильности первых. Широкое применение реакции тиолов нашли в химии высокомолекулярных соединений для синтеза линейных, разветвленных и сшитых полимеров. Так, 1,6-гександитиол в присутствии диметилфенилфосфина при комнатной температуре количественно присоединяется к диакрилату 1,4-бутандиола (схема 1.37) [101]. Синтезированные терминальные олигомерные тиолы линейного строения далее были вовлечены в реакцию с диизоцианатами для получения полиуретановых эластомеров.

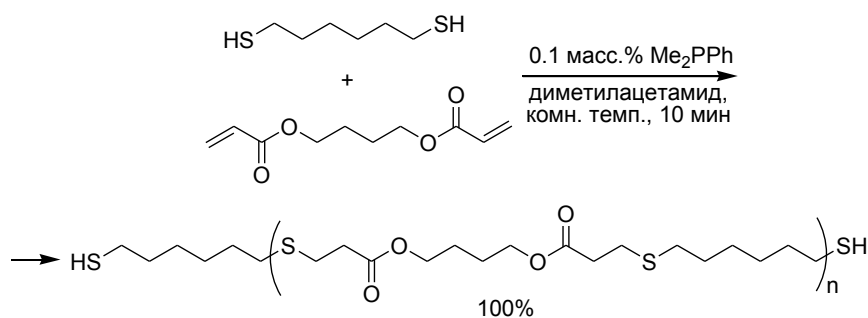


Схема 1.37. Фосфин-катализируемый синтез терминальных тиольных олигомеров

Трехлучевые звездообразные полимеры были синтезированы на основе фосфин-катализируемой реакции триакрилата триметилпропана с гомополимером, полученным из *n*-бутилакрилата, либо *N,N*-диэтилакриламида (схема 1.38) [102]. *n*-Гексиламин необходим в реакции для превращения концевой дитиоэфирной группы исходного гомополимера в тиольную.

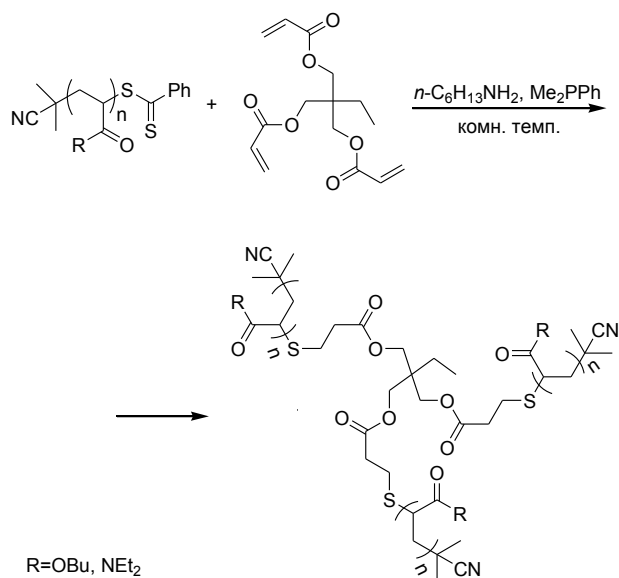


Схема 1.38. Синтез трехлучевых звездообразных полимеров

По реакции тетракис(3-меркаптопропионат)ного эфира пентаэритрита с акрилатами в присутствии диметилфенилфосфина были получены ди- и тритиолы, использованные затем для сшивки с триенами (схема 1.39) [103].

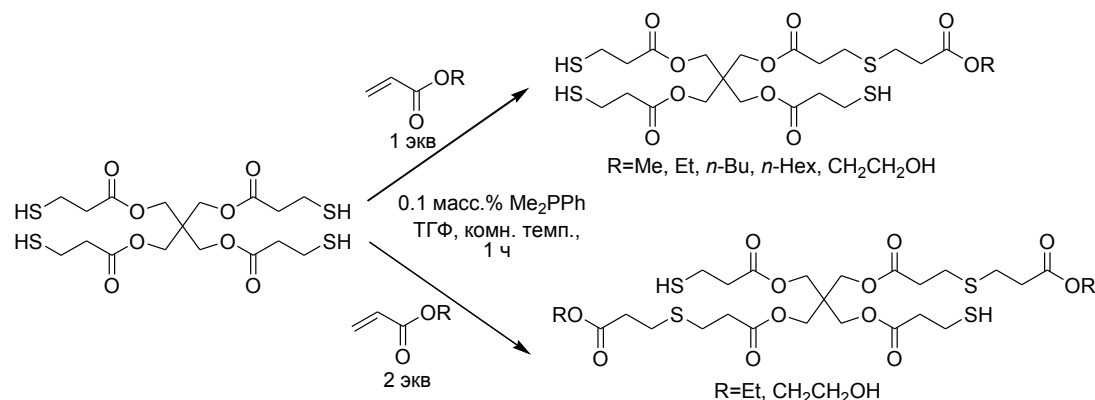


Схема 1.39. Фосфин-катализируемый синтез ди- и тритиолов

Когда акрилатный фрагмент присутствует в составе кремнийорганического производного, такого как полиэдральный олигомерный силсесквиоксан (POSS), данная реакция позволяет получать макропористые гибридные материалы для капиллярной жидкостной хроматографии (схема 1.40) [104].

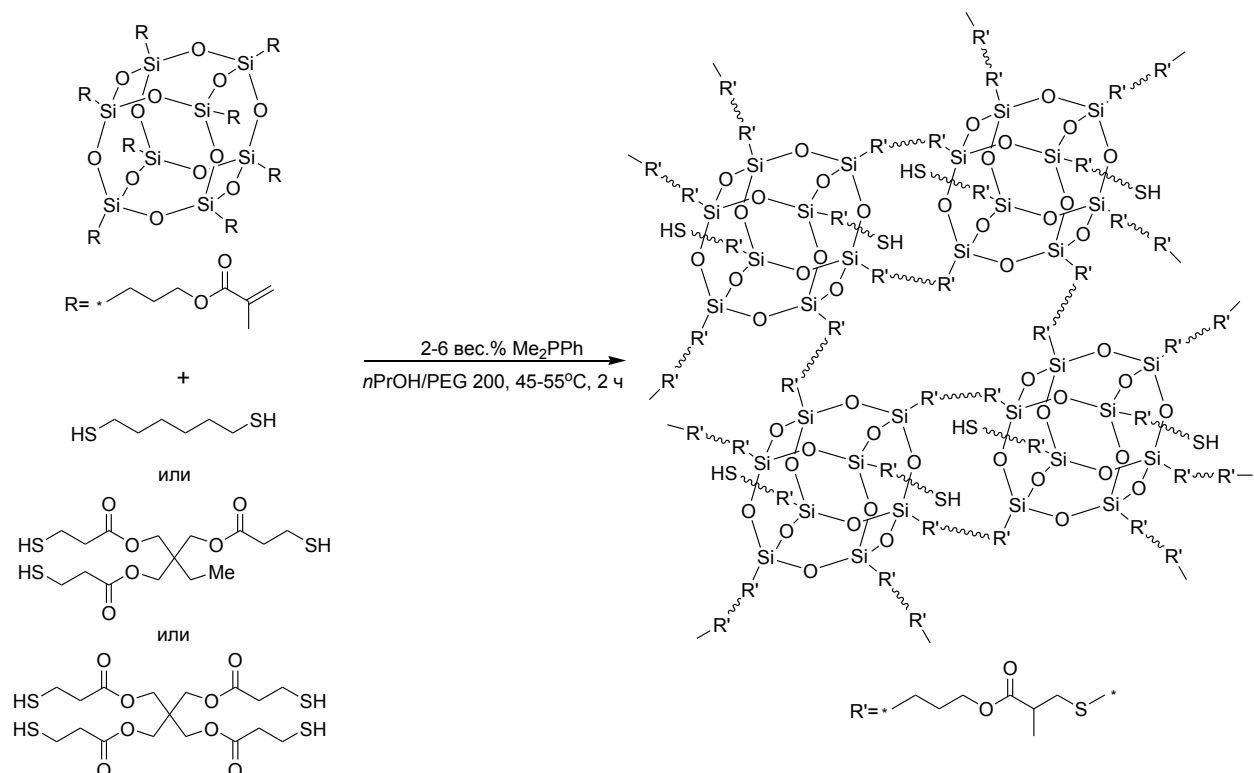


Схема 1.40. Фосфин-катализируемый синтез макропористых гибридных материалов

Показано, что при комнатной температуре три-*n*-бутилфосфин катализирует сополимеризацию дитиолов с диакрилатным эфиром 1,6-гександиола, тетраакрилатным эфи-

ром пентаэритрита, трис[2-(акрилоилокси)этил]изоциануратом с образованием биоразлагаемых полимеров [105]. Еще один представитель биоразлагаемых полимеров был получен по реакции 2,5-фурандиакрилата с 1,6-гександитиолом в присутствии диметилфенилфосфина (схема 1.41) [106]. Использование в реакции фосфинового, а не аминового катализатора позволяет избежать побочного образования дисульфида.

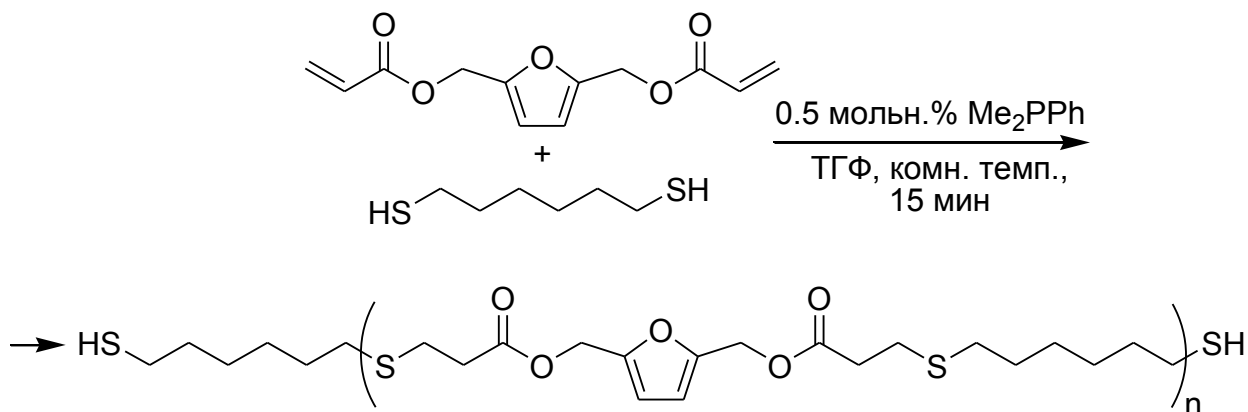


Схема 1.41. Фосфин-катализируемый синтез биоразлагаемых полимеров

1.2.1.1.4. Присоединение N-нуклеофилов

Особый интерес представляет реакция Михаэля с участием азотцентрированных нуклеофилов, поскольку она позволяет получать β-аминокарбонильные соединения, многие из которых обладают полезными биологически активными свойствами. Присоединение достаточно нуклеофильных азотсодержащих соединений, таких как алифатические амины, обычно протекает самопроизвольно. Однако реакция со слабыми нуклеофилами (ароматическими аминами, амидами, карбатами) требует использования катализатора: кислот, оснований, солей или комплексов переходных металлов [107].

В 2004 году Ху и Хиа впервые сообщили о присоединении карбаматов к циклическим и ациклическим енонам в присутствии три-*n*-бутилфосфина и триметилхлорсилана (схема 1.42) [108]. Без добавления триметилхлорсилана образования продукта реакции не наблюдалось. Предположительно, Me_3SiCl выступает в качестве кислоты Льюиса, активирующей карбонильную группу енона.

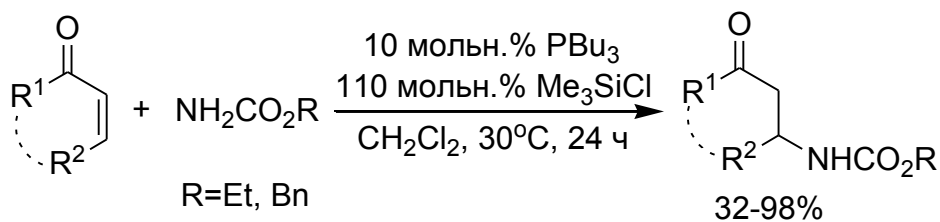


Схема 1.42. Фосфин-катализируемое присоединение карбаматов

В присутствии три-*n*-бутилфосфина при комнатной температуре урацил, *n*-толуолсульфонамид и камфорсультам реагируют с незамещенными активированными алкенами, давая аддукты Михаэля (схема 1.43) [109]. С меньшей эффективностью в присутствии три-*n*-бутилфосфина происходит присоединение тиацетамида, 4-нитроанилина, дифениламина и бензамида.

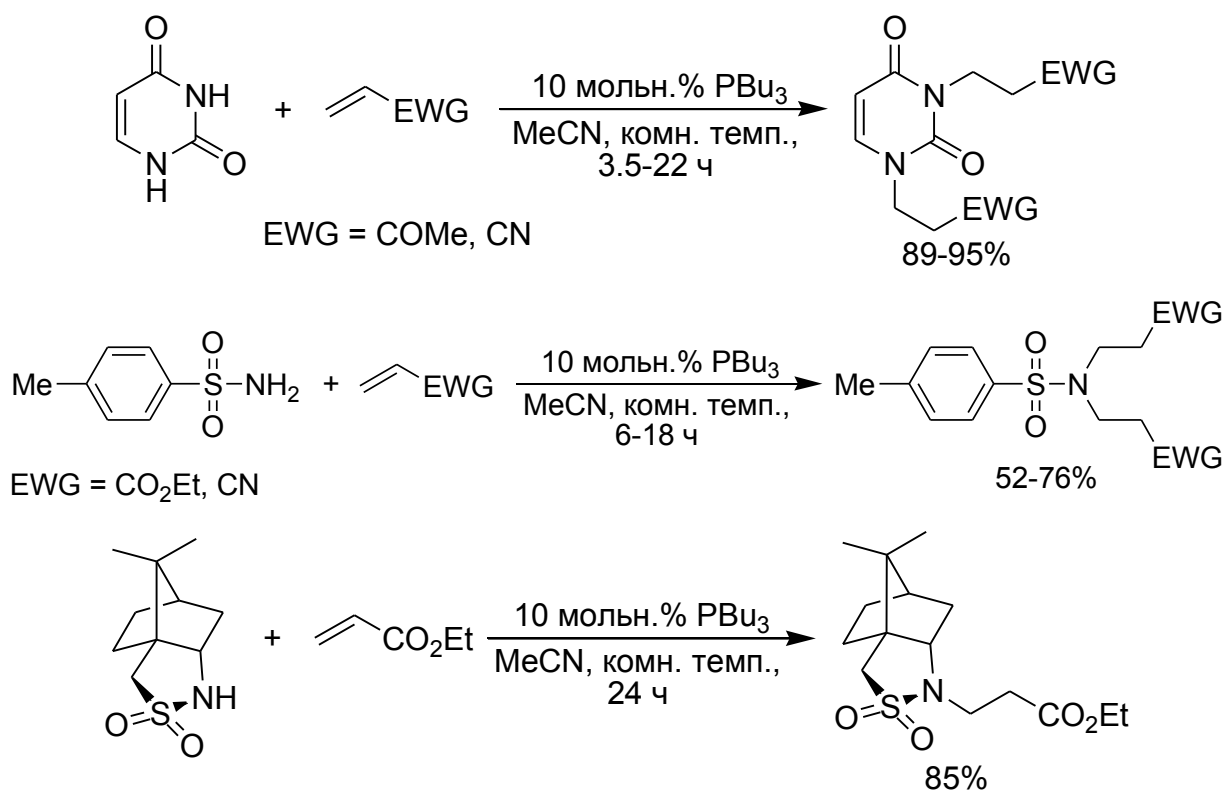


Схема 1.43. Фосфин-катализируемое присоединение азотсодержащих пронуклеофилов

Shi с соавторами наблюдали присоединение аминоиндолизинов к непредельным кетонам при комнатной температуре в присутствии трифенилфосфина (схема 1.44) [110].

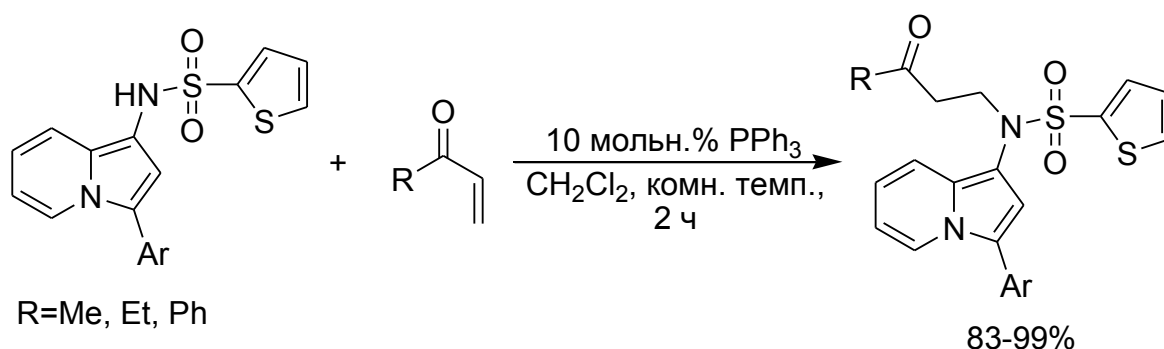


Схема 1.44. Фосфин-катализируемое присоединение аминоиндолизинов

В 2020 г. Zhang с соавторами разработали энантиодивергентную фосфин-катализируемую реакцию Михаэля с участием пиридазинов и енонов, энантиоселектив-

ность которой меняется путем варьирования заместителя в амидном фрагменте дипептид-содержащего фосфина без изменения конфигурации стереоцентров в катализаторе (схема 1.45) [111]. Концепция стереодивергентного синтеза, предусматривающая возможность получения различных стереоизомеров одного и того же вещества при минимальных структурных изменениях катализатора, приобрела необычайную популярность в последние десятилетия [112]. Она позволяет экономически наиболее целесообразно получать оба энантиомера для оценки биологической активности каждого из них. Органокатализ третичными фосфинами открывает новые возможности перед исследователями для решения этой непростой задачи.

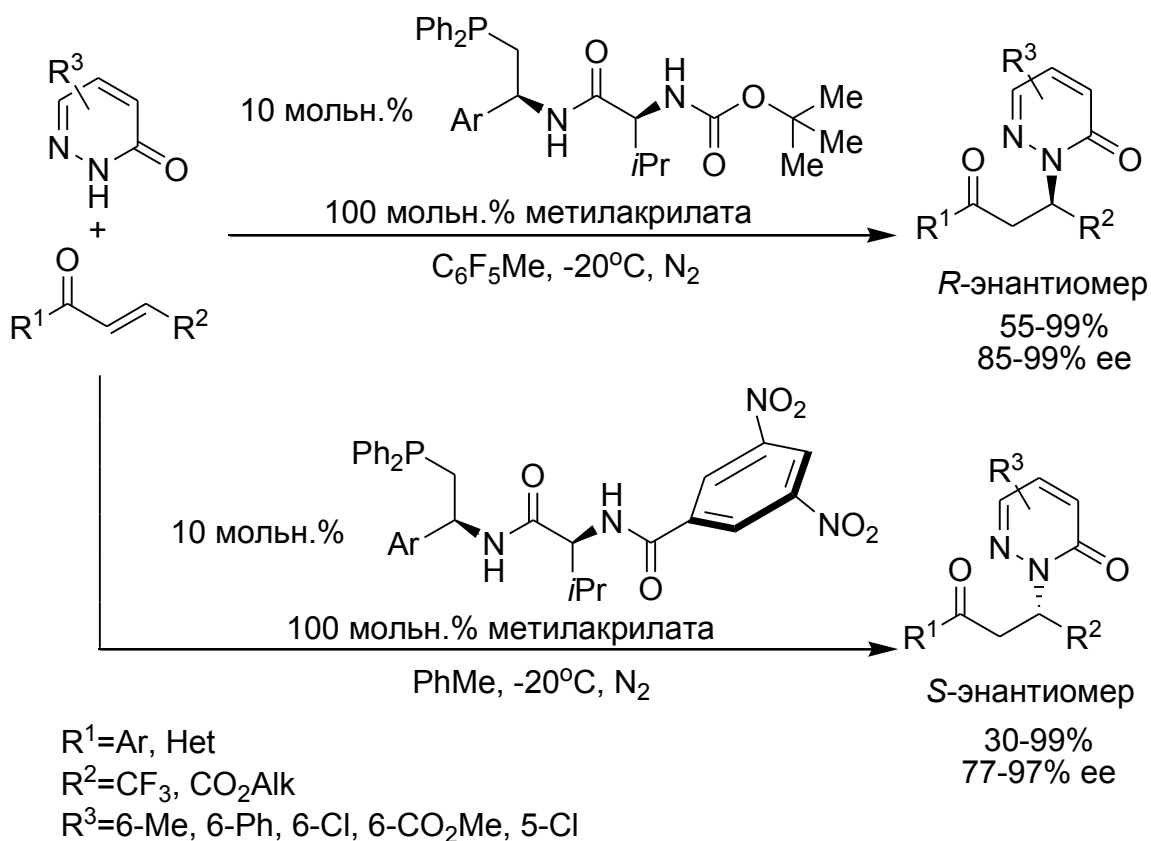


Схема 1.45. Энантиодивергентное фосфин-катализируемое присоединение пиридазинов к енонам

Таким образом, к началу настоящего исследования в литературе были представлены данные о присоединении различных типов пронуклеофилов к активированным алкенам в присутствии третичных фосфинов. Однако отсутствовала информация о возможности катализа третичными фосфинами реакции Пудовика, заключающейся в сопряженном присоединении гидрофосфорильных соединений. Данный пробел был восполнен в данной диссертационной работе.

1.2.1.2. Реакция Михаэля с участием активированных алкинов

1.2.1.2.1. Присоединение O-нуклеофилов

Фосфин-катализируемая реакция Михаэля в ряду активированных алкинов была описана лишь через двадцать лет после публикации пионерской работы White и Baizer по реакции с участием алкенов [80]. В 1993 г. Inanaga с сотрудниками сообщили, что три-*n*-бутилфосфин с высокой скоростью катализирует присоединение спиртов, а также октадекан-1-тиола к метилпропиолату (схема 1.46) [113].

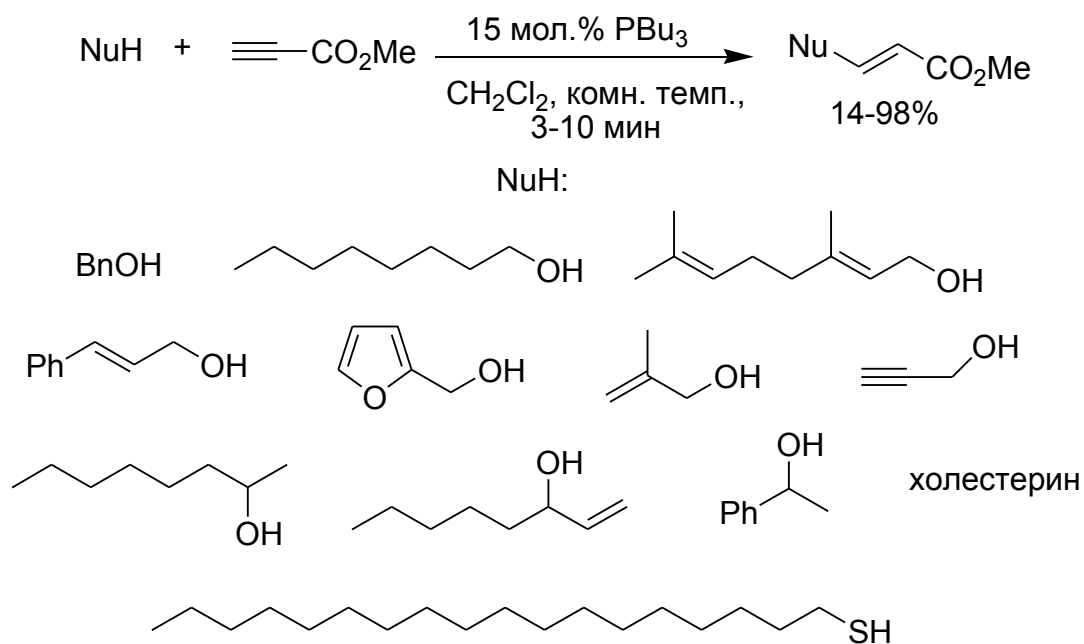


Схема 1.46. Фосфин-катализируемое присоединение спиртов и октадекан-1-тиола к метилпропиолату

Первичные спирты и тиол легко вступают в реакцию, давая аддукты Михаэля с высокими выходами и исключительно с *E*-конфигурацией. Катализ этих реакций трифенилфосфином возможен, но менее эффективен, причем в этом случае образуется смесь *E*- и *Z*-стереоизомеров. Присоединение вторичного насыщенного спирта – 2-октанола, – обладающего меньшей кислотностью, в присутствии три-*n*-бутилфосфина протекает с трудом, давая продукт лишь с 14%-ным выходом. Вовлечь в реакцию в аналогичных условиях СН-кислоту – диметилмалонат – не удалось вовсе.

Позднее Ramazani с сотрудниками осуществили фосфин-катализируемую реакцию пропиолатов с 2,2,2-трихлорэтанолом, пропаргиловым спиртом и 4-(трифторметил)бензиловым спиртом; продукты присоединения были выделены с умеренными выходами (39-55%) [114].

В 2001 г. Gladysz с сотрудниками предложили интересный вариант катализа реакции алкинов со спиртами при помощи фторированного фосфина $P[(CH_2)_2(CF_2)_7CF_3]_3$, что позволяет легко осадить и регенерировать катализатор из реакционной смеси путем простого охлаждения (схема 1.47) [115].

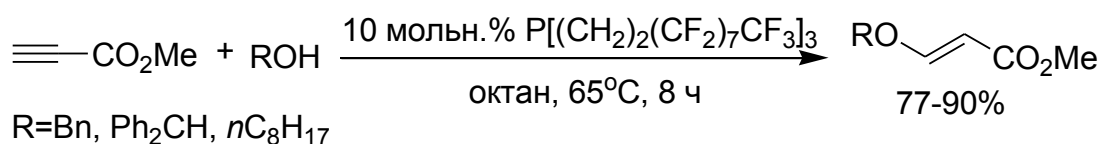


Схема 1.47. Присоединение спиртов, катализируемое фторированным третичным фосфином

Предложено два альтернативных механизма фосфин-катализируемой реакции Михаэля с участием активированных алкинов. Оба механизма включают первоначальное образование фосфониевого енолята. Но если в первом механизме нуклеофил атакует активированный алкин (схема 1.48), то во втором механизме нуклеофил присоединяется к той же фосфониевой соли, а затем фосфин элиминируется (схема 1.49).

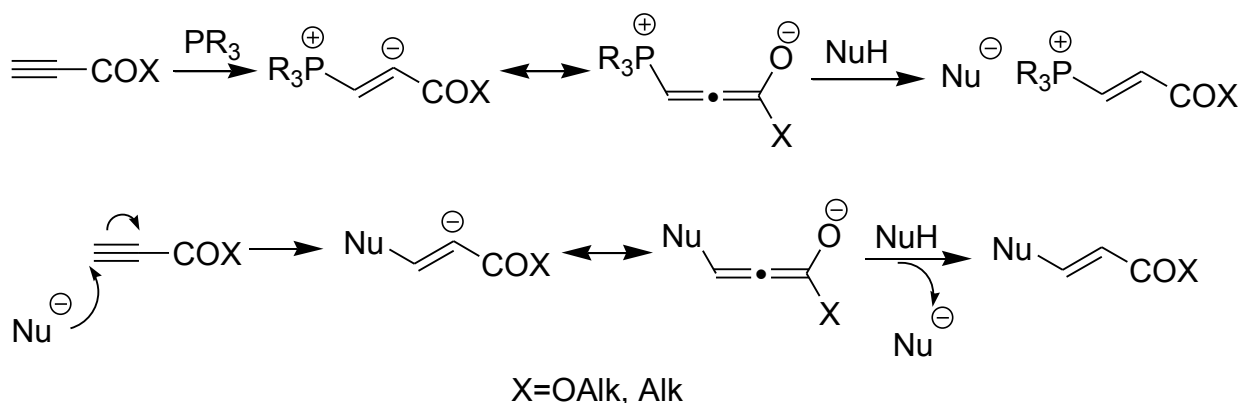


Схема 1.48. Механизм фосфин-катализируемой реакции Михаэля активированных алкинов, включающий атаку нуклеофила непосредственно на алкин

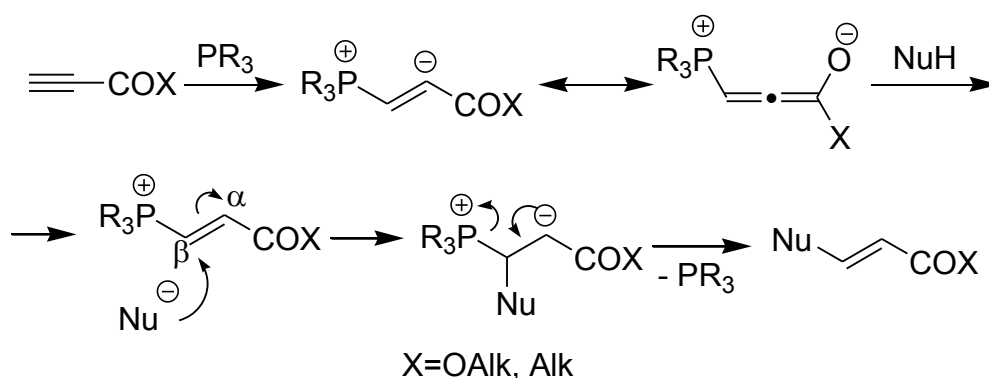


Схема 1.49. Механизм фосфин-катализируемой реакции Михаэля активированных алкинов, включающий атаку нуклеофила на винилфосфониевую соль

Оба механизма могут быть ответственны за образование *E*- и *Z*-изомеров. В первом механизме протонирование алленолята **1** со стерически менее загруженной стороны дает *Z*-изомерный продукт (схема 1.50, а). Когда X=OAlk, алленолят **1** сильнее связан с фосфониевым катионом, чем когда X=Alk, что благоприятствует позднему переходному состоянию на стадии переноса протона и приводит преимущественно к *E*-изомеру. Во втором механизме протонирование фосфониевого алленолята **2** со стерически менее загруженной стороны дает винилфосфониевую соль **3** с преимущественно *Z*-конфигурацией (схема 1.50, б). Последующее присоединение донора Михаэля дает конформер цвиттер-иона **4**, имеющего наиболее короткое расстояние между фосфониевым и енолятным центрами. Минимальное вращение вокруг связи дает конформер **5**, при элиминировании фосфина продукт реакции Михаэля имеет ту же конфигурацию, что и **3**. Когда X=OAlk отщепление, вероятно, конкурирует с обратимым протонированием, позволяя цвиттер-иону **4** превращаться в конформер **6**; отщепление фосфина от которого дает продукт Михаэля с *E*-конфигурацией (схема 1.50, б).

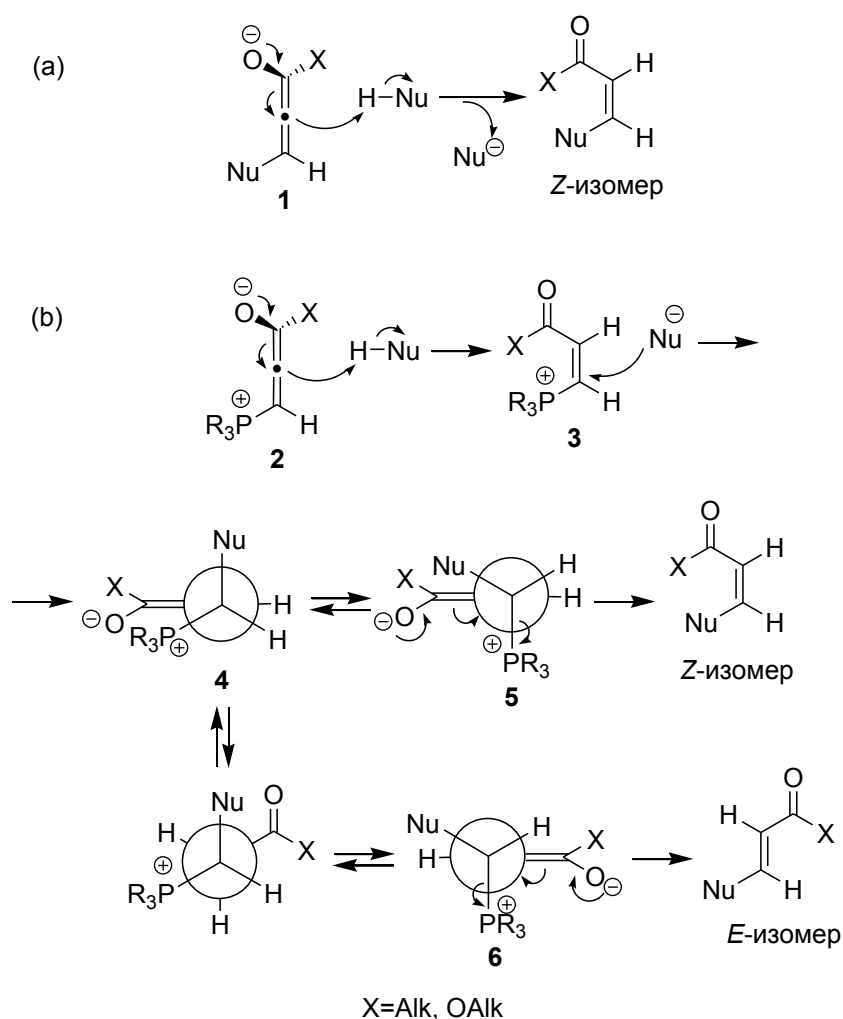


Схема 1.50. Происхождение *E,Z*-селективности в фосфин-катализируемой реакции Михаэля активированных алкинов

Во избежание димеризации и олигомеризации пропиолатов под действием третичных фосфинов реакции обычно проводят, медленно прикапывая раствор пропиолата к реакционной смеси. При этом спирт должен обладать достаточной кислотностью, чтобы успеть перехватить цвиттер-ионный интермедиат до его возможной атаки на молекулу пропиолата. Wulff и McIndoe идентифицировали ключевые интермедиаты данной реакции с помощью электроспрей масс-спектрометрии, а также ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии [116].

Endo с соавторами использовали PBU_3 -катализируемое полиприсоединение диолов к бисалкиноатам и бисалкинонам в синтезе полимеров (схема 1.51) [117,118]. По данным спектров ЯМР ^1H , геометрия (β -алкокси)еноатного и -енонного фрагментов основной цепи является исключительно *E*-.

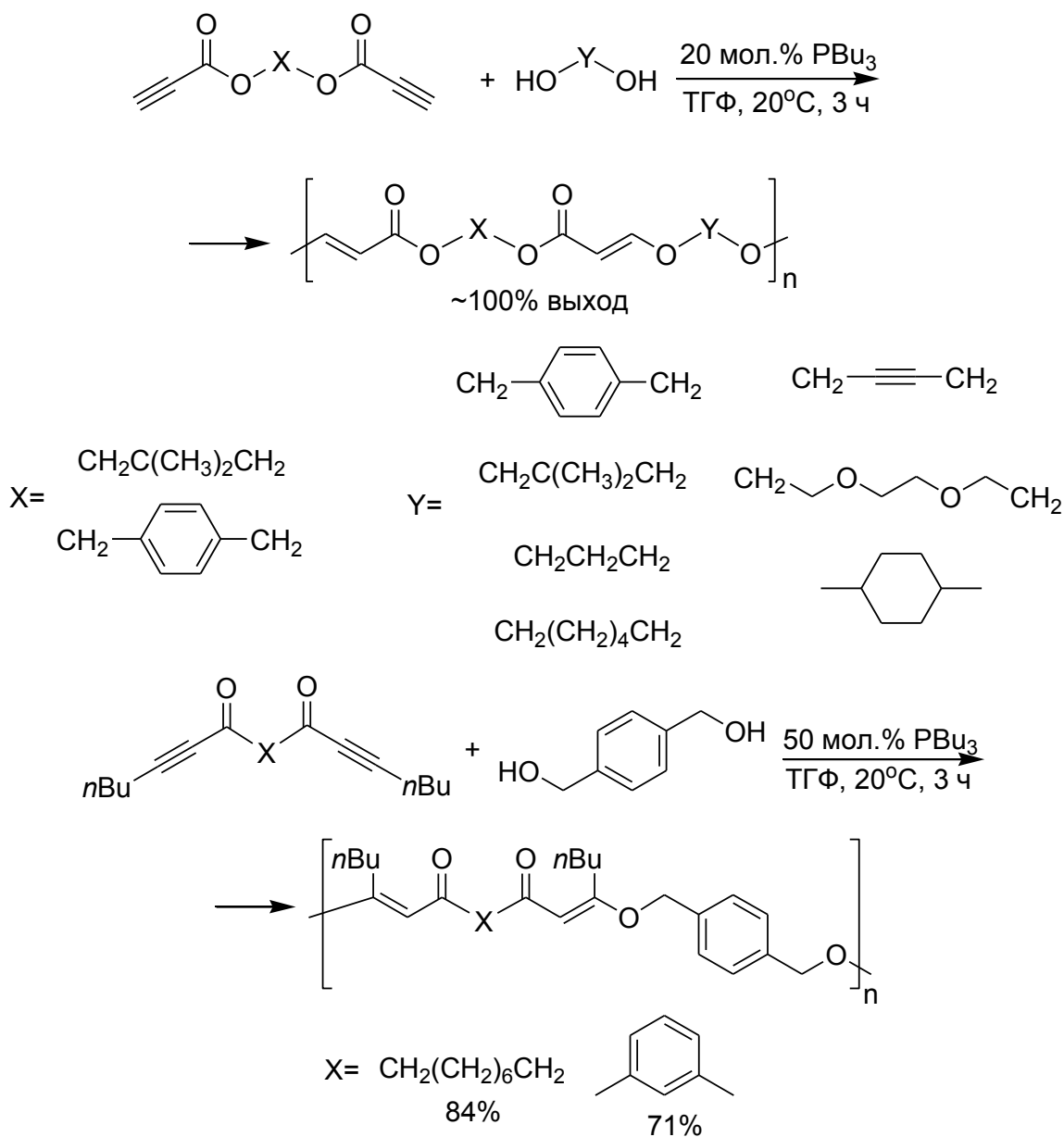


Схема 1.51. Синтез полимеров с помощью PBU_3 -катализируемой реакции диолов с бисалкиноатами и бисалкинонами

В фосфин-катализируемую реакцию Михаэля с участием активированных алкинов могут быть вовлечены и другие кислородцентрированные нуклеофилы. Yavari [119] и Трофимов [120] провели присоединение оксимов к активированным алкинам; в обоих случаях реакции катализируются трифенилфосфином при комнатной температуре (схема 1.52).

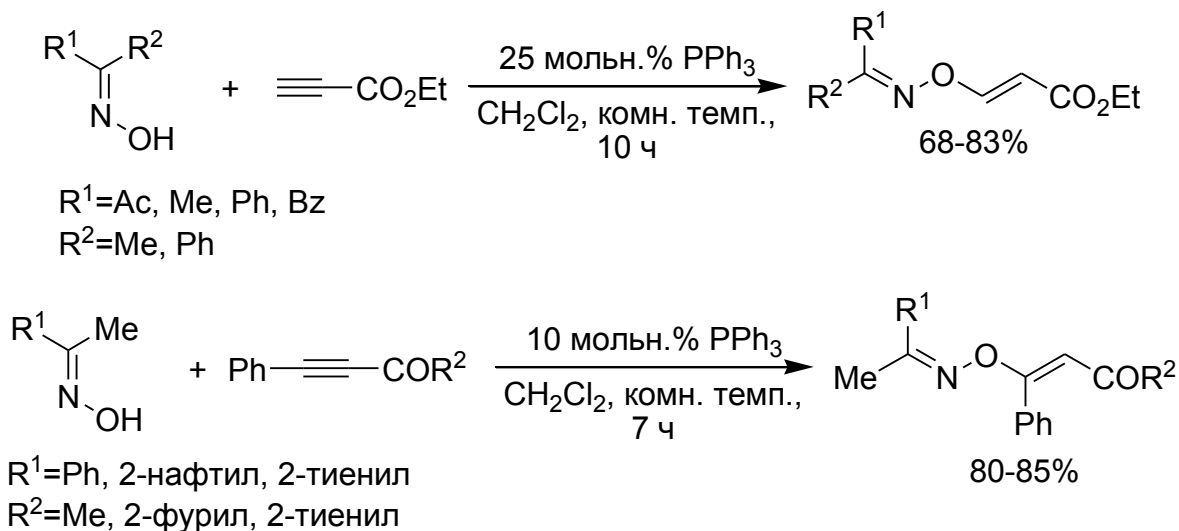


Схема 1.52. Фосфин-катализируемое присоединение оксимов к активированным алкинам

Подходящим О-нуклеофилом является 3-метилциклопентан-1,2-дион, находящийся в таутомерном равновесии с более стабильной 2-гидрокси-3-метилциклопентен-2-онной формой (схема 1.53) [121,122].

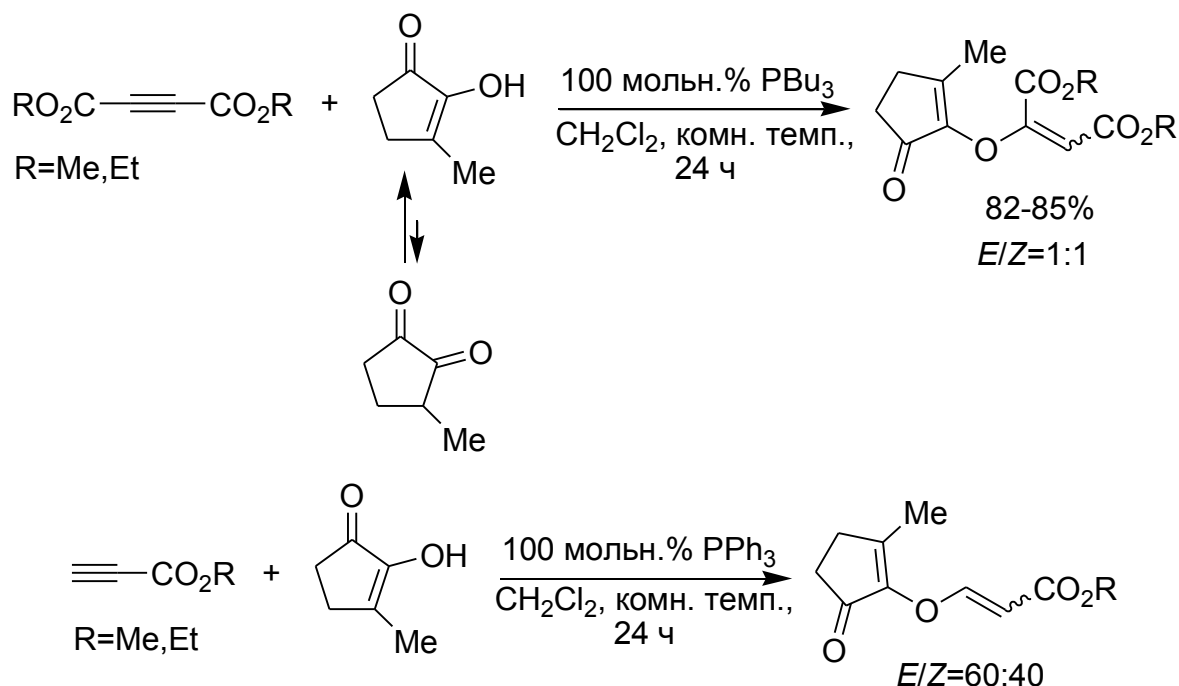


Схема 1.53. Фосфин-катализируемое присоединение 3-метилциклопентан-1,2-диона к активированным алкинам

Даже такие слабые О-нуклеофилы как фенолы, нафтолы, 8-гидроксихинолин, 7-гидроксикумарин присоединяются к пропиолату в присутствии трифенилфосфина (схема 1.54) [123]. Однако реакция может осложняться образованием продуктов присоединения с участием *o*-углеродного атома ароматического кольца.

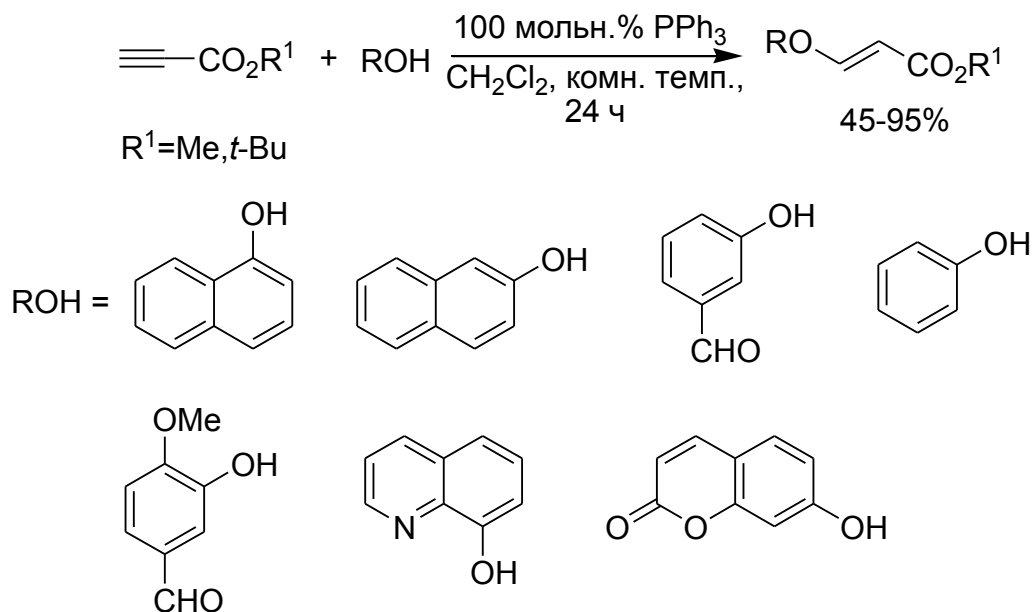
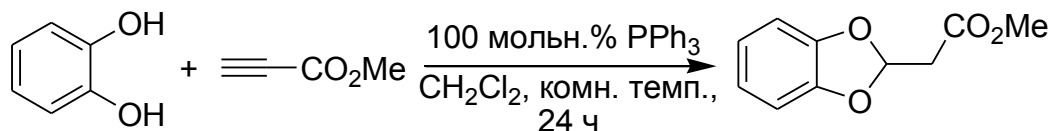


Схема 1.54. Фосфин-катализируемое присоединение фенолов и нафтолов к пропиолатам

В реакции с пирокатехином образуется продукт двойного присоединения по Михаэлю (схема 1.55) [124].



Аддукты реакции Михаэля были получены также при присоединении по гидроксильной группе 2-гидроксибензальдегидов [125], 2,4-дигидроксибензофенона и 2,4-дигидроксиацетофенона [126] к эфирам ацетилендикарбоновой и пропиоловой кислот в присутствии три-*n*-бутил- или трифенилфосфина.

Фосфин-катализируемая реакция Михаэля в ряду активированных алкинов со спиртами была использована в синтезе группы полициклических эфиров природного происхождения. Так, в 1996 г. Evans сообщил о последовательной диастереоселективной ацильной радикальной циклизации, которая приводит к структурам пиранового типа (схема 1.56) [127]. Позднее Evans использовал данную стратегию для синтеза неизопреноидного сесквитерпена (–)-кумаусаллена (схема 1.57) [128].

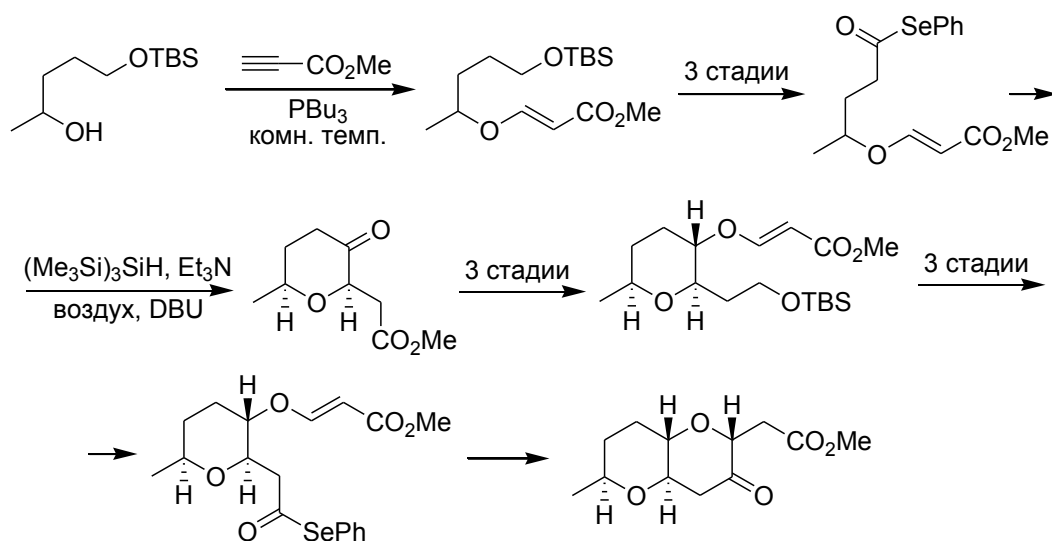


Схема 1.56. Синтез пиранов

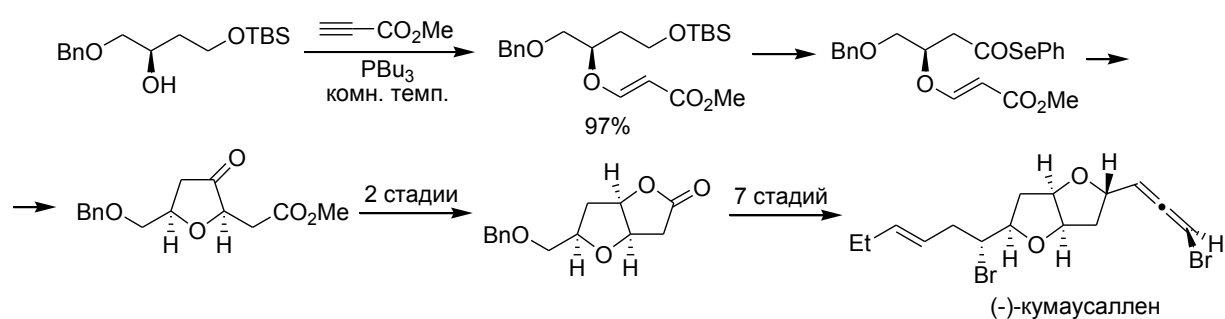


Схема 1.57. Синтез (-)-кумаусаллена

В 2014 г. Zhang и Li провели фосфин-катализируемое присоединение слабых О-нуклеофилов (карбоновых кислот, фенола и 2-йодфенола) по тройной связи енинов, находящейся в кросс-сопряжении с карбонильной группой (схема 1.58) [129].

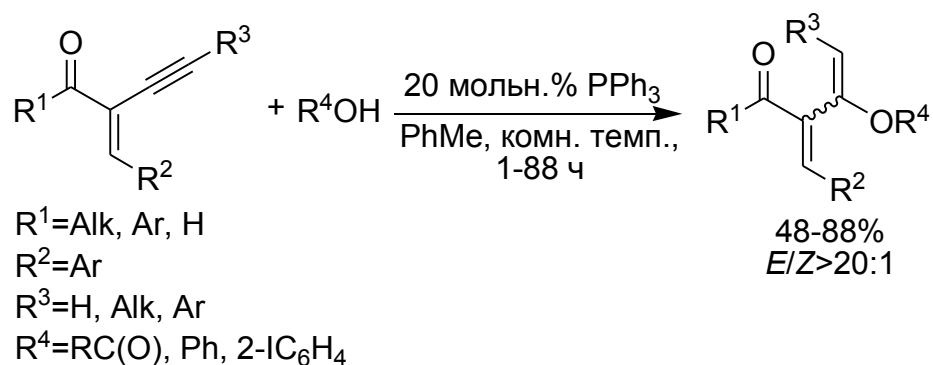


Схема 1.58. Фосфин-катализируемая реакция кросс-сопряженных енинов

В 2012 г. Kwon и Fan сообщили о тандемной реакции Михаэля–Хека с участием бензиловых спиртов, приводящей к образованию фталановых производных (схема 1.59) [130]. Данная реакция необычна тем, что фосфин в ходе нее выполняет двойную функ-

цию: сначала катализирует присоединение спирта к алкину, а затем выступает в качестве лиганда в катализируемом комплексе палладия сочетания арилгалогенида с алкеном.

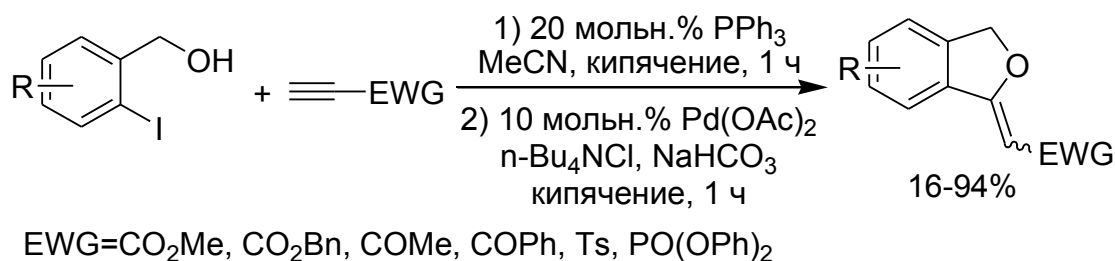


Схема 1.59. Синтез фталанов

1.2.1.2.2. Присоединение S-нуклеофилов

Серия работ по фосфин-катализируемому присоединению тиолов к активированным алкинам проведена группой под руководством Endo. Авторы показали, что присоединение двух эквивалентов тиола к алкиноатам в присутствии три-*n*-бутилфосфина приводит к дитиоацеталам (схема 1.60) [131]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что скорость присоединения второй молекулы тиола примерно на три порядка ниже, чем первой. При использовании 1,3-пропандитиола образуется циклический дитиоацеталь. Приведенная реакция является одним из первых примеров использования бинуклеофилов для конструирования карбо- и гетероциклов на основе фосфин-катализируемых реакций; данная концепция получила интенсивное развитие в последующие годы. Endo с соавторами использовали реакции с дитиолами для синтеза полимеров (схема 1.61) [117,118,132,133].

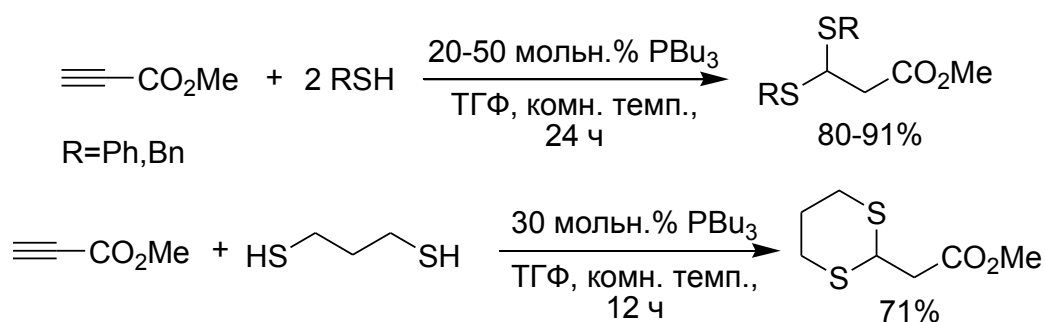


Схема 1.60. Синтез дитиоацеталей

Из других серосодержащих пронуклеофилов описано присоединение 3-меркапто-2-бутанона [134] и 2-нафталинтиола [135] к эфирам ацетилендикарбоновой и пропиоловой кислот (схема 1.62). Хотя указанные реакции протекают при комнатной температуре, в них требуется использование стехиометрического количества трифенилфосфина, чтобы обеспечить высокие выходы целевых β-меркаптоакрилатов.

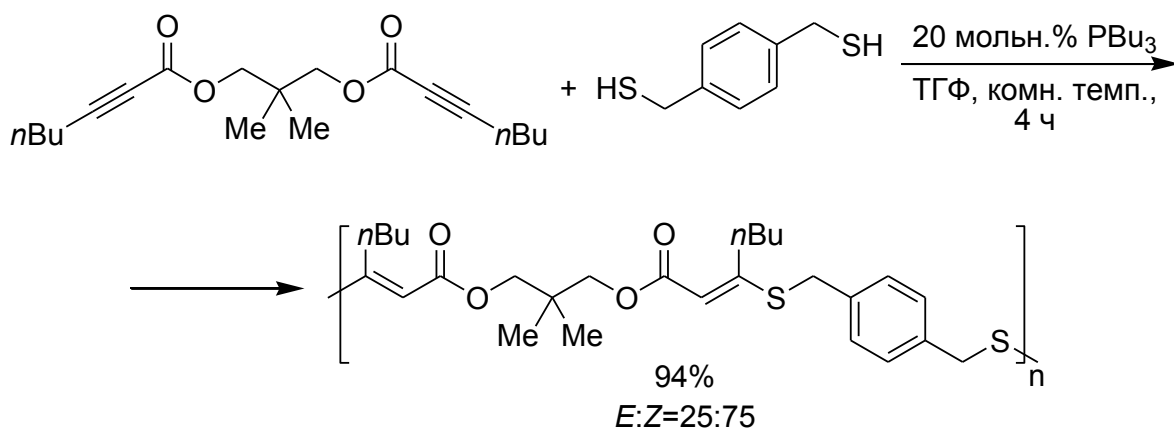


Схема 1.61. Синтез полимеров с помощью PBu_3 -катализируемой реакции дитиолов с бисалкиноатами

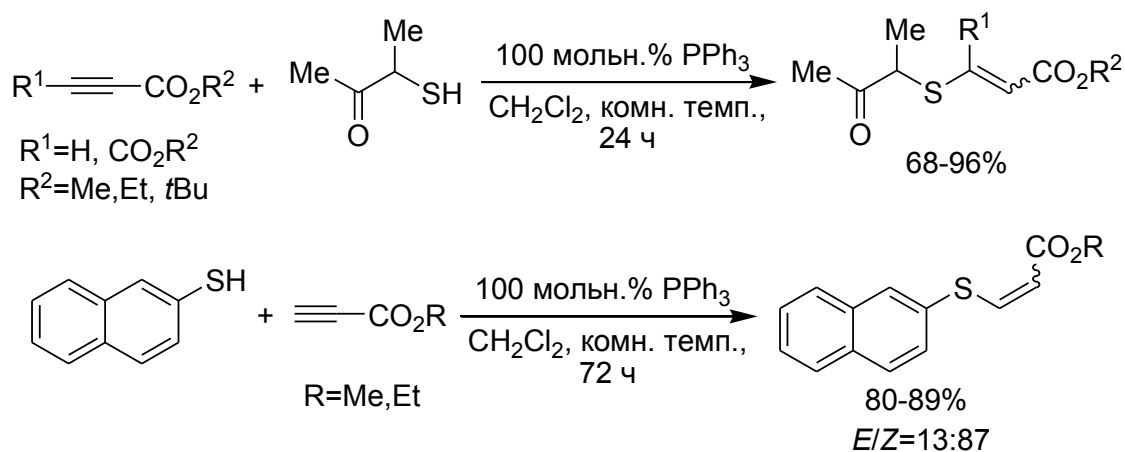


Схема 1.62. Фосфин-катализируемое присоединение 3-меркапто-2-бутанона и 2-нафталинтиола к алкиноатам

Дальнейшее исследование реакции активированных алкинов с тиолами было проведено Zhou и Lu [136], которые провели присоединение этантиола к арилалкинонам, получив функционализированные меркаптохалконы (схема 1.63), продукты присоединения образовывались преимущественно с Z-конфигурацией. Реакция быстрее протекала с арилалкинонами, имеющими электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце.

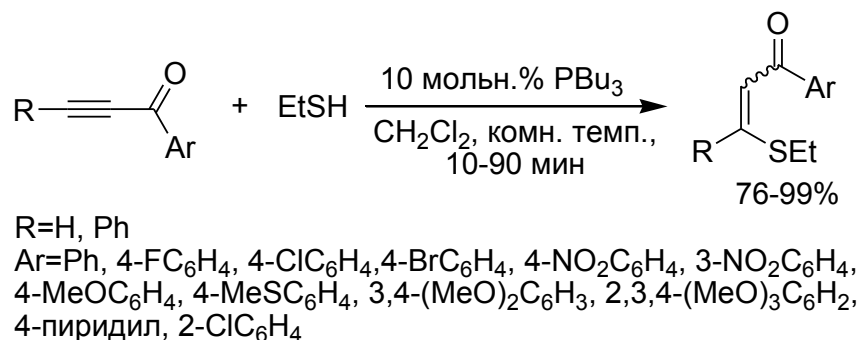


Схема 1.63. Присоединение этантиола к арилалкинонам

1.2.1.2.3. Присоединение СН-кислот

Применение СН-кислот для фосфин-катализируемого присоединения по электрофильным тройным связям имеет ограничение, связанное с быстрой олигомеризацией активированного алкина под действием фосфина. Однако если СН-кислота обладает достаточной кислотностью, она успевает перехватить фосфониевый енолят, направив реакцию по пути сопряженного присоединения.

Присоединение углеродных пронуклеофилов к активированным алкинам впервые описал Grossman в 1999 г. [137]. Использование двухосновной СН-кислоты в реакции с 3-бутин-2-оном, катализируемой трифенилфосфином, позволило осуществить двойное присоединение по Михаэлю, что привело к образованию циклического аддукта (схема 1.64). Первоначальные попытки катализировать реакцию с помощью NaH, Cs₂CO₃, *i*-Pr₂NEt, Et₃N и пиридина потерпели неудачу.

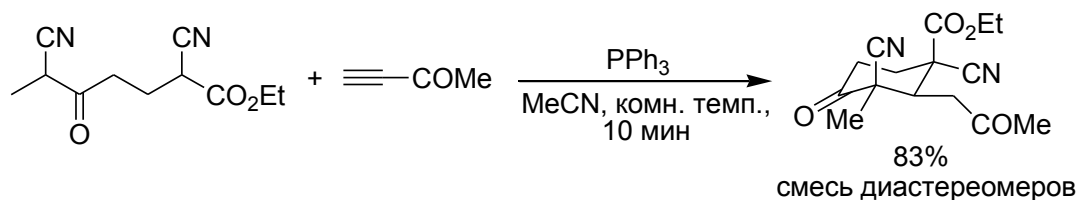


Схема 1.64. Присоединение двухосновной СН-кислоты к 3-бутин-2-ону

Позднее Grossman расширил синтетический потенциал реакции, используя одноосновные СН-кислоты, и показал, что использование в качестве катализатора более нуклеофильного трис(диметиламино)фосфина является предпочтительным (схема 1.65) [138]. В реакции с 3-бутин-2-оном аддукты Михаэля образовывались преимущественно с *Z*-конфигурацией, в то время как этилпропионат давал в основном *E*-аддукты. Попытки осуществить асимметрическое присоединение с использованием хиральных СН-кислот, а также хиральных аналогов трис(диметиламино)фосфина потерпели неудачу.

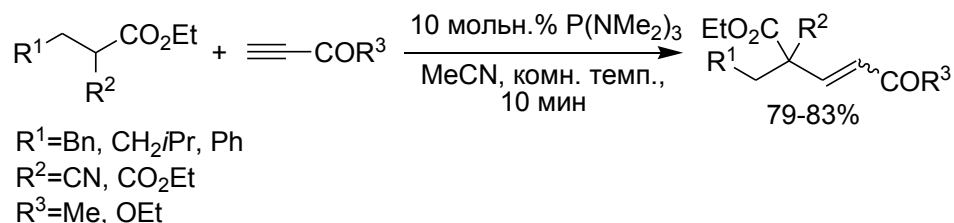


Схема 1.65. Присоединение одноосновных СН-кислот к активированным алкинам

В присутствии трифенилфосфина и *tert*-бутилата калия по реакции Михаэля с последующей лактонизацией аддукта из β-кетоефиров и алкинонов можно получить производные 2-пирона (схема 1.66) [139].

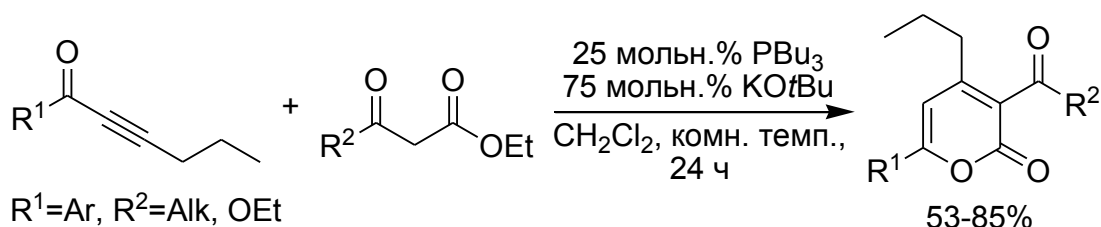
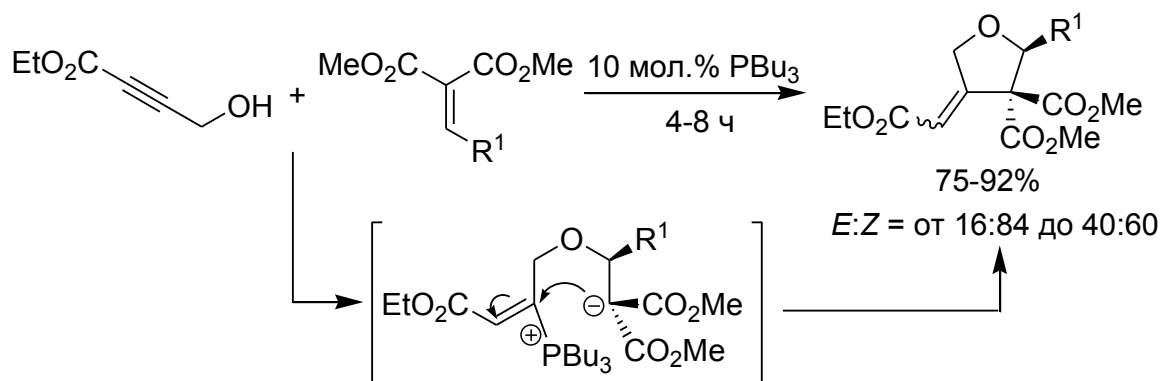


Схема 1.66. Синтез 2-пиранов

В 2008 г. Williamson и Pedduri по реакции активированных пропаргиловых спиртов с алкилиденмалонатами, катализируемой три-*n*-бутилфосфином, получили серию функционализированных тетрагидрофуранов (схема 1.67) [140]. Механизм этой тандемной реакции включает первоначальное присоединение спирта к алкилиденмалонату с последующим внутримолекулярным присоединением СН-кислотного центра по тройной связи.



$\text{R}^1 = \text{Me}, n\text{Pr}, i\text{Pr}, i\text{Bu}, n\text{Hept}, \text{CH}_2\text{Bn}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2,3(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил}$

Схема 1.67. Синтез функционализированных тетрагидрофуранов

Присоединение аллилмалонитрила к алкиноатам в присутствии трициклогексилфосфина и последующая перегруппировка Коупа под действием микроволнового излучения позволили Каміјо с сотрудниками удлинить углеродную цепь исходного нитрила на два углеродных атома (схема 1.68) [141].

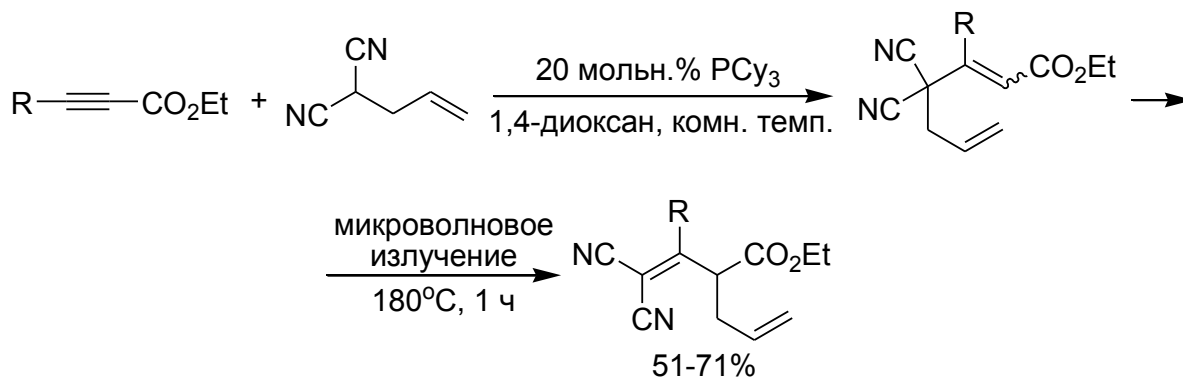


Схема 1.68. Присоединение аллилмалонитрила к алкиноатам в присутствии трициклогексилфосфина и последующая перегруппировка Коупа

1.2.1.2.4. Присоединение N-нуклеофилов

Из азотсодержащих пронуклеофилов описано фосфин-катализируемое присоединение к активированным алкинам фталимида, сукцинимида [142], 3,5-дифенил-1*H*-пиразола [143], а также 4-гидроксипиридина [144] (схема 1.69).

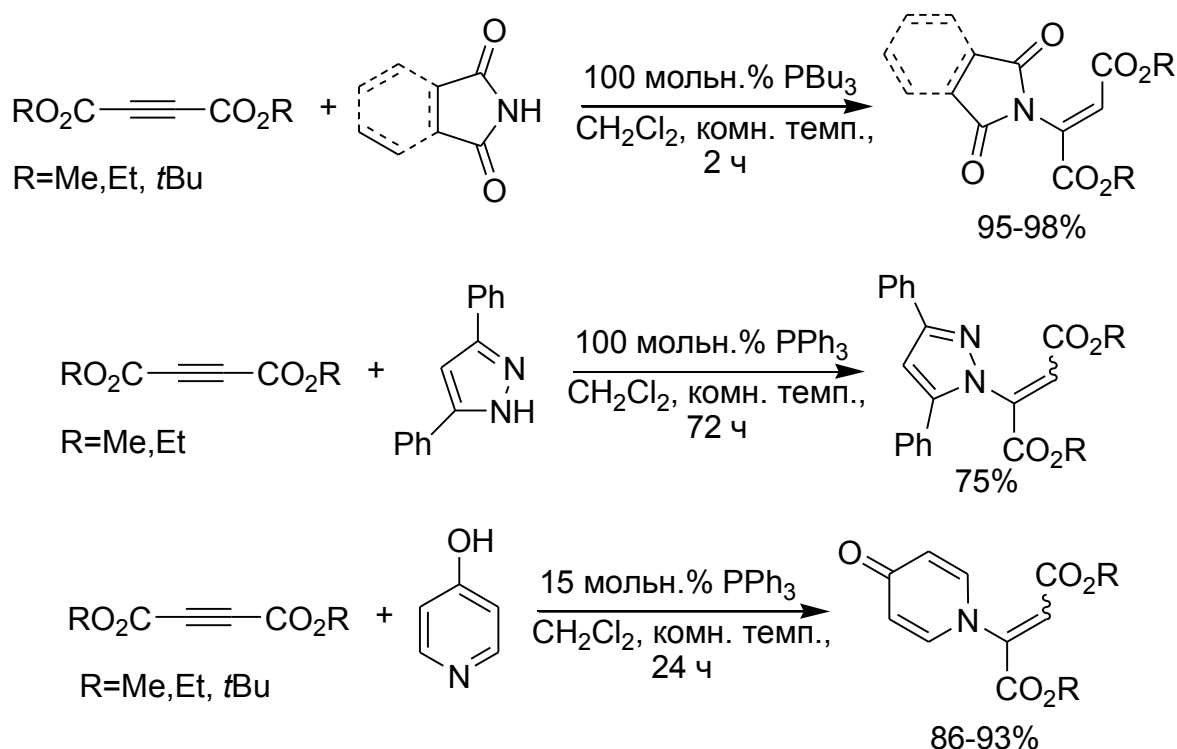


Схема 1.69. Присоединение азотных пронуклеофилов к активированным алкинам

Более разнообразны рассматриваемые далее реакции азотсодержащих бинуклеофилов для создания гетероциклических структур.

1.2.1.2.5. Присоединение бинуклеофилов. Двойное присоединение нуклеофилов

Концепция использования бинуклеофилов в фосфин-катализируемом присоединении к электрон-дефицитным алкинам получила плодотворное развитие в цикле работ Kwon с сотрудниками, которые разработали общий метод синтеза широкой серии азотсодержащих гетероциклов: оксазолидинов, тиаоксазолидинов, пирролидинов [145,146], индолинов, дигидропирролопиридинов, бензимидазолинов, дигидробензо-3,1-оксазинов, бензоморфолинов, тетрагидрохинолинов и тетрагидроизохинолинов [147,148] (схема 1.70). Было обнаружено, что использование 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, имеющего по сравнению с бис(дифенилфосфино)метаном более длинный линкер между атомами фосфора, играет решающую роль в предотвращении образования ациклического аддукта

моноприсоединения **8**. Авторы предположили, что второй фосфиновый центр 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана участвует в стабилизации фосфониевых интермедиатов **9** и **10** посредством анхимерного содействия. В результате этого β-элиминирование фосфина от енолята **9**, приводящее к моноаддукту **8**, подавляется. В случае бис(дифенилфосфино)метана с коротким линкером такая стабилизация по стерическим причинам становится невозможной. Интермедиат **10** подвергается внутримолекулярному нуклеофильному замещению, давая целевой гетероцикл **7** (схема 1.71).

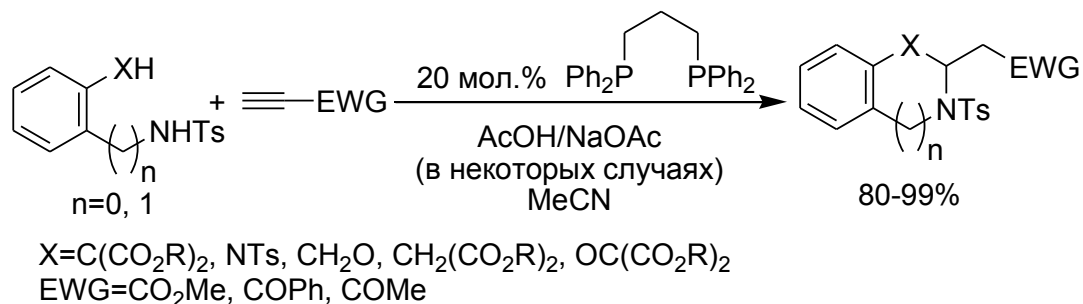
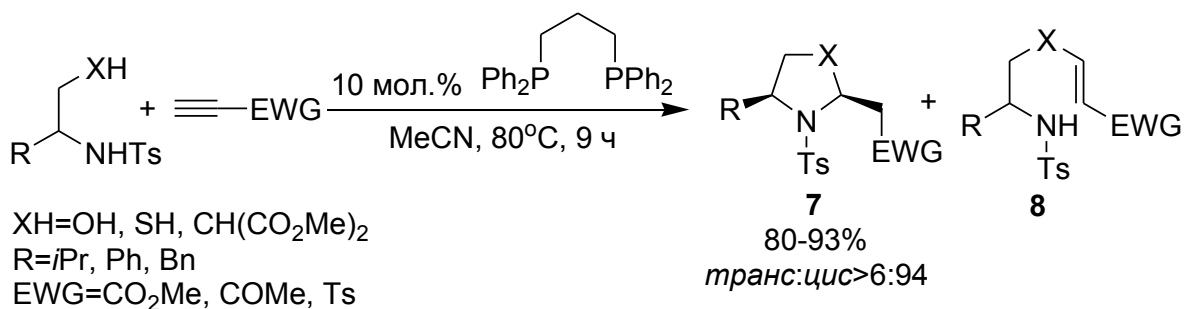


Схема 1.70. Синтез азотсодержащих гетероциклов

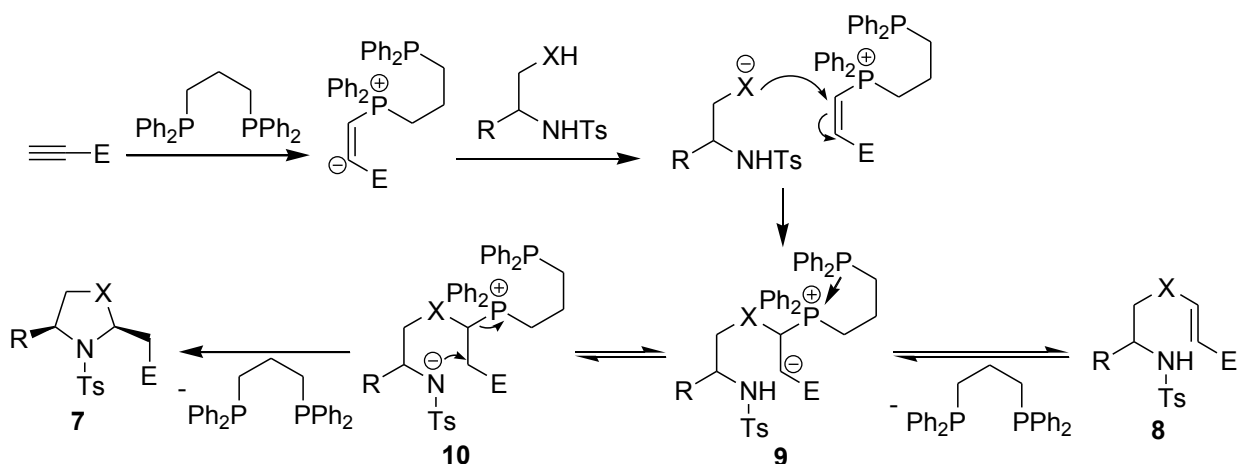


Схема 1.71. Предложенный механизм образования азотсодержащих гетероциклов

Позднее Kwon и Khong использовали хиральные аминфосфины в качестве катализатора для синтеза индолинов, однако энантиоселективность реакции оказалась невысокой (схема 1.72) [149].

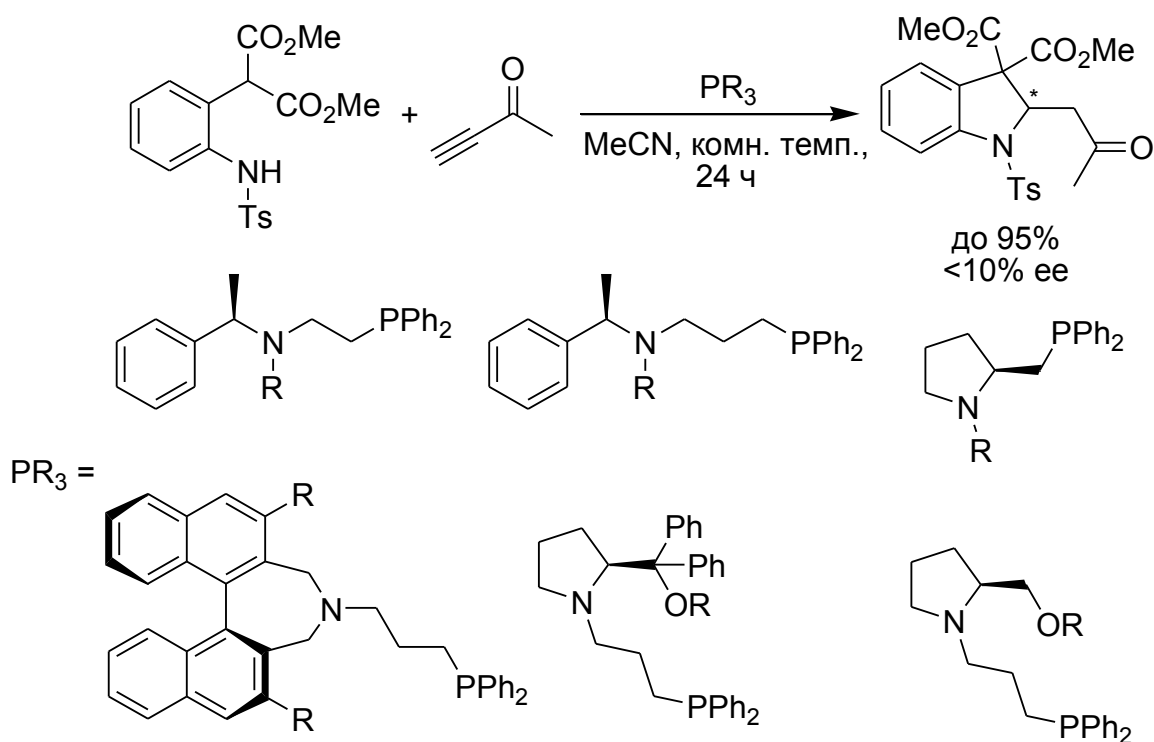


Схема 1.72. Синтез азотсодержащих гетероциклов с использованием хиральных фосфинов

Sasai и Takizawa показали, что более высокая энантиоселективность может быть достигнута в реакции двойного присоединения по Михаэлю с участием оксиндола, полученного из триптамина. Реакция катализируется хиральным аминфосфином на основе L-валина (схема 1.73) [150].

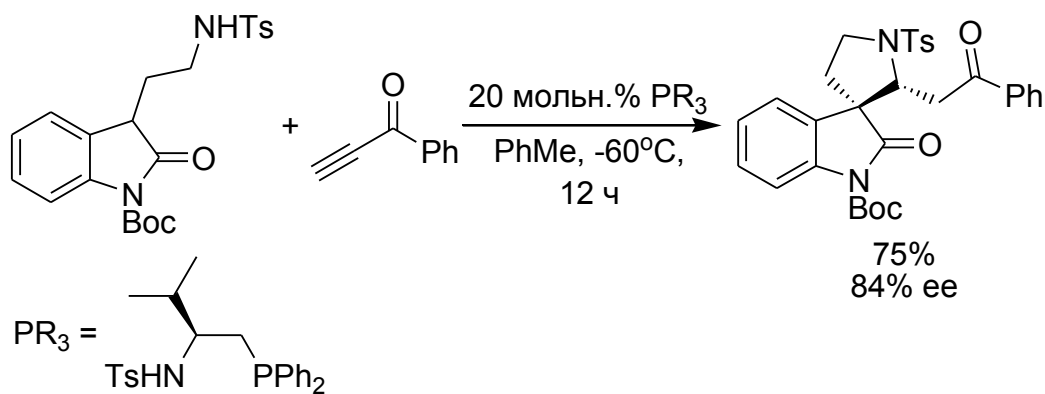
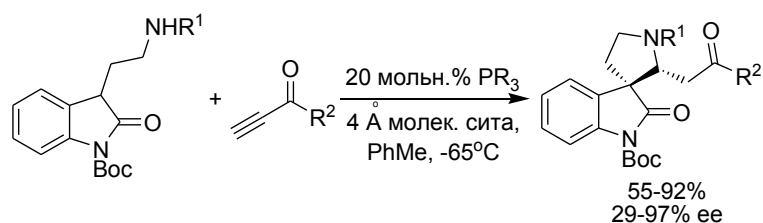


Схема 1.73. Асимметрический синтез спирооксиндолов с использованием хирального аминфосфина на основе L-валина

Позднее Zhang с сотрудниками значительно расширили синтетический потенциал данной реакции и предложили иной бифункциональный бисфосфиновый катализатор для осуществления асимметрической индукции (схема 1.74) [151].



$\text{R}^1 = \text{Ts, Ms, Ns, SO}_2\text{Ph}$

$\text{R}^2 = \text{Ph, 2-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-IC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил, 2-фурил, 2-тиенил, Me, Bu, Cy, CH}_2\text{CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me, CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$

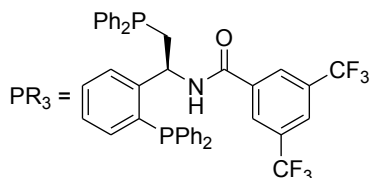


Схема 1.74. Асимметрический синтез спирооксиндолов с использованием бифункционального бисфосфинового катализатора

Во многих случаях сопряженное фосфин-катализируемое присоединение бинуклеофилов сочетается с α -, либо γ -инверсным присоединением. Данные реакции рассмотрены в следующем разделе.

1.2.2. Реакции α - и γ -инверсного присоединения нуклеофилов к активированным алкинам и алленам

Специфической особенностью третичных фосфинов является их способность изменять селективность присоединения нуклеофилов к активированным алкинам (а также к алленам) с классического β -присоединения (сопряженного присоединения по Михаэлю) на неклассическое γ -инверсное и α -инверсное присоединение. Так, если достаточно кислый атом водорода присутствует в γ -положении активированного алкина, под действием фосфина при повышении температуры происходит изомеризация в аллен. Дальнейшее присоединение нуклеофила в присутствии третичного фосфина происходит по относительно электроноизбыточной β, γ -связи кратной связи (γ -инверсное присоединение). Механизм этой реакции включает образование винилфосфониевой соли, в которой γ -атом углерода становится электрофильным и может присоединять нуклеофил с образованием интермедиата илидного типа, последующий прототропный сдвиг в котором приводит к элиминированию (регенерации) фосфина (схема 1.75). Если кислый атом водорода в γ -положении активированного алкина отсутствует, становится возможным улавливание цвиттер-ионного интермедиата нуклеофилом по α -положению активированного алкина (α -инверсное присоединение) (схема 1.76).

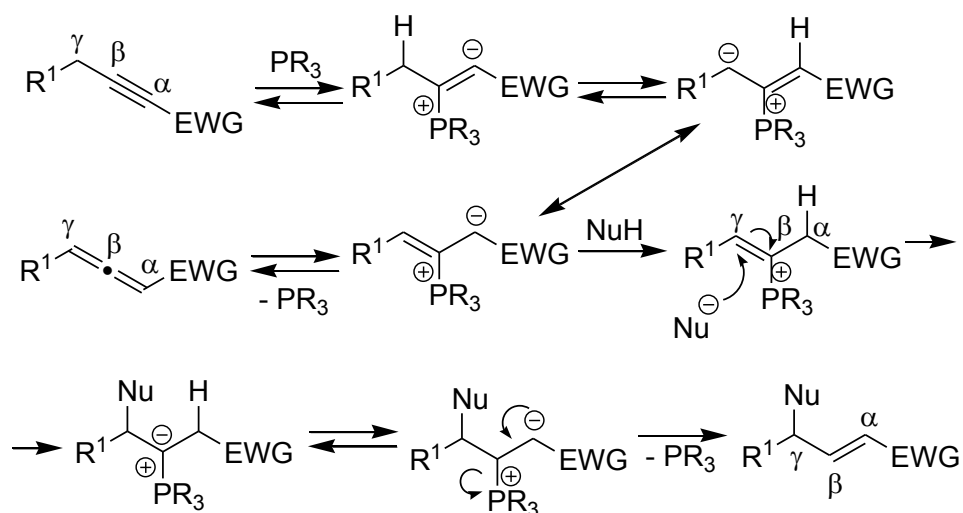


Схема 1.75. Общий механизм γ -инверсного присоединения нуклеофилов

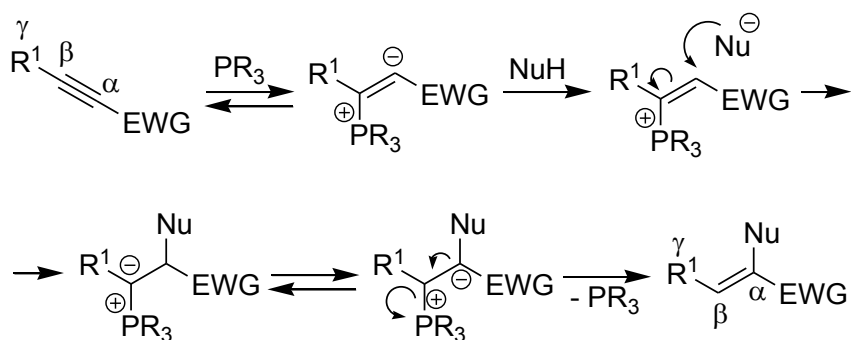


Схема 1.76. Общий механизм α -инверсного присоединения нуклеофилов

Открытие γ -инверсного присоединения принадлежит Тросту, который сообщил о фосфин-катализируемой реакции СН-кислот с метилтетролатом (схема 1.77) [152]. Ацетатный буфер участвует в переносе протона и создает условия, при которых СН-кислота выступает в качестве нуклеофила.

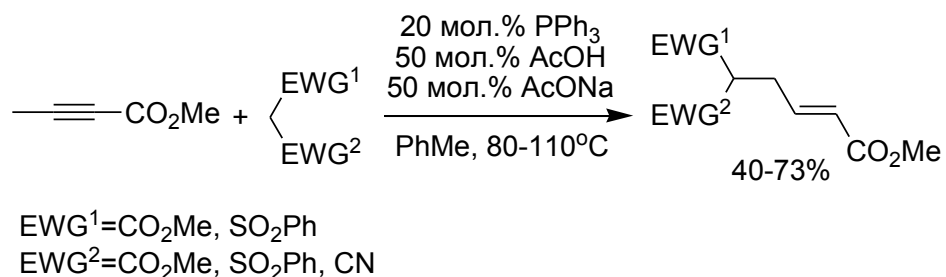


Схема 1.77. γ -Инверсное присоединение СН-кислот к метилтетролату

Спирты оказались более активными нуклеофилами в фосфин-катализируемом γ -инверсном присоединении по сравнению с СН-кислотами (схема 1.78) [153], причем первичные спирты более реакционноспособны по сравнению с вторичными.

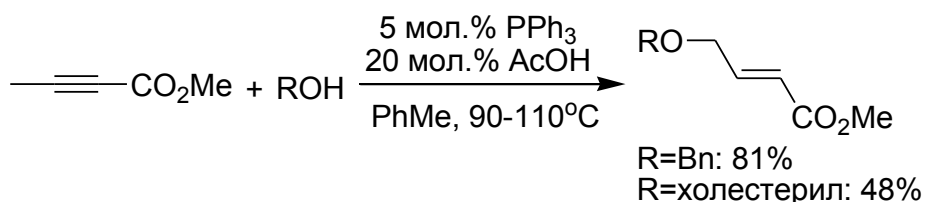


Схема 1.78. γ -Инверсное присоединение спиртов к метилтетролату

Тростом с сотрудниками было изучено также γ -инверсное присоединение азотсодержащих нуклефилов: *n*-толуолсульфонамида, фталимида и тетрагидрофталимида (схема 1.79) [154]. γ -Инверсное присоединение этих нуклеофилов к метилтетролату протекает с хорошими выходами, однако в реакции с алкинилкетонами обычно получают более низкие выходы продуктов из-за побочной олигомеризации алкинилкетона.

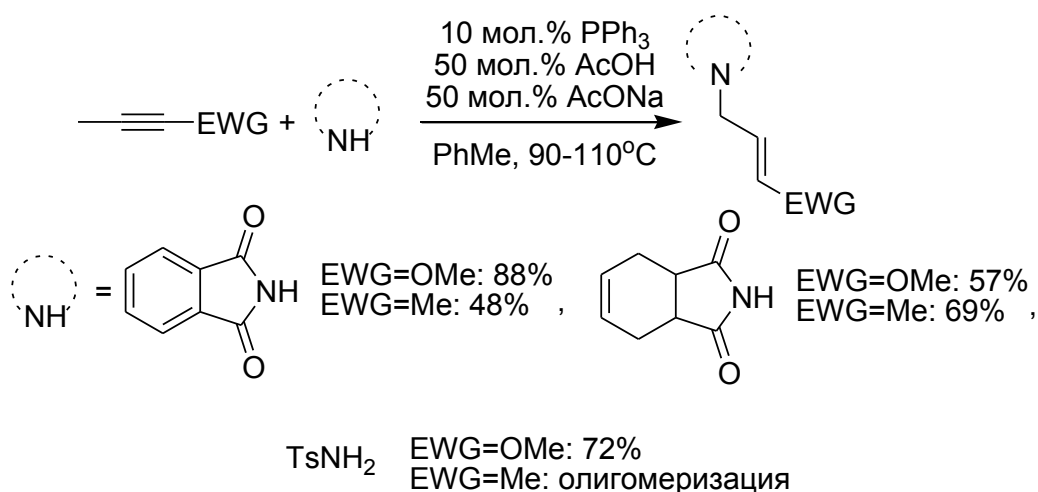


Схема 1.79. γ -Инверсное присоединение азотсодержащих нуклефилов к активированным алкинам

Лу с соавторами изучили аналогичные реакции γ -инверсного присоединения углерод- и кислородсодержащих нуклеофилов к активированным алленам [155]. Так, трифенилфосфин катализирует присоединение диметилмалоната к метил-2,3-бутадиенату (схема 1.80). Было осуществлено также γ -инверсное присоединение фенола и бензилового спирта (схема 1.81). В реакции с бензиловым спиртом требовалась добавка небольшого количества уксусной кислоты для предотвращения образования продукта присоединения по Михаэлю.

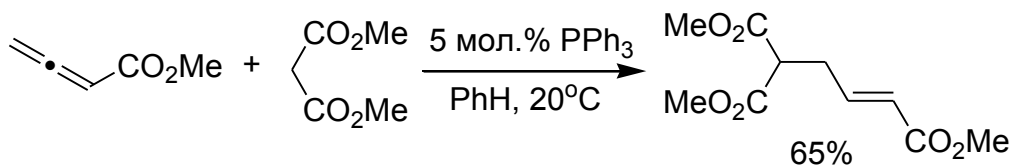


Схема 1.80. γ -Инверсное присоединение СН-кислоты к метил-2,3-бутадиенату

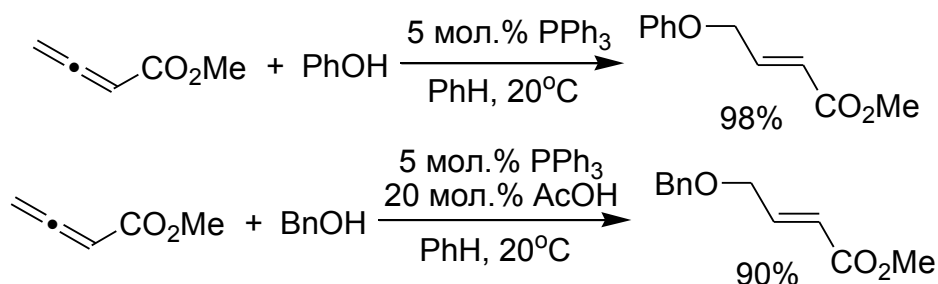


Схема 1.81. γ -Инверсное присоединение спиртов к метил-2,3-бутадиеноату

В реакции α -замещенных алленоатов требовалось использование более нуклеофильного три-*n*-бутилфосфина (схема 1.82) [155].

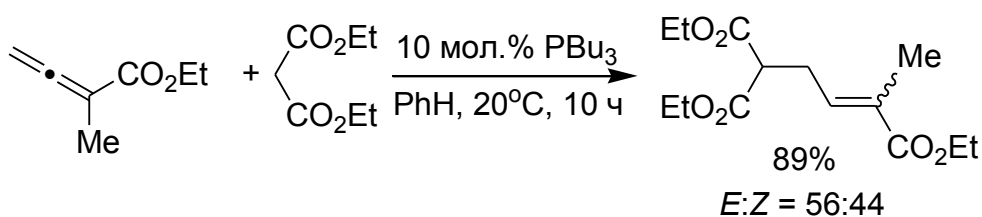


Схема 1.82. γ -Инверсное присоединение СН-кислоты к этил-2-метилбута-2,3-диеноату

Zhang с соавторами показали возможность реализации асимметрического варианта γ -присоединения при использовании хирального фосфабицикло[2.2.1]гептана в качестве катализатора (схема 1.83) [156]. Применение ацетатного буфера значительно повышает энантиоселективность реакции, хотя и снижает ее скорость.

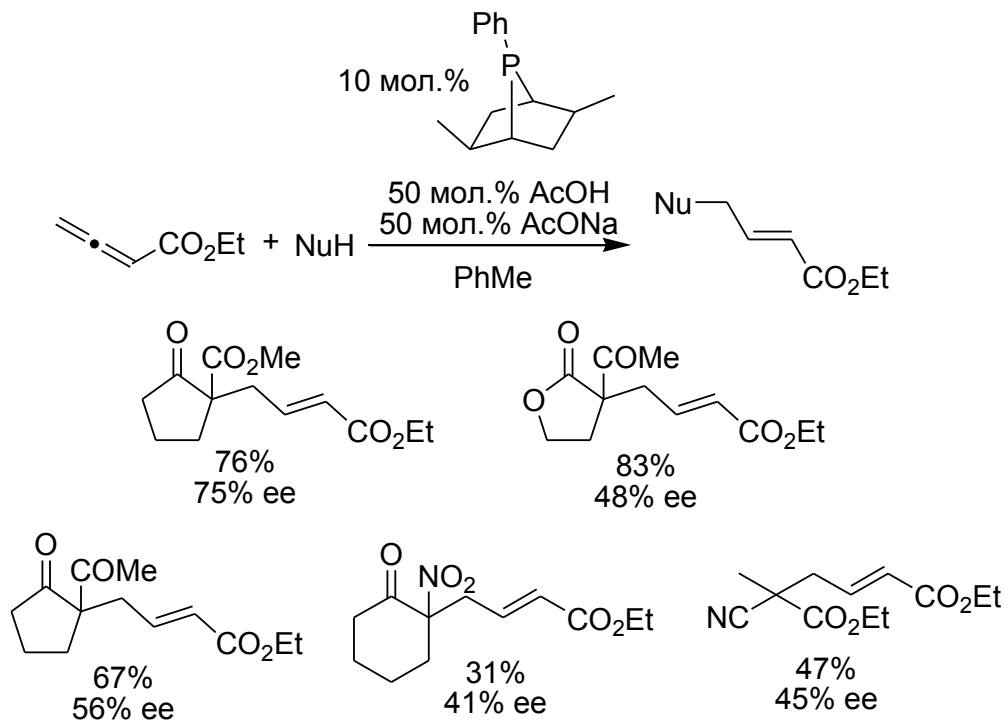


Схема 1.83. Асимметрическое γ -инверсное присоединение СН-кислот к этил-2,3-бутадиеноату

Возможность α -инверсного присоединения нуклеофилов к активированным алкинам впервые также была описана Тростом в 1997 г. [157]. Он наблюдал конкурирующие процессы сопряженного и α -инверсного присоединения фталимида к этилпропиолату в присутствии трифенилфосфина. Однако использование ацетатного буфера позволило осуществить региоселективное α -инверсное присоединение (схема 1.84). Такая способность третичных фосфинов менять региоселективность реакций с сопряженного присоединения по Михаэлю на α -инверсное присоединение носит уникальный характер.

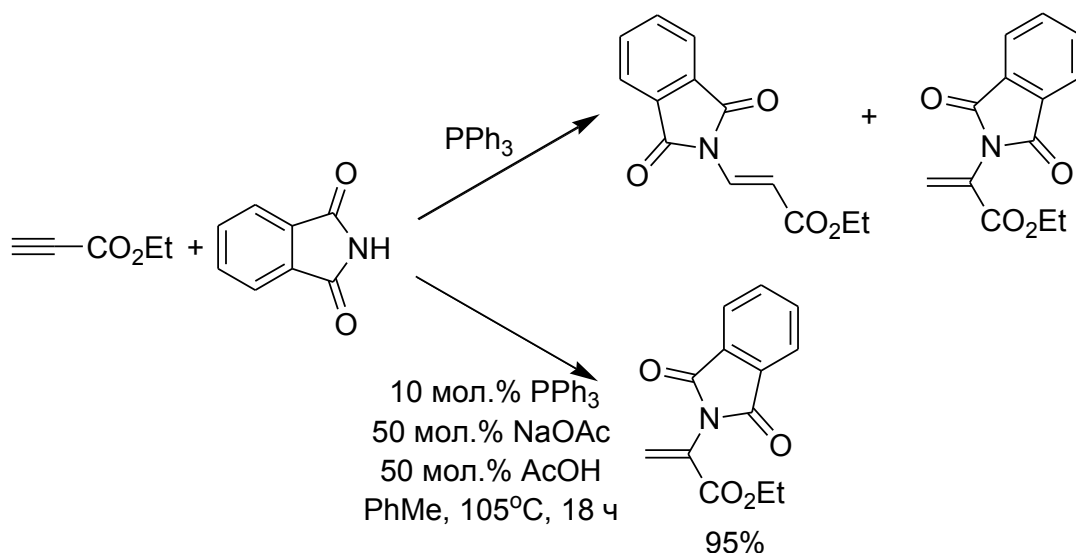


Схема 1.84. Сопряженное и α -инверсное присоединение фталимида к этилпропиолату

Если в качестве субстратов использовать бифункциональные нуклеофилы, то можно объединить, например, α - или γ -присоединение и β -присоединение в один тандемный процесс. Первоначальное α - или γ -присоединение к активированному алкину будет давать интермедиат, содержащий нуклеофильный центр и электрофильную связь $\text{C}=\text{C}$, это делает возможным последующее внутримолекулярное β -присоединение (схема 1.85).

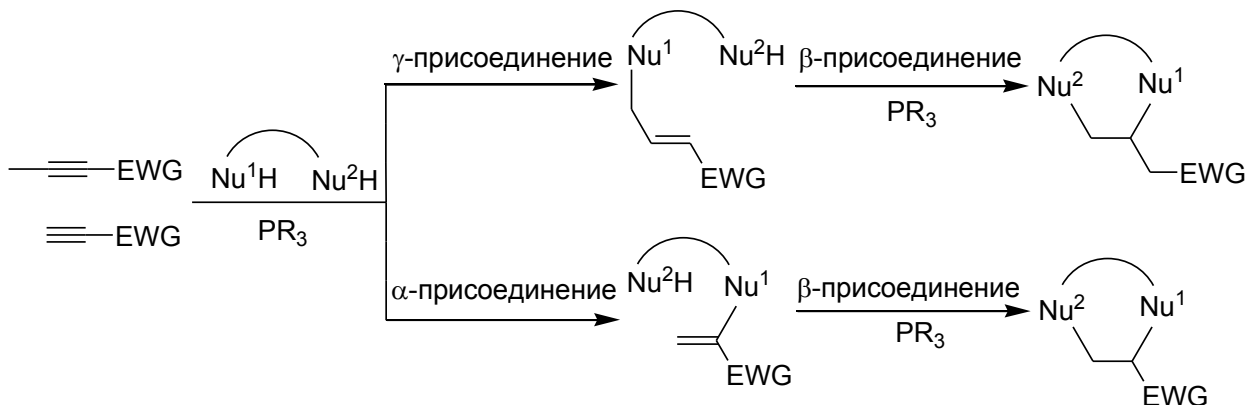


Схема 1.85. Общая методология тандемного присоединения бифункциональных нуклеофилов

В 2002 г. Lu [158] впервые использовал методологию тандемного γ - β - и α - β -присоединения для построения различных кислород- и азотсодержащих гетероциклов. Так, в реакции с 1,3-дикарбонильными соединениями образуются производные дигидрофурана с хорошими выходами (схема 1.86).

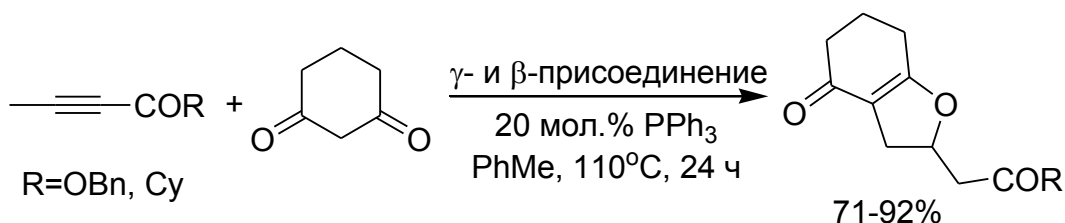


Схема 1.86. Синтез производных дигидрофурана

Реакция с N-тозил-2-аминоэтанолом и бис(N-тозил)этилендиамином приводит к производным морфолина и пиперазина соответственно (схема 1.87). Полученные авторами данные свидетельствуют, что последующее β -присоединение также является фосфин-катализируемым, поскольку снижение концентрации трифенилфосфина (до 5 мол. %) давало количественные выходы ациклических продуктов моноприсоединения.

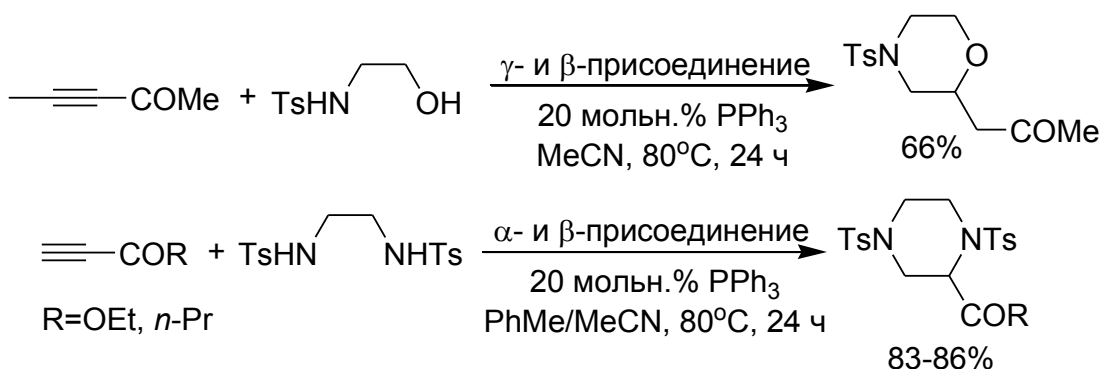


Схема 1.87. Синтез производных морфолина и пиперазина

В том же году Liu с соавторами осуществили синтез тиазолинов по реакции циклизации тиоамидов с этил-2-бутиноатом (схема 1.88) [159]. Реакция начинается с γ -присоединения по азотному центру и завершается внутримолекулярным сопряженным присоединением по тионному центру. Наличие (гетеро)ароматического заместителя в тиоамиде благоприятствует реакции.

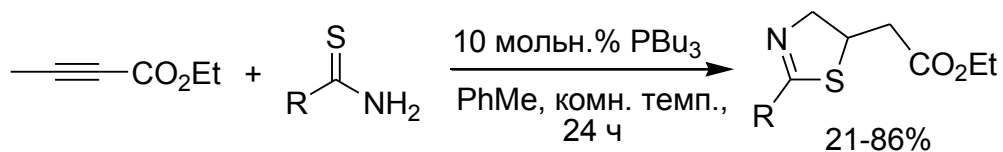


Схема 1.88. Синтез тиазолинов

В 2011 г. Tong с соавторами использовали схожую с Lu методологию для синтеза полизамещенных фуранов из γ -замещенных бутиноатов и 1,3-дикарбонильных соединений (схема 1.89) [160]. В зависимости от природы уходящей группы, находящейся у γ -атома углерода, реакция протекает с различной региоселективностью. Если уходящей группой является ацетоксильная, то реакция начинается с α -присоединения и завершается β -присоединением. Если же уходящей группой является бромид-ион, то в присутствии Ag_2O образование фурана начинается с γ -присоединения и также заканчивается β -присоединением.

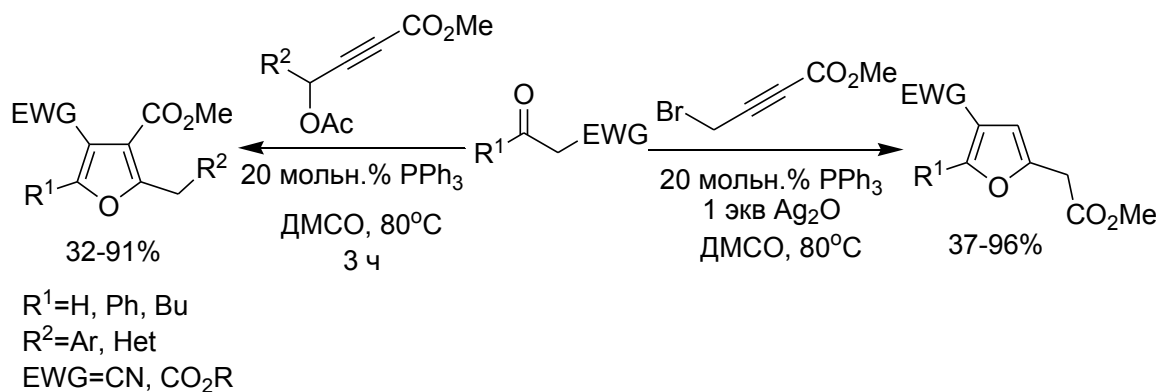


Схема 1.89. Синтез полизамещенных фуранов

Yamamoto с сотрудниками использовали тандемное фосфин-катализируемое α -/ β -присоединение изоцианидов для получения пирролов (схема 1.90) [161,162].

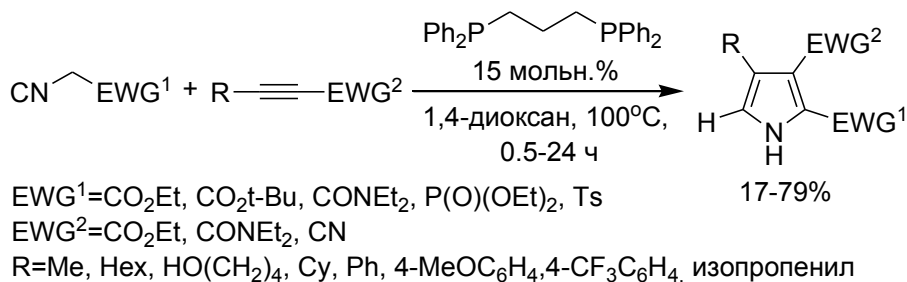


Схема 1.90. Синтез пирролов

Анализ литературных данных показал, что к началу настоящего исследования отсутствовала информация о возможности инверсного присоединения гидрофосфорильных соединений к активированным алкенам; этот пробел был восполнен в данной работе.

1.2.3. Реакция Раухута–Курье

В 1963 г. Раухут и Курье впервые сообщили о фосфин-катализируемой димеризации активированных алкенов, впоследствии эта реакция была названа в честь первоот-

крывателей (схема 1.91) [163]. Несколькими годами позже фосфин-катализируемую димеризацию активированных алкенов изучили и другие авторы [164,165].

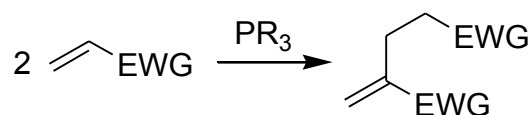


Схема 1.91. Фосфин-катализируемая димеризация активированных алкенов (реакция Раухута–Курье)

Механизм данной реакции включает первоначальное образование фосфониевого енолята, который атакует вторую молекулу активированного алкена. Последующие стадии переноса протона и элиминирования фосфина приводят к димерному продукту и регенерации катализатора (схема 1.92) [43,70]. Чтобы реакция Раухута–Курье была возможной, активированный алкен не должен содержать заместителя в α -положении С=С связи.

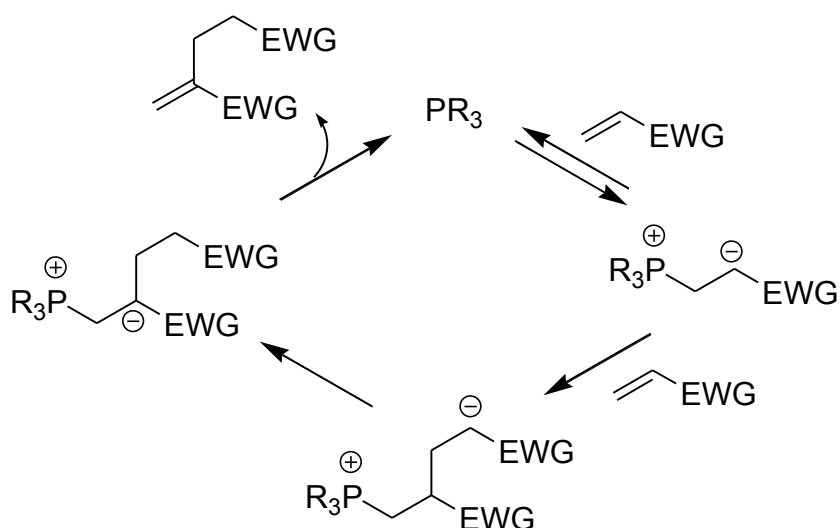


Схема 1.92. Механизм реакции Раухута–Курье

В 1970 г. McClure впервые провел перекрестную реакцию этилакрилата с акрилонитрилом, катализируемую три-*n*-бутилфосфином, но при этом была получена смесь продуктов (схема 1.93) [166]. Вопрос, касающийся хемоселективности данной реакции, будет рассмотрен в следующей главе при обсуждении кинетических данных.

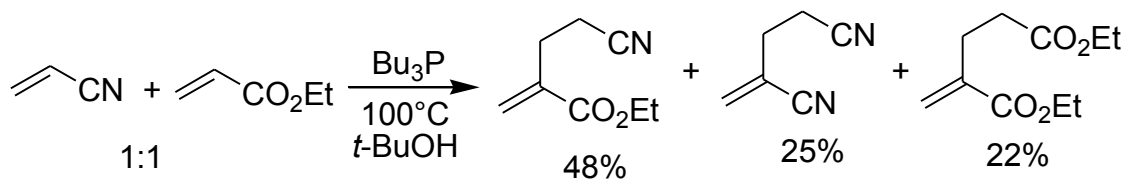


Схема 1.93. Перекрестная реакция Раухута–Курье этилакрилата с акрилонитрилом

Проблема недостаточной хемоселективности перекрестной реакции Раухута–Курье осталась неразрешенной и по настоящее время. Однако второе рождение реакция Раухута–Курье получила в связи с развитием внутримолекулярных вариантов с использованием активированных бисалкенов, это позволило уйти от проблемы низкой хемоселективности. Такие реакции интересны тем, что позволяют синтезировать сложные продукты циклического строения, часто недоступные для получения другими методами.

Так, Krische с сотрудниками разработали изящный способ три-*n*-бутилфосфин-катализируемой циклоизомеризации бис-енонов, получив пяти- и шестичленные циклические продукты (схема 1.94) [167]. Они также изучили влияние электронных и стерических эффектов на синтетический результат реакции. В случае несимметричных бис-енонов наблюдалось хемоселективное присоединение более электрофильного алкена к менее электрофильному алкену, реакции начинались с присоединения фосфина к стерически менее загруженному алкену.

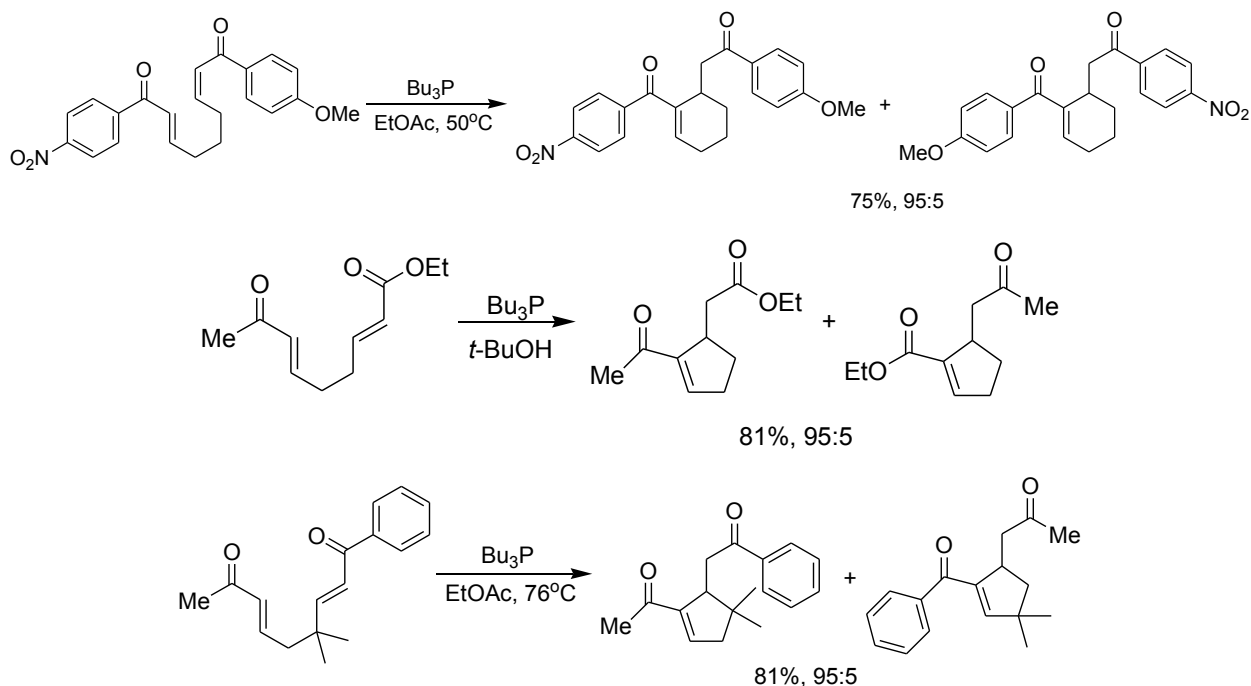


Схема 1.94. Внутримолекулярные реакции Раухута–Курье бис-енонов

Roush с сотрудниками независимо изучили фосфин-катализируемую внутримолекулярную реакцию 1,5-гексадиенов и 1,6-гептадиенов, активированных электроноакцепторными группами (схема 1.95) [168]. Эта методология была использована ими и для синтеза производных дигидрофурана. Авторы пришли к такому же выводу о влиянии электронного эффекта на синтетический результат: реакция начинается с присоединения третичного фосфина к более электрофильному енону или еналю. Было также обнаружено,

что третичные фосфины намного превосходят по каталитической активности третичные амины в данных реакциях.

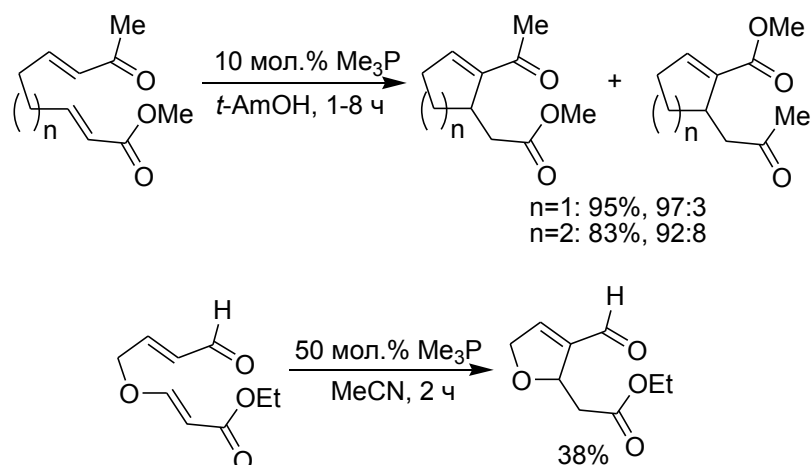


Схема 1.95. Синтез циклопентенов, циклогексенов и производных дигидрофурана по внутримолекулярной реакции Раухута–Курье

Если карбонильное соединение способно к енолизации, то наблюдался тандемный процесс внутримолекулярной альдольной конденсации. Этому процессу способствовало использование протонного растворителя (спирта), поскольку образующийся при протонировании фосфониевого енолята алкоксид-анион выступает в качестве катализатора последующей альдольной конденсации (схема 1.96).

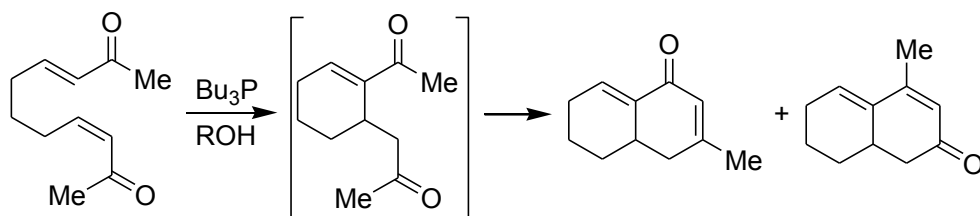


Схема 1.96. Внутримолекулярная реакция Раухута–Курье и последующая внутримолекулярная альдольная конденсация

Оптимизировав условия данной тандемной реакции, Roush с сотрудниками предложили способ получения кросс-сопряженных диенонов, являющихся менее стабильными соединениями по сравнению с линейно сопряженными изомерами (схема 1.97) [169]. Реакция протекает с великолепной региоселективностью (>99%) на стадии альдольной конденсации, что объяснено авторами наличием взаимодействия между фосфониевым и енолятными центрами в интермедиате, что увеличивает кислотность протонов соседней метильной группы, приводя к ее региоселективному депротонированию. Важная роль $P \cdots O$ взаимодействия в стабилизации фосфониевых енолятов показана и в настоящей диссертационной работе.

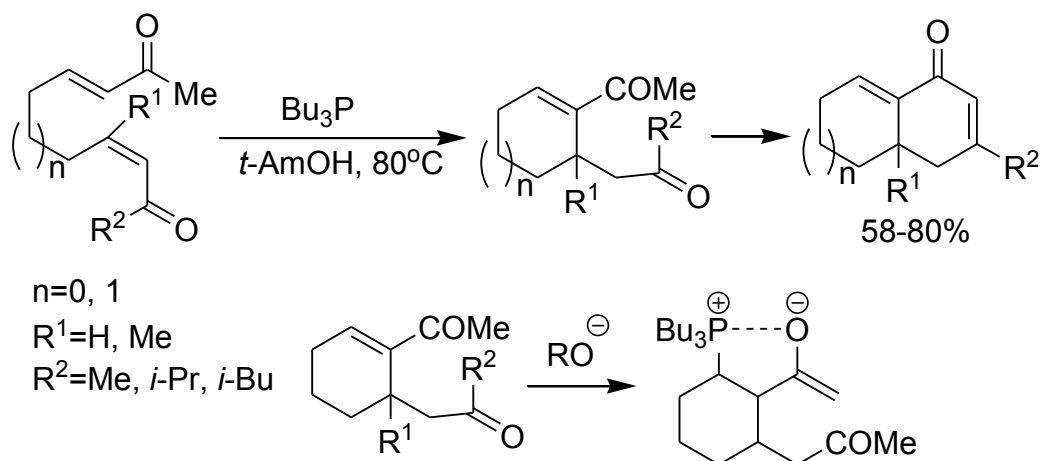


Схема 1.97. Синтез кросс-сопряженных диенов

Впоследствии Roush с сотрудниками использовали внутримолекулярную реакцию Раухута–Курье в полном синтезе (–)-спинозина А – природного соединения с инсектицидной активностью (схема 1.98) [170,171]. Синтетический путь включал внутримолекулярную реакцию Хорнера–Уадсворда–Эммонса фосфоната **11**, самопроизвольную внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера и, наконец, внутримолекулярную реакцию Раухута–Курье под действием триметилфосфина. Последняя стадия протекала с высокой диастереоселективностью (95:5) при образующемся стереоцентре.

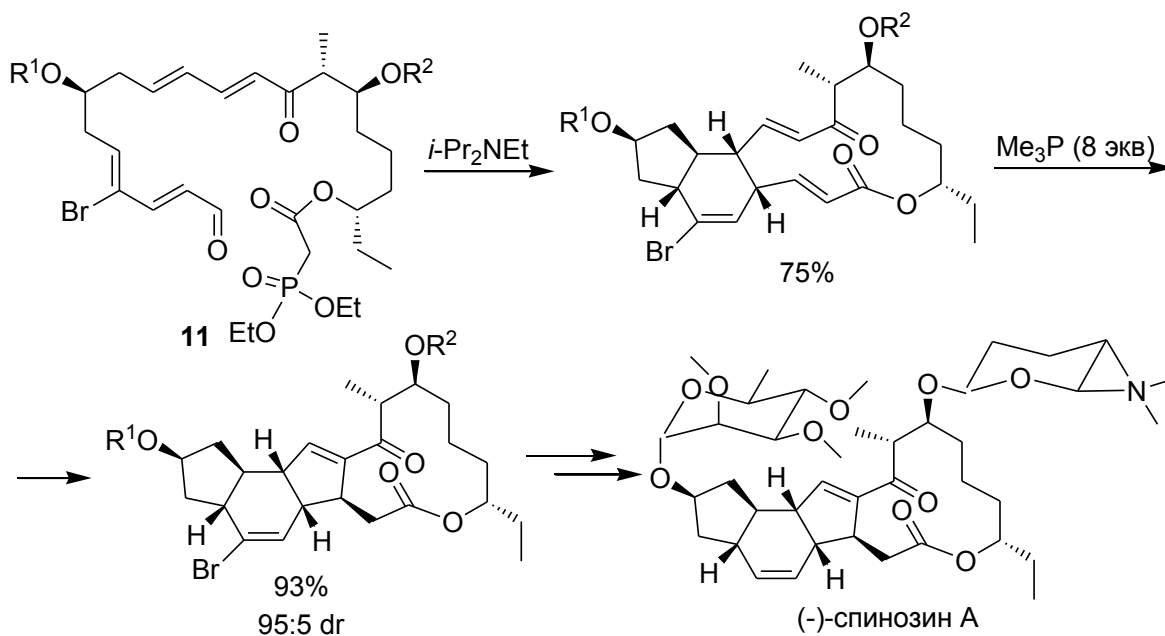


Схема 1.98. Синтез (–)-спинозина А с использованием внутримолекулярной реакции Раухута–Курье

Roush с сотрудниками использовали триметилфосфин-катализируемую внутримолекулярную реакцию Раухута–Курье (схема 1.99) для построения *as*-индаценового цикла,

входящего в состав антимиотического агента FR182877 микробного происхождения [172,173].

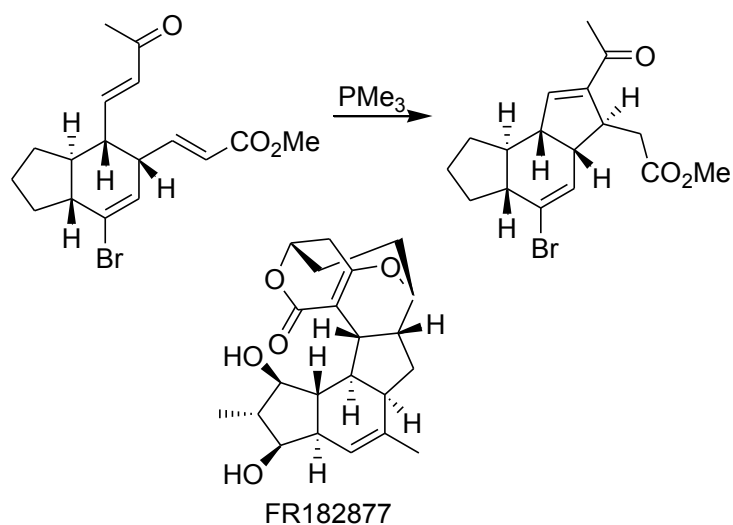


Схема 1.99. Использование внутримолекулярной реакции Раухута–Курье в синтезе антимиотического агента FR182877

Gladysz с сотрудниками предложили использовать для циклизации бистиоэфиров фторированный фосфин, который легко регенерируется из реакционной смеси осаждением на тефлоновой подложке [174]. Производные циклопентена были получены этим методом с хорошими выходами (схема 1.100).

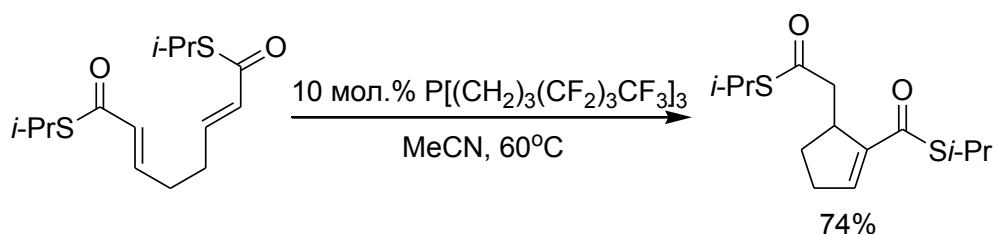


Схема 1.100. Синтез замещенного циклопентена, катализируемый фторированным фосфином

Krische использовал внутримолекулярную реакцию Раухута–Курье с участием тиоэфира для синтеза фураносеквитерпенового лактона (±)-риччиокарпина А (схема 1.101) [169].

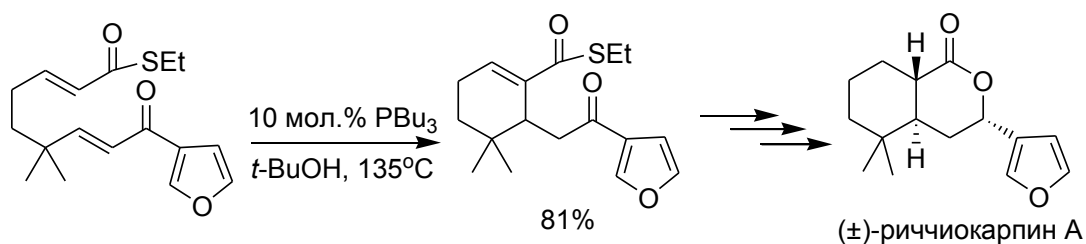


Схема 1.101. Синтез (±)-риччиокарпина А

1.2.4. Реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана

Фосфониевый енолят, образующийся в результате нуклеофильной атаки фосфина на активированный алкен, может быть вовлечен во взаимодействие с соединениями, содержащими электрофильный карбонильный центр. В 1968 г. Морита с сотрудниками впервые провели такую реакцию, используя для катализа трициклогексилфосфин [176]. В 1972 г. Бэйлис и Хилман предложили использовать для катализа третичные амины, в частности, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (DABCO) [177]. В настоящее время все подобные процессы объединяют под общим названием реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана [56-69]. Хотя третичные амины обычно дешевле фосфинов, использование последних дает более высокие выходы целевых продуктов за меньшее время реакции.

В реакцию Мориты–Бэйлиса–Хилмана вступают различные акрилаты, акрилонитрил, винилкетоны, акролеин, винилсульфоны, винилсульфоновые эфиры, винилфосфонаты. Партнерами по реакции выступают различные карбонильные соединения (схема 1.102).

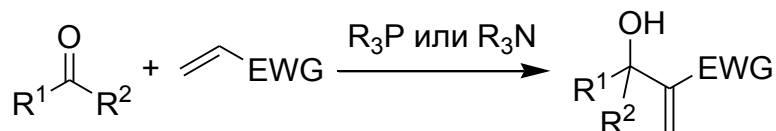


Схема 1.102. Реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана

Несмотря на большой синтетический потенциал реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана в течение нескольких десятилетий была практически забыта исследователями, что было связано с целым рядом синтетических проблем. Реакция протекала со слишком низкой скоростью, выход целевых продуктов сильно зависел от природы субстратов, в реакции наблюдались побочные процессы и т.д. Однако к концу XX века данная реакция привлекает все большее внимание, начинается ее интенсивное развитие. К настоящему времени реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана является одним из наиболее популярных и надежных инструментов для получения соединений с новой связью углерод-углерод.

Обычно большинство реакций Мориты–Бэйлиса–Хилмана являются очень медленными, для их завершения может требоваться от нескольких суток до нескольких недель. Актуальными являются исследования, направленные на поиск решений этой проблемы. Больших успехов удалось достичь, прибегнув к различным подходам, позволяющим повысить скорость реакции. К ним относятся использование более активных алкенов и электрофилов, пользование избытка катализатора, микроволнового [178] и ультразвукового

[179] излучения, повышенного давления [180,181], водной среды [182,183], кислот Льюиса и солей переходных металлов [184,185], ионных жидкостей [186,187] и т.д.

Механизм реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана становился предметом многочисленных исследований и дискуссий в литературе [188]. Большинство исследований механизма было проведено для амин-катализируемого варианта реакции. Первые кинетические исследования провели Hill и Isaacs, изучая скорость реакции акрилонитрила с альдегидами, катализируемой DABCO [189,190]. Ими был предложен механизм (схема 1.103), включающий нуклеофильное присоединение третичного амина к активированному алкелну, что приводит к еноляту **12**, который далее атакует альдегид с образованием цвиттер-иона **13**, внутримолекулярный перенос протона в котором приводит к продукту и высвобождению третичного амина. Они установили, что кинетический изотопный эффект для α -дейтерированного акрилонитрила является близким к единице ($\text{КИЭ}=1.03\pm 0.1$), и сделали вывод, что на лимитирующей стадии реакции не происходит переноса протона из α -положения.

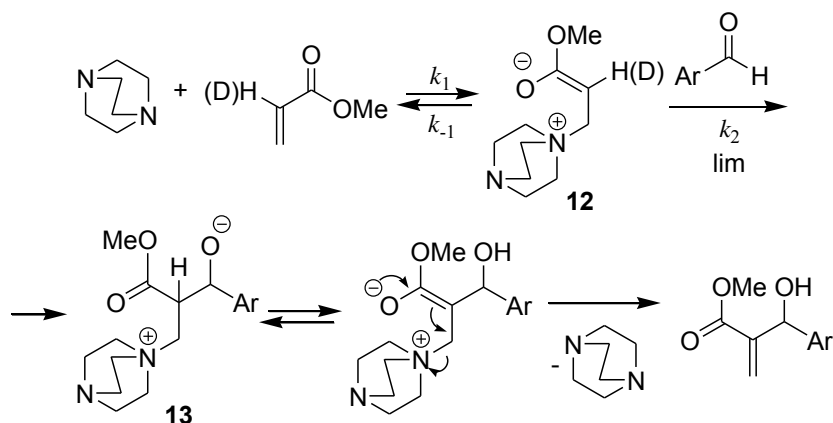


Схема 1.103. Механизм реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана, предложенный Hill и Isaacs

Затем Vode и Kaue [191], используя акрилаты, подтвердили данный механизм, показав, что скорость реакции подчиняется кинетическому уравнению третьего порядка 1.2:

$$\text{скорость} = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [\text{DABCO}][\text{алкен}][\text{альдегид}], \quad (1.2)$$

из которого следует, что общая скорость реакции определяется стадией бимолекулярного взаимодействия енолята **12** с альдегидом.

Несмотря на то что представленный механизм на протяжении длительного времени считался общепризнанным, он не объяснял многих экспериментальных фактов. Этот механизм не прояснял, чем обусловлена низкая скорость реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана, поскольку большинство других реакций третьего порядка являются достаточно быстрыми. Известно [192], что в реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана образуется диокса-

ноновый побочный продукт (схема 1.104), однако причина его образования остается неясной из представленного выше механизма.

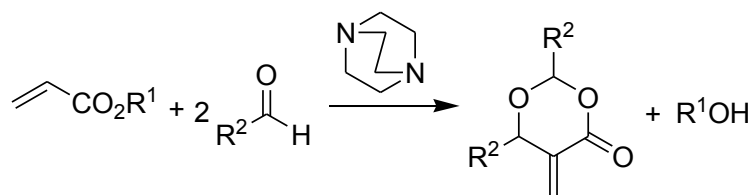


Схема 1.104. Образование побочного диоксанонового продукта

Кроме того, стереоселективность реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана трудно поддается контролю, однако ее механизм очень схож с обычной альдольной конденсацией. Ускорение реакции в присутствии протонных реагентов – воды, формамида, этиленгликоля – также оставалось неясным. Ускорение реакции в этих случаях можно связать с увеличением скорости взаимодействия енолята **12** с альдегидом за счет активации альдегида посредством водородного связывания. Однако водородное связывание должно предпочтительно реализовываться с енолятом – более сильным основанием. Водородное связывание будет стабилизировать енолятный интермедиат, снижая его активность, что будет препятствовать протеканию реакции. McQuade с соавторами [193,194] и Aggarwal с соавторами [195] пересмотрели механизм реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана, используя кинетические и квантово-химические данные (схема 1.105).

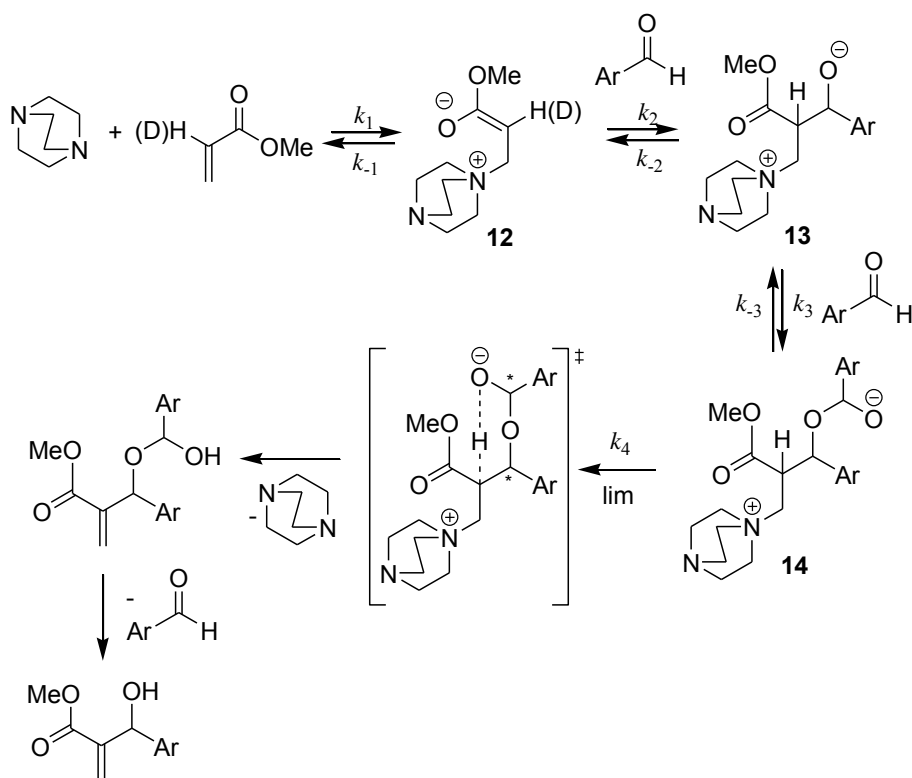


Схема 1.105. Механизм реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана, предложенный McQuade и

Aggarwal

Отличительной чертой предложенного ими механизма является образование полуацетала **14** за счет взаимодействия енолята **12** со второй молекулой альдегида. Изучив кинетику реакции метилакрилата с серией арилальдегидов в присутствии DABCO в качестве катализатора, McQuade показал, что реакция имеет второй порядок по альдегиду и первый – по метилакрилату и катализатору. Первичный кинетический изотопный эффект для α -положения акрилата оказался очень большим (до 5 единиц). Это свидетельствует о том, что в образующемся полуацетале **14** стадия переноса протона является лимитирующей. Авторами был обнаружен также существенный вторичный кинетический изотопный эффект для альдегидного протона (0.7-0.8 единиц), что связано с изменением гибридизации карбонильного атома углерода с sp^2 на sp^3 -состояние.

Скорость реакции описывается кинетическим уравнением 1.3:

$$\text{скорость} = \frac{k_1 k_2 k_3 k_4 [\text{DABCO}][\text{алкен}][\text{альдегид}]^2}{k_2 k_3 k_4 [\text{альдегид}]^2 + k_{-1} k_3 k_4 [\text{альдегид}] + k_{-1} k_{-2} k_{-3} + k_{-1} k_{-2} k_4} \quad (1.3)$$

С помощью данного механизма можно объяснить большее число экспериментальных фактов. Для малоактивных субстратов k_2 и $k_3 \approx k_4$, и скорость реакции обратно пропорциональна концентрации альдегида. Для активных субстратов k_2 и $k_3 \gg k_4$, поэтому уравнение скорости упрощается:

$$\text{скорость} = \frac{k_1 k_2 k_3 k_4 [\text{DABCO}][\text{алкен}][\text{альдегид}]^2}{k_{-1} k_{-2} k_{-3}} = K_1 K_2 K_3 k_4 [\text{DABCO}][\text{алкен}][\text{альдегид}].$$

В последнем уравнении исчезает обратная зависимость скорости реакции от концентрации альдегида. Это делает понятной сильную зависимость скорости реакции от природы используемого реагента. По мере расходования альдегида реакция значительно замедляется и принимает равновесный характер.

Данный механизм объясняет образование диоксанонового продукта в результате циклизации полуацетального интермедиата (схема 1.106).

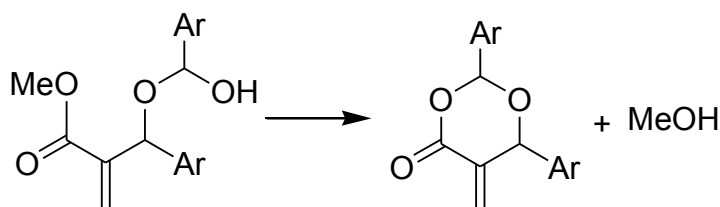


Схема 1.106. Образование диоксанонового продукта

Поскольку стереохимия конечного продукта возникает на лимитирующей стадии реакции через диастереомерное переходное состояние, стереоселективность реакции трудно контролировать. McQuade с соавторами установили первый порядок реакции по

вводимому протонному реагенту (воде, метанолу, формамиду), это объясняет ускорение реакции в протонных средах.

Ключевые интермедиаты механизма, предложенного McQuade, были экспериментально зафиксированы с помощью масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением [196].

Aggarwal с соавторами [195] также показали, что добавки метанола ускоряют реакцию Мориты–Бэйлиса–Хилмана и снижают порядок реакции по альдегиду до первого. Поскольку образующийся в реакции продукт также представляет собой спирт, то по мере протекания реакции механизм с переносом протона от спирта начинает доминировать (схема 1.107), и для реакции характерен автокатализ. На ранней же стадии реакции реализуется механизм, не катализируемый спиртом, в котором лимитирующей стадией является перенос протона в полуацетальном интермедиате. Aggarwal с соавторами провели квантово-химический расчет энергетического профиля реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана, который хорошо согласовывался с экспериментальными данными, в том числе значениями кинетических изотопных эффектов. Активационный барьер для механизма, включающего перенос протона от спирта на лимитирующей стадии реакции, оказался немного ниже, чем для механизма, не катализируемого спиртом.

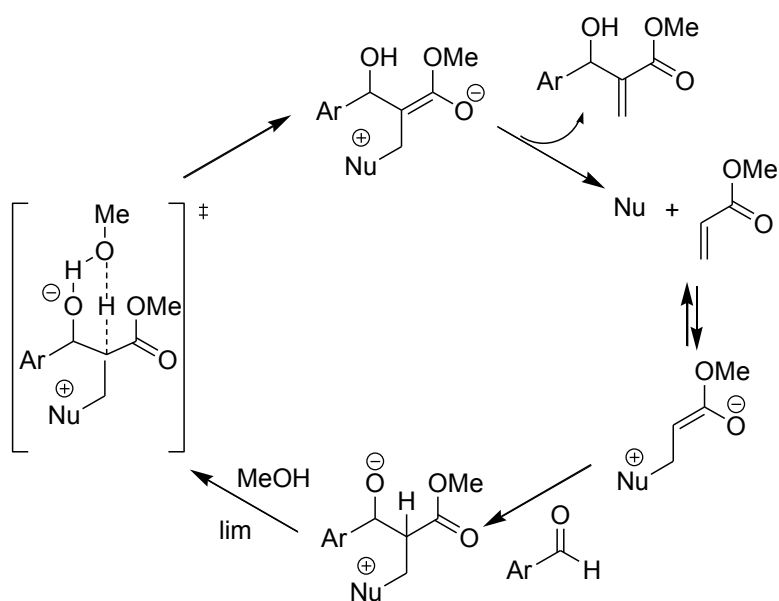
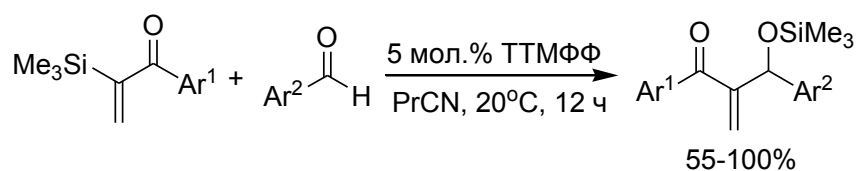


Схема 1.107. Механизм реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана в присутствии спирта

С высокоактивными непредельными соединениями, такими как арилвинилкетоны, реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана осложняется побочной реакцией Раухута–Курье, приводящей к димерным продуктам. Трофимов предложил решение этой проблемы путем использования в качестве реагентов не арилвинилкетонов, а их силилированных производных (схема 1.108) [197].



$\text{Ar}^1=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{Ph}$

$\text{Ar}^2=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{Ph}$

Схема 1.108. Реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана с участием силилированных арилвинилкетонов

Известна также внутримолекулярная версия реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана, являющаяся удобным методом получения циклических структур. Murphy с сотрудниками изучили реакции бифункциональных реагентов, содержащих одновременно активированный алкеновый и карбонильный фрагменты при катализе три-*n*-бутилфосфином (схема 1.109) [198-200]. При этом наблюдалось образование пяти-, шести- и семичленных продуктов внутримолекулярной реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана. Пиперидин тоже катализировал внутримолекулярную реакцию Мориты–Бэйлиса–Хилмана, но при этом наблюдалось образование альдольных продуктов, т. е. в условиях реакции не происходило элиминирование нуклеофила. Очевидно, что три-*n*-бутилфосфин является в этом случае лучшей уходящей группой, чем пиперидин.

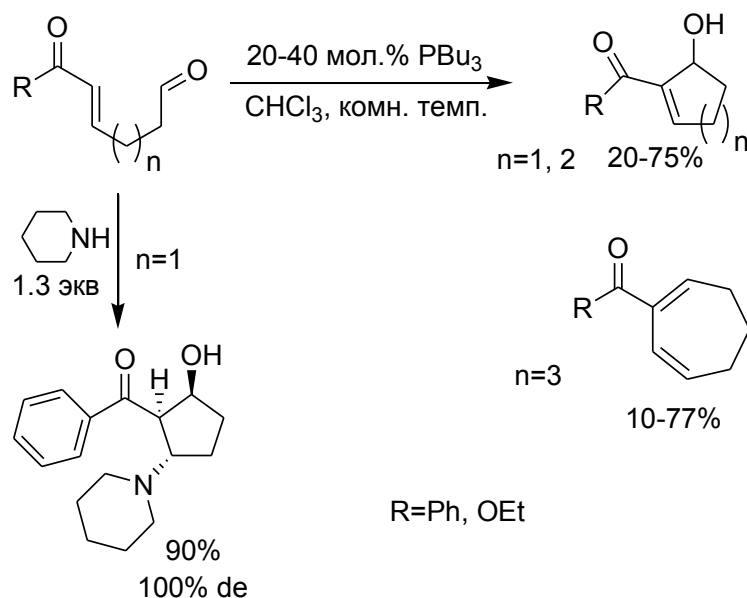


Схема 1.109. Внутримолекулярная реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана

Keck и Welch изучили циклизацию ненасыщенных эфиров, содержащих способную к енолизации альдегидную группу, в присутствии триметилфосфина. Родственные тиоэфиры циклизовались эффективнее, давая производные циклопентена и циклогексена с хорошими выходами (схема 1.110) [201].

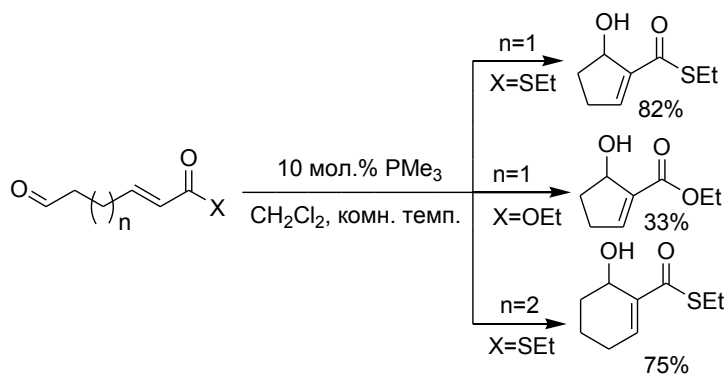


Схема 1.110. Циклизация ненасыщенных эфиров и тиоэфиров

Поскольку продукт реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана содержит новый хиральный центр, большое внимание исследователей уделено асимметрическому варианту реакции с использованием хиральных фосфинов. Впервые хиральный фосфин (*S*)-BINAP использовал Soai с сотрудниками для катализа реакции акрилатов с пиримидинкарбоксальдегидами, в результате чего были получены продукты с 9-44% энантиомерным избытком и невысокими выходами (схема 1.111) [202].

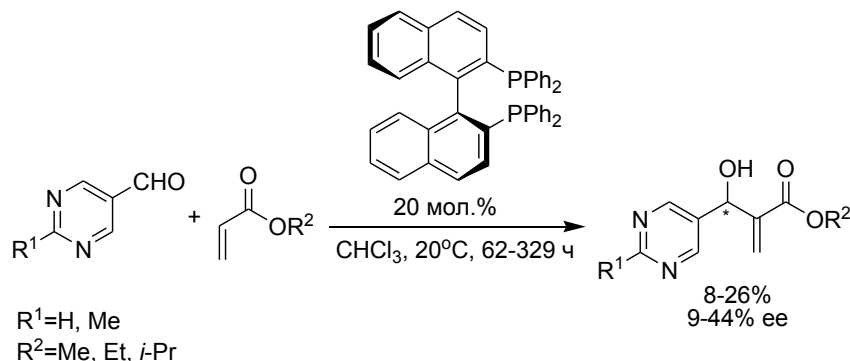


Схема 1.111. Асимметрическая реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемая (*S*)-BINAP

Zhang с соавторами протестировали другие хиральные фосфины, однако стереоселективность реакции оставалась достаточно низкой (схема 1.112) [203].

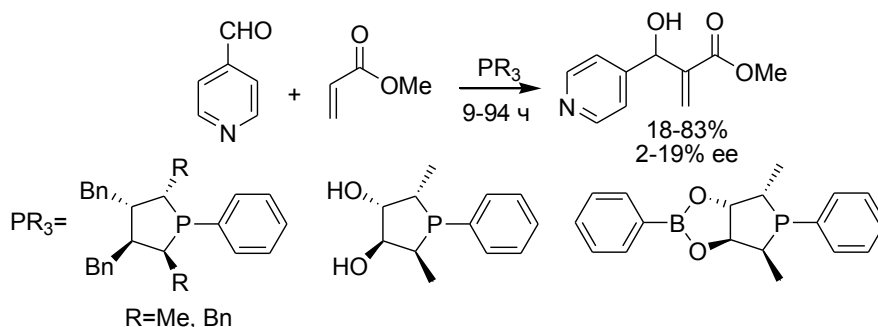


Схема 1.112. Асимметрическая реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемая хиральными фосфинами

Yamada и Ikegami осуществили эффективную реакцию Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемую три-*n*-бутилфосфином в присутствии рацемического BINOLa (1,1'-би-2-нафтола) в качестве сокатализатора (схема 1.113) [204].

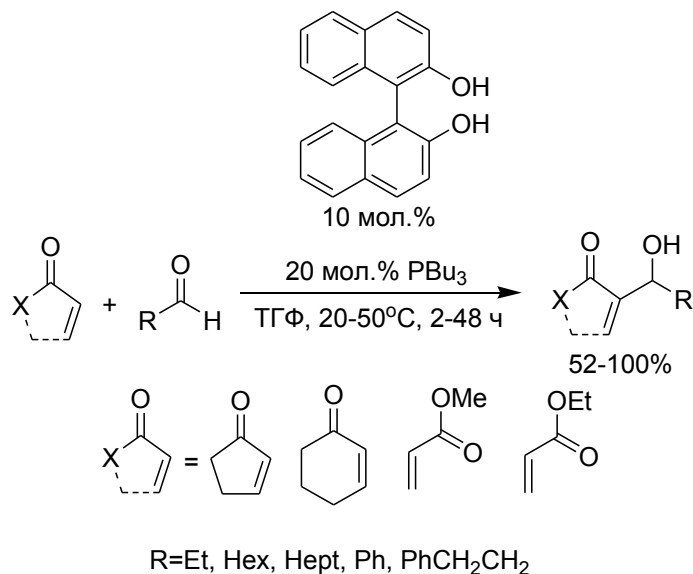


Схема 1.113. Реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемая PBu_3 в присутствии BINOLa

По-видимому, BINOL выступает в качестве протонодонора, принимая участие на стадии переноса протона. Однако попытки авторов осуществить асимметрическую реакцию с использованием (*R*)-BINOLa приводили к низкой энантиоселективности (<10%). Лучшие результаты были достигнуты при использовании кальциевой соли (*R*)-BINOLa (схема 1.114).

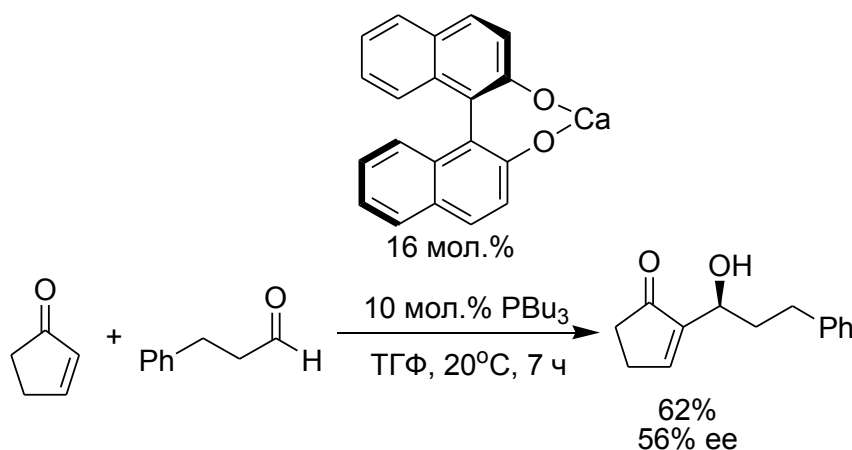


Схема 1.114. Асимметрическая реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемая PBu_3 в присутствии кальциевой соли (*R*)-BINOLa

Schaus с сотрудниками сообщили об использовании частично гидрированного замещенного (*R*)-BINOLa в качестве хирального сокатализатора реакции циклогекс-2-ен-1-

она с альдегидами (схема 1.115) [205]. Алифатические альдегиды давали продукты с более высокими выходами и энантиомерным избытком по сравнению с ароматическими и ненасыщенными альдегидами. Использование сокатализатора, в котором одна из гидроксильных групп была прометилована, значительно снижало выход и стереоселективность реакции.

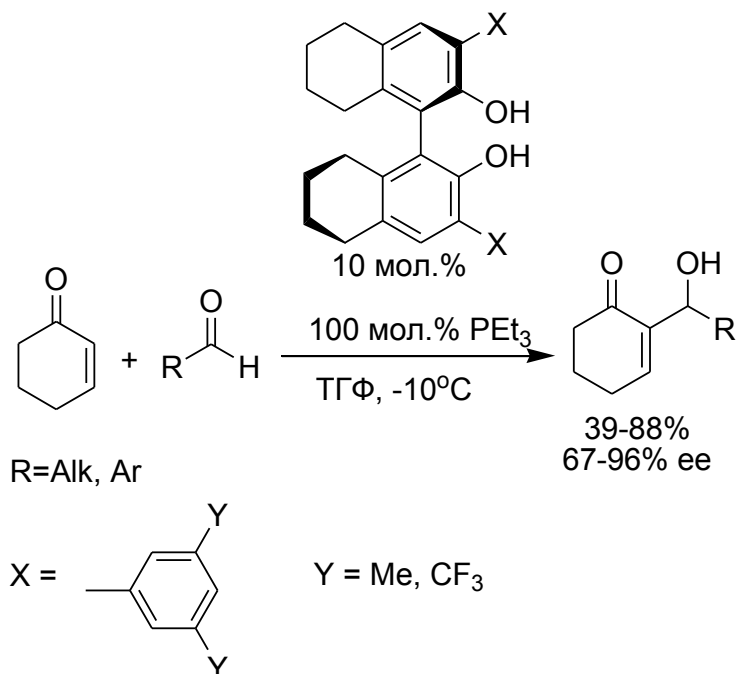


Схема 1.115. Асимметрическая реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемая PEt_3 в присутствии частично гидрированного замещенного (*R*)-BINOLa

В настоящее время стало очевидным, что для достижения высокой энантиоселективности в реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана необходимо использовать хиральные би- и полифункциональные третичные фосфины, имеющие в своем составе протонодонорные группы. Так, 83% энантиоселективность была достигнута при использовании фосфинов на основе тиомочевин (рис. 1.3) [206].

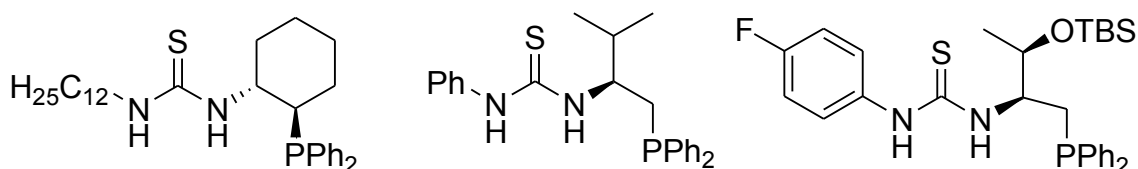


Рис. 1.3. Хиральные бифункциональные фосфиновые катализаторы на основе тиомочевин

Лу с коллегами сообщили об асимметрической реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемой хиральной фосфинотиомочевинной, полученной на основе L-треонина (схема 1.116). В реакции были достигнуты выходы до 92% и 69-90% ee [207].

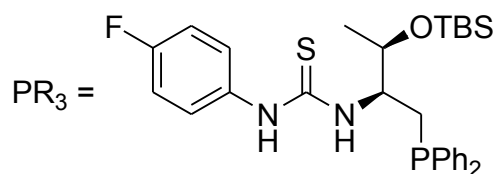
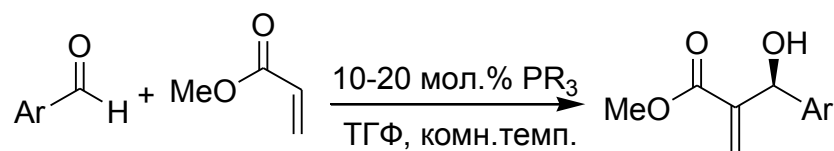
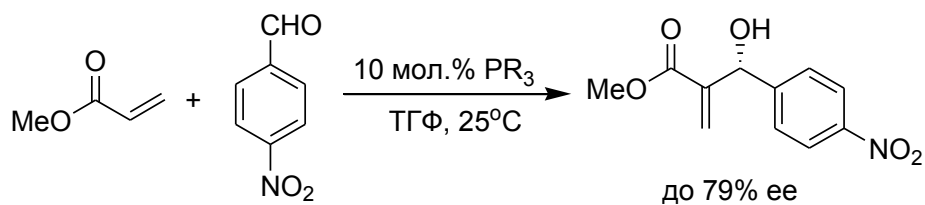


Схема 1.116. Асимметрическая реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемая хиральной фосфинотиомочевинной

Высокую каталитическую активность и энантиоселективность в реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана показали производные фосфинотиомочевин на основе сахаров (схема 1.117) [208].



PR₃=

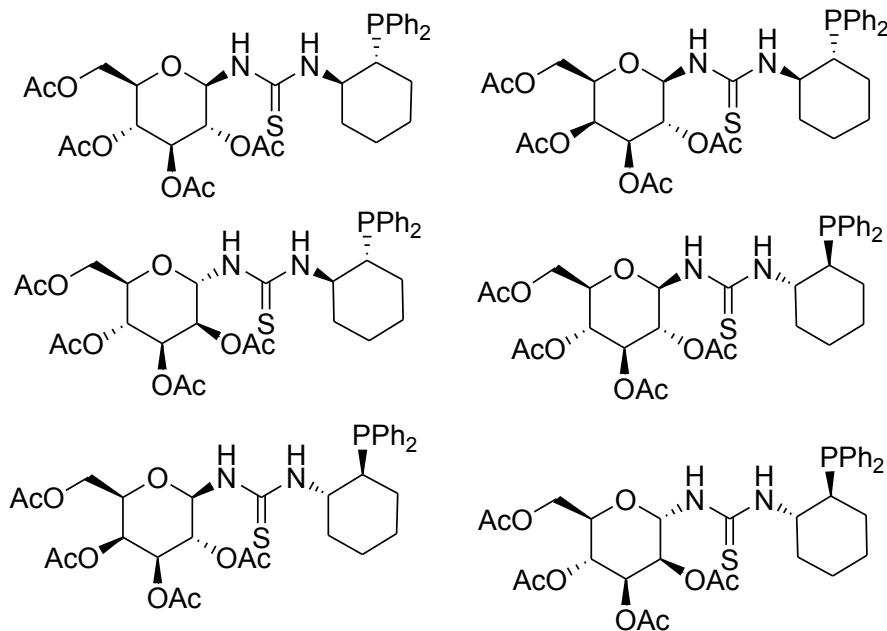


Схема 1.117. Асимметрическая реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемая хиральными фосфинотиомочевинами на основе сахаров

Wu с сотрудниками впервые предложили использовать изатины в качестве карбонильной компоненты в реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана (схема 1.118) [209]. Реакция

катализировалась скварамидным фосфином и давала 3-гидрокси-2-оксиндолы с высокой энантиоселективностью и отличными выходами. Несмотря на схожий остов, скварамидные фосфины показали лучшую энантиоселективность в сравнении с фосфинотиомочевинами.

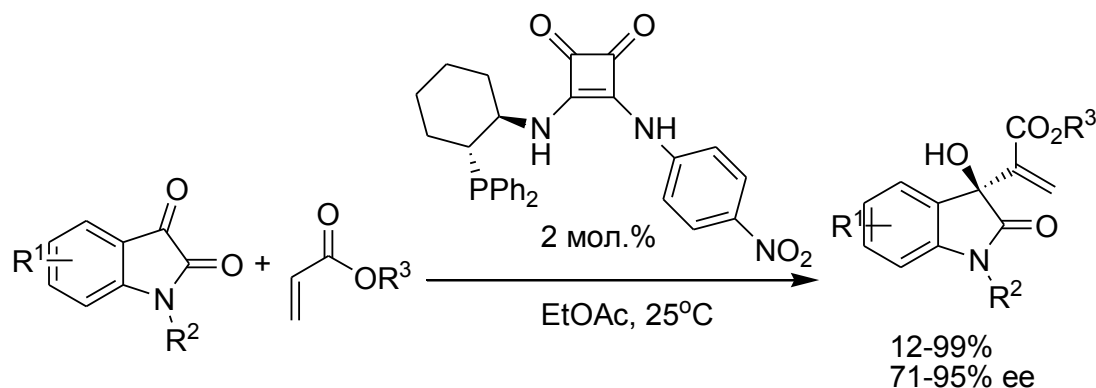


Схема 1.118. Асимметрическая реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана, катализируемая хиральным скварамидным фосфином

Shi с сотрудниками заменили альдегиды на более реакционноспособные имины, данная реакция получила название *aza*-реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана [210-213]. Циклопент-2-ен-1-он и метилвинилкетон легко реагируют с имидами в присутствии третичных фосфинов, приводя к α -алкилиден- β -аминокарбонильным соединениям с хорошими выходами (схема 1.119).

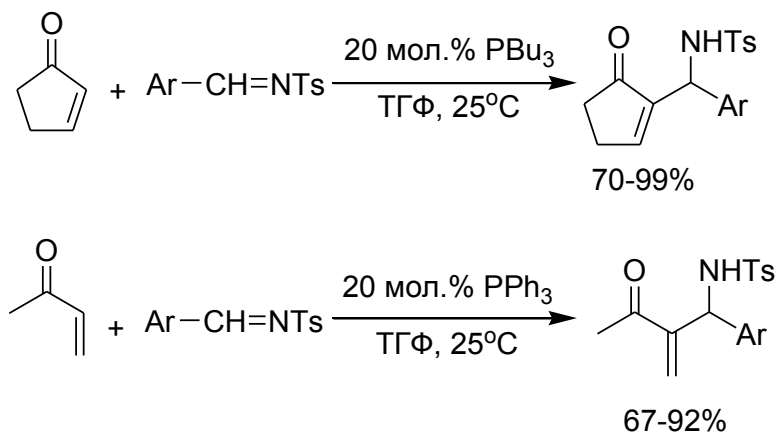


Схема 1.119. *aza*-Реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана

aza-Реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана с нерацемическими *N*-сульфинимидами дает аллиламины с соотношением диастереомеров ~9:1 при использовании диметилфенилфосфина в качестве катализатора (схема 1.120) [214]. Использование три-*n*-бутилфосфина ухудшает диастереомерное соотношение, а метилдифенилфосфин и DABCO вовсе не катализируют эту реакцию.

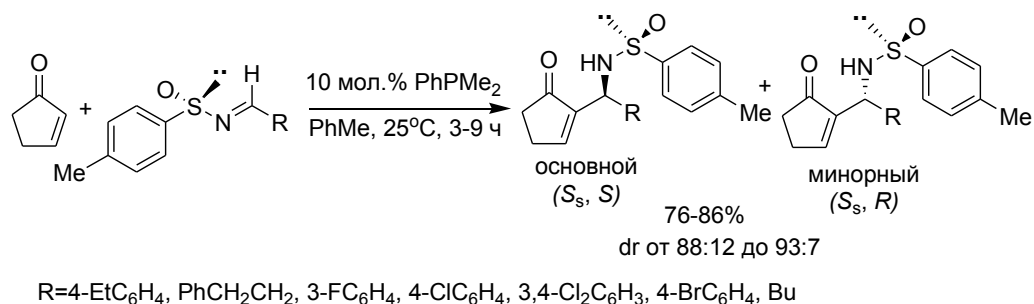


Схема 1.120. *aza*-Реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана N-сульфиниминов

Shi с сотрудниками осуществили также асимметрический вариант (до 92% ee) *aza*-реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана с участием метилвинилкетона, используя для катализа хиральный 2'-дифенилфосфанил-[1,1']бинафталилен-2-ол (схема 1.121) [215]. Аналогичная реакция с акриловыми эфирами протекала значительно медленнее даже при повышенной температуре и приводила к продуктам с меньшим энантиомерным избытком.

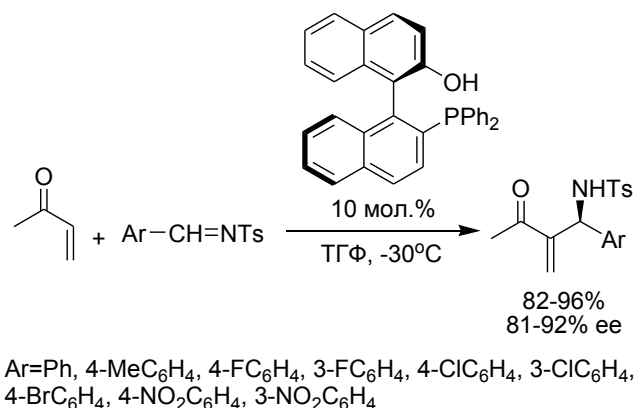


Схема 1.121. Асимметрическая *aza*-реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана

Shi с сотрудниками использовали также N-арилидендифенилфосфинамид в качестве электрофильного партнера в *aza*-реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана и различные третичные фосфины как катализаторы (схема 1.122) [216].

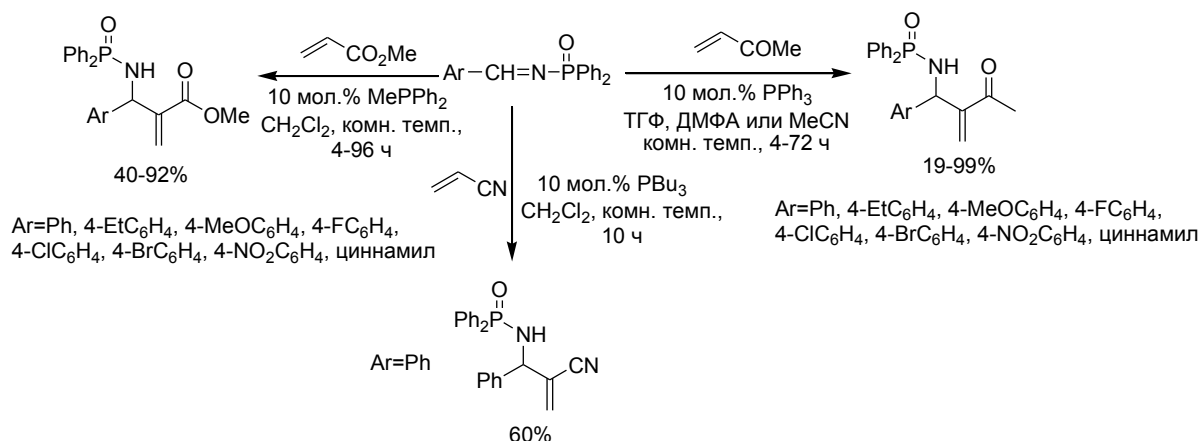


Схема 1.122. *aza*-Реакция Мориты–Бэйлиса–Хилмана N-арилидендифенилфосфинамида

Shi с сотрудниками сообщили о необычной реакции салицил-*N*-тозилиминов с 2-циклогексеноном, катализируемой диметилфенилфосфином (схема 1.123) [217]. Первоначально образующийся аддукт *aza*-реакции Мориты–Бэйлиса–Хилмана под действием DBU отщепляет тозиламин, образуя тетрагидроксантоны.

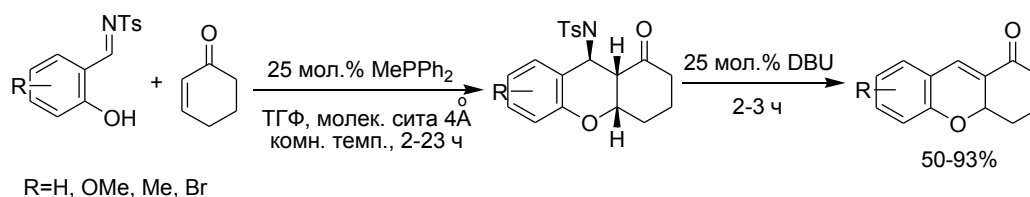


Схема 1.123. Синтез тетрагидроксантонов

Следует отметить, что интенсивное развитие реакций Раухута–Курье и Мориты–Бэйлиса–Хилмана стало приводить к тому, что в последнее время различие между этими двумя реакциями фактически стало стираться. Иногда в литературе реакцию Раухута–Курье называют «винилогичной реакцией Мориты–Бэйлиса–Хилмана». Разумеется, к какому типу относить открываемые реакции, является прерогативой авторов.

1.2.5. Фосфин-катализируемое [3+2] циклоприсоединение с участием активированных алкинов и алленов

Наличие трехцентрового четырехэлектронного цвиттер-ионного интермедиата на пути реакций третичных фосфинов с активированными алкинами и алленами делает возможным его вовлечение в реакцию [3+2] циклоприсоединения с активированными алкенами, что приводит к образованию циклопентенильных производных (схема 1.124) [73-76]. Присоединение алкена может происходить α -, либо γ -инверсным способом, давая изомерные илидные интермедиаты. В результате [1,2]-прототропного сдвига илиды превращаются в цвиттер-ионы, которые при элиминировании фосфина дают конечные продукты изомерного строения.

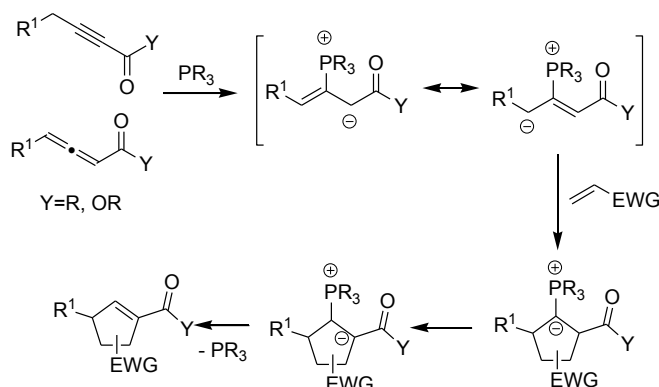


Схема 1.124. Стратегия [3+2] Алленоат-акрилатного циклоприсоединения

Впервые данная стратегия была использована для синтеза циклопентенов в 1995 г. Лу с сотрудниками (схема 1.125) [218]. Побочным направлением реакции является образование продукта циклоприсоединения с участием второй молекулы алленового эфира. Структура алкена оказывает решающую роль на синтетический результат реакции. Активированные алкены – сложные эфиры, нитрилы, кетоны – образуют циклоаддукты с хорошими выходами. С неактивированными и малоактивными алкенами (гексен-1, метилкротонатом, метилметакрилатом) в реакции образуется лишь продукт самоциклоприсоединения алленового эфира. Это означает, что алленоат в этих случаях активнее перехватывает цвиттер-ионный интермедиат, чем алкен.

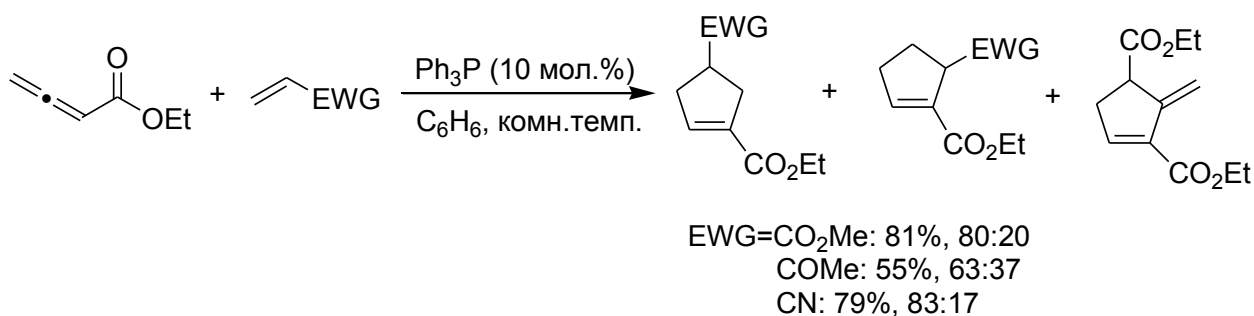


Схема 1.125. Первый пример [3+2] алленоат-акрилатного циклоприсоединения

Аналогичные циклоаддукты, но с более высокими выходами и региоселективностью, были получены в реакции этил-2-бутиноата с активированными алкенами в присутствии три-*n*-бутилфосфина (схема 1.126) [218]. Третичные амины не катализировали [3+2] алленоат-акрилатное циклоприсоединение.

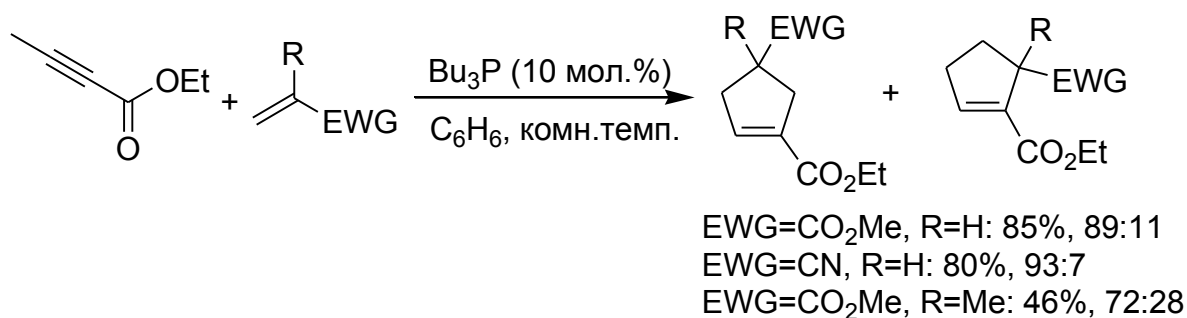


Схема 1.126. Реакция [3+2] циклоприсоединения с участием этил-2-бутиноата

Квантово-химические расчеты показали энергетическую предпочтительность α -инверсного присоединения по сравнению с γ -инверсным присоединением, что является причиной региоселективности реакции [219-221]. Кроме того, было показано, что [1,2]-прототропный сдвиг в илиде не может являться простым внутримолекулярным процессом из-за наличия кинетического запрета. Xia с соавторами [219] осуществили реакцию дейте-

рированного метил-2,3-бутадиеноата с дейтерированным диметилфумаратом в присутствии трифенилфосфина и воды. При этом наблюдалось значительное образование продукта, не содержащего дейтерий в 4-положении кольца (схема 1.127). Контрольные эксперименты показали, что изотопный обмен между водой и метил-2,3-бутадиеноатом в аналогичных условиях не происходит. Эти данные привели к выводу об участии молекулы воды на стадии переноса протона в илиде. Квантово-химические расчеты также показали гораздо меньший энергетический барьер для протонного переноса, опосредованного молекулой воды. Было также показано, что вода принимает участие в переносе протона на стадии образования цвиттер-ионного интермедиата при использовании в качестве субстратов алкиноатов [221]. Показано также каталитическое действие метанола в данных реакциях [221]. Эти данные перевернули взгляды химиков на механизм фосфин-катализируемой реакции [3+2] циклоприсоединения, которая традиционно считалась «безводной».

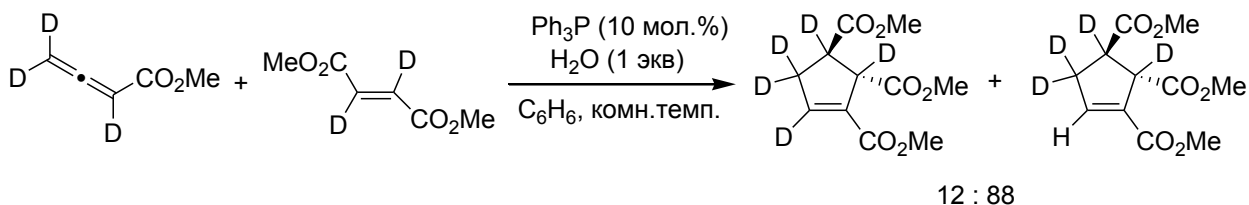


Схема 1.127. Реакция [3+2] циклоприсоединения с участием дейтерированных субстратов в присутствии воды

Фосфин-катализируемая реакция [3+2] циклоприсоединения была использована в синтезе спирокарбоциклов. Так, Лу с сотрудниками изучили реакцию 2-метиленциклопентанона и -циклогексанона с 2,3-бутадиеноатами в присутствии трифенилфосфина, получив региоизомерные спироциклы (схема 1.128) [222].

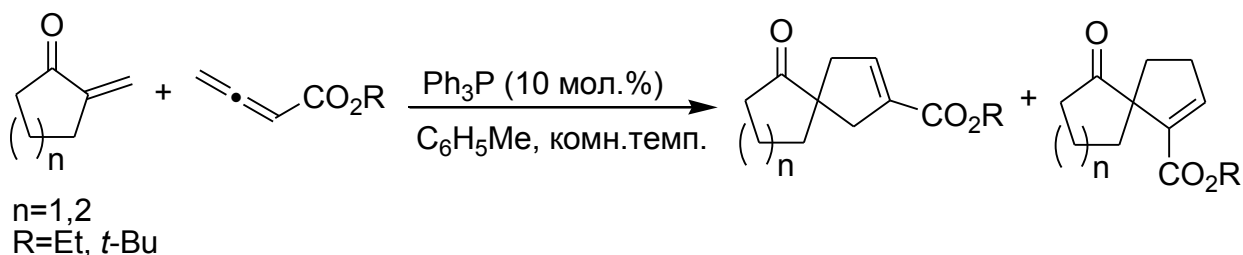


Схема 1.128. Синтез спироциклов

Затем подобная реакция была использована при построении скелета *цис*-спироветиванов, что позволило впервые осуществить полный синтез природного соединения (-)-гинезола с противогрибковой активностью (схема 1.129) [223].

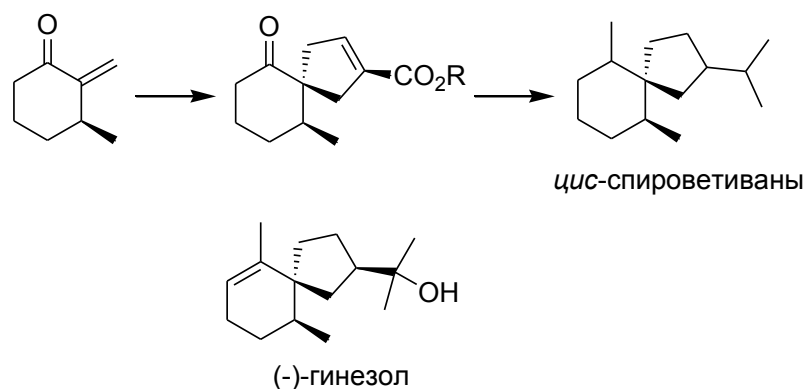


Схема 1.129. Использование [3+2] алленоат-акрилатного циклоприсоединения в синтезе (-)-гинезола

Zhang с сотрудниками впервые осуществили асимметрический вариант [3+2] алленоат-акрилатного циклоприсоединения с использованием хиральных моно- и бисфосфинов [224]. Наилучшую энантиоселективность (93% ee) показал фосфабицикло[2.2.1]гептан в реакции этил-2,3-бутадиеноата с изобутилакрилатом, реакция приводит к единственному региоизомеру с 88% выходом (схема 1.130).

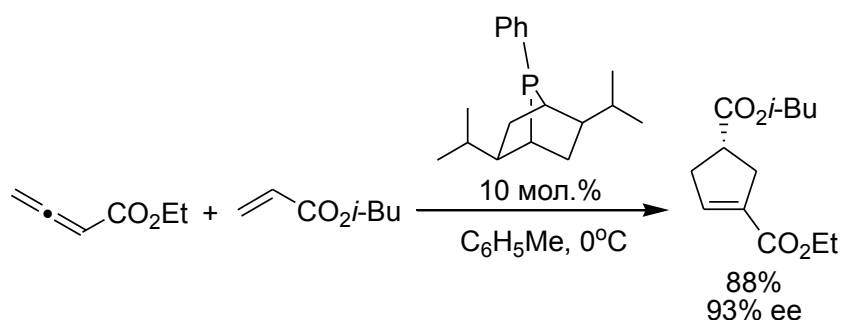


Схема 1.130. Асимметрический вариант [3+2] алленоат-акрилатного циклоприсоединения

Fu с сотрудниками, используя другой хиральный фосфин, с высокой энантиоселективностью получили функционализированные циклопентены (схема 1.131) [225].

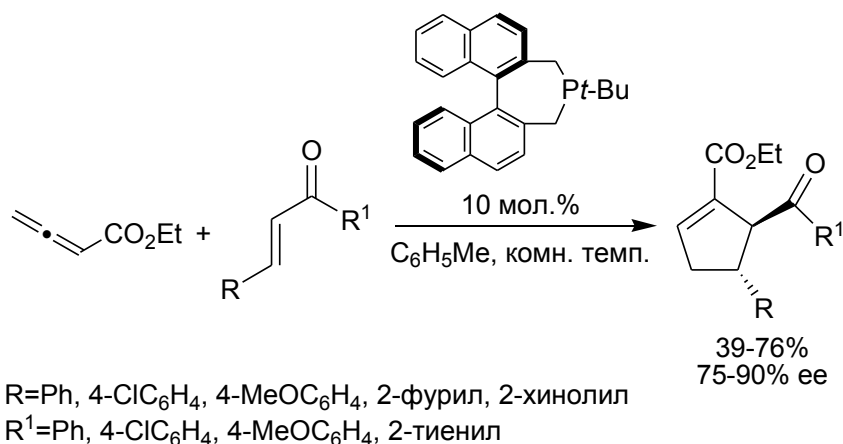


Схема 1.131. Асимметрический вариант [3+2] алленоат-акрилатного циклоприсоединения

Тот же хиральный фосфин был использован авторами для получения спироциклических соединений, содержащих третичный и четвертичный стереоцентры (схема 1.132) [225]. Эффективность данной реакции существенно зависит от структуры тризамещенного енона: циклоприсоединение инданона ($n=1$) протекает с высокими выходом и энантиоселективностью, а циклоприсоединение родственного тетралона ($n=2$) – с меньшим выходом, но лучшей энантиоселективностью. Подходящими реагентами оказались также диеноны (схема 1.133) [225].

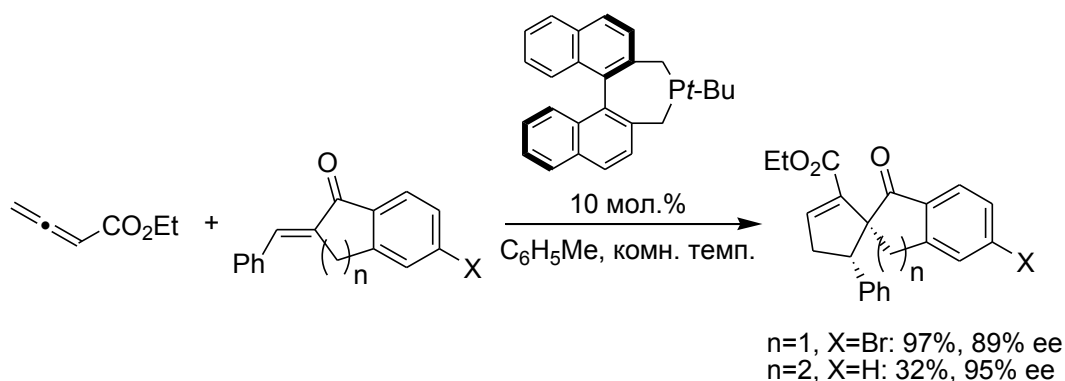


Схема 1.132. Асимметрический синтез спироциклов

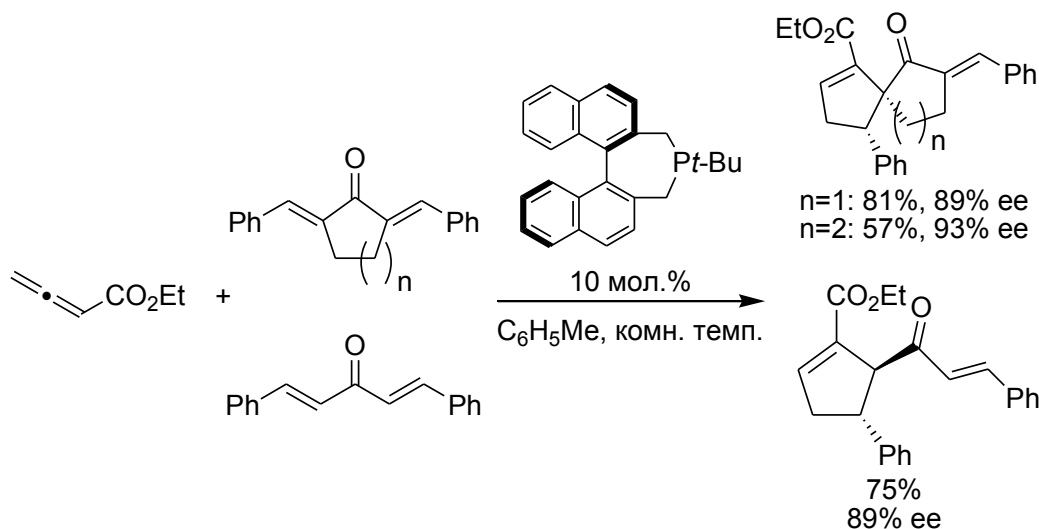


Схема 1.133. Асимметрическое [3+2] алленоат-акрилатное циклоприсоединение диенонов

В 2007 г. Cowen и Miller впервые ввели хиральный α -аминокислотный фрагмент в структуру третичного фосфина, который показал хорошие результаты в асимметрической реакции [3+2] алленоат-акрилатного циклоприсоединения (схема 1.134) [226]. Преимуществом аминокислотного остова является его структурная гибкость, обусловленная многообразием и доступностью аминокислот из природных источников, что необходимо для разработки органокализаторов, обеспечивающих высокий уровень стереохимического дифференцирования в конкретной реакции.

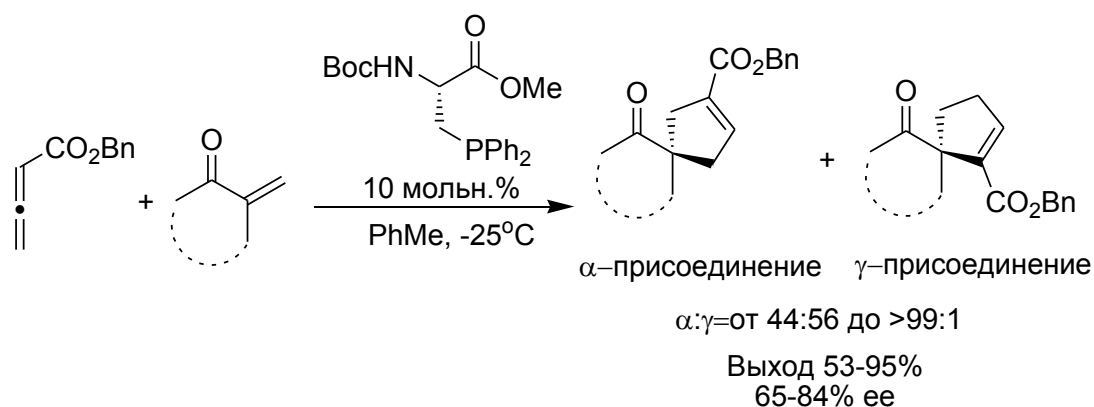


Схема 1.134. Асимметрическая реакция [3+2] циклоприсоединения, катализируемая хиральным фосфином, содержащим аминокислотный фрагмент

Поскольку при присоединении фосфина к аллену в образующемся цвиттер-ионе пропадает планарная хиральность, Cowen и Miller провели «динамическое кинетическое асимметрическое расщепление» γ -замещенных рацемических алленовых эфиров с использованием хирального фосфина, содержащего аминокислотный фрагмент (схема 1.135). Было обнаружено, что стехиометрическое количество катализатора приводило к циклоаддуктам с высокими выходами, которые образовывались в виде единственного регио- и диастереомера. Однако при снижении количества катализатора до 20 мол.% скорость реакции резко падала, но возрастала энантиоселективность. Эта реакция является уникальным примером дерацемизации алленоатов с помощью фосфин-катализируемого [3+2] циклоприсоединения.

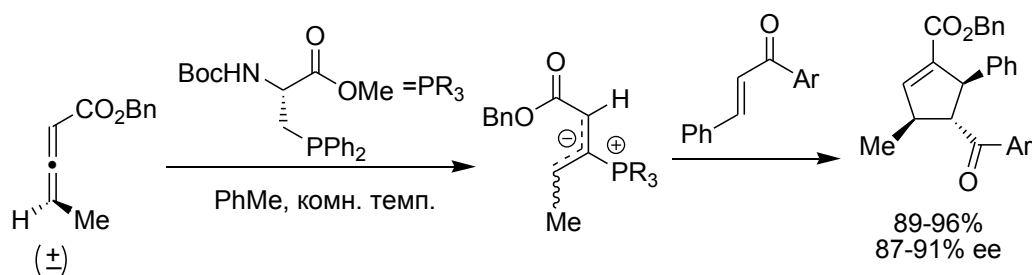


Схема 1.135. «Динамическое кинетическое асимметрическое расщепление» рацемических алленовых эфиров

Интересен внутримолекулярный вариант фосфин-катализируемой реакции [3+2] циклоприсоединения, открывающий путь от простых исходных ациклических соединений к сложным полициклическим структурам. Krische с соавторами провели три-*n*-бутилфосфин-катализируемую циклоизомеризацию активированных 1,7-енинов, получив биквинаны – структуры с двумя конденсированными пятичленными циклами – с >95:5 диастереомерным избытком (схема 1.136) [227].

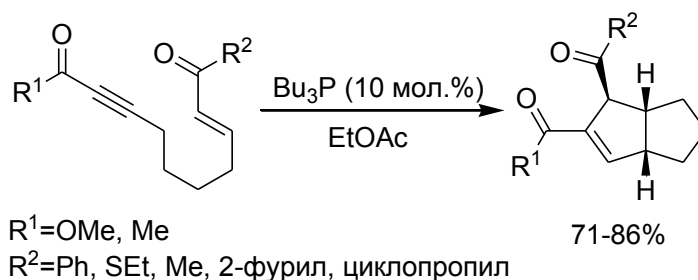


Схема 1.136. Синтез биквинанов

Аналогичным образом Fu с соавторами были получены биквинаны, содержащие экзоциклическую кратную связь (схема 1.137) [228].

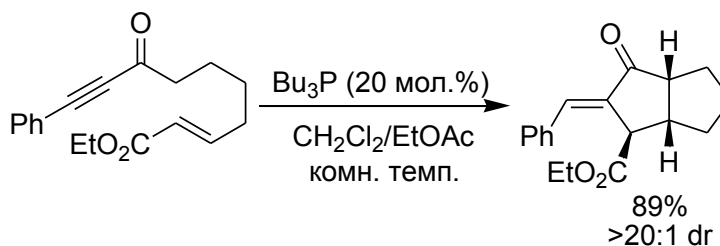


Схема 1.137. Синтез биквинанов с экзоциклической кратной связью

Krische с соавторами использовали внутримолекулярную реакцию [3+2] циклоприсоединения в полном синтезе хирсутена – природного сесквитерпена (схема 1.138) [229].

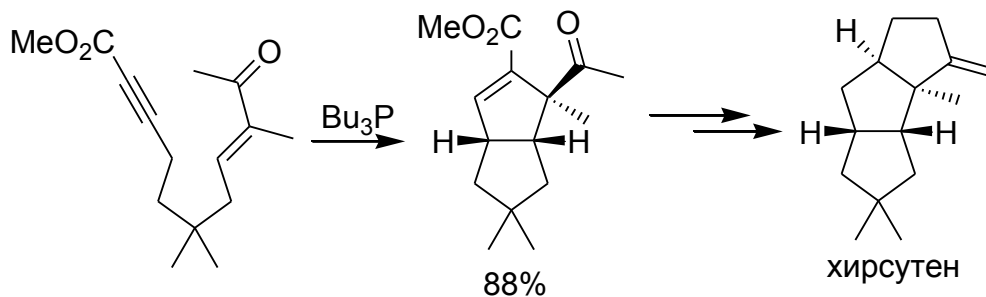


Схема 1.138. Синтез хирсутена

Kwon с соавторами сообщили об использовании внутримолекулярного варианта фосфин-катализируемого [3+2] циклоприсоединения в синтезе дигидрокумаринов с конденсированным циклопентенильным кольцом (схема 1.139) [230].

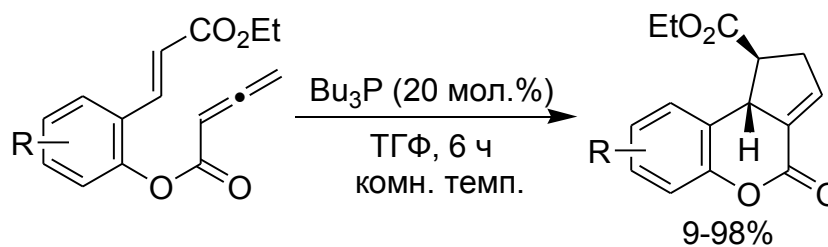


Схема 1.139. Синтез дигидрокумаринов

Помимо активированных алкенов, в фосфин-катализируемую реакцию [3+2] циклоприсоединения могут быть вовлечены и другие диполярофилы, например, N-тозилимины, содержащие высокоактивную C=N связь. Так, Лу с сотрудниками показали, что трифенилфосфин при комнатной температуре эффективно катализирует реакцию 2,3-бутадиеноатов с различными N-тозилиминами, что приводит к пирролинам с высокой степенью региоселективности (схема 1.140) [231,232]. Для алифатических иминов по причине их низкой реакционной способности были обнаружены лишь следовые количества циклоаддуктов. Третичные амины (DABCO и 4-диметиламинопиридин) не катализировали циклоприсоединение. Наблюдаемая региоселективность реакции указывает на то что цвиттер-ионный интермедиат присоединяется к имину α -инверсным способом. Вместо тозильной группы в имине можно использовать и другие электроноакцепторные защитные группы: дифенилфосфинильную (DPP), *n*-нитробензолсульфонильную (Ns) и β -триметилсилилэтансульфонильную (SES), – которые можно снять после проведения реакции.

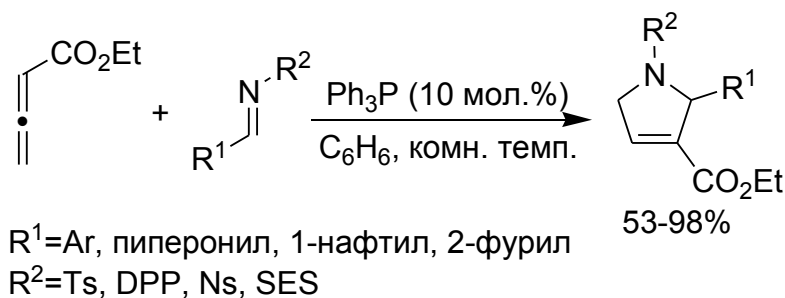


Схема 1.140. Синтез пирролинов

Marinetti и Jean сообщили, что 2-арил-3-пирролины образуются с хорошей энантиоселективностью при использовании в качестве катализатора (*S*)-PHANEPHOS (схема 1.141) [233].

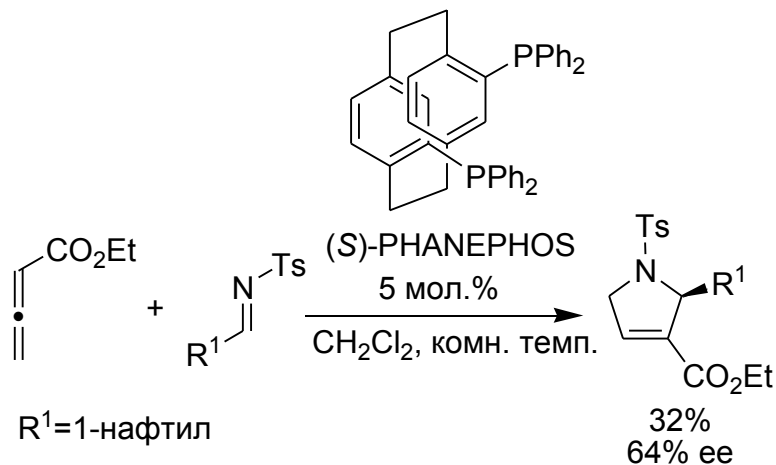


Схема 1.141. Асимметрический синтез пирролинов

Альдегиды тоже были использованы в качестве электрофильных реагентов в фосфин-катализируемом циклоприсоединении с алленовыми эфирами. Kwon с сотрудниками показали, что катализируемая триметилфосфином реакция алленоатов с ароматическими альдегидами приводит к 1,3-диоксан-4-илиденам с высокими выходами, *E/Z*-селективностью и протекает полностью диастереоселективно (схема 1.142) [234].

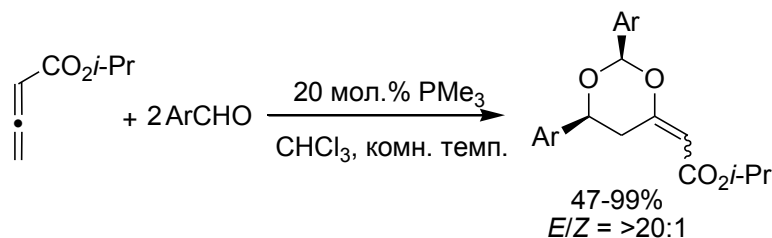


Схема 1.142. Циклоприсоединение с участием альдегидов

1.2.6. Фосфин-катализируемое [4+2] циклоприсоединение с участием активированных алленов

В рассмотренных реакциях [3+2] циклоприсоединения иминов к 2,3-бутадиеноатам атака цвиттер-ионного интермедиата на имин происходила α -инверсным способом, что приводило к образованию пирролинов. Kwon с сотрудниками предположили, что если атом водорода в α -положении алленового эфира будет замещен на алкильную группу, то α -атака в таком случае будет невозможна, и реакция пойдет по пути γ -инверсного присоединения. Действительно, реакция 2-алкил-2,3-бутадиеноатов с ароматическими *N*-тозилиминами в присутствии три-*n*-бутилфосфина приводит к диастереоселективному образованию производных тетрагидропиридина, а не пирролина (схема 1.143) [235]. Алкил- и винил-*N*-тозилимины оказались неактивными.

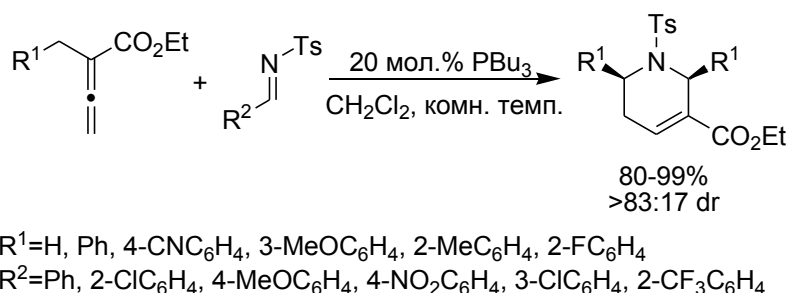


Схема 1.143. [4+2] Циклоприсоединение иминов и 2-алкил-2,3-бутадиеноатов

Авторами предложен механизм реакции, включающий γ -инверсное присоединение цвиттер-ионного интермедиата к имину и две последующие стадии переноса протона, приводящие к замыканию тетрагидропиридинового цикла и отщеплению фосфина (схема 1.144).

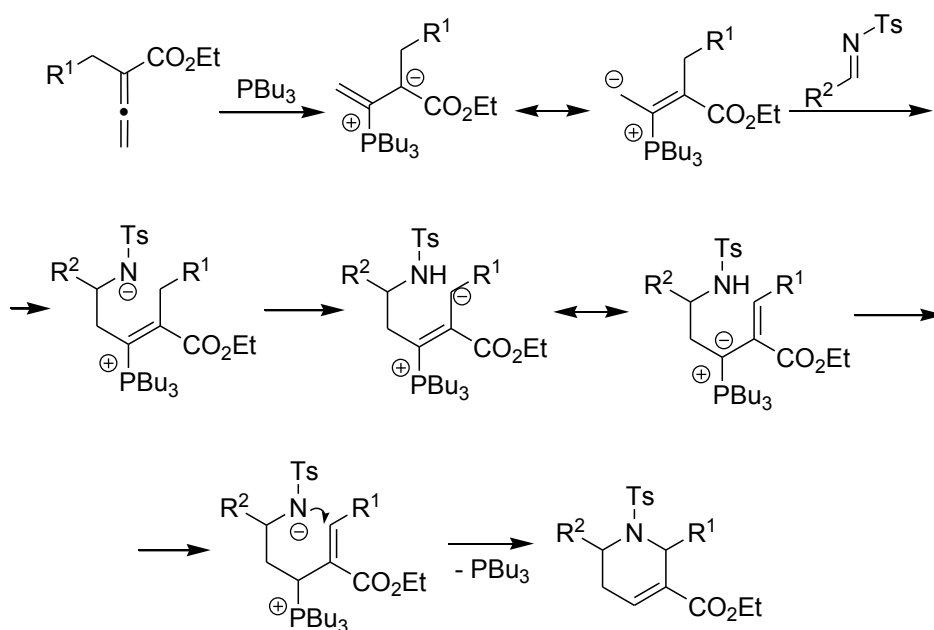


Схема 1.144. Предполагаемый механизм [4+2] циклоприсоединения иминов и 2-алкил-2,3-бутадиеноатов

Fu с сотрудниками реализовали асимметрический вариант данной реакции с использованием хирального фосфина в качестве катализатора (схема 1.145). Оказалось, что на энантиоселективность реакции не влияет природа ароматического имиона, но влияет природа заместителя R^1 в активированном аллене. Аллены, содержащие карбонильные и арильные заместители, способные стабилизировать анионный заряд, давали наилучшие результаты, а для незамещенных алленов ($R^1=H$) энантиоселективность реакции была ниже (схема 1.145) [236].

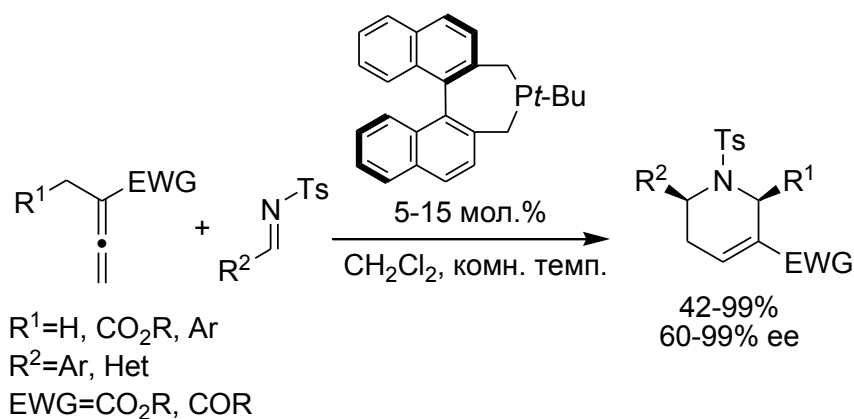


Схема 1.145. Асимметрическое [4+2] циклоприсоединение

Практическая польза разработанного метода была продемонстрирована на примере синтеза ряда соединений природного происхождения, обладающих полезными свойствами (схема 1.146) [236]. Так, на основе реакции [4+2] циклоприсоединения алленов с ими-

нами были синтезированы индольные алкалоиды (±)-альстонерин и (±)-макролин [237], а также сильнодействующие ингибиторы фермента геранилгеранилтрансферазы I типа [238].

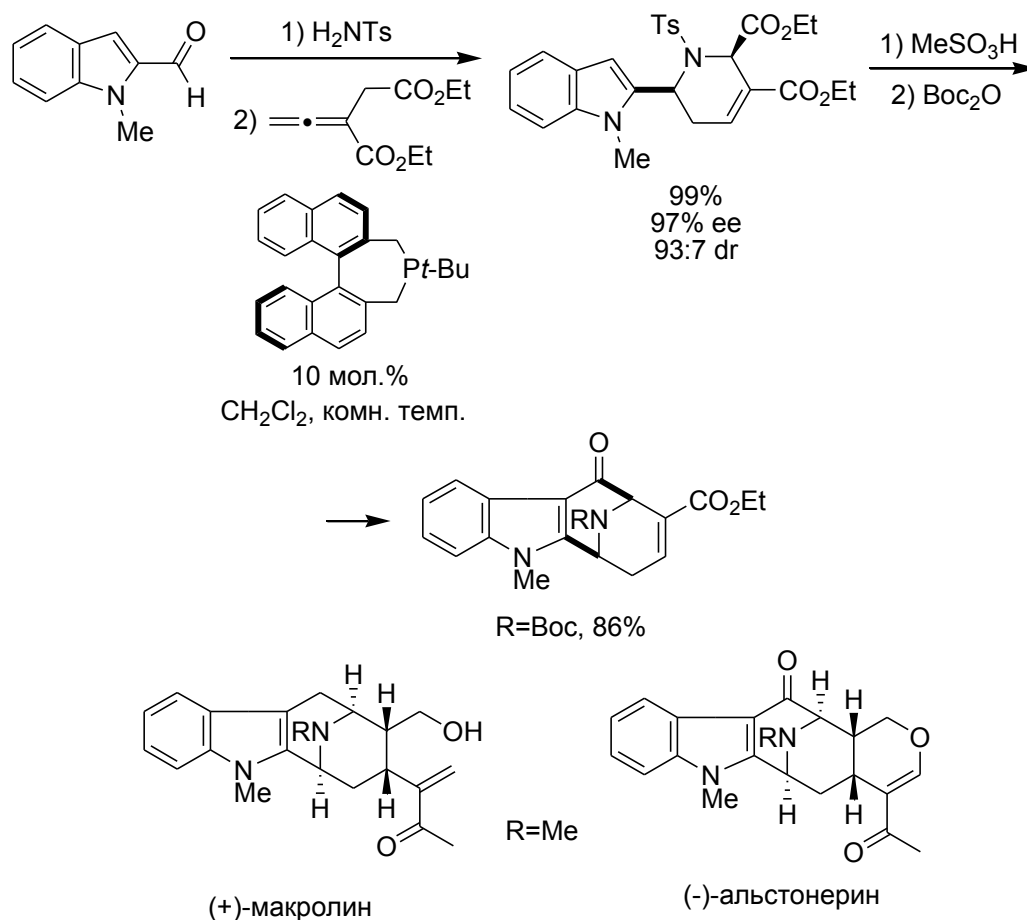


Схема 1.146. Синтез природных соединений на основе [4+2] циклоприсоединения

Кwon с сотрудниками использовали фосфин-катализируемое [4+2] циклоприсоединение активированных алленов и алкенов для синтеза циклогексенов (схема 1.147) [239]. Интересно, что региоселективность этой реакции зависит от нуклеофильности фосфина: более нуклеофильный трис(диметиламино)фосфин дает исключительно 5,5-дицианоциклогексен, а менее нуклеофильный $(4\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$ – 4,4-дицианогексен.

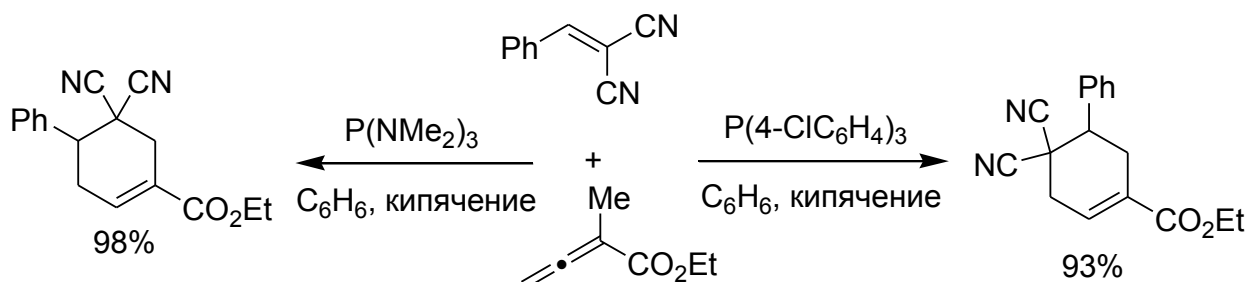


Схема 1.147. Синтез циклогексенов на основе фосфин-катализируемого [4+2] циклоприсоединения активированных алленов и алкенов

Реакция [4+2] циклоприсоединения была использована Kwon для синтеза нодулиспоровой кислоты F, обладающей с инсектицидной активностью (схема 1.148) [239].

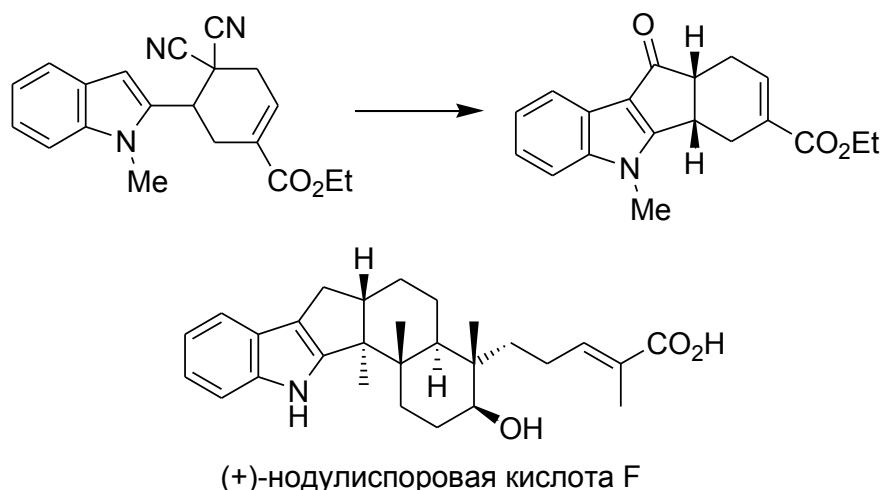


Схема 1.148. Синтез нодулиспоровой кислоты F

Заключение к главе 1

Как следует из представленного литературного обзора, третичные фосфины в последнее время находят все более широкое применение в органическом синтезе в качестве органокатализаторов, открывая новые возможности для получения ациклических, карбо-, гетероциклических структур, а также полимеров. Высокая каталитическая активность третичных фосфинов обусловлена наличием неподеленной электронной пары у легко поляризуемого атома фосфора, что делает данные соединения сильными нуклеофилами с очень слабо выраженными основными свойствами. Неподеленная электронная пара фосфора активно принимает участие в образовании связи с непредельными электрофилами: алкенами, алкинами и алленами, активированными электроноакцепторными группами, – с образованием реакционноспособных фосфониевых енолятных интермедиатов. Генерация фосфониевого енолята является первоначальной стадией широкого круга каталитических реакций непредельных электрофильных соединений, инициируемых третичными фосфинами, в ходе которых на финальной стадии происходит отщепление катализатора – его регенерация – с последующим продолжением каталитического цикла. Способность третичных фосфинов быть толерантными ко многим функциональным группам позволяет проводить реакции в одну стадию даже с участием сложных соединений без использования защитных групп. Часто катализ осуществляется простыми коммерчески доступными третичными фосфинами, такими как трифенил- или более нуклеофильный три-*n*-бутилфосфин. Путем варьирования природы заместителей в фосфине можно легко менять его нуклеофильность, подбирая оптимальный катализатор и обеспечивая нужный синте-

тический результат реакции. Анализ литературных данных свидетельствует, что большинство рассмотренных превращений протекает только при использовании в качестве органокатализаторов третичных фосфинов, но не третичных аминов. Такой эффект достигается не только за счет большей нуклеофильности третичных фосфинов, но и из-за способности атома фосфора участвовать в стабилизации цвиттер-ионных интермедиатов посредством электростатического $P^+ \cdots O^{\delta-}$ взаимодействия, а также путем трансформации в интермедиаты илидного типа. При этом органокатализ третичными фосфинами прекрасно дополняет металлокомплексный катализ (в котором фосфинам отводится роль лигандов), позволяя проводить многие превращения без участия тяжелых металлов, исключив тем самым их пагубное влияние на окружающую среду.

Интенсивными темпами развивается энантиоселективный органокатализ хиральными третичными фосфинами. Первоначально осуществить асимметрическую индукцию в фосфин-катализируемых реакциях долгое время не удавалось. Однако в последнее десятилетие впечатляющий прорыв в этом направлении был совершен с использованием бифункциональных третичных фосфинов, содержащих протонодонорные группы. Не представляет сомнения, что число асимметрических вариантов фосфин-катализируемых реакций с использованием хиральных третичных фосфинов в качестве катализаторов в ближайшие годы заметно расширится.

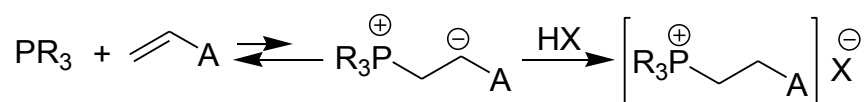
Тем не менее, на сегодняшний день в литературе крайне скудной остается информация о механизмах фосфин-катализируемых реакций, несмотря на их огромный и неуклонно расширяющийся синтетический потенциал. Многие основополагающие вопросы, касающиеся природы лимитирующей стадии, влияния растворителя, структуры реагентов и катализатора на кинетику и селективность процессов, остаются открытыми. А без детального знания кинетики и механизма невозможно осуществить переход от лабораторного к промышленному использованию фосфин-катализируемых реакций с целью получения практически полезных соединений. Кроме того, в области органокатализа существует проблема, связанная с сильной зависимостью выхода целевых продуктов от строения реагентов, которая в настоящее время решается, как правило, путем использования избытка катализатора, либо применения более активных третичных фосфинов, что чревато снижением селективности и технологичности процесса. Поэтому для повышения эффективности катализа и экономически наиболее рационального управления процессом необходимо иметь ясное представление о факторах, вносящих вклад в энергетический профиль реакций, что требует проведения анализа кинетических данных.

ГЛАВА 2. КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ФОСФОНИЕВЫХ ЕНОЛЯТОВ

(Обсуждение результатов)

2.1. Методология кинетических исследований

Кинетические исследования в области фосфониевых енолятов затрудняются их высокой реакционной способностью и малым временем жизни. Равновесие в реакциях третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями практически нацело смещено в сторону исходных веществ, вследствие чего непосредственная фиксация фосфониевых енолятов физическими методами и исследование кинетики их образования в большинстве случаев оказываются невозможными. Как рассмотрено в литературном обзоре, к настоящему времени идентифицированы только стабилизированные фосфониевые еноляты, в которых карбанионный заряд делокализован двумя электроноакцепторными группами [6,7,240]; тетраэдрическая конфигурация атома фосфора в этих цвиттер-ионных структурах подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. Кроме того, известно, что стабилизация фосфониевых енолятов может достигаться путем их трансформации в соответствующие фосфониевые соли в результате протонирования. Поскольку равновесие в таких реакциях смещено в сторону продукта, они становятся удобной кинетической системой для получения информации о реакционной способности промежуточных фосфониевых енолятов (схема 2.1).



A = электроноакцепторная группа, HX = протонодонор

Схема 2.1. Присоединение третичных фосфинов к электронодефицитным алкенам в присутствии протонодонора HX

За присоединением арилзамещенных третичных фосфинов к активированным алкенам удобно наблюдать с помощью УФ-спектроскопии в условиях псевдопервого порядка по фосфину. В ходе реакции происходит исчезновение длинноволновой полосы поглощения $n \rightarrow \pi^*$ перехода арилфосфина в области 290-300 нм, поскольку неподеленная пара электронов атома фосфора участвует в образовании новой σ -связи с терминальным атомом углерода кратной связи. В качестве примера на рис. 2.1 представлены УФ-спектры трифенилфосфина, акриловой кислоты и продукта их реакции. Как видно из рис. 2.1, на длине волны 290 нм трифенилфосфин имеет значительное поглощение ($\epsilon^{290}=3870 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), а акриловая кислота поглощает очень слабо ($\epsilon^{290}=2.52 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). При больших концен-

трациях она лишь немного увеличивает фоновое поглощение, но в условиях псевдопервого порядка это не влияет на численное значение определяемых констант скорости реакции, поскольку изменение концентрации акриловой кислоты в ходе реакции пренебрежимо мало. Продукт реакции – 3-(трифенилфосфонио)пропаноат – на длине волны 290 нм также имеет очень слабое поглощение ($\epsilon^{290}=21.5 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) по сравнению с трифенилфосфином, что позволяет пренебречь его потенциальным мешающим влиянием на определяемые константы скорости.

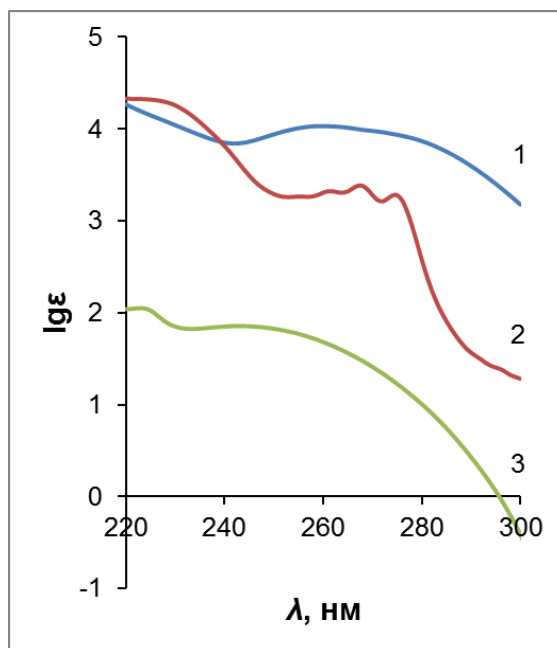


Рис. 2.1. УФ-спектры в ацетонитриле ($30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$) для: 1 – PPh_3 ; 2 – $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$; 3 – акриловой кислоты. Рисунок из данной работы.

Все это обуславливает высокую информативность УФ-спектроскопии для наблюдения за ходом реакции, что в сочетании с высокой чувствительностью и точностью (ошибка в определении констант скорости не превышает 3%) делает данный метод удобным для кинетических исследований. Кроме того, УФ-спектроскопия прекрасно сочетается с методом остановленной струи, который необходим для изучения кинетики быстрых реакций в растворе, период полупревращения которых составляет доли секунды.

Если алкен является непредельной карбоновой кислотой, исследование кинетики становится возможным в апротонных растворителях без использования в реакции протодонора HX , поскольку источником протона является кислотная группа самого реагента, присутствующего в большой избыточной концентрации; данный подход был впервые реализован Мальцевым и Галкиным [32]. Возможности данного подхода можно значительно расширить, если в качестве среды использовать протонный растворитель, такой как уксусную кислоту. Этот подход был впервые предложен в нашей группе [33-39] и получил

дальнейшее развитие в настоящей работе. Данный растворитель позволяет изучать кинетику реакций с алкенами, содержащими не только карбоксильную, но и другие электроноакцепторные группы, а это необходимо, чтобы выяснить их влияние на скорость реакции. Удобством использования ледяной уксусной кислоты для кинетических исследований является также то, что она не является достаточно сильной, чтобы протонировать третичный фосфин, и поддерживает постоянную избыточную концентрацию протонодонора HX в реакционной системе, упрощая проведение эксперимента.

2.2. Влияние растворителя на скорость присоединения третичных фосфинов

Удобной кинетической системой для оценки влияния растворителя на образование фосфониевых енолятов явилась реакция трифенилфосфина с акриловой кислотой, поскольку наличие кислотной группы в алкене позволяет использовать в качестве среды разнообразные апротонные растворители, и скорость данной реакции находится в удобном для экспериментального определения диапазоне. Хотя аналогичные попытки с использованием указанной реакции предпринимались ранее Мальцевым и Галкиным [32], а также нашей группой [36], обнаруженные впоследствии ошибки при проведении корреляционного анализа в данных работах (см. главу 1.1) не позволили сделать правильных выводов о влиянии отдельных параметров растворителя на скорость реакции.

Это побудило нас пересмотреть результаты этих исследований и, кроме того, значительно расширить серию используемых в анализе апротонных растворителей для более точного учета влияния параметров среды на скорость реакции [241]. Помимо ранее использовавшегося уравнения Коппеля–Пальма, мы также подробно проанализировали влияние природы растворителя с помощью корреляционных уравнений Камлета–Тафта, Каталана, Гутмана–Майера, чтобы найти наиболее подходящую модель из представленных в литературе.

В настоящей работе мы провели также дополнительные кинетические исследования для подтверждения того, что наблюдаемый порядок реакции по акриловой кислоте обусловлен именно спецификой образования и последующего протонирования фосфониевого енолята, а не сольватационными эффектами в растворах акриловой кислоты. Известно, что карбоновые кислоты способны к ассоциации в растворах за счет образования межмолекулярных водородных связей (схема 2.2). Молекулы непредельной кислоты, ассоциированные с растворителем, либо другой молекулой кислоты, обладают разной реакционной способностью, что будет влиять на наблюдаемый порядок реакции по кислоте.

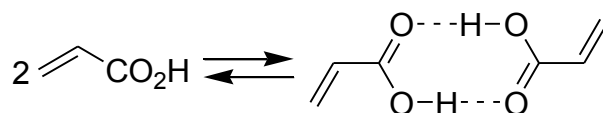


Схема 2.2. Ассоциация акриловой кислоты с образованием циклического димера

Растворители, способные к специфической сольватации карбоновой кислоты, разрушают циклические димеры, и равновесие в таких системах смещено в сторону ассоциата с растворителем. Напротив, в растворителях, не способных к сильной специфической сольватации (таких как, например, углеводороды и галогенуглеводороды), будут присутствовать как «мономерная», так и «димерная» форма кислоты, что будет осложнять кинетическую картину реакции. Поэтому для уточнения механизма реакции потребовалось отдельно сопоставить результаты кинетических исследований в растворителях, способных и не способных к специфической сольватации непредельной кислоты.

Для количественного учета влияния среды на скорость реакции нами была использована более широкая серия апротонных растворителей, способных к специфической сольватации акриловой кислоты, принадлежащих к разным классам и имеющих различное строение: этилен- и пропиленкарбонат, ацето- и пропионитрил, сульфолан, диэтилкарбонат, этилформиат, 1,3-диоксолан, бутил- этил- и метилацетат, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, ТГФ, ДМФА и ДМСО [241]. В указанной серии не были задействованы растворители класса кетонов, поскольку они имеют собственное поглощение в рабочей области спектра (290-300 нм). Кроме того, ограничение коснулось использования простых ациклических моноэфиров, таких как Et_2O и $n\text{-Bu}_2\text{O}$, поскольку в этих растворителях наблюдалось выпадение продукта реакции.

Во всех апротонных растворителях кинетические кривые имеют классический экспоненциальный вид, свидетельствующий о первом порядке реакции по трифенилфосфину. На рис. 2.2-А представлен типичный вид таких кривых, полученных в этилацетате при различных заведомо больших по отношению к трифенилфосфину концентрациях акриловой кислоты, из которых в полулогарифмических координатах (рис. 2.2-В) по тангенсу угла наклона рассчитывается константа скорости псевдопервого порядка k' .

Из представленных кинетических данных следует, что в этилацетате зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' от концентрации акриловой кислоты имеет нелинейный вид (рис. 2.3-А). Анализ этой зависимости в логарифмических координатах приводит к выводу, что порядок реакции по акриловой кислоте является равным двум (рис. 2.3-В).

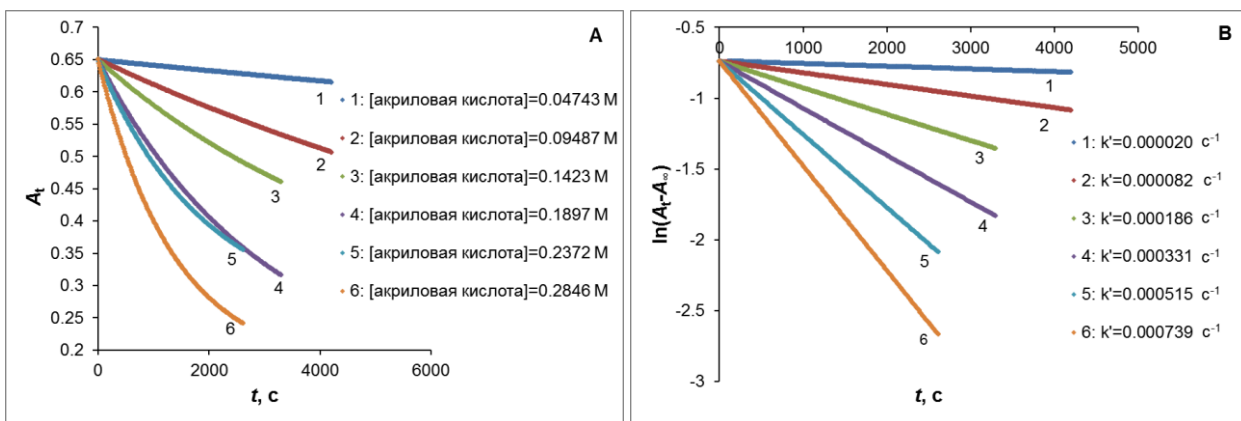


Рис. 2.2. (А): Кинетические кривые расходования трифенилфосфина в реакции с акриловой кислотой в AcOEt, полученные при различных концентрациях акриловой кислоты в условиях псевдопервого порядка по фосфину ($\lambda=300$ нм, $30.0\pm 0.1^\circ C$).
 (В): Анаморфозы кинетических кривых, изображенных на рис. 2.2-А, в полулогарифмических координатах. Рисунок из данной работы.

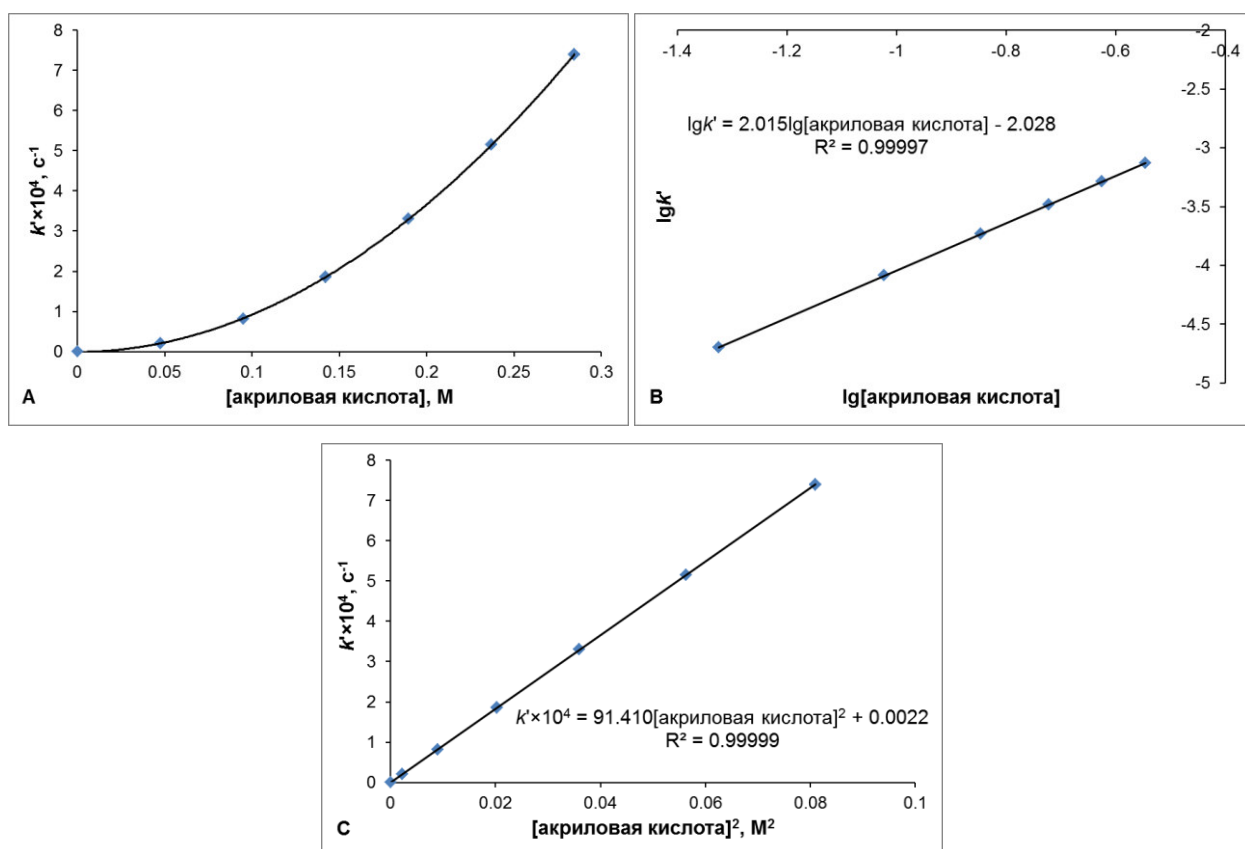


Рис. 2.3. Определение кинетических параметров реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в AcOEt ($30.0\pm 0.1^\circ C$).

(А): Концентрационная зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' .

(В): Определение порядка реакции по акриловой кислоте.

(С): Определение константы скорости третьего порядка k_{III} . Рисунок из данной работы.

Константа скорости третьего порядка k_{III} , не зависящая от концентрации избыточного реагента, в этом случае может быть найдена по угловому коэффициенту линейной зависимости константы скорости k' от квадрата концентрации акриловой кислоты (рис. 2.3-С). При статистической обработке и построении зависимостей, изображенных на рис. 2.3-С, учтены данные не только из рис. 2.2, но и из дублированного кинетического эксперимента.

Аналогичные кинетические закономерности были выявлены для реакции и в других использованных апротонных растворителях, способных к специфической сольватации кислоты. На рис. 2.4 представлены зависимости константы скорости псевдопервого порядка k' от концентрации акриловой кислоты для этих растворителей в логарифмических координатах, угловой коэффициент которых во всех случаях равен или близок к двум.

Установленные частные порядки по реагентам сохраняются для реакций в апротонных растворителях с участием других непредельных кислот (метакриловая кислота) и третичных фосфинов (метилдифенилфосфин, диметилфенилфосфин). Таким образом, кинетическое уравнение реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами в апротонных растворителях имеет общий третий порядок (уравнение 2.1): первый – по фосфину и второй – по кислоте.

$$\text{скорость} = k_{III}[\text{PR}_3][\text{непредельная кислота}]^2, \quad (2.1)$$

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

Частный порядок реакции по непредельной кислоте, равный двум, свидетельствует, что наличие карбоксильного протона в атакуемой молекуле алкена является недостаточным условием, чтобы произошло присоединение фосфина. Можно предложить два наиболее вероятных механизма реакции, объясняющих данный экспериментальный факт. Первый сценарий включает первоначальную димеризацию непредельной кислоты за счет образования межмолекулярных водородных связей с последующим присоединением третичного фосфина к образовавшемуся ассоциату на лимитирующей стадии реакции (схема 2.3). Данный сценарий подразумевает, что димерная форма кислоты реагирует с фосфином гораздо быстрее, чем кислота, ассоциированная с растворителем, поэтому последняя форма не вносит вклад в кинетическое уравнение реакции.

Второй сценарий включает первоначальное присоединение третичного фосфина к непредельной кислоте (ассоциированной с растворителем), что приводит к генерации фосфониевого енолята. Далее на лимитирующей стадии происходит перенос протона к образовавшемуся интермедиату от второй молекулы непредельной кислоты (также ассоциированной с растворителем, схема 2.4). Этот сценарий является классическим приме-

ром реакции с общим кислотным катализом, для которой скорость зависит от природы кислоты и ее концентрации.

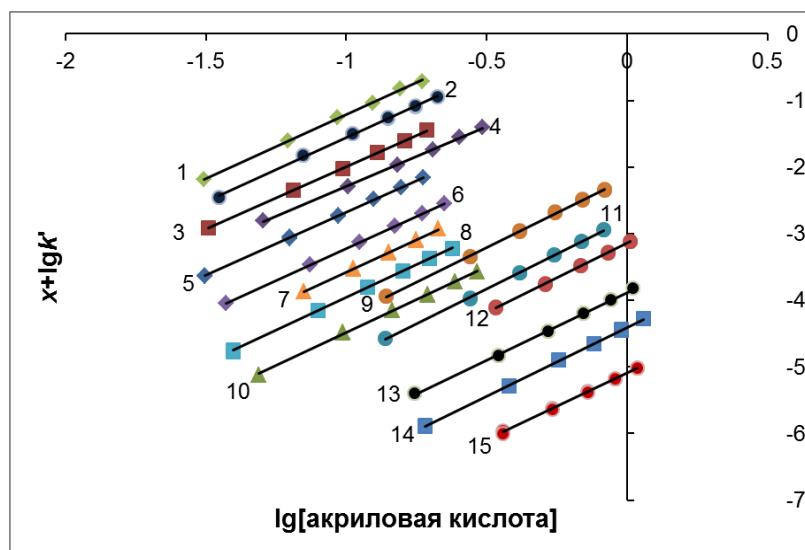


Рис. 2.4. Зависимости $\lg k'$ от $\lg[\text{акриловая кислота}]$ для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в апротонных растворителях при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ (для этиленкарбоната – при $40 \pm 0.1^\circ\text{C}$) по данным из работ [36,241]; x – масштабная константа.

| | |
|---------------------------------|--|
| 1 – PrCN: | $\lg k' + 2 = 1.92 \lg[\text{акриловая кислота}] + 0.706, R^2 = 0.9989;$ |
| 2 – $(\text{EtO})_2\text{CO}$: | $\lg k' + 2 = 1.94 \lg[\text{акриловая кислота}] + 0.383, R^2 = 0.9989;$ |
| 3 – пропиленкарбонат: | $\lg k' + 1 = 1.88 \lg[\text{акриловая кислота}] - 0.114, R^2 = 0.9999;$ |
| 4 – HCO_2Et : | $\lg k' + 1.5 = 1.80 \lg[\text{акриловая кислота}] - 0.487, R^2 = 0.9992;$ |
| 5 – этиленкарбонат: | $\lg k' = 1.90 \lg[\text{акриловая кислота}] - 0.777, R^2 = 0.9999;$ |
| 6 – MeCN: | $\lg k' = 1.92 \lg[\text{акриловая кислота}] - 1.30, R^2 = 1.0000;$ |
| 7 – сульфолан: | $\lg k' - 0.2 = 1.97 \lg[\text{акриловая кислота}] - 1.61, R^2 = 0.9998;$ |
| 8 – AcOBu: | $\lg k' = 1.97 \lg[\text{акриловая кислота}] - 1.98, R^2 = 0.9998;$ |
| 9 – 1,3-диоксолан: | $\lg k' - 0.2 = 2.09 \lg[\text{акриловая кислота}] - 2.16, R^2 = 0.9993;$ |
| 10 – AcOMe: | $\lg k' - 0.5 = 1.98 \lg[\text{акриловая кислота}] - 2.51, R^2 = 0.9995;$ |
| 11 – 1,4-диоксан: | $\lg k' = 2.09 \lg[\text{акриловая кислота}] - 2.78, R^2 = 0.9996;$ |
| 12 – ТГФ: | $\lg k' = 2.09 \lg[\text{акриловая кислота}] - 3.14, R^2 = 0.9996;$ |
| 13 – ДМФА: | $\lg k' = 2.02 \lg[\text{акриловая кислота}] - 3.88, R^2 = 0.9991;$ |
| 14 – 1,2-диметоксиэтан: | $\lg k' - 1.7 = 2.07 \lg[\text{акриловая кислота}] - 4.40, R^2 = 0.9998;$ |
| 15 – ДМСО: | $\lg k' - 1 = 2.01 \lg[\text{акриловая кислота}] - 5.09, R^2 = 0.9990.$ |

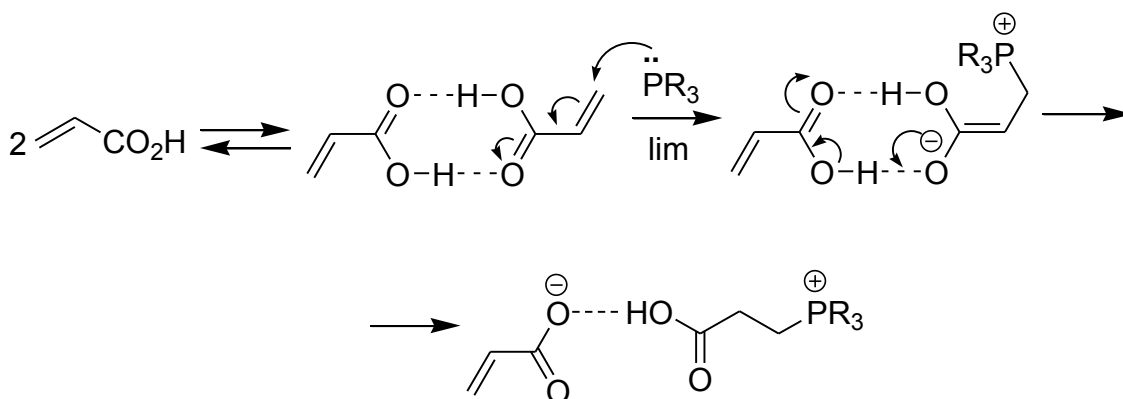


Схема 2.3. Общий сценарий «димерного» механизма реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами

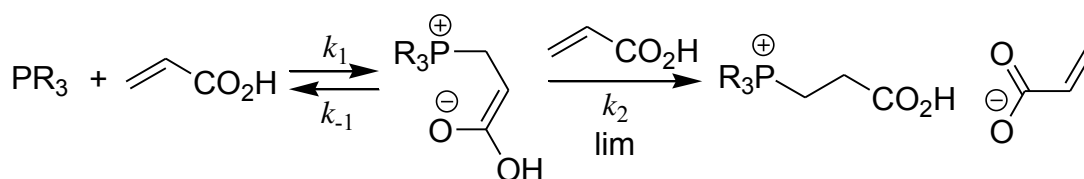


Схема 2.4. Общий сценарий механизма реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами, включающий перенос протона от второй молекулы кислоты на лимитирующей стадии

Первый сценарий представляется менее вероятным по сравнению со вторым, поскольку третичные фосфины присоединяются не только к непредельным карбоновым кислотам, но и другим активированным алкенам, которые в принципе не способны димеризоваться за счет водородного связывания (непредельные эфиры, нитрилы и т.д.). Неясной в этом сценарии является причина столь существенного различия в реакционной способности мономерной и димерной форм кислоты, при котором лишь вторая форма оказывается способной вступить в реакцию. При этом следует учитывать, что равновесная концентрация «реакционноспособной» димерной формы в растворителях, участвующих в специфической сольватации, заведомо значительно ниже таковой для «нереакционноспособной» мономерной формы.

Более строгое доказательство несостоятельности «димерного» механизма следует из сопоставления кинетических данных, полученных в растворителях, способных и не способных к специфической сольватации кислоты. Если реакция протекает по «димерному» механизму, использование растворителя, не способного к специфической сольватации, должно способствовать его реализации. В качестве такого примера рассмотрим реакцию трифенилфосфина с акриловой кислотой в бензоле. Экспериментальные данные показали, что в бензоле для данной реакции зависимость константы скорости псевдопервого

порядка k' от концентрации акриловой кислоты хотя и имеет вид, отклоняющийся от линейного (рис. 2.5-А), тем не менее, порядок реакции по избыточному реагенту в этом случае не равен двум, а принимает дробное значение, равное 1.2 (рис. 2.5-В). Линеаризация полученной концентрационной зависимости не представляется возможной и в координатах $k'/[\text{акриловая кислота}] - [\text{акриловая кислота}]$ (рис. 2.5-С), что имело бы место в случае параллельной реализации внутри- и межмолекулярного каналов переноса протона. Снижение порядка по акриловой кислоте в бензоле указывает на то, что и мономерная, и димерная формы являются реакционноспособными, что не согласуется с «димерным» механизмом. Наблюдаемая в этом случае константа скорости является эффективной величиной, зависящей от соотношения обеих форм в растворе. Это затрудняет сравнение экспериментальных данных для разных растворителей, поэтому для количественного анализа влияния среды на скорость была использована серия апротонных растворителей, способных к специфической сольватации.

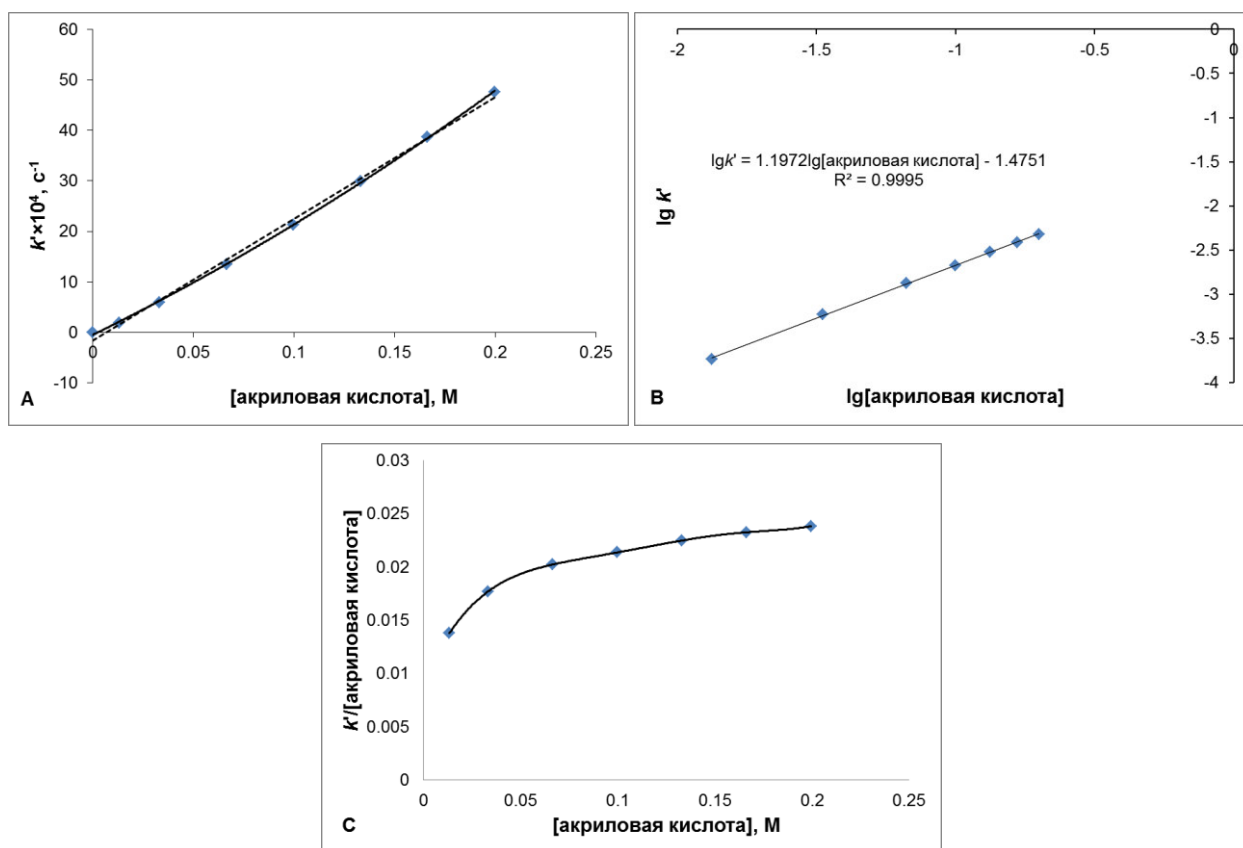


Рис. 2.5. Определение кинетических параметров реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в бензоле ($30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$).

(А): Концентрационная зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' .

(В): Определение порядка реакции по акриловой кислоте.

(С): Зависимость $k'/[\text{акриловая кислота}]$ от концентрации акриловой кислоты.

Рисунок из данной работы.

Следует отметить, что механизм, включающий кислотно-основное взаимодействие между третичным фосфином и непредельной кислотой, также представляется маловероятным, учитывая, что третичные фосфины проявляют очень слабые основные свойства [2]. Так, спектр ЯМР ^{31}P указывает на отсутствие химического взаимодействия в растворе трифенилфосфина в ледяной уксусной кислоте, где наблюдается сильнополюсный сигнал атома фосфора при δ_{P} -6.3 м. д. Аналогичный сигнал с химическим сдвигом -6.2 м. д. наблюдается для трифенилфосфина в растворе этилацетата, не обладающего кислотными свойствами. Протонирование трифенилфосфина происходит только в более сильной неразбавленной муравьиной кислоте (схема 2.5) и сопровождается сдвигом сигнала атома фосфора в слабополюсную область (δ_{P} +6.5 м. д.). При этом третичный фосфин теряет способность присоединяться по активированной кратной связи алкена.

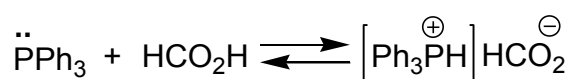


Схема 2.5. Протонирование трифенилфосфина в растворе муравьиной кислоты

Таким образом, механизм, включающий перенос протона к фосфониевому еноляту от второй молекулы кислоты на лимитирующей стадии реакции (схема 2.4), является наиболее вероятным. Следует подчеркнуть, что лимитирующий характер стадии переноса протона k_2 вовсе не означает, что данная стадия протекает медленнее по сравнению с предшествующей стадией нуклеофильной атаки фосфина k_1 . Лимитирующий характер указывает на то, что данная стадия протекает медленнее, чем обратная стадия распада фосфониевого енолята на исходные реагенты, которая описывается константой k_{-1} . Поскольку протонные переносы в кислой среде, как правило, протекают с высокой скоростью, такой механизм указывает на высокую лабильность фосфониевого енолята; это представляется весьма логичным, учитывая, что данные интермедиаты, как правило, не удается зафиксировать спектральными методами. Используя метод квазистационарных концентраций, можно выразить наблюдаемую константу скорости третьего порядка k_{III} через величины элементарных констант:

$$k_{\text{III}} = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 = K \cdot k_2, \quad (2.2)$$

где $K = \frac{k_1}{k_{-1}}$ – константа равновесия образования фосфониевого енолята.

В соответствии с классическим определением, если в кинетическое уравнение входит абсолютное значение константы скорости только одной из стадий, то такая стадия и называется лимитирующей стадией сложного химического процесса [242]. В уравнении

2.2 фигурирует абсолютное значение константы скорости только второй стадии k_2 , поэтому данная стадия является лимитирующей. Когда применимо квазиравновесное приближение, лимитирующей стадии на энергетическом профиле соответствует переходное состояние с самым высоким значением энергии по сравнению со всеми другими переходными состояниями, лежащими на пути реакции. В простейшем случае энергетический профиль рассматриваемой реакции графически можно представить в виде кривой, изображенной рис. 2.6-А, из которого видно, что экспериментально определяемая свободная энергия активации реакции $\Delta G_{\text{эксн}}^\ddagger$ складывается из трех составляющих, отвечающих свободным энергиям активации отдельно взятых элементарных стадий реакции:

$$\Delta G_{\text{эксн}}^\ddagger = \Delta G_1^\ddagger - \Delta G_{-1}^\ddagger + \Delta G_2^\ddagger . \quad (2.3)$$

Для сравнения на рис. 2.6-В приведен энергетический профиль реакции для случая, если бы стадия переноса протона не являлась лимитирующей. В соответствии со схемой 2.4 кинетическое уравнение в этом случае имело бы общий второй порядок:

$$\text{скорость} = k_1[\text{PR}_3][\text{непредельная кислота}], \quad (2.4)$$

т.е. скорость реакции зависела бы только от стадии нуклеофильной атаки фосфина (k_1), а экспериментальная свободная энергия активации реакции была равна свободной энергии активации этой стадии ($\Delta G_{\text{эксн}}^\ddagger = \Delta G_1^\ddagger$).

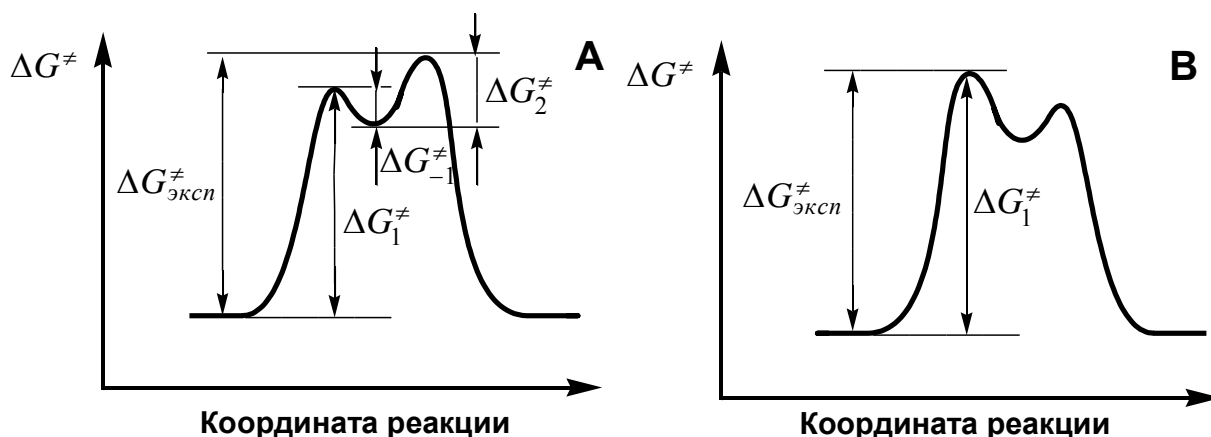


Рис. 2.6. Энергетический профиль двухстадийной реакции. (А): Лимитирующей стадией является вторая стадия. (В): Лимитирующей стадией является первая стадия.

Для расчета активационных параметров реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой были определены константы скорости в каждом растворителе при семи различных значениях температуры с шагом в пять градусов. В ацетонитриле, диэтилкарбонате, бутилацетате, 1,4-диоксане, ДМФА и ДМСО кинетические исследования были проведены в интервале температур 20-50°C; в пропиленкарбонате и пропионитриле – в интервале 25-55°C. Для реакции в более легкокипящих растворителях, таких как: этилформиат, метила-

цетат, этилацетат, 1,3-диоксолан, 1,2-диметоксиэтан, ТГФ – кинетика изучалась в интервале температур 10-40°C. Для высокоплавких растворителей, таких как сульфолан и этиленкарбонат, были использованы более высокотемпературные интервалы: 30-60°C и 40-70°C соответственно. Температурные зависимости Эйринга во всех случаях имеют превосходный линейный вид (рис. 2.7).

Константы скорости третьего порядка k_{III} при 30°C и активационные параметры реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в апротонных растворителях представлены в таблице 2.1 [36,241]. Как видно из таблицы 2.1, скорость реакции является достаточно чувствительной к природе растворителя: в изученном ряду она меняется более чем на три порядка.

Таблица 2.1

Константы скорости третьего порядка и активационные параметры реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в апротонных растворителях (30.0±0.1°C)

| № | Растворитель | $10^3 \cdot k_{III}$, М ⁻² ·с ⁻¹ | ΔH^\ddagger , кДж·моль ⁻¹ | $-\Delta S^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹ | Ссылка |
|----|-----------------------|--|---|--|--------|
| 1 | Этиленкарбонат | 143 ^a | 27.1 | 172 | [241] |
| 2 | Пропиленкарбонат | 93.1±1.1 | 28.9 | 169 | [241] |
| 3 | MeCN | 56.9±0.7 | 29.4 | 171 | [36] |
| 4 | PrCN | 55.2±0.7 | 27.1 | 178 | [241] |
| 5 | Сульфолан | 40.3±0.5 | 32.3 | 165 | [36] |
| 6 | (EtO) ₂ CO | 25.4±0.5 | 31.2 | 171 | [36] |
| 7 | HCO ₂ Et | 13.2±0.2 | 36.7 | 160 | [241] |
| 8 | 1,3-Диоксолан | 10.7±0.3 | 36.9 | 161 | [241] |
| 9 | AcOBu | 10.6±0.1 | 35.7 | 165 | [36] |
| 10 | AcOMe | 9.83±0.05 | 32.1 | 177 | [241] |
| 11 | AcOEt | 9.14±0.04 | 34.0 | 172 | [36] |
| 12 | 1,2-Диметоксиэтан | 2.03±0.03 | 38.6 | 170 | [241] |
| 13 | 1,4-Диоксан | 1.67±0.02 | 39.0 | 170 | [36] |
| 14 | ТГФ | 0.742±0.009 | 42.6 | 164 | [241] |
| 15 | ДМФА | 0.138±0.005 | 47.7 | 162 | [36] |
| 16 | ДМСО | 0.081±0.004 | 43.4 | 180 | [36] |

^a значение получено путем экстраполяции к температуре 30°C

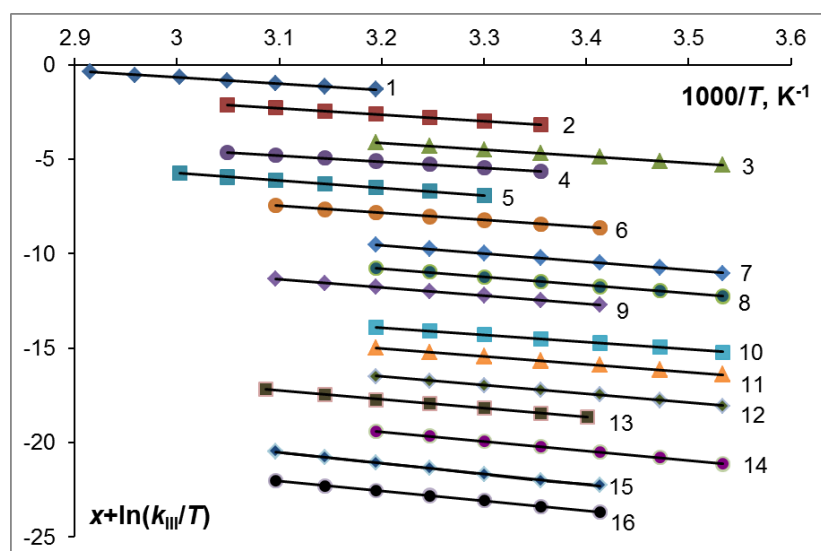


Рис. 2.7. Зависимости Эйринга, использованные для расчета активационных параметров реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в апротонных растворителях (по данным из работ [36,241]); x – масштабная константа.

- | | |
|----------------------------|---|
| 1 – этиленкарбонат: | $\ln(k_{III}/T) + 6 = -3.267 \cdot (1000/T) + 9.125, R^2 = 0.9991;$ |
| 2 – пропиленкарбонат: | $\ln(k_{III}/T) + 5 = -3.480 \cdot (1000/T) + 8.486, R^2 = 0.9996;$ |
| 3 – MeCN: | $\ln(k_{III}/T) + 4 = -3.530 \cdot (1000/T) + 7.155, R^2 = 0.9997;$ |
| 4 – PrCN: | $\ln(k_{III}/T) + 3 = -3.266 \cdot (1000/T) + 5.328, R^2 = 0.9995;$ |
| 5 – сульфолан: | $\ln(k_{III}/T) + 2 = -3.887 \cdot (1000/T) + 5.920, R^2 = 0.9991;$ |
| 6 – (EtO) ₂ CO: | $\ln(k_{III}/T) + 1 = -3.759 \cdot (1000/T) + 4.176, R^2 = 0.9993;$ |
| 7 – HCO ₂ Et: | $\ln(k_{III}/T) = -4.418 \cdot (1000/T) + 4.590, R^2 = 0.9993;$ |
| 8 – 1,3-диоксолан: | $\ln(k_{III}/T) - 1 = -4.440 \cdot (1000/T) + 3.430, R^2 = 0.9995;$ |
| 9 – AcOBu: | $\ln(k_{III}/T) - 2 = -4.295 \cdot (1000/T) + 1.952, R^2 = 0.9997;$ |
| 10 – AcOMe: | $\ln(k_{III}/T) - 4 = -3.864 \cdot (1000/T) - 1.547, R^2 = 0.9993;$ |
| 11 – AcOEt: | $\ln(k_{III}/T) - 5 = -4.090 \cdot (1000/T) - 1.943, R^2 = 0.9991;$ |
| 12 – 1,2-диметоксиэтан: | $\ln(k_{III}/T) - 5 = -4.641 \cdot (1000/T) - 1.652, R^2 = 0.9988;$ |
| 13 – 1,4-диоксан: | $\ln(k_{III}/T) - 6 = -4.690 \cdot (1000/T) - 2.716, R^2 = 0.9993;$ |
| 14 – ТГФ: | $\ln(k_{III}/T) - 7 = -5.123 \cdot (1000/T) - 3.015, R^2 = 0.9994;$ |
| 15 – ДМФА: | $\ln(k_{III}/T) - 7 = -5.740 \cdot (1000/T) - 2.722, R^2 = 0.9982;$ |
| 16 – ДМСО: | $\ln(k_{III}/T) - 8 = -5.226 \cdot (1000/T) - 5.838, R^2 = 0.9995.$ |

Скорость максимальна в растворителях, обладающих относительно слабыми протоакцепторными свойствами: циклических карбонатах, нитрилах, сульфолане (таблица 2.1, №№ 1-5). С минимальной скоростью реакция протекает в растворителях, проявляющих сильные основные свойства, таких как ДМФА и ДМСО (таблица 2.1, №№ 15 и 16). В ряду растворителей энтальпия активации лежит достаточно в широких пределах от 27 до 47 кДж·моль⁻¹ при погрешности измерения ± 2 кДж·моль⁻¹. Напротив, энтропия активации слабо зависит от природы растворителя и ее экспериментальные значения находятся в узком диапазоне: -170 ± 10 Дж·моль⁻¹·К⁻¹ – при погрешности определения ± 7 Дж·моль⁻¹·К⁻¹. Следовательно, реакцию можно считать близкой к изоэнтропийной. Энтропия активации, принимающая большие отрицательные значения, вносит существенный вклад в свободную энергию активации реакции. Большие отрицательные значения ΔS^\ddagger типичны для реакций, включающих образование полярных интермедиатов, и обычно связаны с электрострикцией растворителя – ориентацией полярных молекул растворителя относительно возникающих заряженных центров. Однако обращает на себя внимание тот факт, что для изученной реакции значения ΔS^\ddagger не растут симбатно с увеличением полярности растворителя. Например, энтропия активации имеет одинаковые значения как для сильно полярного пропиленкарбоната ($\epsilon=64.92$), так и малополярного 1,4-диоксана ($\epsilon=2.209$) (таблица 2.1, №№ 2 и 13). Поэтому большие отрицательные значения энтропии активации для рассматриваемой реакции не могут быть обусловлены электрострикцией растворителя. Более вероятно, что реакция протекает через упорядоченные переходные состояния, требующие строгой ориентации реагентов относительно друг друга. А отсутствие электрострикции можно объяснить малым временем жизни фосфониевого енолята, которое не позволяет полярным молекулам растворителя ориентироваться вокруг данного интермедиата. Следует оговориться, что интерпретация активационных параметров требует соблюдения осторожности, поскольку в соответствии с уравнением 2.3 эти параметры носят эффективный характер, зависящий от активационных параметров трех элементарных стадий.

Наиболее часто для установления принадлежности реакций к единой реакционной серии, в пределах которой сохраняется однотипный механизм, используется критерий Леффлера [243]. Он основан на соблюдении линейной зависимости между величинами ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger . Однако данный критерий оказывается ненадежным для реакционных серий, в которых значения ΔH^\ddagger , либо ΔS^\ddagger меняются в узких пределах, поскольку оба этих параметра не являются независимыми друг от друга. В таком случае рекомендуется использовать критерий Экснера [244], основанный на линейной зависимости между $\lg k_{T_1}$ и $\lg k_{T_2}$, где T_1

и T_2 соответствуют различным температурам, при которых определены константы скорости одной и той же реакции. Действительно, для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой такая линейная зависимость имеет место (уравнение 2.5, рис. 2.8), что свидетельствует об общем механизме в разных апротонных растворителях.

$$\lg k_{\text{III}}(T + 30) = (0.901 \pm 0.012) \lg k_{\text{III}}(T) + (0.416 \pm 0.030) \quad (2.5)$$

$$N = 16, R^2 = 0.9995, s = 5.04 \cdot 10^{-4}$$

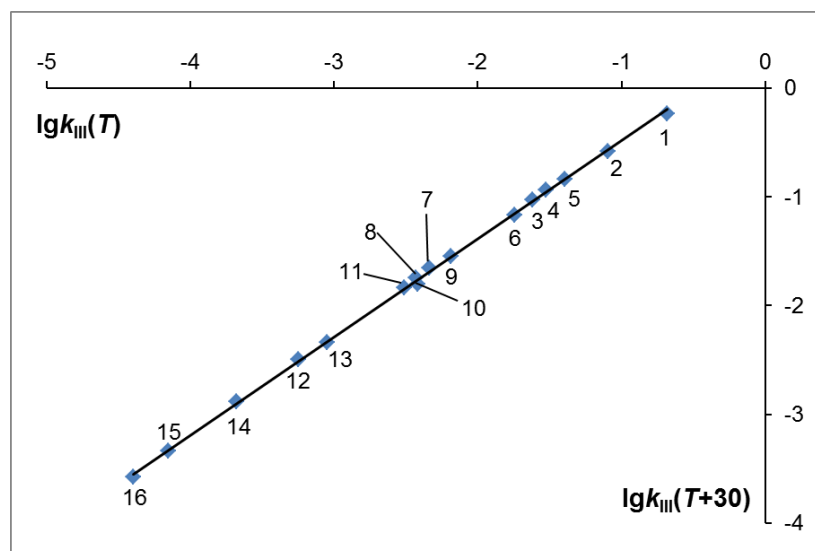


Рис. 2.8. Изокинетическая зависимость $\lg k_{\text{III}}(T + 30) - \lg k_{\text{III}}(T)$ для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в апротонных растворителях. Нумерация точек соответствует порядковому номеру растворителя в таблице 2.1. Рисунок из работы [241].

Поскольку анализ сольватационных эффектов позволяет получать ценную информацию о механизме реакции, нам представлялось интересным провести учет влияния растворителя на скорость не только на качественном, но и количественном уровне, используя принцип линейности свободных энергий. В соответствии с теорией переходного состояния влияние растворителя на скорость реакции проявляется через различную способность растворителя сольватировать реагенты, а также интермедиаты и переходные состояния, возникающие на пути реакции. Сольватация растворителем включает многие типы взаимодействий: неспецифическое (электростатическое, ориентационное, индукционное, дисперсионное), а также специфическое (образование водородных связей, комплексов с переносом заряда, сольвофобное взаимодействие) [245]. По этой причине не существует такого физического параметра, который мог бы сразу учесть все многочисленные взаимодействия между растворителем и растворенным веществом, т.е. описывал бы зависимость константы скорости реакции от природы растворителя. Так, скорость реакции трифенил-

фосфина с акриловой кислотой не коррелирует функцией Кирквуда $\frac{\varepsilon-1}{2\varepsilon+1}$ (рис. 2.9), отражающей полярность растворителя через диэлектрическую проницаемость ε . Это указывает на то что в реакции важную роль играют другие виды неспецифических взаимодействий, а также специфическая сольватация.

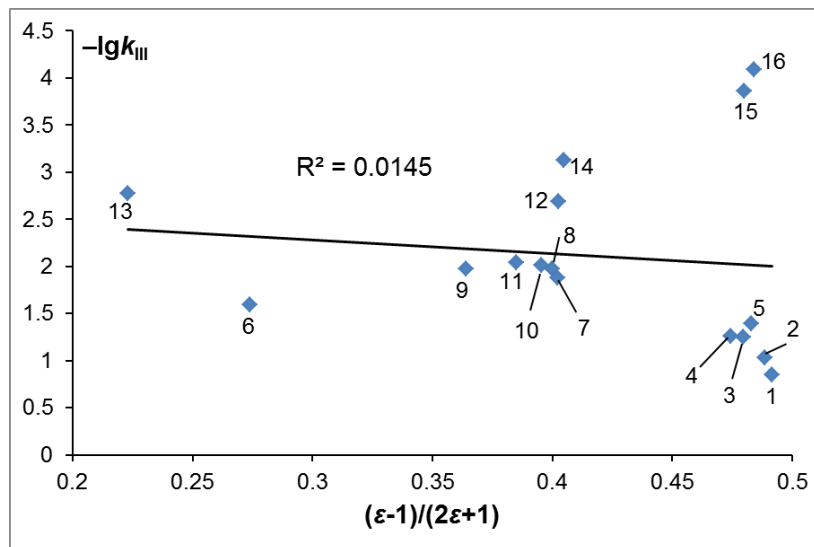
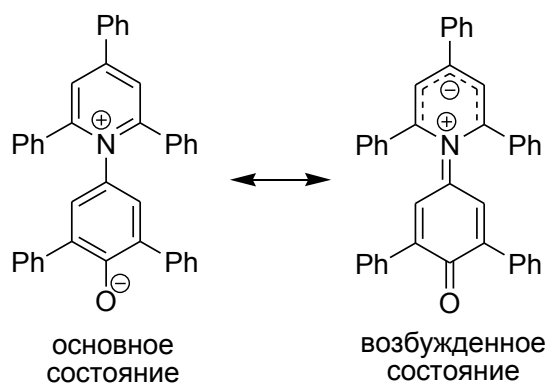


Рис. 2.9. Соотношение между $\lg k_{III}$ для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ и функцией Кирквуда растворителя. Нумерация точек соответствует порядковому номеру растворителя в таблице 2.1. Рисунок из данной работы.

К настоящему времени предложено большое количество шкал сольватирующей способности растворителей, в основу которых положены те или иные параметры процессов, зависящих от природы растворителя. Такие эмпирические параметры выражают общий эффект для всех реализующихся в растворе межмолекулярных взаимодействий, поэтому они отражают сольватирующую способность растворителя лучше, чем какой-либо отдельно взятый физический параметр. При этом любая эмпирическая шкала растворителей не является универсальной, поскольку наилучшим образом подходит для описания лишь тех процессов, в которых имеет место тот же самый набор межмолекулярных взаимодействий, что и в стандартном процессе. В настоящей работе использованы различные эмпирические шкалы растворителей, которые хорошо зарекомендовали себя на широком круге реакций и для которых в литературе можно найти численные значения параметров для большинства использованных растворителей.

Так, Димрот и Райхардт [245] предложили шкалу полярности растворителей E_T , основанную на сольватохромном сдвиге длинноволновой полосы поглощения N-феноксипиридиниевого бетаина:



Энергии основного и возбужденного состояний данного бетаина сильно зависят от природы растворителя, что и является причиной сольватохромии. В менее полярных растворителях равновесие в большей степени смещено в сторону менее полярного возбужденного состояния. Из-за большого отрицательного заряда на фенокисильном атоме кислорода указанный бетаин способен к специфическому взаимодействию с растворителем по типу льюисова кислота – льюисово основание. Поэтому считается [245], что параметр E_T отражает не только способность растворителя к неспецифической сольватации, но и его льюисову кислотность. Оказалось, что удовлетворительная корреляция между $\lg k_{III}$ для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой и параметром E_T растворителя также отсутствует (рис. 2.10). Значения параметров E_T растворителей, использованные для нахождения корреляции, приведены в Приложении А.

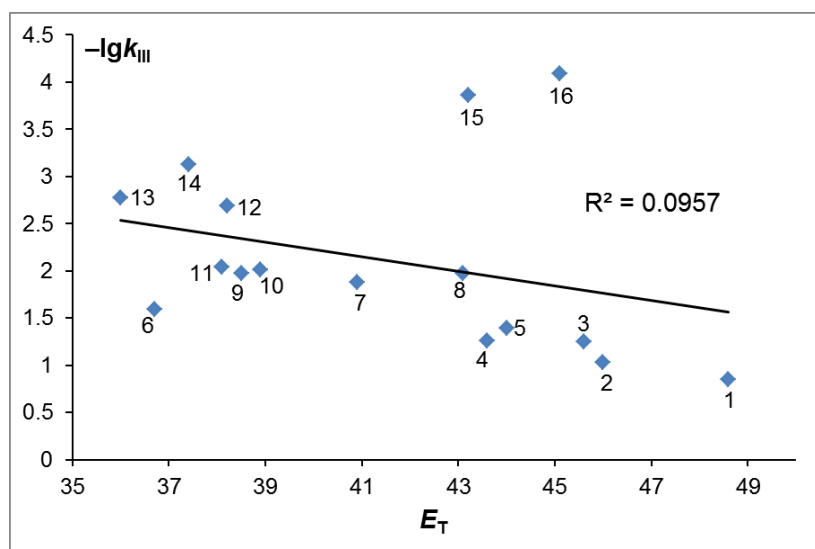


Рис. 2.10. Соотношение между $\lg k_{III}$ для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ и параметром E_T растворителя. Нумерация точек соответствует порядковому номеру растворителя в таблице 2.1. Рисунок из данной работы.

Для улучшения качества корреляций мы обратились к многопараметровым уравнениям: Камлета–Тафта [246-249], Каталана [250-253], Гутмана–Майера [254-256] и Коппе-

ля–Пальма [257]. Заметим, что мы преднамеренно не делали попыток повысить качество той или иной корреляции путем исключения из рассмотрения наиболее отклоняющихся точек, поскольку существование единой изокинетической зависимости (рис. 2.8) не оправдывает такой подход. Единственной причиной, по которой тот или иной растворитель не был учтен при проведении корреляционного анализа, являлось отсутствие в литературе необходимого параметра для данного растворителя.

Так, уравнение Камлета–Тафта 2.6, учитывает влияние на скорость реакции трех параметров растворителя: полярности и поляризуемости π^* , кислотности α и основности β .

$$\lg k = \lg k_0 + p \cdot \pi^* + a \cdot \alpha + b \cdot \beta, \quad (2.6)$$

где k_0 относится к скорости реакции в стандартном растворителе (газовой фазе), а коэффициенты p , a , и b характеризуют чувствительность реакции к соответствующим параметрам растворителя. Параметры π^* , α и β растворителей были найдены на основе спектров поглощения в УФ и видимой области сольватохромных соединений, что получило название метода сольватохромного сравнения.

Параметр основности β рассчитан по вызываемому протоноакцепторным растворителем увеличению сдвига $\Delta\nu$ в спектре 4-нитроанилина относительно спектра N,N-диэтил-4-нитроанилина. В протонодонорных растворителях оба соединения являются протоноакцепторами за счет наличия в их составе нитрогруппы. Но в протоноакцепторных растворителях только 4-нитроанилин может выполнять функцию протонодонора. Приняв за точку отсчета ($\beta=1.00$) величину $\Delta\nu=2800 \text{ см}^{-1}$, отвечающую гексаметилфосфортриамиду (сильному протоноакцептору), были определены параметры β основности других растворителей.

Параметр кислотности α найден путем определения вызываемого растворителем увеличения сдвига $\Delta\nu$ в спектре 4-нитроанизола относительно N-феноксипиридиниевого бетаина. Приняв за точку отсчета ($\alpha=1.00$) величину $\Delta\nu=6240 \text{ см}^{-1}$, отвечающую метанолу (сильному протонодонору), были определены параметры α относительной кислотности других растворителей.

Параметр полярности и поляризуемости π^* отражает влияние растворителя на $\nu_{\max} \pi \rightarrow \pi^*$ электронного перехода, наблюдаемого в сольватохромных нитроароматических индикаторах, выбранных в качестве стандарта: 4-нитроанизоле, N,N-диэтил-3-нитроанилине, N,N-диэтил-4-нитроанилине, 1-этил-4-нитробензоле, 4-метокси- β -нитростироле, N-метил-2-нитро-*n*-толуидине и 4-диметиламинобензофеноне. Впоследствии шкала π^* была уточнена за счет использования других сольватохромных индикаторов. Параметр π^* изменяет-

ся в диапазоне от 0.00 (циклогексан) до 1.00 (диметилсульфоксид). Сольватохромные параметры растворителей Камлета–Тафта приведены в Приложении А.

В результате статистической обработки кинетических данных с помощью уравнения Камлета–Тафта для апротонных растворителей, для которых в литературе имеется полный набор параметров π^* , α и β (пятнадцать растворителей из таблицы 2.1 за исключением этиленкарбоната), была получена корреляционная зависимость 2.7:

$$\lg k_{\text{III}} = 0.28 + (1.4 \pm 1.9)\pi^* + (2.3 \pm 6.1)\alpha - (7.6 \pm 2.9)\beta \quad (2.7)$$

$$N = 15, R = 0.883, s = 0.245$$

Хотя качество данной корреляции заметно выше ($R=0.883$), чем при использовании функции Кирквуда (рис. 2.9) и параметра E_T Димрота–Райхардта (рис. 2.10), коэффициент корреляции остается ниже удовлетворительного значения, равного 0.95. Большие стандартные отклонения в значениях коэффициентов перед π^* и α в уравнении 2.7 указывают на малое влияние данных параметров растворителя на скорость реакции. Наиболее значимым является параметр основности β растворителя, коэффициент парной корреляции составляет 0.836:

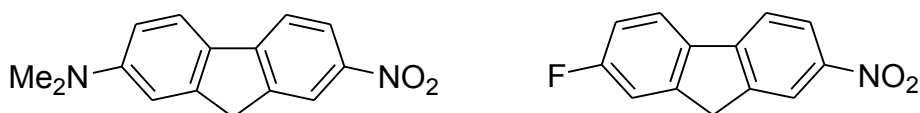
$$\lg k_{\text{III}} = 0.85 - (6.6 \pm 2.6)\beta \quad (2.8)$$

$$N = 15, R = 0.836, s = 0.283$$

Каталан предложил трехпараметровое уравнение 2.9, схожее с уравнением Камлета–Тафта, которое учитывает вклад полярности SPP , кислотности SA и основности SB растворителя на скорость реакции:

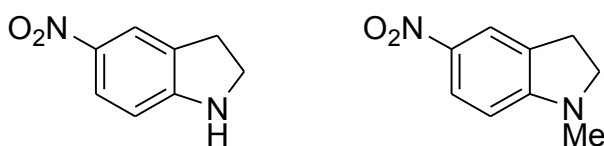
$$\lg k = \lg k_0 + p \cdot SPP + a \cdot SA + b \cdot SB. \quad (2.9)$$

Однако для нахождения параметров SPP , SA и SB растворителей был использован набор других сольватохромных соединений. Так, параметр SPP был определен исходя из вызываемого растворителем сдвига длинноволновой полосы поглощения в УФ спектрах 2-(диметиламино)-7-нитрофлуорена и 2-фтор-7-нитрофлуорена:



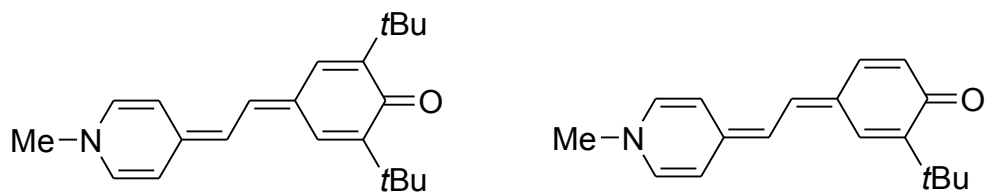
Параметр SPP изменяется в диапазоне от 0.00 (газовая фаза) до 1.00 (диметилсульфоксид).

В качестве сольватохромных индикаторов основности растворителя SB были использованы 5-нитроиндолин и 1-метил-5-нитроиндолин:



Параметр SB изменяется в диапазоне от 0.00 (газовая фаза) до 1.00 (тетраметилгуанидин).

Для оценки кислотности растворителя *SA* были использованы *o*-*трет*-бутилстильбазолиевый бетаин и *o,o'*-ди-*трет*-бутилстильбазолиевый бетаин:



Приняв $SA=0.4$ для этанола, были определены параметры *SA* относительной кислотности прочих растворителей. Параметры растворителей по Каталану приведены в Приложении А.

Обработка кинетических данных из таблицы 2.1 с использованием уравнения Каталана приводит к следующему результату (в обработке не учтены данные для этиленкарбоната, диэтилкарбоната и этилформиата):

$$\lg k_{\text{III}} = 2.8 - (2.0 \pm 6.7)SPP + (0.63 \pm 1.9)SA - (6.9 \pm 3.4)SB \quad (2.10)$$

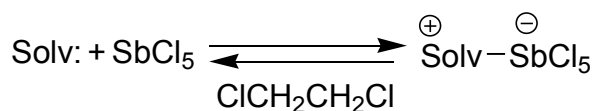
$$N = 13, R = 0.862, s = 0.334$$

Корреляция 2.10 также имеет неудовлетворительное качество ($R=0.862$), параметры *SPP* и *SA* оказываются статистически незначимыми, и наиболее существенным является вклад параметра основности *SB* растворителя, коэффициент парной корреляции при этом составляет 0.845:

$$\lg k_{\text{III}} = 1.0 - (6.8 \pm 2.8)SB \quad (2.11)$$

$$N = 13, R = 0.845, s = 0.304$$

Уравнение Гутмана–Майера базируется на параметре льюисовой основности, выражаемой донорным числом *DN*, а также параметре льюисовой кислотности, выражаемой через акцепторное число *AN*. Для оценки льюисовой основности растворителя в качестве стандартного соединения был использован пентахлорид сурьмы $SbCl_5$, который легко образует комплексы с электронодонорными растворителями. Под донорным числом *DN* понимают абсолютное значение молярной энтальпии образования аддукта $SbCl_5$ с растворителем, которое определяется калориметрически в разбавленном растворе в инертном растворителе (1,2-дихлорэтане) при комнатной температуре:

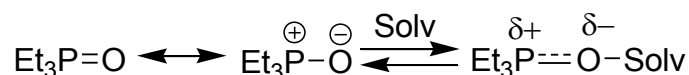


$$DN = -\Delta H_{\text{Solv-SbCl}_5}, \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}.$$

Донорные числа *DN* растворителей представлены в Приложении А.

В дополнение к донорным числам *DN* Гутман предложил использовать акцепторные числа *AN* как меру льюисовой кислотности растворителя. В их основу были положе-

ны химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{31}P триэтилфосфиноксида в данном растворителе, отнесенные к химическому сдвигу аддукта $\text{Et}_3\text{PO-SbCl}_5$.



Параметр AN растворителя Solv рассчитывают относительно стандартного растворителя – n -гексана:

$$AN = \frac{\delta(\text{Solv}) - \delta(n\text{-C}_6\text{H}_{14})}{\delta(\text{Et}_3\text{PO-SbCl}_5) - \delta(n\text{-C}_6\text{H}_{14})} \cdot 100$$

Параметр AN меняется в пределах от 0.00 (n -гексан) до 100.00 ($\text{Et}_3\text{PO-SbCl}_5$ в 1,2-дихлорэтано). Акцепторные числа AN растворителей указаны в Приложении А.

Использование двухпараметрового уравнения Гутмана–Майера при обработке кинетических данных для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в одиннадцати апротонных растворителях (в корреляцию не включены данные для этиленкарбоната, диэтилкарбоната, этилформиата, 1,3-диоксолана и бутилацетата) позволило повысить коэффициент корреляции до 0.939:

$$\lg k_{\text{III}} = 0.12 + (7.7 \pm 6.7) \cdot 10^{-2} AN - (18.9 \pm 5.8) \cdot 10^{-2} DN \quad (2.12)$$

$$N = 11, R = 0.939, s = 0.169$$

В уравнении 2.12 параметр AN статистически малозначим, коэффициент парной корреляции с донорными числами DN составляет 0.855 (включены данные для пятнадцати растворителей, кроме 1,3-диоксолана):

$$\lg k_{\text{III}} = 1.2 - (18.7 \pm 6.8) \cdot 10^{-2} DN \quad (2.13)$$

$$N = 15, R = 0.855, s = 0.288$$

Наилучшей моделью для описания эффекта растворителя оказалось уравнение Коппеля–Пальма 2.14, в котором общее влияние растворителя на скорость реакции описывается четырьмя параметрами:

$$\lg k = \lg k_0 + y \cdot Y + p \cdot P + e \cdot E + b \cdot B, \quad (2.14)$$

где полярность Y и поляризуемость P характеризуют способность растворителя к неспецифической сольватации, а электрофильность (общая кислотность) E и нуклеофильность (общая основность) B характеризуют способность растворителя к специфической сольватации; коэффициенты y, p, e, b показывают чувствительность реакции к соответствующему параметру растворителя.

В уравнении 2.14 полярность Y является функций Кирквуда, а поляризуемость P рассчитывается по уравнению:

$$P = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1},$$

где n – показатель преломления растворителя.

Параметр электрофильности растворителя E получен путем вычитания вкладов неспецифических взаимодействий (с эмпирически подобранными коэффициентами) из параметра E_T Димрота–Райхардта:

$$E = E_T - 25.10 - 14.84 \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} - 9.59 \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \quad (2.15)$$

Параметр нуклеофильности растворителя B рассчитан по разности частот валентных колебаний группы ОН фенола в тетрахлорметане и выбранном растворителе Solv:

$$B = \Delta V_{\text{PhOH}}^{\text{-CCl}_4} = V_{\text{PhOH}}^{\text{-CCl}_4} - V_{\text{PhOH-Solv}}^{\text{-CCl}_4}$$

Параметры растворителей, используемые в уравнении Коппеля–Пальма, представлены в Приложении А.

Для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой использование полного уравнения Коппеля–Пальма дает следующий результат (в обработке данных не использован этиленкарбонат):

$$\lg k_{\text{III}} = -0.57 + (2.1 \pm 2.5)Y + (0.66 \pm 8.7)P + (5.8 \pm 12) \cdot 10^{-2} E - (1.39 \pm 0.37) \cdot 10^{-2} B \quad (2.16)$$

$$N = 15, R = 0.958, s = 0.102$$

Корреляция 2.16 имеет удовлетворительное качество ($R=0.958$), однако по величинам стандартных отклонений видно, что параметры P и E являются статистически мало значимыми. Исключение этих параметров почти не влияет на качество корреляции ($R=0.952$):

$$\lg k_{\text{III}} = -0.14 + (2.2 \pm 2.3)Y - (1.42 \pm 0.29) \cdot 10^{-2} B \quad (2.17)$$

$$N = 15, R = 0.952, s = 0.095$$

В уравнении 2.17 параметр Y также малозначим, поскольку стандартное отклонение сопоставимо с чувствительностью скорости реакции к этому параметру. Однако исключение этого параметра понижает качество однопараметровой корреляции до неудовлетворительно уровня ($R=0.935$):

$$\lg k_{\text{III}} = 6.6 - (1.38 \pm 0.31) \cdot 10^{-2} B \quad (2.18)$$

$$N = 15, R = 0.935, s = 0.119$$

Отметим, что ранее с помощью уравнения Коппеля–Пальма Мальцев и Галкин [32] проводили анализ констант скорости второго порядка, полагая, что реакция трифенилфосфина с акриловой кислотой имеет первый порядок по каждому из реагентов во всех растворителях, кроме ацетонитрила, однако это не нашло экспериментального подтверждения в последующих работах нашей группы.

В работе [36] с помощью уравнения Коппеля–Пальма мы проводили анализ констант скорости третьего порядка для данной реакции, однако, как отмечалось в литературном обзоре, из корреляции был ошибочно исключен свободный член, это привело к переоценке значимости полярности Y и электрофильности E . Как следует из уравнения 2.16, данные параметры в действительности оказываются малозначимыми.

Дополнительно улучшить качество корреляции 2.17 можно путем использования параметра E_T Димрота–Райхардта вместо параметров Y , P и E Коппеля–Пальма:

$$\lg k_{III} = -1.7 + (6.0 \pm 4.7) \cdot 10^{-2} E_T - (1.40 \pm 0.26) \cdot 10^{-2} B \quad (2.19)$$

$$N = 15, R = 0.961, s = 0.078$$

Такая замена является обоснованной, поскольку считается [258], что использование уравнения 2.15 для расчета параметра E делает его менее надежным по сравнению с параметром E_T , имеющим ясный физический смысл. На рис. 2.11 показано, что соотношение между экспериментальным значением константы скорости и вычисленным теоретически на основе двухпараметрового корреляционного уравнения 2.19 носит удовлетворительный характер.

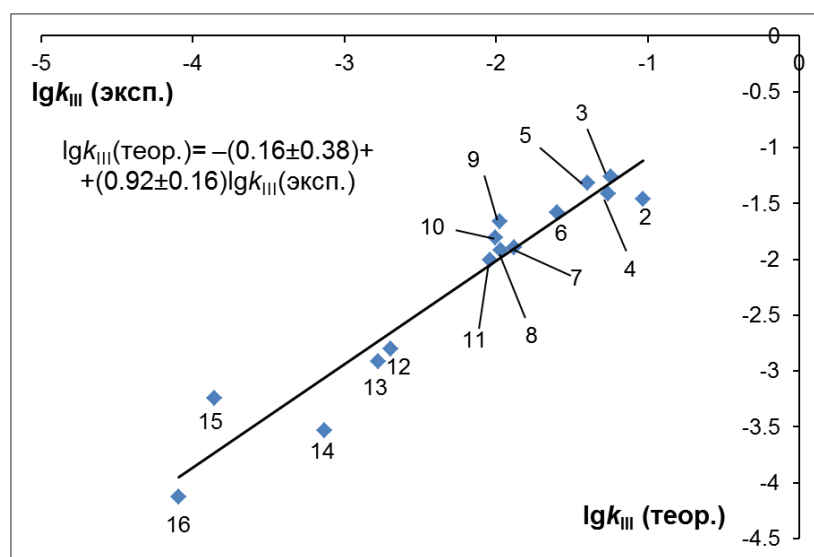


Рис. 2.11. Соотношение между экспериментальными и теоретическими значениями констант скорости в апротонных растворителях для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой. Нумерация точек соответствует порядковому номеру растворителя в таблице 2.1. Рисунок из работы [241].

Достаточно сильные корреляции ($0.84 < R < 0.95$) скорости реакции всего с одним параметром, отражающим основность растворителя в одной из шкал (Камлета–Тафта β , Каталана SB , Гутмана–Майера DN , Коппеля–Пальма B , уравнения 2.8, 2.11, 2.13, 2.18) хорошо согласуются с механизмом, в котором лимитирующей стадией является перенос про-

тона к фосфониевому еноляту. Во всех корреляционных уравнениях знаки перед параметрами основности растворителя отрицательны, свидетельствуя о ее замедляющем влиянии на скорость реакции. Основные растворители не только замедляют перенос протона (k_2), но и за счет специфической сольватации акриловой кислоты понижают электрофильность C=C связи, затрудняя атаку фосфина k_1 . Наилучшее качество корреляции с параметром основности B по Коппелю–Пальму, очевидно, связано с тем, что модельное соединение, использованное для построения этой шкалы – фенол – наиболее близко подходит к акриловой кислоте по характеру взаимодействия с растворителем. При построении шкал основности растворителей по Камлету–Тафту и Каталану использованы азотсодержащие соединения, которые хуже моделируют поведение акриловой кислоты, и коэффициенты корреляций с этими параметрами ниже.

Выявленное в ходе корреляционного анализа малое влияние полярности среды на скорость реакции указывает на то что роль растворителя в стабилизации зарядов фосфониевого енолята является незначительной, т.е. электрострикция растворителя не происходит, и причиной этому, очевидно, является слишком малое время жизни интермедиата. Аналогичный вывод был сделан ранее на основе анализа активационных параметров реакции, что, однако, требовало дополнительной проверки из-за эффективного характера данных величин.

Как следует из кинетического уравнения 2.1, для протонирования фосфониевого енолятного интермедиата необходимо участие второй молекулы непредельной кислоты. Это указывает на возможный кинетический запрет на внутримолекулярный перенос протона от карбоксильной группы к карбанионному центру в фосфониевом еноляте, что приводило бы к карбоксилатному фосфабетайну (схема 2.6).

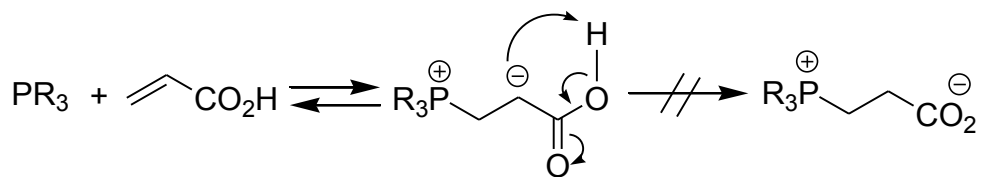


Схема 2.6. Запрет на внутримолекулярный перенос протона в фосфониевом еноляте

Синтетические исследования реакций третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами свидетельствуют [21-31], что продукты могут представлять собой как бетаиновые структуры, так и фосфониевые соли, в которых противоионом выступает анион исходной кислоты (схема 2.7).

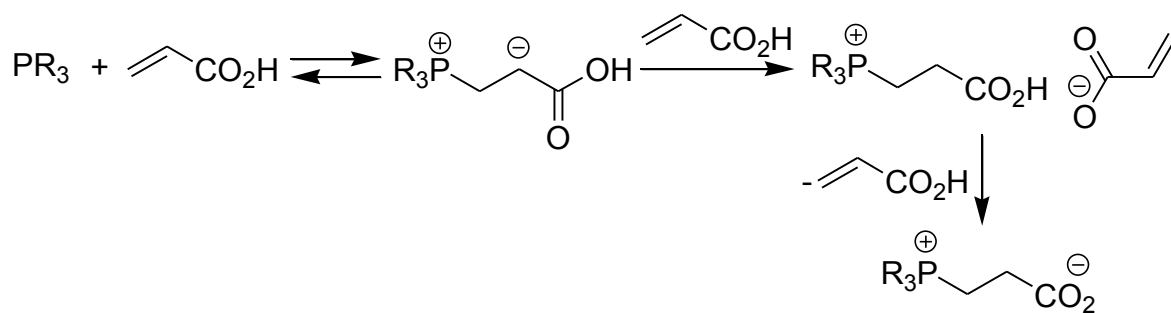


Схема 2.7. Образование карбоксилатных бетаинов и фосфониевых солей в реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами

Очевидно, что в синтетических экспериментах строение конечного продукта определяется не кинетическими факторами, а термодинамической устойчивостью, и протон всегда будет находиться у наиболее основного центра. Если более основен анион непредельной кислоты, конечным продуктом является карбоксилатный фосфобетаин, если более основен анион кислоты, присоединившей фосфин, то конечным продуктом является фосфониевая соль. Следует также учитывать, что в синтетическом эксперименте протонирующим агентом будет выступать не только вторая молекула непредельной кислоты, но и образующаяся фосфониевая соль, концентрация которой растет по мере протекания реакции; такой процесс способствует накоплению бетаиновой формы продукта при использовании эквимольного соотношения реагентов. В кинетическом эксперименте, когда используется большой избыток одного из реагентов – кислоты, – данный процесс не реализуется, поскольку концентрацией образующейся фосфониевой соли можно пренебречь.

Таким образом, кинетическое исследование реакции акриловой кислоты с трифенилфосфином в серии из шестнадцати апротонных растворителей, способных к специфической сольватации, подтвердило, что во всех из них реакция имеет общий третий порядок – первый по фосфину и второй – по кислоте. В растворителях, не способных к специфической сольватации, кинетическая картина усложняется из-за присутствия в растворе самоассоциированных молекул кислоты. В соответствии с кинетическими данными предложен ступенчатый механизм, включающий первоначальное образование фосфониевого енолята, в котором внутримолекулярный перенос карбоксильного протона не реализуется, а происходит от второй молекулы акриловой кислоты на следующей стадии, которая лимитирует скорость всей реакции. Справедливость предложенного механизма подтверждается количественным анализом влияния растворителя на скорость реакции в рамках одного и многопараметровых уравнений на основе принципа линейности свободных энергий. Наилучшей модельной системой, описывающей влияние растворителя, явилось уравнение Коппеля–Пальма. Наиболее существенным параметром оказалась основность среды B по

Коппелю–Пальму, замедляющая реакцию, что подтверждает лимитирующий характер стадии переноса протона. Полярность растворителя, выраженная через функцию Кирквуда Y , либо параметр E_T Димрота–Райхардта, оказывает слабый ускоряющий эффект на скорость. Вероятнее всего, это связано с малым временем жизни фосфониевого енолята, что делает сольватационные эффекты малосущественными для таких интермедиатов. Данное заключение согласуется с практически изоэнтропийным характером реакционной серии, включающей апротонные растворители с сильно различающейся полярностью.

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

Квантово-химические расчеты позволяют получать ценную информацию о структуре интермедиатов и переходных состояний, которая оказывается труднодоступной для экспериментальных методов. Аппарат квантовой химии был привлечен нами с целью дать теоретическое объяснение необычной особенности реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами, заключающейся в том, что никогда не наблюдается внутримолекулярный перенос протона от карбоксильной группы к карбанионному центру в фосфониевом еноляте. Единственной средой, в которой сохранялась возможность обнаружения внутримолекулярного переноса протона, оставалась газовая фаза. Для решения этого вопроса было проведено квантово-химическое моделирование реакции триметилфосфина с акриловой кислотой в газовой фазе, где отсутствует всякое потенциально мешающее влияние среды на внутримолекулярный перенос протона. Квантово-химические расчеты выполнены д.х.н., проф. Аминовой Р. М., а обобщение результатов расчетов и выводы сделаны самим автором [259].

Квантово-химические расчеты были выполнены методом функционала плотности [260,261] с использованием программного пакета Gaussian 98 [262]. Оптимизацию геометрий всех структур проводили с использованием трехпараметрического обменно-корреляционного функционала B3LYP [263,264] в базисе 6-31+G(d,p). Данный функционал достаточно хорошо зарекомендовал себя при исследовании механизма амин- и фосфин-катализируемых реакций непредельных электрофильных соединений [195,219,221]. Включение поляризационных p -орбиталей в базисный набор обусловлено наличием в системе атомов водорода, способных к образованию водородных связей. Диффузные функции в базисном наборе необходимы для корректного расчета цвиттер-ионных структур. Для подтверждения того, что структуры являются минимумами на поверхности потенциальной энергии и для определения энергии нулевых колебаний, на том же теоретическом

уровне были проведены расчеты колебательных частот. Оптимизированные переходные состояния характеризовались наличием единственной мнимой частоты, прочие оптимизированные структуры имели только действительные частоты. Для дальнейшего подтверждения того, что найденные переходные состояния отвечают исходным реагентам и продуктам, в каждом случае была также проведена процедура IRC. Таблица с рассчитанными значениями энергий, декартовы координаты и мнимые частоты для всех стационарных точек приведены в Приложении Б.

Акриловая кислота существует в виде двух конформационных изомеров – *s-цис*-конформера **15a** и термодинамически более стабильного *s-транс*-конформера **15b**. Поэтому реакция может начинаться с нуклеофильной атаки триметилфосфина на терминальный атом углерода C=C связи как *s-цис*-, так и *s-транс*-кислоты. При атаке триметилфосфина на *s-цис*-акриловую кислоту образуется цвиттер-ионный интермедиат **16** через переходное состояние **TS1**. Однако попытки локализовать переходное состояние для *s-транс*-акриловой кислоты не увенчались успехом. Причина отличающегося поведения *s-транс*-акриловой кислоты в реакции станет понятной ниже. DFT/B3LYP/6-31+G(d,p)-оптимизированные структуры реагентов, переходного состояния и интермедиата приведены на рис. 2.12.

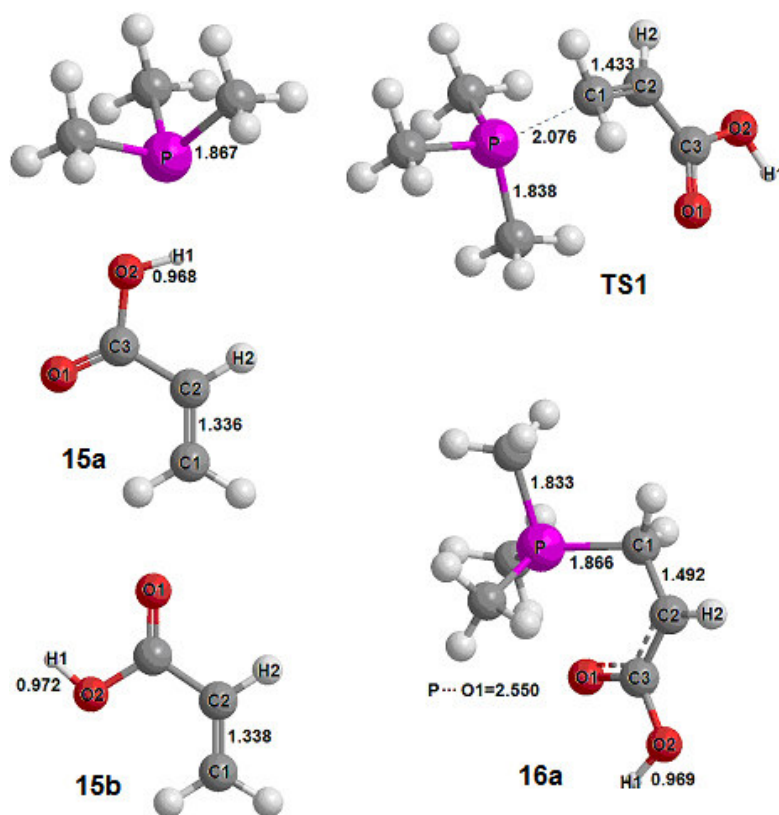


Рис. 2.12. DFT/B3LYP/6-31+G(d,p)-оптимизированные структуры реагентов, переходного состояния и интермедиата, фигурирующих на первой стадии реакции (длины связей и расстояния указаны в Å) [259]

Присоединение триметилфосфина является эндотермичным ($\Delta H=37.2$ кДж·моль⁻¹); увеличение свободной энергии Гиббса ΔG составляет 92.1 кДж·моль⁻¹, следовательно, с термодинамической точки зрения данная стадия является невыгодной. Рассчитанные энтальпия активации ΔH^\ddagger и свободная энергия активации Гиббса ΔG^\ddagger составляют 41.5 и 94.0 кДж·моль⁻¹ соответственно. Эти данные подтверждают, что образование цвиттер-иона **16a** является обратимым, и равновесие сильно сдвинуто в сторону исходных реагентов. Переходное состояние **TS1** является очень поздним, по структуре подобным интермедиату **16a**, и спуск по поверхности потенциальной энергии в его сторону сопровождается уменьшением свободной энергии всего на 1.9 кДж·моль⁻¹. Высокая лабильность данного интермедиата обуславливает лимитирующий характер последующей стадии переноса протона, а также делает понятным, почему детектирование подобных фосфониевых интермедиатов физическими методами исследования представляет собой очень сложную экспериментальную задачу. Расчеты показывают, что энтропия играет существенную роль на данной стадии. Это согласуется с большими отрицательными значениями энтропии активации, установленными в ходе кинетических экспериментов.

Следует подробнее проанализировать структуры цвиттер-иона **16a** и локализованного переходного состояния **TS1**. Первая стадия реакции включает образование связи P–C1 и разрыв π -связи C1=C2 в кислоте. В **TS1** атом фосфора и атом углерода C1 сближаются на расстояние 2.076 Å, а расстояние между C1 и C2 углеродными атомами увеличивается с 1.336 до 1.433 Å. Атака фосфина происходит не строго перпендикулярно плоскости молекулы кислоты, а под углом 110°. Это должно обеспечивать максимальное перекрытие неподеленной электронной пары атома фосфора с π^* -орбиталью связи C1=C2 и минимальное стерическое отталкивание метильных групп фосфина от остальной части молекулы акриловой кислоты. Длины связей P–C1 и C1–C2 в генерированном интермедиате составляют 1.866 и 1.492 Å соответственно, что согласуется со стандартными длинами простых связей данных типов. Двугранный угол P-C1-C2-C3 составляет 39.6°. В результате присоединения фосфина C1 углеродный атом принимает в **16a** слегка искаженную тетраэдрическую геометрию (например, углы H-C1-C2 равны 112 и 115°), в то время как атом углерода C2 остается в тригональной конфигурации (угол C1-C2-H равен 121°).

Метильные группы фосфина принимают участие в стабилизации возникающего интермедиата **16a** путем донирования электронной плотности на положительно заряженный атом фосфора. В результате этого все три связи P–Me в интермедиате **16a** на 0.034 Å короче по сравнению с исходным фосфином.

Интересно, что фосфониевый центр и карбонильный атом кислорода O1 сближаются на расстояние 2.550 Å в интермедиате **16a**. Это расстояние меньше суммы вандервааль-

совых радиусов, но слишком велико для пентакоординированных фосфоранов, типичная длина P–O связи в которых равна 1.7 Å [265,266]. Это указывает на то, что данное взаимодействие имеет преимущественно электростатическую природу. Маллиkenовские заряды на атомах P и O1 в **16a** составляют +1.03 и –0.64 соответственно. Чтобы понять роль P···O1 взаимодействия в интермедиате **16a**, мы сравнили энергии четырех теоретически возможных структур **16a-d** для генерируемого интермедиата (рис. 2.13). Различие между ними обусловлено исходной конформацией акриловой кислоты, а также *s-цис*-, либо *s-транс*-расположением заместителей относительно связи C1–C2. Оптимизация геометрий этих структур методом B3LYP/6-31+G(d,p) выявила, что цвиттер-ионы **16b** и **16d** не имеют минимума на поверхности потенциальной энергии и распадаются на исходные реагенты. Примечательно, что внутримолекулярное взаимодействие между атомами фосфора и кислорода гидроксильной группы в **16d** не способно стабилизировать данный цвиттер-ион, свидетельствуя о том, что движущей силой P···O1 взаимодействия в **16a** является делокализация анионного заряда. Хотя структура **16c** не имеет мнимых частот, она менее стабильна по сравнению с **16a** на 34.3 кДж·моль⁻¹ в значениях свободной энергии Гиббса, и несмотря на многочисленные попытки найти какое-либо переходное состояние между триметилфосфинем, *s-транс*-акриловой кислотой и структурой **16c** не удалось.

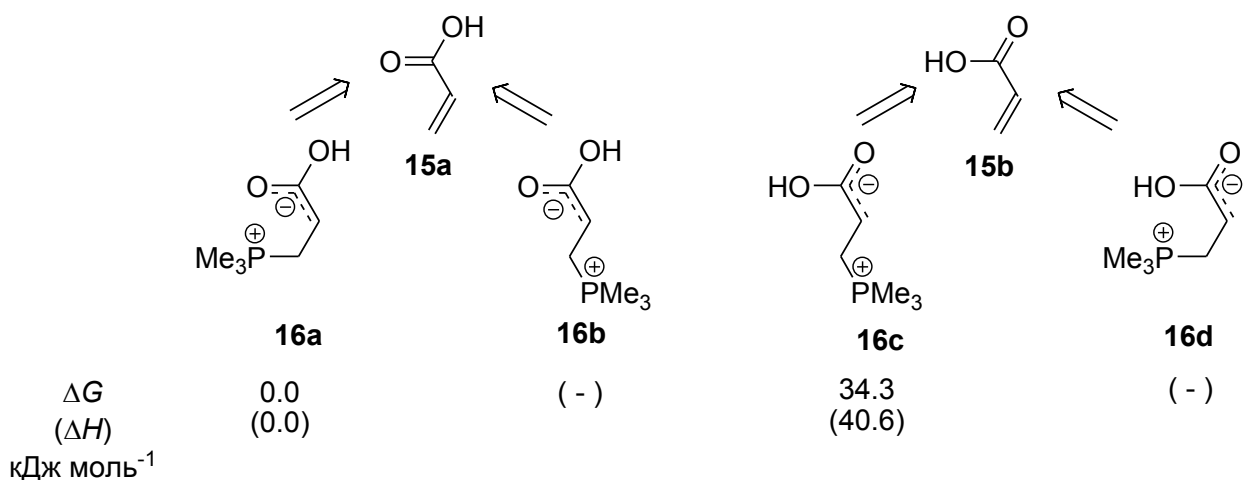


Рис. 2.13. Относительные энтальпии и свободные энергии Гиббса образования изомерных фосфониевых енолятов (DFT/B3LYP/6-31+G(d,p)) [259]

Эти данные свидетельствуют о том, что электростатическое P···O1 взаимодействие играет существенную, а, возможно, и главную роль в стабилизации цвиттер-иона, и лишь исходная *s-цис*-конформация кислоты благоприятствует такому взаимодействию. Термодинамически более стабильная *s-транс*-акриловая кислота оказывается нереакционноспособной, поэтому *s-транс*-/*s-цис*-изомеризация должна предшествовать успешной нуклео-

фильной атаке фосфина. В этой связи становится понятным, почему все попытки найти переходное состояние для *s-транс*-акриловой кислоты не увенчались успехом.

Учитывая высокую основность атома углерода C2 и наличие подвижного протона карбоксильной группы в цвиттер-ионе **16a**, следовало бы ожидать возможность внутримолекулярного переноса протона в нем. Результатом такого протонного сдвига является образование карбоксилатного фосфабетаина **17**. Циклическое четырехчленное переходное состояние **TS2** для такого concerted процесса было успешно локализовано и подтверждено расчетом внутренней координаты реакции (IRC). DFT-оптимизированные структуры переходного состояния **TS2** и карбоксилатного фосфабетаина показаны на рис. 2.14. По сравнению с интермедиатом **16a** фосфониевый центр и карбоксилатный атом кислорода O1 становятся ближе друг к другу на 0.493 Å в структуре **17**. Однако атомы фосфора и кислорода остаются ковалентно несвязанными, свидетельствуя о том, что бетаиновая форма с четырехвалентным атомом фосфора термодинамически более выгодна, чем пятивалентная оксафосфолановая форма (схема 2.8). Малликовские заряды на атомах P, O1 и O2 в **17** составляют +1.13, -0.52 и -0.51 соответственно. Следовательно, даже в газовой фазе, где отсутствует возможность стабилизации цвиттер-ионной формы протондонорной молекулой, противоположно заряженные центры остаются ковалентно несвязанными.

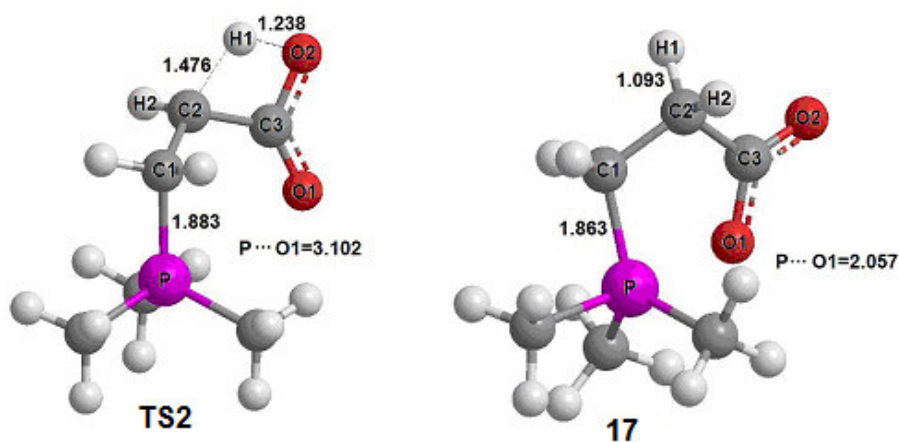


Рис. 2.14. DFT/B3LYP/6-31+G(d,p)-оптимизированные структуры переходного состояния **TS2** с внутримолекулярным переносом протона и карбоксилатного фосфабетаина **17** (длины связей указаны в Å) [259]

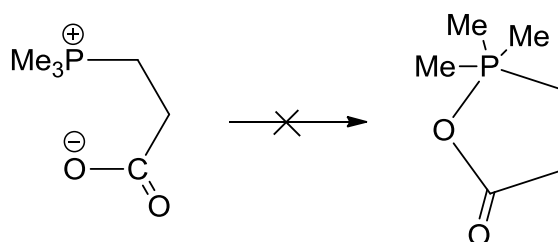


Схема 2.8. Отсутствие трансформации карбоксилатного фосфабетаина в оксафосфолан

Расчеты показывают, что превращение **16a** в **17** термодинамически является очень выгодным, приводя к уменьшению энтальпии системы и свободной энергии Гиббса на 82.5 и 82.1 кДж·моль⁻¹ соответственно. В то же время активационный барьер для внутримолекулярного переноса протона через переходное состояние **TS2** составляет 140.3 кДж·моль⁻¹ как в значениях энтальпии, так и свободной энергии. Если бы протон переносился через переходное состояние **TS2**, преодоление столь высокого энергетического барьера требовало бы жестких условий проведения реакции, тогда как присоединение фосфина обычно гладко протекает при комнатных температурах. Следовательно, существует кинетический запрет на [1,3]-внутримолекулярную миграцию протона в интермедиате **16a**, поэтому в реальной системе будет реализовываться альтернативный межмолекулярный механизм переноса протона, опосредованный третьей протондонорной молекулой.

Квантово-химические расчеты впервые позволили оценить активационный барьер для внутримолекулярного переноса протона, что прежде не представлялось возможным сделать на основе экспериментальных методов. Рассчитанный энергетический профиль для реакции триметилфосфина с акриловой кислотой в газовой фазе представлен на рис. 2.15.

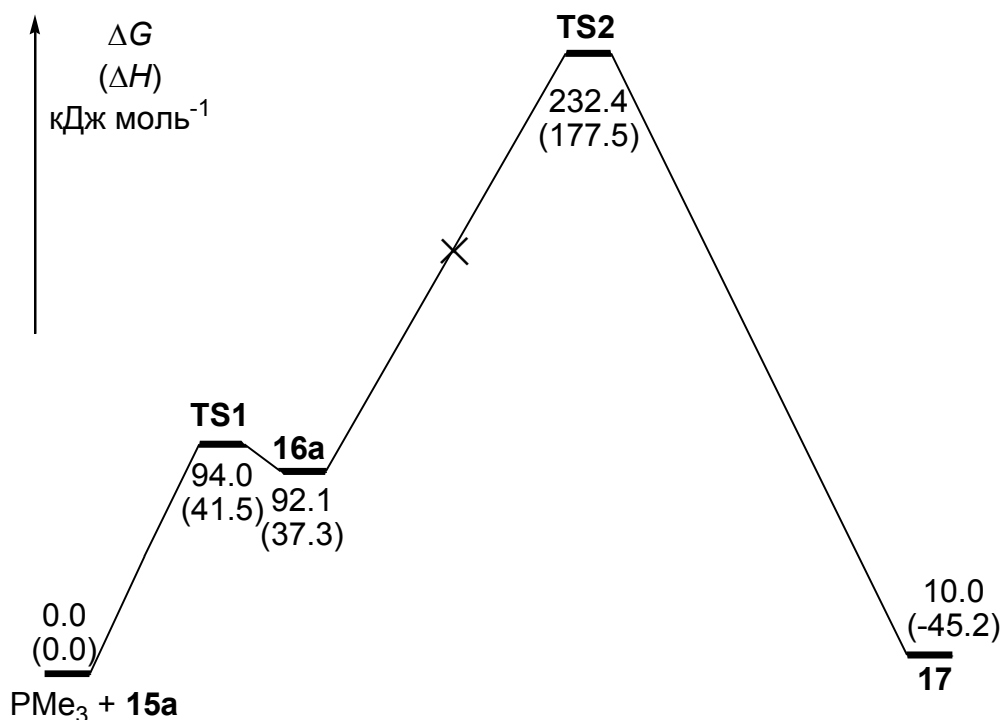


Рис. 2.15. Рассчитанный методом DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) энергетический профиль реакции триметилфосфина с акриловой кислотой в газовой фазе [259]

Итак, проведенные квантово-химические расчеты дали теоретическое обоснование существованию кинетического запрета на внутримолекулярную [1,3]-миграцию кар-

боксильного протона в фосфониевом еноляте. По этой причине для осуществления реакции требуется участие иных протонодонорных молекул из среды, что и наблюдается в кинетическом эксперименте. При этом фосфониевые еноляты относятся к очень короткоживущим интермедиатам и имеют малый барьер распада на исходные реагенты, что приводит к зависимости общей скорости реакции от быстрой стадии переноса протона из среды, т.е. к лимитирующему характеру этой стадии. Кроме того, расчеты показали значимый эффект электростатического взаимодействия между фосфониевым и енолятными центрами в стабилизации образующегося цвиттер-ионного интермедиата. Для реализации такого взаимодействия необходима предварительная изомеризация алкена из более выгодной *s-транс*- в менее выгодную *s-цис*-конформацию. Этот вывод также хорошо согласуется с экспериментальными данными по реакционной способности алкенов, которые будут рассмотрены далее.

2.4. Влияние кислотного растворителя на скорость присоединения третичных фосфинов

Для реакций, в которых лимитирующей стадией является перенос протона, должно наблюдаться увеличение скорости в присутствии кислоты. Действительно, в уксусной и пропионовой кислотах наблюдается значительное увеличение скорости присоединения третичных фосфинов к непредельным карбоновым кислотам по сравнению с апротонными растворителями. Однако возникает вопрос: остается ли стадия переноса протона лимитирующей в среде кислотного растворителя? Ведь в соответствии со схемой 2.4, кинетическое уравнение реакции в общем виде записывается следующим образом:

$$\text{скорость} = \frac{k_1 k_2 [\text{PR}_3][\text{алкен}][\text{HX}]}{k_{-1} + k_2[\text{HX}]},$$

где $[\text{HX}]$ – концентрация протонодонора; $[\text{алкен}]$ – концентрация активированного алкена. За счет высокой концентрации HX в кислых растворителях неравенство $k_2[\text{HX}] \ll k_{-1}$ может нарушиться, и тогда лимитирующей стадией окажется нуклеофильная атака фосфина k_1 . В этом случае реакция будет иметь общий второй порядок (первый порядок по активированному алкену и фосфину), и исчезнет зависимость скорости реакции от концентрации протонодонора HX . Этот факт нужно учитывать при анализе констант скорости и расчете энтропии активации. В нашей ранней работе [34] имелись только косвенные данные, указывающие на то, что при проведении реакции в среде уксусной кислоты концентрация протонодонорного растворителя входит в кинетическое уравнение (см. главу 1.1), но прямых доказательств этому в то время получено не было. Чтобы ответить на этот принципи-

ально важный с точки зрения механизма вопрос, необходимо использовать смеси растворителей и выявить зависимость скорости реакции от концентрации кислотного растворителя. Однако определение порядка реакции по реакционноспособному растворителю является для химической кинетики нетривиальной задачей, которая совершенно не идентична стандартной задаче по определению порядка реакции по какому-либо реагенту. Дело в том, что интерпретация кинетических данных, полученных в смесях растворителей, как правило, осложняется эффектом предпочтительной сольватации [267-272]. Из-за различия во взаимодействиях «растворенное вещество-растворитель» и «растворитель-растворитель» локальное распределение молекул в сольватационной сфере субстрата (реагента, интермедиата) отличается от его распределения в объеме раствора. Как следствие, концентрация растворителя, которую «видит» субстрат, отличается от таковой в объеме смешанного растворителя. Эффект предпочтительной сольватации крайне затрудняет определение порядка реакции по растворителю. Скорость реакции пропорциональна концентрации реакционноспособного растворителя только в отсутствие предпочтительной сольватации (рис. 2.16, зависимость 1). Если имеет место предпочтительная сольватация реакционноспособным растворителем, скорость реакции возрастает быстрее, чем концентрация этого растворителя в объеме, поскольку его локальное распределение вблизи молекул субстрата выше, чем в объеме (рис. 2.16, зависимость 2). Напротив, если имеет место предпочтительная сольватация нереакционноспособным растворителем, скорость реакции растет медленнее, чем концентрация этого растворителя в объеме (рис. 2.16, зависимость 3).



Рис. 2.16. Влияние эффекта предпочтительной сольватации в бинарных смесях растворителей на скорость реакции.

1 – Предпочтительная сольватация отсутствует.

2 – Предпочтительная сольватация реакционноспособным растворителем.

3 – Предпочтительная сольватация нереакционноспособным растворителем.

Хотя в литературе предложено несколько теоретических моделей для описания эффекта предпочтительной сольватации [273-282], предсказать ее влияние на кинетику конкретной реакции крайне сложно. Задача становится еще более сложной для многоступенчатых реакций, включающих образование интермедиатов, поскольку степень предпочтительной сольватации может изменяться при переходе от реагентов к интермедиату и далее к продукту при движении вдоль координаты реакции. Необходимость изучить влияние концентрации кислотного растворителя на скорость реакции третичных фосфинов с активированными алкенами побудила нас найти такие смеси карбоновой кислоты с апротонным растворителем, в которых эффект предпочтительной сольватации был бы пренебрежимо мал, и молекулы обоих растворителей участвовали бы в сольватации пропорционально их концентрации в смеси растворителей [283]. Поскольку теоретически предсказать, какие смеси будут отвечать данному критерию практически невозможно, мы решили использовать константу скорости реакции, определенную в индивидуальном растворителе, в качестве интегрального показателя сольватации в данном растворителе. Если константы скорости в карбоновой кислоте и апротонном растворителе достаточно близки, сольватация в обоих растворителях имеет схожий эффект на энергетический профиль реакции, и мы ожидали, что предпочтительной сольватацией можно будет пренебречь в смесях таких растворителей. Так, кинетика реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой была изучена в 16 различных апротонных растворителях, и мы заметили, что константы скорости третьего порядка k_{III} в этил- и бутилацетате (таблица 2.1) очень близки к таковым в уксусной ($k_{III}=(8.2\pm 0.2)\cdot 10^{-3} \text{ M}^{-2}\cdot\text{c}^{-1}$) и пропионовой ($k_{III}=(3.32\pm 0.05)\cdot 10^{-3} \text{ M}^{-2}\cdot\text{c}^{-1}$) кислотах.

Чтобы проверить применимость предложенного подхода, первоначально была изучена кинетика реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в смесях этилацетат+уксусная кислота как функция концентрации уксусной кислоты [283]. Уксусная кислота использовалась не менее чем в десятикратном избытке по отношению к акриловой кислоте, чтобы подавить конкурентный перенос протона от акриловой кислоты. Оказалось, что константа скорости псевдопервого порядка прямо пропорциональна концентрации уксусной кислоты (рис. 2.17-А), свидетельствуя, что: 1) предпочтительная сольватация в смесях этилацетат+уксусная кислота отсутствует; 2) реакция имеет первый порядок по кислотному растворителю. Тангенс угла наклона этой зависимости дает константу скорости второго порядка k_{II} , зависящую только от концентрации акриловой кислоты, использовавшейся в эксперименте. Путем деления k_{II} на концентрацию акриловой кислоты находим константу скорости третьего порядка k_{III} (таблица 2.2).

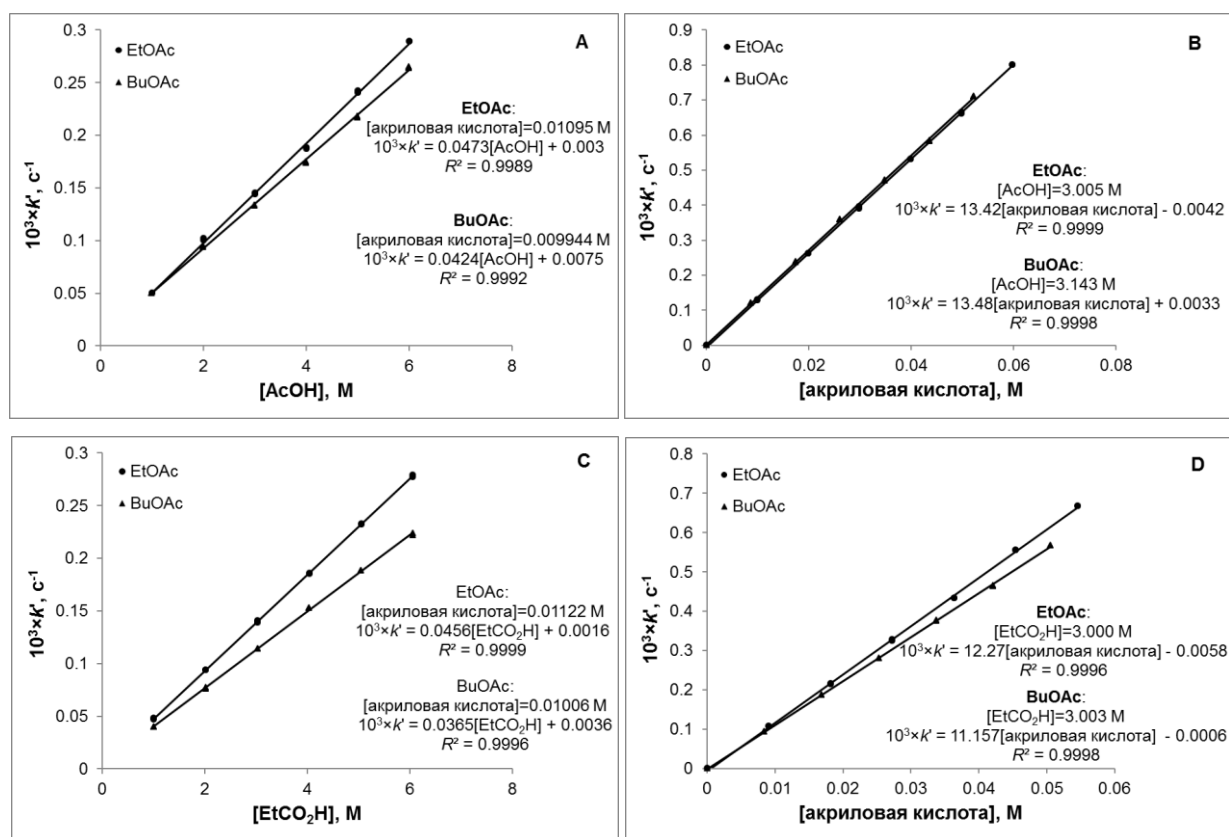


Рис. 2.17. Зависимости константы скорости псевдопервого порядка k' от $[AcOH]$ при постоянной концентрации акриловой кислоты (A) и k' от $[акриловая кислота]$ при постоянной концентрации уксусной кислоты (B) для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в смесях EtOAc+AcOH и BuOAc+AcOH при $30.0 \pm 0.1^\circ C$. Зависимости константы скорости псевдопервого порядка k' от $[EtCO_2H]$ при постоянной концентрации акриловой кислоты (C) и k' от $[акриловая кислота]$ при постоянной концентрации пропионовой кислоты (D) для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в смесях EtOAc+EtCO₂H и BuOAc+EtCO₂H при $30.0 \pm 0.1^\circ C$ [283].

Таблица 2.2

Константы скорости третьего порядка k_{III} для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в смесях растворителей при $30.0 \pm 0.1^\circ C$ [283]

| № | Апротонный растворитель | Кислотный растворитель | $10^3 \cdot k_{III}, M^{-2} \cdot c^{-1}$ (из зависимостей (A), (C) рис. 2.17) | $10^3 \cdot k_{III}, M^{-2} \cdot c^{-1}$ (из зависимостей (B), (D) рис. 2.17) |
|---|-------------------------|------------------------|---|---|
| 1 | EtOAc | AcOH | 4.32 ± 0.10 | 4.46 ± 0.07 |
| 2 | EtOAc | EtCO ₂ H | 4.06 ± 0.05 | 4.09 ± 0.05 |
| 3 | BuOAc | AcOH | 4.26 ± 0.08 | 4.29 ± 0.06 |
| 4 | BuOAc | EtCO ₂ H | 3.63 ± 0.05 | 3.68 ± 0.05 |

Эта константа может быть также получена из зависимости скорости реакции как функции акриловой кислоты при постоянной концентрации уксусной кислоты в смеси с этилацетатом, причем $[акриловая\ кислота] \ll [AcOH]$ (рис. 2.17-B). Константа скорости псевдопервого порядка k' прямо пропорциональна концентрации акриловой кислоты, свидетельствуя о том, что в присутствии уксусной кислоты реакция имеет первый порядок по акриловой кислоте. Отношение тангенса угла наклона этой зависимости к концентрации уксусной кислоты дает значение константы скорости третьего порядка k_{III} , которое идентично значению константы из первого эксперимента (таблица 2.2).

Получив эти данные, мы изучили кинетику реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в смесях бутилацетат+уксусная кислота, этилацетат+пропионовая кислота, бутилацетат+пропионовая кислота. Во всех случаях реакция имеет первый порядок по акриловой кислоте и кислотному растворителю (рис. 2.17-A–D) и наблюдается полное соответствие между константами скорости третьего порядка, определенными из зависимостей константы псевдопервого порядка от концентрации кислотного растворителя и акриловой кислоты (таблица 2.4).

Хотя информация о величинах pK_a карбоновых кислот в сложных эфирах отсутствует, считая, что ряд кислотности аналогичен таковому в водной среде (т.е. $pK_a(акриловая\ кислота) < pK_a(AcOH) < pK_a(EtCO_2H)$), можно заметить, что константа скорости k_{III} уменьшается при снижении кислотности карбоновой кислоты, участвующей в протонировании фосфониевого енолятного интермедиата. Отметим, что корреляция Брэнстеда является отличительным признаком реакций с общим кислотным катализом, в которых лимитирующей стадией оказывается перенос протона.

Мы заинтересовались, могут ли смеси растворителей, показавшие отсутствие предпочтительной сольватации в реакции с акриловой кислотой, быть использованы для реакций с участием других активированных алкенов. Действительно, когда аналогичные смеси растворителей были использованы для реакции трифенилфосфина с метилакрилатом, реакция вновь имела общий третий порядок: первый по фосфину, метилакрилату и кислотному растворителю [283]. Как видно из рис. 2.18, имеется прямая пропорциональность между константой скорости псевдопервого порядка k' и концентрацией кислотного растворителя, а также концентрацией метилакрилата. Константы скорости k_{III} для реакции трифенилфосфина с метилакрилатом в смесях растворителей представлены в таблице 2.3.

Кинетика реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой и метилакрилатом была также изучена в смесях этилацетат+муравьиная кислота. Зависимости константы скорости псевдопервого порядка k' от концентрации активированных алкенов носят линейный характер (рис. 2.19-A, 2.19-C).

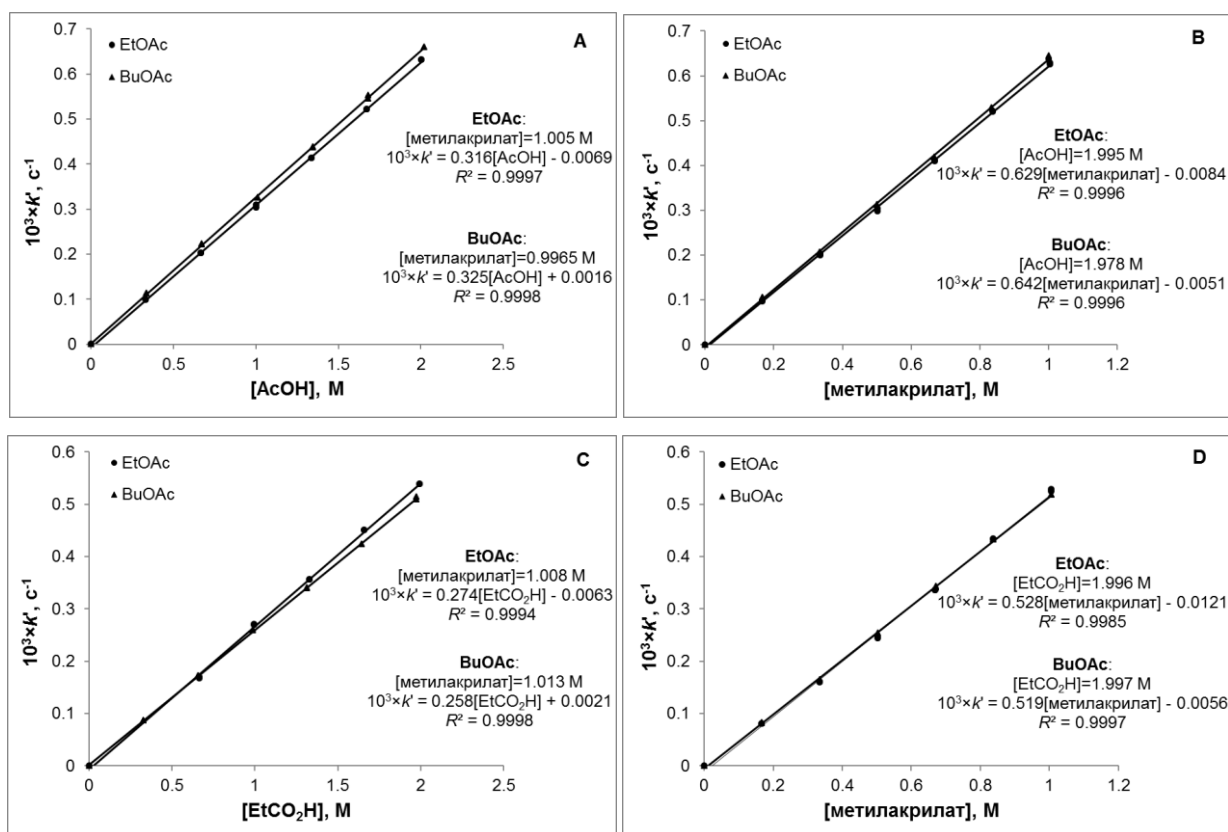


Рис. 2.18. Зависимости константы скорости псевдопервого порядка k' от $[\text{AcOH}]$ при постоянной концентрации метилакрилата (A) и k' от $[\text{метилакрилат}]$ при постоянной концентрации уксусной кислоты (B) для реакции трифенилфосфина с метилакрилатом в смесях EtOAc+AcOH и BuOAc+AcOH при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

Зависимости константы скорости псевдопервого порядка k' от $[\text{EtCO}_2\text{H}]$ при постоянной концентрации метилакрилата (A) и k' от $[\text{метилакрилат}]$ при постоянной концентрации пропионовой кислоты (B) для реакции трифенилфосфина с метилакрилатом в смесях EtOAc+EtCO₂H и BuOAc+EtCO₂H при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ [283].

Таблица 2.3

Константы скорости третьего порядка k_{III} для реакции трифенилфосфина с метилакрилатом в смесях растворителей при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ [283]

| № | Апротонный растворитель | Кислотный растворитель | $10^3 \cdot k_{\text{III}}, \text{M}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$ (из зависимостей (A), (C) рис. 2.18) | $10^3 \cdot k_{\text{III}}, \text{M}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$ (из зависимостей (B), (D) рис. 2.18) |
|---|-------------------------|------------------------|--|--|
| 1 | EtOAc | AcOH | 0.314 ± 0.004 | 0.315 ± 0.005 |
| 2 | EtOAc | EtCO ₂ H | 0.274 ± 0.004 | 0.265 ± 0.007 |
| 3 | BuOAc | AcOH | 0.326 ± 0.003 | 0.325 ± 0.004 |
| 4 | BuOAc | EtCO ₂ H | 0.255 ± 0.004 | 0.260 ± 0.004 |

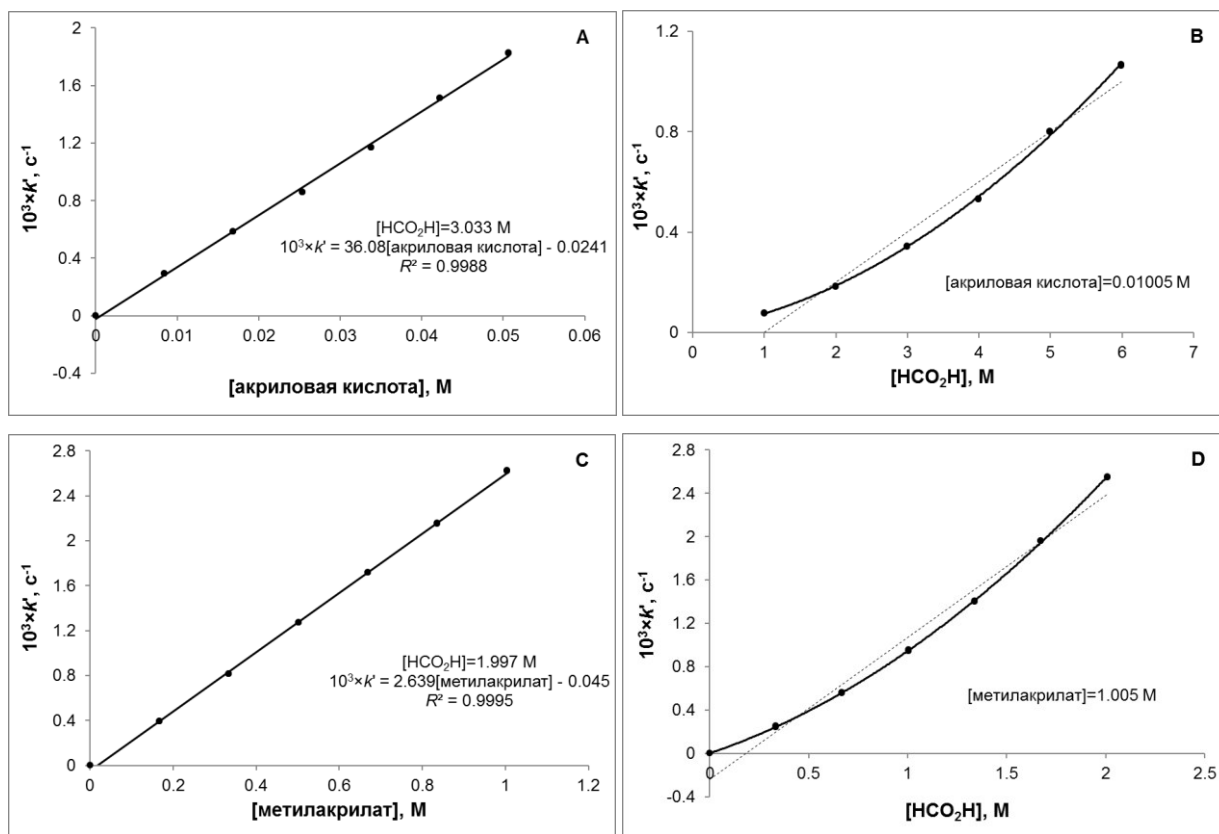


Рис. 2.19. Зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' от [акриловая кислота] при постоянной концентрации муравьиной кислоты (А) и k' от $[\text{HCO}_2\text{H}]$ при постоянной концентрации акриловой кислоты (В) для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в смесях $\text{EtOAc} + \text{HCO}_2\text{H}$ при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$. Зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' от [метилакрилат] при постоянной концентрации муравьиной кислоты (С) и k' от $[\text{HCO}_2\text{H}]$ при постоянной концентрации метилакрилата (D) для реакции трифенилфосфина с метилакрилатом в смесях $\text{EtOAc} + \text{HCO}_2\text{H}$ при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ [283].

Однако зависимости k' от концентрации муравьиной кислоты нелинейны и отклоняются вверх (рис. 2.19-В, 2.19-Д), свидетельствуя о том, что скорость реакции растет быстрее, чем концентрация муравьиной кислоты в смеси. Такая ситуация типична для реакций, в которых имеет место предпочтительная сольватация реакционноспособным растворителем. Возникновение предпочтительной сольватации объясняется большой разницей в скоростях реакции в этилацетате и муравьиной кислоте, чего не наблюдалось для уксусной и пропионовой кислот. Хотя ускорение реакции муравьиной кислотой носит нелинейный характер, наличие данной концентрационной зависимости указывает на то, что даже в присутствии сильной муравьиной кислоты перенос протона остается лимитирующей стадией реакции.

Для изучения влияния концентрации кислотного растворителя на кинетику были протестированы также смеси растворителей, в которых константы скорости сильно отличаются друг от друга. Во всех случаях наблюдалось существенное влияние эффекта предпочтительной сольватации на скорость реакции. Так, для реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в смеси ДМСО+уксусная кислота зависимость k' от $[AcOH]$ имеет вогнутый характер (рис. 2.20-A). Для реакции трифенилфосфина с метилакрилатом в смесях ацетонитрил+уксусная кислота и пропиленкарбонат+уксусная кислота зависимости k' от $[AcOH]$ имеют выпуклый характер (рис. 2.20-B, 2.20-C). Чем больше разница между константами k_{III} для кислого и апротонного растворителя, тем сильнее отклонение от линейности. Например, смесь ДМСО+уксусная кислота показывает самое сильное отклонение от линейности (рис. 2.20-A).

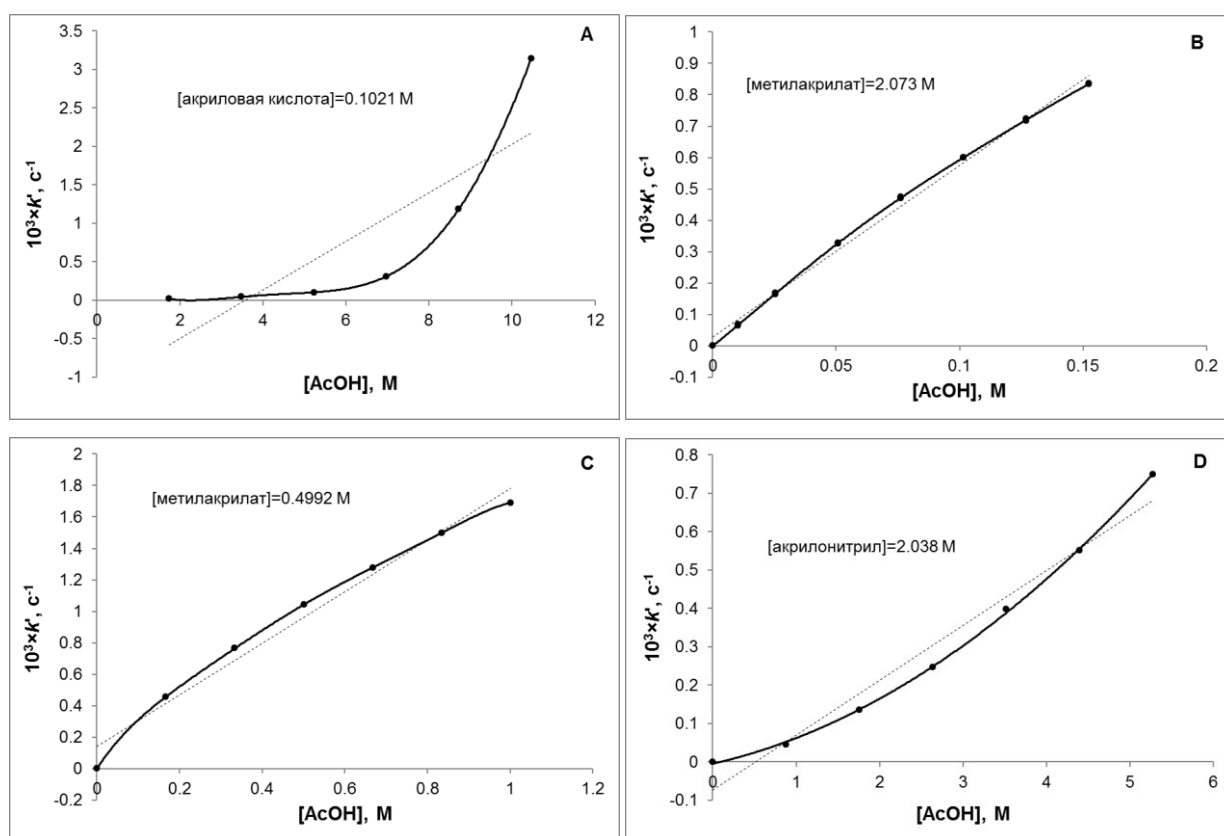


Рис. 2.20. Зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' от $[AcOH]$ при постоянной концентрации алкена для реакции трифенилфосфина с: акриловой кислотой в смеси ДМСО+AcOH (A); метилакрилатом в смеси MeCN+AcOH (B); метилакрилатом в смеси пропиленкарбонат+AcOH (C); акрилонитрилом в смеси EtOAc+AcOH (D) при $30.0 \pm 0.1^\circ C$ [283].

В рассмотренных примерах химическая природа активированного алкена идентична природе одного из растворителей. Так, акриловая кислота схожа по природе с уксус-

ной, либо пропионовой кислотой; метилакрилат – с этил-, либо бутилацетатом. Было обнаружено, что химическая идентичность является еще одним условием, необходимым для того, чтобы избежать мешающего влияния предпочтительной сольватации на скорость реакции. Например, для реакции трифенилфосфина с акрилонитрилом в смесях этилацетат+уксусная кислота зависимость k' от $[AcOH]$ становится нелинейной рис. 2.20-Д, свидетельствуя о предпочтительной сольватации уксусной кислотой.

Итак, полученные кинетические данные доказывают, что в присутствии карбоновой кислоты реакция третичных фосфинов с активированными алкенами описывается кинетическим уравнением 2.20 третьего порядка:

$$\text{скорость} = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [PR_3][\text{алкен}][R'CO_2H] = k_{III} [PR_3][\text{алкен}][R'CO_2H], \quad (2.20)$$

где $[R'CO_2H]$ – концентрация кислотного растворителя. Вхождение концентрации кислотного растворителя в кинетическое уравнение является убедительным доказательством, что скорость реакции даже в кислых средах лимитируется не стадией нуклеофильной атаки фосфина k_1 , а стадией переноса протона к фосфониевому еноляту k_2 . Хотя концентрация кислотного растворителя в собственном растворе является величиной постоянной и ее можно внести под знак константы, использование констант скорости третьего порядка k_{III} необходимо для корректного расчета энтропии активации.

2.5. Влияние строения активированного алкена на скорость присоединения третичных фосфинов

Использование уксусной кислоты в качестве растворителя позволило изучать кинетику присоединения третичных фосфинов к активированным алкенам, не содержащим кислотных групп [284-287], поскольку необходимый для протонирования фосфониевого енолята протон переносится от кислотного растворителя. Такие эксперименты важны для того, чтобы проанализировать влияние электроноакцепторной группы в алкене на скорость присоединения третичного фосфина. Следует учитывать, что в уксусной кислоте константа равновесия для образования фосфониевого енолята ($K=k_1/k_{-1}$, см. уравнение 2.20) более чувствительна по сравнению с константой протонирования k_2 к природе активированного алкена, поэтому из констант скорости k_{III} можно получить ценную информацию о реакционной способности фосфониевых енолятов, лежащих на пути реакции. Кинетические и активационные параметры реакции трифенилфосфина с различными активированными алкенами в уксусной кислоте, полученные нами в разное время, обобщены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Константы скорости третьего порядка и активационные параметры реакции трифенилфосфина с активированными алкенами в уксусной кислоте ($30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$)

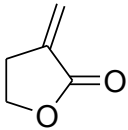
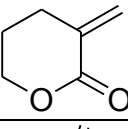
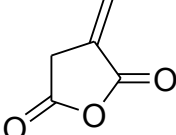
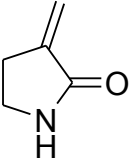
| № | Активированный алкен | $\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \\ \beta \quad \alpha \\ \text{R}^2 \quad \text{EWG} \end{array}$ | $10^3 \cdot k_{\text{III}}$, $\text{M}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$ | ΔH^\ddagger , $\text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ | $-\Delta S^\ddagger$, $\text{Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ | Ссылка |
|----|---|--|--|--|--|--------|
| 1 | Акриловая кислота | $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ $\text{EWG}=\text{CO}_2\text{H}$ | 8.2 ± 0.2 | 35 | 168 | [34] |
| 2 | Метакриловая кислота | $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$ $\text{EWG}=\text{CO}_2\text{H}$ | 0.163 ± 0.003 | 45 | 168 | [34] |
| 3 | Итаконовая кислота | $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\text{EWG}=\text{CO}_2\text{H}$ | 2.87 ± 0.03 | 41 | 157 | [34] |
| 4 | <i>цис</i> -Аконитовая кислота | $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{EWG}=\text{CO}_2\text{H}$ $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | 3.32 ± 0.06 | 39 | 164 | [292] |
| 5 | <i>транс</i> -Аконитовая кислота | $\text{R}^1=\text{EWG}=\text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$ $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | 0.134 ± 0.006 | 35 | 207 | [292] |
| 6 | Малеиновая кислота | $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$ $\text{R}^2=\text{EWG}=\text{CO}_2\text{H}$ | 99.5 ± 0.8 | 31 | 163 | [34] |
| 7 | Фумаровая кислота | $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ $\text{R}^1=\text{EWG}=\text{CO}_2\text{H}$ | 3.12 ± 0.04 | 34 | 180 | [34] |
| 8 | Кротоновая кислота | $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ $\text{EWG}=\text{CO}_2\text{H}$ | 0.038 ± 0.001 | 45 | 180 | [34] |
| 9 | Тиглиновая кислота | $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$ $\text{EWG}=\text{CO}_2\text{H}$ | очень медленно | - | - | [292] |
| 10 | Метил-акрилат | $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ $\text{EWG}=\text{CO}_2\text{Me}$ | 0.88 ± 0.01 | 41 | 169 | [34] |
| 11 | Метил-метакрилат | $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Me}$ $\text{EWG}=\text{CO}_2\text{Me}$ | 0.028 ± 0.001 | 44 | 187 | [34] |
| 12 | Диметил-итаконат | $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ $\text{EWG}=\text{CO}_2\text{Me}$ | 0.268 ± 0.005 | 44 | 167 | [292] |
| 13 | Диметил-малеат | $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$ $\text{R}^2=\text{EWG}=\text{CO}_2\text{Me}$ | 0.123 ± 0.003 | 39 | 190 | [292] |
| 14 | Диметил-фумарат | $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ $\text{R}^1=\text{EWG}=\text{CO}_2\text{Me}$ | 0.189 ± 0.006 | 39 | 188 | [292] |
| 15 | α -Метилен- γ -бутиролактон |  | 2.74 ± 0.02 | 40 | 163 | [295] |
| 16 | α -Метилен- δ -валеролактон |  | 22.2 ± 0.3 | 32 | 170 | [297] |
| 17 | Итаконовый ангидрид |  | 830 ± 12 | 31 | 146 | [295] |

Таблица 2.4 (продолжение)

| № | 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 , $кДж \cdot моль^{-1}$ | $-\Delta S^\ddagger$, $Дж \cdot моль^{-1} \cdot K^{-1}$ | Ссылка |
|----|---|---|---|--|---|--------|
| 18 | Метилвинилкетон | $R^1=R^2=R^3=H$ $EWG=COMe$ | 454 ± 7 | 27 | 163 | [287] |
| 19 | Акрилонитрил | $R^1=R^2=R^3=H$ $EWG=CN$ | 0.155 ± 0.001 | 44 | 173 | [285] |
| 20 | Акриламид | $R^1=R^2=R^3=H$ $EWG=CONH_2$ | 0.595 ± 0.010 | 39 | 177 | [285] |
| 21 | Метакриламид | $R^1=R^2=H, R^3=Me$ $EWG=CONH_2$ | очень медленно | - | - | [297] |
| 22 | α -Метилен- γ -бутиролактam |  | очень медленно | - | - | [297] |

Как видно из таблицы 2.4, скорость реакции очень сильно зависит от строения активированного алкена: значения констант лежат в диапазоне, охватывающем более чем четыре порядка, не учитывая очень медленные реакции, для которых с достаточной точностью измерить скорость не представляется возможным. Для исследования кинетики быстрых реакций с участием итаконового ангидрида (№ 17, таблица 2.4) и метилвинилкетона (№ 18, таблица 2.4), период полупревращения которых составляет несколько секунд, потребовалось использование метода остановленной струи. На рис. 2.21 представлен типичный вид экспоненциальных кинетических кривых, полученных методом остановленной струи и дублированных для одной и той же концентрации метилвинилкетона в условиях псевдопервого порядка по трифенилфосфину [287]; эти кривые были использованы для нахождения константы скорости k_{III} и активационных параметров.

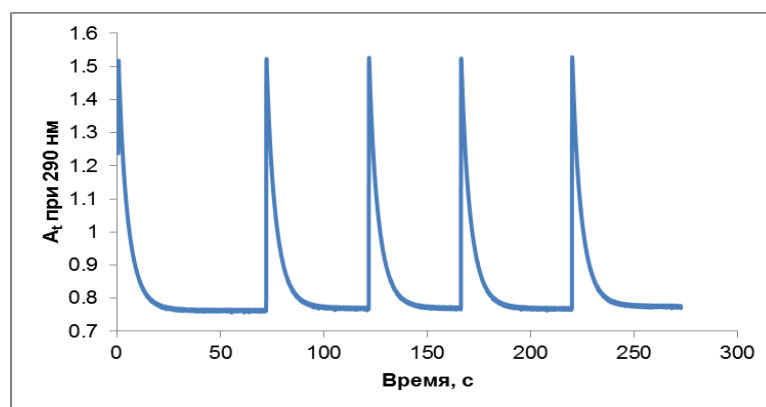


Рис. 2.21. Кинетические кривые расходования трифенилфосфина в реакции с метилвинилкетонам (34.88 мМ) в уксусной кислоте при $30.0 \pm 0.1^\circ C$ (представлено пять последовательных экспериментов) [287].

Как видно из таблицы 2.4, в ряду активированных алкенов энтальпия активации меняется достаточно в широких пределах (от 27 до 45 кДж·моль⁻¹). Энтропия активации принимает большие отрицательные значения и гораздо в меньшей степени, чем энтальпия активации, зависит от природы активированного алкена. Аналогичные наблюдения были сделаны ранее при анализе влияния природы растворителя на кинетику реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой.

Используя критерий Экснера (уравнение 2.21, рис. 2.22) [244], основанный на линейной зависимости между $\lg k_{T_1} - \lg k_{T_2}$ при различных температурах T_1 и T_2 , находим, что все изученные реакции относятся к одной реакционной серии, т.е. протекают по однотипному механизму.

$$\lg k_{III}(323 \text{ K}) = (0.940 \pm 0.017)\lg k_{III}(293 \text{ K}) + (0.489 \pm 0.056) \quad (2.21)$$

$$N = 19, R^2 = 0.9988, s = 4.5 \cdot 10^{-2}$$

Изокинетическая зависимость 2.21 идентична ранее установленной изокинетической зависимости 2.5 для реакции акриловой кислоты с трифенилфосфином в апротонных растворителях; это позволяет делать вывод о том, что механизм реакции сохраняется как при варьировании природы активированного алкена, так и растворителя.

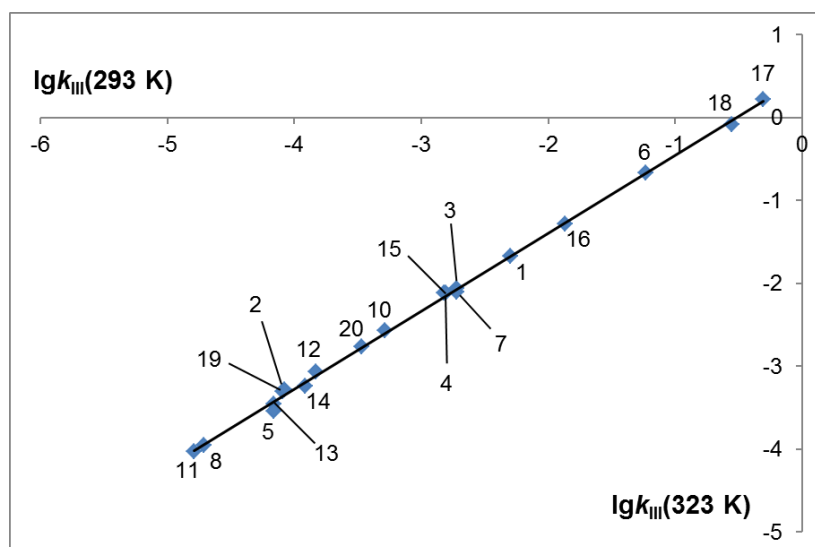


Рис. 2.22. Изокинетическая зависимость $\lg k_{III}(323 \text{ K}) - \lg k_{III}(293 \text{ K})$ для реакции трифенилфосфина с активированными алкенами в уксусной кислоте. Нумерация точек соответствует порядковому номеру алкена в таблице 2.4. Рисунок из данной работы.

Если количественно проанализировать влияние строения активированного алкена на скорость реакции с трифенилфосфином, можно обнаружить, что не наблюдается удовлетворительных корреляций скорости с σ -константами электроноакцепторной группы в алкене в различных шкалах: Гаммета (σ_m, σ_p), Окамото-Брауна (σ^-) и Тафта (σ^*). Как сле-

дует из таблицы 2.5, что во всех перечисленных случаях коэффициенты корреляций имеют очень низкие значения, не превышающие 0.6 единиц.

Таблица 2.5

Корреляция констант скорости с различными σ -константами [288] электроноакцепторных групп EWG в алкене

| № | EWG | $-\lg k_{III}$ | σ_n | σ_m | σ^- | σ^* |
|----------------------------|--------------------|----------------|------------|------------|------------|------------|
| 1 | COMe | 0.343 | 0.50 | 0.38 | 0.85 | 1.65 |
| 2 | CO ₂ H | 2.086 | 0.43 | 0.36 | 0.73 | 2.08 |
| 3 | CO ₂ Me | 3.056 | 0.39 | 0.32 | 0.66 | 2.00 |
| 4 | CONH ₂ | 3.225 | 0.36 | 0.28 | 0.63 | 1.68 |
| 5 | CN | 3.810 | 0.66 | 0.56 | 0.88 | 3.30 |
| Коэффициент корреляции R | | | 0.11 | 0.24 | 0.29 | 0.60 |

Для предсказания реакционной способности электрофилов и нуклеофилов Майером [289] было предложено трехпараметровое уравнение:

$$\lg k_{II} = s_N(N + E),$$

где k_{II} – константа скорости второго порядка для реакции нуклеофила с электрофилом, E – параметр электрофильности, N – параметр нуклеофильности, s_N – чувствительность реакции к природе нуклеофила. Параметры электрофильности E различных алкенов, активированных электроноакцепторными группами, были определены Майером при использовании в качестве стандартных нуклеофилов пиридиниевых и сульфониевых илидов.

Недавно Ofial, Zipse и Shi показали, что константы скорости второго порядка для реакции присоединения n -Bu₃P и PPh₃ к активированным алкенам в дихлорметане в присутствии трифлата трибутилфосфония в качестве протонодонора линейно коррелируют с параметром E [290]. Однако нами было обнаружено, что параметр электрофильности E не может быть использован для предсказания реакционной способности активированных алкенов в реакции с трифенилфосфином в уксусной кислоте (рис. 2.23). В корреляции были использованы константы скорости k_{III} для девяти алкенов, для которых в литературе известны параметры Майера (Приложение В) [291]. Отсутствие корреляции может быть объяснено иной природой констант k_{III} в уксусной кислоте по сравнению с константами k_{II} , использованными Ofial с соавторами. Если константы k_{II} отражают скорость нуклеофильной атаки фосфина (k_1), то константы k_{III} носят более сложный характер и связаны с константой равновесия образования фосфониевого енолята ($K=k_1/k_{-1}$, см. уравнение 2.20) в

процессе присоединения фосфина. Далее будет показано, что структурные особенности алкена могут существенно влиять на общую скорость присоединения фосфина за счет изменения скорости распада фосфониевого енолята на исходные реагенты (k_{-1}). И анализ именно констант k_{III} , а не констант k_{II} становится важным, когда образование фосфониевого енолята является не лимитирующей стадией, а предшествует ей, что наблюдается во многих фосфин-катализируемых реакциях.

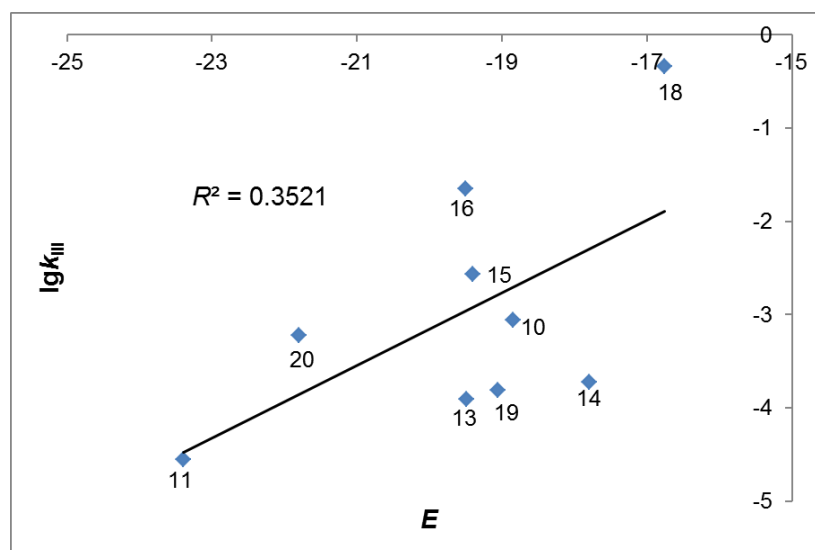


Рис. 2.23. Соотношение между $\lg k_{III}$ для реакции трифенилфосфина с активированными алкенами при $30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ и параметром электрофильности E Майера.

Нумерация точек соответствует порядковому номеру алкена в таблице 2.4.

В ряду незамещенных активированных алкенов обращает на себя внимание неожиданно низкая реакционная способность акрилонитрила (№ 17, таблица 2.4). Несмотря на сильный электроноакцепторный характер цианогруппы, акрилонитрил оказывается менее реакционноспособным, чем, например, слабоэлектрофильный акриламид (№ 20, таблица 2.4). Как было рассмотрено ранее, квантово-химические расчеты выявили существенную роль внутримолекулярного электростатического $P \cdots O$ взаимодействия в стабилизации фосфониевых енолятов. Фосфониевый енолят, генерируемый из акрилонитрила, в отличие от карбонилсодержащих активированных алкенов, не имеет возможности стабилизироваться посредством такого $P \cdots O$ взаимодействия (схема 2.9). Это увеличивает скорость распада фосфониевого енолята (k_{-1}), полученного из акрилонитрила, и снижает общую скорость реакции k_{III} . Очень высокая реакционная способность метилвинилкетона (№ 18, таблица 2.4), по-видимому, связана с тем что кетонная группа является не только сильным акцептором (это увеличивает константу k_1), но и лучше других стабилизирует енолят посредством $P \cdots O$ взаимодействия (это уменьшает константу k_{-1}).

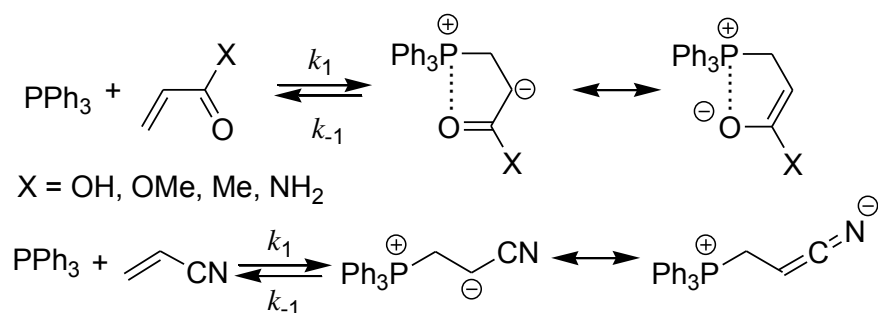


Схема 2.9. Влияние электростатического P⁺⋯O взаимодействия на стабилизацию фосфониевых енолятов

Полученные кинетические данные позволяют дать объяснение неожиданной хемоселективности перекрестной реакции Раухута–Курье с участием этилакрилата и акрилонитрила, катализируемой три-*n*-бутилфосфином (схема 2.10) [166]. McClure, впервые осуществивший эту реакцию, обнаружил, что в ней не образуется продукт димеризации **18**, который должен доминировать, если бы реакция начиналась с первоначальной атаки фосфина на более электрофильный по сравнению с этилакрилатом акрилонитрил.

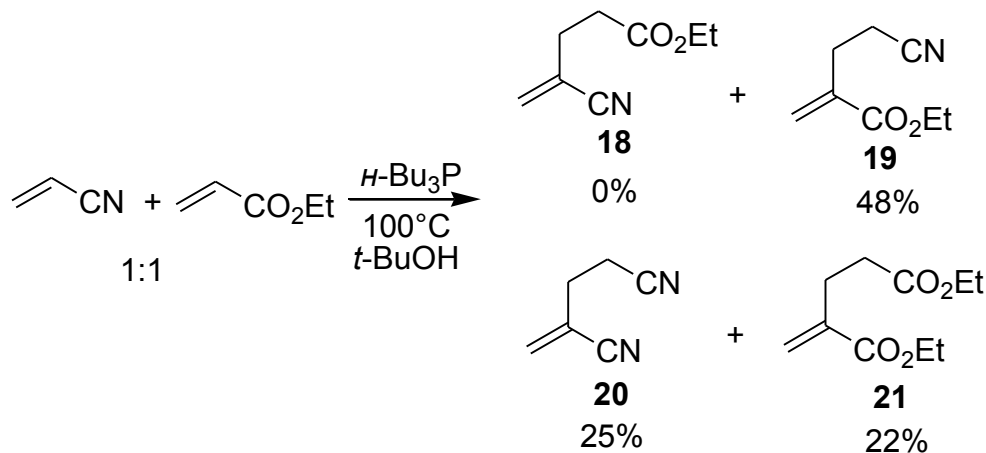


Схема 2.10. Перекрестная реакция Раухута–Курье с участием этилакрилата и акрилонитрила, катализируемая *n*-Bu₃P

Основным продуктом реакции оказался алкен **19**, образующийся за счет первоначальной атаки фосфина на этилакрилат, а не на акрилонитрил. В меньшем количестве в реакции образуются продукты гомодимеризации **20** и **21** исходных активированных алкенов. McClure объяснил наблюдаемую хемоселективность реакции тем, что взаимодействие фосфониевого енолята с этилакрилатом является менее выгодным, чем с более электрофильным акрилонитрилом. Однако такая интерпретация не объясняет предпочтительное образование продукта гетеродимеризации **19** по сравнению с продуктом гомодимеризации акрилонитрила **20**. Исходя из полученных кинетических данных, преимущественное

образование продукта **19** можно объяснить, учитывая предпочтительное взаимодействие три-*n*-бутилфосфина с этилакрилатом на первой стадии реакции, далее образовавшийся фосфониевый енолят атакует более электрофильный акрилонитрил (схема 2.11).

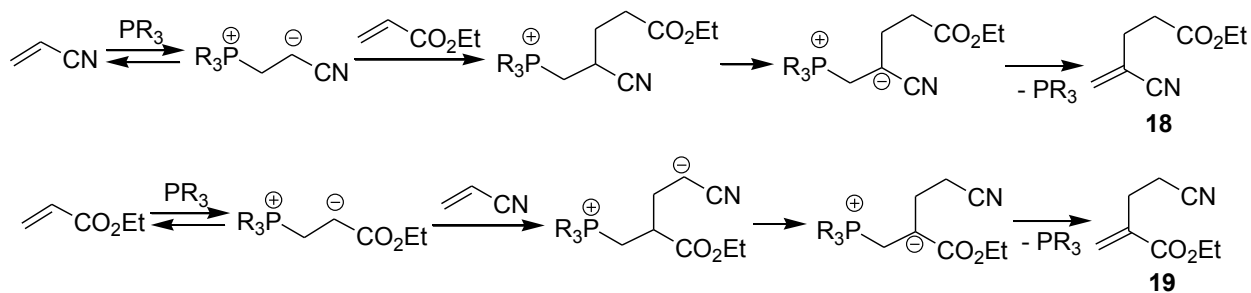


Схема 2.11. Объяснение хемоселективности фосфин-катализируемой перекрестной реакции Раухута–Курье этилакрилата с акрилонитрилом на основе кинетических данных

Как видно из таблицы 2.4, непредельные карбоновые кислоты примерно на порядок превосходят по реакционной способности собственные эфиры, несмотря на очень схожий электроноакцепторный характер карбоксильной и сложноэфирной групп. В отличие от эфиров, непредельные карбоновые кислоты в растворе образуют циклические димеры за счет ассоциации с уксусной кислотой. Поэтому атака фосфина на непредельную карбоновую кислоту приводит к возникновению фосфониевого енолята, в котором анионный заряд очень эффективно делокализован в циклическом ассоциате (схема 2.12). Для непредельных эфиров возможно существование в растворе лишь ациклических ассоциатов, в которых степень делокализации анионного заряда значительно ниже (схема 2.12).

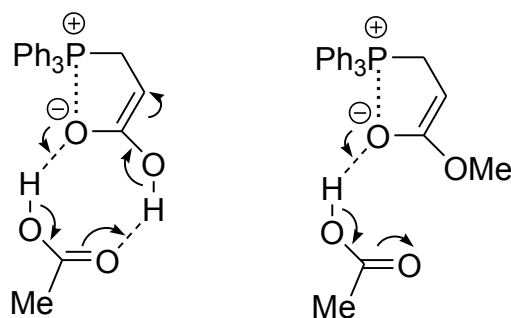


Схема 2.12. Влияние водородного связывания на стабилизацию фосфониевых енолятов, генерируемых из непредельных карбоновых кислот и их эфиров

Анализируя влияние заместителей у С=C связи, можно заметить, что введение метильной группы в α -положение алкена замедляет скорость реакции в 30-50 раз (ср. №№ 1 и 2, 10 и 11, таблица 2.4). Это связано с тем, что донорная метильная группа в α -положении дестабилизирует отрицательный заряд возникающего цвиттер-иона. Введение метильной группы в β -положение снижает скорость присоединения фосфина более чем в

200 раз, что следует из сопоставления реакционной способности акриловой и кротоновой кислот (ср. №№ 1 и 8, таблица 2.4). Очевидно, что метильная группа в β -положении экранирует реакционный центр, а также снижает эффективный положительный заряд на терминальном атоме углерода за счет $+I$ -эффекта, препятствуя атаке фосфина. Одновременное введение метильных групп как в α -, так и β -положение алкена практически останавливает реакцию, как это наблюдается для тиглиновой кислоты (№ 9, таблица 2.4).

Таким образом, исследование кинетики реакции трифенилфосфина с активированными алкенами в среде уксусной кислоты показало очень сильную зависимость скорости от строения непредельного реагента. При этом высокая электрофильность алкена оказалась не единственным условием, определяющим его реакционную способность. Важную роль в реакции играют факторы, ответственные за стабилизацию образующегося цвиттер-ионного интермедиата, которая может достигаться, например, за счет внутримолекулярного электростатического взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами, водородного связывания с кислотным растворителем и т.д.

2.6. Эффект анхимерного содействия

В синтетических работах Бахтияровой и Галкина [24-26] была замечена очень высокая реакционная способность малеиновой кислоты в реакции с третичными фосфинами по сравнению с другими непредельными карбоновыми кислотами, в частности, *транс*-изомерной фумаровой кислотой. Авторы объяснили данный факт тем, что *цис*-ориентация двух карбоксильных групп в молекуле малеиновой кислоты делает ее структуру более «подготовленной» для образования бетаинового продукта, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью.

Мы подтвердили высокую реакционную способность малеиновой кислоты кинетическими данными [34]: данная кислота (№ 6, таблица 2.4) более чем в 30 раз превосходит по реакционной способности *транс*-изомер – фумаровую кислоту, – и более чем на порядок активнее незамещенной акриловой кислоты. Это происходит несмотря на наличие заместителя – карбоксильной группы – в β -положении, что должно снижать реакционную способность алкена за счет стерических препятствий, создаваемых атаке фосфина, это и наблюдается для других β -замещенных кислот (таблица 2.4). Однако объяснение, данное Бахтияровой и Галкиным нам представлялось не совсем логичным, поскольку термодинамическая стабильность продукта непосредственно не связана с активационными параметрами реакции, которые и ответственны за ее скорость.

Если бы обе кислоты образовывали один и тот же фосфониевый енолят, в котором происходит свободное вращение относительно простой связи $C_\alpha-C_\beta$, то большую реакционную способность малеиновой кислоты можно было бы связать с более высоким исходным энергетическим уровнем этой кислоты по сравнению с фумаровой ($\Delta G_2^\ddagger > \Delta G_1^\ddagger$, рис. 2.24).

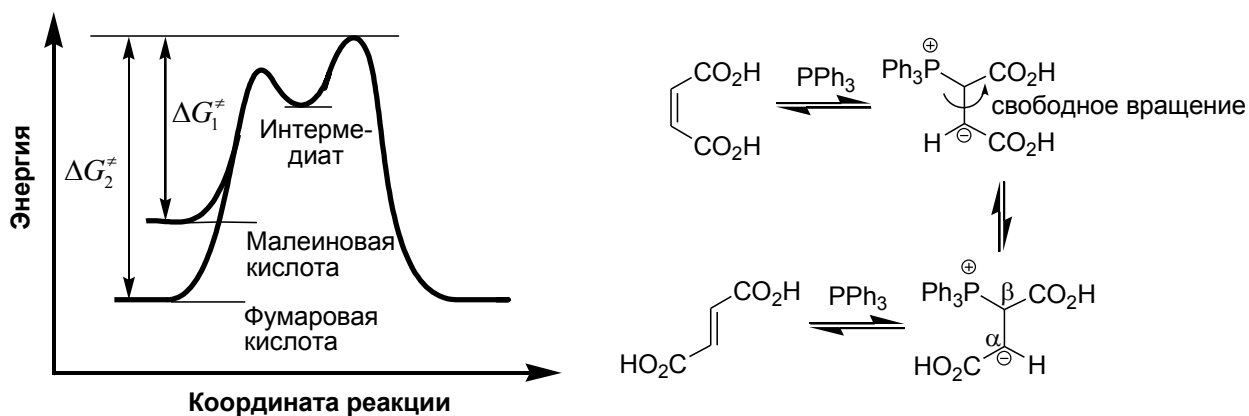


Рис. 2.24. Энергетический профиль, предусматривающий одинаковый интермедиат для реакции трифенилфосфина с малеиновой и фумаровой кислотами

Однако такой подход не объясняет, почему малеиновая кислота оказывается более активной в реакции с трифенилфосфином, чем незамещенная акриловая кислота. Следовательно, наблюдаемое различие в реакционной способности фумаровой и малеиновой кислот нельзя объяснить дестабилизацией исходного состояния последней кислоты за счет термодинамически менее выгодного *цис*-расположения карбоксильных групп относительно $C=C$ связи. Очевидно, что высокую скорость реакции с участием малеиновой кислоты нужно связывать со стабилизацией лежащего на пути реакции фосфониевого енолята за счет наличия в ее молекуле внутримолекулярной водородной связи. Впервые данная идея была высказана нами в работе [34,39], однако строгих доказательств этому в то время представлено не было. Это требовало дальнейших исследований в данной области, представленных в настоящей работе [292].

В главе 2.5 было отмечено, что ассоциация с кислотным растворителем посредством межмолекулярных водородных связей значительно повышает реакционную способность непредельных карбоновых кислот по сравнению с их эфирами. Очевидно, что схожий эффект может достигаться и за счет образования внутримолекулярной водородной связи в алкене, как это имеет место в малеиновой кислоте. Однако наличие дополнительной карбоксильной группы в алкене, способной к участию во внутримолекулярном водородном связывании, еще не является достаточным условием для ускорения реакции, что можно заметить на примере итаконовой кислоты (№ 3, таблица 2.4). Особенностью мале-

иновой кислоты является то, что за счет внутримолекулярной водородной связи фиксируется *s-цис*-геометрия этого алкена, которая благоприятствует стабилизации фосфониевого енолята за счет $P \cdots O$ взаимодействия. Для большинства алкенов предпочтительной конформацией является *s-транс*-, и необходимость *s-транс*-/*s-цис*-изомеризации (что подтверждается квантово-химическими расчетами) замедляет атаку фосфина. А исходное строение малеиновой кислоты таково, что благоприятствует одновременной стабилизации образующегося фосфониевого енолята как за счет внутримолекулярного водородного связывания, так и внутримолекулярного электростатического $P \cdots O$ взаимодействия (рис. 2.25). Наличие $P \cdots O$ взаимодействия в фосфониевом еноляте приводит к тому, что вращение вокруг простой связи $C_\alpha-C_\beta$ не является свободным, что не позволяет интермедиату, образуемому из фумаровой кислоты, стабилизироваться посредством внутримолекулярной водородной связи (рис. 2.25), это приводит к заметно меньшей скорости реакции с участием данной кислоты.

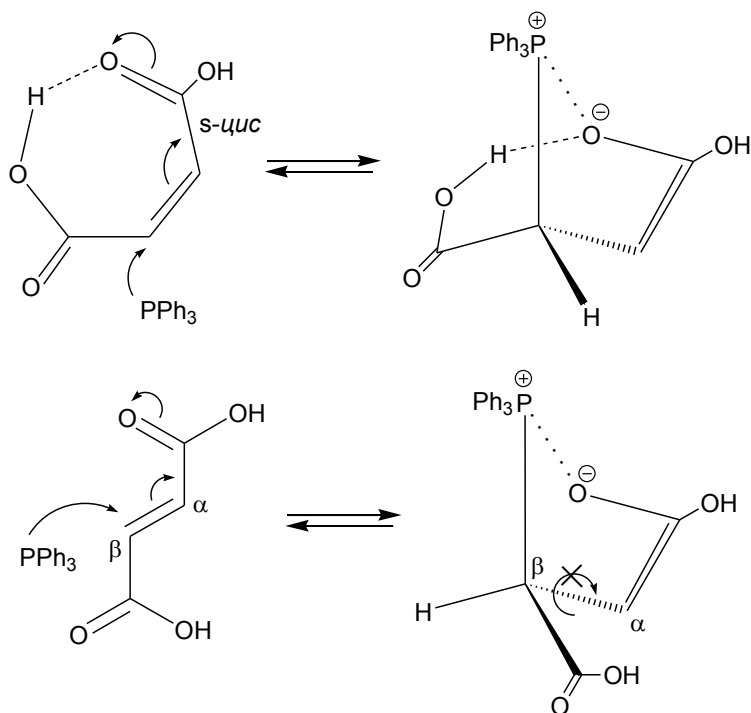


Рис. 2.25. Эффект анхимерного содействия в реакции трифенилфосфина с малеиновой кислотой и отсутствие такого эффекта для фумаровой кислоты [292]

Чтобы подтвердить правильность представленной гипотезы об ускорении реакции с участием малеиновой кислоты за счет наличия в ее молекуле внутримолекулярной водородной связи, была изучена кинетика реакции трифенилфосфина с участием диметилмалеата и диметилфумарата в среде уксусной кислоты [292]. В сложных эфирах возможность образования внутримолекулярной водородной связи отсутствует. Оказалось, что скорость присоединения трифенилфосфина к диметилмалеату несколько ниже, чем к ди-

метилфумарату (ср. №№ 13 и 14, таблица 2.4). Малеиновая кислота более чем в 800 раз оказывается более активной по сравнению со своим эфиром, в то время как для других непредельных кислот такое различие составляет примерно один порядок. Ускорение реакций за счет участия соседних групп известно под названием анхимерного содействия.

Эффекты анхимерного содействия позволяют получать уникальную стереохимическую информацию об интермедиатах, образующихся в ходе реакций, и поэтому играют очень важную роль в изучении механизмов реакций. Хотя фосфониевые еноляты относятся к числу очень короткоживущих интермедиатов, исследование структуры которых крайне затруднено, обнаруженный эффект анхимерного содействия недвусмысленно указывает на важную роль внутримолекулярного $P \cdots O$ взаимодействия в стабилизации этих интермедиатов.

Итаконовая кислота не способна к анхимерному содействию, поскольку внутримолекулярная водородная связь в ней не приводит к фиксации выгодной для атаки фосфина *s-цис*-конформации, и эта связь не способна приводить к дополнительной делокализации анионного заряда в фосфониевом еноляте (рис. 2.26). В этом отношении для итаконовой кислоты, как и для большинства других кислот, предпочтительным является образование межмолекулярной водородной связи с уксусной кислотой, приводящей к стабилизации фосфониевого енолята (рис. 2.26).

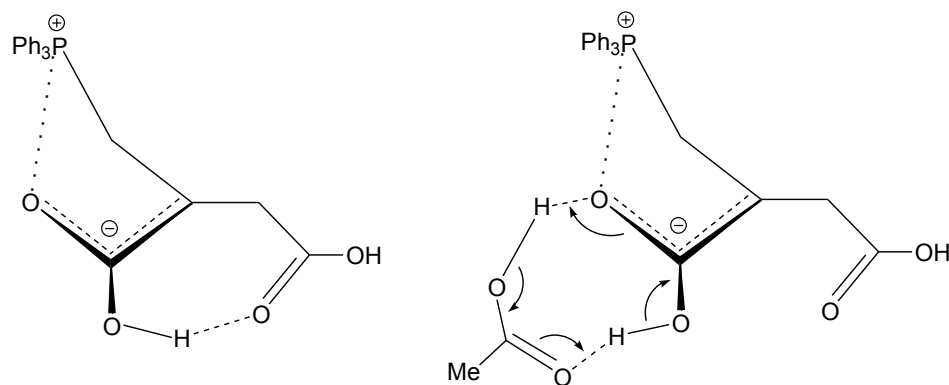


Рис. 2.26. Отсутствие эффекта анхимерного содействия за счет второй карбоксильной группы итаконовой кислоты в реакции с трифенилфосфином [292]

Мы заинтересовались, будет ли эффект анхимерного ускорения проявляться в реакциях с участием других непредельных карбоновых кислот, в которых имеется внутримолекулярная водородная связь. Для этого в уксусной кислоте была изучена кинетика реакций трифенилфосфина с трикарбоновыми кислотами – *цис*- и *транс*-изомерными аконитовыми кислотами (№№ 4 и 5, таблица 2.4) [292]. *цис*-Аконитовая кислота оказалась в этой реакции в 25 раз более активной, чем *транс*-аконитовая кислота. Если рассмотреть в качестве ближайшего структурного аналога *цис*-аконитовой кислоты итаконовую кислоту,

не способную к анхимерному содействию, можно заметить, что наличие *цис*-карбоксильной группы в составе первой кислоты приводит к небольшому (в 1.16 раз) увеличению скорости (ср. №№ 3 и 4, таблица 2.4), несмотря на то что эта группа в β -положении экранирует реакционный центр, затрудняя атаку фосфина. Для сравнения, различие в скоростях реакции с участием малеиновой и акриловой кислот достигает 12 раз (ср. №№ 1 и 6, таблица 2.4). Следовательно, для *цис*-аконитовой кислоты можно говорить лишь об очень слабом анхимерном содействии. Чтобы понять причину этого явления, стоит обратиться к устройству внутримолекулярной водородной связи в молекуле *цис*-аконитовой кислоты. По данным рентгеноструктурного анализа [294] в *цис*-аконитовой кислоте между двумя карбоксильными группами, находящимися у C=C связи, реализуется внутримолекулярная водородная связь (схема 2.13).

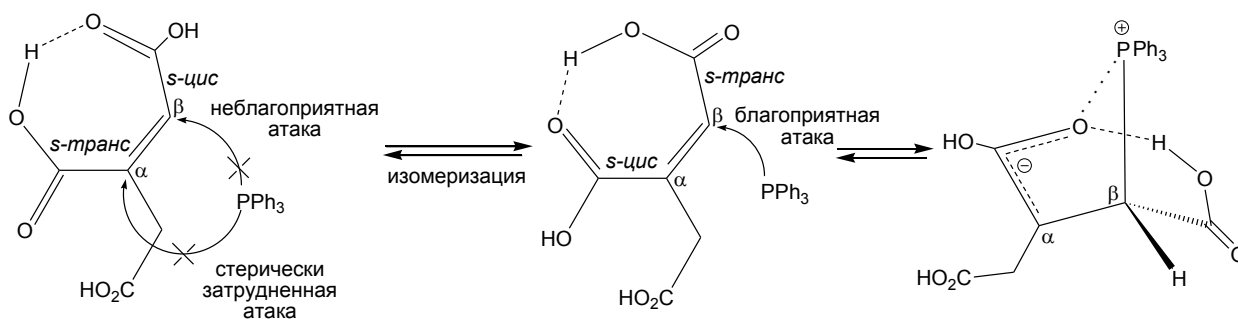


Схема 2.13. Влияние внутримолекулярной водородной связи в *цис*-аконитовой кислоте на нуклеофильную атаку трифенилфосфина [292]

Однако наличие группы $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ делает атаку на α -углеродный атом *цис*-аконитовой кислоты невозможной по стерическим причинам, а атака на менее загруженный β -углеродный центр не будет приводить к стабилизации фосфониевого енолята посредством $\text{P}\cdots\text{O}$ взаимодействия (схема 2.13). Чтобы атака приводила к стабилизированному еноляту, внутримолекулярная водородная связь в *цис*-аконитовой кислоте первоначально должна подвергнуться реорганизации под действием трифенилфосфина. В ходе этой изомеризации карбоксильная группа у α -углеродного атома должна стать протоноакцепторной, а карбоксильная группа у β -углеродного атома – протонодонорной. Очевидно, что необходимость такой изомеризации требует дополнительной затраты энергии, поэтому замедляет реакцию. Из-за этого эффект анхимерного содействия для *цис*-аконитовой кислоты оказывается выраженным намного слабее по сравнению с малеиновой кислотой. В малеиновой кислоте у C=C связи нет других заместителей, кроме карбоксильных групп; как α -, так и β -углеродный атомы одинаково стерически загружены, поэтому атака фосфина сразу происходит таким образом, чтобы образовывался енолят, стабилизированный $\text{P}\cdots\text{O}$ взаимодействием (путь b, схема 2.14).

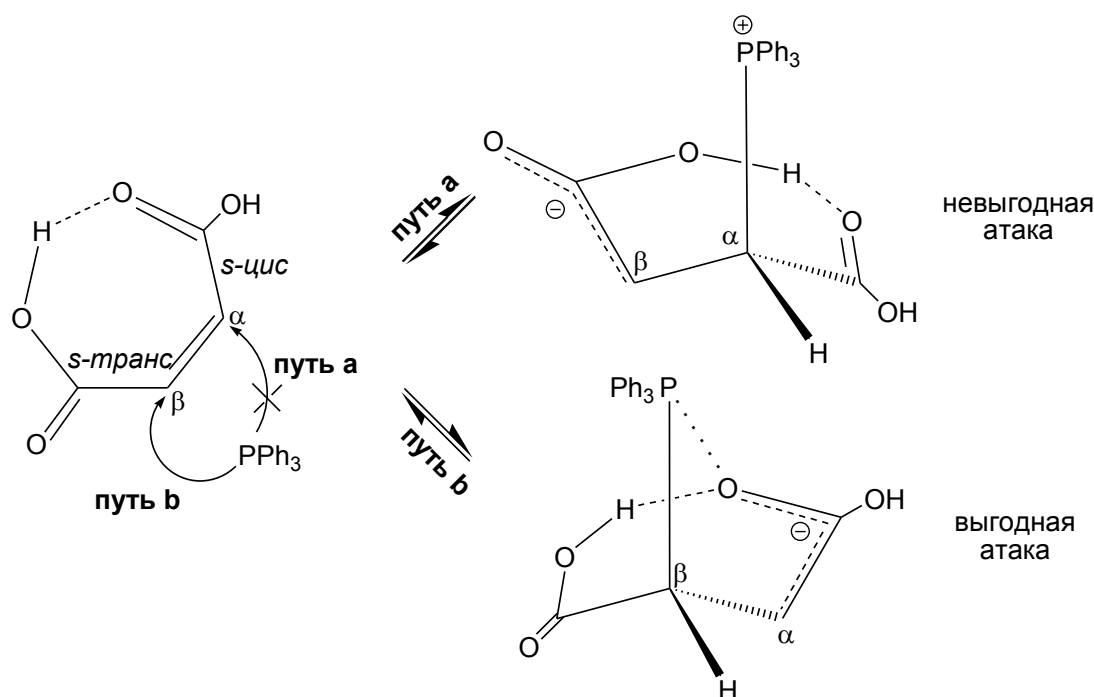


Схема 2.14. Влияние внутримолекулярной водородной связи в малеиновой кислоте на нуклеофильную атаку трифенилфосфина [292]

В продолжение исследования анхимерного содействия в фосфониевых енолятах мы заинтересовались, может ли аналогичный эффект проявляться в реакциях без участия внутримолекулярной водородной связи, если алкен будет иметь вынужденную *s-цис*-геометрию за счет фиксации ее в цикле, как это имеет место, например, в α -метилен- γ -бутиролактоне [295]. Действительно, реакция трифенилфосфина с α -метилен- γ -бутиролактоном (№ 15, таблица 2.4) протекает намного быстрее, чем этого следовало бы ожидать исходя из эффектов заместителей. Как правило, α -замещенные алкены уступают по активности незамещенным в реакции с третичными фосфинами. Однако α -метилен- γ -бутиролактон в три раза оказался более активным, чем незамещенный ациклический эфир – метилакрилат (№ 10, таблица 2.4). Если сравнение провести с α -замещенным эфиром – метилметакрилатом, – то ускорение реакции составляет 98 раз (ср. №№ 11 и 15, таблица 2.4).

Большая электрофильность непредельных лактонов по сравнению с ациклическими непредельными эфирами хорошо известна в литературе [291,296]. Она обусловлена фиксированной *E*-конформацией лактонов, которая препятствует $n \rightarrow \sigma^*$ донированию электронной плотности с неподделенной электронной пары атома кислорода на σ^*_{CO} -разрыхляющую орбиталь карбонильной группы (рис. 2.27). Ациклические непредельные эфиры имеют предпочтительную *Z*-конформацию, и возникающий аномерный эффект снижает электрофильность $C=C$ связи.

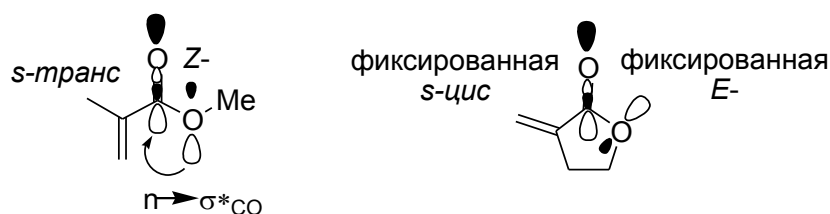


Рис. 2.27. Конформационные эффекты в метилметакрилате и α -метилена- γ -бутиролактоне

Однако в реакции с третичными фосфинами различие в реакционной способности циклических и ациклических непредельных эфиров столь существенно, что оно не может быть объяснено лишь слабым аномерным эффектом. Очевидно, что ускорение реакции связано также с фиксированной *s-цис*-геометрией α -метилена- γ -бутиролактона, которая благоприятствует стабилизации фосфониевого енолята за счет $P \cdots O$ взаимодействия (схема 2.15).

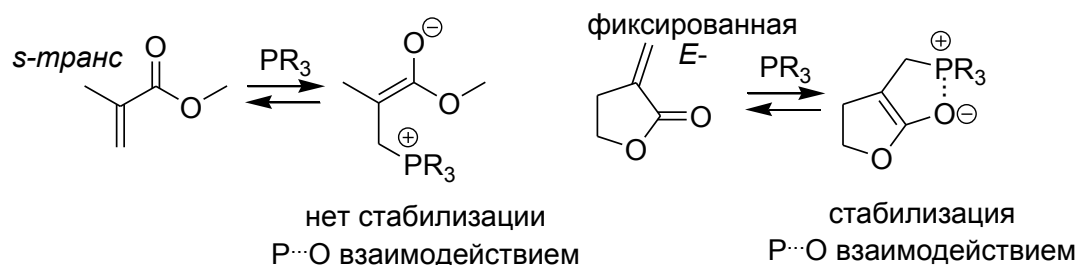


Схема 2.15. Влияние конформации алкена на стабилизацию фосфониевого енолята посредством $P \cdots O$ взаимодействия [295]

Далее мы изучили, как строение гетероцикла, имеющего экзоциклическую метиленовую группу, влияет на эффект анхимерного содействия [297]. Чтобы выяснить, как влияет размер гетероцикла, была изучена кинетика реакции трифенилфосфина с шестичленным α -метилена- δ -валеролактоном в среде уксусной кислоты. Оказалось, что α -метилена- δ -валеролактон в 792 раза более активен, чем метилметакрилат (ср. №№ 11 и 16, таблица 2.4). Усиление анхимерного содействия, очевидно, связано с большей конформационной подвижностью шестичленного цикла по сравнению с пятичленным, что способствует более эффективному взаимодействию атомов фосфора и кислорода в фосфониевом еноляте. Как видно из таблицы 2.4, ускорение реакций происходит главным образом за счет снижения энтальпии активации: ΔH^\ddagger на 4 и 12 кДж·моль⁻¹ ниже по сравнению с метилметакрилатом для α -метилена- γ -бутиролактона и α -метилена- δ -валеролактона соответственно. Энтропия активации при анхимерном содействии тоже снижается по модулю, но этот вклад не является столь существенным по сравнению с энтальпией; во всех реакциях ΔS^\ddagger принимает большие отрицательные значения.

Далее мы изучили, как природа гетероатома в цикле влияет на эффект анхимерного содействия. С этой целью в среде уксусной кислоты была изучена кинетика реакции трифенилфосфина с азотсодержащим аналогом α -метилена- γ -бутиролактона – α -метилена- γ -бутиролактамом. Реакция оказалась очень медленной, что не позволило достоверно определить ее константу скорости (№ 22, таблица 2.4). В этом отношении α -метилена- γ -бутиролактамом напоминает α -замещенный амид с открытой цепью – метакриламид, – который также очень малоактивен (№ 21, таблица 2.4). Однако незамещенный акриламид реагирует с трифенилфосфином гораздо быстрее, и константа скорости этой реакции может быть экспериментально определена (№ 20, таблица 2.4). Тот факт, что α -метилена- γ -бутиролактамом менее реакционноспособен, чем акриламид, делает очень впечатляющим ускорение реакции для α -метилена- γ -бутиролактонов по сравнению с ациклическими непредельными эфирами. Лактамы отличаются от лактонов более сильным сопряжением неподеленной электронной пары гетероатома с карбонильной группой, это снижает конформационную подвижность цикла.

Очень сильное анхимерное содействие показал итаконовый ангидрид (№ 17, таблица 2.4), для изучения кинетики его реакции с трифенилфосфином потребовалось использование метода остановленной струи. Итаконовый ангидрид не только более электрофилен, чем α -метилена- γ -бутиролактон, но и содержит вторую карбонильную группу, способную оттягивать электроны с атома кислорода, находящегося в цикле. Это должно повышать его конформационную подвижность, что необходимо для эффективного P \cdots O взаимодействия в фосфониевом еноляте.

Чтобы глубже понять природу анхимерного содействия, мы сравнили [297] свободные энергии образования фосфониевых енолятов, генерируемых из α -метилена- δ -валеролактона **22a**, α -метилена- γ -бутиролактона **22b** и α -метилена- γ -бутиролактама **22c** методом функционала плотности с использованием гибридного функционала Rwb97XD/6-31+G(d,p) и программного пакета Gaussian 09. Квантово-химические расчеты выполнены к.х.н. Нугмановым Р. И., а обобщение результатов расчетов и выводы сделаны самим автором [298]. Считается, что функционал Rwb97XD наиболее корректно учитывает энергии корреляций и потому позволяет точно предсказывать термодинамические параметры реакций [299]. Сольватационные эффекты в расчет не принимались, поскольку очень малое время жизни фосфониевых енолятов делает эти эффекты малозначимыми, что было показано экспериментально. Триметилфосфин был использован в качестве модельного третичного фосфина. Результаты квантово-химических расчетов обобщены на рис. 2.28. Таблица с рассчитанными значениями энергий и декартовы координаты структур приведены в Приложении Г.

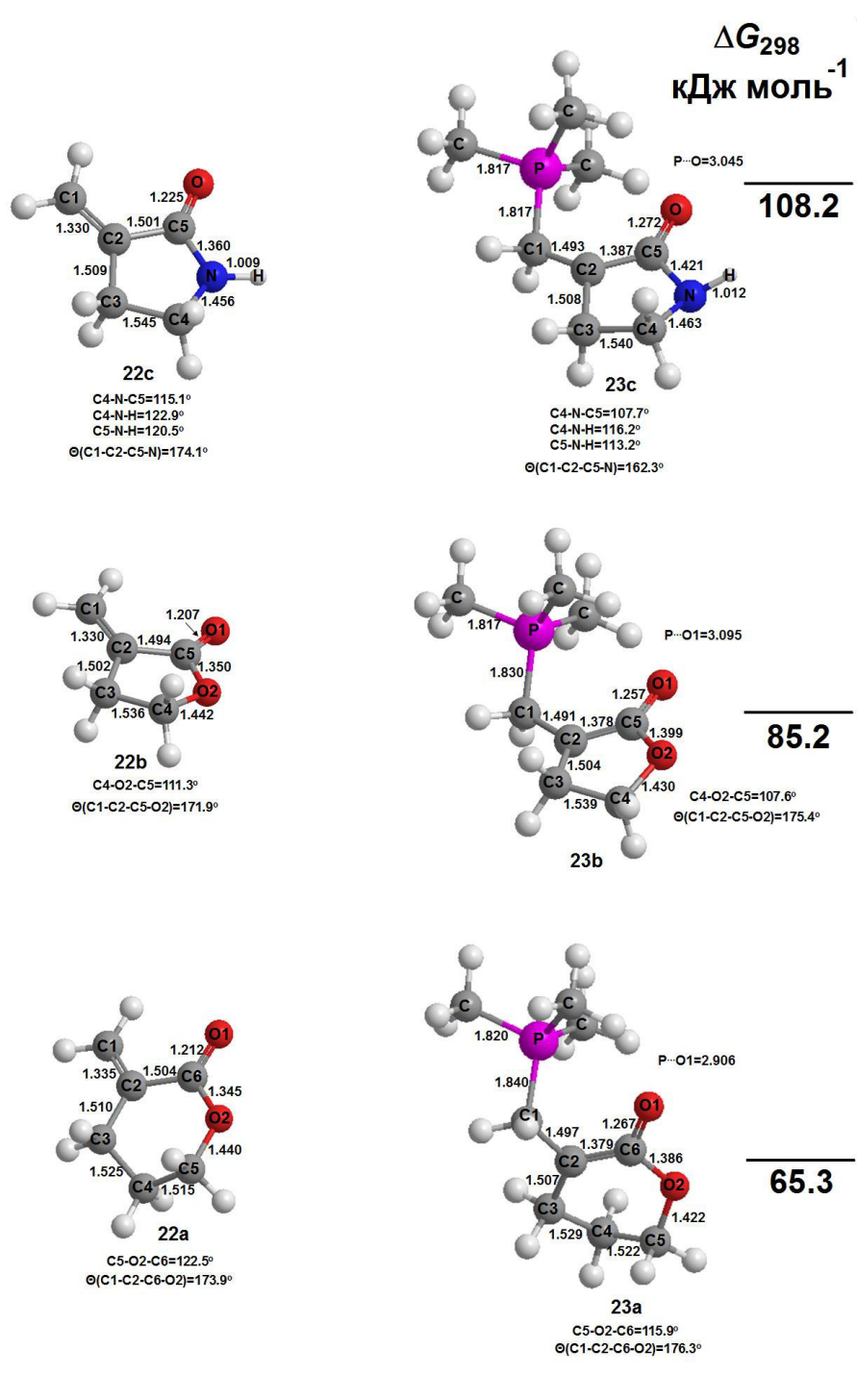


Рис. 2.28. DFT/RwB97XD/6-31+G(d,p)-оптимизированные структуры алкенов **22a-c** и соответствующих фосфониевых енолятов **23a-c** (длины связей указаны в Å).

Рассчитанные свободные энергии Гиббса образования **23a-c** [297]

Расчеты показывают, что образование енолятов **23a-c** является эндотермичным, и все три интермедиата значительно отличаются по свободным энергиям Гиббса. Образование интермедиата **23c** на 19.9 и 42.9 кДж·моль⁻¹ термодинамически менее выгодно, чем образование интермедиатов **23b** и **23a** соответственно. Энергетическая предпочтитель-

ность в образовании интермедиатов **23a,b** становится понятной, учитывая, что присоединение триметилфосфина к **22c** очень сильно искажает исходную геометрию лактамного цикла. В ходе присоединения двугранный угол $\Theta(\text{C1-C2-C5-N})$ уменьшается с 174.1° до 162.3° в **23c** несмотря на затрудненное вращение вокруг связи C2–C5, имеющей частично кратный характер. Для лактонных интермедиатов соответствующие двугранные углы, наоборот, немного увеличиваются: в **23b** угол $\Theta(\text{C1-C2-C5-O2})$ меняется с 171.9° до 175.4° , в **23a** угол $\Theta(\text{C1-C2-C6-O2})$ меняется с 173.9° до 176.3° . Кроме того, присоединение приводит к потере энергетически выгодного сопряжения в лактамной части, что следует из удлинения связи C5–N с 1.360 до 1.421 Å и изменения конфигурации атома азота с практически плоской на тетраэдрическую в интермедиате **23c**. В то же время, отсутствие сильного резонанса в лактонной части делает деформацию углов C4-O2-C5 и C4-O2-C6 для **23a,b** более легкой в ходе нуклеофильной атаки.

Все три интермедиата **23a-c** характеризуются достаточно коротким расстоянием P \cdots O между атомом фосфора и енолятным атомом кислорода. Наиболее близкий контакт между атомами реализуется в δ -валеролактонном цикле (2.906 Å), для γ -бутиролактонного цикла расстояние составляет 3.095 Å, а для γ -бутиролактама – 3.045 Å. Эти расстояния меньше суммы радиусов ван-дер-Ваальса ($r_{\text{W}}(\text{P})+r_{\text{W}}(\text{O})=1.80+1.52=3.32$ Å) [300], но гораздо больше типичных значений длины связи P–O в пятивалентных фосфоранах [265,266], т.е. взаимодействие носит нековалентный характер. Ранее короткое расстояние P \cdots O было обнаружено по данным квантово-химических расчетов в цвиттер-ионе, генерируемом из акриловой кислоты. Основываясь на оптимизированных структурах, можно утверждать, что контакт между фосфониевым и енолятными центрами в структурах **23a-c** имеет преимущественно электростатическую природу. Однако, учитывая высокую оксофильность атома фосфора и его способность принимать пятивалентное состояние, можно предположить, что фосфоран **23'** является одной из возможных резонансных структур для фосфониевого енолята **23** (схема 2.16).

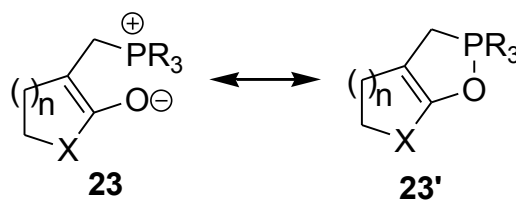


Схема 2.16. Резонанс между цвиттер-ионной и оксафосфолановой формами

Цвиттер-ионная структура **23** вносит основной вклад в электронную структуру данного интермедиата, однако небольшой вклад фосфорановой структуры **23'** дополнительно стабилизирует интермедиат и является причиной анхимерного содействия, обна-

руживаемого в реакциях α -метиленакетонов. Короткие расстояния P...O в стабильных фосфониевых енолятах фиксируются и методом рентгеноструктурного анализа [7,240].

Поскольку термодинамические параметры образования фосфониевого енолята влияют на скорость реакции с третичным фосфином через константу равновесия $K=k_1/k_{-1}$ (уравнение 2.20), рассчитанные свободные энергии Гиббса для интермедиатов **23a-c** хорошо согласуются с кинетическими данными и подтверждают сильную зависимость устойчивости фосфониевого енолята от структуры алкена.

Таким образом, эффект анхимерного содействия в фосфониевых енолятах возникает за счет склонности данных интермедиатов стабилизироваться посредством внутримолекулярного электростатического взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами. Атом фосфора сохраняет четырехвалентное состояние, но пятивалентная фосфорановая резонансная структура вносит определенный вклад в стабилизацию этих интермедиатов. Возникновению P...O взаимодействия благоприятствует фиксированная *s-цис*-геометрия алкена. Фиксация такой геометрии может происходить за счет внутримолекулярной водородной связи, что имеет место в малеиновой кислоте, либо за счет циклического остова, что имеет место, например, в α -метиленакетолах. Для алкенов, имеющих экзоциклическую метиленовую группу, эффект анхимерного содействия сильно зависит от строения гетероцикла. Конформационно более подвижный шестичленный α -метиленакетолактон обнаруживает более сильное анхимерное содействие, чем пятичленный α -метиленакетолактон. В то же время, анхимерное содействие исчезает при переходе к азотсодержащему аналогу – α -метиленакетолактаму, – поскольку присоединение фосфина приводит к сильному искажению геометрии данного гетероцикла, делая соответствующий фосфониевый енолят термодинамически неустойчивым.

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

Под кинетическим изотопным эффектом (КИЭ) понимают изменение скорости химической реакции при замене в молекуле реагирующего вещества какого-либо атома его изотопом, чаще всего протия – дейтерием:

$$\text{КИЭ} = \frac{k_{\text{H}}}{k_{\text{D}}}$$

Если отношение $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} > 1$, то наблюдается нормальный КИЭ; если отношение $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} < 1$, то КИЭ называют обратным. Кинетические изотопные эффекты являются важным инструментом в исследовании механизмов реакций, поскольку несут ценную информацию о том,

какие именно связи разрываются, образуются, либо претерпевают перегибридизацию на лимитирующей стадии реакции [301]. А эта информация не может быть непосредственно извлечена из кинетического уравнения реакции.

Когда изотопный эффект связан с разрывом в ходе химической реакции связи, меченной изотопом, – это первичный КИЭ. Если же изотопный эффект возникает в результате изотопного замещения связи, удаленной от реакционного центра, – это вторичный КИЭ. Происхождение всех изотопных эффектов связано с различием в энергии нулевых колебаний атомов в немеченой и изотопно меченой молекулах (в изотопомерах). Так, первичные изотопные эффекты возникают из-за различия в частотах валентных колебаний изотопомеров. Колебательные уровни молекулы квантованы:

$$e_n = \left(n + \frac{1}{2} \right) h\nu \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

При температурах, близких к комнатным, большинство молекул находятся на нулевом колебательном уровне ($n=0$) и обладают энергией $e_0 = 1/2 h\nu$, называемой энергией нулевых колебаний. Частота валентного колебания связи зависит от масс колеблющихся атомов:

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m_1 m_2 / m_1 + m_2}},$$

где k – силовая постоянная связи, m_1, m_2 – массы колеблющихся атомов. В соответствии с приведенными уравнениями, энергия нулевых колебаний для связи X–D будет ниже таковой для связи X–H, что наглядно видно из потенциала Морзе, представленного на рис. 2.29 (X – тяжелый атом). Поэтому энергия, необходимая для разрыва связи X–D оказывается выше таковой для связи X–H. Если на лимитирующей стадии происходит разрыв связи X–H(D), в реакции следует ожидать возникновение первичного КИЭ.

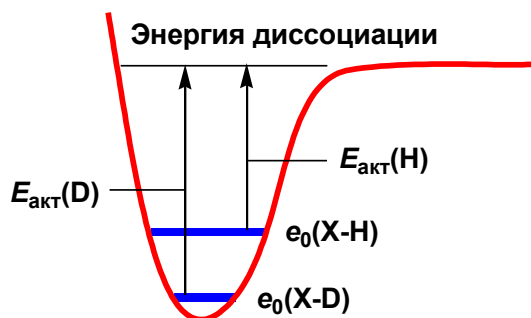


Рис. 2.29. Потенциал Морзе для связи X–H(D), свидетельствующий о большей энергии активации для разрыва связи C–D по сравнению со связью C–H

Теоретический максимум для первичных изотопных эффектов составляет около 7 единиц, однако реальные значения сильно зависят от различных факторов: степени разрыва изотопно меченой связи в переходном состоянии, положения переходного состояния на координате реакции, квантовых эффектов и т.д.

Возникновение вторичных кинетических изотопных эффектов связано с различием в частотах деформационных колебаний связей, претерпевающих перегибридизацию. Когда атом меняет свою гибридизацию с sp^2 на sp^3 или наоборот, изотопные эффекты возникают из-за различия в частотах внеплоскостных деформационных колебаний. Так, частота внеплоскостного деформационного колебания связи C–H у sp^2 -гибридного углерода составляет около 800 см^{-1} , что гораздо меньше частоты аналогичного колебания у sp^3 -гибридного атома углерода – 1350 см^{-1} . Вклад плоскостных деформационных колебаний C–H в изотопные эффекты в этом случае отсутствует, поскольку частоты этих колебаний одинаковы как для sp^2 -, так и sp^3 -гибридного углерода ($\sim 1350\text{ см}^{-1}$). Когда связь C–H(D) с sp^2 -гибридным атомом углерода превращается в связь с sp^3 -гибридным атомом углерода на лимитирующей стадии реакции, наблюдается обратный изотопный эффект, меньший единицы ($k_H/k_D < 1$), поскольку внеплоскостные деформационные колебания у sp^2 -гибридного углерода гораздо менее жесткие по сравнению с sp^3 -гибридным углеродом, и энергия активации для реакции с участием дейтерированного производного оказывается ниже таковой для недейтерированного (рис. 2.30-А). Для реакции, в которой атом углерода меняет гибридизацию с sp^3 на sp^2 , вторичные изотопные эффекты имеют нормальное значение, большее единицы ($k_H/k_D > 1$). Здесь из-за различия в частотах внеплоскостных деформационных колебаний энергия активации оказывается выше для дейтерированного производного (рис. 2.30-В).

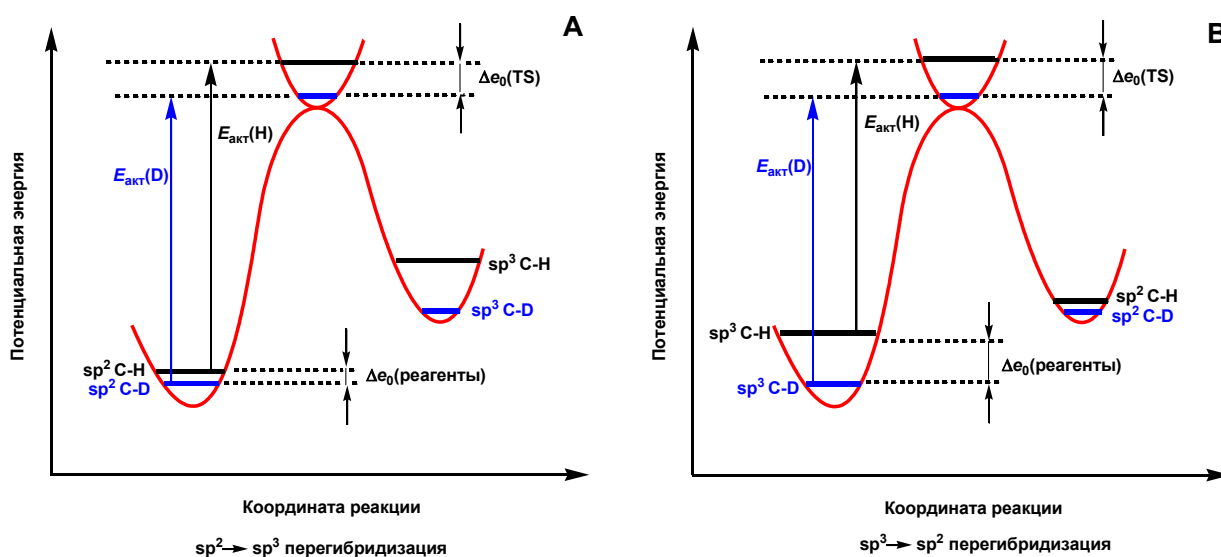


Рис. 2.30. Энергетические диаграммы, показывающие возникновение обратного (А) и нормального (В) вторичного кинетического изотопного эффекта

Различие в частотах плоскостных деформационных колебаний обуславливает возникновение вторичных изотопных эффектов, когда для атома имеет место изменение гибридизации между sp - и sp^2 -состояниями. Значения вторичных кинетических изотопных эффектов намного меньше первичных изотопных эффектов. Величина теоретического максимума для нормальных вторичных эффектов составляет 1.4, но типичным является 10-20% различие в скоростях.

Стерические изотопные эффекты обычно рассматриваются как разновидность вторичных эффектов, однако в данном случае решающее влияние на скорость оказывает различие в эффективных размерах изотопов протия и дейтерия. Меньшая амплитуда колебаний и меньшая энергия нулевых колебаний связи C–D по сравнению со связью C–H делают связь C–D на 0.005 Å короче по сравнению с аналогичной связью C–H. Поэтому для реакций, включающих стерически напряженные переходные состояния, замена протия на дейтерий приводит к их ускорению ($k_H/k_D < 1$).

Еще одной разновидностью изотопных эффектов является изотопный эффект растворителя, когда скорость реакции меняется при переходе от обычного растворителя к дейтерированному. Если растворитель одновременно выступает в качестве реагента, и изотопно меченая связь разрывается на лимитирующей стадии, возникает первичный КИЭ. Однако характер взаимодействия между растворенным веществом и растворителем может отличаться в дейтерированном и недейтерированном растворителе, что приведет к изменению в свободной энергии активации реакции. Такой изотопный эффект является вторичным.

В настоящей работе для исследования механизма образования фосфониевых енолятов были привлечены данные по изотопным эффектам растворителя с использованием дейтероуксусной кислоты, вторичным изотопным эффектам с участием дейтерированных алкенов, а также стерические изотопные эффекты с участием дейтеротрифенилфосфина.

2.7.1. Изотопный эффект растворителя

Поскольку для реакции третичных фосфинов с активированными алкенами характерен общий кислотный катализ, нам представлялось интересным дополнительно привлечь информацию об изотопном эффекте растворителя [285]. Для этой цели была использована монодейтероуксусная кислота CH_3CO_2D как изотопно меченый аналог уксусной кислоты, ставшей удобным растворителем для кинетического исследования реакций с большим кругом активированных алкенов. Дейтеропроизводные являются более слабыми

кислотами по сравнению с немечеными аналогами, например, $pK_a(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{D})=5.3$, а $pK_a(\text{AcOH})=4.8$ [302]. Поэтому для реакций с общим кислотным катализом в среде дейтерорастворителей следует ожидать нормальный КИЭ.

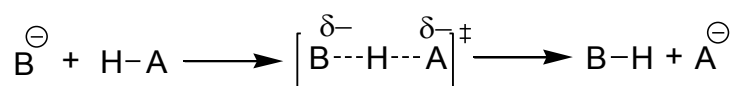
В среде монодейтероуксусной кислоты были определены КИЭ для реакции трифенилфосфина с рядом активированных алкенов: акриловой и малеиновой кислотами, акрилонитрилом и акриламидом. Во всех случаях КИЭ небольшой, но достоверно больший единицы (значения указаны с доверительным интервалом, таблица 2.6), что подтверждает разрыв связи O–D растворителя на лимитирующей стадии реакции.

Таблица 2.6

Константы скорости третьего порядка и изотопные эффекты растворителя $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{D}$ в реакции трифенилфосфина с активированными алкенами ($30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$) [285]

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

Небольшие величины изотопных эффектов в монодейтероуксусной кислоте хорошо согласуются с теоретическими представлениями и обусловлены зависимостью этих эффектов от положения переходного состояния на координате реакции. Так, для реакции переноса протона:



наибольший КИЭ наблюдается в том случае, когда водород в переходном состоянии располагается симметрично относительно центров А и В, т.е. $pK_a(\text{HA}) \approx pK_a(\text{HB})$. Если же водород сильно смещен в сторону одного из центров ($pK_a(\text{HA}) \gg pK_a(\text{HB})$ или $pK_a(\text{HA}) \ll pK_a(\text{HB})$), то различие в энергии нулевых колебаний Н/Д в реагенте и переходном состоянии практически отсутствует, и изотопный эффект в реакции будет небольшим. В изучаемых реакциях перенос протона осуществляется от уксусной кислоты к очень сильному основанию – фосфониевому еноляту. Различие в величинах pK_a уксусной кислоты и сопряженной с фосфониевым енолятом кислоты ожидаемо очень велико, что и обуславливает малые КИЭ.

Наибольшее значение КИЭ в реакции с акриламидом (№ 4, таблица 2.6), вероятнее всего, продиктовано вторичными эффектами и связано с различающимся характером взаимодействия данного активированного алкена с уксусной и монодейтероуксусной кислотами. Амидная группа по сравнению с другими электроноакцепторными группами обладает выраженными основными свойствами, поэтому более слабая монодейтероуксусная кислота хуже активирует акриламид для нуклеофильной атаки фосфина, чем более сильная уксусная кислота ($\delta+ < \Delta+$, схема 2.17).

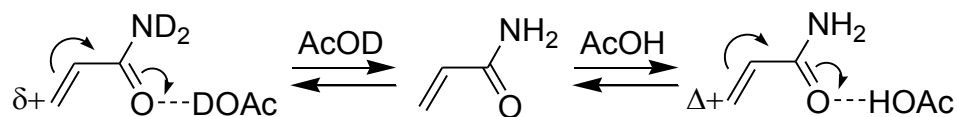


Схема 2.17. Влияние уксусной и монодейтероуксусной кислот на электрофильность акриламида

Таким образом, обнаруженные изотопные эффекты в монодейтероуксусной кислоте хорошо согласуются с предложенным механизмом реакции третичных фосфинов с активированными алкенами, включающим перенос протона от растворителя к фосфониевому еноляту на лимитирующей стадии реакции. При анализе этих эффектов необходимо учитывать положение переходного состояния для стадии переноса протона на координате реакции, а также влияние дейтерирования на стадию генерации фосфониевого енолята.

2.7.2. Вторичные кинетические изотопные эффекты

Фосфониевый енолят, возникающий в результате нуклеофильной атаки третичного фосфина на активированный алкен, представляет собой амбидентный ион, в котором отрицательный заряд делокализован между углеродом, связанным с электроноакцепторной группой, и гетероатомом, находящимся в этой группе. Следовательно, протонирование может осуществляться по карбанионному центру данного интермедиата через переходное состояние **24a,b** (схема 2.18, А), либо же сначала происходить по гетероатому электроноакцепторной группы через переходное состояние **25a,b** с последующим быстрым превращением енольного (или ениминного) интермедиата **27a,b** в термодинамически стабильный карбонильный или нитрильный продукт **26a,b** (схема 2.18, В).

Известно, что протонирование гетероатомов протекает быстрее, чем протонирование углерода [303-310], поскольку оно не требует изменения гибридизации протонируемого атома. Поэтому простые енолят-ионы протонируются сначала по гетероатому с образованием енола, который затем претерпевает быструю таутомеризацию в карбонильный

продукт. Аналогичный механизм следует ожидать и для фосфониевых енолятов, однако лимитирующий характер стадии переноса протона заставил нас рассмотреть механизм, в котором перенос протона осуществляется к карбанионному центру данных интермедиатов. Реализация такого механизма могла бы быть связана с их цвиттер-ионной природой.

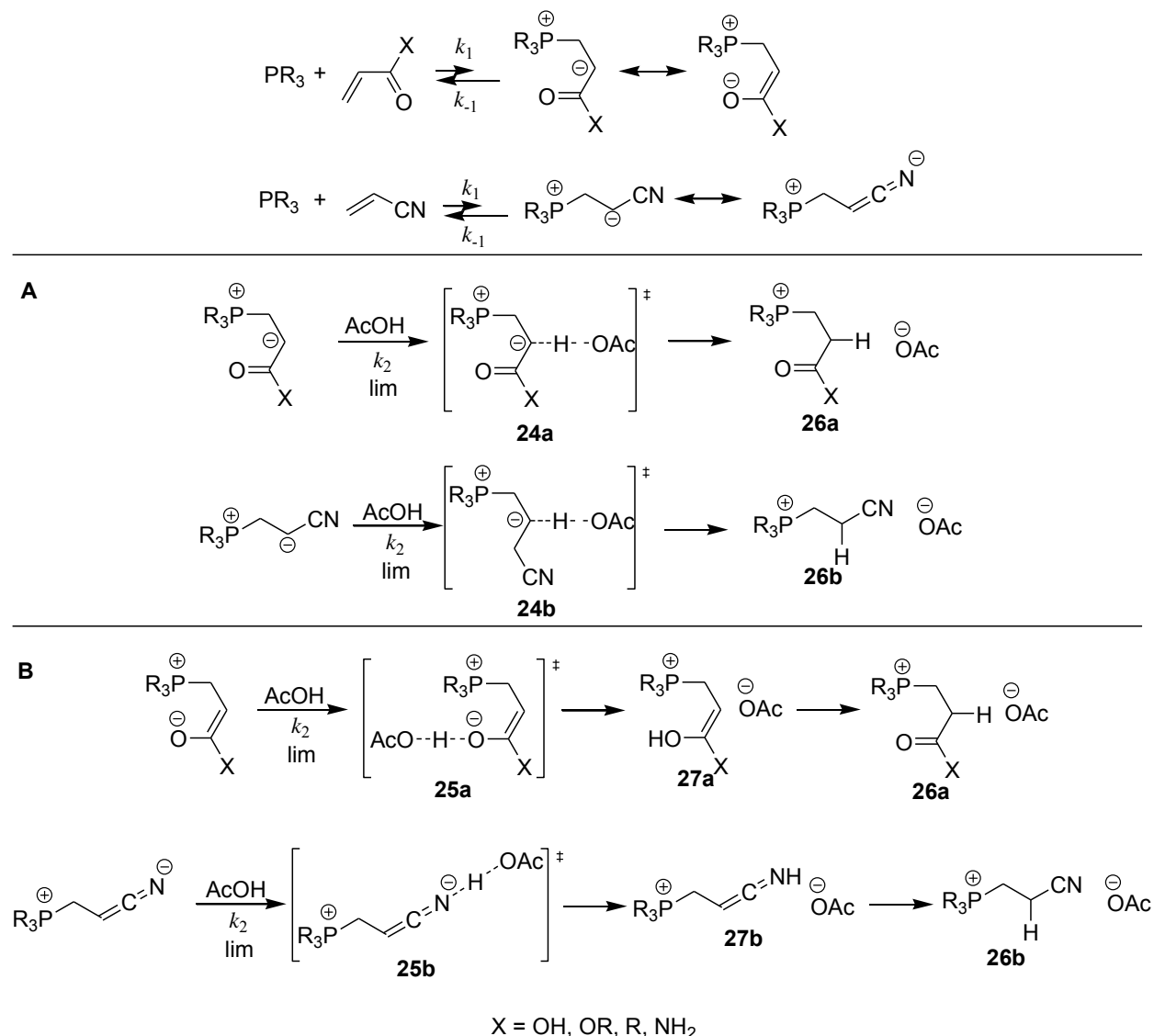


Схема 2.18. Механизм присоединения третичных фосфинов к активированным алкенам, включающий альтернативные сценарии переноса протона: к карбанионному центру (А), либо гетероатому электроноакцепторной группы (В)

Информация о вторичных КИЭ, возникающих при использовании α -дейтерированных активированных алкенов, была бы очень полезной, чтобы различить два возможных механизма реакции. В переходном состоянии **24a,b** происходит изменение гибридизации α -углеродного атома с sp^2 - на sp^3 -состояние на лимитирующей стадии, и в этом случае следует ожидать обратный изотопный эффект ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} < 1$). Если же протонирование происходит через переходное состояние **25a,b**, перегибридизация α -углеродного

атома не происходит на лимитирующей стадии, и изотопного эффекта в реакции ожидать не следует ($k_H/k_D=1$).

Кинетическое исследование было начато с изучения реакции трифенилфосфина с 2-D-акрилонитрилом в уксусной кислоте [311,312]. Неожиданным образом оказалось, что в этой реакции наблюдается нормальный вторичный КИЭ: 1.17 ± 0.02 (№ 1, таблица 2.7). Обнаружение нормального КИЭ оказалось в противоречии с представленными выше рассуждениями.

Таблица 2.7

Константы скорости третьего порядка и вторичные кинетические изотопные эффекты в реакции трифенилфосфина с дейтерированными активированными алкенами в уксусной кислоте ($30.0\pm 0.1^\circ\text{C}$) [311]

| № | Изотопно меченый активированный алкен | $10^3 \cdot k_{III}^D, \text{M}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$ | КИЭ |
|---|---------------------------------------|---|---|
| 1 | $\text{CH}_2=\text{CD}-\text{CN}$ | 0.133 ± 0.001 | 1.17 ± 0.02 |
| 2 | $\text{CD}_2=\text{CD}-\text{CN}$ | 0.150 ± 0.003 | 0.89 ± 0.01 (β -положение) |
| 3 | $\text{CH}_2=\text{CD}-\text{CONH}_2$ | 0.59 ± 0.01 | 1.01 ± 0.02 |

Далее был использован акрилонитрил, изотопно меченый по α - и β -положениям $\text{C}=\text{C}$ связи (D_3 -акрилонитрил), и скорость реакции увеличилась по сравнению с 2-D-акрилонитрилом, свидетельствуя об обратном вторичном КИЭ, равном 0.89 ± 0.01 для β -положения акрилонитрила (№ 2, таблица 2.7). На рис. 2.31 показаны концентрационные зависимости константы скорости псевдопервого порядка k' для реакции трифенилфосфина с акрилонитрилом, 2-D-акрилонитрилом и D_3 -акрилонитрилом в среде уксусной кислоты, из которых были найдены величины вторичных КИЭ.

Обратный вторичный КИЭ для β -положения акрилонитрила предсказуем исходя из общепринятой теории изотопных эффектов и предложенного механизма реакции. Он представляет собой обратный равновесный изотопный эффект (КИЭ^β) на стадии образования фосфониевого енолята, в ходе которой β -атом углерода меняет свою гибридизацию с sp^2 - на sp^3 -состояние. Равновесный изотопный эффект равен отношению КИЭ для прямой (k_1) и обратной (k_{-1}) реакций:

$$\text{КИЭ}^\beta = \frac{K^H}{K^D} = \frac{k_1^H k_{-1}^D}{k_{-1}^H k_1^D}, \quad (2.22)$$

где константы с надстрочным индексом H относятся к 2-D-акрилонитрилу, а константы с индексом D – D_3 -акрилонитрилу. Поскольку переходное состояние для стадии нуклеофильной атаки фосфина является очень поздним, то согласно постулату Хэммонда это пе-

реходное состояние по структуре больше схоже с фосфониевым енолятом, нежели с исходными реагентами, отсюда различие в энергиях нулевых колебаний переходного состояния и фосфониевого енолята очень мало. Поэтому изотопное замещение будет мало сказываться на константах распада фосфониевого енолята, т.е. $k_{-1}^D/k_{-1}^H \approx 1$. С учетом этого уравнение 2.22 упрощается:

$$\text{КИЭ}^\beta \cong \frac{k_1^H}{k_1^D} \quad (2.23)$$

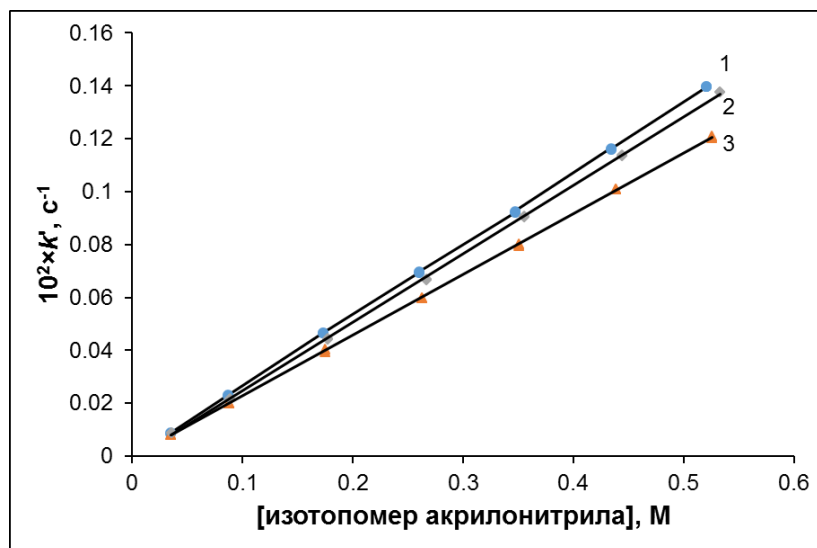


Рис. 2.31. Концентрационная зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' для реакции трифенилфосфина в среде уксусной кислоты ($30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$) с:

1 – акрилонитрилом: $10^2 \times k' = 0.269[\text{акрилонитрил}] - 0.0005$, $R^2 = 0.9999$;

2 – D_3 -акрилонитрилом: $10^2 \times k' = 0.260[\text{D}_3\text{-акрилонитрил}] - 0.0014$, $R^2 = 0.9998$;

3 – 2-D-акрилонитрилом: $10^2 \times k' = 0.230[2\text{-D-акрилонитрил}] - 0.0002$, $R^2 = 0.9999$ [311].

Из уравнения 2.23 следует, что вторичный КИЭ, возникающий при дейтерировании β -положения $\text{C}=\text{C}$ связи, обусловлен, главным образом, различием в частотах внеплоскостных деформационных колебаний связей $\text{C}_\beta\text{-H(D)}$ на стадии нуклеофильной атаки фосфина.

Однако каково происхождение нормальных вторичных КИЭ, возникающих при изотопном замещении α -положения $\text{C}=\text{C}$ связи акрилонитрила? Что делает 2-D-акрилонитрил менее реакционноспособным по сравнению с немеченым акрилонитрилом? и что компенсирует обратный вторичный КИЭ для β -положения D_3 -акрилонитрила по сравнению с немеченым акрилонитрилом? Мы предположили, что аномалия в изотопных эффектах может быть связана с взаимодействием колебаний, которое меняет частоты основных колебаний (а, следовательно, и энергии нулевых колебаний) в изотопмерных мо-

лекулах. В этой связи мы провели полный анализ частот колебаний, наблюдаемых в ИК- и КР-спектрах для жидких 2-D-акрилонитрила и немеченого акрилонитрила (таблица 2.8). При этом никаких аномалий в частотах колебаний обнаружено не было.

Таблица 2.8

Отнесение полос в КР- и ИК-спектрах (см^{-1}) жидких 2-D-акрилонитрила и немеченого акрилонитрила [311]

| № | Колебание | 2-D-Акрилонитрил | | Акрилонитрил | |
|----|---|------------------|------|--------------|------|
| | | КР- | ИК- | КР- | ИК- |
| 1 | Плоскостное деформационное $\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ | 239 | | 242 | 242 |
| 2 | Внеплоскостное деформационное $\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ | | | | 362 |
| 3 | Деформационное $\text{C}=\text{C}-\text{C}$ | 558 | | 569 | |
| 4 | Торсионное $\text{C}=\text{C}$ | 664 | 661 | 690 | 687 |
| 5 | Валентное $\text{C}-\text{C}$ | 864 | 861 | 873 | 870 |
| 6 | Веерное $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$ | | | | 965 |
| 7 | Маятниковое CH_2 | 904 | 903 | 1095 | 1093 |
| 8 | Маятниковое $\text{C}-\text{H/D}$ | 1162 | 1161 | 1288 | |
| 9 | Ножничное CH_2 | 1397 | 1395 | 1415 | 1413 |
| 10 | Валентное $\text{C}=\text{C}$ | 1595 | 1594 | 1611 | 1609 |
| 11 | Валентное $\text{C}\equiv\text{N}$ | 2227 | 2225 | 2231 | 2229 |
| 12 | Валентное $\text{C}-\text{H}$ | 3032 | 3030 | 3035 | 3033 |
| 13 | Валентное $\text{C}-\text{H/D}$ | 2275 | 2274 | 3071 | 3071 |
| 14 | Валентное $\text{C}-\text{H}$ | 3119 | 3118 | 3120 | 3119 |

Так, дейтерирование понижает частоту валентного колебания связи $\text{C}_\alpha-\text{H/D}$ в акрилонитриле с 3071 см^{-1} до 2274 см^{-1} (№ 13, таблица 2.8), что является типичным явлением. Частота валентного колебания нитрильной группы практически не меняется в результате дейтерирования (№ 11, таблица 2.8), что указывает на отсутствие взаимодействия данного колебания с близким по частоте валентным колебанием $\text{C}_\alpha-\text{D}$.

Пытаясь объяснить необычный КИЭ, в литературе мы обнаружили, что специфическое взаимодействие колебаний для акрилонитрила наблюдается в дальней ИК-области (труднодоступной для исследования с помощью стандартных ИК-спектрометров), где ле-

жат полосы плоскостного (242 см^{-1}) и внеплоскостного (362 см^{-1}) деформационных колебаний $\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$. Оказалось, что оба колебания испытывают очень сильное колебательно-вращательное (кориолисово) взаимодействие [313]. Оно возникает за счет очень большой вращательной константы A (49850.6969 МГц) для акрилонитрила, и соответственно, очень малого момента инерции относительно оси a (рис. 2.32) [314,315]. В то же самое время, вращательная константа A для 2-D-акрилонитрила значительно меньше (40196.5482 МГц), поэтому колебательно-вращательное взаимодействие происходит менее эффективно. Колебательно-вращательное взаимодействие приводит к нарушению стандартного приближения Борна-Оппенгеймера, согласно которому ядерное и электронное движение в молекуле не связаны:

$$E_{\text{общ}} = E_{\text{эл}} + E_{\text{колеб}} + E_{\text{вращ}} + E_{\text{яд}}$$

Эти данные позволили пролить свет на проблему вторичных изотопных эффектов. Для молекул, подобных акрилонитрилу, допускающих вибрацию через линейное состояние, характерен эффект Реннера–Теллера [316]. Он заключается в расщеплении вырожденного электронного состояния линейной конфигурации на два близко расположенных невырожденных состояния для нелинейных конфигураций. Поэтому при деформационных колебаниях минимум смещается от линейной конфигурации атомов к менее симметричной изогнутой конфигурации атомов. В отличие от эффекта Яна–Теллера, в котором движение электронов и колебания ядер приводят к искажению конфигурации и понижению симметрии (вибронное взаимодействие), в эффекте Реннера–Теллера расщепление обусловлено колебательно-вращательным взаимодействием (ровибронным взаимодействием).

Плоскостное деформационное колебание $\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ определяет координату реакции в механизме, включающем переходное состояние **25b**, поскольку нитрильная группа с sp -гибридным атомом азота трансформируется в ениминную группу с sp^2 -гибридным атомом азота на лимитирующей стадии реакции. Валентный угол с вершиной при атоме азота уменьшается с 180° до 120° , и плоскостное деформационное колебание $\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ способствует этому процессу. Эффект Реннера–Теллера облегчает изгиб линейной конфигурации атомов $\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ для акрилонитрила по сравнению с 2-D-акрилонитрилом, что и приводит к наблюдаемому нормальному изотопному эффекту.

Хотя эффект Реннера–Теллера имеет квантовую природу, его влияние на плоскостное деформационное колебание $\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ можно пояснить на следующей упрощенной механической модели. Пусть молекула акрилонитрила вращается с угловой скоростью ω вокруг основной оси a (рис. 2.32). При внеплоскостном деформационном колебании атомы углерода и азота выходят из плоскости молекулы, т.е. движутся линейно относительно

вращающейся системы координат. Проекции векторов линейных скоростей на плоскость, перпендикулярную оси вращения обозначим как v_1 , v_2 и v_3 . В соответствии с законами классической механики, такое движение атомов будет испытывать влияние силы Кориолиса F , направление которой можно найти, воспользовавшись правилом левой руки. Поместим левую ладонь так, чтобы вектор угловой скорости ω входил в ладонь, четыре пальца вытянем по направлению движения атома. Тогда отогнутый под прямым углом большой палец укажет направление силы Кориолиса F , как показано на рис. 2.32. В результате первоначальное движение атомов отклоняется в сторону под действием силы Кориолиса, т.е. атомы фрагмента $C-C\equiv N$ смещаются в плоскости молекулы акрилонитрила. Другими словами, за счет вращения внеплоскостное деформационное колебание вносит вклад в плоскостное деформационное колебание. Поскольку сила Кориолиса прямо пропорциональна величине угловой скорости ω , этот вклад для 2-D-акрилонитрила оказывается значительно меньше. Разумеется, что в растворах нет свободного вращения молекул; вращательная степень свободы переходит в либрационное движение, при котором молекула покачивается вперед-назад. Но такие либрации приводят к возникновению силы Кориолиса с периодически изменяющимся направлением в плоскости молекулы в зависимости от направления вектора угловой скорости ω . Поэтому в растворе будет наблюдаться схожий эффект внеплоскостного колебания $C-C\equiv N$ на соответствующее плоскостное колебание. Еще раз подчеркнем, что представленная модель носит упрощенный механистический характер, в действительности же обнаруженный КИЭ носит квантовую природу.

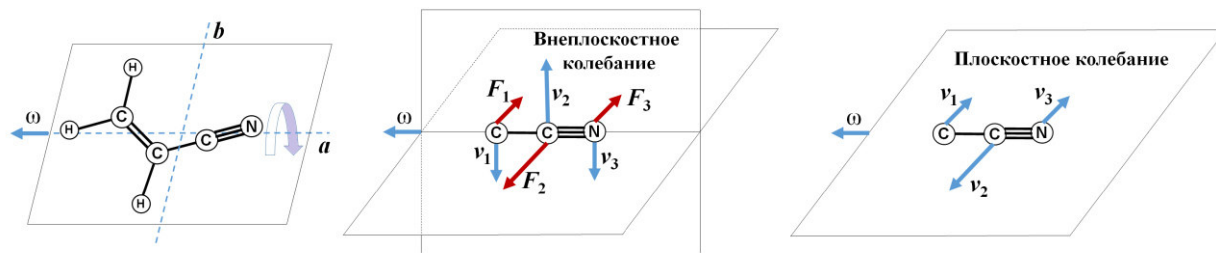


Рис. 2.32. Механическая модель колебательно-вращательного взаимодействия в акрилонитриле [311]

Если все внеплоскостные колебания под влиянием силы Кориолиса перейдут в плоскостные, это сообщит дополнительную энергию молекулам, величину которой можно рассчитать по уравнению:

$$\begin{aligned} \Delta E &= [e_0(\text{внеплоскостное}) - e_0(\text{плоскостное})] N_A = \\ &= \frac{1}{2} hc N_A [\bar{\nu}(\text{внеплоскостное}) - \bar{\nu}(\text{плоскостное})], \end{aligned}$$

где e_0 (внеплоскостное) и e_0 (плоскостное) – энергии нулевых колебаний внеплоскостного и плоскостного деформационных колебаний C–C≡N соответственно; $\bar{\nu}$ (внеплоскостное) и $\bar{\nu}$ (плоскостное) – волновые числа для внеплоскостного и плоскостного деформационных колебаний C–C≡N соответственно; N_A – число Авогадро.

Тогда величина теоретического максимума для изотопного эффекта при переходе от акрилонитрила к 2-D-акрилонитрилу составит:

$$\begin{aligned} \text{КИЭ}^\alpha &= \exp\left(\frac{\Delta E}{RT}\right) = \exp\left(\frac{hc\left[\bar{\nu}(\text{внеплоскостное}) - \bar{\nu}(\text{плоскостное})\right]}{2k_B T}\right) = \\ &= \exp\left(\frac{(6.63 \times 10^{-34} \text{ Дж} \cdot \text{с})(3 \times 10^{10} \text{ см} \cdot \text{с}^{-1})(362 \text{ см}^{-1} - 242 \text{ см}^{-1})}{2(1.38 \times 10^{-23} \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1})(303 \text{ К})}\right) = \exp(0.285) = 1.33. \end{aligned}$$

Разумеется, экспериментальное значение КИЭ меньше теоретического максимума, поскольку кориолисово взаимодействие не может приводить к полной трансформации внеплоскостных колебаний в плоскостные, и не вся энергия кориолисова взаимодействия теряется при изотопном замещении.

Обращает на себя внимание тот факт, что перегибридизация атома азота происходит не в молекуле акрилонитрила, а в фосфониевом еноляте, когда колебательно-вращательное взаимодействие уже должно быть потеряно в результате присоединения фосфина, и избыточная энергия перераспределена между другими колебаниями в интермедиате. Однако данный подход базируется на статистической кинетической модели, которая подразумевает, что перераспределение энергии происходит быстрее, чем элементарная стадия реакции. Такой подход не применим для высокореакционных интермедиатов, для которых необходимо учитывать динамические эффекты. А в рассматриваемой реакции интермедиат очень лабилен: огромная скорость распада k_{-1} делает даже быструю стадию переноса протона скоростью лимитирующей. Очевидно, что эффект колебательно-вращательного взаимодействия в акрилонитриле будет оказывать на фосфониевый енолят, если время его жизни сопоставимо с продолжительностью плоскостного деформационного колебания C–C≡N, которое составляет 138 фемтосекунд:

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

За это время образовавшаяся в фосфониевом еноляте P–C связь успевает совершить два полных валентных колебания:

$$\frac{\bar{\nu}(\text{P–C})}{\bar{\nu}(\text{плоскостное})} = \frac{690 \text{ см}^{-1}}{242 \text{ см}^{-1}} = 2.85$$

А именно это колебание определяет координату реакции первой стадии и позволяет существовать фосфониевому еноляту в минимуме на поверхности потенциальной энергии. Исходя из времени жизни фосфониевого енолята, скорость его распада на исходные реагенты составляет:

$$k_{-1} = 1/\tau = 7.3 \times 10^{12} \text{ с}^{-1}$$

Эта скорость почти на два порядка превышает константу скорости первого порядка протонирования цианометильного карбаниона ($\sim 10^{11} \text{ с}^{-1}$) [307]. Таким образом, плоскостное деформационное колебание $\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ в акрилонитриле стало своеобразными часами, с помощью которых впервые удалось измерить время жизни фосфониевого енолята.

Поскольку необычный КИЭ обнаружен за счет специфического колебательно-вращательного взаимодействия в акрилонитриле, такой изотопный эффект не должен возникать в реакциях с участием других активированных алкенов. Чтобы выяснить этот вопрос, потребовалось изучить кинетику реакции трифенилфосфина с еще одним α -дейтерированным активированным алкеном. Однако доступность таких производных весьма ограничена. Например, в литературе описана только методика получения 2-D-метилакрилата [194]. Однако 2-D-метилакрилат, получаемый по данной методике, содержит до 2% трудноудаляемых ароматических примесей, что делает его непригодным для кинетических исследований с использованием УФ-спектроскопии. В этой связи нами был разработан метод получения 2-D-акриламида путем гидролиза более доступного 2-D-акрилонитрила (схема 2.19) [317] с использованием известной каталитической системы, включающей хлорид меди(I) и метаванадат натрия [318].

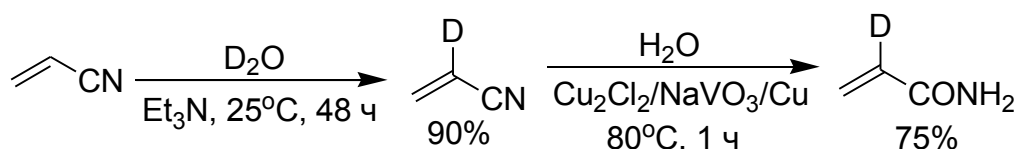


Схема 2.19. Схема синтеза 2-D-акриламида

Была проведена полная спектральная идентификация 2-D-акриламида с использованием спектроскопии ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ИК-, КР-спектроскопии, масс-спектрометрии электронного удара. Так, в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ сигнал атома углерода, связанного с дейтерием, проявляется в виде характерного триплета (δ_{C} 130.0 м. д.) с соотношением интенсивностей 1:1:1 и константой спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{CD}} = 24.6$ Гц. В масс-спектре электронного удара 2-D-акриламида регистрируется пик молекулярного иона с массовым числом m/z 72 (рис. 2.33).

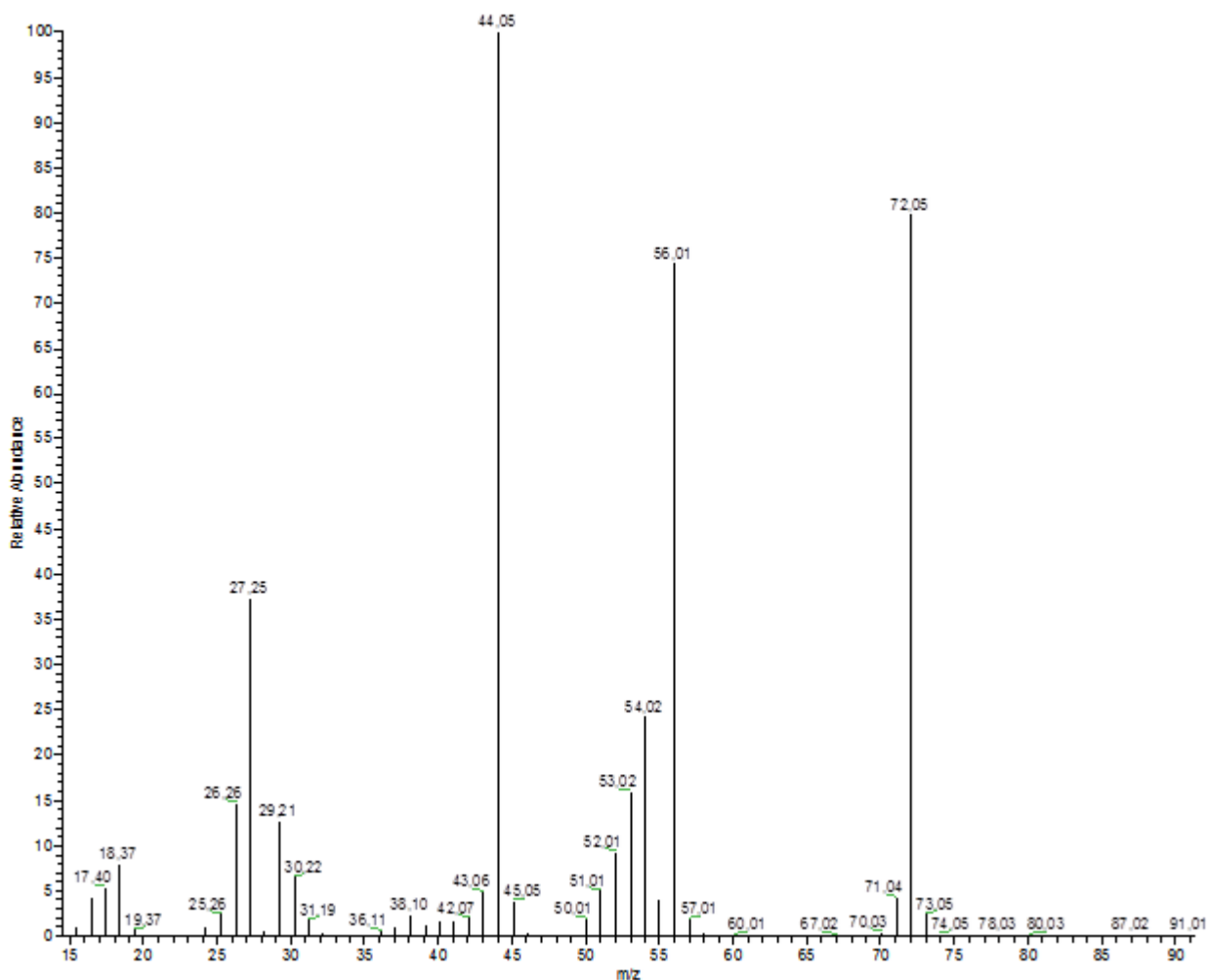


Рис. 2.33. Масс-спектр электронного удара 2-D-акриламида (70 эВ) [317]

По данным хромато-масс-спектрального анализа (ГХ-МС) синтезированный 2-D-акриламид имел химическую чистоту не менее 99.9% и изотопную чистоту 98.4%. Хромотограмма синтезированного 2-D-акриламида представлена на рис. 2.34.

Затем была изучена кинетика реакции 2-D-акриламида с трифенилфосфином в среде уксусной кислоты [311]. Обнаружено, что вторичный КИЭ для реакции равен единице (№ 3, таблица 2.7). На рис. 2.35 показаны концентрационные зависимости константы скорости псевдопервого порядка k' для реакции трифенилфосфина с акриламидом и 2-D-акриламидом в среде уксусной кислоты, которые практически совпадают друг с другом. Отсутствие изотопного эффекта свидетельствует о том, что перегибридизация α -углеродного атома не происходит на лимитирующей стадии реакции, и протонирование фосфониевого енолята происходит по карбонильному атому кислорода амидной группы через переходное состояние **25a**. Таким образом, реакционная способность акриламида, в отличие от акрилонитрила, действительно не зависит от изотопного замещения при α -углеродном атоме.

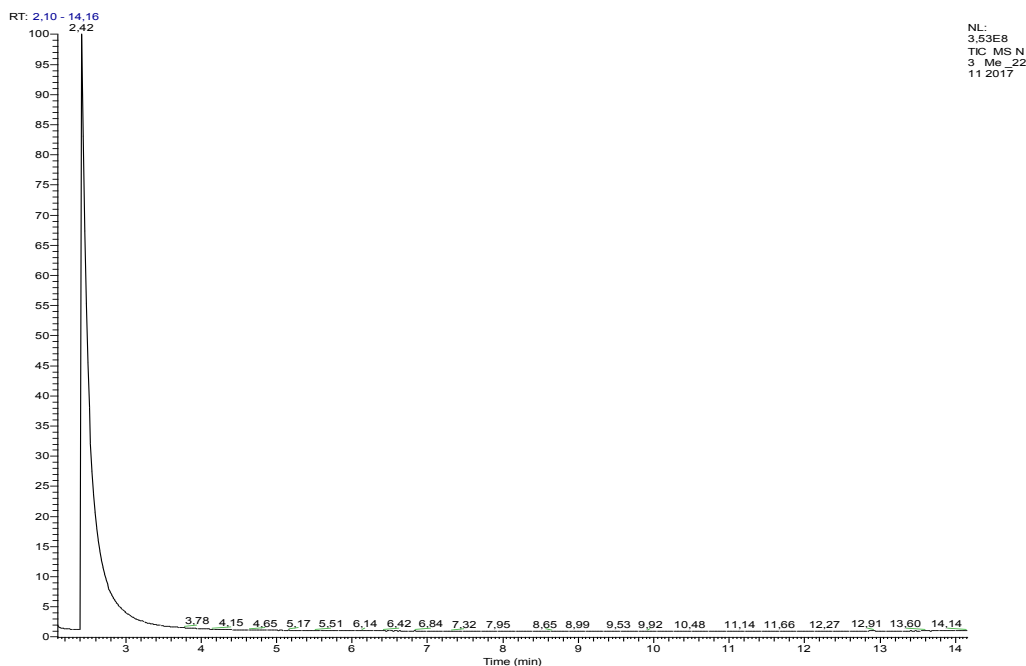


Рис. 2.34. Хроматограмма 2-D-акриламида [317]

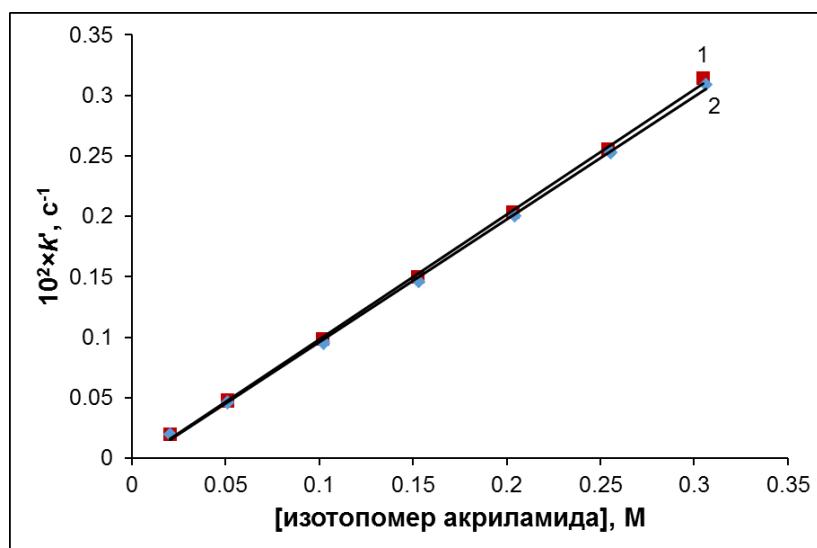


Рис. 2.35. Концентрационная зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' для реакции трифенилфосфина в среде уксусной кислоты ($30.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$) с:

$$1 - \text{акриламидом: } 10^2 \times k' = 1.03[\text{акриламид}] - 0.005, R^2 = 0.9994 ;$$

$$2 - \text{2-D-акриламидом: } 10^2 \times k' = 1.02[\text{2-D-акриламид}] - 0.006, R^2 = 0.9992 [311].$$

Итак, использование 2-D-акрилонитрила и D₃-акрилонитрила для кинетических исследований позволило обнаружить характерный обратный вторичный КИЭ для β-положения С=С связи и необычный вторичный КИЭ для α-положения С=С связи, больший единицы. Последний эффект характерен исключительно для акрилонитрила, но не других α-дейтерированных активированных алкенов (2-D-акриламида). Его происхождение

ние связано с эффектом Реннера–Теллера для плоскостного деформационного колебания $C-C\equiv N$ в акрилонитриле, в ходе которого электронно-колебательно-вращательное (ровибронное) взаимодействие смещает минимум от линейной конфигурации атомов к менее симметричной изогнутой. Сильное ровибронное взаимодействие в акрилонитриле, не характерное для его изотопно меченых аналогов, ускоряет реакцию и приводит к нормальному изотопному эффекту. Влияние плоскостного деформационного колебания $C-C\equiv N$ на скорость реакции акрилонитрила с трифенилфосфином свидетельствует о том, что на лимитирующей стадии реакции происходит протонирование фосфониевого енолята по атому азота нитрильной группы с изменением его гибридизации с sp - на sp^2 -состояние. На основе этого эффекта впервые удалось рассчитать время жизни фосфониевого енолята, которое оказалось находящимся в фемтосекундном диапазоне. Эти данные делают понятным тот факт, что быстрая стадия переноса протона лимитирует скорость реакции присоединения третичных фосфинов к активированным алкенам в кислых средах.

2.7.3. Стерические изотопные эффекты

Кинетические исследования выявили очень высокую чувствительность скорости присоединения третичных фосфинов к активированным алкенам к наличию заместителя у $C=C$ связи, особенно при введении заместителя в β -положение (таблица 2.4). Чтобы оценить вклад стерических эффектов в скорость присоединения третичного фосфина, мы изучили кинетику реакций D_{15} -трифенилфосфина с серией активированных алкенов в различных растворителях (таблица 2.9) [311].

Из-за меньшего эффективного размера дейтерия по сравнению с протием D_{15} -трифенилфосфин реагирует быстрее своего немеченого аналога. Очевидно, что дейтерирование фосфина преимущественно влияет на первую равновесную стадию образования фосфониевого енолята, что приводит к обратному изотопному эффекту в соответствии с уравнением 2.22, которое упрощается до выражения 2.23, принимая во внимание постулат Хэммонда, как это было сделано ранее при рассмотрении вторичного изотопного эффекта для β -положения акрилонитрила. Фенильные группы фосфина приводят к стерическому отталкиванию в процессе нуклеофильной атаки, поскольку препятствуют взаимодействию между неподеленной электронной парой атома фосфора и π^* -орбиталью $C=C$ связи алкена, это и приводит к наблюдаемым стерическим изотопным эффектам.

Как видно из таблицы 2.9, использование β -замещенных алкенов – малеиновой (№ 11) и фумаровой кислот (№ 10) – приводит к огромным стерическим изотопным эффектам (до 20%). Это свидетельствует о том, что введение заместителя в β -положение алкена де-

дает переходное состояние стерически очень напряженным для завязывания Р–С связи. Величины стерических изотопных эффектов на уровне 15-18% для полидейтерированных производных свидетельствуют об очень жестких стерических отталкиваниях в переходном состоянии [301], поэтому экспериментально найденные значения эффектов хорошо согласуются с высокой чувствительностью скорости к введению заместителей в β-положение алкена.

Таблица 2.9

Константы скорости третьего порядка и стерические изотопные эффекты в реакции D₁₅-трифенилфосфина с активированными алкенами (30.0±0.1°C) [311]

| № | Активированный алкен | Растворитель | $10^3 \cdot k_{III}^D, M^{-2} \cdot c^{-1}$ | КИЭ |
|----|----------------------|-------------------|---|-----------|
| 1 | Акриловая кислота | MeCN | 60.9±0.9 | 0.93±0.03 |
| 2 | Акриловая кислота | EtOAc | 9.91±0.13 | 0.92±0.03 |
| 3 | Акриловая кислота | 1,2-Диметоксиэтан | 2.18±0.05 | 0.93±0.04 |
| 4 | Акриловая кислота | DMCO | 0.088±0.003 | 0.92±0.08 |
| 5 | Акриловая кислота | AcOH | 9.36±0.07 | 0.87±0.03 |
| 6 | Акрилонитрил | AcOH | 0.172±0.003 | 0.91±0.03 |
| 7 | Акриламид | AcOH | 0.66±0.01 | 0.90±0.03 |
| 8 | Метилакрилат | AcOH | 1.03±0.01 | 0.86±0.02 |
| 9 | Итаконовая кислота | AcOH | 3.38±0.03 | 0.85±0.02 |
| 10 | Фумаровая кислота | AcOH | 3.76±0.05 | 0.83±0.02 |
| 11 | Малеиновая кислота | AcOH | 125±2 | 0.80±0.02 |

В качестве общего тренда можно отметить, что использование уксусной кислоты в качестве растворителя немного увеличивает стерические изотопные эффекты по сравнению с апротонными растворителями. Хотя уксусная кислота не является достаточно сильной, чтобы протонировать трифенилфосфин, дополнительная сольватация неподеленной электронной пары атома фосфора уксусной кислотой, по-видимому, делает переходное состояние более стерически загруженным и потому более чувствительным к химическому окружению, создаваемому реагентами, повышая таким образом стерические изотопные эффекты. В то же время, стерические изотопные эффекты практически не зависят от природы апротонного растворителя (таблица 2.9), указывая на то, что такие растворители не создают дополнительных стерических препятствий для нуклеофильной атаки фосфина. Таким образом, стерические изотопные эффекты выявили наличие очень жестких стери-

ческих отталкиваний в переходном состоянии при завязывании Р–С связи, когда заместитель вводится в β -положение активированного алкена.

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

Варьируя заместители у атома фосфора, можно существенно менять нуклеофильность третичных фосфинов, которая, несомненно, играет важную роль в реакциях с непредельными электрофильными соединениями, включая фосфин-катализируемые превращения. Наибольшей нуклеофильностью обладают триалкилфосфины, при переходе к триарилфосфинам нуклеофильность значительно снижается. Промежуточное положение по нуклеофильности занимают алкилдифенилфосфины и диалкилдифенилфосфины. Как алифатические, так и ароматические третичные фосфины находят широкое применение в органокатализе. В некоторых случаях высокая нуклеофильность триалкилфосфинов может способствовать протеканию нежелательных реакций с участием непредельных электрофильных соединений (например, приводить к фосфин-катализируемой олигомеризации), в таких случаях обычно прибегают к органокатализу с использованием менее нуклеофильных арилфосфинов. Учитывая разнообразие третичных фосфинов, многие из которых являются коммерчески доступными, можно подбирать органокатализаторы, обеспечивающие достижение максимальных скоростей реакций и выходов целевых продуктов.

Тем не менее, к настоящему времени в органокатализе третичными фосфинами имеется лишь качественное представление о влиянии структуры третичного фосфина на его активность в реакциях с непредельными электрофильными соединениями. Эмпирически установленный ряд активности третичных фосфинов следующий: $\text{PMe}_3 > \text{PBu}_3 > \text{PCu}_3 \gg \text{PPh}_3$. Уменьшение активности в указанном ряду обычно связывают со стерическим эффектом заместителей [43,54], однако это предположение не было подтверждено какими-либо количественными кинетическими данными.

В последние годы очень продуктивной для органокатализа оказалась концепция, основанная на использовании би- и полифункциональных третичных фосфинов, имеющих в своем составе протонодонорные группы [46,47,293,319,320]. Объединение в одной молекуле льюисова основного (фосфинового) и брэнстедова кислотного центров во многих случаях позволяет не только повышать эффективность катализа, но и при использовании хиральных катализаторов – осуществлять энантиоселективные превращения. Считается, что протонодонорная группа фосфина может дополнительно активировать непредельный реагент, а также стабилизировать возникающий фосфониевый енолят посредством водо-

родного связывания, что создает условия для передачи стереохимической информации от хирального катализатора к продукту реакции. Таким образом, возникает синергетический эффект от присутствия двух или более функциональных центров в катализаторе, что напоминает механизмы ферментативных реакций, включающих согласованное участие нескольких активных центров биокатализатора. Однако количественных кинетических измерений для реакций непредельных электрофильных соединений с бифункциональными третичными фосфинами проведено не было.

Нам представлялось необходимым восполнить имевшийся пробел в теории фосфин-катализируемых реакций и получить количественные данные о реакционной способности третичных фосфинов в реакциях с непредельными электрофильными соединениями, проанализировав: 1) влияние электронных и стерических эффектов заместителей у атома фосфора; 2) влияние протонодонорных групп фосфина.

Ранее нами было установлено, что в ряду $\text{PPh}_3\text{--MePPh}_2\text{--Me}_2\text{PPh}$ замена каждой фенильной группы на метильную примерно на порядок увеличивает скорость присоединения фосфина [36,39], причем эта тенденция справедлива как для уксусной кислоты, так и апротонных растворителей. Это свидетельствует об положительном влиянии нуклеофильности фосфина на скорость реакции. Однако в рассматриваемой триаде нуклеофильность фосфинов меняется очень существенно, это может маскировать влияние других эффектов.

Для оценки влияния электронных и стерических эффектов заместителей в настоящей работе была использована серия алкилдифенилфосфинов: метилдифенилфосфин, этилдифенилфосфин, *n*-пропилдифенилфосфин, изопропилдифенилфосфин, циклогексилдифенилфосфин, *трет*-бутилдифенилфосфин. Кинетические и активационные параметры реакций обобщены в таблице 2.10. Природа фосфина не влияет на кинетическое уравнение реакции: в апротонных растворителях применимо кинетическое уравнение 2.1 со вторым порядком реакции по непредельной кислоте; в среде уксусной кислоты справедливо кинетическое уравнение 2.20, и реакция имеет первый порядок по непредельной кислоте.

Как видно из таблицы 2.10, природа фосфина главным образом отражается на энтальпии активации реакции и в слабой степени влияет на энтропию активации, которая всегда имеет большие отрицательные значения: -168 ± 11 Дж·моль⁻¹·К⁻¹. Используя критерий Экснера (уравнение 2.24, рис. 2.36) [244], обнаруживаем, что реакции с участием различных третичных фосфинов принадлежат к одной реакционной серии, т.е. протекают по однотипному механизму.

$$\lg k_{\text{III}}(323 \text{ K}) = (0.902 \pm 0.089) \lg k_{\text{III}}(293 \text{ K}) + (0.382 \pm 0.154) \quad (2.24)$$

$$N = 7, R^2 = 0.9927, s = 0.027$$

Таблица 2.10

Константы скорости третьего порядка и активационные параметры реакций алкилфенилфосфинов с непредельными карбоновыми кислотами в различных растворителях (30.0±0.1°C)

| № | Фосфин | Растворитель | $10^3 \cdot k_{III}$, М ⁻² ·с ⁻¹ | ΔH^\ddagger , кДж·моль ⁻¹ | $-\Delta S^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹ | Ссылка |
|----------------------|------------------------------|--------------|--|---|--|--------|
| Акриловая кислота | | | | | | |
| 1 | MePPh ₂ | AcOH | 80.8±0.9 | 30.0 | 167 | [36] |
| 2 | EtPPh ₂ | AcOH | 48.9±0.5 | 29.4 | 173 | [79] |
| 3 | <i>n</i> -PrPPh ₂ | AcOH | 42.9±0.3 | 29.0 | 176 | [79] |
| 4 | <i>i</i> -PrPPh ₂ | AcOH | 26.7±0.5 | 29.2 | 179 | [79] |
| 5 | CyPPh ₂ | AcOH | 33.2±0.6 | 29.6 | 176 | [79] |
| 6 | <i>t</i> -BuPPh ₂ | AcOH | 23.8±0.2 | 33.1 | 167 | [79] |
| 7 | MePPh ₂ | MeCN | 569±12 | 26.0 | 163 | [36] |
| 8 | EtPPh ₂ | MeCN | 363±6 | 25.6 | 168 | [79] |
| 9 | <i>n</i> -PrPPh ₂ | MeCN | 320±5 | 24.0 | 175 | [79] |
| 10 | <i>i</i> -PrPPh ₂ | MeCN | 168±3 | 25.9 | 174 | [79] |
| 11 | CyPPh ₂ | MeCN | 234±4 | 25.2 | 173 | [79] |
| 12 | MePPh ₂ | AcOEt | 131±2 | 29.3 | 163 | [36] |
| 13 | EtPPh ₂ | AcOEt | 73.9±0.9 | 29.4 | 169 | [79] |
| 14 | <i>n</i> -PrPPh ₂ | AcOEt | 64.5±1.1 | 28.1 | 175 | [79] |
| 15 | <i>i</i> -PrPPh ₂ | AcOEt | 32.9±0.6 | 29.6 | 175 | [79] |
| 16 | CyPPh ₂ | AcOEt | 47.1±0.9 | 29.9 | 171 | [79] |
| 17 | MePPh ₂ | AcOBu | 172±2 | 30.3 | 159 | [36] |
| 18 | Me ₂ PPh | AcOBu | 1610±20 | 25.6 | 157 | [36] |
| 19 | Me ₂ PPh | AcOEt | 1170±10 | 25.0 | 161 | [36] |
| Метакриловая кислота | | | | | | |
| 20 | MePPh ₂ | AcOBu | 3.48±0.05 | 38.3 | 166 | [36] |
| 21 | Me ₂ PPh | AcOBu | 33.3±0.5 | 32.7 | 165 | [36] |

Изокинетическая зависимость 2.24 идентична ранее установленной изокинетической зависимости 2.5 для реакции акриловой кислоты с трифенилфосфином в апротонных растворителях и изокинетической зависимости 2.21 для реакции трифенилфосфина с ак-

тивированными алкенами в уксусной кислоте; это приводит к выводу об общем механизме не зависимо от природы третичного фосфина, активированного алкена и растворителя. Таким образом, использование серии третичных фосфинов завершает построение единого представления о механизме рассматриваемых реакций, в которых фосфониевый енолят-ный интермедиат из-за своей очень высокой нестабильности подвергается скорости лимитирующему протонированию по гетероатому электроноакцепторной группы из среды.

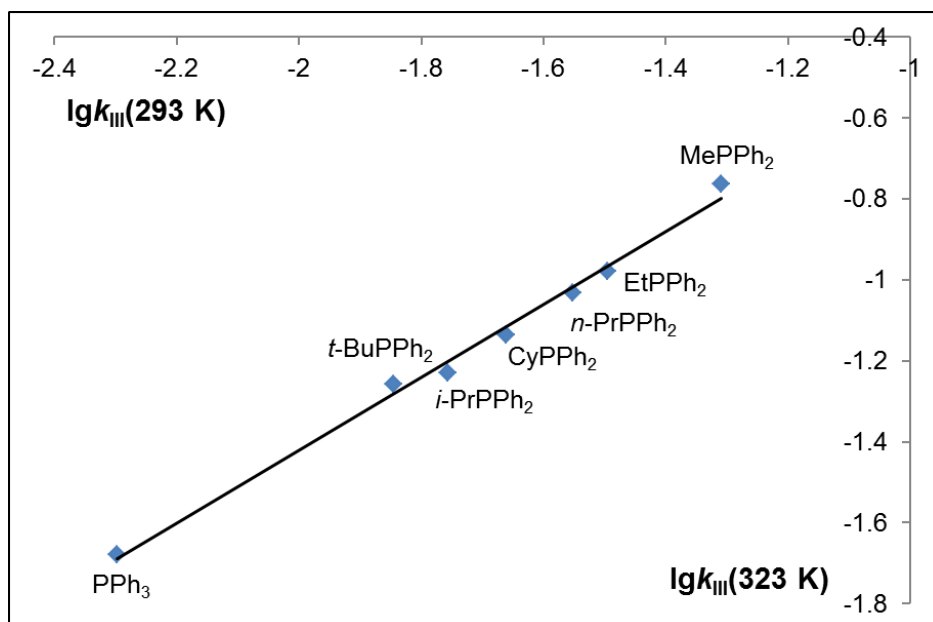


Рис. 2.36. Изокинетическая зависимость $\lg k_{III}(323\text{ K}) - \lg k_{III}(293\text{ K})$ для реакции третичных фосфинов с акриловой кислотой в AcOH. Рисунок из данной работы.

Анализируя кинетические данные из таблиц 2.1, 2.4, 2.10, можно заметить, что отношение констант скорости для любой пары растворителей является практически постоянной величиной, не зависящей от строения третичного фосфина, например:

$$\frac{k_{III}(\text{MeCN})}{k_{III}(\text{AcOH})} = 6.9 \pm 0.6; \quad \frac{k_{III}(\text{MeCN})}{k_{III}(\text{AcOEt})} = 5.3 \pm 0.9.$$

Это свидетельствует о том, что растворители не оказывают специфическое влияние на сольватацию третичных фосфинов и возникающих фосфониевых енолятов, т.е. степень сольватации практически не меняется при движении вдоль координаты реакции. Такая ситуация становится понятной, учитывая очень малое время жизни фосфониевых енолятов, которое не позволяет растворителю вовлекаться в их стабилизацию и оказывать специфическое влияние на скорость реакции. Это наблюдение хорошо согласуется с ранее проведенным количественным анализом влияния растворителя на скорость реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой. Кроме того, уксусная кислота не способна протони-

ровать алкилдифенилфосфины, это также приводит к выполнению указанного выше равенства.

Анализируя влияние алкильной группы на реакционную способность алкилдифенилфосфинов, находим, что не существует удовлетворительной корреляции между скоростью реакции и стерической константой Тафта E_s алкильной группы у атома фосфора (рис. 2.37). Это свидетельствует о том, что упоминавшаяся ранее точка зрения, согласно которой большие по размеру алкильные группы снижают реакционную способность третичного фосфина из-за стерического эффекта, является не обоснованной. Атом фосфора обладает значительно большим атомным радиусом по сравнению с углеродом, поэтому и стерические эффекты заместителей оказываются для третичного фосфина менее выраженными. Это контрастирует с большими стерическими эффектами заместителей в алкене, особенно при введении заместителя в β -положение C=C связи, как было рассмотрено ранее.

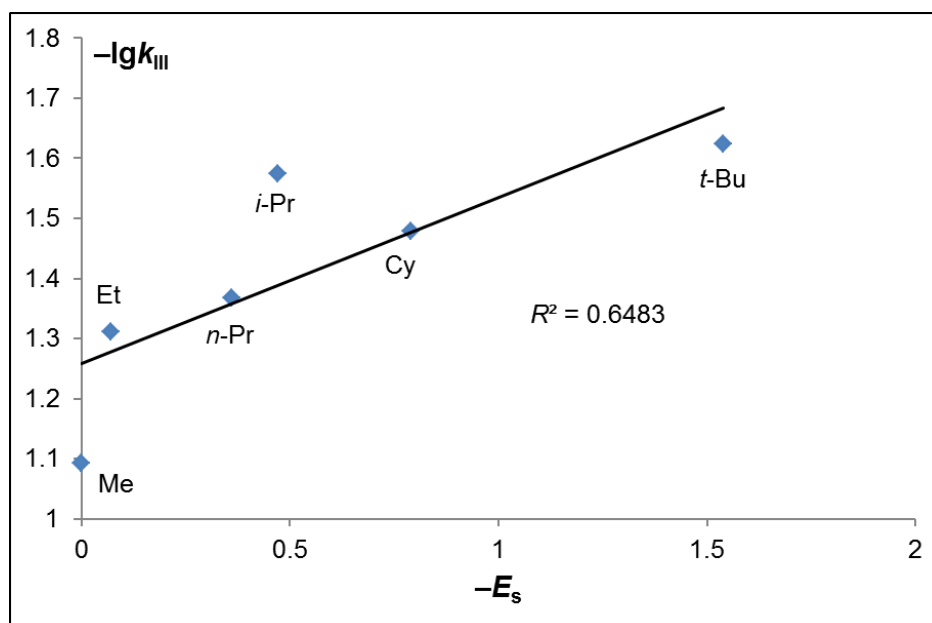


Рис. 2.37. Соотношение между $\lg k_{III}$ для реакции алкилдифенилфосфинов $RPPH_2$ с акриловой кислотой в $AcOH$ при $30.0 \pm 0.1^\circ C$ и стерической константой Тафта E_s алкильной группы R . Рисунок из данной работы.

Вместе с тем, для алкилдифенилфосфинов существует удовлетворительная корреляция констант скорости с индуктивной константой Тафта σ^* алкильной группы у атома фосфора (рис. 2.38):

$$\lg k_{III} = -1.14 + (1.9 \pm 0.3)\sigma^* \quad (2.25)$$

$$N = 6, R = 0.951, s = 0.067$$

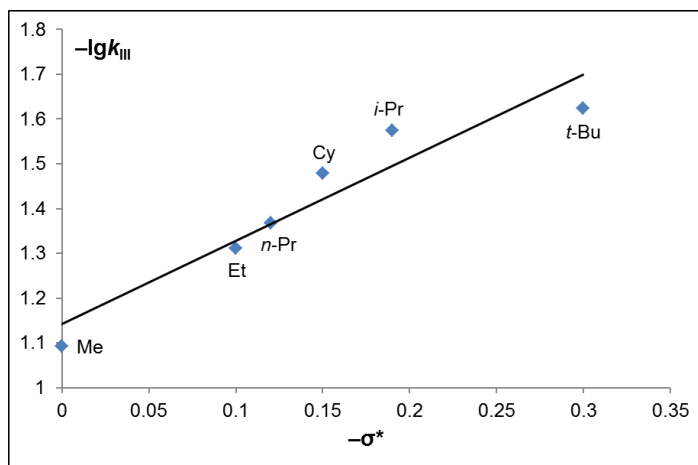
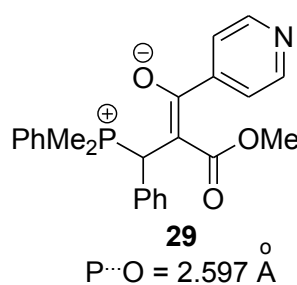
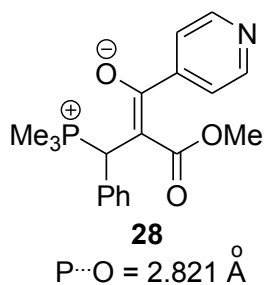


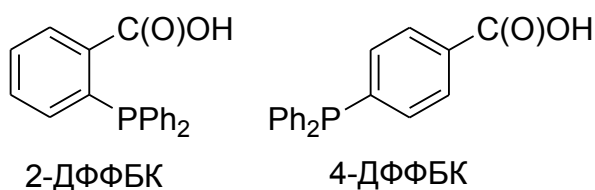
Рис. 2.38. Соотношение между $\lg k_{III}$ для реакции алкилдифенилфосфинов RPh_2 с акриловой кислотой в $AcOH$ при $30.0 \pm 0.1^\circ C$ и индуктивной константой Тафта σ^* алкильной группы R. Рисунок из данной работы.

Интересно, что величина ρ , характеризующая чувствительность реакции к эффекту заместителя, положительна и равна 1.9 (уравнение 2.25), т.е. с увеличением электронодонорных свойств алкильной группы (+I-эффекта) реакция замедляется. Казалось бы, донорные алкильные группы должны увеличивать нуклеофильность фосфина, тем самым повышая скорость реакции. Выявленная зависимость становится понятной, учитывая, что общая скорость реакции k_{III} зависит от константы равновесия образования фосфониевого енолята $K = k_1/k_{-1}$, поэтому необходимо также рассмотреть влияние алкильных групп на скорость распада этого интермедиата. Как было рассмотрено ранее, существенный вклад в стабилизацию фосфониевых енолятов вносит внутримолекулярное электростатическое $P \cdots O$ взаимодействие. Очевидно, что донорные алкильные группы снижают эффективный положительный заряд на атоме фосфора, тем самым понижая его способность участвовать в стабилизации анионного заряда енолятной части. Этот вывод подтверждается рентгеноструктурными данными, имеющимися в литературе [240]. Так, для фосфониевого енолята **28**, полученного из триметилфосфина, расстояние $P \cdots O$ составляет 2.821 Å, а для аналогичного фосфониевого енолята **29**, полученного из диметилфенилфосфина, расстояние $P \cdots O$ сокращается до 2.597 Å, несмотря на увеличившуюся стерическую загруженность атома фосфора:



Таким образом, обнаруженная корреляция раскрывает двойственное влияние алкильных групп у атома фосфора на скорость реакции: с одной стороны, они увеличивают скорость нуклеофильной атаки фосфина k_1 , но с другой стороны, увеличивают скорость распада фосфониевого енолята k_{-1} . Эти два противоположных эффекта нельзя было обнаружить в ряду $\text{PPh}_3\text{--MePPh}_2\text{--Me}_2\text{PPh}$, поскольку нуклеофильность фосфина, а, следовательно, и константы k_1 увеличиваются очень сильно, и влияние заместителей на константы k_{-1} остается незамеченным. Однако в ряду алкилдифенилфосфинов нуклеофильность меняется не столь существенно, это и позволяет обнаружить замедление реакции под влиянием донорных алкильных групп. Полученные данные очень важны с точки зрения механизма, поскольку дают еще одно независимое доказательство, что нуклеофильная атака фосфина не является лимитирующей стадией реакции. Кроме того, эти данные делают понятным снижение каталитической активности третичных фосфинов с высшими и разветвленными алкильными группами в реакциях с непредельными электрофильными соединениями: она связана не со стерическим эффектом заместителей у атома фосфора, а с их донорным эффектом, который дестабилизирует фосфониевый енолят, лежащий на пути этих реакций.

Следующим этапом исследования явилось изучение влияния протонодонорной группы в составе третичного фосфина на скорость реакции с активированными алкенами. Предпосылкой для данного исследования явилось обнаружение эффекта анхимерного содействия для малеиновой кислоты (наличие второй *цис*-карбоксильной группы в которой приводит к значительному увеличению скорости реакции с третичными фосфинами), а также литературные данные, свидетельствующие о большей каталитической активности бифункциональных третичных фосфинов. Мы заинтересовались, будет ли для бифункционального третичного фосфина, имеющего в составе карбоксильную группу, наблюдаться ускорение реакции. Для этого с использованием различных растворителей была изучена кинетика реакций 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты (2-ДФФБК) и 4-(дифенилфосфино)бензойной кислоты (4-ДФФБК) с акриловой кислотой и акрилонитрилом [321].



Задача исследования состояла в анализе различий в реакционной способности двух изомерных бифункциональных третичных фосфинов, различающееся положением карбоксильных групп в которых способно влиять на водородное связывание в фосфониевом

еноляте. Кроме того, необходимо было выяснить, как ускорение реакции с бифункциональным третичным фосфином зависит от природы электроноакцепторной группы в алкене (CO₂H, CN).

Кинетические закономерности реакций с участием 2-ДФФБК и 4-ДФФБК оказались идентичны реакциям монофункциональных третичных фосфинов. В уксусной кислоте для реакций 2-ДФФБК и 4-ДФФБК с акриловой кислотой и акрилонитрилом справедливо кинетическое уравнение 2.20 с первым порядком по каждому из реагентов. В апротонных растворителях реакции 2-ДФФБК и 4-ДФФБК с акриловой кислотой имеют второй порядок по активированному алкену и описываются кинетическим уравнением 2.1. Хотя 2-ДФФБК и 4-ДФФБК содержат в своем составе карбоксильную группу, которая может вовлекаться в протонирование фосфониевого енолята, в условиях псевдопервого порядка по фосфину этим каналом переноса протона можно пренебречь, поскольку концентрация акриловой кислоты заведомо берется в большом избытке.

Кинетические параметры реакций с участием бифункциональных третичных фосфинов представлены в таблице 2.11, для удобства в нее включены данные для ранее изученной реакции с участием трифенилфосфина. Активационные параметры реакций приведены в таблице 2.12.

Таблица 2.11

Константы скорости третьего порядка ($10^3 \cdot k_{III}$, М⁻²·с⁻¹) для реакций 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты (2-ДФФБК), 4-(дифенилфосфино)бензойной кислоты (4-ДФФБК) и трифенилфосфина с активированными алкенами в различных растворителях (30.0±0.1°С) [321]

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

Карбоксильная группа относится к числу электроноакцепторных, поэтому ее введение в ароматическое кольцо понижает нуклеофильность третичного фосфина, что должно уменьшать реакционную способность 2-ДФФБК и 4-ДФФБК по сравнению с трифенилфосфином. Действительно, 4-ДФФБК в несколько раз уступает по реакционной

способности трифенилфосфину в реакциях с акриловой кислотой и акрилонитрилом (№ 1-4, таблица 2.11). Однако реакционная способность 2-ДФФБК выпадает из общего тренда, причем отклонение зависит от природы электроноакцепторной группы, присутствующей в алкене. Так, в реакции с акриловой кислотой 2-ДФФБК во всех растворителях более активна, чем трифенилфосфин (№ 1-3, таблица 2.11). Но в реакции с акрилонитрилом трифенилфосфин оказывается более активным, чем 2-ДФФБК (№ 4, таблица 2.11). Ускорение реакции 2-ДФФБК с акриловой кислотой хорошо объясняется эффектом анхимерного содействия, поскольку карбоксильная группа бифункционального фосфина в *орто*-положении способна вовлекаться в стабилизацию фосфониевого енолята посредством водородного связывания, это увеличивает константу равновесия $K=k_1/k_{-1}$ и, как следствие, общую скорость реакции k_{III} . Для *пара*-замещенного бифункционального фосфина аналогичная стабилизация становится невозможной.

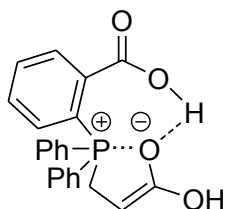


Таблица 2.12

Активационные параметры реакций 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты (2-ДФФБК), 4-(дифенилфосфино)бензойной кислоты (4-ДФФБК) с акриловой кислотой и акрилонитрилом в различных растворителях [321]

| № | Растворитель | 2-ДФФБК | | 4-ДФФБК | |
|-------------------|--------------|---|--|---|--|
| | | ΔH^\ddagger , кДж·моль ⁻¹ | $-\Delta S^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹ | ΔH^\ddagger , кДж·моль ⁻¹ | $-\Delta S^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹ |
| Акриловая кислота | | | | | |
| 1 | MeCN | 24.0 | 186 | 29.3 | 180 |
| 2 | EtOAc | 20.1 | 211 | 34.8 | 178 |
| 3 | AcOH | 30.2 | 183 | 36.7 | 173 |
| Акрилонитрил | | | | | |
| 4 | AcOH | 33.2 | 212 | 41.7 | 193 |

Ускоряющий эффект карбоксильной группы в составе 2-ДФФБК пропадает, когда в качестве активированного алкена используется акрилонитрил (№ 4, таблица 2.11). В реакции с акрилонитрилом как 2-ДФФБК, так и 4-ДФФБК менее активны, чем трифенилфосфин, что объясняется меньшей нуклеофильностью бифункциональных фосфинов. Поскольку атомы в составе нитрильной группы имеют *sp*-гибридизацию, стабилизация фос-

фониевого енолята посредством внутримолекулярного водородного связывания становится невозможной, т.к. это приводило бы к сильной деформации валентных углов.

Можно заметить, что ускорение реакции акриловой кислоты с 2-ДФФБК проявляется не так сильно, как в реакции малеиновой кислоты с трифенилфосфином. В этом отношении рассматриваемое ускорение больше напоминает небольшое ускорение в реакции *цис*-аконитовой кислоты с трифенилфосфином. Вероятнее всего это связано с тем, что образование внутримолекулярной водородной связи в интермедиате между карбоксильной группой фосфина и енолятным центром конкурирует с образованием межмолекулярной водородной связи бифункционального фосфина с растворителем. До начала реакции карбоксильная группа фосфина ассоциирована преимущественно с растворителем. В результате присоединения фосфина основность енолятного центра сильно увеличивается, что способствует реорганизации межмолекулярной водородной связи во внутримолекулярную связь, однако этому процессу препятствует слишком малое время жизни образующегося интермедиата. Ускорение реакции максимально, когда внутримолекулярная водородная связь изначально присутствует в субстрате, как это имеет место в малеиновой кислоте. Необходимость реорганизации водородной связи в составе реагентов (или интермедиатов) делает ускорение реакции менее заметным, как это имеет место для 2-ДФФБК и *цис*-аконитовой кислоты.

Как видно из таблицы 2.12, энтропия активации для реакций с участием 2-ДФФБК имеет более отрицательные значения, чем для 4-ДФФБК и трифенилфосфина. По-видимому, и связано с дополнительным водородным связыванием в возникающих интермедиатах. Таким образом, в реакциях активированных алкенов с третичными фосфинами эффект анхимерного содействия имеет общий характер и может достигаться за счет протодонорных групп, входящих в состав не только активированного алкена, но и третичного фосфина.

Итак, проведенное исследование позволило распространить предложенный механизм, включающий протонирование фосфониевого енолятного интермедиата на лимитирующей стадии реакции, на третичные фосфины различного строения. Хотя нуклеофильность фосфина, как правило, повышает скорость реакции, этот эффект может быть компенсирован снижением устойчивости фосфониевого енолята при введении донорной алкильной группы к атому фосфора. По этой причине реакционная способность алкилдибензилфосфинов снижается с возрастанием $+I$ -эффекта алкильной группы, но при этом не зависит от стерического эффекта этой группы. В реакции бифункционального третичного фосфина – 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты – обнаружен эффект анхимерного содействия за счет способности протодонорной группы фосфина вовлекаться в стабили-

зацию фосфониевого енолята посредством внутримолекулярного водородного связывания. Этот эффект делает понятным повышенную активность бифункциональных третичных фосфинов, обнаруживаемую в фосфин-катализируемых реакциях.

Заключение к главе 2

Количественный анализ влияния природы апротонного растворителя на скорость реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой, проведенный на основе линейных соотношений свободных энергий для серии из 16 растворителей, выявил, что наиболее существенным параметром является основность среды, которая препятствует переносу протона к фосфониевому еноляту и тем самым замедляет общую скорость реакции. Несмотря на цвиттер-ионную природу интермедиата, влияние полярности среды на скорость реакции оказывается очень слабым, что связано с очень малым временем жизни фосфониевого енолята, которое не позволяет полярным молекулам растворителя переориентироваться в его сольватационной сфере. Короткоживущий характер фосфониевого енолята подтвержден методом функционала плотности путем расчета поверхности потенциальной энергии, при этом показано существование кинетического запрета на внутримолекулярную миграцию карбоксильного протона к карбанионному центру, что требует участия в реакции еще одной протонодонорной молекулы.

С использованием бинарных смесей растворителей, позволяющих избежать влияния эффекта предпочтительной сольватации на кинетику, впервые представлено прямое доказательство тому, что реакция третичных фосфинов с активированными алкенами имеет первый порядок по кислотному растворителю. В соответствии с этими данными предложен общий механизм реакции в кислых средах, включающий первоначальное равновесное образование фосфониевого енолята с последующим переносом протона к этому интермедиату из среды на лимитирующей стадии реакции. Лимитирующий характер стадии переноса протона свидетельствует, что распад фосфониевого енолята на исходные реагенты происходит быстрее, чем его протонирование в кислых средах, подтверждая короткоживущий характер возникающего интермедиата.

С использованием уксусной кислоты в качестве растворителя, изучена кинетика реакции трифенилфосфина с серией активированных алкенов. Установлено, что скорость реакции зависит не только от электрофильности активированного алкена, но и в значительной степени – от способности электроноакцепторной группы алкена стабилизировать интермедиат за счет таких факторов как: внутримолекулярное электростатическое взаимодействие между фосфониевым и енолятными центрами, а также внутри- и межмолеку-

лярное водородное связывание. Для алкенов, имеющих фиксированную *s-цис*-геометрию (малеиновая кислота, α -метиленлактоны, итаконовый ангидрид) обнаружен эффект анхимерного содействия, заключающийся в существенном увеличении скорости реакции с третичными фосфинами и обусловленный тем, что исходная геометрия алкена благоприятствует стабилизации интермедиата посредством электростатического взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами. Такое взаимодействие не должно приводить к сильной деформации непредельного гетероцикла, в противном случае эффект анхимерного содействия исчезает, как это наблюдается для α -метилен- γ -бутиролактама. Ключевая роль $P\cdots O$ взаимодействия в возникновении анхимерного содействия подтверждена квантово-химическими расчетами.

С использованием D_1 -уксусной кислоты обнаружены нормальные изотопные эффекты растворителя для реакции трифенилфосфина с активированными алкенами, подтверждающие участие растворителя в лимитирующей стадии переноса протона. Для 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 равен единице. Нормальный изотопный эффект для α -положения акрилонитрила имеет неклассическую природу и обусловлен эффектом Реннера–Теллера для плоскостного и внеплоскостного деформационных колебаний $C-C\equiv N$, в ходе которого электронно-колебательно-вращательное (ровибронное) взаимодействие смещает минимум от линейной конфигурации атомов к менее симметричной изогнутой конфигурации. Обнаруженный эффект доказывает, что на лимитирующей стадии реакции происходит протонирование фосфониевого енолята по атому азота нитрильной группы, поскольку плоскостное деформационное колебание $C-C\equiv N$ способствует изменению гибридизации азота с *sp*- на *sp*²-состояние. На основе этого эффекта было рассчитано время жизни фосфониевого енолята, которое оказалось находящимся в фемтосекундном диапазоне. С использованием D_{15} -трифенилфосфина были определены стерические изотопные эффекты, которые оказались очень большими (до 20%) для β -замещенных активированных алкенов, что свидетельствует об очень жестких стерических отталкиваниях в переходном состоянии при завязывании $P-C$ связи для указанных алкенов.

С использованием серии алкилфенилфосфинов показано, что предложенный механизм реакции справедлив для третичных фосфинов различного строения и на количественном уровне проанализировано влияние алкильных групп на реакционную способность фосфина. Показано, что на реакционную способность влияют два противоположных

эффекта: 1) донорные алкильные группы повышают нуклеофильность фосфина и скорость реакции; 2) донорные алкильные группы понижают устойчивость фосфониевого енолята из-за ослабления электростатического взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами, снижая скорость реакции. Влияния стерического эффекта алкильных групп на реакционную способность фосфина не выявлено. Для бифункционального третичного фосфина – 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты – обнаружен эффект анхимерного содействия, обусловленный способностью карбоксильной группы в *орто*-положении вовлекаться в стабилизацию фосфониевого енолята посредством внутримолекулярного водородного связывания.

ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОСФОНИЕВЫХ ЕНОЛЯТОВ В ОРГАНОКАТАЛИЗЕ

(Обсуждение результатов)

3.1. Фосфин-катализируемая реакция Пудовика

Как следует из литературного обзора, в последние годы интенсивное развитие получило использование третичных фосфинов в качестве органокатализаторов реакции Михаэля. Однако к началу нашего исследования в литературе отсутствовали данные о возможности катализа третичными фосфинами реакции Пудовика, которая по своей природе близка к реакции Михаэля и заключается в сопряженном присоединении связей P(O)–H к непредельным электрофильным соединениям. В зарубежной литературе реакцию Пудовика часто называют «реакцией фосфа-Михаэля», однако в обсуждении мы будем придерживаться терминологии, принятой в отечественной науке. Реакция Пудовика является одним из фундаментальных методов создания новых связей углерода с фосфором. В классическом варианте эта реакция включает использование в качестве катализаторов алкоholes щелочных металлов в растворе соответствующего спирта. Делая возможным получение полезных полифункциональных фосфорорганических соединений из простых доступных реагентов, реакция Пудовика прекрасно зарекомендовала себя не только в лабораторном, но и промышленном органическом синтезе. Одним из примеров использования данной реакции в промышленном масштабе является синтез 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоната, действующего вещества антиацидотического препарата «Димефосфон» [322]. Еще одним примером является многотоннажный синтез диметил-3-амино-3-оксопропилфосфоната, являющегося прекурсором коммерческого продукта «Rugovateх CP» – эффективного малотоксичного фосфорсодержащего антипирена, который используется для придания текстильным материалам огнестойкости [323].

Вместе с тем, катализ реакции Пудовика сильноосновными алкоholes щелочных металлов сопряжен с рядом проблем практического характера:

1) из-за трудноконтролируемого протекания реакции часто наблюдается осмоление реакционной смеси, что снижает выход продукта;

2) наличие побочной реакции переэтерификации между алкоholeм, гидрофосфорильным соединением и сложноэфирной группой активированного алкена. Это затрудняет селективное получение соединений с различными заместителями во фрагментах P–OR и CO₂R и требует использования раствора алкоholeта в спирте, имеющего тот же самый заместитель R в алкильной цепи;

3) катализатор не может быть регенерирован из реакционной смеси и использован повторно.

Отмеченные особенности ограничивают синтетический потенциал реакции в плане получения разнообразных фосфорорганических соединений, особенно сложной молекулярной структуры. Чтобы преодолеть указанные ограничения, было предложено достаточно много альтернативных катализаторов реакции Пудовика: сильноосновные амины и их производные [324-332], неорганические основания (KOH, K₂CO₃, CaO и др.) [333-335], радикальные инициаторы [336], комплексы переходных металлов [337], кислоты Льюиса и Брэнстеда [338-341], микроволновое излучение [342,343] и т.д. Хотя катализаторы, предложенные для реакции Пудовика, очень многочисленны, ни один из них нельзя рассматривать в качестве универсального. Многие катализаторы оказываются эффективными только для узкого круга субстратов. В большинстве известных случаев для достижения выходов целевых продуктов, сопоставимых с реакциями, катализируемыми алкоголями щелочных металлов, требуются длительное выдерживание реакционной смеси, жесткие условия реакции, либо же необходимость использования коммерчески недоступных катализаторов. В этой связи поиск новых эффективных катализаторов присоединения гидрофосфорильных соединений к непредельным электрофильным соединениям является актуальной задачей.

Существование на пути реакций третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями фосфониевых енолятных интермедиатов, содержащих сильноосновный енолятный центр, который мог бы участвовать в депротонировании фосфорного пронуклеофила, побудило нас изучить возможность катализа реакции Пудовика третичными фосфинами.

Для начала мы выбрали реакции диэтилфосфита **30a** с метилакрилатом **31a** и метилметакрилатом **31b** в качестве модельных, чтобы изучить каталитическую активность третичных фосфинов в реакции Пудовика (схема 3.1). Поскольку выход продуктов реакции Пудовика очень чувствителен к природе используемого активированного алкена, для оптимизации условий были выбраны активный незамещенный эфир (метилакрилат) и менее активный α-замещенный эфир (метилметакрилат). Полученные результаты обобщены в таблице 3.1.

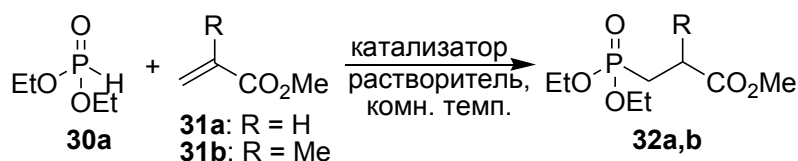


Схема 3.1. Модельные реакции диэтилфосфита с метилакрилатом и метилметакрилатом

Оптимизация условий реакции диэтилфосфита с метилакрилатом и
метилметакрилатом^a

| № | Катализатор (%) | Алкен | Растворитель | Время (ч) | Конверсия ^b (%) |
|----|---|------------|-------------------------------|-----------|----------------------------|
| 1 | PPh ₃ (10) | 31a | MeCN | 48 | 0 |
| 2 | PPh ₃ (50) | 31b | MeCN | 48 | 0 |
| 3 | (4-MeOC ₆ H ₄) ₃ P (10) | 31a | MeCN | 48 | 0 |
| 4 | (4-MeOC ₆ H ₄) ₃ P (10) | 31b | MeCN | 48 | 0 |
| 5 | (2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂) ₃ P (5) | 31a | MeCN | 48 | 65 |
| 6 | (2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂) ₃ P (50) | 31b | MeCN | 48 | следы |
| 7 | P(NMe ₂) ₃ (5) | 31a | MeCN | 0.5 | 74 |
| 8 | P(NMe ₂) ₃ (50) | 31b | MeCN | 2 | 95 |
| 9 | <i>n</i> -Bu ₃ P (5) | 31a | MeCN | 0.5 | 88 |
| 10 | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | 31a | MeCN | 0.5 | 88 |
| 11 | <i>n</i> -Bu ₃ P (5) | 31b | MeCN | 48 | следы |
| 12 | <i>n</i> -Bu ₃ P (50) | 31b | MeCN | 2 | 83 |
| 13 | <i>n</i> -Bu ₃ P (60) | 31b | MeCN | 2 | 83 |
| 14 | <i>n</i> -Bu ₃ P (5) | 31a | ДМФА | 0.5 | 78 |
| 15 | <i>n</i> -Bu ₃ P (50) | 31b | ДМФА | 2 | 45 |
| 16 | <i>n</i> -Bu ₃ P (5) | 31a | ДМСО | 0.5 | 65 |
| 17 | <i>n</i> -Bu ₃ P (50) | 31b | ДМСО | 2 | 38 |
| 18 | <i>n</i> -Bu ₃ P (5) | 31a | <i>n</i> -гексан | 0.5 | 46 |
| 19 | <i>n</i> -Bu ₃ P (50) | 31b | <i>n</i> -гексан | 2 | следы |
| 20 | <i>n</i> -Bu ₃ P (5) | 31a | C ₆ H ₆ | 0.5 | следы |
| 21 | <i>n</i> -Bu ₃ P (50) | 31b | C ₆ H ₆ | 2 | 0 |
| 22 | NEt ₃ (5) | 31a | MeCN | 48 | 0 |
| 23 | NEt ₃ (50) | 31b | MeCN | 48 | 0 |
| 24 | DABCO (5) | 31a | MeCN | 48 | 0 |
| 25 | DABCO (50) | 31b | MeCN | 48 | 0 |
| 26 | DBU (5) | 31a | MeCN | 2 | 34 |
| 27 | DBU (50) | 31b | MeCN | 2 | следы |
| 28 | DBU (5) | 31a | MeCN | 72 | 86 |
| 29 | DBU (100) | 31b | MeCN | 72 | 79 |

^a Реакции проводили при комнатной температуре, добавляя по каплям раствор непредельного эфира (5 ммоль, 15 мл указанного растворителя) к перемешиваемой смеси диэтилфосфита (5 ммоль, 5 мл растворителя) с указанным количеством катализатора.

^b Конверсия определена по данным спектроскопии ЯМР ³¹P.

Оказалось, что эффективность катализа реакции в значительной степени зависит не только от природы активированного алкена, но и третичного фосфина. Наибольшую каталитическую активность проявили высоконуклеофильные алифатические третичные фосфины – три-*n*-бутилфосфин и трис(диметиламино)фосфин. Для катализа реакции с участием метилакрилата было достаточно 5 мол.% фосфина (№№ 7 и 9, таблица 3.1), но в реакции с метилметакрилатом требовалось использовать 50 мол.% катализатора, чтобы обеспечить высокую скорость реакции (№№ 8 и 12, таблица 3.1). Дальнейшее повышение концентрации третичного фосфина не увеличивало конверсию (№№ 10 и 13, таблица 3.1).

Повышение концентрации катализатора в реакции с участием метилметакрилата не связано с его расходом. Оно связано с необходимостью сместить равновесие в сторону образования фосфониевого енолята, генерация которого из метилметакрилата происходит гораздо с меньшей скоростью (как следует из кинетических данных). Это снижает эффективность катализа, если использовать низкие концентрации третичного фосфина. По данным спектроскопии ЯМР ^{31}P , третичный фосфин после завершения реакции присутствует в смеси в неизменном виде и может быть регенерирован из нее в процессе выделения продукта, например, путем экстракции пентаном, либо вакуумной дистилляцией. Фосфониевые интермедиаты в спектрах ЯМР не обнаруживаются, что, очевидно, связано с их высокой нестабильностью и неспособностью накапливаться в реакционной смеси в значительном количестве. Рециклируемость катализатора в фосфин-катализируемой реакции Пудовика является важным преимуществом для промышленных технологических схем.

Следует отметить, что, хотя три-*n*-бутилфосфин способен постепенно окисляться на воздухе, проведение реакций в защитной инертной атмосфере не требуется за счет высокой скорости катализа. В контрольных экспериментах, проведенных в атмосфере аргона, выходы целевых продуктов не отличались от таковых для реакций на воздухе.

Ароматические третичные фосфины показали заметно меньшую каталитическую активность, либо же полное отсутствие таковой. Например, трифенилфосфин и более нуклеофильный трис(*n*-метоксифенил)фосфин не катализировали присоединение диэтилфосфита (№№ 1-4, таблица 3.1). Очень нуклеофильный трис(2,4,6-триметоксифенил)фосфин катализировал реакцию с участием метилакрилата (№ 5, таблица 3.1), но не показал эффективность в реакции с менее активным метилметакрилатом (№ 6, таблица 3.1).

Наиболее эффективно фосфин-катализируемое присоединение диэтилфосфита протекало в полярных апротонных растворителях (MeCN, ДМФА, ДМСО, см. таблицу 3.1). Наилучшие результаты были получены при использовании ацетонитрила. В ацетонитриле фосфин-катализируемые реакции протекали с ощутимым экзоэффектом. Однако осмоле-

ние реакционной смеси, характерное для катализа реакции Пудовика алкоголями щелочных металлов, не наблюдалось. Однако известно, что третичные фосфины способны катализировать димеризацию активированных алкенов (реакция Раухута–Курье). Чтобы не допустить этого, синтез проводили при комнатной температуре путем постепенного добавления раствора неопределенного соединения к раствору, содержащему гидрофосфорильное соединение и необходимое количество катализатора.

Мы провели сравнительный анализ каталитической активности третичных фосфинов в реакции Пудовика и их ближайших аналогов – третичных аминов. В качестве третичных аминов были использованы триэтиламин и более нуклеофильные представители, широко используемые в органокатализе, – 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (DABCO) и 1,8-дизабициклоундец-7-ен (DBU). Триэтиламин и DABCO не катализировали реакцию в выбранных условиях (№№ 22-25, таблица 3.1). DBU проявил каталитическую активность, однако при прочих равных условиях реакции с три-*n*-бутилфосфином реакции протекали намного быстрее (№№ 28 и 29, таблица 3.1). Приемлемые выходы целевых продуктов в реакциях, катализируемых DBU, были достигнуты только после длительного выдерживания реакционной смеси, кроме того, для реакции с участием метилметакрилата требовалось использование стехиометрического количества DBU (№ 29, таблица 3.1). Полученные результаты демонстрируют заметно большую каталитическую активность три-*n*-бутилфосфина в реакции Пудовика по сравнению с третичными аминами.

Далее мы изучили синтетический потенциал и ограничения реакции Пудовика, катализируемой три-*n*-бутилфосфином (схема 3.2) [344-347]. Полученные результаты обобщены в таблице 3.2.

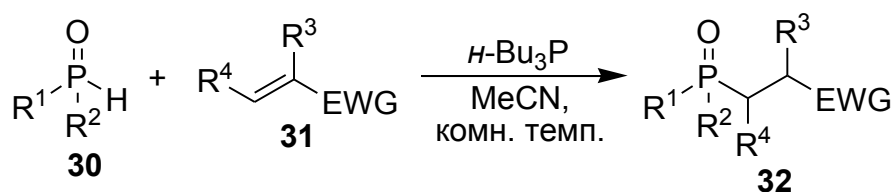


Схема 3.2. Фосфин-катализируемая реакция Пудовика

Катализ реакции Пудовика три-*n*-бутилфосфином оказался эффективен в отношении алкенов, активированных различными электроноакцепторными группами: сложноэфирной, нитрильной, амидной. Для повышения выходов целевых продуктов и сокращения времени реакции концентрацию три-*n*-бутилфосфина варьировали в зависимости от реакционной способности обоих реагентов. Как отмечалось выше, необходимость варьирования концентрации катализатора связана с высокой зависимостью скорости генерации фосфониевого енолята от природы алкена.

Таблица 3.2

Синтетический потенциал реакции Пудовика, катализируемой *n*-Bu₃P^a

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | EWG | % <i>n</i> -Bu ₃ P | Продукт | Время (ч) | Конверсия ^b (%) | Выход ^c (%) |
|----|---|---|------------------------------------|----------------|--------------------|----------------------------------|-------------|--------------|-------------------------------|---------------------------|
| 1 | EtO | EtO | H | H | CO ₂ Me | 5 | 32a | 0.5 | 88 | 81 |
| 2 | EtO | EtO | Me | H | CO ₂ Me | 50 | 32b | 2 | 83 | 78 |
| 3 | EtO | EtO | CH ₂ CO ₂ Me | H | CO ₂ Me | 30 | 32c | 1 | 91 | 84 |
| 4 | EtO | EtO | H | H | CN | 5 | 32d | 0.5 | 88 | 81 |
| 5 | EtO | EtO | H | H | CONH ₂ | 20 | 32e | 1 | 97 | 92 |
| 6 | MeO | MeO | H | H | CO ₂ Me | 5 | 32f | 0.5 | 92 | 82 |
| 7 | MeO | MeO | Me | H | CO ₂ Me | 50 | 32g | 2 | 86 | 75 |
| 8 | MeO | MeO | CH ₂ CO ₂ Me | H | CO ₂ Me | 30 | 32h | 1 | 89 | 82 |
| 9 | MeO | MeO | H | H | CN | 5 | 32i | 0.5 | 91 | 85 |
| 10 | MeO | MeO | H | H | CONH ₂ | 20 | 32j | 1 | 97 | 95 |
| 11 | <i>i</i> -PrO | <i>i</i> -PrO | H | H | CO ₂ Me | 10 | 32k | 1 | 82 | 76 |
| 12 | <i>i</i> -PrO | <i>i</i> -PrO | Me | H | CO ₂ Me | 70 | 32l | 3 | 78 | 70 |
| 13 | <i>i</i> -PrO | <i>i</i> -PrO | CH ₂ CO ₂ Me | H | CO ₂ Me | 40 | 32m | 3 | 65 | 60 |
| 14 | <i>i</i> -PrO | <i>i</i> -PrO | H | H | CN | 10 | 32n | 1 | 78 | 74 |
| 15 | <i>i</i> -PrO | <i>i</i> -PrO | H | H | CONH ₂ | 25 | 32o | 1.5 | 93 | 85 |
| 16 | C ₈ H ₁₇ O ^d | C ₈ H ₁₇ O ^d | H | H | CO ₂ Me | 5 | 32p | 0.5 | 92 | 85 |
| 17 | C ₈ H ₁₇ O ^d | C ₈ H ₁₇ O ^d | Me | H | CO ₂ Me | 50 | 32q | 2 | 76 | 70 |
| 18 | C ₈ H ₁₇ O ^d | C ₈ H ₁₇ O ^d | CH ₂ CO ₂ Me | H | CO ₂ Me | 30 | 32r | 2 | 78 | 70 |
| 19 | C ₈ H ₁₇ O ^d | C ₈ H ₁₇ O ^d | H | H | CN | 5 | 32s | 0.5 | 77 | 71 |
| 20 | C ₈ H ₁₇ O ^d | C ₈ H ₁₇ O ^d | H | H | CONH ₂ | 25 | 32t | 1 | 92 | 88 |
| 21 | EtO | Ph | H | H | CO ₂ Me | 5 | 32u | 0.5 | 92 | 84 |
| 22 | EtO | Ph | Me | H | CO ₂ Me | 50 | 32v | 2 | 86 | 75 |
| 23 | EtO | Ph | CH ₂ CO ₂ Me | H | CO ₂ Me | 40 | 32w | 2 | 79 | 74 |
| 24 | EtO | Ph | H | H | CN | 5 | 32x | 0.5 | 91 | 84 |
| 25 | EtO | Ph | H | H | CONH ₂ | 20 | 32y | 1 | 97 | 95 |
| 26 | EtO | EtO | H | Me | CO ₂ Me | 100 | 32z | 72 | следы | 0 |
| 27 | EtO | EtO | H | Ph | CO ₂ Me | 100 | 32aa | 72 | следы | 0 |
| 28 | Ph | Ph | H | H | CO ₂ Me | 5 | 32ab | 0.5 | 95 | 90 |
| 29 | Ph | Ph | Me | H | CO ₂ Me | 50 | 32ac | 2 | 98 | 96 |
| 30 | Ph | Ph | CH ₂ CO ₂ Me | H | CO ₂ Me | 30 | 32ad | 1 | 98 | 95 |
| 31 | Ph | Ph | H | H | CN | 5 | 32ae | 0.5 | 85 | 79 |
| 32 | Ph | Ph | H | H | CONH ₂ | 20 | 32af | 1 | 96 | 91 |
| 33 | Ph | Ph | H | Me | CO ₂ Me | 50 | 32ag | 24 | 82 | 77 |
| 34 | Ph | Ph | H | Ph | CO ₂ Me | 100 | 32ah | 48 | 75 | 68 |

^a Реакции проводили при комнатной температуре, добавляя по каплям раствор активированного алкена (5 ммоль, 15 мл MeCN) к перемешиваемой смеси гидрофосфорильного соединения (5 ммоль, 5 мл MeCN) с указанным количеством *n*-Bu₃P.

^b Конверсия определена по данным спектроскопии ЯМР ³¹P.

^c Выход выделенного продукта.

^d C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O.

Так, для менее электрофильного по сравнению с метилакрилатом акриламида превосходные выходы целевых продуктов были достигнуты путем увеличения концентрации катализатора до 20-25 мол.% (№№ 5, 10, 15, 20, 25, 32 таблица 3.2). Реакционная способность эфиров уменьшалась в ряду: метилакрилат–диметилитаконат–метилметакрилат, данный тренд коррелирует со скоростью присоединения третичных фосфинов к данным эфирам, установленной в ходе кинетических исследований (таблица 2.4).

В оптимизированных условиях каталитическая активность три-*n*-бутилфосфина оказалась сопоставимой с активностью алкоголятов щелочных металлов. Как видно из схемы 3.3, реакция, приводящая к получению фосфоната **32j** (прекурсора антипирена Pyrovatex CP) при катализе три-*n*-бутилфосфином протекает в более мягких условиях и завершается быстрее, чем при классическом катализе данной реакции метилатом натрия [348]. Другим преимуществом три-*n*-бутилфосфина по сравнению с метилатом натрия выступает возможность регенерации катализатора из реакционной смеси для последующего повторного применения. Поэтому необходимость использования 20 мол.% *n*-Bu₃P вместо 5-10 мол.% MeONa не является серьезным недостатком разработанного метода, учитывая четырехкратное сокращение времени реакции и снижение температуры до комнатной. Кроме того, три-*n*-бутилфосфин в отличие от MeONa не чувствителен к влаге, присутствующей в растворителе. Ацетонитрил может быть использован для реакции в коммерчески доступной форме, дополнительное обезвоживание растворителя не требуется.

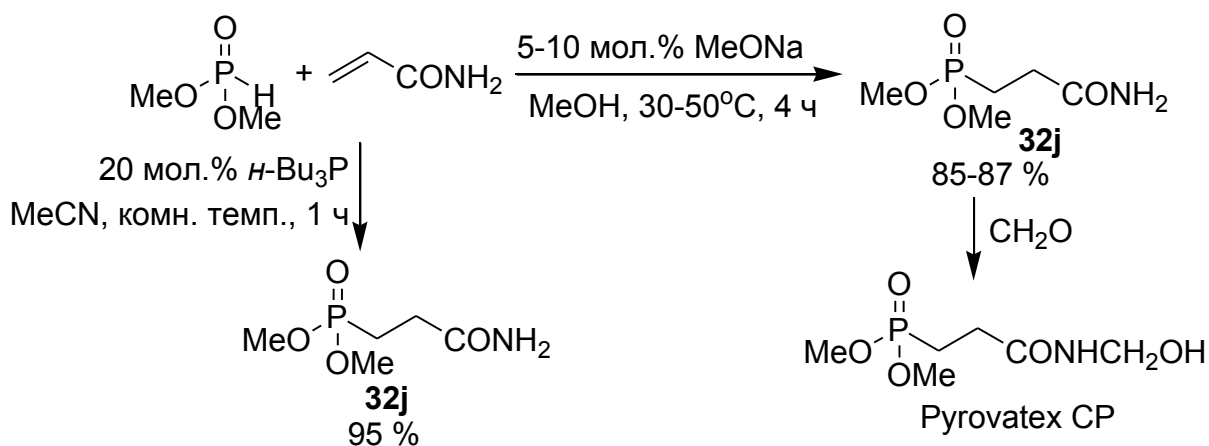


Схема 3.3. Сравнение каталитической активности *n*-Bu₃P и MeONa в реакции присоединения диметилфосфита к акриlamиду, лежащей в основе получения антипирена Pyrovatex CP

Провести эффективное фосфин-катализируемое присоединение диалкилфосфитов к β-замещенным непредельным эфирам (*транс*-метилкротонату, *транс*-метилциннамату) не удалось (№№ 26 и 27, таблица 3.2): желаемые продукты образовывались только в следо-

вых количествах. Этот результат был вполне ожидаем, поскольку β -замещенные алкены обычно оказываются инертными в фосфин-катализируемых реакциях, что связано с трудностью генерации фосфониевого енолята из-за медленного присоединения фосфина к таким реагентам. Заметно менее эффективно протекает присоединение диалкилфосфитов к β -замещенным алкенам и при классическом катализе реакции алкоголятами щелочных металлов, поэтому такие реакции проводят при повышенной температуре и используют сверхэквивмолярные количества алкоголята [349].

В ряду диалкилфосфитов реакционная способность в фосфин-катализируемой реакции Пудовика снижается с уменьшением кислотности P(O)–H связи. Это становится заметным при переходе от диэтилфосфита к диизопропилфосфиту, который почти на порядок менее кислый, чем диэтилфосфит: $pK_a[(EtO)_2P(O)H]=17.7$, $pK_a[(i-PrO)_2P(O)H]=18.5$ [350]. Повысить эффективность катализа реакций с участием диизопропилфосфита можно путем увеличения концентрации три-*n*-бутилфосфина (№№ 11-15, таблица 3.2). При этом эффективность фосфин-катализируемой реакции Пудовика практически не зависит от длины алкильного радикала в диалкилфосфите. Например, бис(2-этилгексил)фосфит реагирует схожим образом, что и низшие диалкилфосфиты (№№ 16-20, таблица 3.2). Это делает разработанный метод пригодным для синтеза высших фосфонатов, получение которых в условиях катализа алкоголятами щелочных металлов осложняется процессами переэтерификации. Фосфонаты с длинными алкоксильными группами у атома фосфора представляют интерес в качестве экстрагентов редкоземельных элементов и карбоновых кислот природного происхождения [351,352].

Помимо диалкилфосфитов, в фосфин-катализируемую реакцию Пудовика могут быть вовлечены и другие классы гидрофосфорильных соединений. Так, *O*-этилфенилфосфонит, в котором одна из этоксильных групп замещена на фенильную группу, тоже эффективно присоединяется к активированным алкенам в присутствии три-*n*-бутилфосфина (№№ 21-25, таблица 3.2). При этом *O*-этилфенилфосфонит лишь немного уступает по реакционной способности диэтилфосфиту. Продукты **32v** и **32w**, содержащие два стереогенных центра (фосфорный и углеродный), образуются в виде смеси диастереомеров без диастереомерного избытка.

Наибольшую реакционную способность среди гидрофосфорильных соединений показал дифенилфосфиноксид $Ph_2P(O)H$. В присутствии три-*n*-бутилфосфина дифенилфосфиноксид способен присоединяться даже к β -замещенным активированным алкенам – *транс*-метилкротонату, *транс*-метилциннамату, – что не наблюдалось для других гидрофосфорильных соединений (№№ 33 и 34, таблица 3.2) [353]. Повышенную реакционную способность дифенилфосфиноксида можно объяснить его наиболее легкой таутомериза-

цией в активную трехвалентную гидроксиформу [354], участвующую в протонировании фосфониевого енолята, а также более высокой нуклеофильностью дифенилфосфинит-аниона по сравнению с диалкилфосфит-анионами.

Строение всех синтезированных соединений **32a-ag** подтверждено методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением. Соединения **32p-t**, **32w**, **32y** и **32ad** получены впервые. Кристаллическая структура соединений **32e**, **32y** и **32ad** изучена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3.1). Кристаллографические данные для **32e**, **32y** и **32ad** представлены в Приложении Д. Соединения **32e** и **32y**, имеющие в составе NH_2 -группу, образуют в кристаллах водородные связи с фосфорильной и карбонильной группами.

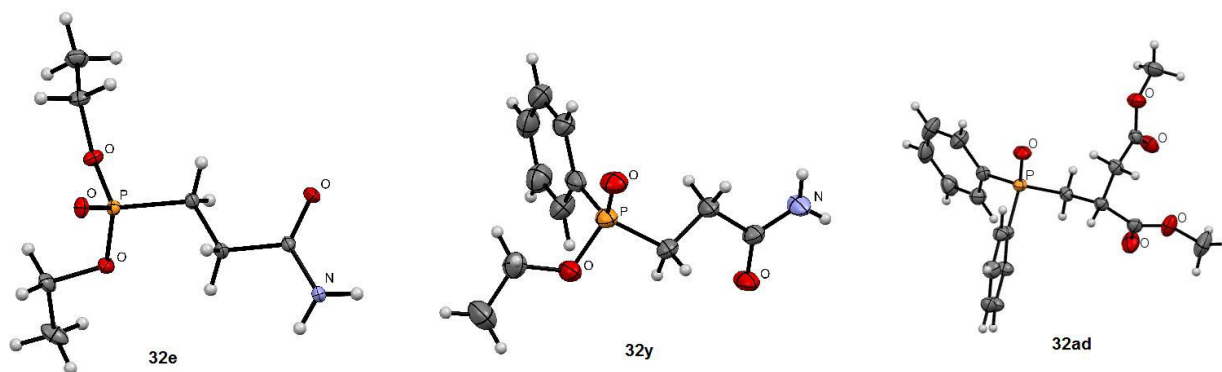


Рис. 3.1. Молекулярная структура соединений **32e**, **32y** и **32ad** по данным РСА [344,353]. Неводородные атомы указаны в виде эллипсоидов тепловых колебаний с вероятностью 50%

В ходе нашего исследования другие научные группы также сообщили о возможности катализа реакции Пудовика третичными фосфинами, что подчеркивает актуальность работ в данной области. Так, в 2013 году Kim с соавторами практически одновременно с нами сообщили о присоединении диалкилфосфитов к активированным алкенам в условиях катализа три-*n*-бутилфосфином (схема 3.4) [355].

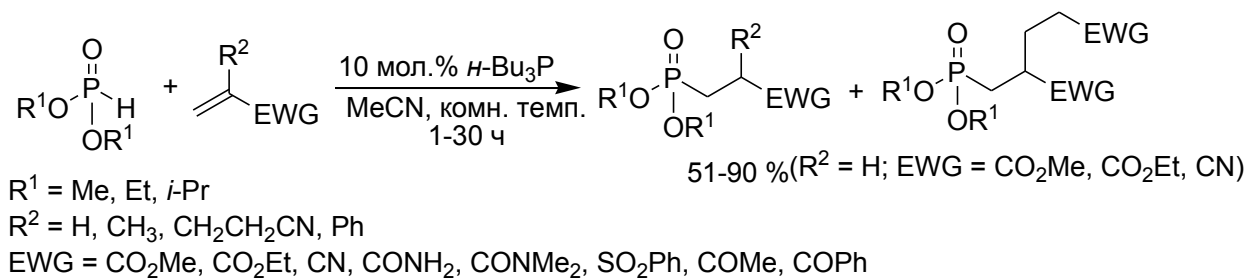


Схема 3.4. *n*-Bu₃P-катализируемая реакция Пудовика, осложненная реакцией Раухута–Курье

Однако авторами не были предприняты попытки избежать побочной реакции Раухута–Курье, катализируемой фосфином, что приводило к образованию смеси продуктов. Эта смесь состояла из обычного продукта реакции Пудовика и продукта присоединения диалкилфосфита к димерному алкену, образовавшемуся в результате первоначальной реакции Раухута–Курье. Из-за побочной димеризации для проведения реакции авторами использовался двукратный избыток алкена, который не требовался в методике, разработанной нами.

В 2015 г. Нан с сотрудниками предложили использовать триметилфосфин в качестве катализатора реакции Пудовика (схема 3.5) [356,357]. Однако триметилфосфин еще в большей степени по сравнению с три-*n*-бутилфосфином склонен инициировать димеризацию активированного алкена, что негативно отражается на хемоселективности процесса.

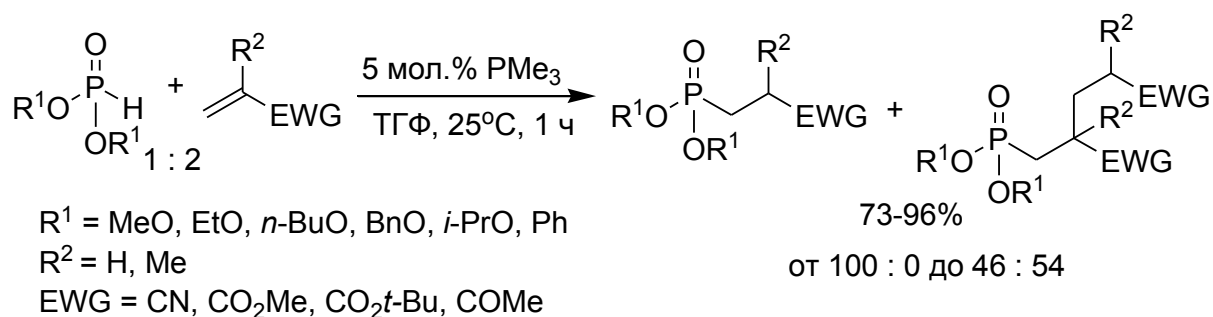


Схема 3.5. Me_3P -катализируемая реакция Пудовика, осложненная реакцией Раухута–Курье

В развитие своих работ Нан с сотрудниками провели также присоединение оптически активных гидрофосфорильных соединений к активированным алкенам, используя триметилфосфин в качестве катализатора (схема 3.6) [358].

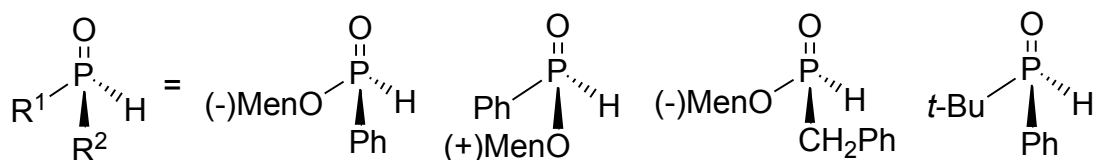
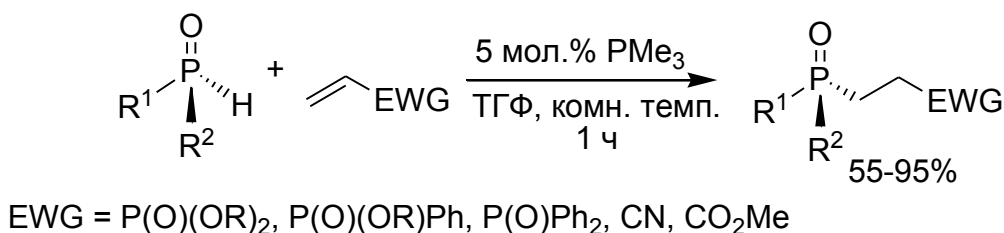


Схема 3.6. Присоединение оптически активных гидрофосфорильных соединений к активированным алкенам в условиях катализа триметилфосфином

Основываясь на собственных кинетических исследованиях и литературных данных, мы предлагаем следующий механизм катализа реакции Пудовика третичными фосфинами (схема 3.7). Реакция начинается с нуклеофильной атаки третичного фосфина на активированный алкен, что приводит к образованию фосфониевого енолята, который активирует гидрофосфорильное соединение путем депротонирования, делая возможной его нуклеофильную атаку на алкен. Высокая нуклеофильность третичных фосфинов и возможность стабилизации фосфониевого енолята посредством $P \cdots O$ взаимодействия делают их гораздо более эффективными катализаторами реакции Пудовика по сравнению с третичными аминами. Вероятнее всего, активация гидрофосфорильного соединения происходит через его промежуточную таутомеризацию в трехвалентную гидроксиформу, поэтому чем легче протекает этот процесс, тем выше эффективность катализа. В результате нуклеофильного присоединения образуется анионный интермедиат **33**, который может депротонировать следующую молекулу гидрофосфорильного соединения, давая продукт реакции Пудовика, либо депротонировать фосфониевый катион, регенерируя фосфониевый енолят, который продолжает каталитический цикл.

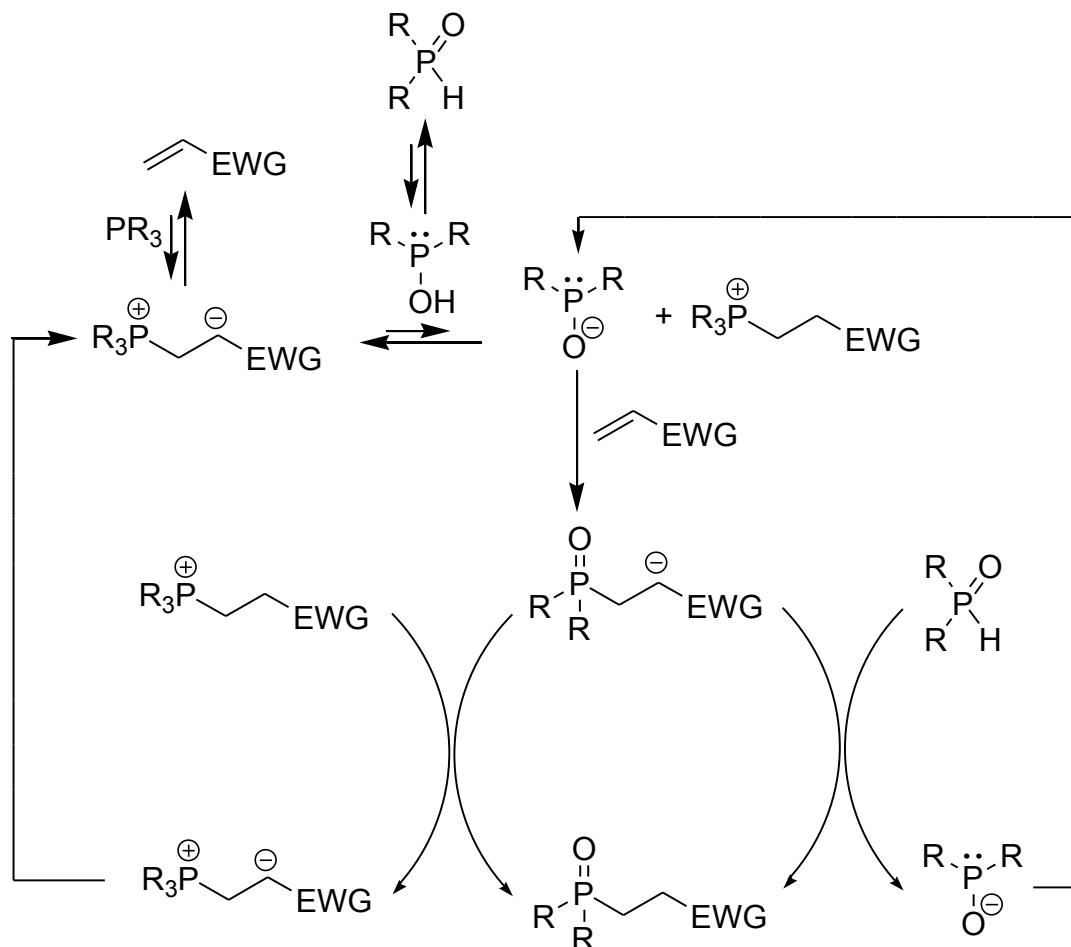


Схема 3.7. Предлагаемый механизм фосфин-катализируемой реакции Пудовика

Исследования с помощью ЯМР спектроскопии показали, что никакого взаимодействия с смеси «гидрофосфорильное соединение-три-*n*-бутилфосфин» не происходит, свидетельствуя о том, что сам третичный фосфин не является достаточно основным, чтобы активировать гидрофосфорильное соединение для нуклеофильной атаки, и третичный фосфин проявляет каталитическую активность только в присутствии непредельного электрофильного соединения, когда существует возможность генерации в системе фосфониевого енолята, обладающего каталитическими свойствами.

Согласно данному механизму, если концентрация активированного алкена в реакционной смеси будет высокой, фосфониевый енолят может быть перехвачен второй молекулой активированного алкена. Это будет вызывать побочную фосфин-катализируемую димеризацию алкена с последующим гидрофосфорилированием в условиях реакции. Поэтому для повышения хемоселективности реакции нами была разработана методика, направленная на поддержание низкой концентрации активированного алкена в реакционной смеси и, наоборот, высокой концентрации гидрофосфорильного соединения, что достигается путем медленного добавления раствора активированного алкена к смеси гидрофосфорильного соединения с необходимым количеством *n*-Bu₃P. Кроме того, следует избегать перегрева реакционной смеси за счет тепла, выделяющегося в ходе реакции, используя водяное охлаждение. Соблюдение этих условий позволяет достичь высоких выходов целевых продуктов, что было показано в настоящем исследовании.

Таким образом, проведенное исследование показало возможность катализа реакции Пудовика третичными фосфинами. Высокой каталитической активностью обладают только высоконуклеофильные третичные фосфины, такие как три-*n*-бутилфосфин и трис(диметиламино)фосфин. Реакция достаточно чувствительна к природе активированного алкена, введение заместителей в α -положение и, особенно, в β -положение C=C связи снижают эффективность катализа, что требует повышения концентрации третичного фосфина. Для гидрофосфорильных соединений реакционная способность снижается в ряду:



Она зависит от многих факторов: кислотности P(O)–H связи, легкости таутомеризации в трехвалентную гидрокси-форму и нуклеофильности фосфорильного аниона. При этом эффективность катализа практически не зависит от длины алкильного заместителя в диалкилфосфите.

Разработанный метод характеризуется высокой скоростью и выходами целевых продуктов, мягкими условиями, отсутствием побочных реакций, возможностью регенерации третичного фосфина из реакционной смеси для последующего многократного использования. Учитывая перечисленные преимущества, реакция фосфин-катализируемого гид-

рофосфорилирования становится более технологичной по сравнению с катализом реакции алкоголями щелочных металлов, что может быть использовано для получения промышленно значимых представителей фосфорорганических соединений.

3.2. Фосфин-катализируемое гидрофосфорилирование активированных алкинов

Присоединение пронукулеофилов к активированным алкинам в присутствии основных катализаторов происходит по β -углеродному атому и приводит к образованию аддуктов Михаэля. Однако, как указано в литературном обзоре, особенность третичных фосфинов заключается в их способности менять региоселективность реакций нуклеофильного присоединения к алкинам с сопряженного β -присоединения на инверсное α -присоединение. Реакции, в которых третичные фосфины выступают в качестве катализаторов сопряженного присоединения по Михаэлю к активированным тройным углерод-углеродным связям, также известны и рассмотрены в литературном обзоре. В этой связи возник вопрос: каким образом будет происходить присоединение гидрофосфорильных соединений к активированным алкинам в условиях катализа третичными фосфинами? Чтобы ответить на этот вопрос, мы изучили фосфин-катализируемые реакции гидрофосфорильных соединений с алкиноатами, содержащими различные заместители у терминального атома углерода: фенильный, метильный и атом водорода.

3.2.1. α -Инверсное присоединение гидрофосфорильных соединений

α -Инверсное присоединение гидрофосфорильных соединений к алкиноатам открывает прямой путь к синтезу фосфорилированных 3-фенилакрилатов, которые представляют интерес в качестве прекурсоров многих биологически активных молекул, таких как циклопропанфосфоновые кислоты [359], тиохромены [360], пирролизин-3-оны [361] и прочих. Кроме того, фосфорилированные 3-фенилакрилаты могут быть превращены в соответствующие фосфорсодержащие карбоновые кислоты, многие из которых являются биологически активными [362-364], а также могут выступать в качестве лигандов для хелатирования ионов металлов [365].

Известный к настоящему времени общий метод получения фосфорилированных 3-фенилакрилатов основан на реакции Арбузова между триалкилфосфитом и 2-бромэтилацетатом и последующей конденсации по Кновенагелю образовавшегося 2-(диалкилфосфорил)ацетата с бензальдегидом в присутствии тетрахлорида титана. Этот

ца 3.3). При проведении реакции с использованием двукратного избытка диэтилфосфита не наблюдалось присоединения второго эквивалента гидрофосфорильного соединения к образующемуся бисактивированному алкену **35a**. Очевидно, это связано с наличием фенильного заместителя в β -положении данного алкена, который препятствует последующему сопряженному присоединению. Как было рассмотрено ранее, попытки вовлечь циннаматы в фосфин-катализируемое гидрофосфорилирование также оказались безуспешными.

Таблица 3.3

Оптимизация условий фосфин-катализируемого α -инверсного присоединения диэтилфосфита к этил(3-фенил)пропиолату^a

| № | Катализатор (мол.%) | Растворитель | Конверсия ^b (%) |
|----|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 1 | <i>n</i> -Bu ₃ P (20) | MeCN | 69 |
| 2 | <i>n</i> -Bu ₃ P (30) | MeCN | 79 |
| 3 | <i>n</i> -Bu ₃ P (40) | MeCN | 79 |
| 4 | Ph ₃ P (30) | MeCN | 0 |
| 5 | <i>n</i> -Bu ₃ P (30) | C ₆ H ₆ | 67 |
| 6 | <i>n</i> -Bu ₃ P (30) | EtOH | 75 |
| 7 | <i>n</i> -Bu ₃ P (30) | <i>i</i> -PrOH | 74 |
| 8 | <i>n</i> -Bu ₃ P (30) | ДМФА | 76 |
| 9 | <i>n</i> -Bu ₃ P (30) | ДМСО | 31 |
| 10 | <i>n</i> -Bu ₃ P (30) | ТГФ | 58 |

^a Реагенты и условия: диэтилфосфит (1 ммоль), этил(3-фенил)пропиолат (1 ммоль), растворитель (2 мл), комнатная температура, 1 ч.

^b Определена до данным спектроскопии ЯМР ³¹P в расчете на *E*- и *Z*-изомеры.

Далее в оптимизированных условиях мы изучили синтетический потенциал реакции, расширив ряд гидрофосфорильных соединений (схема 3.9) [367]. Результаты представлены в таблице 3.4.

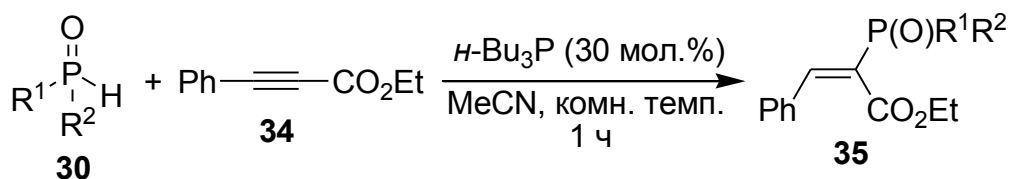


Схема 3.9. *n*-Bu₃P-Катализируемое α -инверсное присоединение гидрофосфорильных соединений к этил(3-фенил)пропиолату

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

| № | R ¹ | R ² | Продукт | Выход ^b (%) | E/Z соотношение |
|---|---|---|------------|------------------------|-----------------|
| 1 | EtO | EtO | 35a | 73 | 96:4 |
| 2 | MeO | MeO | 35b | 90 | 95:5 |
| 3 | <i>i</i> -PrO | <i>i</i> -PrO | 35c | 72 | 98:2 |
| 4 | BuO | BuO | 35d | 83 | 96:4 |
| 5 | <i>i</i> -BuO | <i>i</i> -BuO | 35e | 88 | 96:4 |
| 6 | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ O | 35f | 82 | 96:4 |
| 7 | C ₈ H ₁₇ O ^c | C ₈ H ₁₇ O ^c | 35g | 84 | 96:4 |
| 8 | EtO | Ph | 35h | 72 | 95:5 |

^a Условия реакции: гидрофосфорильное соединение (10 ммоль), этил(3-фенил)пропиолат (10 ммоль), *n*-Bu₃P (30 мол.%), MeCN (15 мл), комнатная температура, 1 ч.

^b Выход выделенного продукта.

^c C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O.

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 (№ 3, таблица 3.4). Наличие длинных алкоксильных групп у атома фосфора не снижало эффективность реакции (№№ 6 и 7, таблица 3.4). *O*-Этилфенилфосфонит, имеющий вместо алкоксильной группы фенильный заместитель у атома фосфора, тоже оказался пригодным субстратом, давая алкенилфосфинат **35h** с синтетически значимым выходом 72% (№ 8, таблица 3.4).

Все изученные реакции протекали с небольшим экзоэффектом. Во избежание перегрева и связанного с ним возможного промотирования побочных реакций колбу с реакционной смесью помещали в воду комнатной температуры. В данных условиях все реакции протекали с высокой степенью хемо- и стереоселективности, давая преимущественно термодинамически более стабильный *E*-изомер, соотношение *E/Z* изомеров составляло не менее 95:5 (таблица 3.4). *E*-Конфигурация была приписана синтезированным соединениям на основе данных спектров ЯМР ¹H, демонстрирующих дублет для алкенового протона (³J_{PH} = 21.1-24.6 Гц). Такие константы спин-спинового взаимодействия типичны для *цис*-расположения атомов фосфора и водорода относительно кратной связи. Строение кристаллического продукта **35c** было однозначно доказано с помощью рентгеноструктурного

анализа (рис. 3.2). Кристаллографические данные для соединения **35c** представлены в Приложении Д. Продукты **35a-h** были охарактеризованы с использованием полного набора спектральных методов: спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением. Соединения **35c-h** являются новыми, а соединения **35a,b**, полученные альтернативным способом, ранее были описаны в литературе [359,361].

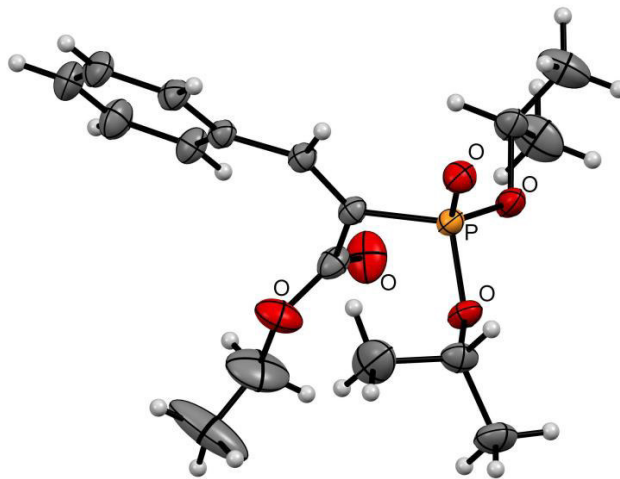


Рис. 3.2. Молекулярная структура соединения **35c** по данным РСА [367]. Неводородные атомы указаны в виде эллипсоидов тепловых колебаний с вероятностью 50%

Следует отметить, что α -инверсное присоединение гидрофосфорильных соединений к этил(3-фенил)пропиолату катализируется только третичными фосфинами, и попытки использовать в данной реакции азотсодержащие нуклеофилы, такие как: триэтиламин, DABCO или DBU – не увенчались успехом. Указанные амины оказались также недостаточно основными, чтобы инициировать сопряженное β -присоединение гидрофосфорильных соединений к этил(3-фенил)пропиолату.

Основываясь на имеющихся литературных данных по фосфин-катализируемым реакциям активированных алкинов, можно предложить механизм катализа изученной реакции, представленный на схеме 3.10. Первоначальное нуклеофильное присоединение три-*n*-бутилфосфина к этил(3-фенил)пропиолату генерирует фосфониевый енолят **36**, который депротонирует гидрофосфорильное соединение, превращаясь в винилфосфониевую соль **37**. В этой соли α -углеродный атом является электрофильным и подвергается нуклеофильной атаке анионом **38**, что дает фосфорный илид **39**. [1,2]-Протонный сдвиг в илиде **39** и последующее отщепление три-*n*-бутилфосфина приводят к конечному продукту **35**. Поскольку в представленном механизме ключевыми интермедиатами выступают винил-

фосфониевая соль и илид, α -присоединение не может катализироваться третичными аминами.

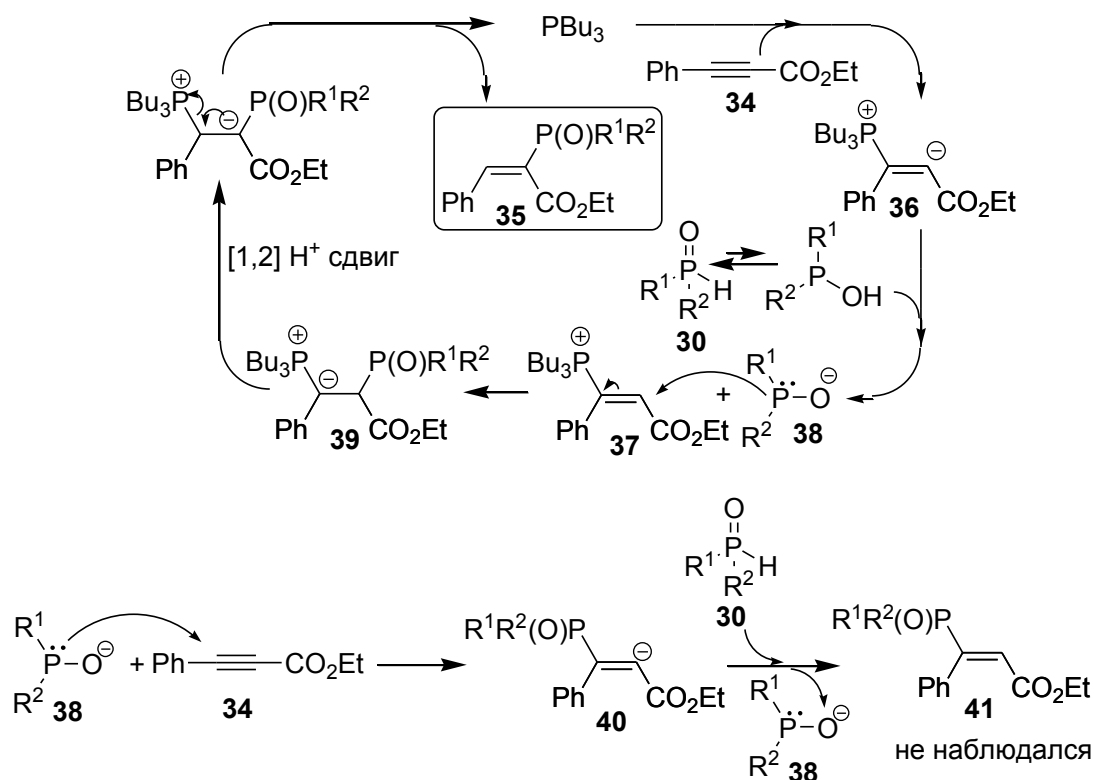


Схема 3.10. Предлагаемый механизм *n*-Bu₃P-катализируемого α -инверсного присоединения гидрофосфорильных соединений к этил(3-фенил)пропиолату

Высокая региоселективность рассмотренной реакции, заключающаяся в исключительном образовании продукта α -инверсного присоединения и отсутствии продукта β -сопряженного присоединения, также весьма примечательна. Можно предположить, что если условия реакции благоприятствуют термодинамическому контролю, нуклеофильная атака аниона **38** на α -углеродный атом винилфосфониевой соли **37**, приводящая к продукту **35**, является предпочтительной по сравнению с атакой на β -углеродный атом этил(3-фенил)пропиолата, поскольку илид **39** должен обладать большей термодинамической стабильностью по сравнению с интермедиатом **40**, в котором карбанионный центр стабилизирован лишь примыкающей сложноэфирной группой (схема 3.10). По-видимому, образование продукта α -присоединения **35** является к тому же и кинетически предпочтительным, поскольку попытки обнаружить продукт β -присоединения **41** путем проведения реакции при пониженной температуре (-20°C) также не увенчались успехом. В этих условиях вновь наблюдалось исключительное образование продукта **35**.

Таким образом, нами был впервые разработан эффективный метод α -инверсного гидрофосфорилирования этил(3-фенил)пропиолата, используя три-*n*-бутилфосфин в каче-

стве катализатора. Данная реакция позволяет получать синтетически важные фосфорилированные 3-фенилакрилаты в одну стадию с высокой атомной эффективностью. Разработанный метод оказался пригодным для гидрофосфорильных соединений различного строения.

3.2.2. Фосфин-катализируемое бисгидрофосфорилирование активированных алкинов

В продолжение исследований фосфин-катализируемых реакций гидрофосфорильных соединений с активированными алкинами нам представлялось интересным выяснить, как повлияет на реакцию переход от этил(3-фенил)пропиолата к стерически менее загруженным активированным алкинам – эфирам тетроловой и пропиоловой кислот [370]. Первоначально, чтобы протестировать пригодность методики, разработанной для α -инверсного гидрофосфорилирования этил(3-фенил)пропиолата, в тех же условиях (соотношение реагентов 1:1, 30 мол.% *n*-Bu₃P, MeCN, комнатная температура) была изучена модельная реакция диэтилфосфита с этилтетролатом (схема 3.11).



Схема 3.11. Реакция диэтилфосфита с этилтетролатом, катализируемая *n*-Bu₃P

Спектр ЯМР ³¹P показал полную конверсию диэтилфосфита и образование сложной смеси продуктов. Однако мы обратили внимание, что в этой смеси доминировали диастереомерные продукты вицинального бисгидрофосфорилирования этилтетролата **42a** и **42a'**. Данные бисфосфонаты легко диагностируются в спектре ЯМР ³¹P{¹H} по характерным парам дублетов для *син*- и *анти*-диастереомеров (рис. 3.3), дублеты возникают за счет вицинального спин-спинового взаимодействия между двумя атомами фосфора (³J_{PP}). Этот результат заставил нас пересмотреть условия проведения реакции, чтобы повысить выход продуктов двойного присоединения. Для начала мы провели реакцию с 2 экв диэтилфосфита, и конверсия составила 75% после 1 ч (№ 1, таблица 3.5). Повышение концентрации три-*n*-бутилфосфина до 60 мол.% увеличило конверсию до 89% (№ 2, таблица 3.5), но дальнейшее повышение концентрации катализатора не давало положительного результата. Когда три-*n*-бутилфосфин был заменен на трифенилфосфин, реакция не протекала вовсе (№ 3, таблица 3.5).

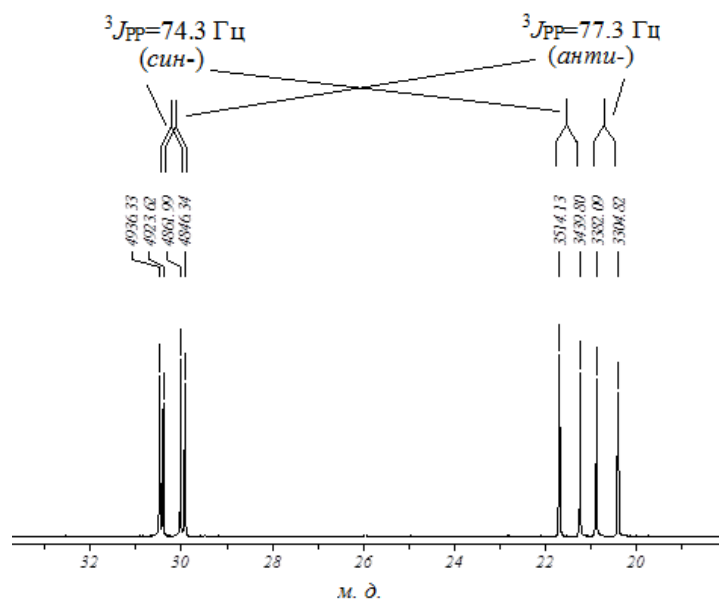


Рис. 3.3. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ *син*- и *анти*- диастереомерных продуктов реакции диэтилфосфита с этилтетролатом, катализируемой *n*- Bu_3P (161.9 МГц, CDCl_3) [370]

Таблица 3.5

Оптимизация условий реакции диэтилфосфита с этилтетролатом^a

| № | Катализатор (мол.%) | Растворитель | Конверсия ^b (%) |
|---|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 1 | <i>n</i> - Bu_3P (30) | MeCN | 75 |
| 2 | <i>n</i> - Bu_3P (60) | MeCN | 89 |
| 3 | Ph_3P (60) | MeCN | 0 |
| 4 | <i>n</i> - Bu_3P (60) | ДМФА | 72 |
| 5 | <i>n</i> - Bu_3P (60) | CH_2Cl_2 | 53 |
| 6 | <i>n</i> - Bu_3P (60) | C_6H_6 | 34 |
| 7 | <i>n</i> - Bu_3P (60) | <i>i</i> -PrOH | 15 |

^a Условия реакции: к раствору диэтилфосфита (2 ммоль) и третичного фосфина (0.3 или 0.6 ммоль) в растворителе (1 мл) при комнатной температуре прикапывали раствор этилтетролата (1 ммоль) в растворителе (1 мл).

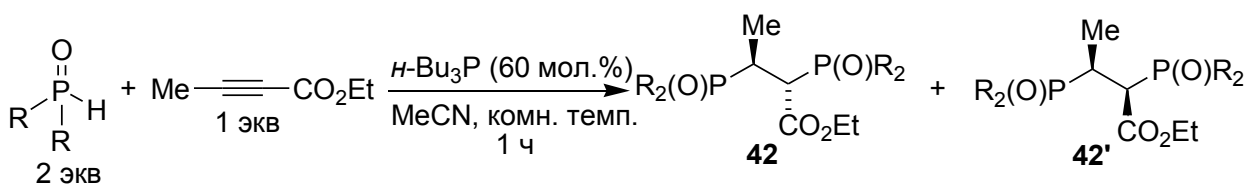
^b Определена до данным спектроскопии ЯМР ^{31}P через 1 ч после начала реакции в расчете на *анти*- и *син*-диастереомеры.

Далее мы проанализировали влияние растворителя на реакцию, используя 60 мол.% *n*- Bu_3P в качестве катализатора (№№ 4-7, таблица 3.5). Наилучшие результаты дало использование ацетонитрила. Полярный апротонный ДМФА также показал неплохой результат, но конверсия в продукт в нем была ниже, чем в ацетонитриле (№ 4, таблица 3.5).

Использование протонного растворителя (*i*-PrOH) сильно замедляло реакцию (№ 7, таблица 3.5). Таким образом, в качестве оптимальных условий были выбраны следующие: 60 мол.% *n*-Bu₃P, MeCN, комнатная температура. Используя эти условия, мы изучили синтетический потенциал реакции, используя различные гидрофосфорильные соединения (таблица 3.6). Реакция была масштабирована до граммовой шкалы, позволяя получать с синтетически значимыми выходами как вицинальные бисфосфонаты, так и бисфосфиноксиды. Все соединения, за исключением **42a/42a'**, являются новыми. Мы заметили, что медленное добавление раствора этилтетролата очень важно, чтобы обеспечить высокие выходы целевых продуктов **42/42'**, в противном случае хемоселективность реакции снижалась. Вероятнее всего это обусловлено тем, что в присутствии три-*n*-бутилфосфина этилтетролат может подвергаться побочной олигомеризации [3] через промежуточное образование фосфониевого енолята (схема 3.12).

Таблица 3.6

n-Bu₃P-Катализируемое вицинальное бисприсоединение гидрофосфорильных соединений к этилтетролату^a



| № | R | Продукт | Выход ^b (%) | Соотношение <i>анти</i> -: <i>син</i> - ^c |
|---|-----------------------------------|-----------------|------------------------|--|
| 1 | EtO | 42a/42a' | 83 | 1:1 |
| 2 | MeO | 42b/42b' | 73 | 1:1 |
| 3 | BnO | 42c/42c' | 61 | 1:1 |
| 4 | Ph | 42d/42d' | 85 | 1:1 |
| 5 | 4-MeC ₆ H ₄ | 42e/42e' | 55 ^d | 1.33:1 |

^a Условия реакции: к раствору гидрофосфорильного соединения (20 ммоль) и *n*-Bu₃P (6 ммоль) в MeCN (7 мл) при комнатной температуре прикапывали раствор этилтетролата (10 ммоль) в MeCN (15 мл).

^b Выход обоих выделенных *анти*- и *син*-диастереомеров.

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

^d В аналитически чистом виде удалось выделить только *анти*-диастереомер, *син*-диастереомер не был выделен.

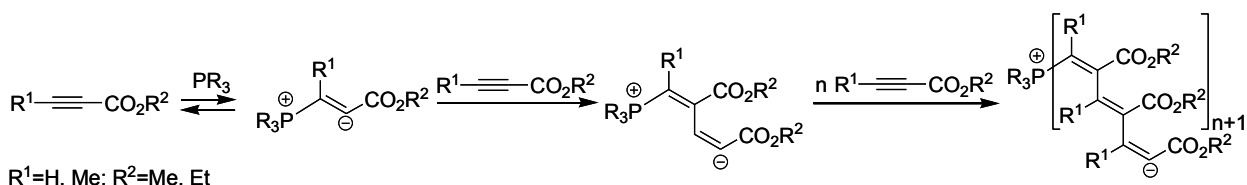


Схема 3.12. Фосфин-катализируемая олигомеризация эфиров ацетиленкарбоновой кислоты

Анализ спектров ЯМР продуктов **42** и **42'** дает дополнительную информацию о стереохимии реакции. Вицинальные константы спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{HH}}$ существенно различаются для *анти*- (~11 Гц) и *син*- (~1-2 Гц) диастереомеров, тогда как константы $^3J_{\text{PP}}$ остаются достаточно близкими для обоих диастереомеров (75-80 Гц для бисфосфонатов и 41-47 Гц для бисфосфиноксидов) (рис. 3.4, А, В). Соотношение Карплуса, основанное на константах спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{HH}}$ и $^3J_{\text{PP}}$, предсказывает, что оба диастереомера **42** и **42'** в растворе CDCl₃ находятся в антиперипланарной конформации с двугранным углом P-C-C-P, находящимся в промежутке между +150° и -150° (т.е. в среднем 180°) (рис. 3.4, А, В) [371-373].

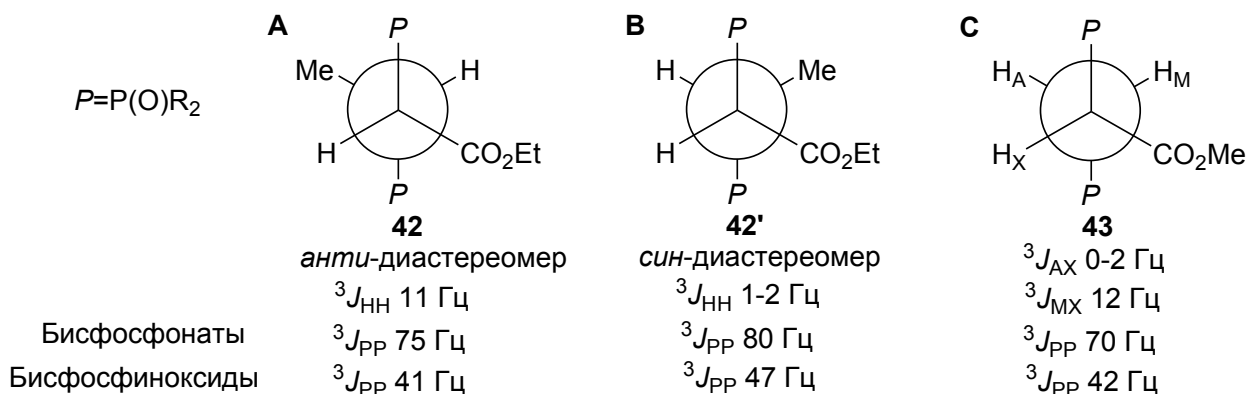


Рис. 3.4. Предпочтительные антиперипланарные конформации продуктов бисприсоединения по данным спектров ЯМР: А – *анти*-диастереомер **42**; В – *син*-диастереомер **42'**; С – **43** [370]

Структура соединения **42e** была установлена также с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 3.5). Кристаллографические параметры представлены в Приложении Д. Кристалл полученного соединения относится к centrosymmetric monoclinic space group $P2_1/c$, следовательно, **42e** кристаллизуется в виде рацемата, и оба (2*S*,3*R*)- и (2*R*,3*S*)-энантиомеры присутствуют в элементарной ячейке. В кристаллическом состоянии (как и в растворе) основная цепь соединения **42e** принимает антиперипланарную конформацию: двугранные углы P1-C2-C3-P2 и C1-C2-C3-C4 составляют 163.7(2)° и 164.2(4)° соответственно. Некоторые межмолекулярные расстояния в **42e** указаны на рис. 3.5.

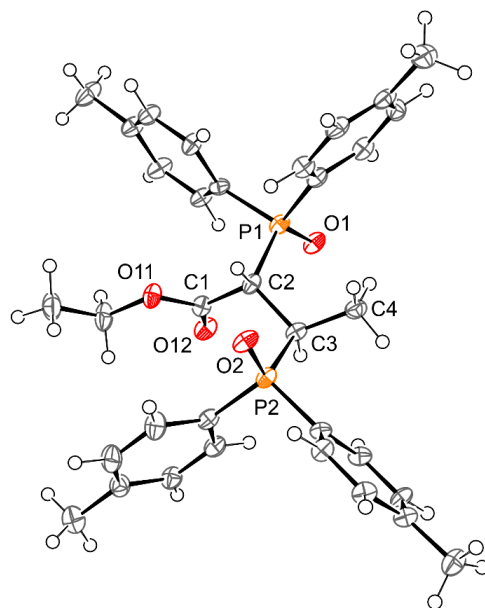


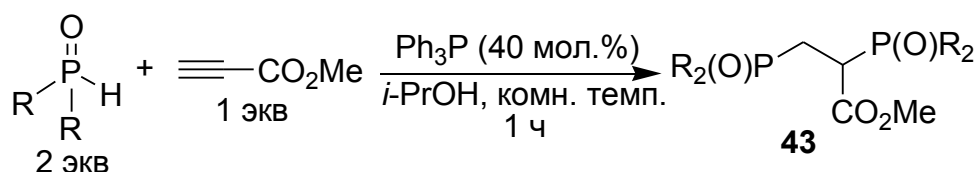
Рис. 3.5. Молекулярная структура *анти*-диастереомера **42e** по данным РСА (показан только *(2S,3R)*-энантиомер) [370]. Разупорядоченность этоксильной группы не представлена для ясности. Неводородные атомы указаны в виде эллипсоидов тепловых колебаний с вероятностью 50%. Некоторые межатомные расстояния (Å): P1–O1 1.487(3), P2–O2 1.494(3), P1–C2 1.848(5), P2–C3 1.846(4).

Далее мы решили расширить синтетический потенциал реакции vicинального бис-гидрофосфорилирования, используя в качестве субстрата метилпропионат, у которого вообще нет заместителя у β -углеродного атома. При использовании 2 экв диэтилфосфита, 1 экв метилпропионата и 10 мол.% *n*-Bu₃P в качестве катализатора реакционная масса в ацетонитриле мгновенно приобретала бурый цвет, и анализ смеси с помощью спектроскопии ЯМР ³¹P показывал наличие лишь следовых количеств бисфосфоната **43a** наряду с большим количеством непрореагировавшего диэтилфосфита. Это привело нас к мысли, что три-*n*-бутилфосфин инициирует быструю олигомеризацию очень активного метилпропионата (схема 3.12), и медленное добавление раствора этого реагента не помогало решить проблему. Чтобы предотвратить нежелательную олигомеризацию, мы решили использовать в качестве катализатора менее нуклеофильный трифенилфосфин. Действительно, применение 10 мол.% Ph₃P дало 36% конверсию в бисфосфонат **43a** в MeCN по данным спектроскопии ЯМР ³¹P. Использование 40 мол.% Ph₃P повысило конверсию до 49% в MeCN, однако дальнейшее повышение концентрации Ph₃P промотировало побочные процессы. Мы предположили, что протонный растворитель, такой как *i*-PrOH, может повысить хемоселективность реакции, выступая в качестве переносчика протона от гидрофосфорильного соединения к фосфониевому енолятному интермедиату. Действительно, реакция метилпропионата с диэтилфосфитом в *i*-PrOH в присутствии 40 мол.% Ph₃P давала

62% конверсию в бисфосфонат **43a**, эти условия оказались наилучшими. Хотя *i*-PrOH значительно снижал скорость реакции с этилтетролатом, для метилпропиолата эта ситуация не критична, поскольку он настолько реакционноспособен, что даже в *i*-PrOH реакция завершается в течение 1 ч при комнатной температуре. Синтетический потенциал реакции с использованием различных гидрофосфорильных соединений представлен в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Ph₃P-Катализируемое вицинальное бисприсоединение гидрофосфорильных соединений к метилпропиолату^a



| № | R | Продукт | Выход ^b (%) |
|---|---|------------|------------------------|
| 1 | EtO | 43a | 58 |
| 2 | MeO | 43b | 68 |
| 3 | BnO | 43c | 82 |
| 4 | <i>i</i> -BuO | 43d | 62 |
| 5 | C ₈ H ₁₇ O ^c | 43e | 69 |
| 6 | Ph | 43f | 82 |
| 7 | 4-MeC ₆ H ₄ | 43g | 91 |

^a Условия реакции: к раствору гидрофосфорильного соединения (20 ммоль) и Ph₃P (4 ммоль) в *i*-PrOH (7 мл) при комнатной температуре прикапывали раствор метилпропиолата (10 ммоль) в *i*-PrOH (15 мл).

^b Выход выделенного продукта.

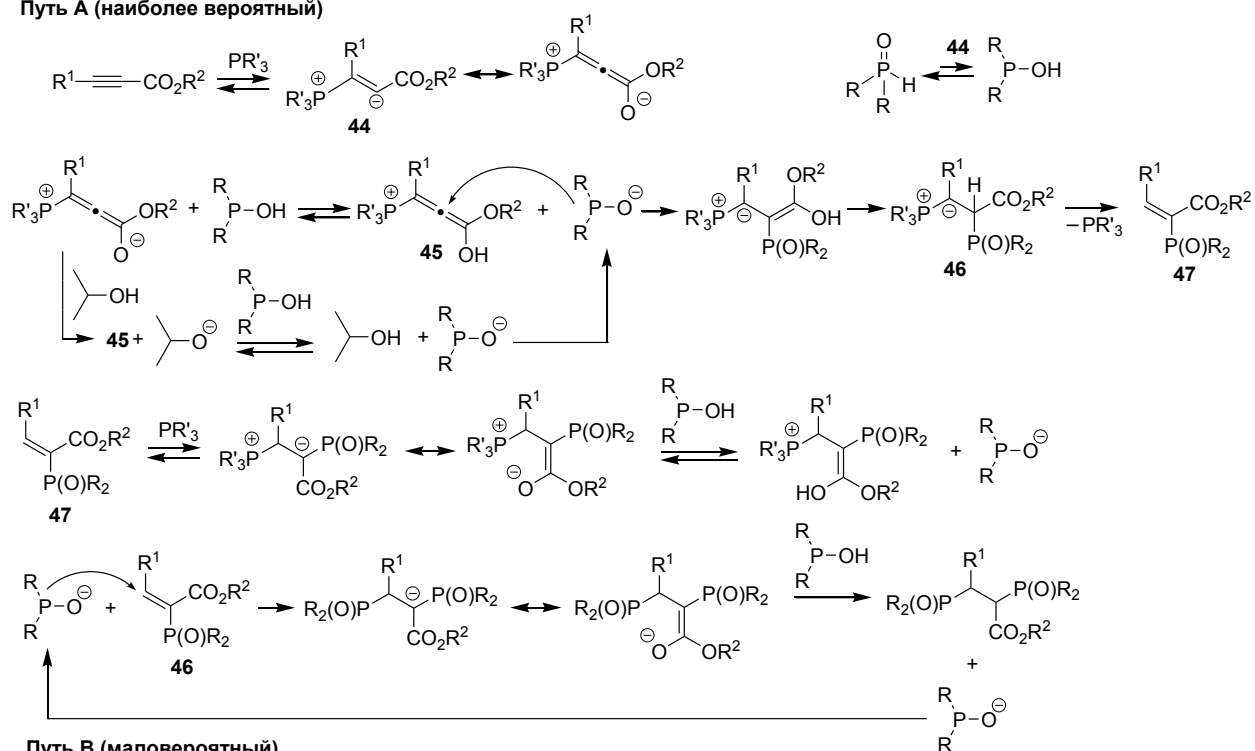
^c C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O.

Независимо от длины алкильной группы в фосфите, реакции приводили к хорошим выходам продуктов двойного присоединения **43**. Наилучшие выходы были получены при использовании в качестве реагентов диарилфосфиноксидов (№№ 6 и 7, таблица 3.7). Все реакции были проведены в граммовой шкале. Все соединения, кроме **43a**, ранее не были описаны. Насколько нам известно, это первый пример реакции, когда присоединение гидрофосфорильного соединения происходит под действием слабонуклеофильного трифенилфосфина. Согласно спектрам ЯМР, антиперипланарная конформация также доминирует для бисаддуктов **43** в растворе CDCl₃ (рис. 3.4, С).

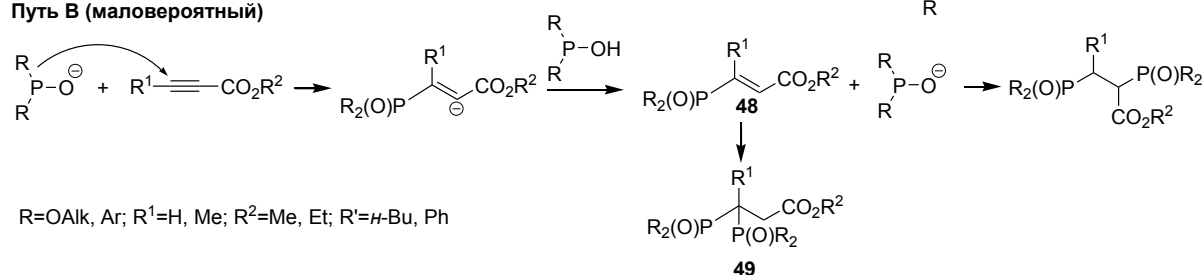
Основываясь на предыдущих синтетических данных, а также кинетических данных, мы рассматриваем механизм реакции, протекающей как тандемный процесс, начинающийся с α -инверсного присоединения первой молекулы гидрофосфорильного соединения и заканчивающийся β -сопряженным присоединением по Пудовику второй молекулы гидрофосфорильного соединения (схема 3.13, путь А). Реакция начинается с присоединения третичного фосфина к активированному алкену с образованием фосфониевого енолята **44**. Данный интермедиат депротонирует гидрокси-таутомерную форму гидрофосфорильного соединения, давая алленилфосфониевую соль **45**, которая подвергается α -инверсному присоединению первой молекулы гидрофосфорильного соединения. В *i*-PrOH, интермедиат **44** сначала депротонирует спирт, и *in situ* генерированный алкоксид-ион отщепляет протон от P–ОН связи. [1,2]-Протонный сдвиг, а затем элиминирование фосфина от иллада **46** приводят к образованию бисактивированного алкена **47**. Этот алкен подвергается последующему присоединению второй молекулы гидрофосфорильного соединения по реакции Пудовика, катализируемой третичным фосфином. Экспериментальные данные свидетельствуют, что последующее сопряженное присоединение гидрофосфорильного соединения является также фосфин-катализируемым, поскольку снижение концентрации катализатора резко понижает выход бисаддукта. Альтернативный механизм (схема 3.13, путь В), в котором реакция начинается сначала с сопряженного присоединения к активированному алкину по Пудовику, представляется маловероятным, поскольку образующийся в этом случае β -замещенный алкен **48** не склонен участвовать в фосфин-катализируемых реакциях, как это было показано в предыдущих разделах. Тем более, что рассмотренные реакции протекают в очень мягких условиях и с высокой скоростью. Даже если бы алкен **48** мог присоединять вторую молекулу гидрофосфорильного соединения, то реакция приводила бы к геминальному бисгидрофосфорилированному продукту **49**, как это имеет место в случае классического основного катализа реакции Пудовика [374].

Предыдущее исследование показало, что со стерически более загруженным активированным алкином – этил(3-фенил)пропиолатом, – реакция с диалкилфосфитами и *O*-этилфенилфосфинитом останавливалась на стадии образования бисактивированного алкена **47**. Мы обнаружили, что при использовании в качестве гидрофосфорильных соединений диарилфосфиноксидов реакция с этил(3-фенил)пропиолатом приводит к образованию бисфосфиноксидов **50** с хорошими выходами (таблица 3.8) [370]. Реакция протекает в аналогичных условиях, что и с этилтетролатом. Этот результат не вызывает удивление, учитывая, что дифенилфосфиноксид в отличие от диалкилфосфитов и *O*-этилфенилфосфинита способен присоединяться к циннаматам в присутствии три-*n*-бутилфосфина. Продукты **50** являются новыми.

Путь А (наиболее вероятный)



Путь В (маловероятный)



R=OAlk, Ar; R¹=H, Me; R²=Me, Et; R'=n-Bu, Ph

Схема 3.13. А – Предлагаемый механизм бисгидрофосфорилирования активированных алкинов, включающий тандемное α -инверсное/ β -сопряженное присоединение.

В – Маловероятный механизм, включающий двойное присоединение по Михаэлю

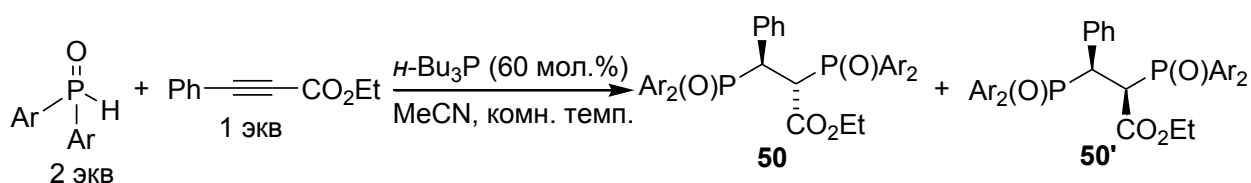
Было замечено, что реакция с ди(*n*-толил)фосфиноксидом протекала значительно медленнее, чем с дифенилфосфиноксидом, и требовала 6 ч для завершения (№ 2, таблица 3.8). *Анти*-диастереомеры **50a,b** начинали самопроизвольно выпадать из реакционных смесей. *Анти*- и *син*-диастереомеры легко отличить по константам спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{HH}}$ и $^3J_{\text{PP}}$ (рис. 3.6). Способность диарилфосфиноксидов вступать в реакцию бисприсоединения с этил(3-фенил)пропиолатом объясняется их более легкой таутомеризацией в гидроксиформу и наибольшей нуклеофильностью соответствующего сопряженного основания.

Таким образом, проведенное исследование показало, что третичные фосфины, такие как три-*n*-бутилфосфин и трифенилфосфин, эффективно катализируют вицинальное бисприсоединение диалкилфосфитов и диарилфосфиноксидов к активированным алкинам по механизму тандемного α -инверсного/ β -сопряженного присоединения. Данные реакции

протекают при комнатной температуре и позволяют хемоселективно получать бисфосфонаты и бисфосфиноксиды без использования катализаторов, основанных на комплексах переходных металлов. Данные спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа дали информацию о стереохимии образующихся продуктов, свидетельствуя о предпочтительности антиперипланарных конформаций как в растворе, так и кристаллическом состоянии.

Таблица 3.8

n-Bu₃P-Катализируемое вицинальное бисприсоединение диарилфосфиноксидов к этил(3-фенил)пропиолату^a



| № | Ar | Время (ч) | Продукт | Выход ^b (%) | Соотношение <i>анти</i> -: <i>син</i> - ^c |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------------|------------------------|--|
| 1 | Ph | 1 | 50a/50a' | 85 | 1:1 |
| 2 | 4-MeC ₆ H ₄ | 6 | 50b/50b' | 80 | 1.85:1 |

^a Условия реакции: к раствору диарилфосфиноксида (20 ммоль) и *n*-Bu₃P (6 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре прикапывали раствор этил(3-фенил)пропиолата (10 ммоль) в MeCN (10 мл).

^b Выход обоих выделенных *анти*- и *син*-диастереомеров.

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

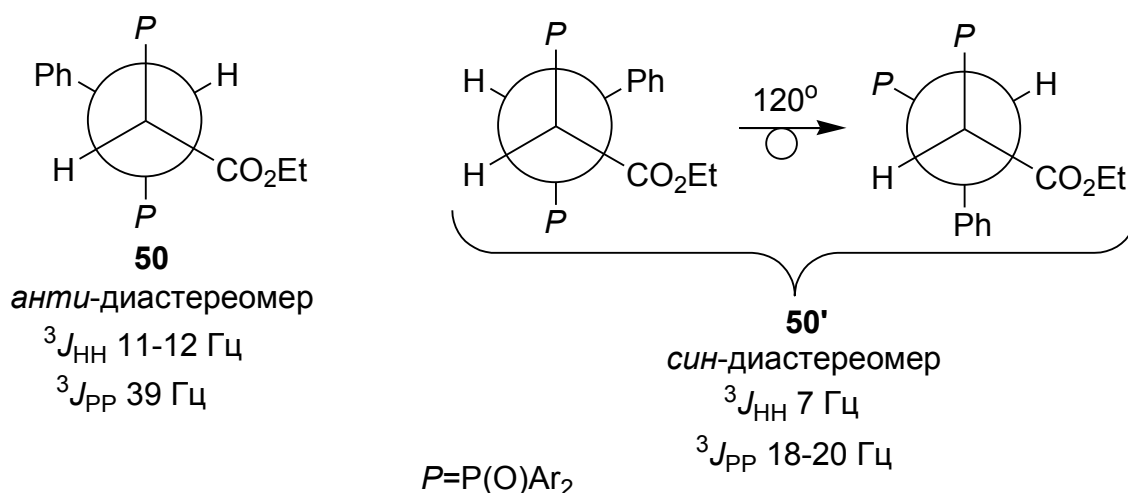


Рис. 3.6. Предпочтительные антиперипланарные конформации *анти*- и *син*-диастереомеров **50/50'** по данным спектров ЯМР [370]

3.3. Эффект анхимерного содействия в органокатализе

Предыдущие кинетические исследования выявили необычно высокую реакционную способность пяти- и шестичленных α -метиленлактонов в реакции с третичными фосфинами за счет эффекта анхимерного содействия. Проведенные квантово-химические расчеты показали, что существенный вклад в ускорение реакции вносит фиксированная *s-cis* геометрия α -метиленлактонов, которая благоприятствует дополнительной стабилизации цвиттер-ионного интермедиата посредством электростатического взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами. Учитывая, что с генерации фосфониевого енолята начинается любая фосфин-катализируемая реакция, мы ожидали, что обнаруженное анхимерное содействие может найти применение для повышения эффективности органокатализа. При исследовании фосфин-катализируемой реакции Пудовика было обнаружено, что скорость реакции в значительной степени зависит от структуры активированного алкена, и для поддержания эффективности катализа с менее активными α -алкенами требовалось повышать концентрацию третичного фосфина. Анхимерное содействие могло бы способствовать катализу реакций с участием α -метиленлактонов. Примечательно, что до наших работ в литературе вообще отсутствовали данные об использовании α -метиленлактонов в качестве потенциальных субстратов для фосфин-катализируемых реакций, поэтому нам представлялось интересным провести присоединение не только гидрофосфорильных соединений (реакцию Пудовика) [295], но и азот- и углеродцентрированных пронуклеофилов (реакцию Михаэля) [297].

α -Метиленлактоновый фрагмент присутствует в составе очень многих природных соединений (по статистике, около 3% от всех к настоящему времени природных соединений содержат этот фрагмент), что открывает широкие возможности для их модификации с целью синтеза новых биологически активных молекул. Наиболее многочисленна группа α -метилен- γ -бутиролактонов, насчитывающая на сегодняшний день более 5800 представителей [375,376], выделенных из природных источников растительного происхождения. Типичными представителями α -метилен- γ -бутиролактонов являются тулипалин А, партенолид, арглабин, геленалин, алантолактон и костунолид (рис. 3.7). Библиотека описанных α -метилен- δ -валеролактонов гораздо менее многочисленна и насчитывает около 50 представителей, среди них: теукриум лактон, пенталенолактон Е, артемизитен (рис. 3.7). Большой интерес к α -метиленлактонам обусловлен широким спектром их полезных биологически активных свойств, в первую очередь, ярко выраженной противоопухолевой активностью. Так, арглабин, выделяемый из полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.), используется в медицине для лечения рака легкого, печени, желудка и молочной железы

[377-382]. Партенолид – активный компонент пиретрума (*Tanacetum parthenium*) – издавна используется человеком как противовоспалительное средство, а в настоящее время проходит клинические испытания как препарат для лечения миеломной лейкемии [383]. Высокую биологическую активность α -метиленлактонов связывают с их способностью выступать в качестве акцепторов Михаэля в реакциях с биогенными нуклеофилами.

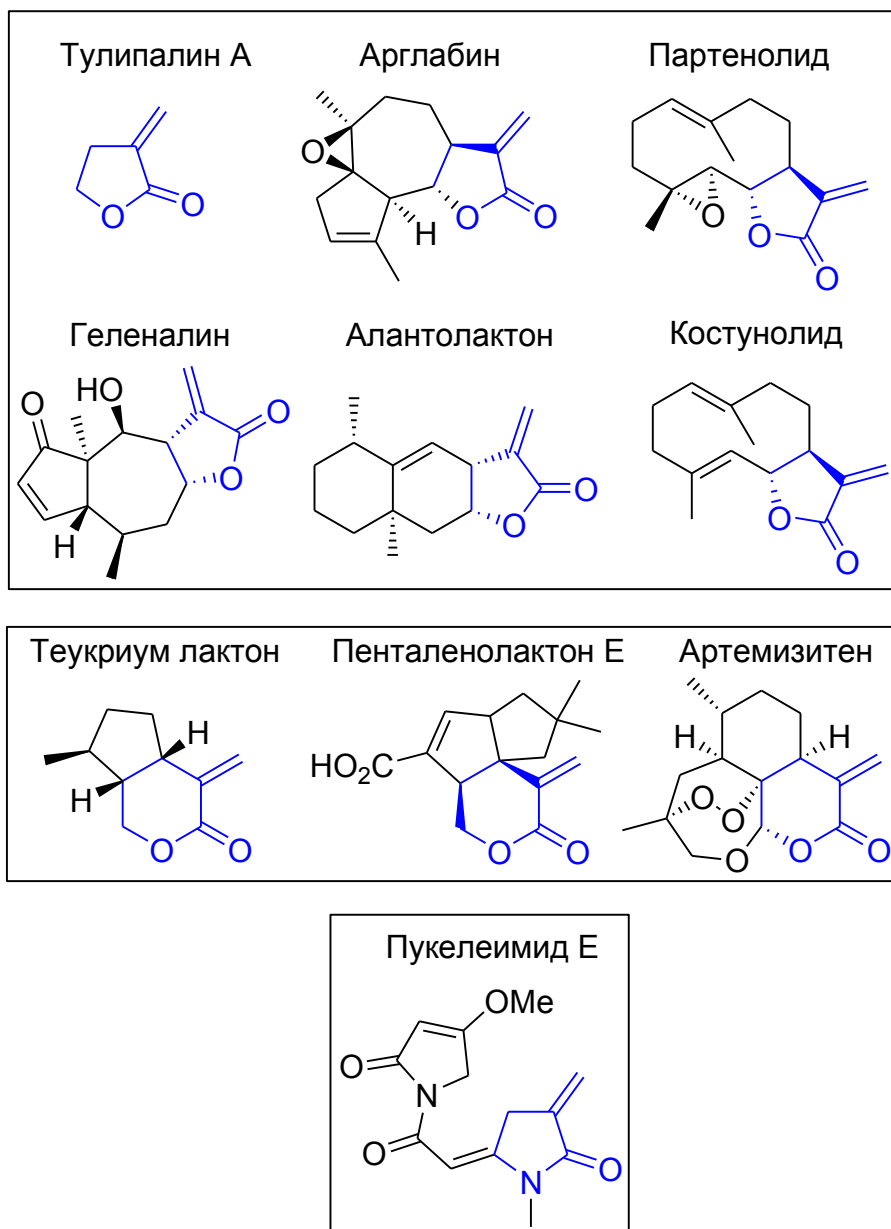


Рис. 3.7. Примеры природных α -метиленлактонов и лактамов

Напротив, лактамные аналоги α -метиленлактонов практически не встречаются в природе. Одним из немногих представителей α -метилен- γ -бутиролактамов является пукелеимид Е (рис. 3.7), выделенный из цианобактерии *Lyngbya majuscula* и проявляющий раздражающее кожное действие [384]. Примечательно, что эффект анхимерного содействия

не был обнаружен для α -метилена- γ -бутиролактама, но для сравнительного анализа нам было интересным изучить фосфин-катализируемые реакции с участием данного алкена.

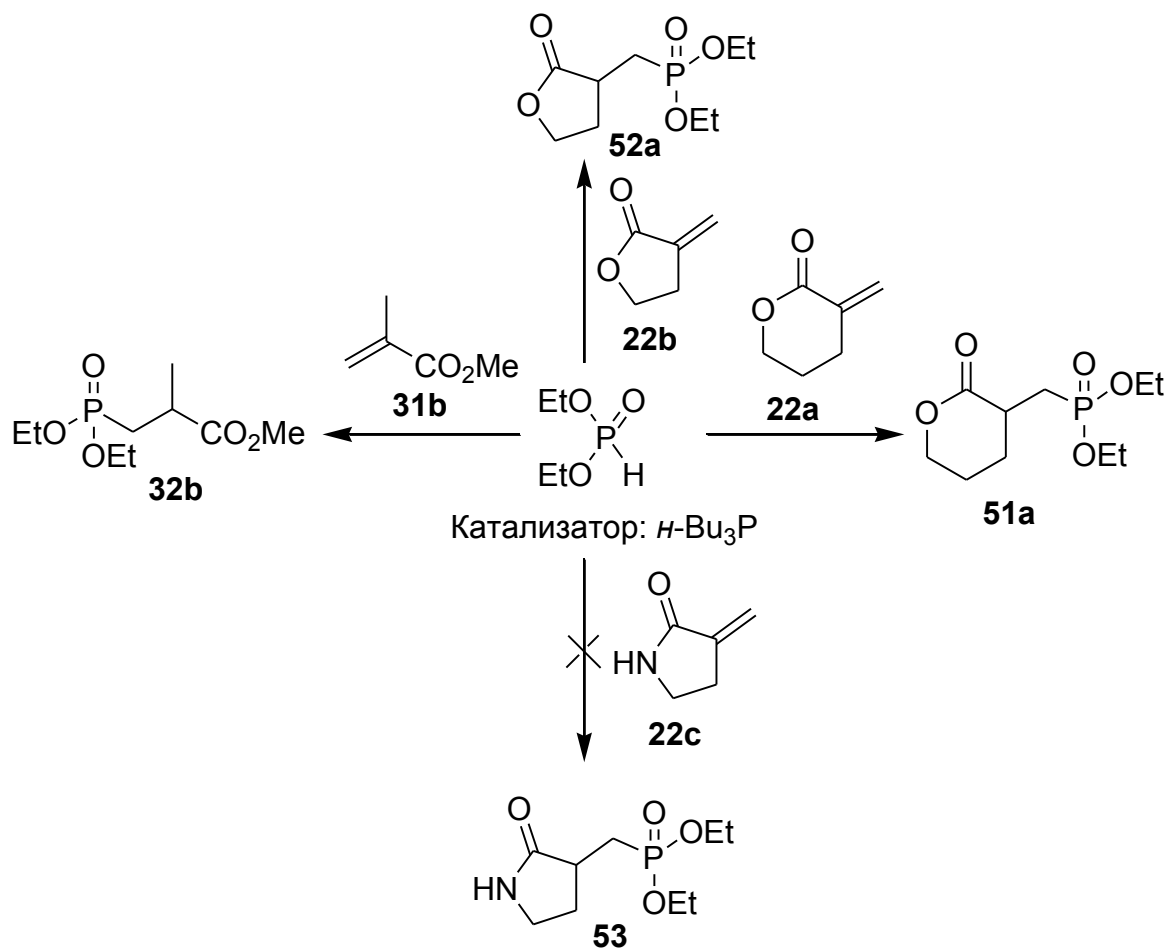
В рамках нашего исследования нам представлялось также интересным апробировать разработанные синтетические методики на природном α -метиленлактоне сложного строения – арглабине – и сравнить цитотоксические свойства полученных соединений с исходным противоопухолевым препаратом.

3.3.1. Фосфин-катализируемые реакции Пудовика и Михаэля α -метиленлактонов

Чтобы оценить возможность повышения эффективности органокатализа фосфина за счет анхимерного содействия, мы обратились к модельной реакции диэтилфосфита с активированными алкенами, катализируемой три-*n*-бутилфосфином (таблица 3.9). Для сравнения был использован ациклический α -замещенный алкен – метилметакрилат. Ранее было показано, что в присутствии 5 мол.% *n*-Bu₃P присоединение диэтилфосфита к метилметакрилату протекает очень медленно, и для повышения эффективности катализа необходимо использовать 50 мол.% *n*-Bu₃P (таблица 3.1). Мы обнаружили, что реакции диэтилфосфита с α -метилена- γ -бутиролактоном **22b** и α -метилена- δ -валеролактоном **22a** катализируются уже 5 мол.% *n*-Bu₃P, давая 69 и 25% конверсию в соответствующие фосфонаты **52a** и **51a** за 1 час при комнатной температуре [295,297]. В обеих реакциях конверсия может быть повышена до 85 и 74% соответственно при использовании 10 мол.% *n*-Bu₃P, но дальнейшее увеличение концентрации катализатора не давало положительного эффекта. Таким образом, за счет эффекта анхимерного содействия в пять раз снижается количество используемого третичного фосфина и в два раза сокращается время реакции по сравнению с реакцией метилметакрилата. Реакция диэтилфосфита с α -метилена- γ -бутиролактамом не катализировалась три-*n*-бутилфосфином, даже когда было использовано стехиометрическое количество катализатора. Полученные данные указывают на решающее влияние анхимерного содействия на эффективность органокатализа.

Затем мы исследовали влияние природы катализатора. Менее нуклеофильный трифенилфосфин даже в условиях анхимерного содействия не проявил каталитическую активность (№№ 19 и 20, таблица 3.10), но высоконуклеофильный трис(диметиламино)фосфин оказался подходящим катализатором (№№ 17 и 18, таблица 3.10), немного уступающим по эффективности *n*-Bu₃P. Реакции не протекали, если в качестве катализатора были использованы триэтиламин или DABCO (№№ 21-24, таблица 3.10). DBU был способен катализировать присоединение, но при высоких концентрациях (50 мол.%) и заметно с меньшей эффективностью, чем *n*-Bu₃P (№№ 25 и 26, таблица 3.10).

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



| № | Алкен | <i>n</i> -PBu ₃ (мол.%) | Время (ч) | Продукт | Конверсия ^b (%) |
|---|------------|------------------------------------|-----------|------------|----------------------------|
| 1 | 31b | 5 | 48 | 32b | следы |
| 2 | 31b | 50 | 2 | 32b | 83 |
| 3 | 22a | 5 | 1 | 51a | 25 |
| 4 | 22a | 10 | 1 | 51a | 74 |
| 5 | 22a | 20 | 1 | 51a | 74 |
| 6 | 22b | 5 | 1 | 51b | 69 |
| 7 | 22b | 10 | 1 | 51b | 85 |
| 8 | 22b | 20 | 1 | 51b | 83 |
| 9 | 22c | 100 | 48 | 53 | 0 |

^a Условия реакции: указанное количество *n*-Bu₃P было добавлено к смеси диэтилфосфита (0.138 г, 1 ммоль) и активированного алкена (1 ммоль) в MeCN (1.25 мл) при комнатной температуре.

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

Оптимизация условий реакции диэтилфосфита с α -метилен- γ -бутиролактоном **22b** и α -метилен- δ -валеролактоном **22a**^a

| № | Алкен | Катализатор (мол.%) | Растворитель | Время (ч) | Конверсия ^b (%) |
|----|------------|---|---------------------------------|-----------|----------------------------|
| 1 | 22b | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | MeCN | 1 | 85 |
| 2 | 22a | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | MeCN | 1 | 74 |
| 3 | 22b | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | ДМФА | 1 | 76 |
| 4 | 22a | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | ДМФА | 1 | 67 |
| 5 | 22b | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | ДМСО | 1 | 75 |
| 6 | 22a | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | ДМСО | 1 | 62 |
| 7 | 22b | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | C ₆ H ₆ | 1 | 32 |
| 8 | 22a | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | C ₆ H ₆ | 1 | 52 |
| 9 | 22b | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | EtOAc | 1 | следы |
| 10 | 22a | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | EtOAc | 1 | 42 |
| 11 | 22b | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | ТГФ | 1 | следы |
| 12 | 22a | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | ТГФ | 1 | 28 |
| 13 | 22b | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | <i>i</i> -PrOH | 1 | 36 |
| 14 | 22a | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | EtOH | 1 | 20 |
| 15 | 22b | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 6 |
| 16 | 22a | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 14 |
| 17 | 22b | (Me ₂ N) ₃ P (10) | MeCN | 1 | 83 |
| 18 | 22a | (Me ₂ N) ₃ P (10) | MeCN | 1 | 70 |
| 19 | 22b | PPh ₃ (50) | MeCN | 168 | 0 |
| 20 | 22a | PPh ₃ (50) | MeCN | 168 | 0 |
| 21 | 22b | NEt ₃ (100) | MeCN | 168 | 0 |
| 22 | 22a | NEt ₃ (100) | MeCN | 168 | 0 |
| 23 | 22b | DABCO (50) | MeCN | 168 | 0 |
| 24 | 22a | DABCO (50) | MeCN | 168 | 0 |
| 25 | 22b | DBU (50) | MeCN | 1 | 40 |
| 26 | 22a | DBU (50) | MeCN | 1 | 35 |
| 27 | 22a | <i>n</i> -Bu ₃ P (10) | MeCN | 1 | 96 ^c |

^a Условия реакции: указанное количество катализатора было добавлено к смеси диэтилфосфита (0.138 г, 1 ммоль) и активированного алкена (1 ммоль) в растворителе (1.25 мл) при комнатной температуре.

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

^c Использовано 1.5 экв **22a**.

Низкая активность третичных аминов свидетельствует, что атом фосфора в фосфинах играет решающую роль в возникновении анхимерного содействия. В отличие от фосфониевых енолятов пятивалентная резонансная структура не может быть записана для аммониевых енолятов, это обуславливает их меньшую стабильность и, соответственно, меньшую каталитическую активность третичных аминов. Скрининг растворителей показал, что такие полярные растворители как ДМФА, ДМСО и, особенно, MeCN, наиболее подходят для фосфин-катализируемой реакции (№№ 1-6, таблица 3.10).

Хотя оптимизированные условия оказались достаточно близкими для обоих α -метиленлактонов, мы заметили, что присоединение к шестичленному лактону **22a** протекало с меньшей конверсией, чем к пятичленному лактону **22b** (ср. №№ 1 и 2, таблица 3.10). Однако использование в реакции 1.5-кратного избытка α -метилен- δ -валеролактона **22a** позволило повысить конверсию до 96% (№ 27, таблица 3.10). Мы предполагаем, что более сильное P \cdots O взаимодействие в фосфониевом еноляте **23a** (обнаруженное ранее по данным квантово-химических расчетов) снижает каталитическую активность данного интермедиата по сравнению с енолятом **23b**. Следовательно, для обеспечения эффективности фосфин-катализируемой реакции необходимо соблюдать баланс между стабильностью и активностью генерируемого интермедиата, по всей видимости, α -метилен- γ -бутиролактон подходит для этой цели лучше, чем α -метилен- δ -валеролактон и гораздо лучше, чем α -метилен- γ -бутиролактамы.

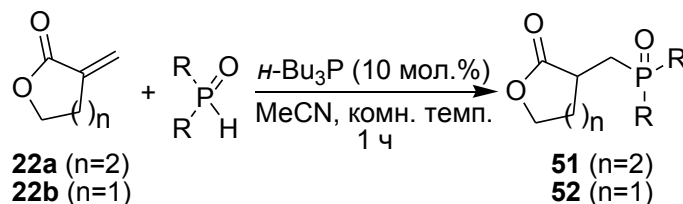
Оптимизировав условия реакции, мы изучили синтетический потенциал фосфин-катализируемой реакции Пудовика с участием α -метилен- γ -бутиролактона **22b** и α -метилен- δ -валеролактона **22a**, используя различные гидрофосфорильные соединения (таблица 3.11). Реакция носила общий характер: подходящими реагентами оказались диалкилфосфиты, содержащие алкоксильные группы различной длины, и дифенилфосфиноксид. Мы заметили, что в реакции α -метилен- δ -валеролактона **22a** с дибензилфосфитом и дифенилфосфиноксидом не требовалось использования избытка алкена для достижения высоких выходов продуктов **51c** и **51e**. Очевидно, это связано с более легкой таутомеризацией указанных гидрофосфорильных соединений в реакционноспособную гидроксиформу в ходе реакции [354]. В реакции с диметилфосфитом было достаточно использование 1.25-кратного избытка α -метилен- δ -валеролактона **22a** для практически полной конверсии в продукт **51b**. Кристаллическая структура продукта **52e** изучена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3.8), Приложение Д.

Далее мы изучили *n*-V₃P-катализируемые реакции α -метиленлактонов с азотцентрированными пронукулеофилами. *aza*-Реакция Михаэля имеет большое синтетическое значение, поскольку открывает прямой путь к β -аминокарбонильным соединениям, кото-

рые являются важными строительными блоками в дизайне лекарственных соединений [107,385,386]. Поэтому развитие этой реакции в отношении α -метиленлактонов было бы весьма актуальным.

Таблица 3.11

n-Bu₃P-Катализируемая реакция Пудовика α -метилен- γ -бутиролактона **22b** и α -метилен- δ -валеролактона **22a**^a



| № | Лактон | R | Продукт | Выход ^b (%) |
|----|------------|---|------------|------------------------|
| 1 | 22b | EtO | 52a | 80 |
| 2 | 22b | MeO | 52b | 87 |
| 3 | 22b | BnO | 52c | 98 |
| 4 | 22b | C ₈ H ₁₇ O ^c | 52d | 72 |
| 5 | 22b | Ph | 52e | 95 |
| 6 | 22a | EtO ^d | 51a | 89 |
| 7 | 22a | MeO ^e | 51b | 92 |
| 8 | 22a | BnO | 51c | 95 |
| 9 | 22a | C ₈ H ₁₇ O ^{c,d} | 51d | 82 |
| 10 | 22a | Ph | 51e | 93 |

^a Условия реакции: *n*-Bu₃P (0.081 г, 0.4 ммоль) был добавлен к смеси гидрофосфорильного соединения (4 ммоль) и α -метиленлактона (4 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре.

^b Выход выделенного продукта.

^c C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O.

^d Использовано 1.5 экв **22a**.

^e Использовано 1.25 экв **22a**.

Среди огромного разнообразия азотсодержащих доноров Михаэля мы выбрали слабонуклеофильные азотсодержащие соединения **54** (таблица 3.12), поскольку их присоединение обычно протекает гораздо сложнее, чем присоединение более нуклеофильных первичных и вторичных аминов. Как следует из таблицы 3.12, азагетероциклы различного строения, такие как: фталид **54a**, нуклеиновые основания **54b-e** (урацил, тимин, цито-

зин, аденин), 4-хиназолинон **54f**, 2-оксазолидинон **54g**, имидазол **54h**, пиразол **54i** – эффективно присоединяются к α -метиленлактонам в присутствии 10 мол.% *n*-Bu₃P в течение 1 ч при комнатной температуре; реакции протекают с более или менее выраженным экзотермическим эффектом.

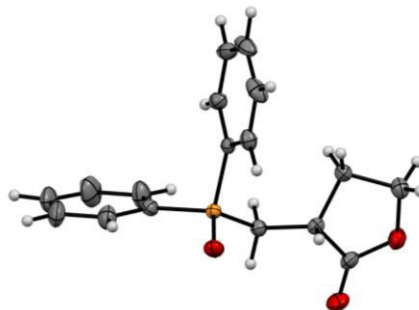
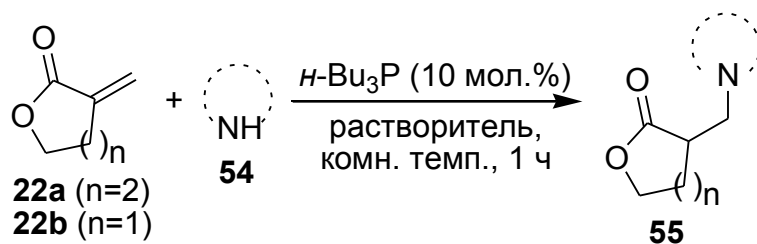


Рис. 3.8. Молекулярная структура соединения **52e** по данным РСА [295]. Неводородные атомы указаны в виде эллипсоидов тепловых колебаний с вероятностью 50%

Присоединение пиримидиновых оснований протекает исключительно по N1 атому цикла с образованием продуктов **55c-h**, пуринового основания аденина – по N9 атому азота цикла с образованием продуктов **55i,j**. Нуклеозид тимидин оказался полностью нереакционноспособным, поскольку атом N1 в нем связан с остатком дезоксирибозы, а алкилирование оставшегося N3 центра с образованием продуктов **55u,v** невозможно в данных условиях. В реакциях с α -метилен- γ -бутиролактоном **22b** использовали эквимолярное соотношение реагентов, а в реакциях с α -метилен- δ -валеролактоном **22a** – 1.5-кратный избыток лактона для достижения более глубокой конверсии. Если азотсодержащий пронуклеофил был нерастворим в ацетонитриле, реакции проводили в ДМФА или ДМСО, при этом соответствующие продукты были получены с высокими выходами (таблица 3.12). Присоединение гуанина осуществить не удалось из-за его нерастворимости в органических растворителях (даже таких, как ДМФА и ДМСО). Строение соединений **55a**, **55b** и **55f** изучено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3.9, Приложение Д). Следует отметить, что продукты присоединения тимина и аденина к α -метилен- γ -бутиролактону **55f** и **55j** были получены ранее путем использования в качестве катализатора DBU [387]. Однако эти реакции требовали кипячения в течение 4 ч в ацетонитриле, разработанный нами метод позволяет осуществить присоединение при комнатной температуре в течение 1 ч. Индол **54j** и *n*-толуолсульфонамид **54k** давали лишь следовые количества аддуктов Михаэля **55q-t** при катализе три-*n*-бутилфосфином (№№ 17 и 18, таблица 3.12). Неспособность данных пронуклеофилов, имеющих значения pK_a близкие к таковым для реакционноспособных азотсодержащих пронуклеофилов, вступать в реакцию объясняется недостаточной нуклеофильностью соответствующих сопряженных оснований.

n-Bu₃P-Катализируемая *aza*-реакция Михаэля α-метилден-γ-бутиролактона^a **22b** и α-метилден-δ-валеролактона^b **22a**



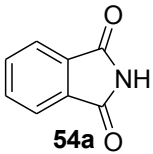
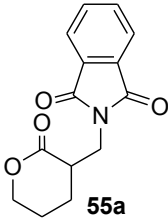
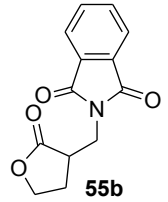
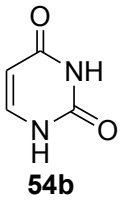
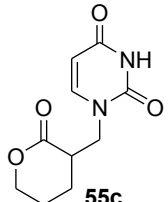
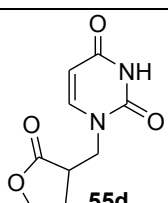
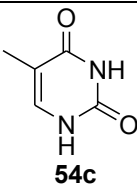
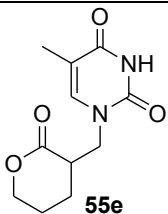
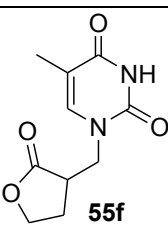
| № | Пронуклеофил 54 | pK _a ^c (ДМСО) | Продукт | Растворитель | Выход ^d (%) |
|---|---|-------------------------------------|--|--------------|------------------------|
| 1 |  54a | 8.30 |  55a | ДМФА | 88 |
| 2 | 54a | |  55b | ДМФА | 91 |
| 3 |  54b | 14.1 |  55c | ДМФА | 84 |
| 4 | 54b | |  55d | ДМФА | 81 |
| 5 |  54c | |  55e | ДМФА | 81 |
| 6 | 54c | |  55f | ДМФА | 90 |

Таблица 3.12 (продолжение)

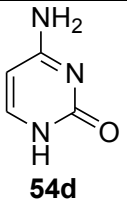
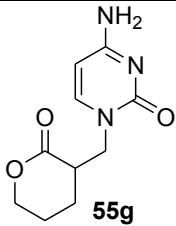
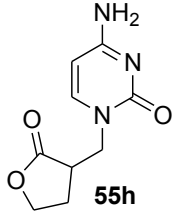
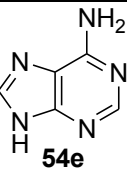
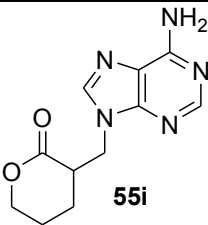
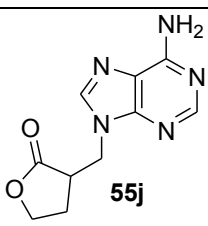
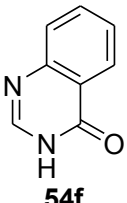
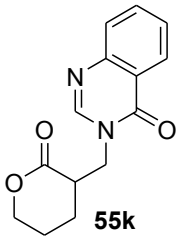
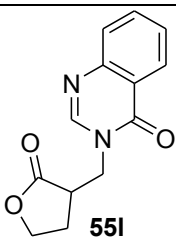
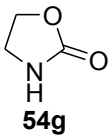
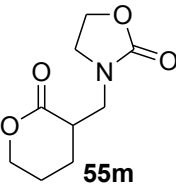
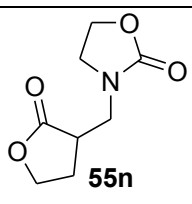
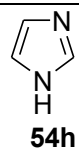
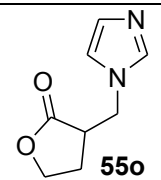
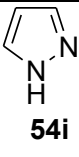
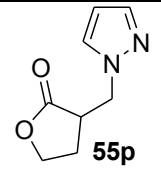
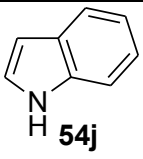
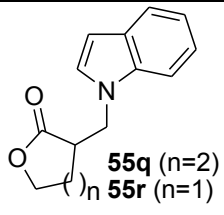
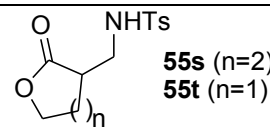
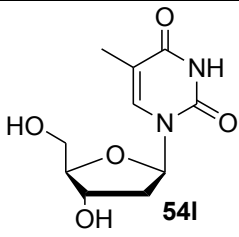
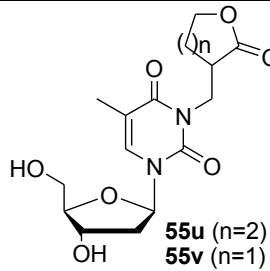
| № | Пронуклеофил 54 | pK_a^c (ДМСО) | Продукт | Растворитель | Выход ^d (%) |
|----------------|---|-----------------|--|--------------|------------------------|
| 7 ^e |  54d | |  55g | ДМСО | 92 |
| 8 ^e | 54d | |  55h | ДМСО | 91 |
| 9 |  54e | |  55i | ДМФА | 87 |
| 10 | 54e | |  55j | ДМФА | 94 |
| 11 |  54f | |  55k | ДМФА | 89 |
| 12 | 54f | |  55l | ДМФА | 88 |
| 13 |  54g | 20.8 |  55m | MeCN | 84 |

Таблица 3.12 (продолжение)

| № | Пронуклеофил 54 | pK_a^c (ДМСО) | Продукт | Растворитель | Выход ^d (%) |
|----|---|-----------------|--|--------------|------------------------|
| 14 | 54g | |  55n | MeCN | 79 |
| 15 |  54h | 18.6 |  55o | MeCN | 70 |
| 16 |  54i | 19.8 |  55p | MeCN | 70 |
| 17 |  54j | 21.0 |  55q (n=2) 55r (n=1) | MeCN | следы |
| 18 | TsNH ₂ 54k | 16.1 |  55s (n=2) 55t (n=1) | MeCN | следы |
| 19 |  54l | |  55u (n=2) 55v (n=1) | DMF | 0 |

^a Условия реакции: *n*-Bu₃P (0.081 г, 0.4 ммоль) был добавлен к смеси азотного пронуклеофила **54** (4 ммоль) и α -метил- δ -валеролактона **22a** (0.672 г, 6 ммоль) в растворителе (5 мл) при комнатной температуре.

^b Условия реакции: *n*-Bu₃P (0.081 г, 0.4 ммоль) был добавлен к смеси азотного пронуклеофила **54** (4 ммоль) и α -метил- γ -бутиролактона **22b** (0.392 г, 4 ммоль) в растворителе (5 мл) при комнатной температуре.

^c [388].

^d Выход выделенного продукта.

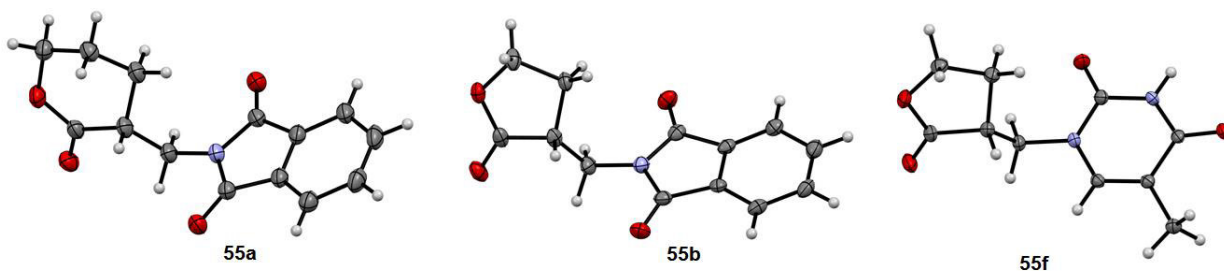


Рис. 3.9. Молекулярная структура соединений **55a**, **55b** и **55f** по данным РСА [297]. Неводородные атомы указаны в виде эллипсоидов тепловых колебаний с вероятностью 50%

В продолжение исследований мы изучили возможность фосфин-катализируемого присоединения СН-кислот к α -метиленлактонам (таблица 3.13). Мы обнаружили, что при использовании эквимолярного соотношения реагентов в реакции α -метилен- γ -бутиролактона **22b** с диэтилмалонатом доминировал продукт двойного присоединения по Михаэлю **58a**, а моноаддукт **57a** являлся минорным. Строение продукта **58a** изучено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3.10, Приложение Д). Для увеличения выхода бисаддукта реакция была проведена в стехиометрическом соотношении реагентов 1:2. В этом случае реакции α -метилен- γ -бутиролактона **22b** с малононитрилом, 1-нитропропаном и *N*-ацетил-2-оксиндолом, имеющими значения pK_a в интервале от 11 до 17 единиц, приводили к хемоселективному образованию лишь соответствующих продуктов двойного присоединения по Михаэлю (таблица 3.13). Реакции протекали с экзоэффектом и завершались в течение 1 ч.

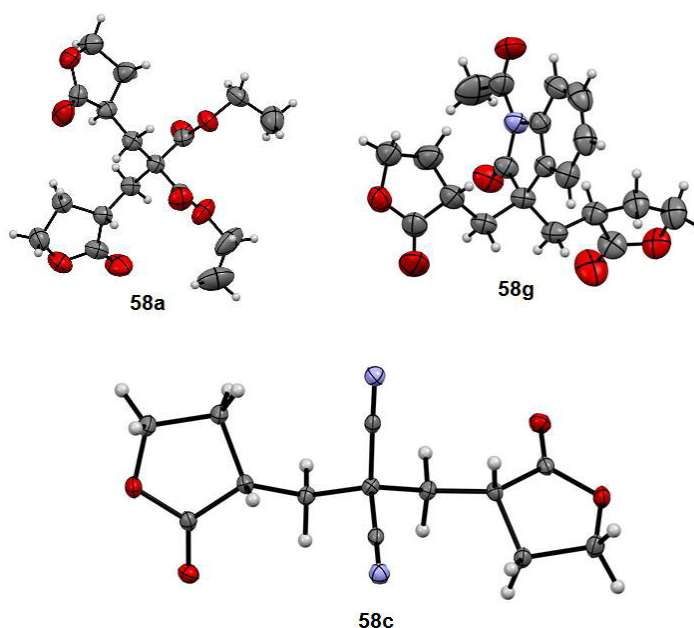
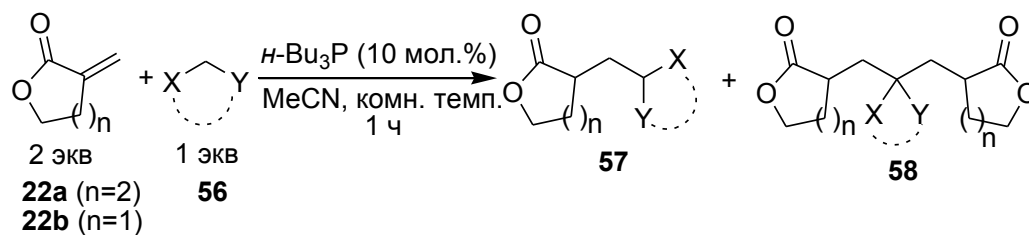


Рис. 3.10. Молекулярная структура бисаддуктов Михаэля **58a**, **58g** (*мезо*-форма) и **58c** по данным РСА [295,297]. Неводородные атомы указаны в виде эллипсоидов тепловых колебаний с вероятностью 50%

n-Bu₃P-Катализируемое присоединение СН-кислот^a к α-метилен-γ-бутиролактону **22b** и α-метилен-δ-валеролактону **22a**




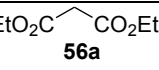
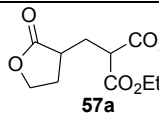
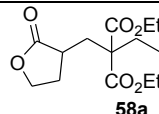
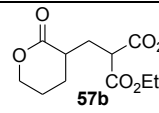
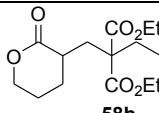
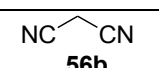
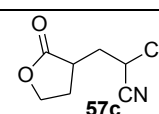
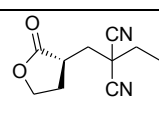
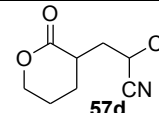
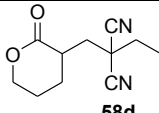
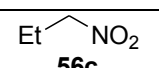
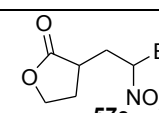
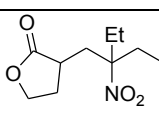
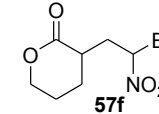
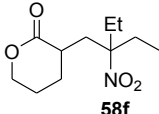
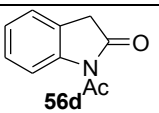
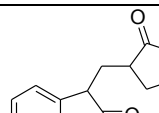
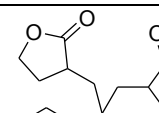
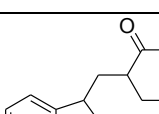
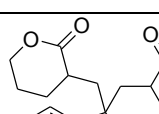

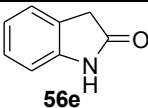
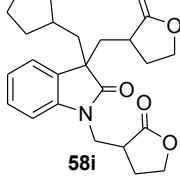
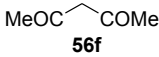
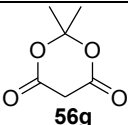
| № |  56 | pK _a ^b (ДМСО) | Лактон | Аддукт Михаэля | | | |
|---|---|--|------------|---|---------------------------|---|---------------------------|
| | | | | Моно- 57 | Выход ^c (%) | Бис- 58 | Выход ^c (%) |
| 1 |  56a | 16.4 | 22b |  57a | 20 |  58a | 63 |
| 2 | 56a | | 22a |  57b | 79 |  58b | следы |
| 3 |  56b | 11.1 | 22b |  57c | 0 |  58c Только R,R и S,S | 95 |
| 4 | 56b | | 22a |  57d | 23 |  58d | 65 |
| 5 |  56c | 17.0 | 22b |  57e | 0 |  58e | 88 |
| 6 | 56c | | 22a |  57f | 21 |  58f | 62 |
| 7 |  56d | 13.5 | 22b |  57g | 0 |  58g | 91 |
| 8 | 56d | | 22a |  57h | 15 |  58h | 60 |

Таблица 3.13 (продолжение)

| № |  56 | pK _a ^b (ДМСО) | Лактон | Аддукт Михаэля | | | |
|----------------|---|--|------------|------------------------------|---------------------------|---|---------------------------|
| | | | | Моно- 57 | Выход ^c (%) | Бис- 58 | Выход ^c (%) |
| 9 ^d |  56e | 18.5 | 22b | - | - |  58i | 91 |
| 10 |  56f | 13.3 | 22a | Сложная реакционная смесь | | | |
| 11 | 56f | | 22b | | | | |
| 12 |  56g | 7.3 | 22a | Реакция Михаэля не протекает | | | |
| 13 | 56g | | 22b | | | | |

^a Условия реакции: *n*-Bu₃P (0.081 г, 0.4 ммоль) был добавлен к смеси СН-кислоты **56** (4 ммоль) и α-метиленлактона **22a** или **22b** (8 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре.

^b [388].

^c Выход выделенного продукта.

^d Использовано 3 экв **22b**, растворитель: ДМФА.

Мезо-форма и диастереомерные формы продукта реакции с *N*-ацетил-2-оксиндомом **58g** были разделены с помощью колоночной хроматографии и идентифицированы по отдельности. В *мезо*-форме лактонные фрагменты являются энантиотопными, поэтому в спектре ЯМР ¹³C{¹H} наблюдается только один набор сигналов для атомов C11-C15 (рис. 3.11).

В диастереомерной форме оба лактонных фрагмента являются диастереотопными, и в спектре ЯМР ¹³C{¹H} происходит удвоение сигналов атомов C11-C15 (рис. 3.12). Аналогичная картина наблюдается для протонов лактонных фрагментов в спектрах ЯМР ¹H. Для *мезо*-формы **58g** нам удалось получить монокристаллы и провести их рентгеноструктурный анализ (рис. 3.10). Кристаллографические данные для **58g** представлены в Приложении Д.

Незащищенный 2-оксиндол **56e** проявил себя в реакции как *C,C,N*-пронуклеофил, давая триалкилированный продукт **58i** с 91% выходом (таблица 3.13).

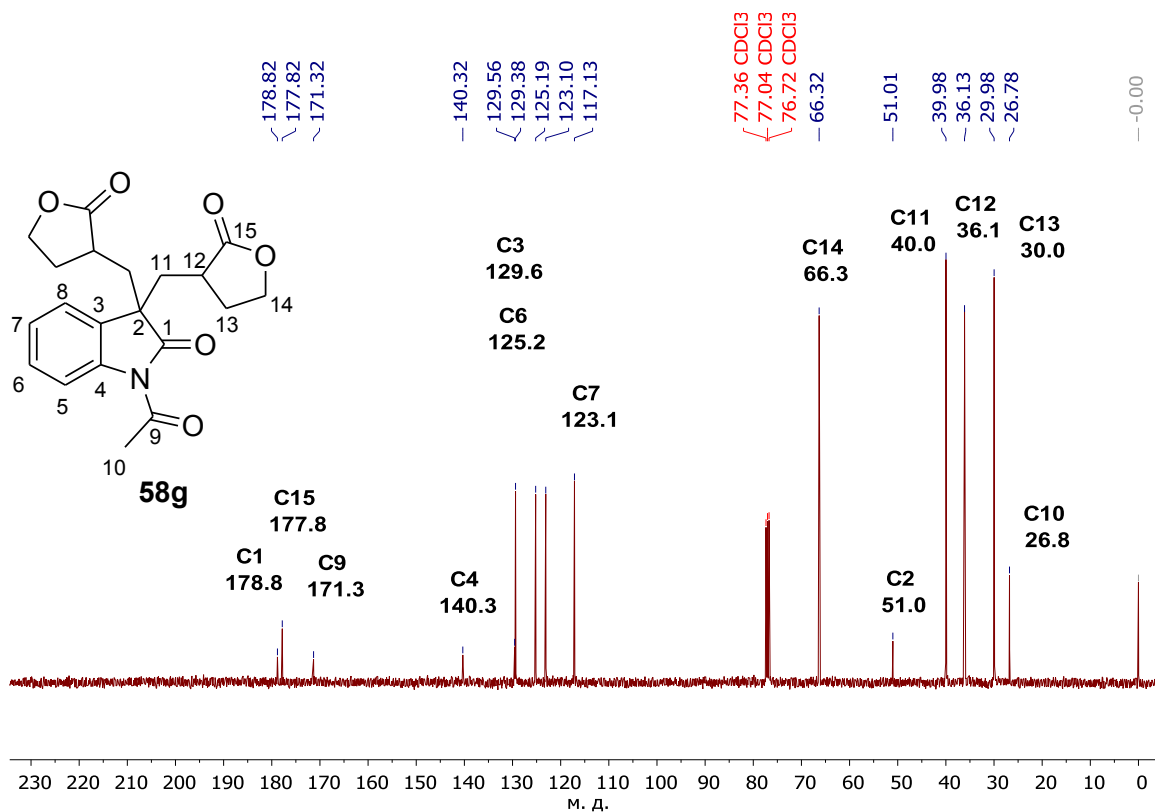


Рис. 3.11. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ мезо-формы продукта **58g** (CDCl_3 , 100.6 МГц) [297];
 $R_f = 0.61$ (силикагель, 1:1 EtOAc/n -гексан), $T_{\text{пл}} 178\text{-}179^\circ\text{C}$

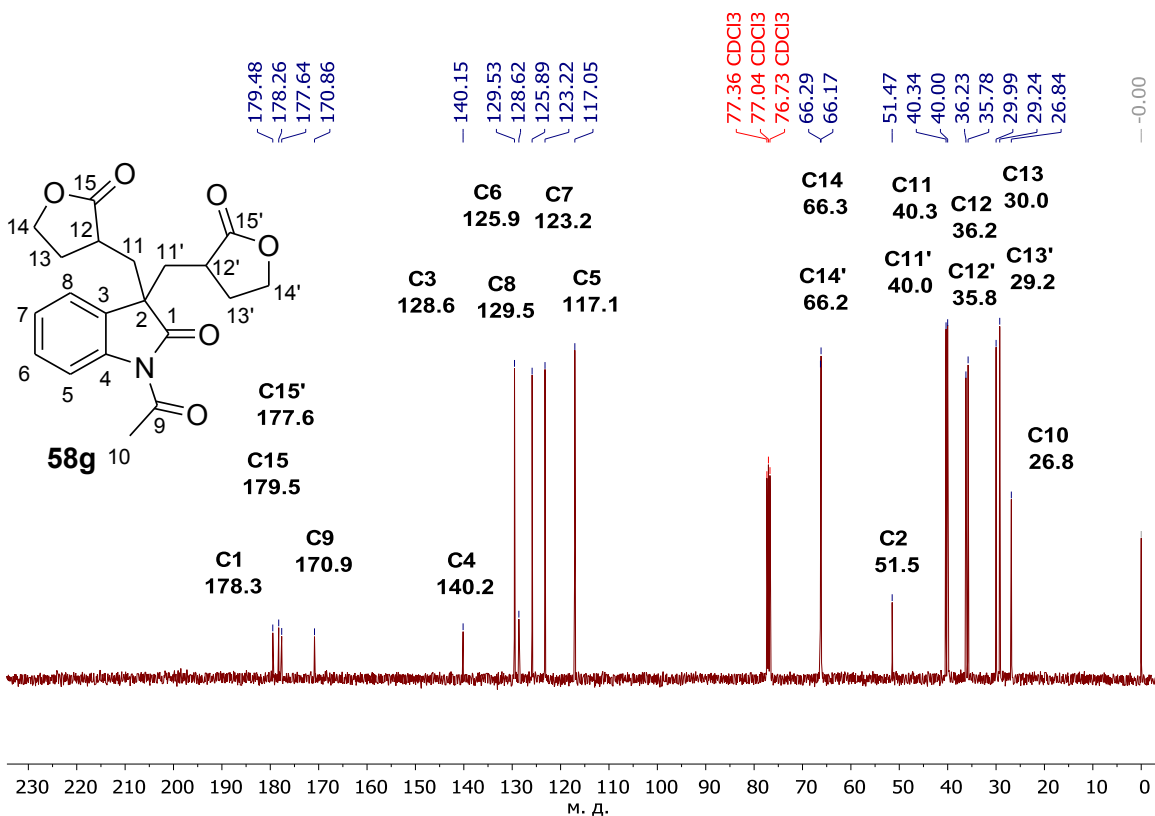


Рис. 3.12. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ диастереомерной формы продукта **58g** (CDCl_3 , 100.6 МГц) [297]; $R_f = 0.79$ (силикагель, 1:1 EtOAc/n -гексан), $T_{\text{пл}} 184\text{-}185^\circ\text{C}$

Образование этого продукта хорошо согласуется с практически одинаковой кислотностью С–Н и N–H связей в 2-оксиндоле [389]. Синтез 3,3-дизамещенных производных 2-оксиндола представляет особый интерес ввиду наличия этого фрагмента в составе в составе обширной группы природных алкалоидов и фармацевтически активных соединений [390-393].

Таким образом, реакция α -метилена- γ -бутиролактона с СН-кислотами является удобным методом конструирования четвертичных углеродных центров в мягких условиях без использования переходных металлов, что представляет собой актуальную задачу для современной синтетической органической химии. В этом отношении третичные фосфины намного превосходят по эффективности третичные амины; последние склонны давать лишь моноаддукты [394,395]. Образование четвертичных углеродных центров в реакциях, как правило, затрудняется за счет возникающих стерических препятствий [77]. Четвертичные углеродные центры придают конформационную жесткость молекулам и присутствуют во многих природных биологически активных соединениях, что необходимо для их более эффективного взаимодействия с рецепторами клеток.

При проведении реакций в аналогичных условиях с шестичленным α -метилена- δ -валеролактоном **22a** было обнаружено, что моноаддукты остаются в реакционной смеси в качестве минорных продуктов, и выходы бисаддуктов оказывались ниже (60-65%, таблица 3.13). Нам удалось разделить моно- и бисаддукты с помощью колоночной хроматографии и провести их отдельную идентификацию. В фосфин-катализируемой реакции α -метилена- δ -валеролактона с диэтилмалонатом моноаддукт **57b** являлся единственным продуктом, что хорошо согласуется с наименьшей реакционной способностью данной СН-кислоты. Пониженная способность α -метилена- δ -валеролактона давать продукты двойного присоединения по Михаэлю, вероятно, связана с избыточной стабилизацией фосфониевого енолятного интермедиата посредством P \cdots O взаимодействия (см. выше), что приводит к менее эффективному депротонированию моноаддукта для последующего второго сопряженного присоединения.

Как правило, моно- и бисприсоединение СН-кислот при катализе три-*n*-бутилфосфином протекало без диастереомерного избытка. Единственным исключением явилась реакция α -метилена- γ -бутиролактона с малононитрилом, приводящая к образованию только одной пары энантиомеров **58c** (таблица 3.13). Абсолютная конфигурация стереоцентров в **58c** была установлена как (*R,R*)/(*S,S*) методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3.10, кристаллографические данные для **58c** представлены в Приложении Д). Диастереоселективность этой реакции, очевидно, связана с тем, что оба реагента представляют собой конформационно жесткие молекулы, а также с тем, что между двумя нит-

рильными группами продукта **58c** наблюдается сильное дипольное отталкивание. Например, использование в аналогичной реакции конформационно более подвижного α -метилден- δ -валеролактона приводило к полной потере диастереоселективности (№ 4, таблица 3.13, продукт **58d**).

При использовании кислоты Мельдрума **56g** ($pK_a=7.3$) фосфин-катализируемого присоединения по Михаэлю к α -метилденлактонам не наблюдалось, по всей видимости, из-за слишком низкой нуклеофильности соответствующего сопряженного основания. Енолизируемый ацетилацетон **56f** был реакционноспособен, но давал трудноразделимую смесь продуктов.

Другие изученные реакции протекали с высокой степенью хемоселективности без образования побочных продуктов, что следует из анализа реакционных смесей с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C). Во многом это связано с тем, что α -метилденлактоны не способны участвовать в реакции Раухута–Курье (нет протона в α -положении), которая часто конкурирует с реакцией Михаэля с участием активных незамещенных алкенов. Синтезы масштабируемы, все реакции были проведены в граммовой шкале, что демонстрирует практическую применимость разработанных методов. Ни азот-, ни углеродцентрированные пронуклеофилы не присоединялись в присутствии *n*- Bu_3P к α -метилден- γ -бутиролактаму, не способному к анхимерному содействию в фосфониевом еноляте.

Мы протестировали возможность асимметрической индукции в реакциях α -метилденлактонов, используя коммерческий хиральный бисфосфин **59** (*R,R*-Me-BPE) и циклический триаминофосфин **60** (рис. 3.13), предоставленный доц. И. В. Чучелкиным (Рязанский государственный университет). Хотя данные фосфины показали превосходную каталитическую активность, сопоставимую с три-*n*-бутилфосфином, к сожалению, в реакциях наблюдалось образование лишь рацемических смесей продуктов. Это свидетельствует о том, что эффект анхимерного содействия за счет $\text{P}\cdots\text{O}$ взаимодействия в фосфониевом еноляте сам по себе не может создавать хиральное окружение, необходимое для асимметрической индукции.

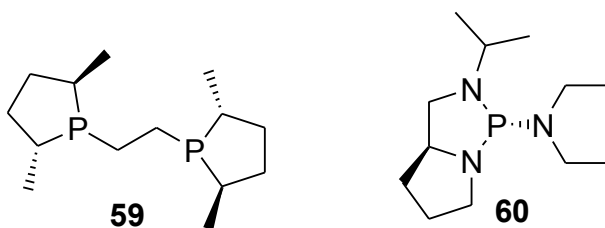


Рис. 3.13. Хиральные третичные фосфины, использованные для катализа реакций Пудовика и Михаэля с участием α -метилденлактонов

На схеме 3.14 представлен наиболее вероятный механизм фосфин-катализируемой реакции Михаэля с участием α -метилленлактонов.

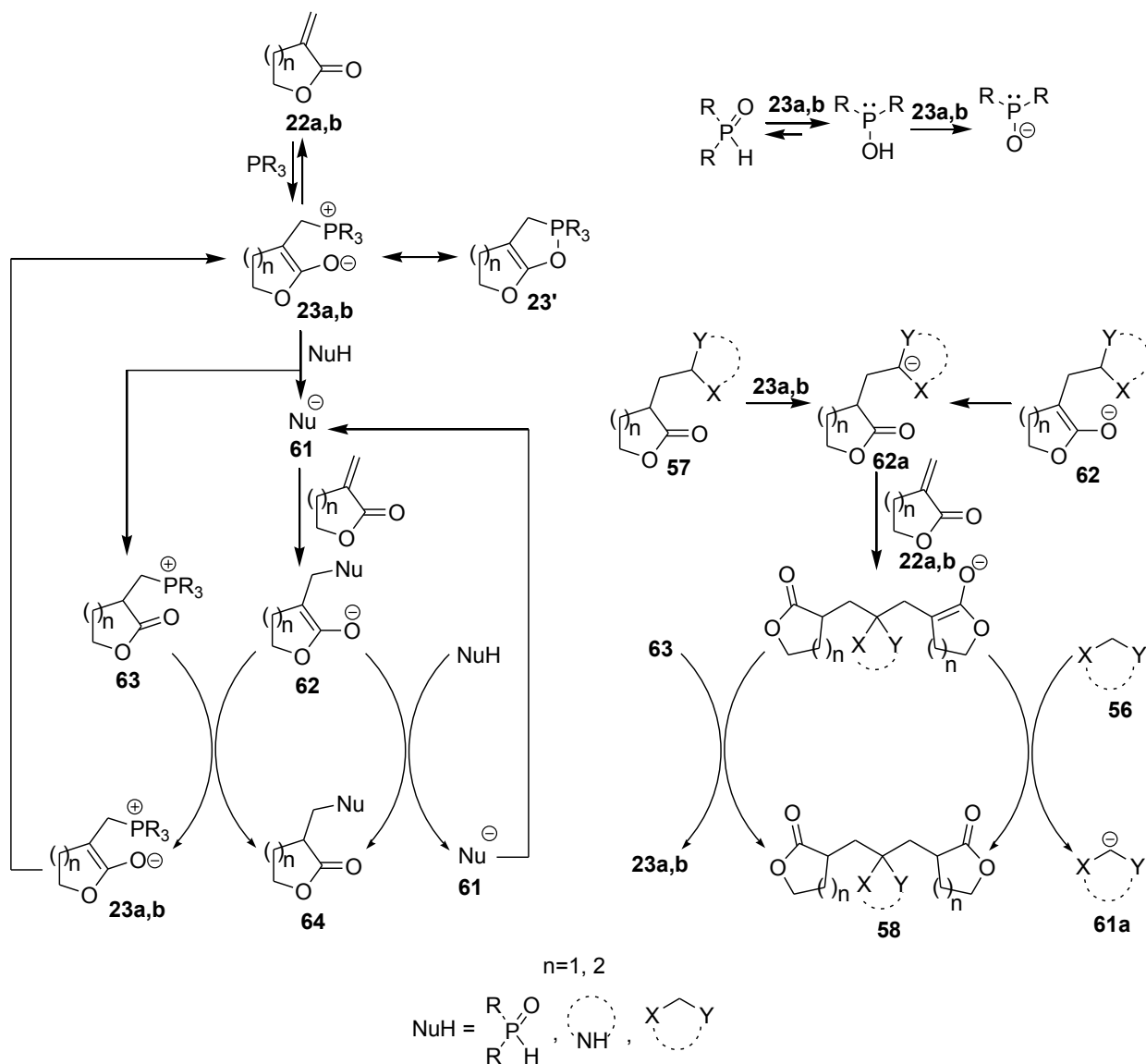


Схема 3.14. Предлагаемый механизм фосфин-катализируемых реакций Пудовика, моно- и бисприсоединения по Михаэлю к α -метилленлактонам

Реакция начинается с нуклеофильного присоединения фосфина к α -метилленлактону с образованием фосфониевого енолята **23a,b**, который представляет собой резонансный гибрид менее стабильного фосфорана **23'**. Взаимодействие между фосфором и карбонильным кислородом играет решающую роль в стабилизации данного интермедиата, приводя к возникновению эффекта анхимерного содействия в реакции с α -метилленлактонами. На следующей стадии интермедиат **23a,b** выступает в качестве основания, активируя донор Михаэля NuH (фосфор-, азот-, либо углеродцентрированный) путем депротонирования. Избыточная стабилизация енолята, полученного из α -метиллен- δ -валеролактона, посредством $\text{P} \cdots \text{O}$ взаимодействия приводит к его меньшей способности активировать пронук-

леофил NuH по сравнению с енолятом, полученным из α -метилена- γ -бутиролактона. Депротонирование гидрофосфорильных соединений происходит через стадию таутомеризации в трехвалентную гидроксиформу.

Далее следует стадия сопряженного присоединения по Михаэлю с образованием анионного интермедиата **62**, который протонируется другой молекулой пронуклеофила NuH, либо фосфониевой солью **63**, давая продукт **64**. Эта стадия регенерирует анион **61** и фосфониевый енолят **23a,b**, что приводит к продолжению каталитического цикла. Если образовавшийся продукт **57** содержит второй СН-кислый протон, депротонирование его фосфониевым енолятом **23a,b** в условиях реакции приводит к повторному сопряженному присоединению с образованием бисаддукта **58**, имеющего новый четвертичный углеродный центр. Перенос протона может осуществляться и в фосфониевом еноляте **62** по внутримолекулярному механизму с образованием аниона **62a**, что также делает возможным повторное сопряженное присоединение, приводя к бисаддукту **58**.

Таким образом, показана возможность повышения эффективности сопряженного присоединения фосфор-, азот- и углеродцентрированных пронуклеофилов к α -метилена- γ -бутиролактонам в условиях органокатализа три-*n*-бутилфосфином за счет анхимерного содействия. Реакции быстро протекают при комнатной температуре и требуют использования всего 10 мол.% *n*-Bu₃P, что гораздо меньше количества катализатора (50 мол.% *n*-Bu₃P), необходимого для реакций с участием ациклического α -замещенного непредельного эфира – метилметакрилата.

Данное исследование также демонстрирует привилегированное положение α -метилена- γ -бутиролактонов среди других типов акцепторов Михаэля. Не случайно, что природа выбрала именно α -метилена- γ -бутиролактоны, продуцируемые растениями, для осуществления высокоселективных и быстрых реакций с участием биогенных нуклеофилов в живых организмах. Интригующим является вопрос о возможной взаимосвязи между эффектом анхимерного содействия и противоопухолевой активностью α -метилена- γ -бутиролактонов, являющихся хорошими алкилирующими агентами.

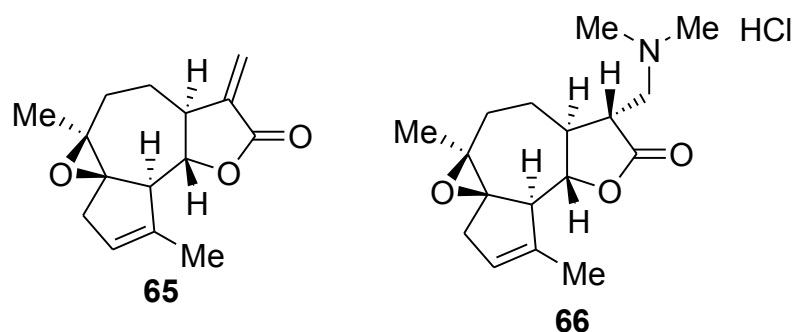
3.3.2. Фосфин-катализируемый синтез производных арглабина и их цитотоксические свойства

Арглабин **65** является сесквитерпеновым лактоном гваянового ряда, содержащимся в разновидности полыни *Artemisia glabella* Kar. et Kir., эндемичной для Карагандинской области Казахстана [377]. Арглабин обладает выраженным цитотоксическим действием в отношении различных опухолевых клеток [378-382]. Противоопухолевая активность арг-

лабина связана с его способностью ингибировать фермент фарнезилтрансферазу, который приводит к активации RAS протоонкогена; считается, что данный процесс является первичной причиной возникновения 20-30% всех злокачественных новообразований человека [396,397].

Недавние исследования показали, что арглабин может снижать вызванный воспалением острый респираторный дистресс-синдром и цитокиновый шторм, связанный с COVID-19 [398], а также регулировать поляризацию микроглии для лечения нейровоспаления при болезни Альцгеймера [399].

Присоединение первичных и вторичных аминов по сопряженной кратной связи представляет собой удобный метод модификации фармакокинетического профиля и биологической активности природных сесквитерпеновых α -метиллактонов [400-406]. Образующиеся аддукты выступают в качестве пролекарств, высвобождая исходный лактон в результате *ретро*-реакции Михаэля. Водорастворимая диметиламиногидрохлоридная соль арглабина **66** была внедрена в медицинскую практику для лечения рака легкого, печени, желудка и молочной железы.



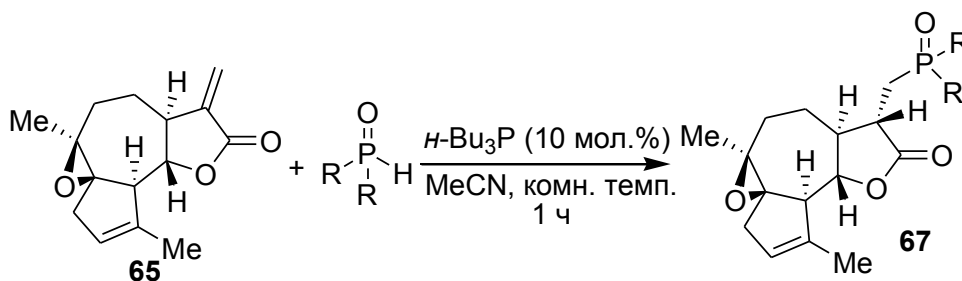
Присоединение к арглабину и другим сесквитерпеновым лактонам более слабых, чем амины, доноров Михаэля в литературе встречается редко, поскольку отсутствие эффективных катализаторов и полифункциональный характер данных природных соединений затрудняют проведение таких реакций. Так, Csuk с сотрудниками описали DBU-катализируемое присоединение нитрометана, 2-меркаптоэтанола и 2-меркаптобензойной кислоты к арглабину [407]. Однако реакции протекали медленно и требовали использования избытка пронулеофила для достижения приемлемых выходов продуктов присоединения. Адекенов с сотрудниками сообщили о гидрофосфорилировании арглабина натриевой солью диалкилфосфитов, однако выходы продуктов сильно зависели от природы фосфорного нуклеофила [408]. Кроме того, сильноосновная среда может промотировать нежелательные реакции с участием арглабина, а также рацемизацию образующегося продукта.

Мы предположили, что разработанный на основе эффекта анхимерного содействия метод функционализации простейших α -метиленлактонов фосфор-, азот- и углеродцентрированными пронуклеофилами с использованием три-*n*-бутилфосфина в качестве катализатора может быть распространен и на сесквитерпеновый лактон арглабин [295,409-412]. Нам представлялось также интересным сравнить цитотоксический профиль синтезируемых соединений с используемыми в медицине исходным арглабином **65** и его диметиламиногидрохлоридной солью **66**.

Оказалось, что разработанный метод гидрофосфорилирования оказался применимым к арглабину без какого-либо негативного эффекта на выходы целевых продуктов **67** (таблица 3.14). Примечательно, что эпоксидный цикл арглабина является полностью толерантным к органокатализу три-*n*-бутилфосфином. Реакции арглабина с азотистыми гетероциклами **54** также протекали гладко и хемоселективно в условиях катализа три-*n*-бутилфосфином, соответствующие аддукты Михаэля были выделены с высокими выходами (таблица 3.15). В реакциях арглабина с диэтилмалонатом, малонитрилом и 1-нитропропаном, катализируемых три-*n*-бутилфосфином, наблюдалось хемоселективное образование продуктов двойного присоединения по Михаэлю (таблица 3.16).

Таблица 3.14

n-Bu₃P-Катализируемая реакция Пудовика с участием арглабина^a



| № | R | Продукт | Выход ^b (%) |
|---|---|------------|------------------------|
| 1 | EtO | 67a | 90 |
| 2 | MeO | 67b | 88 |
| 3 | BnO | 67c | 98 |
| 4 | C ₈ H ₁₇ O ^c | 67d | 79 |
| 5 | Ph | 67e | 96 |

^a Условия реакции: *n*-Bu₃P (0.081 г, 0.4 ммоль) был добавлен к смеси гидрофосфорильного соединения (4 ммоль) и арглабина (0.984 г, 4 ммоль) в MeCN (5 мл) при комнатной температуре.

^b Выход выделенного продукта.

^c C₈H₁₇O = CH₃(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂O.

Принимая во внимание большой потенциал фосфорорганических соединений в качестве противоопухолевых препаратов [413], мы изучили также фосфин-катализируемые реакции арглабина с реагентами Хорнера – триэтилфосфоацетатом **7c** и диэтилцианометилфосфонатом **7d** – как углеродными пронуклеофилами. Такие пронуклеофилы являются стерически более загруженными, и мы обнаружили, что для хемоселективного образования бисаддуктов Михаэля **8c,d**, имеющих четвертичный углеродный центр, связанный с фосфором, в реакции требуется использовать 2.5-3 экв арглабина. При использовании эквивалентного соотношения арглабина и триэтилфосфоацетата **7c** селективно образуется моноаддукт **9**. Однако нам не удалось добиться селективного образования моноаддукта в реакции арглабина с диэтилцианометилфосфонатом **7d**, который является более сильной СН-кислотой ($pK_a=16.4$ (ДМСО)) по сравнению с триэтилфосфоацетатом **7c** ($pK_a=18.6$ (ДМСО)) [388].

Многие из продуктов фосфин-катализируемых реакций арглабина начинали выпадать непосредственно из реакционной смеси. Очистку продуктов проводили путем перекристаллизации, либо колоночной хроматографии. Реакции могут быть легко осуществлены в граммовой шкале, а три-*n*-бутилфосфин регенерирован из реакционной смеси экстракцией *n*-пентаном. Органокаталитическая методика выгодно отличается от методики основного катализа мягкими условиями проведения реакций, высокими выходами целевых продуктов, полной хемо- и стереоселективностью.

Строение продуктов **67**, **68**, **69** и **70** доказано методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , 2D ЯМР ^1H - ^1H COSY, HSQC, HMBC, NOESY, ИК-спектроскопии, электроспрей масс-спектрометрии высокого разрешения. Контроль чистоты соединений осуществлялся методом ВЭЖХ. В спектрах NOESY всех продуктов обнаруживаются диагностические кросс-пики между β -H6 и β -H11, α -H7 и α -H5, α -H14 и α -H5, α -H14 и α -H7, с помощью которых можно сделать стереохимические отнесения в продуктах (рис. 3.14).

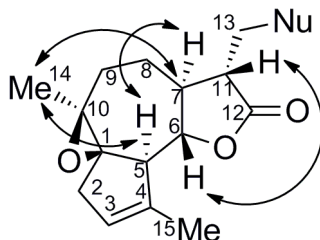
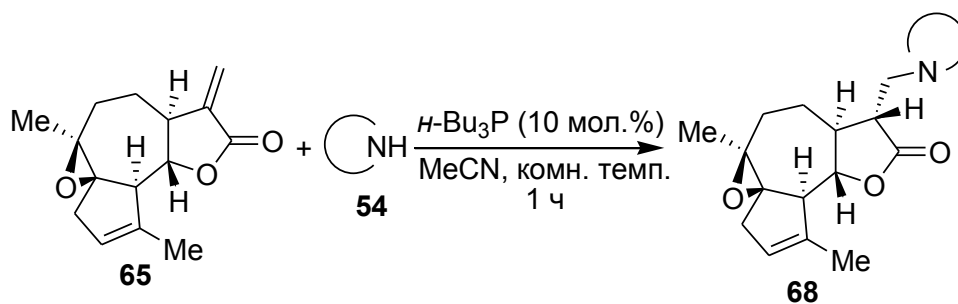


Рис. 3.14. Корреляции NOE в спектрах ЯМР аддуктов арглабина

На рис. 3.15 и 3.16 представлены спектры ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ продукта реакции арглабина с урацилом **68e**.

n-Bu₃P-Катализируемая аза-реакция Михаэля с участием арглабина^a



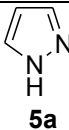
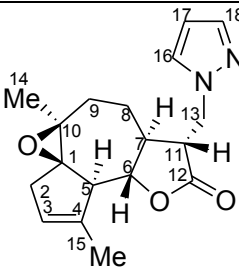
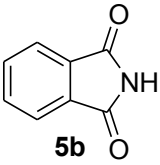
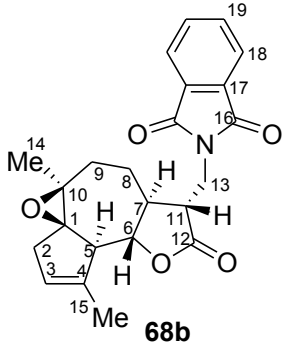
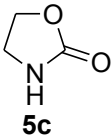
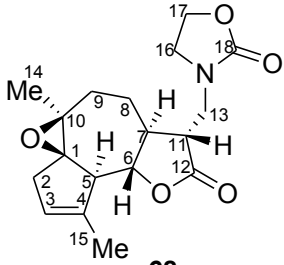
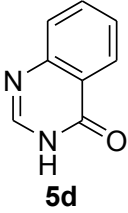
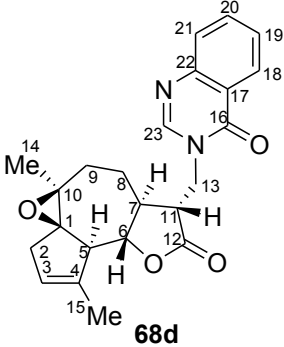
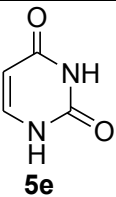
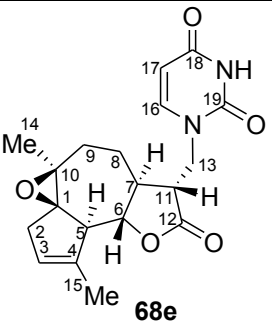
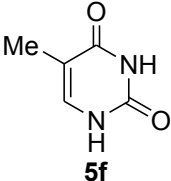
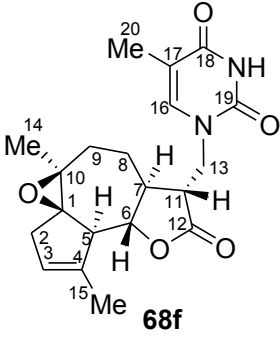
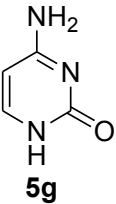
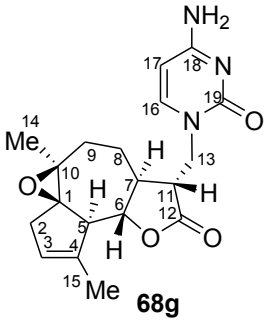

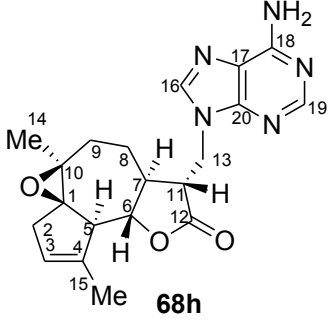
| № | 54 | Растворитель | Продукт 68 | Выход ^b (%) |
|---|---|--------------|---|------------------------|
| 1 |  5a | MeCN |  68a | 86 |
| 2 |  5b | DMF |  68b | 95 |
| 3 |  5c | MeCN |  68c | 88 |
| 4 |  5d | DMF |  68d | 87 |

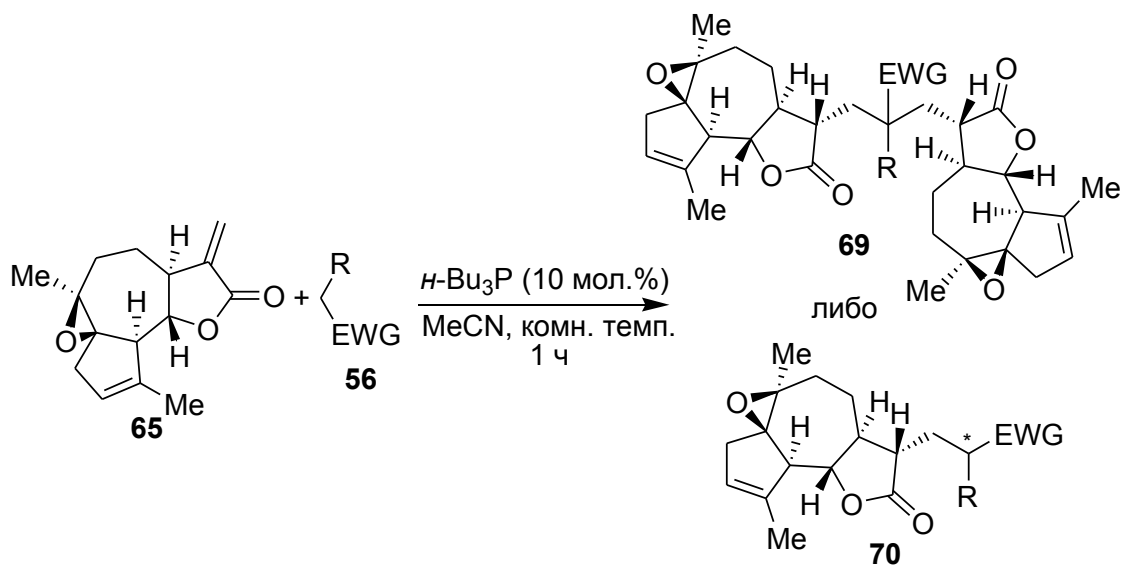
Таблица 3.15 (продолжение)

| № | 54 | Растворитель | Продукт 68 | Выход ^b (%) |
|----------------|---|--------------|--|------------------------|
| 5 |  | DMF |  | 90 |
| 6 |  | DMF |  | 94 |
| 7 ^c |  | DMSO |  | 90 |
| 8 ^c |  | DMSO |  | 86 |

^a Условия реакции: *n*-Bu₃P (0.081 г, 0.4 ммоль) был добавлен к смеси азотистого гетероцикла **54** (4 ммоль) и арглабина (0.984 г, 4 ммоль) в растворителе (5 мл) при комнатной температуре.

^b Выход выделенного продукта.

^c Использовано 20 мол.% *n*-Bu₃P в 10 мл растворителя.

n-Bu₃P-Катализируемое присоединение СН-кислот к арглабину^a

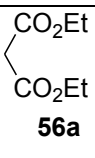
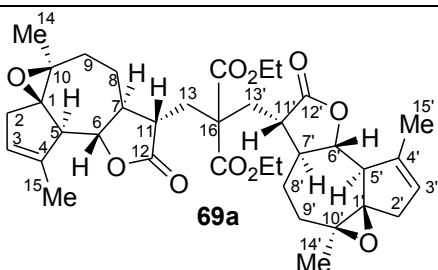
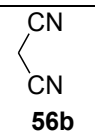
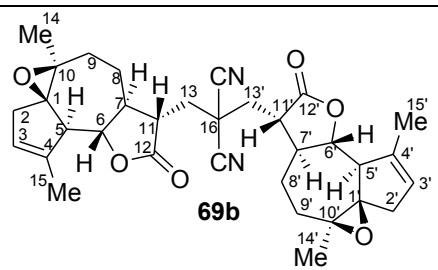
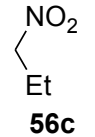
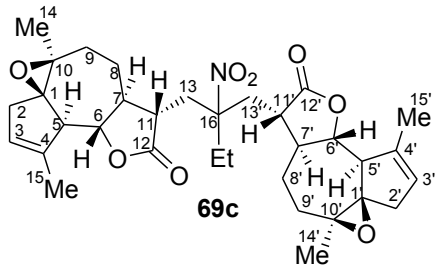
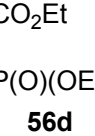
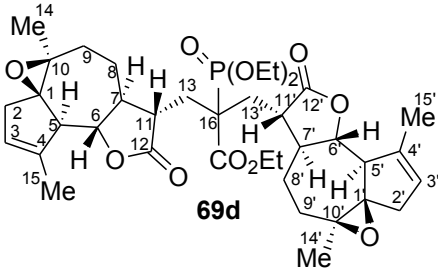
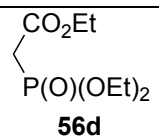
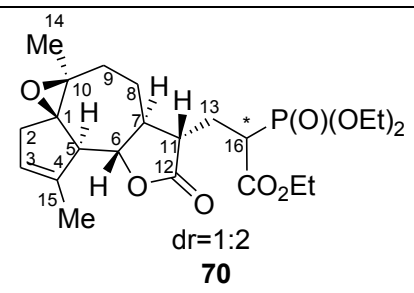
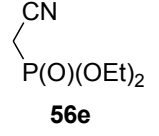
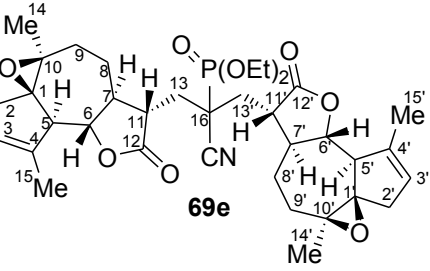
| № | 56 | Соотношение 65:56 | Продукт | Выход ^b (%) |
|---|---|--------------------------|--|------------------------|
| 1 |  56a | 2:1 |  69a | 84 |
| 2 |  56b | 2:1 |  69b | 97 |
| 3 |  56c | 2:1 |  69c | 93 |
| 4 |  56d | 3:1 |  69d | 93 |

Таблица 3.16 (продолжение)

| № | 7 | Соотношение 65:56 | Продукт | Выход ^b (%) |
|---|---|--------------------------|--|------------------------|
| 5 |  56d | 1:1 |  70 | 90 |
| 6 |  56e | 2.5:1 |  69e | 91 |

^a Условия реакции: *n*-Bu₃P (0.040 г, 0.2 ммоль) был добавлен к смеси СН-кислоты **56** (4 ммоль) с указанным количеством арглабина в MeCN (5 мл) при комнатной температуре.

^b Выход выделенного продукта.

Самым слабопольным в спектре ЯМР ¹H является сигнал протона NH урацильного цикла с химическим сдвигом δ_H 8.71 м. д., представляющий собой уширенный синглет. Далее расположены сигналы протонов двойной связи урацильного цикла. Сигнал атома Н16 с химическим сдвигом δ_H 7.52 м. д. проявляется в виде дублета (³J_{НН} = 8.0 Гц) за счет вицинального спин-спинового взаимодействия с протоном Н17. Сигнал протона Н17 представляет дублет дублетов с химическим сдвигом δ_H 5.70 м. д., расщепляясь от протона Н16 и протона NH-группы с дальней константой ⁴J_{НН} = 2.3 Гц. В спектре ¹H-¹H COSY для протона Н17 видны два соответствующих кросс-пика от протонов Н16 и NH (рис. 3.17). В спектре HSQC (рис. 3.18) протоны Н16 и Н17 коррелируют с сигналами атомов углерода, имеющих химические сдвиги δ_C 146.0 м. д. (С16) и 102.4 м. д. (С17). В области δ_H 5.61-5.55 наблюдается сигнал алкенового протона Н3, представляющий собой мультиплет. В спектре ¹H-¹H COSY для протона Н3 наблюдается три кросс-пика: с диастереотопными метиленовыми протонами Н_A2 (мультиплет δ_H 2.81-2.71), Н_B2 (мультиплет δ_H 2.21-2.09, перекрывающийся с сигналом протона Н_A9) и удаленными метильными протонами Н15 (мультиплет δ_H 2.02-1.87, перекрывающийся с сигналами протонов Н_A8 и Н_B9). В спектре HSQC (рис. 3.18) протон Н3 коррелирует с атомом углерода, имеющим химический сдвиг δ_C 125.2 м. д. (С3). В области δ_H 4.18-4.05 наблюдается мультиплет от протона Н6 и одного из диастереотопных метиленовых протонов Н_A13. В спектре HSQC данные

протоны коррелируют с атомами углерода, имеющими химические сдвиги δ_C 83.5 м. д. (C6) и 44.8 м. д. (C13). Углерод C13 в спектре HSQC коррелирует также с дублетом дублетов второго метиленового протона H_B13 (δ_H 3.98 м. д.). В спектре ЯМР ¹H сигнал H_B13 расщепляется от протона H_A13 с геминальной константой $^2J_{HH} = 14.5$ Гц и от протона H11 с вицинальной константой $^3J_{HH} = 3.0$ Гц, в спектре ¹H-¹H COSY для протона H_B13 наблюдаются два соответствующих кросс-пика. Сигнал протона H5 в спектре ЯМР ¹H представляет собой уширенный дублет с вицинальной константой $^3J_{HH} = 8.0$ Гц от протона H6. В спектре ¹H-¹H COSY для протона H5 наблюдается кросс-пик с протоном H6 и слабый кросс-пик с протоном H3 (дальнее аллильное взаимодействие, приводящее к уширению сигнала H5 в спектре ЯМР ¹H). В спектре HSQC протону H5 соответствует атом углерода с химическим сдвигом δ_C 52.4 м. д. (C5). Сигнал протона H11 в спектре ЯМР ¹H проявляется в виде дублета дублета дублетов, расщепляясь от протона H7 с константой $^3J_{HH} = 5.3$ Гц и от диастереотопных протонов H_A13 и H_B13 с константами $^3J_{HH}$ 12.7 и 2.9 Гц, что подтверждается данными двумерного спектра ¹H-¹H COSY. В спектре HSQC протону H11 соответствует атом углерода с химическим сдвигом δ_C 46.7 м. д. (C11). В спектре NOESY (рис. 3.19) протон H11 коррелирует с протоном H6 (мультиплет δ_H 4.18-4.05), что указывает на их пространственную сближенность, а это, в свою очередь, свидетельствует об *R*-конфигурации возникающего в реакции C11 стереоцентра в продукте **68e**. Сигналы диастереотопных метиленовых протонов H_A8 и H_B8, а также H_A9 и H_B9 представляют собой сложные мультиплеты в областях δ_H 2.21-2.09, 2.02-1.87, 1.56-1.41. Сигналы этих протонов перекрываются также с сигналами одного из диастереотопных протонов H_B2, метильными протонами H15 и протоном H7. В спектре HSQC атомам углерода, связанным с диастереотопными метиленовыми протонами, соответствует по два кросс-пика. Так, сигнал δ_C 39.6 м. д. (C2) коррелирует с мультиплетом δ_H 2.81-2.71 от H_A2 и мультиплетом δ_H 2.21-2.09 от H_B2, сигнал которого перекрывается с H_A9. Сигнал δ_C 33.5 м. д. (C9) коррелирует с мультиплетом δ_H 2.21-2.09 от H_A9 (сигнал которого перекрывается с H_B2) и мультиплетом δ_H 2.02-1.87 от H_B9 (сигнал которого перекрывается с H_A8 и тремя протонами H15). Сигнал δ_C 22.6 м. д. (C8) коррелирует с мультиплетом δ_H 2.02-1.87 от H_A8 (сигнал которого перекрывается с H_B9 и тремя протонами H15) и мультиплетом δ_H 1.56-1.41 от H_B8 (сигнал которого перекрывается с H7). Поскольку сигналы диастереотопных метиленовых протонов H_A8 и H_B8, а также H_A9 и H_B9 перекрываются только частично, это позволяет однозначно приписать сигналы атомам углерода C8 и C9. Сигнал протонов H15 метильной группы представляет собой не синглет, а сложный мультиплет в области δ_H 2.02-1.87, перекрывающийся с сигналами протонов H_A8 и H_B9. Спектр ¹H-¹H COSY обнаруживает дальние корреляции протонов H15 с протонами H_A2, H_B2 и H3 пятичленного ненасыщен-

ного цикла, такое спин-спиновое взаимодействие характерно как для арглабина, так и его производных. В спектре HSQC протонам H15 соответствует атом углерода с химическим сдвигом δ_C 18.2 м. д. (C15). Протоны H14 в спектре ЯМР ^1H дают синглет с химическим сдвигом δ_H 1.34 м. д. В спектре HSQC протонам H14 соответствует атом углерода с химическим сдвигом δ_C 22.7 м. д. (C14).

Спектр HMBC (рис. 3.20) позволяет наблюдать дальние корреляции протонов с атомами углерода, в том числе для четвертичных атомов углерода. Так, карбонильный углерод лактонного цикла C12 с химическим сдвигом δ_C 176.5 м. д. коррелирует с протонами H6 и диастереотопными протонами H_A13 и H_B13. Карбонильный углерод урацильного цикла C18 (δ_C 163.2 м. д.) коррелирует только с протоном NH, а углерод C19 (δ_C 151.2 м. д.) – с протонами NH, H_A13 и H_B13. Четвертичный атом углерода C4 (δ_C 140.1 м. д.) коррелирует с протонами H5, H_B2 и H15. Четвертичный атом углерода C1 (δ_C 72.4 м. д.) коррелирует с протонами H_A9 и H14, а углерод C10 (δ_C 62.8 м. д.) – с протонами H_B2 и H14.

На рис. 3.21 представлены хроматограмма и масс-спектр высокого разрешения с ионизацией при электрораспылении, полученные для соединения **68e**, где фиксируется пик протонированного молекулярного иона $[\text{M}+\text{H}]^+$ с массовым числом m/z 359.1605 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5^+$: 359.1601).

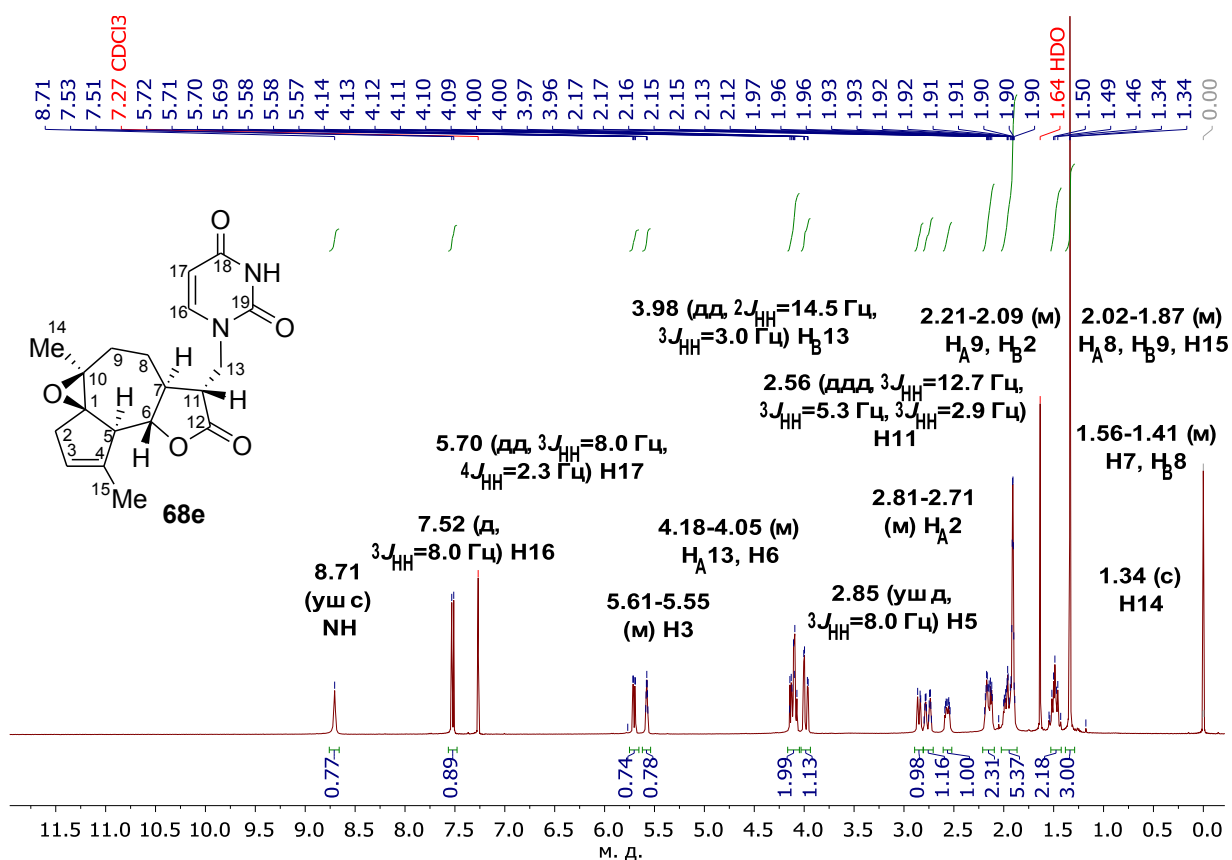


Рис. 3.15. Спектр ЯМР ^1H продукта **68e** (400 МГц, CDCl_3) [409]

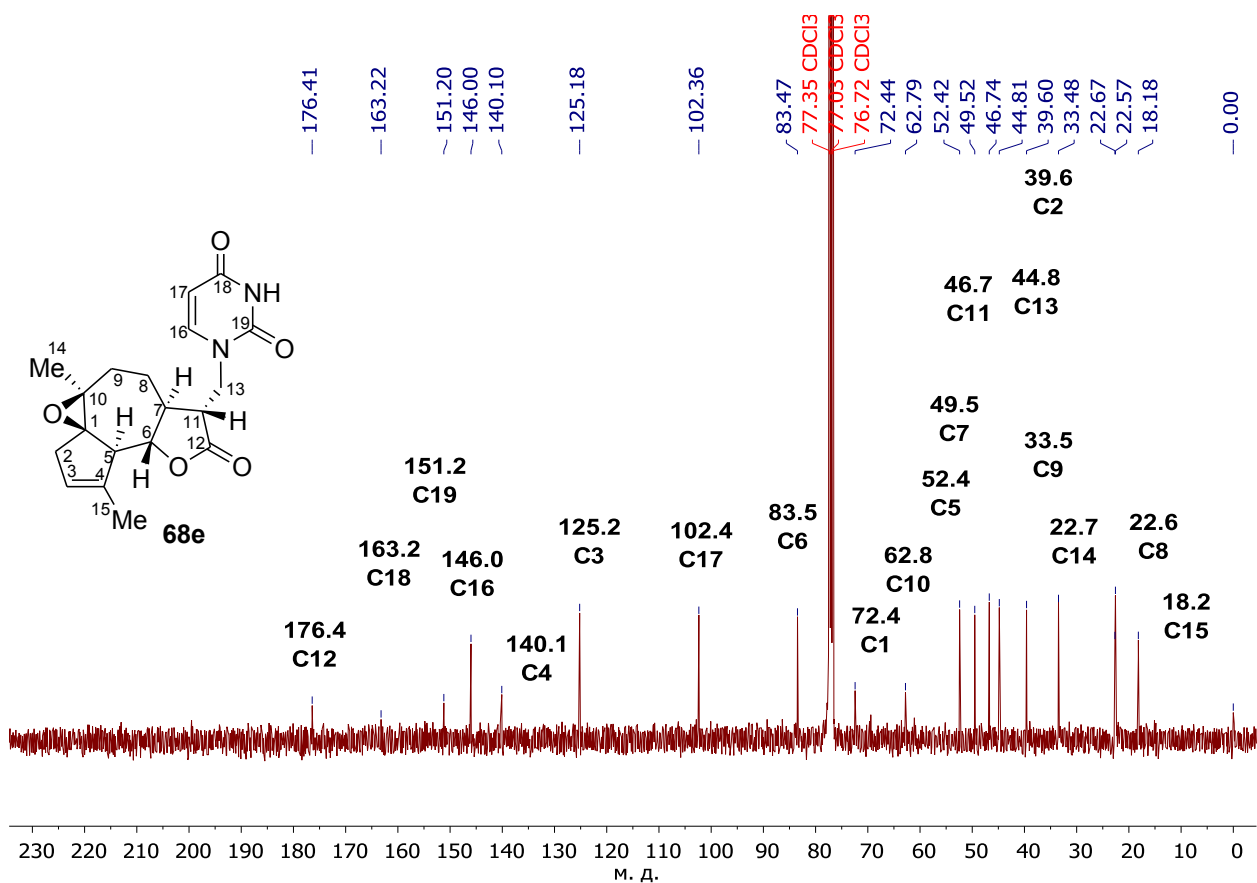


Рис. 3.16. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ продукта **68e** (CDCl₃, 100.6 МГц) [409]

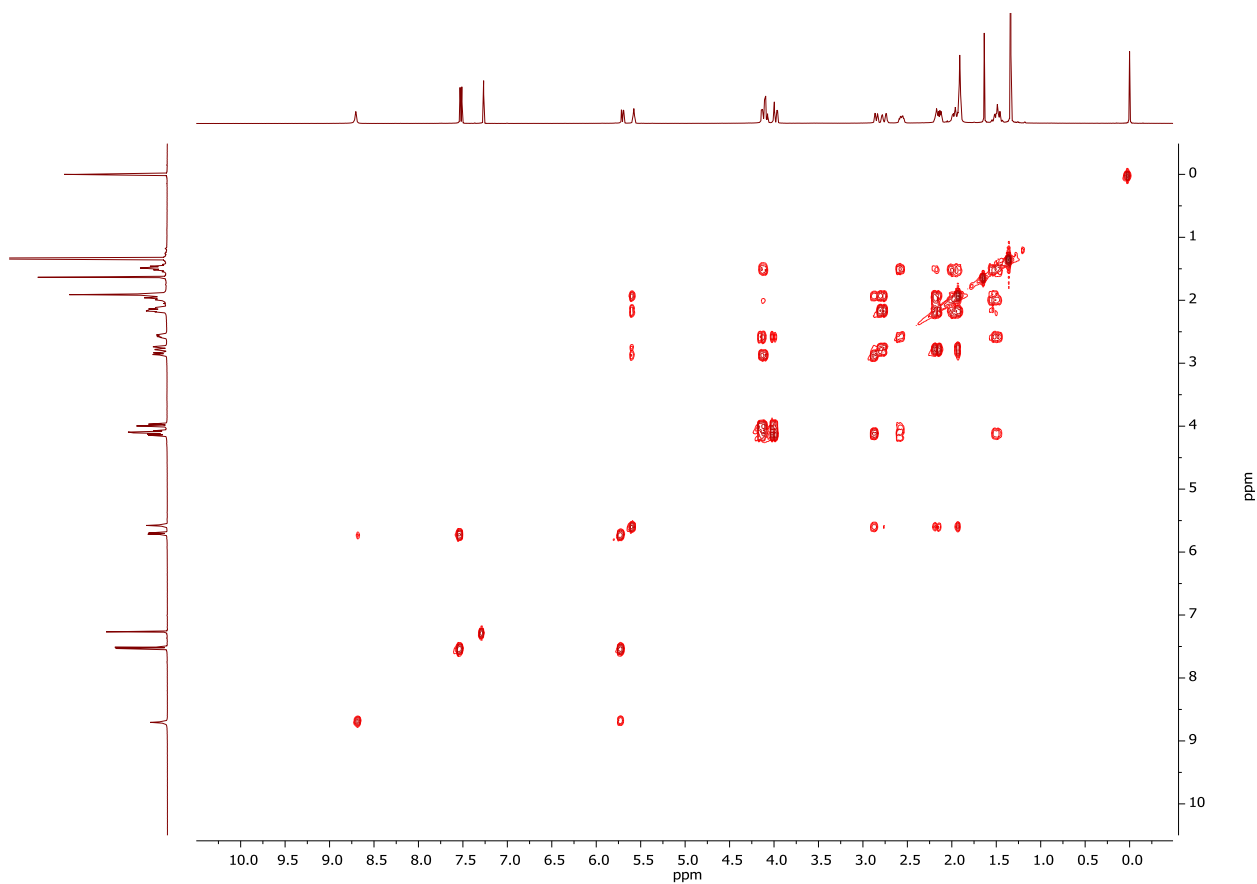


Рис. 3.17. Спектр ^1H - ^{13}C COSY продукта **68e** (400 МГц, CDCl₃) [409]

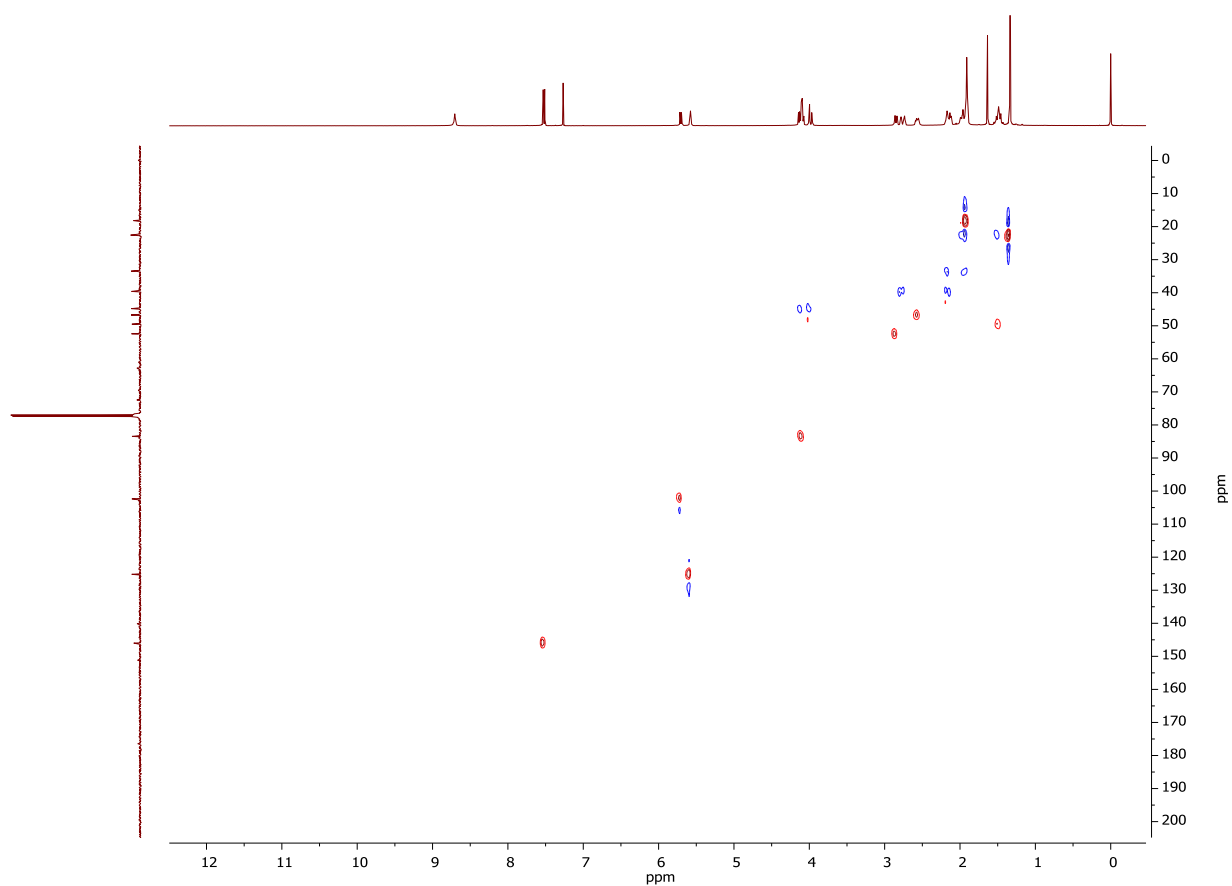


Рис. 3.18. Спектр HSQC продукта **68e** (400 МГц, CDCl₃) [409]

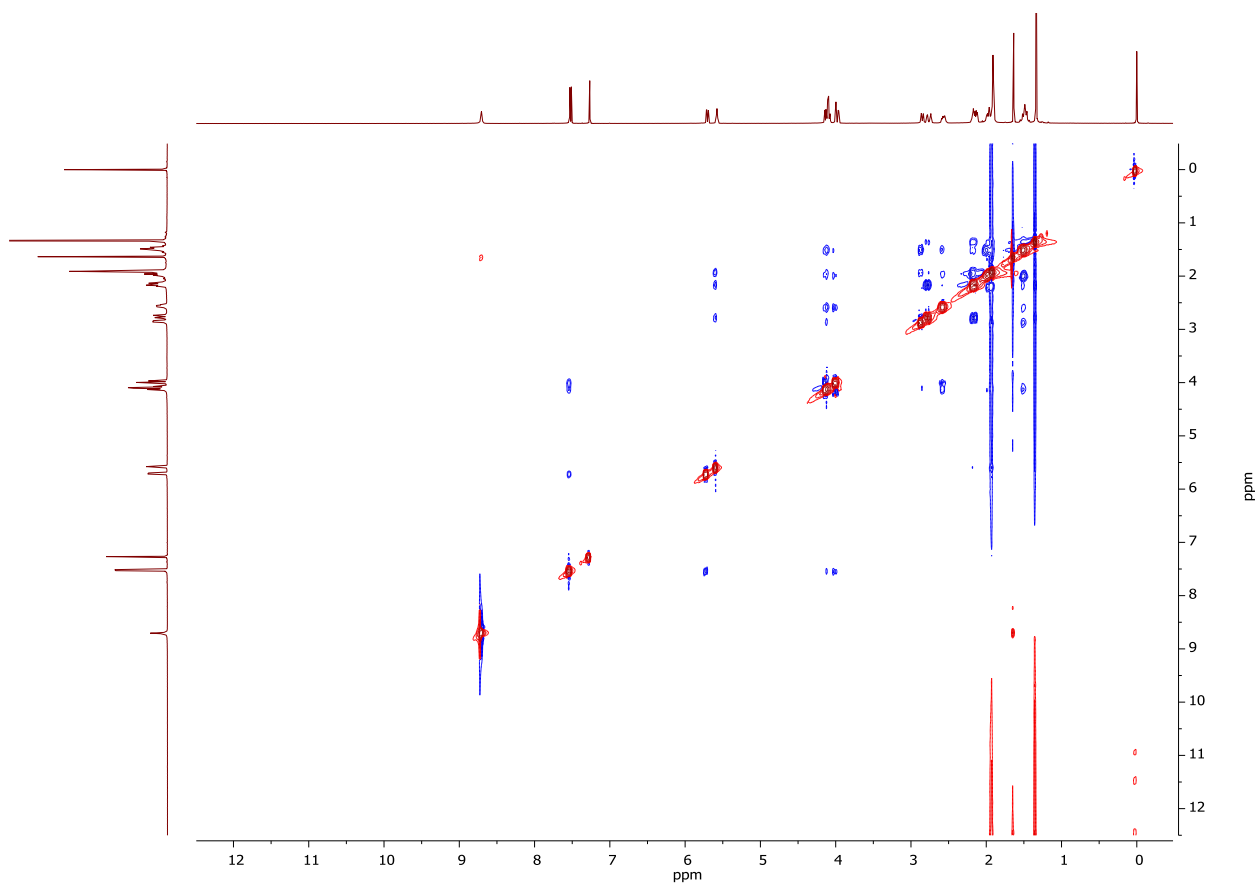


Рис. 3.19. Спектр NOESY продукта **68e** (400 МГц, CDCl₃) [409]

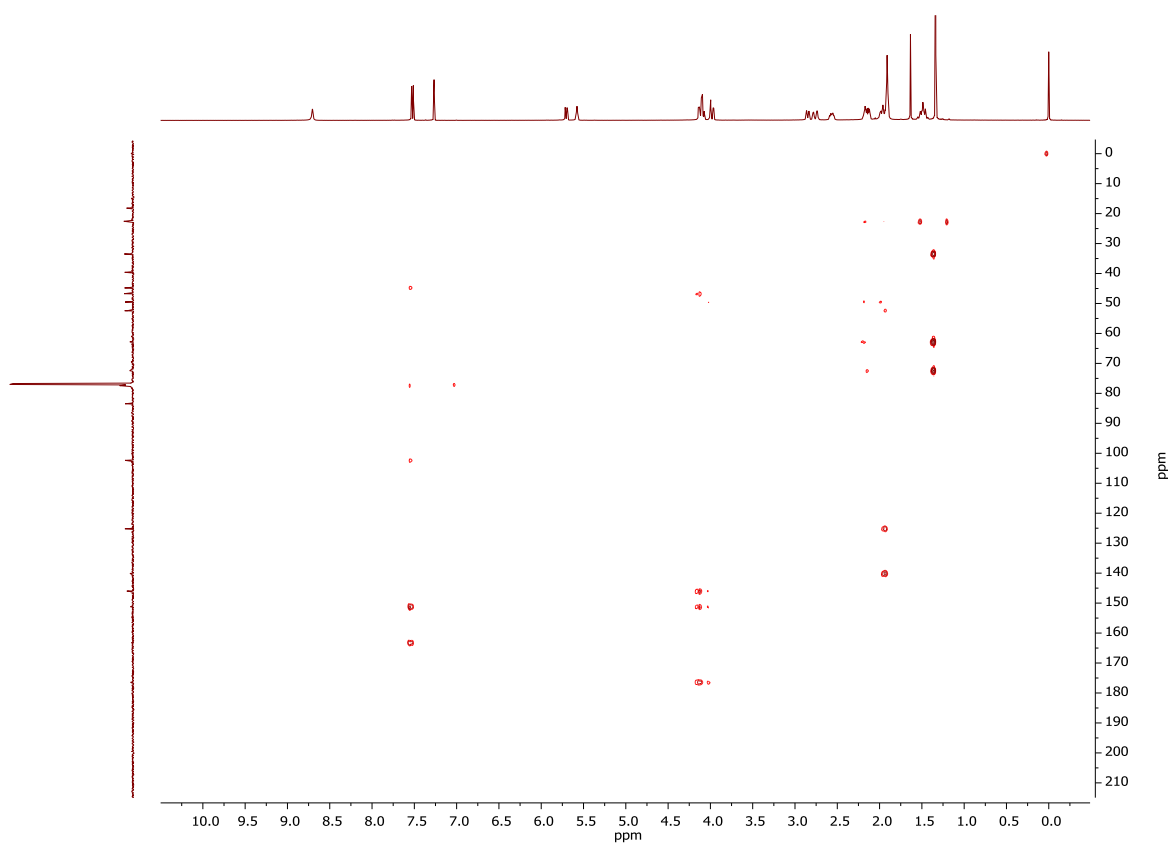


Рис. 3.20. Спектр НМВС продукта **68e** (400 МГц, CDCl_3) [409]

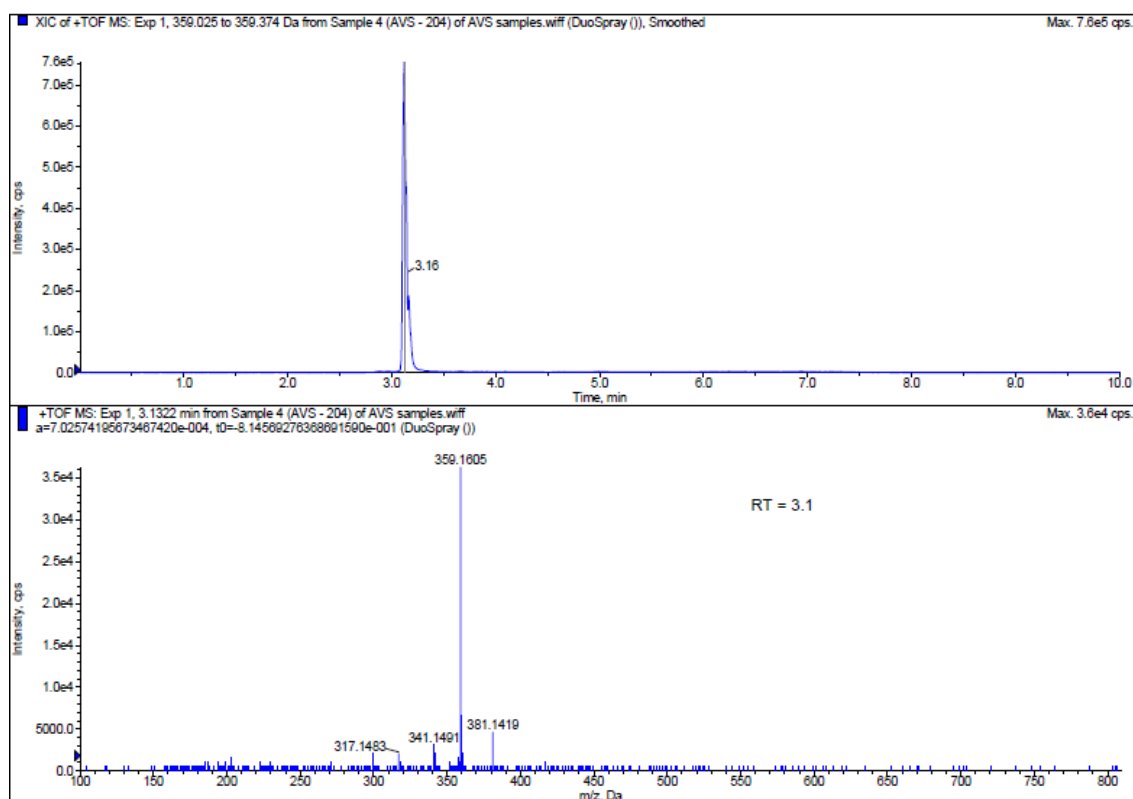


Рис. 3.21. Хроматограмма и масс-спектр высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (HRMS-ESI) соединения **68e**: m/z вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 359.1601, найдено: 359.1605 [409]

Абсолютная конфигурация возникающих в реакции стереоцентров C11 (и C11') в продуктах **67e**, **68b,f,h**, **69a**, и **69b** была однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 3.22). Абсолютная конфигурация новых стереоцентров в продуктах, полученных из гидрофосфорильных соединений и СН-кислот, является *S*-, а в продуктах на основе азотистых гетероциклов – *R*-. Стереохимия остальных стереоцентров арглабинового остова остается интактной в ходе реакций. Кристаллографические данные для соединений **67e**, **68b,f,h**, **69a**, и **69b** представлены в Приложении Д. Способность три-*n*-бутилфосфина обеспечить в реакции арглабина с СН-кислотами хемо- и диастереоселективное образование продуктов, имеющих двенадцать стереоцентров и новый четвертичный углеродный центр, в исключительно мягких условиях весьма примечательна.

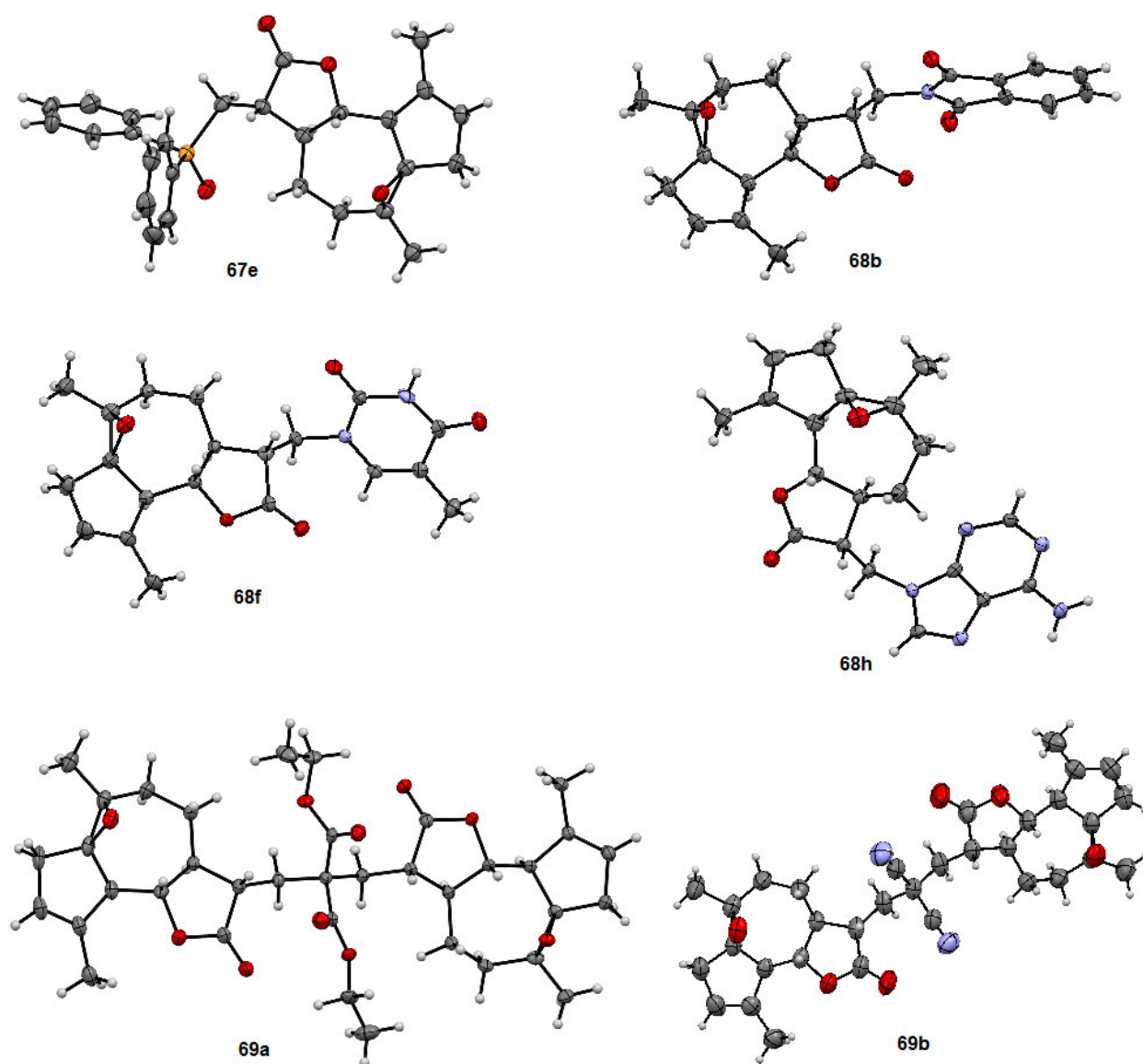


Рис. 3.22. Молекулярная структура аддуктов арглабина **67e**, **68b,f,h**, **69a**, и **69b** по данным РСА [295,409]. Неводородные атомы указаны в виде эллипсоидов тепловых колебаний с вероятностью 50%

Исключительное образование только одного эписмера в реакциях объясняется стереоселективным протонированием енолята, генерируемого из арглабина, с *экзо*-стороны данного интермедиата. Этот результат хорошо согласуется с литературными данными, когда предпочтительное протонирование енолята с *экзо*-стороны наблюдается и при альтернативных вариантах катализа реакции Михаэля с участием арглабина [407,414]. Нейтральные условия реакции, обеспечиваемые при органокатализе третичными фосфинами, важны для предотвращения обратной енолизации и, таким образом, эписмеризации стереоцентра C11 в образующемся продукте.

Следует отметить, что моноаддукт **70**, имеющий два новых асимметрических центра C11 и C16, образуется в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:2, которую не удалось разделить с помощью колоночной хроматографии. Поскольку конфигурация стереоцентра C11 всегда является *S*- в продуктах, полученных из СН-кислот, логично предположить, что данные диастереомеры представляют собой эписмеры, отличающиеся конфигурацией центра C16. Наиболее вероятно, что эписмеризация происходит на стадии нуклеофильной атаки на арглабин ввиду большей удаленности центра C16 от хирального остова по сравнению с центром C11.

Все синтезированные производные арглабина были протестированы на цитотоксическую активность *in vitro* в отношении широкого спектра раковых и нормальных клеточных линий [409-412]. 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 **65** и его диметиламиногидрохлоридная соль **66** были использованы в качестве препаратов сравнения.

Цитотоксическая активность была определена с помощью МТТ-теста как концентрация IC₅₀ (мкМ), вызывающая подавление роста клеток на 50% после воздействия тестируемого соединения на клетки в течение 48 ч. Результаты биологического скрининга для *аза*-аддуктов Михаэля и препаратов сравнения представлены в таблице 3.17, для аддуктов Михаэля, полученных из СН-кислот – в таблице 3.18 и для фосфорилированных продуктов – в таблице 3.19.

Таблица 3.17

In vitro цитотоксичность арглабина и его *аза*-аддуктов Михаэля^a

| Клеточная линия | | IC ₅₀ (мкМ) | | | | | | | | | |
|-----------------|-------------|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | 65 | 66 | 68a | 68b | 68c | 68d | 68e | 68f | 68g | 68h |
| Раковая | M-HeLa | 28.0±2.2 | 32.5±2.6 | 74.5±6.0 | 24.5±1.9 | 56.4±4.3 | 66.0±5.1 | 21.6±1.7 | 55.3±4.3 | 73.7±5.7 | 58.4±4.6 |
| | MCF-7 | 11.3±0.9 | 11.0±0.9 | 62.2±4.9 | 48.2±3.7 | 77.8±6.1 | 54.0±4.2 | 26.0±2.0 | 54.4±4.3 | 64.0±5.1 | 62.0±4.8 |
| | HuTu 80 | 18.0±1.5 | 15.3±1.2 | 75.4±6.0 | 56.0±4.4 | 14.5±1.2 | 24.9±1.9 | 77.0±6.2 | 64.0±5.2 | 75.5±6.2 | 67.0±5.3 |
| | PANC-1 | 21.0±1.8 | 25.2±1.9 | 90.0±7.2 | 81.0±6.4 | >100 | 57.9±4.5 | 61.8±4.8 | >100 | 77.0±6.1 | 89.2±7.0 |
| | A549 | 26.0±2.1 | 20.1±1.6 | >100 | 46.5±3.7 | 59.5±4.7 | 71.4±5.6 | 48.8±3.9 | >100 | 75.4±5.9 | 59.1±4.7 |
| | PC3 | 16.3±1.3 | 27.3±2.2 | 58.9±4.6 | 54.0±4.3 | 63.5±5.0 | 60.4±4.7 | 47.0±3.8 | 89.2±6.9 | 92.7±7.2 | 91.0±7.2 |
| | DU-145 | 12.8±1.1 | 12.4±1.1 | 95.0±7.4 | >100 | 56.0±4.4 | 59.0±4.7 | >100 | 47.3±3.8 | 76.0±5.9 | 85.0±6.7 |
| | T98G | 21.5±1.8 | 43.8±3.5 | >100 | >100 | 72.8±5.8 | 45.8±3.6 | >100 | 67.6±5.3 | 71.0±5.7 | >100 |
| | HepG2 | 12.1±1.1 | 25.6±2.1 | 62.0±5.0 | 85.6±6.7 | 61.0±4.8 | 89.8±7.1 | 55.7±4.4 | 79.2±6.2 | 95.6±7.4 | >100 |
| | A375 | 12.0±1.1 | 28.3±2.2 | 57.4±4.5 | 58.6±4.6 | >100 | >100 | 61.3±4.7 | 63.0±4.9 | 58.0±4.6 | 61.0±4.7 |
| SK-OV-3 | 17.3±1.4 | 37.7±3.1 | 83.3±6.6 | >100 | 96.7±7.6 | 53.9±4.3 | 100±8.4 | >100 | 99.1±7.8 | >100 | |
| Нормальная | WI38 | 8.5±0.7 | 32.0±2.5 | 59.0±4.7 | 55.0±4.2 | 91.2±7.1 | 56.0±4.4 | 55.0±4.3 | 67.3±5.3 | 89.4±7.0 | 91.3±7.2 |
| | Chang liver | 12.0±1.1 | 10.0±0.8 | 65.5±5.1 | 61.7±4.9 | 79.0±6.3 | 49.1±3.8 | 71.4±5.6 | 68.0±5.5 | 66.2±5.2 | 77.2±6.1 |

^a Значения получены из трех независимых биологических экспериментов и приведены со стандартным отклонением.

In vitro цитотоксичность производных арглабина на основе СН-кислот^a

| Клеточная линия | | IC ₅₀ (мкМ) | | | | | |
|-----------------|-------------|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | 69a | 69b | 69c | 69d | 70 | 69e |
| Раковая | M-HeLa | 58.0±4.6 | 66.9±5.5 | 57.5±4.6 | 58.4±4.6 | 48.8±3.9 | 52.4±4.2 |
| | MCF-7 | 32.1±2.6 | 43.4±3.5 | 87.5±7.9 | 64.1±4.9 | 53.4±4.3 | 18.3±1.4 |
| | HuTu 80 | 13.3±1.1 | 66.2±5.0 | 100±8.8 | 26.9±2.1 | 48.7±3.9 | 71.3±5.7 |
| | PANC-1 | 79.6±6.3 | >100 | >100 | 79.2±6.3 | >100 | 82.3±6.6 |
| | A549 | 45.2±3.5 | >100 | >100 | 68.4±5.5 | >100 | 55.3±4.4 |
| | PC3 | 38.0±3.0 | 61.2±4.8 | 82.1±6.5 | 30.0±2.4 | 71.5±5.7 | 34.5±2.7 |
| | DU-145 | 35.0±2.8 | 100±8.5 | 78.6±6.3 | 63.0±5.0 | 61.4±4.7 | 66.1±4.8 |
| | T98G | >100 | 88.6±7.1 | 64.7±5.2 | 59.4±4.8 | 54.8±4.3 | 16.9±1.3 |
| | HepG2 | 75.2±6.0 | 60.4±4.8 | 89.1±7.2 | 56.4±4.5 | 62.9±5.0 | 32.2±2.5 |
| | A375 | 37.5±2.9 | 70.4±5.6 | 57.3±4.5 | 52.2±4.2 | 88.7±7.1 | 19.8±1.6 |
| Нормальная | SK-OV-3 | 98.2±7.6 | 89.2±7.1 | 87.4±6.8 | 74.7±6.0 | 88.7±7.0 | 82.0±6.6 |
| | WI38 | 53.0±4.1 | 48.1±3.8 | 70.0±5.5 | 51.3±4.0 | 40.3±3.2 | 35.0±2.7 |
| | Chang liver | 62.4±4.9 | 74.2±5.9 | 58.4±4.6 | 40.0±3.2 | 61.0±4.9 | 54.0±4.3 |

^a Значения получены из трех независимых биологических экспериментов и приведены со стандартным отклонением.

Как видно из таблиц 3.17-3.19, арглабин **65**, его соль **66** и большинство синтезированных производных арглабина проявляют цитотоксическую активность в отношении раковых клеточных линий с величинами IC₅₀ менее 100 мкМ. Цитотоксическая активность препаратов сравнения в отношении нормальных клеточных линий тоже достаточно высока (8.5-32.0 мкМ для клеток WI38 и 10.0-12.0 мкМ для клеток Chang liver). Все синтезированные производные арглабина **67**, **68**, **69** и **70** проявили меньший цитотоксический эффект на нормальные клетки, величины IC₅₀ оказались гораздо выше (от 35.0 до 91.3 мкМ для клеток WI38 и от 40.0 до 79.0 мкМ для клеток Chang liver). Индексы селективности соединений, рассчитанные как отношение IC₅₀ для клеток Chang liver и данной раковой линии, представлены в таблице 3.20.

In vitro цитотоксичность фосфорилированных производных арглабина^a

| Клеточная линия | | IC ₅₀ (мкМ) | | | |
|-----------------|-------------|------------------------|------------|------------|------------|
| | | 67a | 67b | 67c | 67d |
| Ракочая | M-HeLa | 44.2±3.5 | 50.4±4.0 | 10.3±0.8 | 34.2±2.7 |
| | MCF-7 | 28.3±2.2 | 78.0±6.2 | 23.0±1.8 | 13.8±1.1 |
| | HuTu 80 | 81.0±6.5 | 52.0±4.1 | 16.4±1.3 | 52.6±4.2 |
| | PANC-1 | >100 | 95.0±7.6 | 33.8±2.7 | 58.0±4.6 |
| | A549 | 36.6±2.8 | 68.4±5.5 | 28.0±2.2 | 91.9±7.4 |
| | PC3 | 62.7±5.0 | 50.1±3.9 | 28.0±2.3 | 54.4±4.3 |
| | DU-145 | 58.0±4.5 | 100±8.6 | 34.4±2.7 | 54.0±4.2 |
| | T98G | >100 | >100 | 28.4±2.2 | >100 |
| | HepG2 | 52.3±4.0 | 74.4±5.9 | 61.0±4.8 | 34.6±2.7 |
| | A375 | 57.3±4.4 | 60.0±4.7 | 30.2±2.4 | 53.8±4.2 |
| | SK-OV-3 | >100 | 76.5±6.1 | 37.8±3.3 | 84.4±6.6 |
| Нормальная | WI38 | 58.4±4.6 | 57.0±4.5 | 46.1±3.7 | 57.6±4.6 |
| | Chang liver | 59.0±4.7 | 60.0±4.7 | 52.0±4.2 | 71.0±5.7 |

^a Значения получены из трех независимых биологических экспериментов и приведены со стандартным отклонением.

Среди *aza*-аддуктов Михаэля наибольшую цитотоксичность в отношении раковых линий M-HeLa и HuTu 80 показали производные фталимида **68b**, 2-оксазолидинона **68c** и урацила **68e** (таблица 3.17). Особый интерес представляет высокий индекс селективности (SI) для соединения **68c** в отношении аденокарциномы двенадцатиперстной кишки HuTu 80 (SI=5.45, таблица 3.20). Хотя 2-оксазолидинон традиционно считается антибактериальным фармакофором [415], недавние исследования свидетельствуют о его высоком противораковом потенциале [416-418].

По сравнению с препаратами сравнения производные фталимида **68b** и урацила **68e** показали несколько более высокую антипролиферативную активность в отношении клеток M-HeLa с величинами IC₅₀ 24.5 (SI=2.52) и 21.6 мкМ (SI=3.31) соответственно (таблицы 3.17 и 3.20). Соединение **68e** также селективно в отношении аденокарциномы молочной железы MCF-7 (SI=2.75, таблица 3.20), хотя величина IC₅₀ оказалась немного выше

(26.0 мкМ), чем у препаратов сравнения (таблица 3.17). Различные производные урацила хорошо зарекомендовали себя в качестве противоопухолевых препаратов [419,420].

Таблица 3.20

Индексы селективности SI^a отдельных производных арглабина по отношению к раковым линиям и клеткам печени Chang liver

| Соединение | SI / Раковая линия | | | | | | | | |
|------------|--------------------|-------|---------|------|------|--------|------|-------|------|
| | M-HeLa | MCF-7 | HuTu 80 | A549 | PC3 | DU-145 | T98G | HepG2 | A375 |
| 65 | 0.43 | 1.06 | 0.67 | 0.46 | 0.74 | 0.94 | 0.56 | 0.99 | 1.00 |
| 66 | 0.31 | 0.91 | 0.65 | 0.50 | 0.37 | 0.81 | 0.23 | 0.39 | 0.35 |
| 68b | 2.52 | 1.28 | 1.10 | 1.33 | 1.14 | - | - | 0.72 | 1.05 |
| 68c | 1.40 | 1.02 | 5.45 | 1.33 | 1.24 | 1.41 | 1.09 | 1.30 | - |
| 68e | 3.31 | 2.75 | 0.93 | 1.46 | 1.52 | - | - | 1.28 | 1.16 |
| 69a | 1.08 | 1.94 | 4.69 | 1.38 | 1.64 | 1.78 | - | 0.83 | 1.66 |
| 69d | 0.68 | 0.62 | 1.47 | 0.58 | 1.33 | 0.63 | 0.67 | 0.71 | 0.77 |
| 69e | 1.03 | 2.95 | 0.76 | 0.98 | 1.57 | 0.82 | 3.20 | 1.68 | 2.73 |
| 67c | 5.05 | 2.26 | 3.17 | 1.86 | 1.86 | 1.51 | 1.83 | 0.85 | 1.72 |
| 67d | 2.08 | 5.14 | 1.35 | 0.77 | 1.31 | 1.31 | - | 2.05 | 1.32 |

^a SI=IC₅₀(Chang liver)/IC₅₀(раковая линия)

Цитотоксический профиль производных арглабина на основе СН-кислот в значительной степени зависит от природы электроноакцепторных групп в составе исходной кислоты. Производные малонитрила и 1-нитропропана **69b** и **69c** обладают пониженной антипролиферативной активностью по сравнению с препаратами сравнения (таблица 3.18). Однако производное диэтилмалоната **69a** обнаружило высокую цитотоксичность в отношении клеток HuTu 80 с IC₅₀=13.3 мкМ и индексами селективности от 1.38 до 4.69 для линий HuTu 80, MCF-7, A549, PC3, DU-145 и A375 (таблица 3.20). Однако соединение **69a** потеряло активность в отношении глиобластомы T98G. Замена одной этоксикарбонильной группы на диэтилфосфонатную группу привела к снижению селективности в отношении раковых клеточных линий для производного **69d** по сравнению с соединением **69a** (таблица 3.20), но повысило активность в отношении глиобластомы T98G (IC₅₀=59.4 мкМ, таблица 3.18). Примечательно, что бисаддукт **69d** проявил большую цитотоксическую активность по сравнению с моноаддуктом **70** (таблица 3.18), свидетельствуя о важности четвертичного углеродного центра в возникновении антипролиферативного действия. Осо-

бый интерес представляет производное **69e** на основе диэтилцианометилфосфоната, которое является высокоактивным и селективным в отношении трех раковых линий: глиобластомы T98G ($IC_{50}=16.9$ мкМ, $SI=3.20$), меланомы A375 ($IC_{50}=19.8$ мкМ, $SI=2.73$) и аденокарциномы молочной железы MCF-7 ($IC_{50}=18.3$ мкМ, $SI=2.95$). Следует отметить, что глиобластома T98G является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей головного мозга человека, которая трудно поддается лечению известными химиотерапевтическими препаратами [421].

Модификация арглабина гидрофосфорильными соединениями тоже представляет перспективную стратегию для повышения селективности противоопухолевого действия. Как следует из таблиц 3.19 и 3.20, все раковые линии (за исключением HepG2) чувствительны к дибензилфосфонатному производному **67c**, индексы селективности составляют до 5.05 единиц. Наибольшую чувствительность к соединению **67c** обнаруживают клетки M-HeLa: IC_{50} составляет 10.3 мкМ (таблица 3.19), что даже ниже, чем для препаратов сравнения. При этом фосфонаты **67a,b** с низшими алкильными группами демонстрируют снижение антипролиферативной активности по сравнению с препаратами сравнения. Производное **67d** на основе дифенилфосфиноксида показало повышенную селективность в отношении клеток MCF-7 ($IC_{50}=13.8$ мкМ, $SI=5.14$), M-HeLa ($IC_{50}=34.2$ мкМ, $SI=2.08$) и HepG2 ($IC_{50}=34.6$ мкМ, $SI=2.05$), таблицы 3.19 и 3.20, но антипролиферативный эффект у него слабее, чем у препаратов сравнения. Хотя фосфиноксидная группа редко встречается в составе противоопухолевых препаратов, она может выступать в качестве сильного протонакцепторного центра с высокой полярностью и способствовать повышению водорастворимости и биодоступности соединений [422].

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 пронукулефилами в условиях органокатализа третичными фосфинами может быть использована для дизайна новых противоопухолевых препаратов с улучшенным терапевтическим потенциалом.

Заключение к главе 3

Разработан и запатентован способ катализа реакции Пудовика третичными фосфинами. В отличие от классического основного катализа третичные фосфины катализируют данную реакцию по нуклеофильному механизму за счет первоначальной генерации фосфониевого енолятного интермедиата, который активирует гидрофосфорильное соедине-

ние для последующего сопряженного присоединения к активированному алкену. Катализ третичными фосфинами происходит при комнатной температуре и в нейтральных условиях, что позволяет избежать побочных реакций, катализируемых основаниями. Для катализа реакции подходят только высоконуклеофильные третичные фосфины, например, три-*n*-бутилфосфин, а менее нуклеофильные ароматические фосфины не являются эффективными катализаторами. Третичный фосфин после проведения реакции может быть регенерирован из реакционной смеси. Скорость фосфин-катализируемой реакции Пудовика в значительной степени зависит от строения как активированного алкена, так и гидрофосфорильного соединения. Среди активированных алкенов наибольшей реакционной способностью обладают незамещенные производные, менее активными являются α -замещенные алкены, а β -замещенные алкены являются наиболее инертными; данный тренд коррелирует со скоростью присоединения третичных фосфинов к активированным алкенам, установленный в ходе кинетических исследований. Среди гидрофосфорильных соединений наиболее активным является дифенилфосфиноксид, способный присоединяться даже к β -замещенным активированным алкенам в условиях катализа три-*n*-бутилфосфином. Менее активными являются диалкилфосфиты, присоединяющиеся в присутствии три-*n*-бутилфосфина к незамещенным и α -замещенным алкенам. В ряду диалкилфосфитов реакционная способность слабо зависит от длины алкильного заместителя, что делает фосфин-катализируемую реакцию Пудовика удобным методом получения высших фосфонатов. При этом реакционная способность диалкилфосфита снижается с уменьшением кислотности P(O)–H связи, что наблюдается при переходе от диэтилфосфита к диизопропилфосфиту. Замена одной этоксильной группы в диэтилфосфите на фенильную приводит к снижению реакционной способности *O*-этилфенилфосфинита. Повышения эффективности катализа реакций с участием менее реакционноспособных субстратов можно достичь за счет увеличения концентрации третичного фосфина.

Показано, что третичные фосфины меняют региоселективность присоединения гидрофосфорильных соединений к активированным алкинам с классического β -сопряженного присоединения на α -инверсное присоединение за счет способности фосфинов образовывать интермедиаты илидного типа. Образующийся в результате α -инверсного присоединения фосфорилированный алкен в условиях реакции может подвергаться дальнейшей фосфин-катализируемой реакции Пудовика с образованием вицинальных гидрофосфорилированных бисаддуктов. Синтетический результат реакции зависит от природы заместителя, находящегося в β -положении активированного алкина. При наличии объемного фенильного заместителя реакция, как правило, останавливается на стадии α -инверсного присоединения, приводя к образованию синтетически значимых 2-фосфорил-

3-фенилакрилатов. Исключение составляет реакция с участием диарилфосфиноксидов, которые в условиях катализа три-*n*-бутилфосфином способны присоединяться к образующемуся на первой стадии 2-фосфорил-3-фенилакрилату, давая вицинальные бисфосфиноксиды в виде смеси диастереомеров. При наличии менее объемного метильного заместителя, либо атома водорода в β -положении активированного алкина реакции как с диалкилфосфитами, так и диарилфосфиноксидами не останавливаются на стадии α -инверсного присоединения; происходит дальнейшее фосфин-катализируемое гидрофосфорилирование по реакции Пудовика, приводящее к образованию вицинальных бисфосфонатов и бисфосфиноксидов, также в виде смеси диастереомеров.

Показано, что эффект анхимерного содействия значительно повышает эффективность фосфин-катализируемого сопряженного присоединения фосфор-, азот- и углеродцентрированных пронуклеофилов к α -метиленактонам. Повышение эффективности выражается в снижении требуемого количества три-*n*-бутилфосфина и сокращении времени реакции. Подходящими азотсодержащими пронуклеофилами выступают многие биологически значимые гетероциклы, такие как нуклеиновые основания, 2-оксазолидинон, 4-хиназолинон, пиразол, имидазол и др. Фосфин-катализируемые реакции α -метиленактонов с двухосновными СН-кислотами позволяют генерировать четвертичные углеродные центры в мягких условиях. α -Метилен- δ -валеролактон менее активен, чем α -метилен- γ -бутиролактон в фосфин-катализируемых реакциях за счет того, что более сильное электростатическое взаимодействие между фосфониевым и енолятным центрами генерируемого из шестичленного лактона интермедиата снижает его каталитическую активность.

Показано, что органокатализ фосфинами подходит для функционализации сескви-терпенового α -метилен- γ -бутиролактона арглабина, обладающего противоопухолевой активностью. За счет анхимерного содействия фосфин-катализируемое присоединение фосфор-, азот- и углеродцентрированных пронуклеофилов к арглабину протекает с большой скоростью, при этом целевые продукты образуются с высокой хемо- и диастереоселективностью. Абсолютная конфигурация возникающих стереоцентров в продуктах однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа. Проведена оценка цитотоксических свойств синтезированных производных арглабина в отношении 11 линий опухолевых клеток и двух линий нормальных клеток. Показано, что присоединение нуклеофилов по экзоциклической кратной связи арглабина позволяет получать соединения, обладающие селективным действием в отношении раковых клеток. Соединениями-лидерами оказались производные арглабина на основе: 2-оксазолидинона, селективное в отношении аденокарциномы двенадцатиперстной кишки NuTu 80 ($IC_{50}=14.5$ мкМ, $SI=5.45$); урацила,

селективное в отношении карциномы шейки матки M-HeLa ($IC_{50}=21.6$ мкМ, $SI=3.31$); диэтилмалоната, селективное в отношении HuTu 80 ($IC_{50}=13.3$ мкМ, $SI=4.69$); дибензилфосфита, селективное в отношении M-HeLa ($IC_{50}=10.3$ мкМ, $SI=5.05$) и HuTu 80 ($IC_{50}=16.4$ мкМ, $SI=3.17$); диэтилцианометилфосфоната, селективное в отношении глиобластомы T98G ($IC_{50}=16.9$ мкМ, $SI=3.20$), меланомы A375 ($IC_{50}=19.8$ мкМ, $SI=2.73$) и аденокарциномы молочной железы MCF-7 ($IC_{50}=18.3$ мкМ, $SI=2.95$).

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1. Реагенты и растворители

Все реагенты (за исключением оговоренных ниже) и растворители были использованы в виде коммерческих препаратов максимально высокой степени чистоты из доступных, которые при необходимости подвергались дополнительной очистке по известным методикам [423-426] непосредственно перед экспериментом. Идентификацию очищенных соединений проводили путем сравнения физических констант ($T_{\text{кип}}$, $T_{\text{пл}}$, n_D^{20}) с известными литературными данными.

Акриловую кислоту (Acros Organics, 99.5%, extra pure, stabilized), метакриловую кислоту (Acros Organics, 99.5%, extra pure, stabilized), метилакрилат (Acros Organics, 99%, stabilized), метилметакрилат (Acros Organics, 99%, stabilized), диметилитаконат (Acros Organics, 97%, stabilized), диметилмалеат (Acros Organics, 96%), α -метилен- γ -бутиролактон (TCI, >95%, stabilized), акрилонитрил (Acros Organics, 99+%) дважды перегоняли при пониженном давлении в присутствии небольших количеств гидрохинона для предотвращения возможной полимеризации. 2-D-акрилонитрил (CDN Isotopes, >98%, stabilized, 98.5% D), D₃-акрилонитрил (CDN Isotopes, >98%, stabilized, 98% D) однократно перегоняли при пониженном давлении в присутствии небольших количеств гидрохинона. Метилвинилкетон (Acros Organics, 95%, stabilized) высушивали над MgSO₄ и дважды подвергали фракционной перегонке при пониженном давлении в присутствии гидрохинона. Для кинетических исследований использовали только среднюю фракцию перегнанных реагентов.

Акриламид (Acros Organics, 98.5%, extra pure), метакриламид (Alfa Aesar, 98%), итаконовый ангидрид (Alfa Aesar, 97%), кротоновую кислоту (Acros Organics, 98%), тиглиновую кислоту (Alfa Aesar, 98+%) очищали сублимацией в вакууме.

Итаконовую кислоту (Acros Organics, 99+%), *цис*-аконитовую кислоту (Acros Organics, >98%), *транс*-аконитовую кислоту (Sigma Aldrich, 98%) дважды перекристаллизовывали из ацетонитрила, фумаровую кислоту (Alfa Aesar, 99%) – из воды, малеиновую кислоту (Acros Organics, 99%) – из этанола, диметилфумарат (Acros Organics, 99%) – из метанола.

Трифенилфосфин (Acros Organics, 99%), D₁₅-трифенилфосфин (Santa Cruz Biotechnology, 98%, 99.7% D), метилдифенилфосфин (Alfa Aesar, 99%), этилдифенилфосфин (Acros Organics, 99%), *n*-пропилдифенилфосфин (Alfa Aesar, 97%), изопропилдифенилфосфин (Alfa Aesar, 99%), циклогексилдифенилфосфин (Alfa Aesar, 98%), *трет*-бутилдифенилфосфин (Sigma Aldrich, 97%), 2-(дифенилфосфино)бензойная кислота

(Acros Organics, 98%), 4-(дифенилфосфино)бензойная кислота (Acros Organics, 97%), трис(диметиламино)фосфин (Acros Organics, 97%), трис(4-метоксифенил)фосфин (Alfa Aesar, 98%), трис(2,4,6-триметоксифенил)фосфин (Sigma Aldrich, 98%), (+)-1,2-бис[(2*R*,5*R*)-2,5-диметилфосфоано]этан (*R,R*-Me-BPE) (Sigma Aldrich, kanata purity), DABCO (Alfa Aesar, 98%), DBU (Alfa Aesar, 98%), диметилфосфит (Sigma Aldrich, 98%), диэтилфосфит (Acros Organics, 98%), дибензилфосфит (Acros Organics, 95%), бис(2-этилгексил)фосфит (Sigma Aldrich, 96%), *O*-этилфенилфосфинит (Sigma Aldrich, 94%), дифенилфосфиноксид (TCI, >98%), ди(*n*-толил)фосфиноксид (TCI, >95%), *транс*-метилкротонат (Acros Organics, 98%), *транс*-метилциннамат (Alfa Aesar, 99%), этил-3-фенилпропионат (Acros Organics, 98%), метилпропионат (Maybridge, 97%), этилтетролат (Acros Organics, 99%), фталимид (Acros Organics, 99%), урацил (TCI, >98%), тимин (TCI, >98%), аденин (TCI, >99%), цитозин (TCI, >98%), гуанин (TCI, >98%), тимидин (TCI, >98%), 4-хиназолинон (Acros Organics, 98%), 2-оксазолидинон (Acros Organics, 98%), имидазол (TCI, >98%), пиразол (TCI, >98%), индол (Acros Organics, 99+%), *n*-толуолсульфонамид (Acros Organics, 99%), *N*-ацетил-2-оксиндол (Sigma Aldrich, 97%), 2-оксиндол (Acros Organics, 97%), малононитрил (Acros Organics, 99%), 1-нитропропан (TCI, >98%), кислота Мельдрума (Acros Organics, 98%), ацетилацетон (Acros Organics, 99+%), диэтилмалонат (Acros Organics, 99+%) были использованы без дополнительной очистки.

Три-*n*-бутилфосфин (Acros Organics, 95%) перегоняли в вакууме в токе аргона. Триэтиламин (Acros Organics, 99%) перегоняли над CaH₂.

(1*S*,3*aS*)-*N,N*-диэтил-2-изопропилгексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*c*][1,3,2]диазафосфол-1-амин был предоставлен в качестве подарка доц. И. В. Чучелкиным (Рязанский государственный университет им. С. А. Есенина).

Арглабин (Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда), выделенный из *Artemisia glabella* Kar. et Kir., использовали без дополнительной очистки.

Уксусную кислоту (Спектр-Хим, х.ч. ледяная, ГОСТ 61-75), муравьиную кислоту (ЭКОС-1, ч.д.а., ГОСТ 5848-73) перегоняли при пониженном давлении. D₁-уксусную кислоту (Acros Organics, >99%, 98 % D) использовали без дополнительной очистки. Пропионовую кислоту (Acros Organics, 99%) обрабатывали трифенилфосфином (~1 г/л) для удаления реагирующих с фосфином примесей, оставляли на ночь и затем подвергали фракционной перегонке при пониженном давлении.

Ацетонитрил (Lab-Scan, UV/HPLC) для кинетических исследований перегоняли над CaH₂. Пропионитрил (Acros Organics, 99%, extra pure) дважды встряхивали в течение 5

минут с концентрированной HCl (5 мл кислоты на 500 мл растворителя), затем несколько раз промывали насыщенным водным раствором карбоната калия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, перегоняли сначала над P₂O₅, затем над CaH₂.

Этиленкарбонат (Alfa Aesar, 99%), пропиленкарбонат (Alfa Aesar, 99%) перегоняли при пониженном давлении.

Этилацетат (База № 1 Химреактивов, х.ч., ГОСТ 22300-76), бутилацетат (База № 1 Химреактивов, х.ч., ГОСТ 22300-76), метилацетат (Alfa Aesar, 99%), этилформиат (ABCR, 98%), диэтилкарбонат (Acros Organics, 99%) выдерживали над молекулярными ситами 4 Å и перегоняли.

Бензол (ЭКОС-1, х.ч., ГОСТ 5955-75) перегоняли над P₂O₅.

Тетрагидрофуран (ЭКОС-1, х.ч. стабилизированный, ТУ 2631-125-44493179-08), 1,4-диоксан (ЭКОС-1, ч.д.а., ГОСТ 10455-80), 1,2-диметоксиэтан (Acros Organics, 99+%), 1,3-диоксолан (Acros Organics, 99.5+%, stabilized), диэтиловый эфир (Кузбассоргхим, ч.д.а., ТУ 2600-001-43852015-10), ди-*n*-бутиловый эфир (Alfa Aesar, 99%) перегоняли над бензофенонкетилем в атмосфере аргона.

Диметилформамид (ЭКОС-1, х.ч., ГОСТ 20289-74), диметилсульфоксид (ЭКОС-1, х.ч., ТУ 2635-114-44493179-08) выдерживали над молекулярными ситами 4 Å и перегоняли в вакууме.

4.2. Аппаратура и методы исследования

4.2.1. Кинетические исследования

Кинетику медленных реакций изучали спектрофотометрическим методом на приборе Perkin Elmer Lambda 35, используя кварцевые кюветы с длиной оптического пути 1 см, термостатируемые водяным циркуляционным термостатом ($\pm 0.1^\circ\text{C}$). Кинетику реакций изучали в условиях псевдопервого порядка по третичному фосфину с использованием большой избыточной концентрации активированного алкена. Концентрация третичного фосфина находилась в интервале от $0.5 \cdot 10^{-4}$ до $1.0 \cdot 10^{-4}$ М, концентрация активированного алкена подбиралась в зависимости от скорости реакции и составляла не менее $1.0 \cdot 10^{-2}$ М. За реакцией наблюдали по уменьшению оптической плотности полосы поглощения $n \rightarrow \pi^*$ перехода арилзамещенного третичного фосфина в реакционной смеси: для трифенилфосфина на длине волны $\lambda = 300$ нм (в уксусной, D₁-уксусной и пропионовой кислотах) и на длине волны $\lambda = 290$ нм в остальных растворителях; для метилдифенилфосфина, этилдифенилфосфина, *n*-пропилдифенилфосфина, изопропилдифенилфосфина, циклогексилдифе-

нилфосфина, *трет*-бутилдифенилфосфина – на длине волны $\lambda=290$ нм; для 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты и 4-(дифенилфосфино)бензойной кислоты – на длине волны $\lambda=320$ нм. Растворы готовили в кювете путем смешения необходимых объемов свежеприготовленных растворов реагентов известной концентрации при заданной температуре, перемешивали, помещали в термостатируемую ячейку спектрофотометра, после этого начинали фотометрирование. Для изучения каждой реакции использовали не менее шести различных значений концентрации активированного алкена. Кинетические измерения проводили в общем температурном интервале от 10°C до 70°C , который зависел от природы используемого растворителя. Для изучения каждой реакции использовали не менее семи различных значений температуры с интервалом в пять градусов. Для каждой концентрации активированного алкена и температуры кинетические измерения дублировались не менее двух раз.

Кинетику быстрых реакций изучали спектрофотометрическим методом на приборе Varian Cary 50 Bio, оснащенный приставкой Applied Photophysics RX2000 для исследования реакций методом остановленной струи. Кварцевая кювета с длиной оптического пути 1 см термостатировалась водяным циркуляционным термостатом ($\pm 0.1^{\circ}\text{C}$). Приставка позволяет проводить быстрое смешение растворов реагентов равного объема в смесительной камере путем быстрого перемещения шприцев. Из смесительной камеры смешанный раствор сразу поступает в кварцевую кювету. Движение раствора создает давление на поршень, который включает регистрацию оптической плотности во времени. «Мертвое» время приставки составляет 6 мс. Для каждой концентрации активированного алкена и температуры кинетические измерения дублировались не менее десяти раз.

Константу скорости псевдопервого порядка находили методом наименьших квадратов по тангенсу угла наклона анаморфозы кинетической кривой в координатах $\ln(A_t - A_{\infty}) - t$, где A_t – текущее значение оптической плотности, A_{∞} – конечное значение оптической плотности после завершения реакции, t – время. Анаморфозы кинетических кривых сохраняли линейный вид до степени завершенности реакции, равной 95%. Константы скорости третьего порядка находили из зависимостей константы скорости псевдопервого порядка от концентрации активированного алкена в соответствии с кинетическим уравнением реакции. Концентрации уксусной, D₁-уксусной и пропионовой кислот в собственных растворах принимались постоянными и равными 17.3, 17.2 и 13.3 М соответственно. Ошибка в определении констант скорости не превышает $\pm 5\%$. Указанные в таблицах значения констант скорости приведены с 95%-ным доверительным интервалом.

Активационные параметры реакции рассчитывали из линейной зависимости Эй-ринга $\ln\left(\frac{k_{III}}{T}\right) = \frac{a}{T} + b$ по известным формулам:

$$\Delta H^\ddagger = -a \cdot R,$$

$$\Delta S^\ddagger = R[b - \ln(k_B/h)],$$

где R – универсальная газовая постоянная, k_B – константа Больцмана, h – постоянная Планка. Ошибка в определении энтальпии активации не превышает ± 2 кДж·моль⁻¹, энтропии активации – ± 7 Дж·моль⁻¹·К⁻¹.

Примеры обработки кинетических данных представлены ниже.

Кинетика реакции трифенилфосфина с α -метилен- γ -бутиролактоном в уксусной кислоте

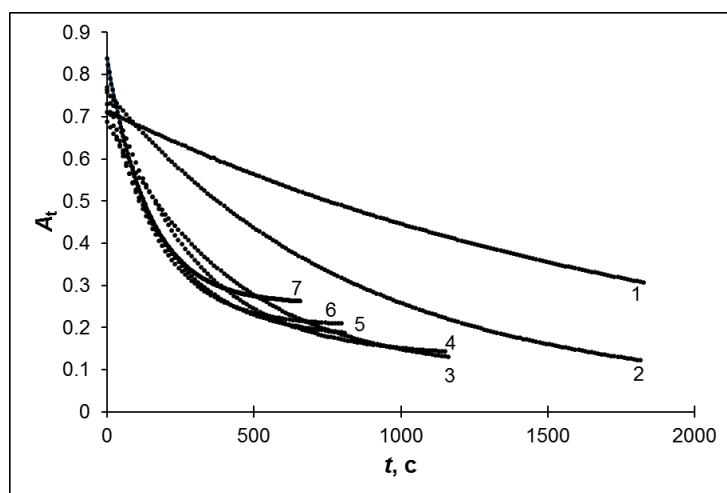


Рис. 4.1. Кинетические кривые для реакции PPh_3 с α -метилен- γ -бутиролактоном в AcOH ($\lambda=290$ нм, 30°C)

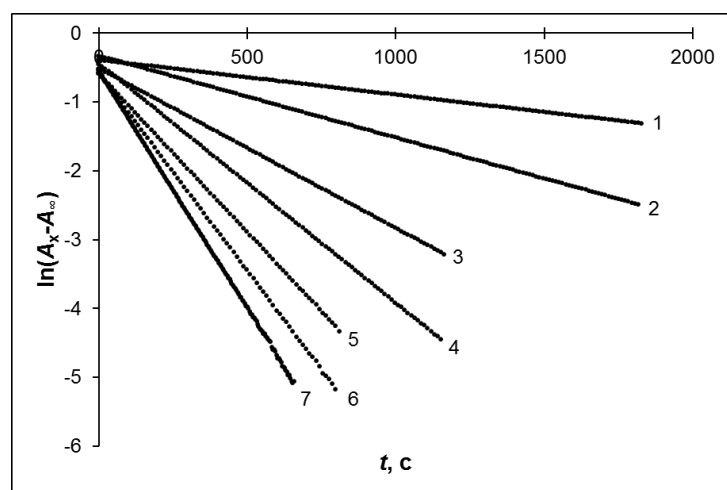


Рис. 4.2. Анаморфозы кинетических кривых, представленных на рис. 4.1

Таблица 4.1

Результаты обработки кинетических данных из рис. 4.2

| № | $[\alpha\text{-метилен-}\gamma\text{-бутиролактон}], \text{ M}$ | A_∞ | $10^3 \cdot k', \text{ c}^{-1}$ | R^2 | количество точек |
|---|---|------------|---------------------------------|----------|------------------|
| 1 | 0.009633 | 0.0370 | 0.505 | 0.999994 | 166 |
| 2 | 0.02408 | 0.0390 | 1.190 | 0.999998 | 165 |
| 3 | 0.04817 | 0.0891 | 2.324 | 0.999992 | 106 |
| 4 | 0.07225 | 0.1309 | 3.482 | 0.999989 | 105 |
| 5 | 0.09633 | 0.1739 | 4.601 | 0.999981 | 74 |
| 6 | 0.1204 | 0.2026 | 5.746 | 0.999967 | 73 |
| 7 | 0.1445 | 0.2554 | 6.876 | 0.999935 | 168 |

Константы скорости псевдопервого порядка k' для реакции PPh_3 с α -метилден- γ -бутиролактоном в AcOH из дублирующего эксперимента (30°C)

| № | $[\alpha\text{-метилден-}\gamma\text{-бутиролактон}], \text{M}$ | $10^3 \cdot k', \text{c}^{-1}$ |
|---|---|--------------------------------|
| 1 | 0.009633 | 0.482 |
| 2 | 0.02408 | 1.121 |
| 3 | 0.04817 | 2.327 |
| 4 | 0.07225 | 3.457 |
| 5 | 0.09633 | 4.621 |
| 6 | 0.1204 | 5.742 |
| 7 | 0.1445 | 6.898 |

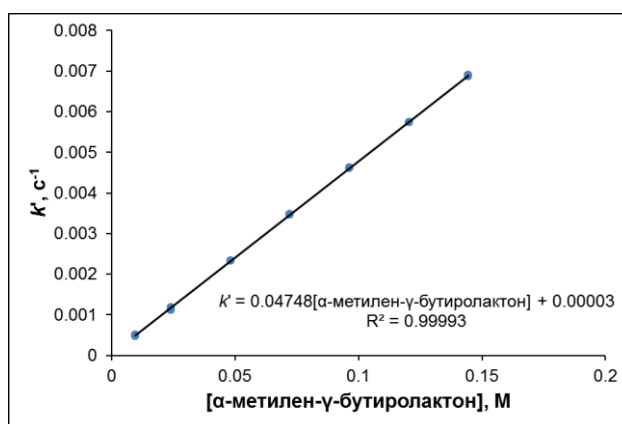


Рис. 4.3. Зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' от концентрации α -метилден- γ -бутиролактона в реакции с PPh_3 в AcOH (30°C)

$$k_{II} = 0.0475 \pm 0.0003 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$$

$$k_{III} = k_{II}/[\text{AcOH}] = (0.0475 \pm 0.0003)/17.3 = (2.74 \pm 0.02) \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$$

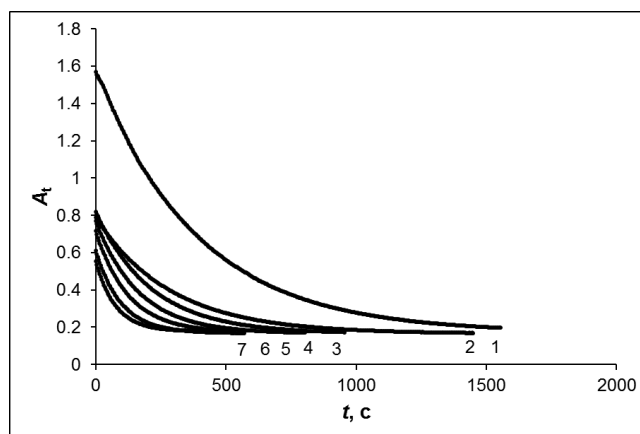


Рис. 4.4. Кинетические кривые для реакции PPh_3 с α -метилден- γ -бутиролактоном в AcOH при различных температурах, $[\alpha\text{-метилден-}\gamma\text{-бутиролактон}] = 0.09775 \text{ M}$ ($\lambda = 290 \text{ nm}$)

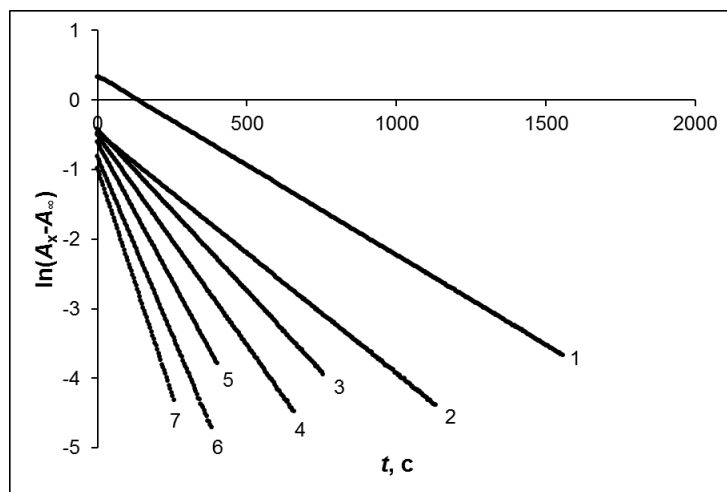


Рис. 4.5. Анаморфозы кинетических кривых, представленных на рис. 4.4

Таблица 4.3

Результаты обработки кинетических данных из рис. 4.5

| № | T, K | A_{∞} | $10^3 \cdot k', c^{-1}$ | $10^3 \cdot k_{III}, M^{-2} \cdot c^{-1}$ | R^2 | количество точек |
|---|--------|--------------|-------------------------|---|----------|------------------|
| 1 | 293.1 | 0.1690 | 2.579 | 1.525 | 0.999992 | 397 |
| 2 | 298.1 | 0.1637 | 3.458 | 2.045 | 0.999985 | 289 |
| 3 | 303.1 | 0.1640 | 4.640 | 2.744 | 0.999984 | 193 |
| 4 | 308.1 | 0.1642 | 6.043 | 3.573 | 0.999979 | 168 |
| 5 | 313.1 | 0.1700 | 7.936 | 4.693 | 0.999988 | 102 |
| 6 | 318.1 | 0.1657 | 10.23 | 6.048 | 0.999976 | 99 |
| 7 | 323.1 | 0.1755 | 13.01 | 7.693 | 0.999980 | 66 |

Таблица 4.4

Константы скорости третьего порядка k_{III} для реакции PPh_3 с α -метилден- γ -бутиролактоном в $AcOH$ при различных температурах из дублирующего эксперимента, $[\alpha\text{-метилден-}\gamma\text{-бутиролактон}] = 0.09775 M$

| № | T, K | $10^3 \cdot k_{III}, M^{-2} \cdot c^{-1}$ |
|---|--------|---|
| 1 | 293.1 | 1.522 |
| 2 | 298.1 | 2.039 |
| 3 | 303.1 | 2.747 |
| 4 | 308.1 | 3.560 |
| 5 | 313.1 | 4.682 |
| 6 | 318.1 | 5.951 |
| 7 | 323.1 | 7.661 |

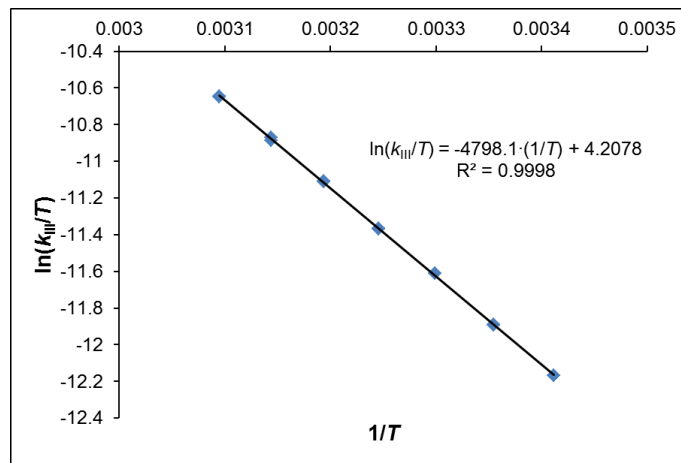


Рис. 4.6. Зависимость Эйринга для реакции PPh_3 с α -метилен- γ -бутиролактоном в $AcOH$

$$\Delta H^\ddagger = -a \cdot R = 4798.1 \cdot 8.31451 = 398934 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \approx 39.9 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$\Delta S^\ddagger = R[b - \ln(k_B/h)] = R[b - 23.759] = 8.31451[4.2078 - 23.759] = -163 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$$

Кинетика реакции трифенилфосфина с итаконовым ангидридом в уксусной кислоте

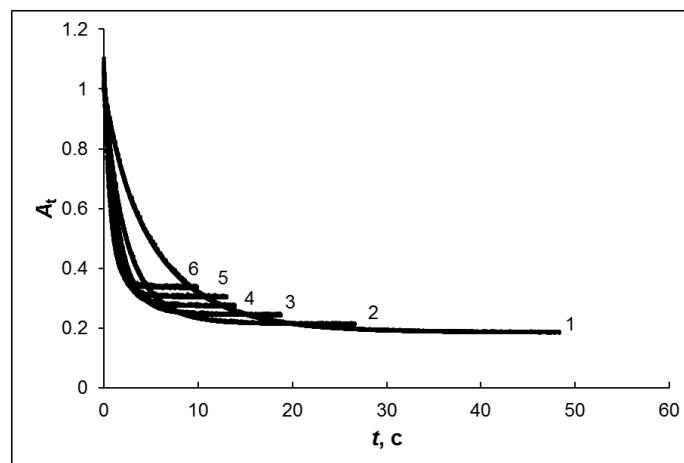


Рис. 4.7. Кинетические кривые для реакции PPh_3 с итаконовым ангидридом в $AcOH$

($\lambda=290 \text{ нм}$, $30^\circ C$)

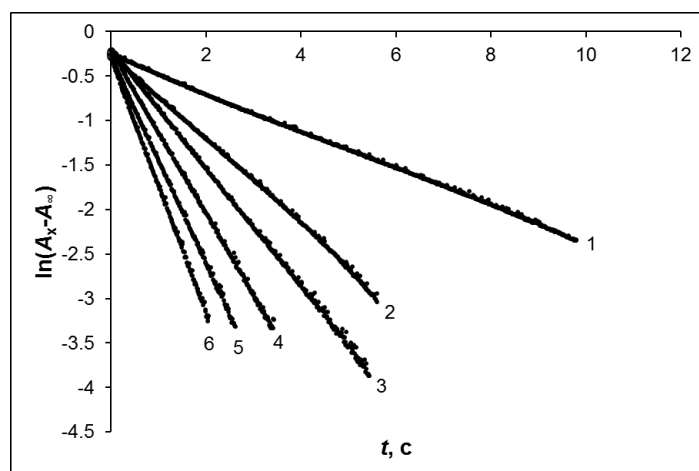


Рис. 4.8. Анаморфозы кинетических кривых, представленных на рис. 4.7

Результаты обработки кинетических данных из рис. 4.8

| № | [итаконовый ангидрид], М | A_{∞} | k' , с ⁻¹ | R^2 | количество точек |
|---|--------------------------|--------------|------------------------|---------|------------------|
| 1 | 0.01671 | 0.2280 | 0.209 | 0.99948 | 771 |
| 2 | 0.03342 | 0.2380 | 0.444 | 0.99969 | 450 |
| 3 | 0.05013 | 0.2520 | 0.664 | 0.99951 | 429 |
| 4 | 0.06683 | 0.2809 | 0.912 | 0.99954 | 276 |
| 5 | 0.08354 | 0.3100 | 1.153 | 0.99954 | 211 |
| 6 | 0.1003 | 0.3400 | 1.423 | 0.99946 | 166 |

Таблица 4.5

Константы скорости псевдопервого порядка k' для реакции PPh_3 с итаконовым ангидридом в AcOH из дублирующих экспериментов (30°C)

| № | [итаконовый ангидрид], М | k' , с ⁻¹ | | | | | | | | |
|---|--------------------------|------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | Дубль 1 | Дубль 2 | Дубль 3 | Дубль 4 | Дубль 5 | Дубль 6 | Дубль 7 | Дубль 8 | Дубль 9 |
| 1 | 0.01671 | 0.205 | 0.205 | 0.208 | 0.212 | 0.207 | 0.209 | 0.213 | 0.214 | 0.211 |
| 2 | 0.03342 | 0.440 | 0.442 | 0.451 | 0.445 | 0.451 | 0.451 | 0.444 | 0.456 | 0.445 |
| 3 | 0.05013 | 0.653 | 0.652 | 0.659 | 0.670 | 0.679 | 0.676 | 0.660 | 0.659 | 0.658 |
| 4 | 0.06683 | 0.913 | 0.931 | 0.918 | 0.926 | 0.895 | 0.919 | 0.921 | 0.917 | 0.918 |
| 5 | 0.08354 | 1.163 | 1.141 | 1.165 | 1.150 | 1.162 | 1.156 | 1.148 | 1.153 | 1.155 |
| 6 | 0.1003 | 1.417 | 1.413 | 1.399 | 1.427 | 1.413 | 1.442 | 1.412 | 1.417 | 1.409 |

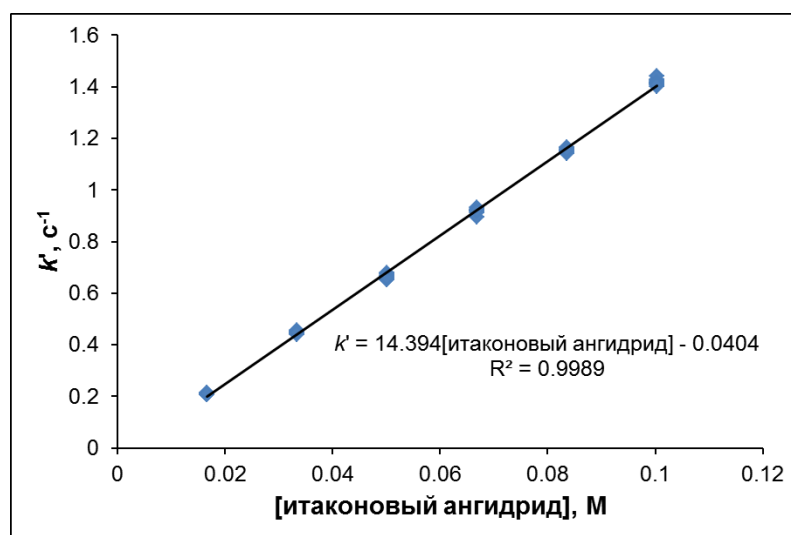


Рис. 4.9. Зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' от концентрации итаконового ангидрида в реакции с PPh_3 в AcOH (30°C)

$$k_{II} = 14.4 \pm 0.2 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$$

$$k_{III} = k_{II}/[\text{AcOH}] = (14.4 \pm 0.2)/17.3 = (830 \pm 12) \cdot 10^{-3} \text{ М}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$$

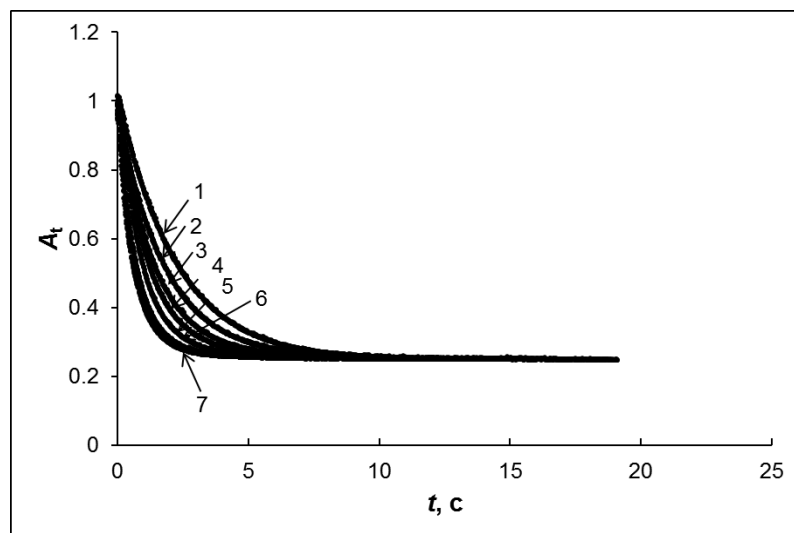


Рис. 4.10. Кинетические кривые для реакции PPh_3 с итаконовым ангидридом в AcOH при различных температурах, $[\text{итаконовый ангидрид}] = 0.0533 \text{ M}$ ($\lambda = 290 \text{ нм}$)

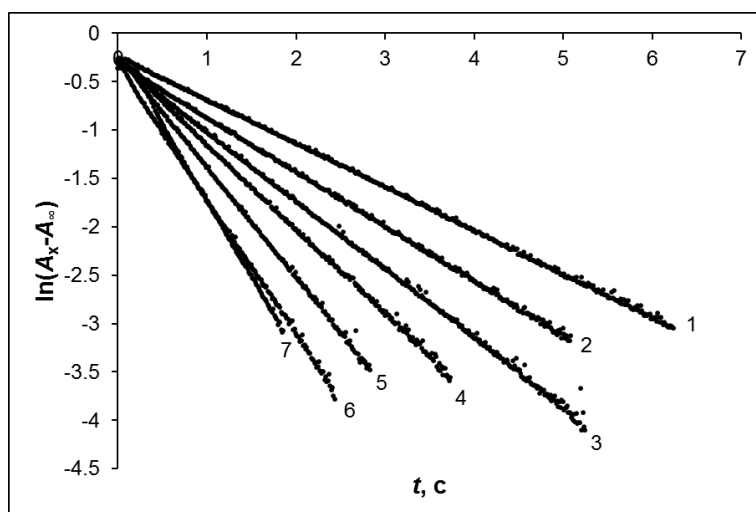


Рис. 4.11. Анаморфозы кинетических кривых, представленных на рис. 4.10

Таблица 4.6

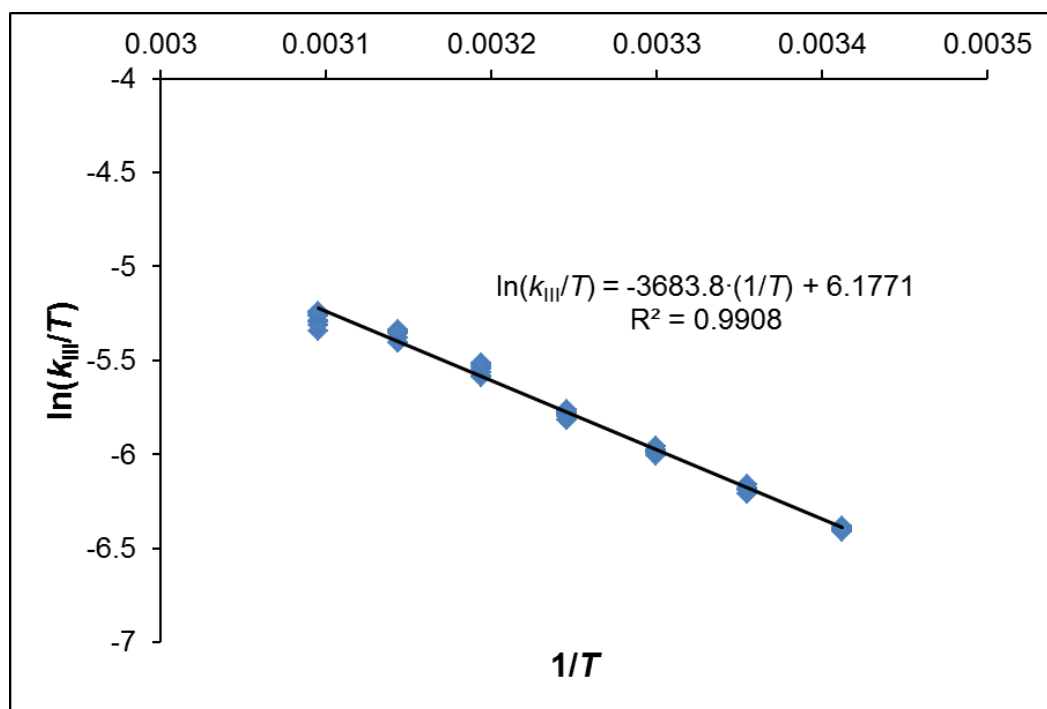
Результаты обработки кинетических данных из рис. 4.11

| № | $T, \text{ K}$ | A_∞ | $k', \text{ c}^{-1}$ | $10^3 \cdot k_{III}, \text{ M}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$ | R^2 | количество точек |
|---|----------------|------------|----------------------|--|---------|------------------|
| 1 | 293.1 | 0.2450 | 0.4491 | 487 | 0.99974 | 499 |
| 2 | 298.1 | 0.2550 | 0.5631 | 611 | 0.99972 | 408 |
| 3 | 303.1 | 0.2580 | 0.7087 | 769 | 0.99938 | 421 |
| 4 | 308.1 | 0.2640 | 0.8752 | 949 | 0.99945 | 289 |
| 5 | 313.1 | 0.2680 | 1.137 | 1233 | 0.99947 | 224 |
| 6 | 318.1 | 0.2650 | 1.387 | 1504 | 0.99956 | 196 |
| 7 | 323.1 | 0.2692 | 1.580 | 1713 | 0.99948 | 137 |

Таблица 4.7

Константы скорости третьего порядка k_{III} для реакции PPh_3 с итаконовым ангидридом в $AcOH$ при различных температурах из дублирующих экспериментов, [итаконовый ангидрид] = 0.0533 М

| № | T, К | $10^3 \cdot k_{III}, M^{-2} \cdot c^{-1}$ | | | | | | | | |
|---|-------|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | Дубль 1 | Дубль 2 | Дубль 3 | Дубль 4 | Дубль 5 | Дубль 6 | Дубль 7 | Дубль 8 | Дубль 9 |
| 1 | 293.1 | 482 | 483 | 486 | 484 | 493 | 489 | 497 | 491 | 487 |
| 2 | 298.1 | 598 | 597 | 614 | 619 | 628 | 628 | 612 | 615 | 612 |
| 3 | 303.1 | 745 | 764 | 758 | 764 | 755 | 770 | 762 | 781 | 781 |
| 4 | 308.1 | 917 | 947 | 916 | 936 | 940 | 964 | 956 | 953 | 967 |
| 5 | 313.1 | 1167 | 1180 | 1235 | 1259 | 1196 | 1224 | 1248 | 1256 | 1258 |
| 6 | 318.1 | 1425 | 1463 | 1468 | 1526 | 1428 | 1496 | 1507 | 1526 | 1522 |
| 7 | 323.1 | 1634 | 1619 | 1669 | 1702 | 1539 | 1621 | 1595 | 1683 | 1706 |

Рис. 4.12. Зависимость Эйринга для реакции PPh_3 с итаконовым ангидридом в $AcOH$

$$\Delta H^\ddagger = -a \cdot R = 3683.8 \cdot 8.31451 = 30629 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \approx 30.6 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$\Delta S^\ddagger = R[b - \ln(k_B/h)] = R[b - 23.759] = 8.31451[6.1771 - 23.759] = -146 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$$

Кинетика реакции трифенилфосфина с акрилонитрилом в уксусной кислоте

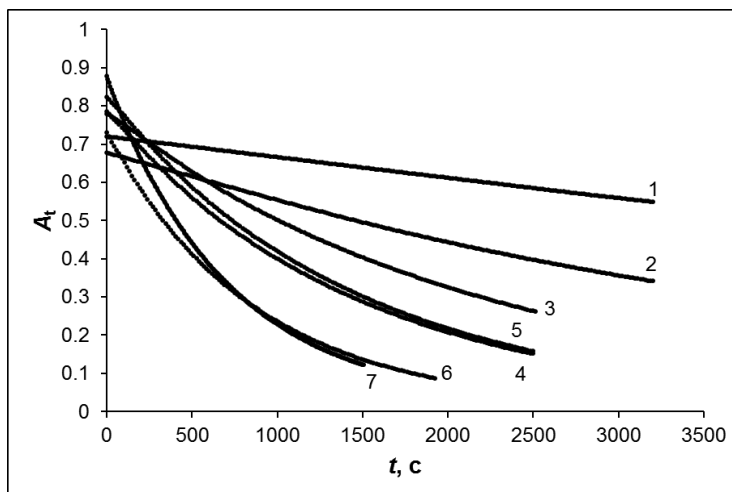


Рис. 4.13. Кинетические кривые для реакции PPh_3 с акрилонитрилом в AcOH ($\lambda=290$ нм, 30°C)

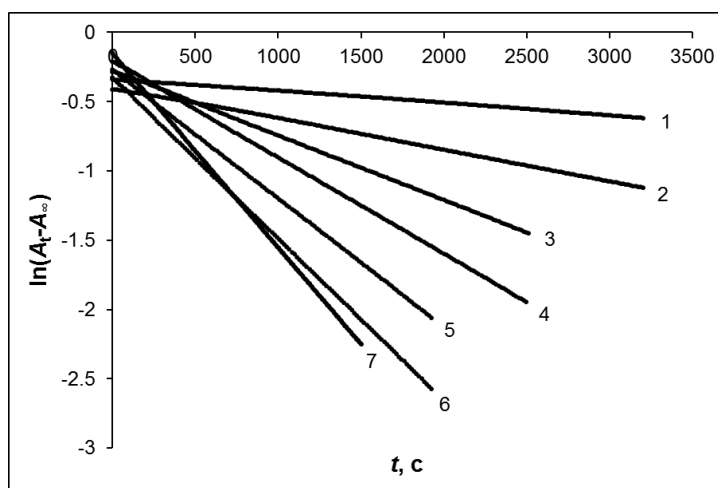


Рис. 4.14. Анаморфозы кинетических кривых, представленных на рис. 4.13

Таблица 4.8

Результаты обработки кинетических данных из рис. 4.14

| № | [акрилонитрил], М | A_∞ | $10^3 \cdot k'$, c^{-1} | R | количество точек |
|---|-------------------|------------|-----------------------------------|----------|------------------|
| 1 | 0.03471 | 0.010 | 0.088 | 0.999701 | 214 |
| 2 | 0.08678 | 0.010 | 0.228 | 0.999986 | 214 |
| 3 | 0.1736 | 0.027 | 0.467 | 0.999985 | 168 |
| 4 | 0.2604 | 0.0145 | 0.695 | 0.999991 | 168 |
| 5 | 0.3471 | 0.032 | 0.926 | 0.999995 | 129 |
| 6 | 0.4339 | 0.010 | 1.163 | 0.999996 | 129 |
| 7 | 0.5207 | 0.0165 | 1.396 | 0.999996 | 211 |

Константы скорости псевдопервого порядка k' для реакции PPh_3 с акрилонитрилом в AcOH из дублирующего эксперимента (30°C)

| № | [акрилонитрил], М | $10^3 \cdot k'$, c^{-1} |
|---|-------------------|-----------------------------------|
| 1 | 0.03471 | 0.084 |
| 2 | 0.08678 | 0.230 |
| 3 | 0.1736 | 0.467 |
| 4 | 0.2604 | 0.697 |
| 5 | 0.3471 | 0.920 |
| 6 | 0.4339 | 1.160 |
| 7 | 0.5207 | 1.396 |

Зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' от концентрации акрилонитрила в реакции с PPh_3 в AcOH (30°C) представлена на рис. 2.31.

$$k_{\text{II}} = 0.00269 \pm 0.00002 \text{ М}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$$

$$k_{\text{III}} = k_{\text{II}} / [\text{AcOH}] = (0.00269 \pm 0.00002) / 17.3 = (0.155 \pm 0.001) \cdot 10^{-3} \text{ М}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$$

Кинетика реакции трифенилфосфина с 2-D-акрилонитрилом в уксусной кислоте

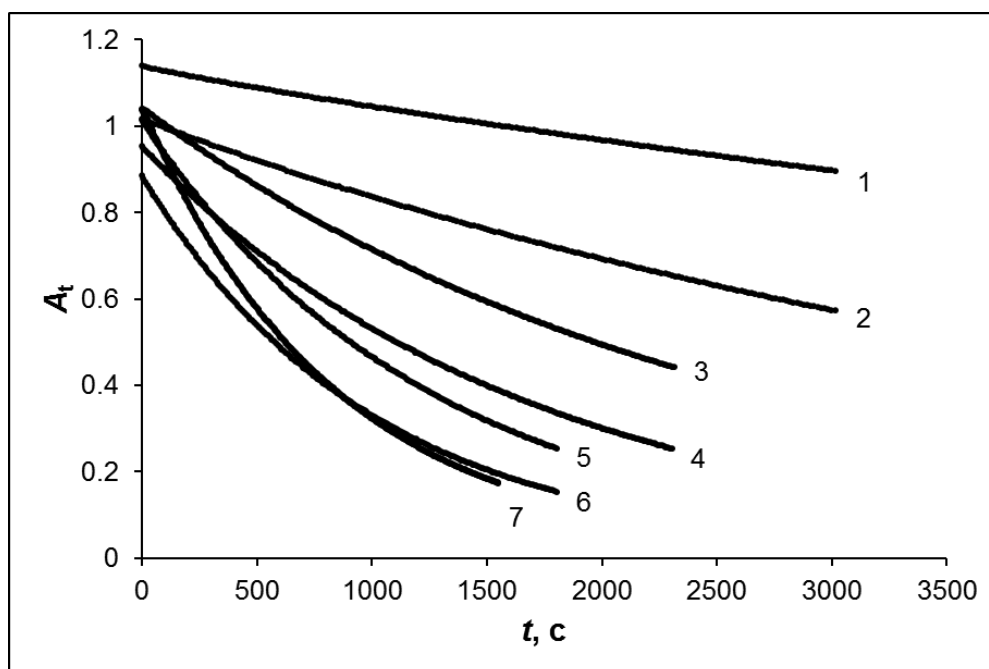


Рис. 4.15. Кинетические кривые для реакции PPh_3 с 2-D-акрилонитрилом в AcOH ($\lambda=290$ нм, 30°C)

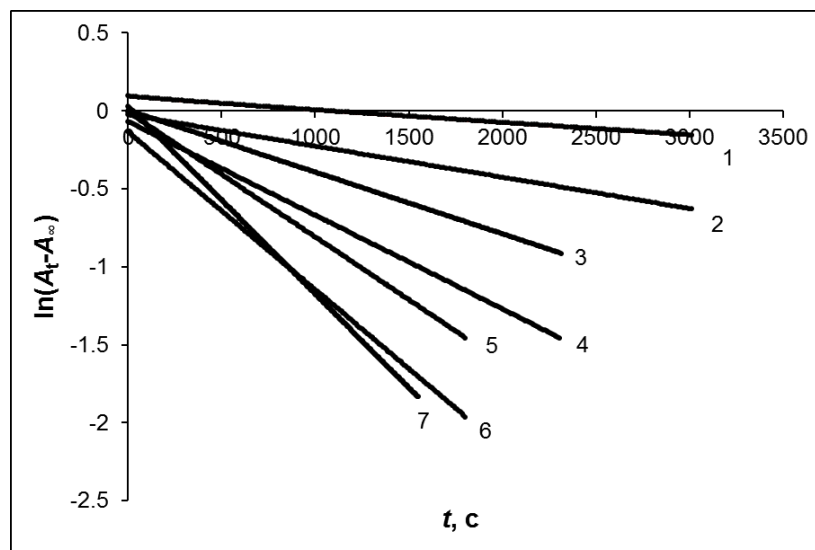


Рис. 4.16. Анаморфозы кинетических кривых, представленных на рис. 4.15

Таблица 4.10

Результаты обработки кинетических данных из рис. 4.16

| № | [2-D-акрилонитрил], М | A_{∞} | $10^3 \cdot k'$, с^{-1} | R | количество точек |
|---|-----------------------|--------------|-----------------------------------|----------|------------------|
| 1 | 0.03504 | 0.040 | 0.082 | 0.999785 | 201 |
| 2 | 0.0876 | 0.040 | 0.200 | 0.999935 | 201 |
| 3 | 0.1752 | 0.040 | 0.396 | 0.999997 | 271 |
| 4 | 0.2628 | 0.020 | 0.600 | 0.999997 | 271 |
| 5 | 0.3504 | 0.020 | 0.802 | 0.999997 | 211 |
| 6 | 0.4380 | 0.0125 | 1.011 | 0.999998 | 211 |
| 7 | 0.5256 | 0.0140 | 1.203 | 0.999997 | 396 |

Таблица 4.11

Константы скорости псевдопервого порядка k' для реакции PPh_3 с 2-D-акрилонитрилом в AcOH из дублирующего эксперимента (30°C)

| № | [2-D-акрилонитрил], М | $10^3 \cdot k'$, с^{-1} |
|---|-----------------------|-----------------------------------|
| 1 | 0.03504 | 0.080 |
| 2 | 0.0876 | 0.199 |
| 3 | 0.1752 | 0.405 |
| 4 | 0.2628 | 0.600 |
| 5 | 0.3504 | 0.795 |
| 6 | 0.4380 | 1.009 |
| 7 | 0.5256 | 1.218 |

Зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' от концентрации 2-D-акрилонитрила в реакции с PPh_3 в AcOH (30°C) представлена на рис. 2.31.

$$k_{II} = 0.00230 \pm 0.00002 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$$

$$k_{III} = k_{II}/[\text{AcOH}] = (0.00230 \pm 0.00002)/17.3 = (0.133 \pm 0.001) \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-2} \cdot \text{c}^{-1}$$

Кинетика реакции трифенилфосфина с D₃-акрилонитрилом в уксусной кислоте

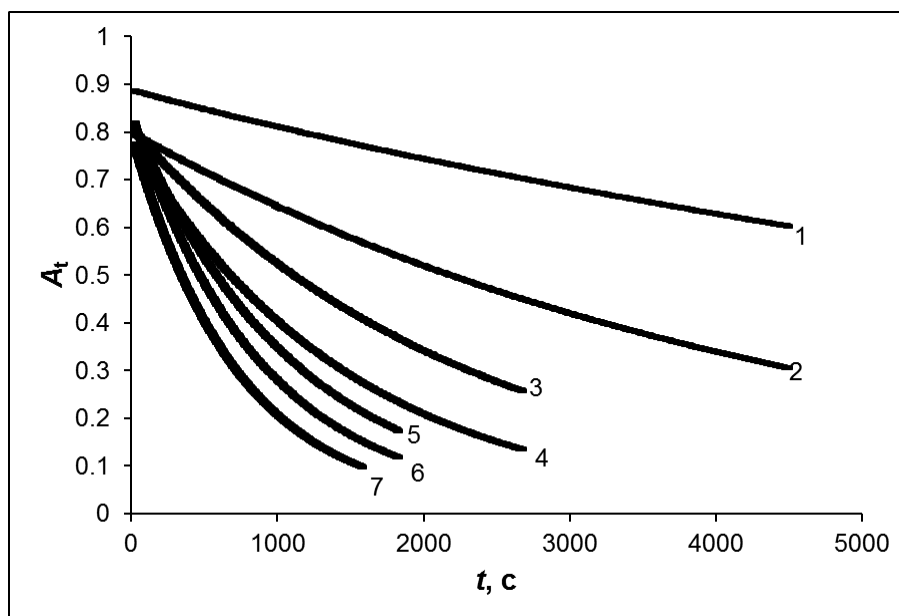


Рис. 4.17. Кинетические кривые для реакции PPh_3 с D_3 -акрилонитрилом в AcOH ($\lambda=290$ нм, 30°C)

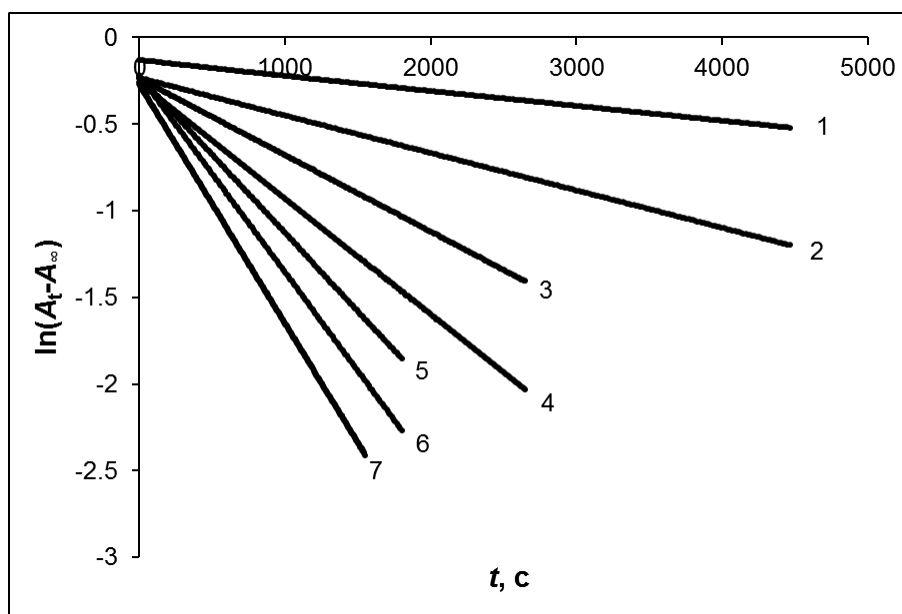


Рис. 4.18. Анаморфозы кинетических кривых, представленных на рис. 4.17

Таблица 4.12

Результаты обработки кинетических данных из рис. 4.18

| № | [D ₃ -акрилонитрил], М | A _∞ | 10 ³ ·k', с ⁻¹ | R | количество точек |
|---|-----------------------------------|----------------|--------------------------------------|----------|------------------|
| 1 | 0.03553 | 0.010 | 0.087 | 0.999955 | 297 |
| 2 | 0.08882 | 0.005 | 0.216 | 0.999999 | 297 |
| 3 | 0.1776 | 0.013 | 0.442 | 0.999996 | 310 |
| 4 | 0.2665 | 0.004 | 0.668 | 0.999999 | 310 |
| 5 | 0.3553 | 0.018 | 0.903 | 0.999997 | 211 |
| 6 | 0.4441 | 0.015 | 1.137 | 0.999998 | 211 |
| 7 | 0.5329 | 0.009 | 1.378 | 0.999998 | 396 |

Таблица 4.13

Константы скорости псевдопервого порядка k' для реакции PPh₃ с D₃-акрилонитрилом в AcOH из дублирующего эксперимента (30°C)

| № | [D ₃ -акрилонитрил], М | 10 ³ ·k', с ⁻¹ |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | 0.03553 | 0.089 |
| 2 | 0.08882 | 0.214 |
| 3 | 0.1776 | 0.445 |
| 4 | 0.2665 | 0.671 |
| 5 | 0.3553 | 0.907 |
| 6 | 0.4441 | 1.139 |
| 7 | 0.5329 | 1.376 |

Зависимость константы скорости псевдопервого порядка k' от концентрации D₃-акрилонитрила в реакции с PPh₃ в AcOH (30°C) представлена на рис. 2.31.

$$k_{II} = 0.00260 \pm 0.00002 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$$

$$k_{III} = k_{II}/[\text{AcOH}] = (0.00260 \pm 0.00002)/17.3 = (0.150 \pm 0.001) \cdot 10^{-3} \text{ М}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$$

4.2.2. Квантово-химические исследования

Квантово-химические расчеты механизма реакции триметилфосфина с акриловой кислотой выполнены методом функционала плотности (DFT) с использованием программного пакета Gaussian 98 [262]; оптимизация геометрий структур проведена с исполь-

зованием функционала V3LYP в базисе 6-31+G(d,p) в газовой фазе. Свободные энергии образования фосфониевых енолятов, генерируемых в реакции триметилфосфина с α -метилден- δ -валеролактоном, α -метилден- γ -бутиролактоном и α -метилден- γ -бутиролактамом, рассчитаны методом функционала плотности с использованием функционала Rwb97XD в базисе 6-31+G(d,p) и модели поляризуемого континуума C-PCM (циклогексан) в программном пакете Gaussian 09 [298].

Стандартные энтальпии образования и свободные энергии Гиббса ($T = 298.150$ К, $p = 1$ атм) рассчитаны с учетом нулевых колебательных энергий и соответствующих тепловых поправок к электронным энергиям. Для подтверждения того что структуры являются минимумами на поверхности потенциальной энергии и для определения энергии нулевых колебаний на тех же теоретических уровнях были проведены расчеты колебательных частот. Оптимизированные переходные состояния характеризовались наличием единственной мнимой частоты, прочие оптимизированные структуры имели только действительные частоты. Для дальнейшего подтверждения того что найденные переходные состояния отвечают исходным реагентам и продуктам в каждом случае была также проведена процедура IRC. Таблицы с рассчитанными значениями энергий, декартовы координаты и мнимые частоты для всех стационарных точек приведены в Приложениях Б и Г.

4.2.3. Синтетические исследования

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагелевых пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-В-УФ, которые проявляли с помощью УФ-лампы (254 нм) и/или паров йода. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле марки Acros Organics, 0.060-0.200 мм, 60 Å.

Спектры ЯМР записывали при комнатной температуре в CDCl_3 , содержащем тетраметилсилан в качестве внутреннего стандарта ($\delta_{\text{H}} 0.00$ м. д., $\delta_{\text{C}} 0.00$ м. д.), либо $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, используя сигналы растворителя в качестве стандарта ($\delta_{\text{H}} 2.50$ м. д., $\delta_{\text{C}} 39.52$ м. д.) на приборе Bruker Avance III 400 (400 МГц для ^1H , 100.6 МГц для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, 161.9 МГц для $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$). Для записи спектров ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ в качестве внешнего стандарта была использована 85% H_3PO_4 . В расшифровке спектров ЯМР использованы следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, кв – квартет, м – мультиплет, уш – уширенный. Константы спин-спинового взаимодействия указаны в герцах.

ИК-спектры записывали на приборе Perkin Elmer Spectrum 400 с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения. КР-спектры записывали на приборе Vertex 70 Bruker с приставкой RAMII FT-Raman. В расшифровке ИК- и КР-спектров

использованы следующие сокращения для полуколичественной оценки интенсивности полос: с – сильная, ср – средняя, сл – слабая, шир – широкая.

Масс-спектрометрию высокого разрешения проводили на квадрупольно-времяпролетном масс-спектрометре AB Sciex Triple TOF 5600, совмещенном с хроматографом Agilent 1260 Infinity LC, либо на квадрупольно-времяпролетном масс-спектрометре Impact II Bruker Daltonik, совмещенном с хроматографом Elute UHPLC Bruker Daltonik. В качестве элюента использовали метанол (для ВЭЖХ), либо 0.1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (для ВЭЖХ). Для ионизации использовали источник электрораспыления в режиме регистрации положительных ионов, если не указано иначе.

Масс-спектрометрию электронного удара проводили на приборе DFS Thermo Electron Corporation, совмещенном с газовым хроматографом. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура источника ионов 280°C, газ-носитель – гелий.

Рентгеноструктурный анализ соединений **32e**, **32y**, **32ad**, **35c**, **42e**, **52e** проводили на дифрактометре Bruker Карра Apex Duo с использованием графитового монохроматора Mo K α (0.71073 Å). Рентгеноструктурный анализ соединений **55a**, **55b**, **55f**, **58a**, **58g**, **58c**, **67e**, **68b**, **68f**, **68h**, **69a**, **69b** проводили на четырехкружном дифрактометре Rigaku XtaLab Synergy S с детектором HyPix и микрофокусным источником рентгеновского излучения CuK α (1.54184 Å). Данные были проиндексированы и интегрированы с помощью программ CrysAlisPro. Учет поглощения проводили с использованием модуля ABSPACK: численная коррекция поглощения проведена на основе гауссовского интегрирования по многогранной кристаллической модели, эмпирическая коррекция поглощения проведена на основе сферических гармоник в соответствии с симметрией кристалла. Для анализа систематических затуханий и определения пространственной группы симметрии использовали модуль GRAL. Структуры были решены прямым методом с использованием SHELXT [427] и уточнены методом наименьших квадратов с использованием SHELXL [428]. Неводородные атомы уточнены анизотропно. Атомы водорода помещены в расчетные положения и уточнены в модели наездника. Изображения получены с помощью программы Mercury 4.1 [429]. Кристаллографические данные и основные параметры уточнения структур приведены в Приложении Д.

Удельное вращение оптически активных соединений измеряли на цифровом поляриметре ADP440. Температуры плавления измеряли в открытых тонкостенных стеклянных капиллярах на приборе IA 9000 без корректировки. Показатели преломления определяли на автоматическом рефрактометре Atago RX-7000 α с блоком Пельтье термостатирования ($\pm 0.01^\circ\text{C}$).

4.2.3.1. Синтез α -метилен- δ -валеролактона

Синтез α -метилен- δ -валеролактона проводили по модифицированной литературной методике (схема 4.1) [430].

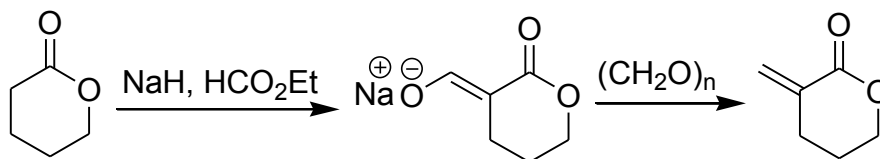


Схема 4.1. Синтез α -метилен- δ -валеролактона

Перемешиваемая суспензия NaH (4.8 г, 200 ммоль, 1.1 экв, 60% дисперсия в минеральном масле) в сухом Et₂O (250 мл) под аргоном была медленно обработана абсолютным EtOH (1.17 мл, 20 ммоль, 0.11 экв). Затем по каплям была добавлена смесь δ -валеролактона (18 г, 180 ммоль, 1.0 экв) и этилформиата (16.3 г, 220 ммоль, 1.2 экв) таким образом, чтобы обеспечить постоянное выделение H₂. Смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Белый осадок был отфильтрован, промыт сухим Et₂O и высушен в вакууме. К высушенному осадку был добавлен сухой ТГФ (400 мл), затем параформальдегид (27.3 г, 900 ммоль), и суспензию кипятили в токе аргона в течение 1 ч. Затем реакционную массу охладили в бане со льдом и залили насыщенным водным раствором K₂CO₃ (100 мл). Органическая фаза была отделена и высушена над Na₂SO₄. Водная фаза была обработана Et₂O (2×100 мл), органические экстракты объединены и высушены над Na₂SO₄. Затем обе органические фазы были объединены и сконцентрированы в вакууме. Перегонка в вакууме (T_{кип} 70-90°C/3 мбар) и последующая колоночная хроматография (силикагель, *n*-гексан/EtOAc 4:1) привели к получению α -метилен- δ -валеролактона в виде бесцветной жидкости (7.51 г, 37%). Полученные спектральные данные продукта соответствовали литературным [430].

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 6.44–6.41 (м, 1H), 5.58–5.55 (м, 1H), 4.41–4.36 (м, 2H), 2.70–2.64 (м, 2H), 2.00–1.92 (м, 2H). ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 165.5, 134.1, 128.3, 69.7, 28.1, 23.3.

4.2.3.2. Синтез α -метилен- γ -бутиролактама

Синтез α -метилен- γ -бутиролактама проводили по модифицированной литературной методике (схема 4.2) [431,432].

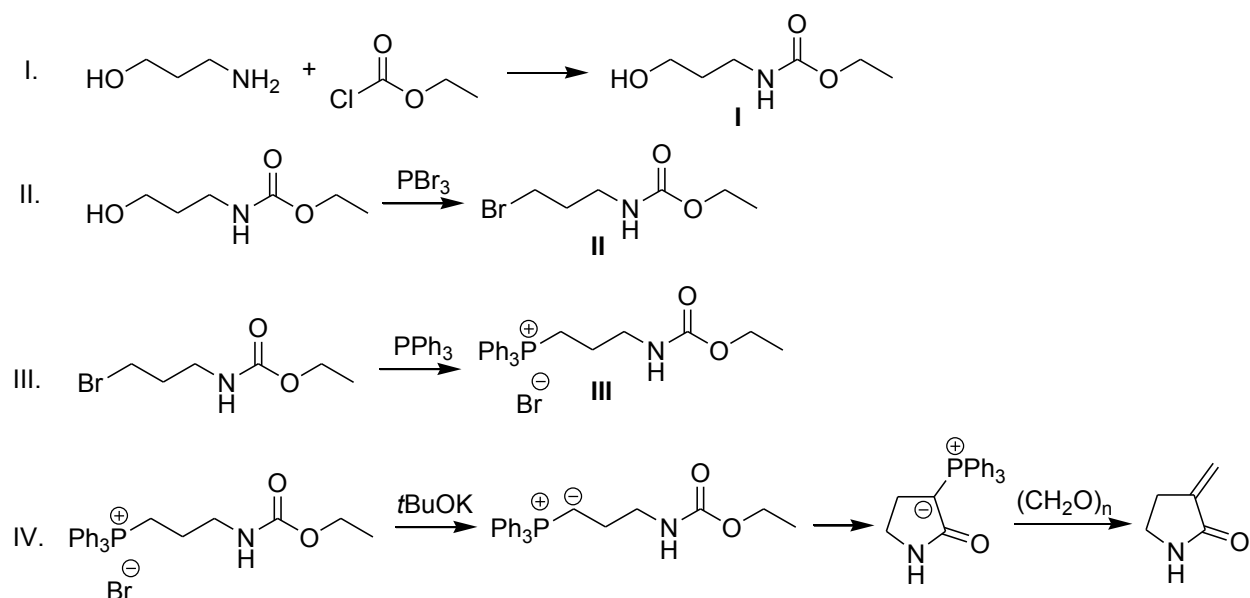


Схема 4.2. Синтез α -метилена- γ -бутиролактама

I. Получение этил-3-гидроксипропилкарбамата **I**.

К раствору 3-аминопропанола (9.0 г, 120 ммоль) в воде (30 мл) был добавлен раствор K_2CO_3 (26.55 г, 192 ммоль) в воде (30 mL), затем к перемешиваемой смеси по каплям добавляли этилхлорформиат (19.56 г, 180 ммоль) при 0°C . Реакционная смесь дополнительно выдерживали при 0°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×40 мл). Органические экстракты были объединены, высушены над Na_2SO_4 и сконцентрированы, что дало этил-3-гидроксипропилкарбамат **I** (17 г, 97%) в виде бесцветной жидкости, которую использовали без дополнительной очистки.

II. Получение этил-3-бромпропилкарбамата **II**.

К раствору этил-3-гидроксипропилкарбамата **I** (13.0 г, 88 ммоль) в сухом толуоле (110 мл) был добавлен раствор PBr_3 (27.0 г, 100 ммоль) в толуоле (25 мл) в течение 1.5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили 40 мин, затем промыли водой (2×100 мл). Водный слой был насыщен NaCl и экстрагирован с помощью CH_2Cl_2 (3×40 мл). Органические фазы толуола и CH_2Cl_2 были объединены, высушены над Na_2SO_4 и сконцентрированы, что дало этил-3-бромпропилкарбамат **II** (15 г, 81%) в виде жидкости желтого цвета, которую использовали без дополнительной очистки.

III. Получение бромида (3-(этоксикарбониламино)пропил)трифенилфосфония **III**.

Этил-3-бромпропилкарбамат **II** (13.00 г, 62 ммоль) был добавлен к раствору PPh_3 (17.0 г, 62 ммоль) в MeCN (80 мл), и реакционную смесь кипятили в течение 24 ч. Затем смесь была сконцентрирована, добавлен EtOAc (200 мл), что дало бромид (3-(этоксикарбониламино)пропил)трифенилфосфония **III** в виде белого порошка (26.3 г, 90%).

IV. Получение α -метилена- γ -бутиролактама.

Суспензия бромида (3-(этоксикарбониламино)пропил)трифенилфосфония **III** (6.48 г, 13.7 ммоль) в толуоле (60 мл) была высушена азеотропной отгонкой (собрано 10 мл дистиллята). Смесь охладили до комнатной температуры и добавили *t*-BuOK (1.6 г, 14.3 ммоль). Смесь стала оранжевого цвета, ее перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Затем при этой температуре был добавлен параформальдегид (0.45 г, 14.4 ммоль), смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционная масса была отфильтрована и сконцентрирована. Вакуумная перегонка в коротком аппарате ($T_{\text{кип}}$ 125-130°C/0.45 мбар) и последующая перекристаллизация из AcOEt дали α -метилена- γ -бутиролактама (0.47 г, 35%) в виде блестящих бесцветных кристаллов ($T_{\text{пл}}$ 106-107°C). Полученные спектральные данные продукта соответствовали литературным [431,432].

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.79 (уш с, 1H), 5.99–5.96 (м, 1H), 5.38–5.35 (м, 1H), 3.45 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.89–2.82 (м, 2H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 171.7, 139.5, 115.5, 39.3, 26.2.

4.2.3.3. Синтез 2-D-акриламида

В 250-мл круглодонной колбе смешали 15.0 мл (12.09 г, 0.228 моль) акрилонитрила (свежеперегнанного над CaH_2), 80.0 мл (88.45 г, 4.423 моль) D_2O (99.8 % D) и 5.0 мл (3.64 г, 0.036 моль) триэтиламина (свежеперегнанного над CaH_2). Колбу закрыли керном и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем добавили концентрированную HCl, доведя pH водного слоя до 5. Двухфазную смесь перегнали с высокоэффективным дефлегматором, была собрана азеотропная смесь 2-D-акрилонитрила с водой ($T_{\text{кип}}$ 70-72°C), которую сушили MgSO_4 , а затем перегоняли над CaH_2 , что дало 11.15 г (90%, 0.206 моль) 2-D-акрилонитрила ($T_{\text{кип}}$ 77°C, $n_{\text{D}}^{20}=1.3911$). По данным ГХ-МС анализа 2-D-акрилонитрил имел чистоту 99.9% и степень дейтерирования 98.7%.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 6.20 – 6.15 (м, 1H, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 6.08 – 6.02 (м, 1H, $=\text{CH}_A\text{H}_B$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 137.1 (с, $=\text{CH}_2$), 116.8 (с, CN), 107.2 (т, $^1J_{\text{CD}} = 26.9$ Гц, $=\text{CD}-$). КР ν , cm^{-1} : 3119 (сл), 3032 (сп), 2275 (сп), 2227 (с), 1595 (с), 1397 (сп), 1162 (сл), 904 (сл), 864 (сл), 664 (сл), 558 (сл), 239 (сп). ИК ν , cm^{-1} : 3118 (сл), 3030 (сл), 2274 (сл), 2225 (с), 1594 (с), 1395 (с), 1161 (сп), 967 (с), 903 (сл), 861 (сп), 661 (с). МС (электронный удар), m/z : 54 (100%), 53 (59.2%), 52 (34.9%), 51 (21.1%), 27 (58.2%), 26 (32.9%), 18 (16.9%).

Полученный 2-D-акрилонитрил был использован для синтеза 2-D-акриламида.

В 50-мл круглодонную колбу поместили Cu_2Cl_2 (0.32 г, 3.25 ммоль), тетрагидрат метаванадата натрия (0.63 г, 3.25 ммоль) и мелкодисперсный порошок меди (0.31 г, 4.9 ммоль), затем добавили воду (20.0 мл). После перемешивания на магнитной мешалке в течение 5 мин добавили 2-D-акрилонитрил (1.22 г, 22.6 ммоль). Колбу закрыли керном и нагревали при 80°C в течение 1 ч при постоянном перемешивании. Затем смесь сконцентрировали, остаток экстрагировали AcOEt (3×10 мл). Очистку продукта проводили колоночной хроматографией (силикагель, элюент – этилацетат, $R_f=0.8$), а затем сублимацией в вакууме, что дало 2-D-акриламида 1.22 г (75%, 16.9 ммоль) в виде блестящих бесцветных кристаллов ($T_{\text{пл}}$ $84\text{--}85^\circ\text{C}$). По данным ГХ-МС анализа 2-D-акриламид имел чистоту 99.9% и степень дейтерирования 98.4%.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 6.32 – 6.27 (м, 1H, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 6.09 (уш с, 1H, NH), 5.76 – 5.70 (м, 1H, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$) перекрывается с 5.75 (уш с, 1H, NH). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 168.0 (с, CONH_2), 130.0 (т, $^1J_{\text{CD}} = 24.6$ Гц, $=\text{CD}-$), 127.3 (с, $=\text{CH}_2$). КР ν , cm^{-1} : 3157 (сл), 3107 (сп), 3005 (с), 2270 (с), 1668 (сп), 1623 (с), 1589 (с), 1425 (с), 1148 (с), 966 (сп), 886 (с), 837 (сп), 807 (сл), 620 (сл), 503 (сп), 305 (сп). ИК ν , cm^{-1} : 3343 (с), 3165 (с), 1667 (с), 1633 (с), 1608 (с), 1411 (с), 1352 (с), 1137 (с), 959 (с), 878 (сп), 831 (с), 805 (с), 656 (с), 621 (с), 500 (с). МС (электронный удар), m/z : 72 (79.8%), 71 (4.2%), 56 (74.4%), 44 (100%), 29 (12.7%), 27 (37.7%), 26 (14.7%).

4.2.3.4. Общая методика фосфин-катализируемой реакции Пудовика

В 50-мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 5 ммоль гидрофосфорильного соединения, три-*n*-бутилфосфин (от 5 до 100 мол.% в зависимости от природы реагентов, см. таблицу 3.2) и ацетонитрил (5 мл). После этого колбу поместили в воду комнатной температуры и при непрерывном перемешивании добавляли по каплям раствор 5 ммоль активированного алкена в ацетонитриле (10 мл) в течение 15 мин, после этого реакционную смесь выдерживали на водяной бане в течение 0.5–48 ч (см. таблицу 3.2). Контроль полноты протекания реакции проводили с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P . После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Выделение жидких продуктов проводили перегонкой в вакууме, в ходе которой в качестве низкокипящей фракции отделяли три-*n*-бутилфосфин, а в качестве высококипящей фракции – целевой фосфонат. Кристаллические продукты выделяли путем осаждения диэтиловым эфиром.

Метил-3-(диэтоксифосфорил)пропаноат 32a [344]

Выход 81%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 116-117°C (5 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.06 – 3.95 (м, 4Н, OCH_2CH_3), 3.61 (с, 3Н, OCH_3), 2.55 – 2.47 (м, 2Н, PCH_2CH_2), 2.03 – 1.92 (м, 2Н, PCH_2CH_2), 1.23 (т, 6Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 172.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 18.3$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 61.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, OCH_2CH_3), 51.9 (с, OCH_3), 27.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.0$ Гц, PCH_2CH_2), 20.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 144.9$ Гц, PCH_2CH_2), 16.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 29.8. ИК ν , cm^{-1} : 1742 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1245 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1029 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 225.0892, найдено: 225.0892.

Метил-3-(диэтоксифосфорил)-2-метилпропаноат 32b [344]

Выход 78%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 102-104°C (2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.14 – 4.03 (м, 4Н, OCH_2CH_3), 3.70 (с, 3Н, OCH_3), 2.91 – 2.77 (м, 1Н, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.29 (ддд, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 18.6$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.81 (ддд, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 18.1$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.34 – 1.28 (м, 9Н, CHCH_3 перекрывается с OCH_2CH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 175.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.1$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 61.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, $\text{OC}_\text{B}\text{H}_2\text{CH}_3$), 61.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, $\text{OC}_\text{A}\text{H}_2\text{CH}_3$), 52.0 (с, OCH_3), 34.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, PCH_2CH), 29.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 142.3$ Гц, PCH_2CH), 18.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 9.9$ Гц, CHCH_3), 16.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 29.1. ИК ν , cm^{-1} : 1740 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1241 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1026 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 239.1048, найдено: 239.1049.

Диметил-2-((диэтоксифосфорил)метил)сукцинат 32c [344]

Выход 84%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 138-139°C (1 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.15 – 4.05 (м, 4Н, OCH_2CH_3), 3.72 (с, 3Н, OCH_3), 3.69 (с, 3Н, OCH_3), 3.20 – 3.09 (м, 1Н, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.83 (д, 2Н, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.29 (ддд, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 19.1$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.04 (ддд, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 17.6$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.33 (т, 3Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{OCH}_2\text{A}\text{CH}_3\text{B}$), 1.32 (т, 3Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{OCH}_2\text{B}\text{CH}_3\text{A}$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 13.9$ Гц, CHCO_2CH_3), 171.8 (с, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 61.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, $\text{OC}_\text{B}\text{H}_2\text{C}_\text{B}\text{H}_3$), 61.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, $\text{OC}_\text{A}\text{H}_2\text{C}_\text{A}\text{H}_3$), 52.3 (с, OCH_3), 51.8 (с, OCH_3), 36.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 35.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, PCH_2CH), 26.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 143.1$ Гц, PCH_2CH), 16.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, $\text{OC}_\text{B}\text{H}_2\text{C}_\text{B}\text{H}_3$), 16.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, $\text{OC}_\text{A}\text{H}_2\text{C}_\text{A}\text{H}_3$). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 28.1. ИК ν , cm^{-1} : 1741 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1250 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1023 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 297.1103, найдено: 297.1103.

Диэтил-2-цианоэтилфосфонат 32d [344]

Выход 81%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 121-123°C (4 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.19 – 4.03 (м, 4H, OCH_2CH_3), 2.65 – 2.55 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.09 – 2.00 (м, 2H, PCH_2CH_2), 1.32 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 118.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.6$ Гц, CN), 62.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, OCH_2CH_3), 22.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 146.0$ Гц, PCH_2CH_2), 16.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, OCH_2CH_3), 11.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.0$ Гц, PCH_2CH_2). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 25.9. ИК ν , cm^{-1} : 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$, сл), 1247 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1027 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 192.0790, найдено: 192.0790.

Диэтил-3-амино-3-оксопропилфосфонат 32e [344]

Выход 92%, белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 76-78°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 6.38 (уш с, 1H, NH), 5.62 (уш с, 1H, NH), 4.15 – 4.04 (м, 4H, OCH_2CH_3), 2.59 – 2.50 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.14 – 2.04 (м, 2H, PCH_2CH_2), 1.33 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.8$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 61.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, OCH_2CH_3), 28.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, PCH_2CH_2), 20.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 143.4$ Гц, PCH_2CH_2), 16.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 31.2. ИК ν , cm^{-1} : 3378 и 3198 (N–H, ср, шир), 1669 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1228 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1021 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 210.0895, найдено: 210.0895.

Метил-3-(диметоксифосфорил)пропаноат 32f [344]

Выход 82%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 103-105°C (4 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 3.76 (д, 6H, $^3J_{\text{PH}} = 10.5$ Гц, POCH_3), 3.72 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 2.64 – 2.58 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.16 – 2.05 (м, 2H, PCH_2CH_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 172.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.6$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 52.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, POCH_3), 51.6 (с, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 26.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.0$ Гц, PCH_2CH_2), 19.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 144.9$ Гц, PCH_2CH_2). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 32.7. ИК ν , cm^{-1} : 1748 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1251 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1020 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 197.0579, найдено: 197.0579.

Метил-3-(диметоксифосфорил)-2-метилпропаноат 32g [344]

Выход 75%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 100-101°C (3 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 3.76 – 3.68 (м, 9H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ перекрывается с POCH_3), 2.91 – 2.76 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.36 – 2.22 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.87 – 1.76 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.30 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CHCH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 175.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.1$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 52.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, POCH_3), 52.1 (с, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 34.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц,

PCH_2CH), 28.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 142.3$ Гц, PCH_2CH), 18.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 10.3$ Гц, CHCH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 31.7. ИК ν , cm^{-1} : 1737 (C=O, с), 1254 (P=O, с), 1036 (P–O–C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_5\text{P}$ [M+H]: 211.0735, найдено: 211.0735.

Диметил-2-((диметоксифосфорил)метил)сукцинат **32h** [344]

Выход 82%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 154-156°C (5 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 3.76 (д, 3H, $^3J_{\text{PH}} = 11.0$ Гц, POCH_3), 3.74 (д, 3H, $^3J_{\text{PH}} = 10.5$ Гц, POCH_3), 3.73 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.69 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.20 – 3.09 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.81 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.31 (ддд, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 19.1$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.06 (ддд, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 17.6$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 13.6$ Гц, CHCO_2CH_3), 171.7 (с, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 52.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, $\text{POC}_\text{B}\text{H}_3$), 52.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, $\text{POC}_\text{A}\text{H}_3$), 52.4 (с, CO_2CH_3), 51.9 (с, CO_2CH_3), 35.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.3$ Гц, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 35.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, PCH_2CH), 25.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 143.1$ Гц, PCH_2CH). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 30.8. ИК ν , cm^{-1} : 1750 (C=O, с), 1252 (P=O, с), 1029 (P–O–C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_7\text{P}$ [M+H]: 269.0790, найдено: 269.0790.

Диметил-2-цианоэтилфосфонат **32i** [344]

Выход 85%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 109-111°C (6 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 3.76 (д, 6H, $^3J_{\text{PH}} = 10.5$ Гц, OCH_3), 2.65 – 2.56 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.11 – 2.02 (м, 2H, PCH_2CH_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 117.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.5$ Гц, CN), 52.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, OCH_3), 20.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 145.3$ Гц, PCH_2CH_2), 10.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.0$ Гц, PCH_2CH_2). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 28.5. ИК ν , cm^{-1} : 2247 (C \equiv N, сл), 1251 (P=O, с), 1030 (P–O–C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{P}$ [M+H]: 164.0477, найдено: 164.0477.

Диметил-3-амино-3-оксипропилфосфонат **32j** [344]

Выход 95%, белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 67-68°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 6.56 (уш с, 1H, NH), 5.81 (уш с, 1H, NH), 3.74 (д, 6H, $^3J_{\text{PH}} = 11.1$ Гц, OCH_3), 2.57 – 2.49 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.15 – 2.05 (м, 2H, PCH_2CH_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.0$ Гц, C=O), 52.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, OCH_3), 28.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, PCH_2CH_2), 19.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 143.4$ Гц, PCH_2CH_2). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 33.9. ИК ν , cm^{-1} : 3337 и 3192 (N–H, ср, шир), 1674 (C=O, с), 1216 (P=O, с), 1024 (P–O–C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{PNa}$ [M+Na]: 204.0402, найдено: 204.0402.

Метил-3-(диизопропоксифосфорил)пропаноат **32k** [344]

Выход 76%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 100-102°C (0.1 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.76 – 4.64 (м, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.70 (с, 3H, OCH_3), 2.63 – 2.54 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.07 – 1.98 (м, 2H, PCH_2CH_2), 1.32 (д, 12H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 172.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 19.4$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 70.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 51.9 (с, OCH_3), 27.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, PCH_2CH_2), 24.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.4$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 146.0$ Гц, PCH_2CH_2). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 27.6. ИК ν , cm^{-1} : 1745 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1246 ($\text{P}=\text{O}$, с), 980 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 253.1205, найдено: 253.1205.

Метил-3-(диизопропоксифосфорил)-2-метилпропаноат **32l** [344]

Выход 70%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 89-91°C (0.1 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.74 – 4.64 (м, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.70 (с, 3H, OCH_3), 2.89 – 2.76 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.24 (ддд, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.6$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.76 (ддд, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 17.6$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.33 – 1.29 (м, 15H, CHCH_3 перекрывается с $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 175.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.8$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 70.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, $\text{C}_\text{B}\text{H}(\text{C}_\text{B}\text{H}_3)_2$), 70.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, $\text{C}_\text{A}\text{H}(\text{C}_\text{A}\text{H}_3)_2$), 51.9 (с, OCH_3), 34.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, PCH_2CH), 30.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 143.4$ Гц, PCH_2CH), 24.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, $\text{C}_\text{B}\text{H}(\text{C}_\text{B}\text{H}_3)_2$), 24.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.0$ Гц, $\text{C}_\text{A}\text{H}(\text{C}_\text{A}\text{H}_3)_2$), 18.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 9.5$ Гц, CHCH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 26.9. ИК ν , cm^{-1} : 1741 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1248 ($\text{P}=\text{O}$, с), 980 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 267.1361, найдено: 267.1361.

Диметил-2-(диизопропоксифосфорил)метил)сукцинат **32m** [344]

Выход 60%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 136-139°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.75 – 4.65 (м, 2H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.68 (с, 3H, OCH_3), 3.20 – 3.07 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.86 – 2.81 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.30 – 2.17 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.03 – 1.92 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.33 – 1.29 (м, 12H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.0$ Гц, CHCO_2CH_3), 171.9 (с, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 70.6 (уш с, $\text{OC}_\text{B}\text{H}(\text{C}_\text{B}\text{H}_3)_2$), 70.5 (уш с, $\text{OC}_\text{A}\text{H}(\text{C}_\text{A}\text{H}_3)_2$), 52.3 (с, OCH_3), 51.8 (с, OCH_3), 36.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 35.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, PCH_2CH), 28.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 144.2$ Гц, PCH_2CH), 24.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, $\text{C}_\text{B}\text{H}(\text{C}_\text{B}\text{H}_3)_2$), 23.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.8$ Гц, $\text{C}_\text{A}\text{H}(\text{C}_\text{A}\text{H}_3)_2$). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 26.1. ИК ν , cm^{-1} : 1735 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1243 ($\text{P}=\text{O}$, с), 974 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 325.1416, найдено: 325.1411.

Диизопропил-2-цианоэтилфосфонат **32n** [344]

Выход 74%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 120-122°C (0.1 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.76 – 4.67 (м, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.66 – 2.58 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.08 – 1.98 (м, 2H, PCH_2CH_2), 1.34 (д, 12H, $^3J_{\text{HH}}=6.1$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 118.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 18.0$ Гц, CN), 71.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.4$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 144.5$ Гц, PCH_2CH_2), 11.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц, PCH_2CH_2). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 23.5. ИК ν , cm^{-1} : 2247 ($\text{C}\equiv\text{N}$, сл), 1247 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1004 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{PNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 242.0922, найдено: 242.0922.

Диизопропил-3-амино-3-оксопропилфосфонат **32o** [344]

Выход 85%, белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 129-130°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 6.62 (уш с, 1H, NH), 5.77 (уш с, 1H, NH), 4.75 – 4.61 (м, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.57 – 2.48 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.08 – 1.99 (м, 2H, PCH_2CH_2), 1.32 (д, 12H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.1$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 70.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.0$ Гц, PCH_2CH_2), 24.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.4$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 145.3$ Гц, PCH_2CH_2). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 29.0. ИК ν , cm^{-1} : 3321 и 3176 (N–H, ср, шир), 1686 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1227 ($\text{P}=\text{O}$, с), 981 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 238.1208, найдено: 238.1208.

Метил-3-(бис(2-этилгексилокси)фосфорил)пропаноат **32p** [344]

Выход 85%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 125-130°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.00 – 3.87 (м, 4H, OCH_2CH), 3.7 (с, 3H, OCH_3), 2.65 – 2.55 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.14 – 2.02 (м, 2H, PCH_2CH_2), 1.60 – 1.50 (м, 2H, OCH_2CH), 1.45 – 1.25 (м, 16H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$), 0.94 – 0.87 (м, 12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 172.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 18.7$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 67.8 (уш д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, OCH_2CH), 52.0 (с, OCH_3), 40.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, OCH_2CH), 29.9 (д, $J_{\text{PC}} = 1.1$ Гц, CH_2), 28.9 (д, $J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц, CH_2), 27.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, PCH_2CH_2), 23.3 (д, $J_{\text{PC}} = 2.6$ Гц, CH_2), 23.0 (с, CH_2), 20.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 144.9$ Гц, PCH_2CH_2), 14.0 (с, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 10.9 (с, CHCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 29.9. ИК ν , cm^{-1} : 1744 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1242 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1010 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 393.2770, найдено: 393.2761.

Метил-3-(бис(2-этилгексилокси)фосфорил)-2-метилпропаноат **32q** [344]

Выход 70%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 140-144°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 3.97 – 3.86 (м, 4H, OCH_2CH), 3.69 (с, 3H, OCH_3), 2.90 – 2.80 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.35 – 2.25 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.85 – 1.75 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.60 – 1.50 (м, 2H, OCH_2CH), 1.43 – 1.23 (м, 19H, CHCH_3 перекрывается с $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$), 0.94 – 0.85 (м, 12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 175.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 13.2$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 67.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH), 52.0 (с, OCH_3), 40.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц, OCH_2CH), 34.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.3$ Гц, PCH_2CH), 30.0 (с, CH_2), 28.9 (д, $J_{\text{PC}} = 2.6$ Гц, CH_2), 28.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 142.7$ Гц, PCH_2CH), 23.3 (с, CH_2), 23.0 (с, CH_2), 18.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 8.8$ Гц, CHCH_3), 14.0 (с, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 10.9 (д, $^5J_{\text{PC}} = 1.5$ Гц, CHCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 29.2. ИК ν , cm^{-1} : 1740 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1241 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1010 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 407.2926, найдено: 407.2920.

Диметил-2-((бис(2-этилгексилокси)фосфорил)метил)сукцинат 32r [344]

Выход 70%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 172-174°C (0.4 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.01 – 3.87 (м, 4H, OCH_2CH), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.68 (с, 3H, OCH_3), 3.21 – 3.08 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.91 – 2.77 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.39 – 2.24 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.11 – 1.96 (м, 1H, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.59 – 1.50 (м, 2H, OCH_2CH), 1.45 – 1.25 (м, 16H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$), 0.95 – 0.86 (м, 12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.4$ Гц, CHCO_2CH_3), 171.8 (с, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 68.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц, $\text{OC}_\text{B}\text{H}_2\text{CH}$), 67.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц, $\text{OC}_\text{A}\text{H}_2\text{CH}$), 52.4 (с, OCH_3), 51.8 (с, OCH_3), 40.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, OCH_2CH), 36.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 35.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, PCH_2CH), 29.9 (с, CH_2), 28.9 (д, $J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц, CH_2), 26.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 143.1$ Гц, PCH_2CH), 23.3 (д, $J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, CH_2), 23.0 (с, CH_2), 14.0 (с, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 10.9 (с, CHCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 28.4. ИК ν , cm^{-1} : 1739 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1247 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1008 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 465.2981, найдено: 465.2976.

Бис(2-этилгексил)-2-цианоэтилфосфонат 32s [344]

Выход 71%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 154-156°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.04 – 3.90 (м, 4H, OCH_2CH), 2.68 – 2.58 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.15 – 2.05 (м, 2H, PCH_2CH_2), 1.62 – 1.52 (м, 2H, OCH_2CH), 1.44 – 1.26 (м, 16H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$), 0.95 – 0.87 (м, 12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 118.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 18.7$ Гц, CN), 68.4 (уш д, $^2J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH), 40.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, OCH_2CH), 29.9 (д, $J_{\text{PC}} = 1.1$ Гц, CH_2), 28.9 (д, $J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц,

CH₂), 23.3 (д, $J_{PC} = 3.3$ Гц, CH₂), 23.0 (с, CH₂), 22.0 (д, $^1J_{PC} = 145.6$ Гц, PCH₂CH₂), 14.0 (с, CH(CH₂)₃CH₃), 11.6 (д, $^2J_{PC} = 3.7$ Гц, PCH₂CH₂), 10.9 (с, CHCH₂CH₃). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 25.9. ИК ν, см⁻¹: 2245 (C≡N, сл), 1247 (P=O, с), 1008 (P-O-C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₁₉H₃₉NO₃P [M+H]: 360.2668, найдено: 360.2666.

Бис(2-этилгексил)-3-амино-3-оксопропилфосфонат 32t [344]

Выход 88%, белый порошок, T_{пл} 36-37°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 6.07 (уш с, 1H, NH), 5.35 (уш с, 1H, NH), 3.99 – 3.86 (м, 4H, OCH₂CH), 2.58 – 2.49 (м, 2H, PCH₂CH₂), 2.15 – 2.04 (м, 2H, PCH₂CH₂), 1.59 – 1.50 (м, 2H, OCH₂CH), 1.44 – 1.25 (м, 16H, CH₃(CH₂)₃CH(CH₂CH₃)CH₂O), 0.93 – 0.86 (м, 12H, CH₃(CH₂)₃CH(CH₂CH₃)CH₂O). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 173.4 (д, $^3J_{PC} = 15.0$ Гц, C=O), 68.0 (д, $^2J_{PC} = 7.0$ Гц, ОС_BH₂CH), 67.9 (д, $^2J_{PC} = 6.6$ Гц, ОС_AH₂CH), 40.2 (д, $^3J_{PC} = 6.6$ Гц, OCH₂CH), 29.9 (с, CH₂), 28.9 (д, $J_{PC} = 3.3$ Гц, CH₂), 28.6 (д, $^2J_{PC} = 3.7$ Гц, PCH₂CH₂), 23.3 (д, $J_{PC} = 3.3$ Гц, CH₂), 23.0 (с, CH₂), 20.7 (д, $^1J_{PC} = 144.2$ Гц, PCH₂CH₂), 14.1 (с, CH(CH₂)₃CH₃), 10.9 (с, CHCH₂CH₃). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 31.1. ИК ν, см⁻¹: 3334 и 3183 (N-H, ср, шир), 1685 (C=O, с), 1238 (P=O, с), 1016 (P-O-C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₁₉H₄₁NO₄P [M+H]: 378.2773, найдено: 378.2767.

Метил-3-(этокси(фенил)фосфорил)пропаноат 32u [344]

Выход 84%, бесцветная маслообразная жидкость, T_{кип} 175-180°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.83 – 7.76 (м, 2H, *o*-ArH), 7.61 – 7.47 (м, 3H, *n*-, *m*-ArH), 4.15 – 4.05 (м, 1H, ОС_AH_BCH₃), 3.93 – 3.80 (м, 1H, ОС_AH_BCH₃), 3.63 (с, 3H, OCH₃), 2.71 – 2.47 (м, 2H, PCH₂CH₂), 2.36 – 2.13 (м, 2H, PCH₂CH₂), 1.30 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}}=7.0$ Гц, OCH₂CH₃). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 172.6 (д, $^3J_{PC} = 17.6$ Гц, C=O), 132.5 (д, $^4J_{PC} = 2.6$ Гц, *n*-C), 131.7 (д, $^2J_{PC} = 9.9$ Гц, *o*-C), 130.2 (д, $^1J_{PC} = 125.1$ Гц, C_{unco}), 128.7 (д, $^3J_{PC} = 12.5$ Гц, *m*-C), 60.8 (д, $^2J_{PC} = 6.2$ Гц, OCH₂CH₃), 51.9 (с, OCH₃), 26.6 (д, $^2J_{PC} = 1.5$ Гц, PCH₂CH₂), 25.1 (д, $^1J_{PC} = 102.7$ Гц, PCH₂CH₂), 16.4 (д, $^3J_{PC} = 6.6$ Гц, OCH₂CH₃). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 42.6. ИК ν, см⁻¹: 1735 (C=O, с), 1215 (P=O, с), 1024 (P-O-C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₁₂H₁₈O₄P [M+H]: 257.0943, найдено: 257.0937.

Метил-3-(этокси(фенил)фосфорил)-2-метилпропаноат 32v [344]

Выход 75%, бесцветная маслообразная жидкость, T_{кип} 148-152°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.87 – 7.75 (м, 4H, *o*-ArH обоих диастереомеров), 7.62 – 7.46 (м, 6H, *n*-, *m*-ArH обоих диастереомеров), 4.14 – 4.03 (м, 2H, OCH₂CH₃, второй диастереомер),

3.90 – 3.77 (м, 2Н, OCH_2CH_3 , первый диастереомер), 3.65 (с, 3Н, OCH_3 , второй диастереомер), 3.52 (с, 3Н, OCH_3 , первый диастереомер), 3.04 – 2.90 (м, 1Н, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$, второй диастереомер), 2.88 – 2.74 (м, 1Н, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$, первый диастереомер), 2.52 (ддд, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 38.2$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$, второй диастереомер), 2.43 (ддд, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 35.6$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$, первый диастереомер), 2.03 (ддд, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 17.1$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$, второй диастереомер), 1.91 (ддд, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 12.0$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$, первый диастереомер), 1.37 – 1.22 (м, 12Н, CHCH_3 перекрывается с OCH_2CH_3 двух диастереомеров). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 175.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 10.3$ Гц, $\text{C}=\text{O}$, второй диастереомер), 175.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 11.0$ Гц, $\text{C}=\text{O}$, первый диастереомер), 132.4 (уш с, n -С обоих диастереомеров), 131.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.5$ Гц, o -С, второй диастереомер), 131.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.9$ Гц, o -С, первый диастереомер), 131.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 124.0$ Гц, C_{unco} , второй диастереомер), 130.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 124.0$ Гц, C_{unco} , первый диастереомер), 128.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, m -С, второй диастереомер), 128.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, m -С, первый диастереомер), 51.9 (с, OCH_3 , второй диастереомер), 51.8 (с, OCH_3 , первый диастереомер), 33.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.4$ Гц, PCH_2CH , второй диастереомер), 33.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, PCH_2CH , первый диастереомер), 33.5 (д, $^1J_{\text{PC}} = 101.2$ Гц, PCH_2CH , второй диастереомер), 33.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 101.2$ Гц, PCH_2CH , первый диастереомер), 60.6 (уш д, $^2J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц, перекрываются OCH_2CH_3 двух диастереомеров), 19.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 9.5$ Гц, CHCH_3 , второй диастереомер), 18.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 9.9$ Гц, CHCH_3 , первый диастереомер), 16.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, OCH_2CH_3 , второй диастереомер), 16.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, OCH_2CH_3 , первый диастереомер). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 41.4, 42.0 (соотношение диастереомеров 55:45). ИК ν , cm^{-1} : 1734 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1208 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1022 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 271.1099, найдено: 271.1094.

Диметил-2-((этокси(фенил)фосфорил)метил)сукцинат **32w** [344]

Выход 74%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 175-181°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.83 – 7.75 (м, 4Н, o -ArH двух диастереомеров), 7.62 – 7.54 (м, 2Н, n -ArH двух диастереомеров), 7.55 – 7.47 (м, 4Н, m -ArH двух диастереомеров), 4.14 – 4.01 (м, 2Н, OCH_2CH_3 , второй диастереомер), 3.90 – 3.76 (м, 2Н, OCH_2CH_3 , первый диастереомер), 3.67 (с, 3Н, OCH_3 , второй диастереомер), 3.66 (с, 3Н, OCH_3 , второй диастереомер), 3.63 (с, 3Н, OCH_3 , первый диастереомер), 3.59 (с, 3Н, OCH_3 , первый диастереомер), 3.32 – 3.20 (м, 1Н, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$, второй диастереомер), 3.15 – 3.05 (м, 1Н, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$, первый диастереомер), 2.92 – 2.74 (м, 4Н, перекрываются $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ двух диастереомеров), 2.55 – 2.37 (м, 2Н, перекрываются $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$ двух диастереомеров), 2.31 – 2.07 (м, 2Н, перекрываются $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$ двух диастереомеров), 1.29 (т, 3Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц,

OCH_2CH_3 , второй диастереомер), 1.28 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3 , первый диастереомер). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, CHCO_2CH_3 , второй диастереомер), 173.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 13.6$ Гц, CHCO_2CH_3 , первый диастереомер), 171.8 (с, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, второй диастереомер), 171.7 (с, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, первый диастереомер), 132.6 (уш с, перекрываются *n*-C двух диастереомеров), 131.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.9$ Гц, *o*-C, второй диастереомер), 131.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 10.3$ Гц, *o*-C, первый диастереомер), 130.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 125.1$ Гц, C_{unco} , второй диастереомер), 130.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 125.1$ Гц, C_{unco} , первый диастереомер), 128.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, *m*-C, второй диастереомер), 128.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, *m*-C, первый диастереомер), 60.8 (уш д, $^2J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, перекрываются OCH_2CH_3 двух диастереомеров), 52.3 (с, OCH_3 , второй диастереомер), 52.2 (с, OCH_3 , первый диастереомер), 51.8 (уш с, перекрываются OCH_3 двух диастереомеров), 35.8 (м, перекрываются PCH_2CH и $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ двух диастереомеров), 35.75, 35.7, 35.6, 35.5, 35.4, 35.2, 30.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 101.6$ Гц, PCH_2CH , второй диастереомер), 30.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 101.6$ Гц, PCH_2CH , первый диастереомер), 16.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, OCH_2CH_3 , второй диастереомер), 16.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, OCH_2CH_3 , первый диастереомер). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 41.0, 41.8 (соотношение диастереомеров 55:45). ИК ν , cm^{-1} : 1732 (C=O, с), 1219 (P=O, с), 1024 (P–O–C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{P}$ [M+H]: 329.1154, найдено: 329.1149.

Этил-2-цианоэтил(фенил)фосфинат 32х [344]

Выход 84%, бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 148-149°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.82 – 7.76 (м, 2H, *o*-ArH), 7.66 – 7.59 (м, 1H, *n*-ArH), 7.57 – 7.52 (м, 2H, *m*-ArH), 4.18 – 4.07 (м, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 3.97 – 3.86 (м, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$). 2.75 – 2.51 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.37 – 2.12 (м, 2H, PCH_2CH_2), 1.32 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 133.1 (с, *n*-C), 131.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.9$ Гц, *o*-C), 129.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 128.0$ Гц, C_{unco}), 129.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.8$ Гц, *m*-C), 118.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 18.0$ Гц, CN), 61.3 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.1$ Гц, OCH_2CH_3), 26.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 101.2$ Гц, PCH_2CH_2), 16.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.8$ Гц, OCH_2CH_3), 10.7 (с, PCH_2CH_2). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 39.4. ИК ν , cm^{-1} : 2247 (C \equiv N, сл), 1213 (P=O, с), 1025 (P–O–C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{P}$ [M+H]: 224.0840, найдено: 224.0838.

Этил-3-амино-3-оксопропил(фенил)фосфинат 32у [344]

Выход 95%, белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 124-125°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.81 – 7.72 (м, 2H, *o*-ArH), 7.62 – 7.45 (м, 3H, *n*-, *m*-ArH), 6.89 (уш с, 1H, NH), 5.68 (уш с, 1H, NH), 4.11 – 4.01 (м, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 3.90 – 3.79 (м, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 2.66 – 2.41 (м, 2H, PCH_2CH_2), 2.39 – 2.12 (м, 2H, PCH_2CH_2), 1.28 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.0$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 132.6 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.6$ Гц, n -C), 131.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.9$ Гц, o -C), 130.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 125.1$ Гц, C_{unco}), 128.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, m -C), 60.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, OCH_2CH_3), 27.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц, PCH_2CH_2), 25.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 103.1$ Гц, PCH_2CH_2), 16.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 44.5. ИК ν , cm^{-1} : 3294 и 3161 (N–H, ср, шир), 1684 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1213 ($\text{P}=\text{O}$, с), 1020 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 242.0946, найдено: 242.0944.

Метил-3-(дифенилфосфорил)пропаноат 32ab [353]

Выход 90% (1.30 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 76-77°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.79 – 7.72 (м, 4H, o -ArH), 7.57 – 7.45 (м, 6H, n -, m -ArH), 3.63 (с, 3H, OCH_3), 2.65 – 2.60 (м, 4H, PCH_2CH_2 перекрывается с PCH_2CH_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 172.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.9$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 132.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 99.8$ Гц, C_{unco}), 132.0 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.6$ Гц, n -C), 130.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.5$ Гц, o -C), 128.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 11.7$ Гц, m -C), 52.1 (с, OCH_3), 26.3 (д, $^2J_{\text{PC}} = 1.5$ Гц, PCH_2CH_2), 25.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 73.0$ Гц, PCH_2CH_2). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 31.4. ИК ν , cm^{-1} : 3055 ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$, сл), 1733 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1436 ($\text{P}-\text{C}_{\text{Ar}}$, с), 1179 ($\text{P}=\text{O}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 289.0994, найдено: 289.0987.

Метил-3-(дифенилфосфорил)-2-метилпропаноат 32ac [353]

Выход 96% (1.45 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 114-116°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.81 – 7.72 (м, 4H, o -ArH), 7.54 – 7.43 (м, 6H, m -ArH, n -ArH), 3.50 (с, 3H, OCH_3), 3.04 – 2.93 (м, 1H, $\text{PCH}_A\text{H}_B\text{CH}$), 2.88 (ддд, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 9.0$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, $\text{PCH}_A\text{H}_B\text{CH}$), 2.32 (ддд, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 12.6$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{PCH}_A\text{H}_B\text{CH}$), 1.29 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CHCH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 175.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 10.3$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 133.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 99.4$ Гц, $C_{B(\text{unco})}$), 132.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 93.9$ Гц, $C_{A(\text{unco})}$), 131.8 (с, перекрываются n - C_A , n - C_B), 131.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.3$ Гц, o - C_B), 130.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.2$ Гц, o - C_A), 128.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 11.4$ Гц, m - C_B), 128.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 11.7$ Гц, m - C_A), 51.9 (с, OCH_3), 33.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц, PCH_2CH), 33.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 71.5$ Гц, PCH_2CH), 19.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, CHCH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 30.0. ИК ν , cm^{-1} : 3052 ($\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$, сл), 1731 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1436 ($\text{P}-\text{C}_{\text{Ar}}$, с), 1176 ($\text{P}=\text{O}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 303.1150, найдено: 303.1145.

Диметил-2-((дифенилфосфорил)метил)сукцинат 32ad [353]

Выход 95% (1.71 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 90-91°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.83 – 7.71 (м, 4H, o -ArH), 7.58 – 7.44 (м, 6H, m -, n -ArH), 3.61 (с, 3H, OCH_3), 3.59 (с, 3H, OCH_3),

3.25 – 3.13 (м, 1Н, РСН_АН_ВСН), 3.01 – 2.78 (м, 3Н, РСН_АН_ВСН перекрывается с СН₂СО₂СН₃), 2.56 (ддд, 1Н, ²J_{PH} = 12.1 Гц, ²J_{HH} = 15.1 Гц, ³J_{HH} = 9.0 Гц, РСН_АН_ВСН). ЯМР ¹³С{¹Н} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 173.9 (д, ³J_{PC} = 12.5 Гц, СНСО₂СН₃), 171.9 (с, СН₂СО₂СН₃), 133.3 (д, ¹J_{PC} = 99.4 Гц, C_{B(unclo)}), 132.0 (д, ¹J_{PC} = 99.8 Гц, C_{A(unclo)}), 132.0 (д, ⁴J_{PC} = 2.6 Гц, *n*-C_B), 131.9 (д, ⁴J_{PC} = 2.6 Гц, *n*-C_A), 130.9 (д, ²J_{PC} = 9.2 Гц, *o*-C_B), 130.6 (д, ²J_{PC} = 9.2 Гц, *o*-C_A), 128.8 (д, ³J_{PC} = 11.7 Гц, *m*-C_B), 128.7 (д, ³J_{PC} = 11.7 Гц, *m*-C_A), 52.3 (с, ОСН₃), 51.7 (с, ОСН₃), 35.7 (д, ³J_{PC} = 4.0 Гц, СН₂СО₂СН₃), 35.5 (д, ²J_{PC} = 2.2 Гц, РСН₂СН), 30.3 (д, ¹J_{PC} = 71.5 Гц, РСН₂СН). ЯМР ³¹Р{¹Н} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 30.2. ИК ν, см⁻¹: 3063 (С–Н_{Ар}, сл), 1732 (С=О, с), 1439 (Р–С_{Ар}, с), 1195 (Р=О, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₁₉H₂₂O₅P [M+H]: 361.1205, найдено: 361.1199.

3-(Дифенилфосфорил)пропионитрил 32ae [353]

Выход 79% (1.01 г), белый порошок, T_{пл} 100-101°C. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.79 – 7.71 (м, 4Н, *o*-ArH), 7.63 – 7.49 (м, 6Н, *n*-, *m*-ArH), 2.67 – 2.61 (м, 4Н, РСН₂СН₂ перекрывается с РСН₂СН₂). ЯМР ¹³С{¹Н} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 132.6 (д, ⁴J_{PC} = 2.9 Гц, *n*-C), 131.0 (д, ¹J_{PC} = 101.2 Гц, C_{unclo}), 130.8 (д, ²J_{PC} = 9.5 Гц, *o*-C), 129.1 (д, ³J_{PC} = 11.7 Гц, *m*-C), 118.5 (д, ³J_{PC} = 18.3 Гц, CN), 26.3 (д, ¹J_{PC} = 70.1 Гц, РСН₂СН₂), 10.4 (с, РСН₂СН₂). ЯМР ³¹Р{¹Н} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 29.4. ИК ν, см⁻¹: 3057 (С–Н_{Ар}, сл), 2239 (С≡N, сл), 1435 (Р–С_{Ар}, с), 1188 (Р=О, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₁₅H₁₅NOP [M+H]: 256.0891, найдено: 256.0885.

3-(Дифенилфосфорил)пропионамид 32af [353]

Выход 91% (1.24 г), белый порошок, T_{пл} 210-212°C. ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.76 – 7.70 (м, 4Н, *o*-ArH), 7.58 – 7.44 (м, 6Н, *m*-, *n*-ArH), 7.01 (уш с, 1Н, NH), 5.40 (уш с, 1Н, NH), 2.69 – 2.53 (м, 4Н, РСН₂СН₂ перекрывается с РСН₂СН₂). ЯМР ¹³С{¹Н} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 173.7 (д, ³J_{PC} = 12.8 Гц, С=О), 132.1 (д, ⁴J_{PC} = 2.2 Гц, *n*-C), 132.0 (д, ¹J_{PC} = 99.8 Гц, C_{unclo}), 130.7 (д, ²J_{PC} = 9.5 Гц, *o*-C), 128.9 (д, ³J_{PC} = 11.7 Гц, *m*-C), 27.6 (д, ²J_{PC} = 2.6 Гц, РСН₂СН₂), 25.1 (д, ¹J_{PC} = 72.6 Гц, РСН₂СН₂). ЯМР ³¹Р{¹Н} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 33.6. ИК ν, см⁻¹: 3298 (NH₂, ср), 3159 (NH₂, ср), 1675 (С=О, с), 1434 (Р–С_{Ар}, с), 1172 (Р=О, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₁₅H₁₇NO₂P [M+H]: 274.0997, найдено: 274.0989.

Метил-3-(дифенилфосфорил)бутаноат 32ag [353]

Выход 77% (1.16 г), бесцветная маслообразная жидкость, T_{кип} 168-172°C (0.3 мм рт. ст.). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.86 – 7.79 (м, 4Н, *o*-ArH), 7.55 – 7.44 (м, 6Н, *m*-, *n*-ArH),

3.62 (с, 3H, OCH₃), 3.05 – 2.93 (м, 1H, РСНСН_АН_В), 2.63 (ддд, 1H, ²J_{НН} = 16.6 Гц, ³J_{РН} = 10.0 Гц, ³J_{НН} = 3.0 Гц, РСН_АН_ВСН), 2.46 (ддд, 1H, ²J_{НН} = 16.6 Гц, ³J_{РН} = 10.8 Гц, ³J_{НН} = 6.0 Гц, РСНСН_АН_В), 1.20 (дд, 3H, ³J_{НН} = 7.0 Гц, ³J_{РН} = 16.1 Гц, РСНСН₃). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 172.4 (д, ³J_{РС} = 17.6 Гц, C=O), 131.8 (д, ⁴J_{РС} = 2.6 Гц, *n*-C_B), 131.7 (д, ⁴J_{РС} = 2.6 Гц, *n*-C_A), 130.9 (д, ²J_{РС} = 8.4 Гц, *o*-C_{A,B}), 131.4 (д, ¹J_{РС} = 95.7 Гц, C_{B(uncou)}), 131.3 (д, ¹J_{РС} = 95.7 Гц, C_{A(uncou)}), 128.7 (д, ³J_{РС} = 11.0 Гц, *m*-C_B), 128.6 (д, ³J_{РС} = 11.4 Гц, *m*-C_A), 51.8 (с, OCH₃), 34.1 (с, РСНСН₂), 29.1 (д, ¹J_{РС} = 73.0 Гц, РСНСН₂), 12.8 (д, ²J_{РС} = 2.6 Гц, РСНСН₃). ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 35.7. ИК ν, см⁻¹: 3055 (C–H_{Аг}, сл), 1731 (C=O, с), 1436 (P–C_{Аг}, с), 1185 (P=O, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₁₇H₂₀O₃P [M+H]: 303.1150, найдено: 303.1143.

Метил-3-(дифенилфосфорил)-3-фенилпропаноат 32ah [353]

Выход 68% (1.24 г), белый порошок, T_{пл} 180-182°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.99 – 7.92 (м, 2H, АгH), 7.60 – 7.42 (м, 6H, АгH), 7.37 – 7.32 (м, 1H, АгH), 7.30 – 7.13 (м, 6H, АгH), 4.08 (ддд, 1H, ²J_{РН} = 11.3 Гц, ³J_{НН} = 8.0 Гц, ³J_{НН} = 3.5 Гц, РСНСН_АН_В), 3.46 (с, 3H, OCH₃), 3.11 (ддд, 1H, ²J_{НН} = 16.6 Гц, ³J_{РН} = 11.0 Гц, ³J_{НН} = 6.0 Гц, РСНСН_АН_В), 2.91 (ддд, 1H, ²J_{НН} = 16.6 Гц, ³J_{РН} = 9.5 Гц, ³J_{НН} = 3.0 Гц, РСНСН_АН_В). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 171.8 (д, ³J_{РС} = 17.2 Гц, C=O), 135.1 (д, ²J_{РС} = 5.1 Гц, C_{Аг(uncou)}), 132.1 (с, *n*-C_B), 131.5 (д, ⁴J_{РС} = 2.6 Гц, *n*-C_A), 131.4 (д, ¹J_{РС} = 100.5 Гц, C_{B(uncou)}), 131.4 (д, ²J_{РС} = 8.8 Гц, *o*-C_A), 131.2 (д, ¹J_{РС} = 95.0 Гц, C_{A(uncou)}), 131.0 (д, ²J_{РС} = 8.8 Гц, *o*-C_A), 129.7 (д, J_{РС} = 5.5 Гц, C_{Аг}), 128.9 (д, ³J_{РС} = 11.4 Гц, *m*-C_B(P=O)), 128.3 (с, C_{Аг}), 128.1 (д, ³J_{РС} = 11.7 Гц, *m*-C_A(P=O)), 127.2 (с, C_{Аг}), 51.9 (с, OCH₃), 42.8 (д, ¹J_{РС} = 68.2 Гц, РСНСН₂), 34.8 (с, РСНСН₂). ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 32.6. ИК ν, см⁻¹: 3059 (C–H_{Аг}, сл), 1723 (C=O, с), 1435 (P–C_{Аг}, с), 1178 (P=O, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₂₂H₂₂O₃P [M+H]: 365.1307, найдено: 365.1301.

4.2.3.5. Общая методика фосфин-катализируемого α-инверсного присоединения гидрофосфорильных соединений к этил(3-фенил)пропиолату

В 50-мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 10 ммоль гидрофосфорильного соединения, 0.606 г (3 ммоль) три-*n*-бутилфосфина и ацетонитрил (10 мл). После этого колбу поместили в водяную баню комнатной температуры и при непрерывном перемешивании добавляли по каплям раствор 1.74 г (10 ммоль) этил(3-фенил)пропиолата в ацетонитриле (10 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь выдерживали в водяной бане в течение 1 ч. Контроль полноты протекания реакции проводили с

помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P . После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Выделение продуктов проводили перегонкой в вакууме масляного насоса, в ходе которой в качестве низкокипящей фракции отделяли три-*n*-бутилфосфин и остаточное количество гидрофосфорильного соединения, а в качестве высококипящей фракции – продукт реакции. Продукт **35c** самопроизвольно закристаллизовался при охлаждении.

(E)-Этил-2-(диэтоксифосфорил)-3-фенилакрилат 35a [367]

Выход 73%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 152-155°C (0.3 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.66 (д, 1H, $^3J_{\text{PH}} = 24.1$ Гц, =CH–), 7.47 – 7.34 (м, 5H, Ar–H), 4.29 (кв, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, C(O)OCH₂CH₃), 4.25 – 4.15 (м, 4H, POCH₂CH₃), 1.37 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, POCH₂CH₃), 1.25 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, C(O)OCH₂CH₃). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 166.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, C=O), 148.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, CH=C), 133.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 20.2$ Гц, $C_{\text{Ar}}(\text{unco})$), 130.4 (с, C_{Ar}), 129.2 (с, C_{Ar}), 128.7 (с, C_{Ar}), 124.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 178.6$ Гц, CH=C), 62.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.8$ Гц, POCH₂CH₃), 61.7 (с, OCH₂CH₃), 16.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, POCH₂CH₃), 13.9 (с, OCH₂CH₃). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 13.9 (*E*-изомер, основной), 11.4 (*Z*-изомер, минорный), соотношение *E/Z* = 96:4. ИК ν , cm^{-1} : 2982 (сл), 2936 (сл), 2905 (сл), 1718 (с), 1613 (сп), 1448 (сп), 1392 (сп), 1371 (сп), 1291 (сп), 1252 (с), 1214 (с), 1201 (с), 1163 (сп), 1014 (с), 967 (с), 756 (сп), 693 (сп), 495 (сп). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 313.1205, найдено: 313.1200.

(E)-Этил-2-(диметоксифосфорил)-3-фенилакрилат 35b [367]

Выход 90%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 148-151°C (0.5 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.68 (д, 1H, $^3J_{\text{PH}} = 24.6$ Гц, =CH–), 7.45 – 7.35 (м, 5H, Ar–H), 4.29 (кв, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH₂CH₃), 3.84 (д, 6H, $^2J_{\text{PH}} = 11.5$ Гц, POCH₃), 1.24 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH₂CH₃). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 166.3 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.8$ Гц, C=O), 149.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, CH=C), 133.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 20.2$ Гц, $C_{\text{Ar}}(\text{unco})$), 130.6 (с, C_{Ar}), 129.2 (с, C_{Ar}), 128.7 (с, C_{Ar}), 123.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 180.1$ Гц, CH=C), 61.8 (с, OCH₂CH₃), 53.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.1$ Гц, POCH₃), 13.8 (с, OCH₂CH₃). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 17.1 (*E*-изомер, основной), 14.5 (*Z*-изомер, минорный), соотношение *E/Z* = 95:5. ИК ν , cm^{-1} : 2982 (сл), 2956 (сп), 2852 (сл), 1717 (с), 1611 (сп), 1449 (сл), 1373 (сл), 1255 (с), 1215 (с), 1201 (с), 1017 (с), 829 (сп), 758 (сп), 694 (сп), 491 (сл). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 285.0892, найдено: 285.0885.

(E)-Этил-2-(диизопропоксифосфорил)-3-фенилакрилат 35c [367]

Выход 72%, бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 49-51°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.65 (д, 1H, $^3J_{\text{PH}} = 24.1$ Гц, =CH-), 7.45 – 7.34 (м, 5H, Ar-H), 4.79 – 4.70 (м, 2H, $\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.27 (кв, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 1.39 (д, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, $\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (д, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, $\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 166.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, C=O), 147.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, CH=C), 133.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 20.2$ Гц, $C_{\text{Ar}}(\text{unco})$), 130.2 (с, C_{Ar}), 129.2 (с, C_{Ar}), 128.6 (с, C_{Ar}), 125.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 179.7$ Гц, CH=C), 71.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц, $\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$), 61.5 (с, OCH_2CH_3), 24.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц, $\text{POCH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 23.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц, $\text{POCH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 13.9 (с, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 11.5 (*E*-изомер, основной), 8.9 (*Z*-изомер, минорный), соотношение *E/Z* = 98:2. ИК ν , cm^{-1} : 3024 (сл), 2978 (с), 2932 (ср), 2875 (ср), 1713 (с), 1612 (ср), 1575 (ср), 1445 (ср), 1255 (с), 1213 (с), 1179 (ср), 1142 (ср), 1103 (ср), 1084 (ср), 1046 (ср), 976 (с), 935 (ср), 891 (ср), 765 (с), 699 (ср), 600 (ср), 498 (ср). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 341.1518, найдено: 341.1512.

(*E*)-Этил-2-(дибутоксифосфорил)-3-фенилакрилат **35d** [367]

Выход 83%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 156-160°C (0.3 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.64 (д, 1H, $^3J_{\text{PH}} = 24.1$ Гц, =CH-), 7.45 – 7.35 (м, 5H, Ar-H), 4.27 (кв, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 4.16 – 4.07 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.70 (квинтет, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.43 (секстет, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.24 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 0.93 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 166.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, C=O), 148.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, CH=C), 133.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 20.2$ Гц, $C_{\text{Ar}}(\text{unco})$), 130.4 (с, C_{Ar}), 129.2 (с, C_{Ar}), 128.6 (с, C_{Ar}), 124.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 179.4$ Гц, CH=C), 66.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 61.7 (с, OCH_2CH_3), 32.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.7 (с, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 (с, OCH_2CH_3), 13.6 (с, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 14.0 (*E*-изомер, основной), 11.6 (*Z*-изомер, минорный), соотношение *E/Z* = 96:4. ИК ν , cm^{-1} : 3060 (сл), 2959 (с), 2934 (ср), 2873 (ср), 1720 (с), 1613 (ср), 1465 (ср), 1450 (ср), 1373 (ср), 1253 (с), 1213 (с), 1200 (с), 1017 (с), 975 (с), 756 (ср), 694 (ср), 607 (ср). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 369.1831, найдено: 369.1825.

(*E*)-Этил-2-(диизбутоксифосфорил)-3-фенилакрилат **35e** [367]

Выход 88%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 144-148°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.65 (д, 1H, $^3J_{\text{PH}} = 24.6$ Гц, =CH-), 7.45 – 7.35 (м, 5H, Ar-H), 4.27 (кв, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 3.93 – 3.83 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.00 (нонет, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 0.97 (д, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$

Гц, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (д, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 166.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 148.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 133.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 20.2$ Гц, $C_{\text{Ar}}(\text{unco})$), 130.4 (с, C_{Ar}), 129.2 (с, C_{Ar}), 128.6 (с, C_{Ar}), 124.5 (д, $^1J_{\text{PC}} = 180.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 72.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 61.6 (с, OCH_2CH_3), 29.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.7 (уш с, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 13.9 (с, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 13.8 (*E*-изомер, основной), 11.5 (*Z*-изомер, минорный), соотношение *E/Z* = 96:4. ИК ν , cm^{-1} : 3061 (сл), 2962 (с), 2893 (ср), 2875 (ср), 1721 (с), 1614 (ср), 1577 (сл), 1471 (ср), 1370 (ср), 1252 (с), 1214 (с), 1201 (с), 999 (с), 864 (ср), 757 (ср), 693 (ср), 607 (ср), 495 (ср). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 369.1831, найдено: 369.1827.

(*E*)-Этил-2-(дигептилоксифосфорил)-3-фенилакрилат 35f [367]

Выход 82%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 183-190°C (0.3 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.65 (д, 1H, $^3J_{\text{PH}} = 24.1$ Гц, $=\text{CH}-$), 7.45 – 7.35 (м, 5H, $\text{Ar}-\text{H}$), 4.27 (кв, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 4.15 – 4.06 (м, 4H, POCH_2CH_2), 1.71 (квинтет, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, POCH_2CH_2), 1.43 – 1.19 (м, 19H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ перекрывается с OCH_2CH_3), 0.87 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 166.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 148.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 133.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 20.2$ Гц, $C_{\text{Ar}}(\text{unco})$), 130.4 (с, C_{Ar}), 129.2 (с, C_{Ar}), 128.6 (с, C_{Ar}), 124.5 (д, $^1J_{\text{PC}} = 179.4$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 66.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.1$ Гц, POCH_2CH_2), 61.6 (с, OCH_2CH_3), 31.7 (с, CH_2), 30.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, CH_2), 28.8 (с, CH_2), 25.4 (с, CH_2), 22.6 (с, CH_2), 14.1 (с, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 13.9 (с, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 14.0 (*E*-изомер, основной), 11.6 (*Z*-изомер, минорный), соотношение *E/Z* = 96:4. ИК ν , cm^{-1} : 3060 (сл), 2956 (с), 2927 (с), 2857 (с), 1721 (с), 1613 (ср), 1576 (сл), 1467 (ср), 1450 (ср), 1374 (ср), 1256 (с), 1213 (с), 1200 (с), 1045 (с), 1001 (с), 982 (с), 859 (ср), 756 (ср), 693 (ср), 608 (ср). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}$]: 453.2770, найдено: 453.2763.

(*E*)-Этил-2-(бис(2-этилгексилокси)фосфорил)-3-фенилакрилат 35g [367]

Выход 84%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 170-172°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.64 (д, 1H, $^3J_{\text{PH}} = 24.1$ Гц, $=\text{CH}-$), 7.44 – 7.34 (м, 5H, $\text{Ar}-\text{H}$), 4.25 (кв, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 4.09 – 3.95 (м, 4H, OCH_2CH), 1.64 – 1.55 (м, 2H, OCH_2CH), 1.49 – 1.26 (м, 16H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$), 1.24 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 0.93 – 0.85 (м, 12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 166.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 148.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 133.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 20.2$ Гц, $C_{\text{Ar}}(\text{unco})$), 130.3 (с, C_{Ar}), 129.2 (с, C_{Ar}), 128.6 (с, C_{Ar}), 124.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 180.5$ Гц,

CH=C), 68.6 (д, $^2J_{PC} = 5.9$ Гц, $POCH_2BCH_B$), 68.5 (д, $^2J_{PC} = 5.9$ Гц, OCH_2ACH_A), 61.6 (с, OCH_2CH_3), 40.2 (д, $^3J_{PC} = 7.0$ Гц, $POCH_2BCH_B$), 40.1 (д, $^3J_{PC} = 7.0$ Гц, OCH_2ACH_A), 29.9 (д, $^4J_{PC} = 3.7$ Гц, CH_2), 28.9 (с, CH_2), 23.3 (д, $^4J_{PC} = 4.8$ Гц, CH_2), 23.0 (с, CH_2), 14.1 (с, CH_3), 13.9 (с, CH_3), 10.9 (с, CH_3). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 14.0 (*E*-изомер, основной), 11.7 (*Z*-изомер, минорный), соотношение *E/Z* = 96:4. ИК ν , cm^{-1} : 3061 (сл), 2959 (с), 2931 (с), 1722 (с), 1614 (ср), 1464 (ср), 1377 (ср), 1257 (с), 1214 (с), 1200 (с), 1048 (с), 1009 (с), 979 (с), 874 (ср), 693 (ср), 610 (ср), 492 (ср). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для $C_{27}H_{46}O_5P$ [$M+H$]: 481.3083, найдено: 481.3077.

(*E*)-Этил-2-(этоксифенил)фосфорил-3-фенилакрилат 35h [367]

Выход 72%, бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{кип}$ 186-191°C (0.1 мм рт. ст.). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.92 – 7.85 (м, 2H, *Ar-H*), 7.77 (д, 1H, $^3J_{PH} = 21.1$ Гц, =CH–), 7.58 – 7.32 (м, 8H, *Ar-H*), 4.24 (дкв, 2H, $^3J_{PH} = 7.0$ Гц, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $POCH_2CH_3$), 4.14 (кв, 2H, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $C(O)OCH_2CH_3$), 1.42 (т, 3H, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $POCH_2CH_3$), 1.07 (т, 3H, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $C(O)OCH_2CH_3$). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 166.9 (д, $^2J_{PC} = 13.6$ Гц, C=O), 147.8 (д, $^2J_{PC} = 5.9$ Гц, CH=C), 133.8 (д, $^3J_{PC} = 16.5$ Гц, $C_{Ar(uncou)}$), 132.4 (д, $^4J_{PC} = 2.9$ Гц, *n-C*_{Ar}), 131.8 (д, $^2J_{PC} = 10.3$ Гц, *o-C*_{Ar}), 130.4 (с, C_{Ar}), 130.3 (д, $^1J_{PC} = 106.0$ Гц, CH=C), 129.3 (с, C_{Ar}), 128.6 (с, C_{Ar}), 128.4 (д, $^3J_{PC} = 13.9$ Гц, *m-C*_{Ar}), 128.3 (д, $^1J_{PC} = 146.4$ Гц, $C_{Ar(uncou)}$), 61.7 (д, $^2J_{PC} = 5.9$ Гц, $POCH_2CH_3$), 61.5 (с, $C(O)OCH_2CH_3$), 16.4 (д, $^3J_{PC} = 7.0$ Гц, $POCH_2CH_3$), 13.7 (с, $C(O)OCH_2CH_3$). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 26.7 (*E*-изомер, основной), 18.8 (*Z*-изомер, минорный), соотношение *E/Z* = 95:5. ИК ν , cm^{-1} : 3059 (сл), 2980 (ср), 2938 (ср), 2903 (ср), 1714 (с), 1608 (ср), 1575 (сл), 1439 (ср), 1372 (сл), 1231 (с), 1212 (с), 1199 (с), 1122 (ср), 1022 (с), 951 (ср), 858 (сл), 750 (сл), 691 (с), 508 (ср). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для $C_{19}H_{22}O_4P$ [$M+H$]: 345.1256, найдено: 345.1250.

4.2.3.6. Общая методика фосфин-катализируемого вицинального бисгидрофосфорилирования этилтетролата

В 50-мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 20 ммоль гидрофосфорильного соединения, 1.212 г (6 ммоль) три-*n*-бутилфосфина и ацетонитрил (7 мл). После этого колбу поместили в воду комнатной температуры и при непрерывном перемешивании добавляли по каплям раствор 1.12 г (10 ммоль) этилтетролата в ацетонитриле (15 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь выдерживали в течение 30 мин. Контроль полноты протекания реакции проводили с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P . После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток

промывали *n*-пентаном для удаления *n*-Bu₃P. Продукт выделяли описанным ниже способом.

Этил-2,3-бис(диэтоксифосфорил)бутаноат 42a/42a' [370] (1:1 смесь диастереомеров)

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 83% (3.22 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 118-124°C (0.2 мм рт. ст.). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 4.28 – 4.02 (м, 20H, POCH₂CH₃ и COCH_AH_BCH₃ двух диастереомеров), 3.55 – 3.45 (м, 1H, CHCOOEt, второй диастереомер), 3.22 – 3.09 (м, 1H, CHCOOEt, первый диастереомер), 2.78 – 2.63 (м, 1H, CHCH₃, второй диастереомер), 2.61 – 2.46 (м, 1H, CHCH₃, первый диастереомер), 1.58 – 1.40 (м, 6H, CHCH₃ двух диастереомеров), 1.39 – 1.29 (м, 24H, POCH₂CH₃ двух диастереомеров), 0.98 – 0.91 (м, 6H, COCH_AH_BCH₃ двух диастереомеров). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 168.5 (с, C=O, второй диастереомер), 167.1 (с, C=O, первый диастереомер), 63.11 (д, ²J_{PC} = 6.6 Гц, POCH₂), 63.00 (д, ²J_{PC} = 6.6 Гц, POCH₂), 62.86 (д, ²J_{PC} = 5.1 Гц, POCH₂), 62.81 (д, ²J_{PC} = 6.2 Гц, POCH₂), 62.30 (д, ²J_{PC} = 6.2 Гц, POCH₂), 62.24 (д, ²J_{PC} = 5.9 Гц, POCH₂), 62.17 (д, ²J_{PC} = 8.1 Гц, POCH₂), 61.94 (д, ²J_{PC} = 7.0 Гц, POCH₂), 61.5 (с, COOCH₂CH₃, второй диастереомер), 61.3 (с, COOCH₂CH₃, первый диастереомер), 46.8 (дд, ¹J_{PC} = 129.8 Гц, ²J_{PC} = 2.9 Гц, CHCOOEt, второй диастереомер), 43.5 (дд, ¹J_{PC} = 133.7 Гц, ²J_{PC} = 3.1 Гц, CHCOOEt, первый диастереомер), 30.6 (дд, ¹J_{PC} = 141.2 Гц, ²J_{PC} = 4.8 Гц, CH₃CH, второй диастереомер), 30.1 (дд, ¹J_{PC} = 143.4 Гц, ²J_{PC} = 4.4 Гц, CH₃CH, первый диастереомер), 28.0 (с, OCH₂CH₃), 27.4 (с, OCH₂CH₃), 24.4 (с, OCH₂CH₃), 24.3 (с, OCH₂CH₃), 23.8 (д, ³J_{PC} = 3.7 Гц, OCH₂CH₃), 16.5 (д, ³J_{PC} = 7.7 Гц, OCH₂CH₃), 16.4 (д, ³J_{PC} = 7.7 Гц, OCH₂CH₃), 14.1 (с, OCH₂CH₃), 14.0 (с, OCH₂CH₃), 13.7 (с, OCH₂CH₃), 12.8 – 12.6 (м, CHCH₃, второй диастереомер), 10.5 – 10.3 (м, CHCH₃, первый диастереомер). ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 30.3 (д, ³J_{PP} = 74.3 Гц, *анти*-диастереомер), 30.2 (д, ³J_{PP} = 77.3 Гц, *син*-диастереомер), 21.5 (д, ³J_{PP} = 74.3 Гц, *анти*-диастереомер), 20.6 (д, ³J_{PP} = 77.3 Гц, *син*-диастереомер). ИК ν, см⁻¹: 1735 (C=O, с), 1243 (C–O–C, с), 1212 (P=O, с), 1015, 952 (P–O–C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₁₄H₃₁O₈P₂ [M+H]⁺: 389.1489, найдено: 389.1489.

Этил-2,3-бис(диметоксифосфорил)бутаноат 42b/42b' [370] (1:1 смесь диастереомеров)

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 73% (2.42 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 144-146°C (0.3 мм рт. ст.). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 4.28 – 4.17 (м, 4H, COCH_AH_BCH₃ двух диастереомеров), 3.85 – 3.69 (м, 24H, POCH₃ двух диастереомеров), 3.58 – 3.44 (м, 1H, CHCOOEt, второй диастереомер), 3.25 – 3.12 (м, 1H, CHCOOEt, первый диастереомер), 2.83 – 2.66 (м, 1H, CHCH₃, второй диастереомер),

реомер), 2.64 – 2.48 (м, 1Н, $CHCH_3$, первый диастереомер), 1.46 (ддд, 6Н, $^3J_{PH} = 25.6$ Гц, $^4J_{PH} = 18.3$ Гц, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, $CHCH_3$, два диастереомера), 1.32 (дд, 3Н, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $COCH_AH_BCH_3$, второй диастереомер), 1.31 (дд, 3Н, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $COCH_AH_BCH_3$, первый диастереомер). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 168.3 – 168.0 (м, $C=O$, первый диастереомер), 166.9 – 166.7 (м, $C=O$, второй диастереомер), 61.6 (с, OCH_2CH_3 , первый диастереомер), 61.4 (с, OCH_2CH_3 , второй диастереомер), 53.4 (д, $^2J_{PC} = 6.6$ Гц, $POCH_3$), 53.3 (д, $^2J_{PC} = 6.2$ Гц, $POCH_3$), 53.2 (два д, $^2J_{PC} = 7.0$ Гц, $POCH_3$), 52.9 (д, $^2J_{PC} = 8.1$ Гц, $POCH_3$), 52.8 (два д, $^2J_{PC} = 7.3$ Гц, $POCH_3$), 52.5 (д, $^2J_{PC} = 7.0$ Гц, $POCH_3$), 46.0 (дд, $^1J_{PC} = 130.2$ Гц, $^2J_{PC} = 1.5$ Гц, $CHCOOEt$, второй диастереомер), 43.0 (дд, $^1J_{PC} = 134.6$ Гц, $^2J_{PC} = 2.2$ Гц, $CHCOOEt$, первый диастереомер), 29.9 (дд, $^1J_{PC} = 141.2$ Гц, $^2J_{PC} = 4.6$ Гц, CH_3CH , второй диастереомер), 29.5 (дд, $^1J_{PC} = 143.8$ Гц, $^2J_{PC} = 4.0$ Гц, CH_3CH , первый диастереомер), 13.9 (с, OCH_2CH_3 , второй диастереомер), 13.8 (с, OCH_2CH_3 , первый диастереомер), 12.5 (уш с, $CHCH_3$, второй диастереомер), 10.4 (с, $CHCH_3$, первый диастереомер). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 32.6 (д, $^3J_{PP} = 77.3$ Гц, *син*-диастереомер), 32.5 (д, $^3J_{PP} = 73.4$ Гц, *анти*-диастереомер), 23.9 (д, $^3J_{PP} = 73.4$ Гц, *анти*-диастереомер), 23.1 (д, $^3J_{PP} = 77.3$ Гц, *син*-диастереомер). ИК ν , cm^{-1} : 1733 ($C=O$, с), 1245 ($C-O-C$, $P=O$, с), 1012 ($P-O-C$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_{23}O_8P_2 [M+H]^+$: 333.0863, найдено: 333.0863.

Этил-2,3-бис(добензилоксифосфорил)бутаноат 42с/42с' [370] (1:1 смесь диастереомеров)

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – $EtOAc/n$ -гесан=3:1, $R_f=0.55$, оба диастереомера). Выход 61% (3.88 г), бесцветная маслообразная жидкость. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.35 – 7.25 (м, 40Н, ArH , два диастереомера), 5.07 – 4.86 (м, 16Н, $POCH_2$, два диастереомера), 4.08 – 3.82 (м, 4Н, $COCH_AH_BCH_3$, два диастереомера), 3.61 (ддд, 1Н, $J_{PH} = 24.1$ Гц, $J_{PH} = 11.8$ Гц, $^3J_{HH} = 2.3$ Гц, $CHCOOEt$, второй диастереомер), 3.25 (ддд, 1Н, $J_{PH} = 22.1$ Гц, $J_{PH} = 11.1$ Гц, $^3J_{HH} = 11.1$ Гц, $CHCOOEt$, первый диастереомер), 2.90 – 2.73 (м, 1Н, $CHCH_3$, второй диастереомер), 2.67 – 2.50 (м, 1Н, $CHCH_3$, первый диастереомер), 1.52 (дд, 3Н, $J_{PH} = 18.6$ Гц, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $CHCH_3$, второй диастереомер), 1.42 (дд, 3Н, $J_{PH} = 18.1$ Гц, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $CHCH_3$, первый диастереомер), 1.10 (дд, 3Н, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц, $COCH_AH_BCH_3$, второй диастереомер), 1.06 (дд, 3Н, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, $COCH_AH_BCH_3$, первый диастереомер). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 168.3 – 168.1 (м, $C=O$, первый диастереомер), 166.9 – 166.7 (м, $C=O$, второй диастереомер), 136.3 – 136.1 (м перекрывающиеся сигналы $C_{Ar(unco)}$), 136.0 – 135.7 (м, перекрывающиеся сигналы $C_{Ar(unco)}$), 128.7 – 128.3 (м, C_{Ar}), 128.2 – 127.8 (м, C_{Ar}), 68.3 (д, $^2J_{PC}=6.2$

Гц, РОСН₂), 68.2 (д, ²J_{PC}=6.6 Гц, РОСН₂), 68.0 (д, ²J_{PC}=7.0 Гц, РОСН₂), 67.8 – 67.5 (м, перекрывающиеся сигналы трех РОСН₂), 67.3 (д, ²J_{PC}=7.0 Гц, РОСН₂), 61.7 (с, ОСН₂СН₃, второй диастереомер), 61.5 (с, ОСН₂СН₃, первый диастереомер), 46.9 (дд, ¹J_{PC}=130.6 Гц, ²J_{PC}=2.5 Гц, СНСООEt, второй диастереомер), 43.8 (дд, ¹J_{PC}=135.0 Гц, ²J_{PC}=2.4 Гц СНСООEt, первый диастереомер), 31.0 (дд, ¹J_{PC}=140.5 Гц, ²J_{PC}=4.6 Гц, СН₃СН, второй диастереомер), 30.4 (дд, ¹J_{PC}=143.1 Гц, ²J_{PC}=4.2 Гц, СН₃СН, первый диастереомер), 13.9 (с, ОСН₂СН₃, второй диастереомер), 13.8 (с, ОСН₂СН₃, первый диастереомер), 13.0 – 12.8 (м, СНСН₃, второй диастереомер), 10.7 – 10.6 (м, СНСН₃, первый диастереомер). ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 31.1 (д, ³J_{PP} = 75.3 Гц, *анти*-диастереомер), 31.0 (д, ³J_{PP} = 80.2 Гц, *син*-диастереомер), 22.3 (д, ³J_{PP} = 75.3 Гц, *анти*-диастереомер), 21.6 (д, ³J_{PP} = 80.2 Гц, *син*-диастереомер). ИК ν, см⁻¹: 1732 (C=O, с), 1248 (C–O–C, P=O, с), 987 (P–O–C, с), 732, 695 (δC–H_{Ar}, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₃₄H₃₉O₈P₂ [M+H]⁺: 637.2115, найдено: 637.2120.

Этил-2,3-бис(дифенилфосфорил)бутаноат (*анти*-42d) [370]

Продукт самопроизвольно выпадает из реакционной смеси в виде белого порошка, который был отфильтрован, промыт Et₂O и высушен. Выход 45% (2.32 г), T_{пл} 207-209°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.93 – 7.77 (м, 8H, ArH), 7.52 – 7.34 (м, 12H, ArH), 4.04 (ддд, 1H, ²J_{PH} = 10.5 Гц, ³J_{PH} = 10.5 Гц, ³J_{HH} = 10.5 Гц, СНСООEt), 3.73 – 3.60 (м, 1H, СНСН₃), 2.94 – 2.76 (м, 2H, ОСН_AH_BСН₃), 1.18 (дд, 3H, J_{PH} = 16.6 Гц, ³J_{HH} = 7.5 Гц, СНСН₃), 0.53 (дд, 3H, ³J_{HH} = 7.3 Гц, ³J_{HH} = 7.3 Гц, ОСН_AH_BСН₃). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 168.9 (с, C=O), 133.0 (д, ¹J_{PC} = 99.8 Гц, C_{Ar(uncol)}), 132.0 – 131.7 (м, *n*-C_{Ar}, *o*-C_{Ar}, C_{Ar(uncol)}), 131.1 (д, ²J_{PC} = 8.4 Гц, *o*-C_{Ar}), 130.9 (д, ²J_{PC} = 9.2 Гц, *o*-C_{Ar}), 128.8 (д, ³J_{PC} = 12.1 Гц, *m*-C_{Ar}), 128.7 (д, ³J_{PC} = 11.7 Гц, *m*-C_{Ar}), 128.2 (д, ³J_{PC} = 12.1 Гц, *m*-C_{Ar}), 128.1 (д, ³J_{PC} = 11.4 Гц, *m*-C_{Ar}), 61.1 (с, ОСН₂СН₃), 47.7 (д, ¹J_{PC} = 56.1 Гц, СНСООEt), 32.5 (дд, ¹J_{PC} = 67.1 Гц, ²J_{PC} = 3.3 Гц, СНСН₃), 13.4 (д, ²J_{PC} = 2.9 Гц, СНСН₃), 13.0 (с, ОСН₂СН₃). ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 35.4 (д, ³J_{PP} = 41.1 Гц), 28.1 (д, ³J_{PP} = 41.1 Гц). ИК ν, см⁻¹: 1728 (C=O, с), 1436 (с), 1186 (P=O, с), 1114 (с), 697 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₃₀H₃₁O₄P₂ [M+H]⁺: 517.1693, найдено: 517.1692.

Этил-2,3-бис(дифенилфосфорил)бутаноат (*син*-42d') [370]

После самопроизвольного выпадения в осадок *анти*-диастереомера реакционная смесь была сконцентрирована, остаток промыт *n*-пентаном, а затем растерт в Et₂O, что привело к осаждению остаточного количества *анти*-диастереомера. При упаривании Et₂O выделен *син*-диастереомер в виде белого порошка. Выход 40% (2.06 г), T_{пл} 65-68°C. ЯМР ¹H (400

МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.80 – 7.61 (м, 8H, ArH), 7.54 – 7.38 (м, 12H, ArH), 4.01 (ддд, 1H, ³J_{PH} = 11.8 Гц, ²J_{PH} = 11.8 Гц, ³J_{HH} = 1.3 Гц, CHCOOEt), 3.77 – 3.67 (м, 2H, OCH_AH_BCH₃), 3.18 – 3.04 (м, 1H, CHCH₃), 1.57 (дд, 3H, J_{PH} = 17.1 Гц, ³J_{HH} = 7.5 Гц, CHCH₃), 0.86 (дд, 3H, ³J_{HH} = 7.3 Гц, ³J_{HH} = 7.3 Гц, OCH_AH_BCH₃). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 168.1 (с, C=O), 132.5 – 130.6 (м, *n*-C_{Ar}, *o*-C_{Ar}, C_{Ar}(unco)), 129.1 (д, ³J_{PC} = 12.1 Гц, *m*-C_{Ar}), 129.0 (д, ³J_{PC} = 11.7 Гц, *m*-C_{Ar}), 128.7 (д, ³J_{PC} = 12.1 Гц, *m*-C_{Ar}), 128.5 (д, ³J_{PC} = 12.8 Гц, *m*-C_{Ar}), 61.2 (с, OCH₂CH₃), 44.3 (д, ¹J_{PC} = 59.1 Гц, CHCOOEt), 32.1 (дд, ¹J_{PC} = 68.2 Гц, ²J_{PC} = 2.2 Гц, CHCH₃), 13.7 (с, CHCH₃), 10.8 (с, OCH₂CH₃). ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 35.4 (д, ³J_{PP} = 46.0 Гц), 29.4 (д, ³J_{PP} = 46.0 Гц). ИК ν, см⁻¹: 1731 (C=O, с), 1437 (с), 1186 (P=O, с), 1115 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₃₀H₃₁O₄P₂ [M+H]⁺: 517.1693, найдено: 517.1692.

Этил-2,3-бис(ди-*n*-толилфосфорил)бутаноат (*анти*-42e) [370]

Продукт самопроизвольно выпадает из реакционной смеси в виде белого порошка, который был отфильтрован, промыт Et₂O и высушен. Выход 55% (3.15 г), T_{пл} 181-183°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.78 – 7.63 (м, 8H, ArH), 7.29 – 7.14 (м, 8H, ArH), 3.93 (ддд, 1H, ²J_{PH} = 10.7 Гц, ³J_{PH} = 10.7 Гц, ³J_{HH} = 10.7 Гц, CHCOOEt), 3.65 – 3.52 (м, 1H, CHCH₃), 2.99 – 2.82 (м, 2H, OCH_AH_BCH₃), 2.36 (уш с, 6H, перекрывающиеся сигналы двух ArCH₃), 2.33 (с, 3H, ArCH₃), 2.30 (с, 3H, ArCH₃), 1.16 (дд, 3H, ³J_{PH} = 17.1 Гц, ³J_{HH} = 7.5 Гц, CHCH₃), 0.56 (дд, 3H, ³J_{HH} = 7.3 Гц, ³J_{HH} = 7.3 Гц, OCH_AH_BCH₃). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 169.1 (с, C=O), 142.3 (д, ⁴J_{PC} = 2.9 Гц, *n*-C_{Ar}), 142.2 (д, ⁴J_{PC} = 2.6 Гц, *n*-C_{Ar}), 142.1 (д, ⁴J_{PC} = 2.6 Гц, *n*-C_{Ar}), 142.0 (д, ⁴J_{PC} = 2.6 Гц, *n*-C_{Ar}), 131.8 (д, ²J_{PC} = 9.9 Гц, *o*-C_{Ar}), 131.7 (д, ²J_{PC} = 10.3 Гц, *o*-C_{Ar}), 131.1 (д, ²J_{PC} = 9.8 Гц, *o*-C_{Ar}), 130.8 (д, ²J_{PC} = 9.5 Гц, *o*-C_{Ar}), 129.4 (д, ³J_{PC} = 12.1 Гц, *m*-C_{Ar}), 129.3 (д, ³J_{PC} = 11.4 Гц, *m*-C_{Ar}), 128.9 (д, ³J_{PC} = 12.1 Гц, *m*-C_{Ar}), 128.7 (д, ³J_{PC} = 11.7 Гц, *m*-C_{Ar}), 128.6 – 128.5 (слабые сигналы C_{Ar}(unco)), 61.0 (с, OCH₂CH₃), 47.9 (д, ¹J_{PC} = 56.1 Гц, CHCOOEt), 32.6 (дд, ¹J_{PC} = 67.5 Гц, ²J_{PC} = 3.5 Гц, CHCH₃), 21.6 (с, перекрывающиеся сигналы трех ArCH₃), 21.4 (с, ArCH₃), 13.3 (д, ²J_{PC} = 3.7 Гц, CHCH₃), 12.9 (с, OCH₂CH₃). ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 35.9 (д, ³J_{PP} = 41.1 Гц), 28.7 (д, ³J_{PP} = 41.1 Гц). ИК ν, см⁻¹: 1732 (C=O, с), 1199 (с), 1173 (с), 1151 (с), 1112 (с), 658 (с), 528 (с), 520 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₃₄H₃₉O₄P₂ [M+H]⁺: 573.2319, найдено: 573.2324.

Этил-2,3-бис(ди-*n*-толилфосфорил)бутаноат (*син*-42e') [370]

син-Диастереомер не удалось выделить из реакционной смеси в аналитически чистом виде при помощи колоночной хроматографии. Частичные спектральные данные: ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 34.3 (д, $^3J_{\text{PP}} = 47.0$ Гц), 28.2 (д, $^3J_{\text{PP}} = 47.0$ Гц).

4.2.3.7. Общая методика фосфин-катализируемого вицинального бисгидрофосфорилирования метилпропиолата

В 50-мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 20 ммоль гидрофосфорильного соединения, 1.048 г (4 ммоль) трифенилфосфина и *i*-PrOH (7 мл). После этого колбу поместили в воду комнатной температуры и при непрерывном перемешивании добавляли по каплям раствор 0.84 г (10 ммоль) метилпропиолата в *i*-PrOH (15 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь выдерживали в течение 30 мин. Контроль полноты протекания реакции проводили с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P . После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток промывали *n*-пентаном для удаления Ph_3P . Продукт выделяли описанным ниже способом.

Метил-2,3-бис(диэтоксифосфорил)пропаноат 43а [370]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 58% (2.09 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 149-150°C (0.1 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.21 – 4.05 (м, 8H, OCH_2CH_3), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 3.29 (дддд, 1H, $J_{\text{PH}} = 25.1$ Гц, $J_{\text{PH}} = 14.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 12.6$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.54 (дддд, 1H, $J_{\text{PH}} = 16.1$ Гц, $J_{\text{PH}} = 4.0$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 2.23 (дддд, 1H, $J_{\text{PH}} = 30.1$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ Гц, $J_{\text{PH}} = 2.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 14.1$ Гц, $\text{PCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}$), 1.37 – 1.27 (м, 12H, OCH_2CH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 168.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.1$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 63.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, $\text{POC}_\text{D}\text{H}_2\text{CH}_3$), 63.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, $\text{POC}_\text{C}\text{H}_2\text{CH}_3$), 62.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, $\text{POC}_\text{B}\text{H}_2\text{CH}_3$), 62.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, $\text{POC}_\text{A}\text{H}_2\text{CH}_3$), 52.8 (с, OCH_3), 39.9 (дд, $^1J_{\text{PC}} = 129.7$ Гц, $^2J_{\text{PC}} = 4.9$ Гц, PCH_2CHP), 23.2 (дд, $^1J_{\text{PC}} = 143.1$ Гц, $^2J_{\text{PC}} = 5.1$ Гц, PCH_2CH), 16.3 (уш с, четыре группы OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 27.3 (д, $^3J_{\text{PP}} = 69.4$ Гц), 20.9 (д, $^3J_{\text{PP}} = 69.4$ Гц). ИК ν , cm^{-1} : 1740 ($\text{C}=\text{O}$, с), 1250 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{P}=\text{O}$, с), 1014, 956 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{P}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.1176, найдено: 361.1176.

Метил-2,3-бис(диметоксифосфорил)пропаноат 43б [370]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 68% (2.07 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 149-151°C (0.3 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 3.82 (д, 3H, $^3J_{\text{PH}} = 11.0$ Гц, POCH_3), 3.81 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.80 (д, 3H,

$^3J_{PH} = 11.0$ Гц, $POCH_3C$), 3.74 (д, 3H, $^3J_{PH} = 10.5$ Гц, $POCH_3B$), 3.72 (д, 3H, $^3J_{PH} = 11.0$ Гц, $POCH_3A$), 3.32 (дддд, 1H, $J_{PH} = 25.6$ Гц, $J_{PH} = 14.1$, $^3J_{HH} = 12.6$ Гц, $^3J_{HH} = 2.0$ Гц, PCN_AH_BCH), 2.55 (дддд, 1H, $J_{PH} = 16.1$ Гц, $J_{PH} = 4.5$ Гц, $^2J_{HH} = 16.1$ Гц, $^3J_{HH} = 12.1$ Гц, PCN_AH_BCH), 2.25 (дддд, 1H, $J_{PH} = 29.6$ Гц, $J_{PH} = 14.1$ Гц, $^2J_{HH} = 16.1$ Гц, $^3J_{HH} = 2.0$ Гц, PCN_AH_BCH). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 168.2 (дд, $^2J_{PC} = 5.1$ Гц, $^3J_{PC} = 1.5$ Гц, $C=O$), 53.7 (д, $^2J_{PC} = 6.6$ Гц, POC_DH_3), 53.5 (д, $^2J_{PC} = 7.0$ Гц, POC_CH_3), 52.9 (с, $C(O)OCH_3$), 52.7 (д, $^2J_{PC} = 6.2$ Гц, POC_BH_3), 52.5 (д, $^2J_{PC} = 6.6$ Гц, POC_AH_3), 39.0 (дд, $^1J_{PC} = 130.6$ Гц, $^2J_{PC} = 5.0$ Гц, PCN_2CHP), 22.0 (дд, $^1J_{PC} = 143.4$ Гц, $^2J_{PC} = 5.3$ Гц, PCN_2CH). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 29.8 (д, $^3J_{PP} = 69.0$ Гц), 23.4 (д, $^3J_{PP} = 69.0$ Гц). ИК ν , cm^{-1} : 1737 ($C=O$, с), 1251 ($C-O-C$, $P=O$, с), 1014 ($P-O-C$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_8H_{19}O_8P_2 [M+H]^+$: 305.0550, найдено: 305.0550.

Метил-2,3-бис(добензилоксифосфорил)пропаноат 43с [370]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – $EtOAc/C_6H_6=1:1$, $R_f=0.46$). Выход 82% (4.99 г), бесцветная маслообразная жидкость. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.40 – 7.20 (м, 20H, ArH), 5.05 – 4.85 (м, 8H, перекрывающиеся сигналы OCH_2Ph), 3.47 (с, 3H, $COCH_3$), 3.42 – 3.28 (м, PCN_AH_BCH), 2.60 (дддд, 1H, $J_{PH} = 16.1$ Гц, $J_{PH} = 4.5$ Гц, $^2J_{HH} = 16.1$ Гц, $^3J_{HH} = 12.1$ Гц, PCN_AH_BCH), 2.32 – 2.17 (м, 1H, PCN_AH_BCH). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 168.1 (д, $J_{PC} = 3.3$ Гц, $C=O$), 135.9 (уш д, $^3J_{PC} = 6.3$ Гц, перекрывающиеся сигналы двух $C_{Ar}(unco)$), 135.7 (д, $^3J_{PC} = 7.0$ Гц, $C_{Ar}(unco)$), 135.6 (д, $^3J_{PC} = 6.6$ Гц, $C_{Ar}(unco)$), 128.6 (с, C_{Ar}), 128.5 (с, C_{Ar}), 128.0 (д, $^4J_{PC} = 5.1$ Гц, $o-C_{Ar}$), 68.6 (д, $^2J_{PC} = 6.6$ Гц, POC_DH_2), 68.4 (д, $^2J_{PC} = 7.0$ Гц, POC_CH_2), 67.6 (д, $^2J_{PC} = 6.6$ Гц, POC_BH_2), 52.7 (с, OCH_3), 67.5 (д, $^2J_{PC} = 6.1$ Гц, POC_AH_2), 40.0 (дд, $^1J_{PC} = 130.7$ Гц, $^2J_{PC} = 4.8$ Гц, PCN_2CHP), 23.3 (дд, $^1J_{PC} = 143.1$ Гц, $^2J_{PC} = 5.1$ Гц, PCN_2CH). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 28.2 (д, $^3J_{PP} = 71.4$ Гц), 21.8 (д, $^3J_{PP} = 71.4$ Гц). ИК ν , cm^{-1} : 1738 ($C=O$, с), 1248, 1214 ($C-O-C$, $P=O$, с), 988 ($P-O-C$, с), 732, 695 (деформационные $C-N_{Ar}$, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{32}H_{35}O_8P_2 [M+H]^+$: 609.1802, найдено: 609.1807.

Метил-2,3-бис(диизобутоксифосфорил)пропаноат 43д [370]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 62% (2.93 г), бледно-желтая маслообразная жидкость, $T_{кип}$ 142-146°C (0.1 мм рт. ст.). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 3.87 – 3.75 (м, 11H, перекрывающиеся сигналы OCH_3 и $OCH_2CH(CH_3)_2$), 3.40 – 3.23 (м, 1H, PCN_AH_BCH), 2.58 (дддд, 1H, $J_{PH} = 16.1$ Гц, $J_{PH} = 4.0$ Гц, $^2J_{HH} = 16.1$ Гц, $^3J_{HH} = 12.3$ Гц, PCN_AH_BCH), 2.34 – 2.19 (м, 1H, PCN_AH_BCH), 2.00 – 1.83 (м, 4H, $CH(CH_3)_2$), 0.97 – 0.90 (м, 24H, CH_2CHCH_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.):

168.5 (д, $J_{PC} = 5.5$ Гц, C=O), 73.0 (д, $^2J_{PC} = 7.0$ Гц, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 72.9 (д, $^2J_{PC} = 7.0$ Гц, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 72.0 (д, $^2J_{PC} = 6.6$ Гц, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 71.8 (д, $^2J_{PC} = 7.0$ Гц, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 52.7 (с, OCH₃), 39.8 (дд, $^1J_{PC} = 129.9$ Гц, $^2J_{PC} = 5.1$ Гц, PCH₂CH), 29.2 (д, $^3J_{PC} = 6.2$ Гц, $OCH_2CH(CH_3)_2$), 22.9 (дд, $^1J_{PC} = 143.1$ Гц, $^2J_{PC} = 5.1$ Гц, PCH₂CH), 18.7 (с, CH(CH₃)₂), 18.6 (с, CH(CH₃)₂). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 27.2 (д, $^3J_{PP} = 68.5$ Гц), 20.6 (д, $^3J_{PP} = 68.5$ Гц). ИК ν, см⁻¹: 2961 (C–H, с), 1742 (C=O, с), 1252 (C–O–C, P=O, с), 998 (P–O–C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₂₀H₄₃O₈P₂ [M+H]⁺: 473.2428, найдено: 473.2430.

Метил-2,3-бис(бис((2-этилгексил)окси)фосфорил)пропаноат 43e [370]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – CH₂Cl₂/C₆H₆=2:1, R_f=0.29). Выход 69% (4.80 г), бесцветная маслообразная жидкость. ЯМР 1H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 4.04 – 3.83 (м, 8H, OCH₂), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 3.37 – 3.20 (м, PCH_AH_BCH), 2.55 (дддд, 1H, $J_{PH} = 16.1$ Гц, $J_{PH} = 4.0$ Гц, $^2J_{HH} = 16.1$ Гц, $^3J_{HH} = 12.0$ Гц, PCH_AH_BCH), 2.32 – 2.17 (м, 1H, PCH_AH_BCH), 1.60 – 1.50 (м, 4H, OCH₂CH), 1.43 – 1.23 (м, 32H, перекрывающиеся сигналы CH₃(CH₂)₃CH(CH₂CH₃)CH₂O), 0.93 – 0.85 (м, 24H, перекрывающиеся сигналы CH₃(CH₂)₃CH(CH₂CH₃)CH₂O). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 168.4 (д, $J_{PC} = 6.6$ Гц, C=O), 69.3 – 69.1 (м, OCH₂), 69.0 – 68.8 (м, OCH₂), 68.3 – 68.1 (м, OCH₂), 68.0 (д, $^2J_{PC} = 5.4$ Гц, OCH₂), 67.9 (д, $^2J_{PC} = 5.4$ Гц, OCH₂), 52.8 (с, OCH₃), 40.2 (уш с, POCH₂CH), 39.7 (дд, $^1J_{PC} = 129.8$ Гц, $^2J_{PC} = 5.0$ Гц, PCH₂CHP), 30.0 – 29.7 (м, перекрывающиеся сигналы CH₂), 29.0 – 28.8 (м, перекрывающиеся сигналы CH₂), 23.4 – 23.1 (м, перекрывающиеся сигналы CH₂), 23.0 (с, CH₂), 22.7 (дд, $^1J_{PC} = 143.1$ Гц, $^2J_{PC} = 5.4$ Гц, PCH₂CH), 14.0 (с, (CH₂)₃CH₃), 10.8 (с, CHCH₂CH₃). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 27.4 (д, $^3J_{PP} = 69.0$ Гц), 20.8 (д, $^3J_{PP} = 69.0$ Гц). ИК ν, см⁻¹: 2958, 2930 (C–H, с), 1743 (C=O, с), 1462 (с), 1258 (C–O–C, P=O, с), 1010 (P–O–C, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₃₆H₇₅O₈P₂ [M+H]⁺: 697.4932, найдено: 697.4938.

Метил-2,3-бис(дифенилфосфорил)пропаноат 43f [370]

Продукт самопроизвольно выпадает из реакционной смеси в виде белого порошка, который был отфильтрован, промыт Et₂O и высушен. Выход 82% (4.00 г), T_{пл} 186-187°C. ЯМР 1H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.86 – 7.38 (м, 20H, ArH), 4.01 (ддд, 1H, $^2J_{PH} = 11.0$ Гц, $^3J_{PH} = 11.0$ Гц, $^3J_{HH} = 11.0$ Гц, PCH_AH_BCH), 3.28 – 3.16 (м, 1H, PCH_AH_BCH), 3.08 (с, 3H, OCH₃), 2.75 – 2.64 (м, 1H, PCH_AH_BCH). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 168.4 (д, $^2J_{PC} = 2.9$ Гц, C=O), 133.2 (д, $^1J_{PC} = 125.8$ Гц, C_{Ar(unco)}), 133.0 (д, $^1J_{PC} = 125.8$ Гц, C_{Ar(unco)}), 132.5 (д, $^4J_{PC} = 2.6$ Гц, *n*-C_{Ar}), 132.3 (д, $^4J_{PC} = 2.6$ Гц, *n*-C_{Ar}), 132.1 (д, $^4J_{PC} = 2.2$ Гц, *n*-C_{Ar}), 132.0 (д,

$^4J_{PC} = 2.6$ Гц, *n*-C_{Ar}), 131.5 (д, $^2J_{PC} = 9.5$ Гц, *o*-C_{Ar}), 131.4 (д, $^2J_{PC} = 9.2$ Гц, *o*-C_{Ar}), 131.2 (д, $^2J_{PC} = 9.5$ Гц, *o*-C_{Ar}), 131.2 (д, $^1J_{PC} = 102.3$ Гц, C_{Ar(uncou)}), 130.8 (д, $^2J_{PC} = 9.2$ Гц, *o*-C_{Ar}), 130.1 (д, $^1J_{PC} = 102.3$ Гц, C_{Ar(uncou)}), 129.0 (д, $^3J_{PC} = 11.7$ Гц, *m*-C_{Ar}), 128.8 (д, $^3J_{PC} = 11.4$ Гц, *m*-C_{Ar}), 128.5 (д, $^3J_{PC} = 11.7$ Гц, *m*-C_{Ar}), 128.4 (д, $^3J_{PC} = 11.7$ Гц, *m*-C_{Ar}), 52.2 (с, OCH₃), 41.6 (д, $^1J_{PC} = 53.6$ Гц, PCH₂CH), 26.3 (д, $^1J_{PC} = 66.4$ Гц, PCH₂CH). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 31.2 (д, $^3J_{PP} = 42.1$ Гц), 30.4 (д, $^3J_{PP} = 42.1$ Гц). ИК ν, см⁻¹: 1732 (C=O, с), 1437 (с), 1194 (C–O–C, P=O, с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₂₈H₂₇O₄P₂ [M+H]⁺: 489.1380, найдено: 489.1379.

Метил-2,3-бис(ди-*n*-толилфосфорил)пропаноат 43g [370]

Продукт самопроизвольно выпадает из реакционной смеси в виде белого порошка, который был отфильтрован, промыт Et₂O и высушен. Выход 91% (4.95 г), T_{пл} 108-109°C. ЯМР 1H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.70 – 7.49 (м, 8H, ArH), 7.28 – 7.18 (м, 8H, ArH), 3.93 (ддд, 1H, $^2J_{PH} = 11.8$ Гц, $^3J_{PH} = 11.8$ Гц, $^3J_{HH} = 11.8$ Гц, PCH_AH_BCH), 3.21 – 3.06 (м, 1H, PCH_AH_BCH) перекрывается с 3.12 (с, 3H, OCH₃), 2.70 – 2.57 (м, 1H, PCH_AH_BCH), 2.39 (с, 3H, ArCH₃), 2.38 (с, 3H, ArCH₃), 2.36 (с, 3H, ArCH₃), 2.34 (с, 3H, ArCH₃). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 168.6 (д, $^2J_{PC}=2.9$ Гц, C=O), 142.9 (д, $^4J_{PC}=2.6$ Гц, *n*-C_{Ar}), 142.7 (д, $^4J_{PC}=2.6$ Гц, *n*-C_{Ar}), 142.4 (д, $^4J_{PC}=2.2$ Гц, *n*-C_{Ar}), 142.3 (д, $^4J_{PC}=2.6$ Гц, *n*-C_{Ar}), 131.5 (д, $^2J_{PC}=9.2$ Гц, *o*-C_{Ar}), 131.4 (д, $^2J_{PC}=9.2$ Гц, *o*-C_{Ar}), 131.3 (д, $^2J_{PC}=9.6$ Гц, *o*-C_{Ar}), 130.9 (д, $^2J_{PC}=9.5$ Гц, *o*-C_{Ar}), 129.6 (д, $^3J_{PC}=12.5$ Гц, *m*-C_{Ar}), 129.4 (д, $^3J_{PC}=12.1$ Гц, *m*-C_{Ar}), 129.1 (уш д, $^3J_{PC}=12.5$ Гц, перекрывающиеся сигналы двух *m*-C_{Ar}), 127.3 (д, $^1J_{PC}=107.5$ Гц, C_{Ar(uncou)}), 52.1 (с, OCH₃), 41.7 (д, $^1J_{PC}=53.6$ Гц, PCH₂CH), 26.4 (д, $^1J_{PC}=67.5$ Гц, PCH₂CH), 21.6 (уш с, перекрывающиеся сигналы трех ArCH₃), 21.5 (с, ArCH₃). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 31.9 (д, $^3J_{PP} = 42.1$ Гц), 31.0 (д, $^3J_{PP} = 42.1$ Гц). ИК ν, см⁻¹: 1733 (C=O, с), 1600 (с), 1184 (с), 1173 (с), 1115 (с), 1099 (с), 805 (с), 659 (с), 512 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₃₂H₃₅O₄P₂ [M+H]⁺: 545.2006, найдено: 545.2011.

4.2.3.8. Общая методика фосфин-катализируемого вицинального бисгидрофосфорилирования этил(3-фенил)пропиолата

В 50-мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 20 ммоль диарилфосфиноксида, 1.212 г (6 ммоль) три-*n*-бутилфосфина и MeCN (5 мл). После этого колбу поместили в воду комнатной температуры и при непрерывном перемешивании добавляли по каплям раствор 1.74 г (10 ммоль) этил(3-фенил)пропиолата в MeCN (10 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь выдерживали в течение 30 мин. Контроль пол-

ноты протекания реакции проводили с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P . После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток промывали *n*-пентаном для удаления *n*- Bu_3P . Продукт выделяли описанным ниже способом.

Этил-2,3-бис(дифенилфосфорил)-3-фенилпропаноат (*анти*-50a) [370]

Продукт самопроизвольно выпадает из реакционной смеси в виде белого порошка, который был отфильтрован, промыт Et_2O и высушен. Выход 45% (2.60 г), $T_{\text{пл}}$ 230-232°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 8.01 – 7.93 (м, 2H, ArH), 7.81 – 7.74 (м, 2H, ArH), 7.48 – 7.29 (м, 12H, ArH), 7.25 – 7.08 (м, 8H, ArH), 6.72 – 6.66 (м, 1H, ArH), 4.72 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, $J_{\text{PH}} = 5.2$ Гц, $J_{\text{PH}} = 5.2$ Гц, PhCH), 4.59 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, $J_{\text{PH}} = 8.5$ Гц, $J_{\text{PH}} = 6.0$ Гц, CHCOOEt), 2.93 (дкв, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{C(O)OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 2.78 (дкв, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{C(O)OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 0.61 (дд, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{C(O)OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 168.1 (с, C=O), 133.3 – 130.1 (м, C_{Ar}), 128.4 – 126.8 (м, C_{Ar}), 61.1 (с, OCH_2CH_3), 49.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 56.9$ Гц, CHCOOEt), 45.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 66.0$ Гц, PhCH), 13.1 (с, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 30.8 (д, $^3J_{\text{PP}} = 39.6$ Гц), 24.9 (д, $^3J_{\text{PP}} = 39.6$ Гц). ИК ν , cm^{-1} : 3056 (C-H_{Ar} , с), 1726 (C=O , с), 1438 (с), 1195 (с), 1143 (с), 696 (с), 529 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{P}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 579.1849, найдено: 579.1854.

Этил-2,3-бис(дифенилфосфорил)-3-фенилпропаноат (*син*-50a') [370]

После самопроизвольного выпадения в осадок *анти*-диастереомера реакционная смесь была сконцентрирована, остаток промыт *n*-пентаном, а затем растерт в Et_2O , что привело к осаждению остаточного количества *анти*-диастереомера. При упаривании Et_2O выделен *син*-диастереомер в виде белого порошка. Выход 40% (2.31 г), $T_{\text{пл}}$ 227-229°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.85 – 7.78 (м, 2H, ArH), 7.65 – 7.52 (м, 4H, ArH), 7.45 – 7.05 (м, 16H, ArH), 6.96 – 6.90 (м, 3H, ArH), 4.75 (ддд, 1H, $J_{\text{PH}} = 11.0$ Гц, $J_{\text{PH}} = 7.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, PhCH), 4.61 (ддд, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 11.0$ Гц, $^3J_{\text{PH}} = 11.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CHCOOEt), 3.52 (дкв, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{C(O)OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 3.40 (дкв, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{C(O)OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 0.70 (дд, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $\text{C(O)OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 167.8 (д, $J_{\text{PC}} = 8.4$ Гц, C=O), 134.1 – 133.9 (м, C_{Ar}), 133.1 (м, $\text{C}_{\text{Ar}}(\text{unco})$), 132.1 – 130.5 (м, C_{Ar}), 128.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, *m*- C_{Ar}), 128.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 11.7$ Гц, *m*- C_{Ar}), 127.9 (с, *n*- C_{Ar}), 127.8 (с, *n*- C_{Ar}), 127.7 (с, *n*- C_{Ar}), 127.5 (с, *n*- C_{Ar}), 127.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 1.5$ Гц, *n*- C_{Ar}), 61.1 (с, OCH_2CH_3), 48.5 (д, $^1J_{\text{PC}} = 56.9$ Гц, CHCOOEt), 43.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 66.4$ Гц, PhCH), 13.3 (с, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 31.4 (д, $^3J_{\text{PP}} = 18.6$ Гц), 26.7 (д, $^3J_{\text{PP}} = 18.6$ Гц). ИК ν , cm^{-1} : 3056 (C-H_{Ar} , с), 1732 (C=O , с), 1438 (с), 1184 (с),

1171 (с), 697 (с), 504 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{35}H_{33}O_4P_2$ $[M+H]^+$: 579.1849, найдено: 579.1854.

Этил-2,3-бис(ди-*n*-толилфосфорил)-3-фенилпропаноат (*анти*-50b) [370]

Продукт самопроизвольно выпадает из реакционной смеси в виде белого порошка, который был отфильтрован, промыт Et_2O и высушен. Выход 45% (2.85 г), $T_{пл}$ 187-189°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.82 – 7.75 (м, 2H, ArH), 7.69 – 7.60 (м, 2H, ArH), 7.35 – 7.25 (м, 6H, ArH), 7.23 – 7.18 (м, 2H, ArH), 7.15 – 7.07 (м, 4H, ArH), 6.97 – 6.90 (м, 2H, ArH), 6.75 – 6.69 (м, 1H, ArH), 4.64 (ддд, 1H, $^3J_{HH} = 11.5$ Гц, $J_{PH} = 5.5$ Гц, $J_{PH} = 5.5$ Гц, $PhCH$), 4.51 (ддд, 1H, $^3J_{HH} = 12.1$ Гц, $J_{PH} = 8.5$ Гц, $J_{PH} = 6.5$ Гц, $CHCOOEt$), 2.97 (дкв, 1H, $^2J_{HH} = 10.5$ Гц, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, $C(O)OCH_AH_BCH_3$), 2.84 (дкв, 1H, $^2J_{HH} = 10.5$ Гц, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, $C(O)OCH_AH_BCH_3$), 2.32 (с, 3H, $ArCH_3$), 2.28 (с, 3H, $ArCH_3$), 2.25 (с, 3H, $ArCH_3$), 2.17 (с, 3H, $ArCH_3$), 0.65 (дд, 3H, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $C(O)OCH_AH_BCH_3$). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 168.5 (д, $^2J_{PC} = 1.8$ Гц, $C=O$), 141.9 (уш с, перекрывающиеся сигналы двух *n*- $C_{n-мол}$), 141.1 (д, $^4J_{PC} = 2.9$ Гц, *n*- $C_{n-мол}$), 141.0 (д, $^4J_{PC} = 2.9$ Гц, *n*- $C_{n-мол}$), 131.9 (д, $^2J_{PC} = 9.5$ Гц, *o*- $C_{n-мол}$), 131.3 (д, $^2J_{PC} = 9.2$ Гц, *o*- $C_{n-мол}$), 130.8 (д, $^2J_{PC} = 8.8$ Гц, *o*- $C_{n-мол}$), 130.4 (д, $^2J_{PC} = 9.2$ Гц, *o*- $C_{n-мол}$), 128.9 – 128.5 (м, перекрывающиеся сигналы C_{Ar}), 129.6 – 129.1 (м, слабые сигналы $C_{Ar(unc)}$), 128.1 (с, C_{Ar}), 128.4 (с, C_{Ar}), 126.9 (д, $J_{PC} = 11.0$ Гц, C_{Ar}), 61.0 (с, OCH_2CH_3), 50.0 (д, $^1J_{PC} = 56.9$ Гц, $CHCOOEt$), 45.2 (д, $^1J_{PC} = 62.7$ Гц, $PhCH$), 21.5 (с, $C_6H_4CH_3$), 21.45 (с, $C_6H_4CH_3$), 21.4 (уш с, перекрывающиеся сигналы двух $C_6H_4CH_3$), 13.1 (с, OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 31.3 (д, $^3J_{PP} = 39.1$ Гц), 25.7 (д, $^3J_{PP} = 39.1$ Гц). ИК ν , cm^{-1} : 1731 ($C=O$, с), 1185 (с), 1113 (с), 805 (с), 728 (с), 659 (с), 524 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{39}H_{41}O_4P_2$ $[M+H]^+$: 635.2475, найдено: 635.2482.

Этил-2,3-бис(ди-*n*-толилфосфорил)-3-фенилпропаноат (*син*-50b') [370]

После самопроизвольного выпадения в осадок *анти*-диастереомера реакционная смесь была сконцентрирована, остаток промыт *n*-пентаном, а затем растерт в Et_2O , что привело к осаждению остаточного количества *анти*-диастереомера. При упаривании Et_2O выделен *син*-диастереомер в виде белого порошка. Выход 35% (2.22 г), $T_{пл}$ 175-177°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.74 – 7.65 (м, 2H, ArH), 7.50 – 7.39 (м, 4H, ArH), 7.35 – 6.86 (м, 15H, ArH), 4.66 (ддд, 1H, $J_{PH} = 11.5$ Гц, $J_{PH} = 7.3$ Гц, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, $PhCH$), 4.51 (ддд, 1H, $^2J_{PH} = 11.5$ Гц, $^3J_{PH} = 11.5$ Гц, $^3J_{HH} = 6.5$ Гц, $CHCOOEt$), 3.55 (дкв, 1H, $^2J_{HH} = 11.0$ Гц, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, $C(O)OCH_AH_BCH_3$), 3.45 (дкв, 1H, $^2J_{HH} = 10.5$ Гц, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, $C(O)OCH_AH_BCH_3$), 2.36 (с, 3H, $ArCH_3$), 2.34 (с, 3H, $ArCH_3$), 2.26 (с, 3H, $ArCH_3$), 2.16 (с, 3H, $ArCH_3$), 0.65 (дд, 3H,

$^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, C(O)OCH_AH_BCH₃). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 168.5 (с, Гц C=O), 132.0 – 131.4 (м, C_{Ar}), 131.1 – 130.6 (м, C_{Ar}), 129.1 – 128.8 (м, C_{Ar(unco)}), 128.7 – 128.3 (м, C_{Ar}), 127.3 (с, C_{Ar}), 61.0 (с, OCH₂CH₃), 48.5 (д, $^1J_{\text{PC}} = 57.2$ Гц, CHCOOEt), 43.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 63.1$ Гц, PhCH), 21.6 (с, C₆H₄CH₃), 21.5 (с, C₆H₄CH₃), 21.4 (с, C₆H₄CH₃), 21.3 (с, C₆H₄CH₃), 13.3 (с, OCH₂CH₃). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 32.0 (д, $^3J_{\text{PP}} = 20.5$ Гц), 27.4 (д, $^3J_{\text{PP}} = 20.5$ Гц). ИК ν , см⁻¹: 1731 (C=O, с), 1185 (с), 1113 (с), 806 (с), 727 (с), 659 (с), 524 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₃₉H₄₁O₄P₂ [M+H]⁺: 635.2475, найдено: 635.2482.

4.2.3.9. Общая методика фосфин-катализируемого присоединения гидрофосфорильных соединений к α -метиленлактонам

К перемешиваемой смеси гидрофосфорильного соединения (4 ммоль) и α -метиленлактона (4 ммоль α -метилен- γ -бутиролактона или арглабина; 6 ммоль α -метилен- δ -валеролактона) в MeCN (5 мл) быстро добавлен *n*-Bu₃P (0.081 г, 0.4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч. Контроль полноты протекания реакции проводили с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P . После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли описанным ниже способом.

Диэтил((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)фосфонат 52a [295]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 80% (0.755 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 124-126°C (0.3 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 4.39 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.21 (ддд, $J = 10.5$ Гц, $J = 10.5$ Гц, $J = 6.2$ Гц, 1H), 4.17 – 4.07 (м, 4H), 2.92 – 2.78 (м, 1H), 2.68 – 2.58 (м, 1H), 2.47 (ддд, $J = 18.5$ Гц, $J = 15.5$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1H), 2.19 – 2.05 (м, 1H), 1.77 (ддд, $J = 16.3$ Гц, $J = 16.3$ Гц, $J = 11.4$ Гц, 1H), 1.34 (т, $J = 7.0$ Гц, 6H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 177.7 (д, $J = 22.1$ Гц), 66.3 (с), 61.7 (д, $J = 6.4$ Гц), 61.5 (д, $J = 6.5$ Гц), 34.4 (д, $J = 3.9$ Гц), 29.2 (с), 26.2 (д, $J = 145.8$ Гц), 16.1 (д, $J = 5.9$ Гц). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 28.4. ИК ν , см⁻¹: 2984, 2910, 1768, 1455, 1378, 1249, 1199, 1147, 1098, 1016, 948, 809, 697, 661, 556, 500. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₉H₁₈O₅P [M+H]⁺: 237.0887, найдено: 237.0885.

Диметил((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)фосфонат 52b [295]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 87% (0.724 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 120-124°C (0.3 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц,

CDCl_3 , δ м. д.): 4.39 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.21 (ддд, $J = 10.0$ Гц, $J = 10.0$ Гц, $J = 6.2$ Гц, 1H), 3.78 (д, $J = 10.9$ Гц, 3H), 3.77 (д, $J = 10.9$ Гц, 3H), 2.92 – 2.78 (м, 1H), 2.67 – 2.58 (м, 1H), 2.49 (ддд, $J = 18.6$ Гц, $J = 15.6$ Гц, $J = 2.9$ Гц, 1H), 2.18 – 2.04 (м, 1H), 1.78 (ддд, $J = 15.8$ Гц, $J = 15.8$ Гц, $J = 11.2$ Гц, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 177.8 (д, $J = 21.9$ Гц), 66.6 (с), 52.6 (д, $J = 6.5$ Гц), 52.4 (д, $J = 6.6$ Гц), 34.6 (д, $J = 3.9$ Гц), 29.5 (д, $J = 1.4$ Гц), 25.4 (д, $J = 146.0$ Гц). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 31.2. ИК ν , cm^{-1} : 2957, 1762, 1456, 1378, 1251, 1185, 1147, 1015, 979, 951, 893, 817, 731, 696, 661, 555, 501. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5\text{P} [\text{M}+\text{H}]^+$: 209.0574, найдено: 209.0573.

Дибензил((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)фосфонат 52с [295]

Сконцентрированная реакционная смесь промыта *n*-пентаном, затем растерта в Et_2O , что привело к осаждению продукта в виде белого порошка. Выход 98% (1.41 г), $T_{\text{пл}}$ 62-63°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.40 – 7.31 (м, 10H), 5.07 (дд, $J = 11.6$ Гц, $J = 9.2$ Гц, 2H), 4.96 (ддд, $J = 11.5$ Гц, $J = 8.8$ Гц, $J = 2.3$ Гц, 2H), 4.30 (ддд, $J = 9.0$ Гц, $J = 9.0$ Гц, $J = 1.3$ Гц, 1H), 4.09 (ддд, $J = 10.8$ Гц, $J = 9.3$ Гц, $J = 6.2$ Гц, 1H), 2.81 – 2.66 (м, 1H), 2.55 – 2.43 (м, 2H), 2.06 – 1.92 (м, 1H), 1.76 (ддд, $J = 17.1$ Гц, $J = 15.7$ Гц, $J = 11.4$ Гц, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 177.8 (д, $J = 22.7$ Гц), 135.9 (с), 128.7 (с), 128.6 (с), 128.1 (д, $J = 2.1$ Гц), 67.6 (д, $J = 6.4$ Гц), 67.4 (д, $J = 6.4$ Гц), 66.6 (с), 34.6 (д, $J = 3.8$ Гц), 29.5 (с), 27.0 (д, $J = 146.0$ Гц). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 29.7. ИК ν , cm^{-1} : 3091, 3064, 3034, 2963, 2920, 2901, 2324, 2115, 1759, 1604, 1497, 1455, 1416, 1377, 1313, 1251, 1232, 1201, 1188, 1152, 1116, 1081, 1043, 1016, 1005, 992, 951, 922, 896, 868, 855, 831, 821, 781, 728, 699, 666, 603, 586, 571, 548, 508, 470, 458. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P} [\text{M}+\text{H}]^+$: 361.1200, найдено: 361.1193.

Бис(2-этилгексил)((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)фосфонат 52d [295]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 72% (1.16 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{\text{кип}}$ 158-160°C (0.3 мм рт. ст.). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.40 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.21 (ддд, $J = 10.6$ Гц, $J = 10.6$ Гц, $J = 6.2$ Гц, 1H), 4.02 – 3.88 (м, 4H), 2.91 – 2.77 (м, 1H), 2.67 – 2.57 (м, 1H), 2.49 (ддд, $J = 18.5$ Гц, $J = 15.5$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1H), 2.18 – 2.04 (м, 1H), 1.76 (ддд, $J = 16.2$ Гц, $J = 16.2$ Гц, $J = 11.5$ Гц, 1H), 1.60 – 1.49 (м, 2H), 1.44 – 1.25 (м, 16H), 0.95 – 0.85 (м, 12H). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 177.8 (д, $J = 22.4$ Гц), 67.8 (уш д, $J = 6.8$ Гц), 67.64 (д, $J = 6.9$ Гц), 67.62 (д, $J = 6.9$ Гц), 66.4 (с), 39.97 (д, $J = 6.7$ Гц), 39.94 (д, $J = 6.6$ Гц), 34.6 (д, $J = 3.9$ Гц), 29.73 (с), 29.71 (с), 29.5 (с), 28.6 (д, $J = 3.2$ Гц), 26.0 (д, $J = 145.9$ Гц), 23.12 (д, $J = 2.6$ Гц), 23.08 (уш с), 22.8 (с), 13.8 (с), 10.7 (с). ЯМР $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 28.6. ИК ν , cm^{-1} :

2958, 2929, 2874, 2861, 1775, 1461, 1378, 1251, 1198, 1145, 1012, 974, 894, 863, 699, 661, 561, 499. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{21}H_{42}O_5P$ $[M+H]^+$: 405.2765, найдено: 405.2770.

3-((Дифенилфосфорил)метил)дигидрофуран-2(3H)-он 52e [295]

Сконцентрированная реакционная смесь промыта *n*-пентаном, затем растерта в Et_2O , что привело к осаждению продукта в виде белого порошка. Выход 95% (1.14 г), $T_{пл}$ 124-125°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.83 – 7.73 (м, 4H), 7.59 – 7.46 (м, 6H), 4.34 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H), 4.12 (ддд, $J = 10.9$ Гц, $J = 9.3$ Гц, $J = 6.1$ Гц, 1H), 3.10 (ддд, $J = 15.2$ Гц, $J = 9.4$ Гц, $J = 2.2$ Гц, 1H), 2.88 – 2.75 (м, 1H), 2.58 – 2.48 (м, 1H), 2.25 (ддд, $J = 15.3$ Гц, $J = 11.7$ Гц, $J = 11.7$ Гц, 1H), 2.09 – 1.95 (м, 1H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 178.6 (с), 132.2 (д, $J = 2.5$ Гц), 132.1 (д, $J = 2.5$ Гц), 130.9 (д, $J = 9.4$ Гц), 130.6 (д, $J = 9.5$ Гц), 129.0 (д, $J = 11.8$ Гц), 128.8 (д, $J = 11.8$ Гц), 67.0 (с), 34.5 (д, $J = 2.8$ Гц), 30.7 (д, $J = 73.2$ Гц), 30.1 (с). Один из *unco*-атомов углерода не был идентифицирован. ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 30.4. ИК ν , cm^{-1} : 3053, 2894, 1755, 1592, 1484, 1453, 1438, 1408, 1384, 1295, 1215, 1178, 1157, 1119, 1102, 1073, 1020, 999, 983, 954, 886, 830, 799, 786, 744, 720, 693, 661, 617, 583, 553, 504, 453. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{17}H_{18}O_3P$ $[M+H]^+$: 301.0989, найдено: 301.0994.

Диэтил((2-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)фосфонат 51a [297]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 89% (0.890 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{кип}$ 145-150°C (0.02 мм рт. ст.). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 4.41 – 4.30 (м, 2H), 4.23 – 4.03 (м, 4H), 2.94 – 2.80 (м, 1H), 2.58 (ддд, $J_{PH} = 19.1$ Гц, $J_{HH} = 15.6$ Гц, $J_{HH} = 3.4$ Гц, 1H), 2.45 (дддд, $J_{HH} = 13.6$ Гц, $J_{HH} = 6.6$ Гц, $J_{HH} = 6.6$ Гц, $J_{HH} = 6.6$ Гц, 1H), 1.99 – 1.92 (м, 2H), 1.86 (ддд, $J_{PH} = 17.3$ Гц, $J_{HH} = 15.8$ Гц, $J_{HH} = 9.6$ Гц, 1H), 1.73 – 1.61 (м, 1H), 1.34 (т, $J_{HH} = 7.0$ Гц, 6H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 173.6 (д, $J = 18.0$ Гц), 68.4, 61.9 (д, $J = 6.5$ Гц), 61.7 (д, $J = 6.5$ Гц), 35.2 (д, $J = 1.9$ Гц), 27.0 (д, $J = 143.4$ Гц), 25.4 (д, $J = 2.5$ Гц), 22.0, 16.4 (д, $J = 6.1$ Гц). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 29.6. ИК ν , cm^{-1} : 2981, 2934, 1729, 1444, 1393, 1368, 1242, 1155, 1099, 1047, 1020, 959, 822, 780, 717, 668, 617, 519. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_{20}O_5P$ $[M+H]$: 251.1043, найдено: 251.1047.

Диметил((2-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)фосфонат 51b [297]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 92% (0.817 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{кип}$ 145-150°C (0.035 мм рт. ст.). ЯМР 1H (400

МГц, CDCl₃, δ м. д.): 4.41 – 4.30 (м, 2H), 3.77 (д, *J* = 10.9 Гц, 3H), 3.76 (д, *J* = 10.9 Гц, 3H), 2.94 – 2.80 (м, 1H), 2.60 (ддд, *J*_{PH} = 19.2 Гц, *J*_{HH} = 15.8 Гц, *J*_{HH} = 3.6 Гц, 1H), 2.42 (дддд, *J*_{HH} = 13.6 Гц, *J*_{HH} = 6.7 Гц, *J*_{HH} = 6.7 Гц, *J*_{HH} = 6.7 Гц, 1H), 2.02 – 1.91 (м, 2H), 1.87 (ддд, *J*_{PH} = 17.3 Гц, *J*_{HH} = 15.8 Гц, *J*_{HH} = 9.2 Гц, 1H), 1.72 – 1.60 (м, 1H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 173.5 (д, *J* = 17.3 Гц), 68.4, 52.6 (д, *J* = 6.5 Гц), 52.4 (д, *J* = 6.6 Гц), 35.1 (д, *J* = 2.1 Гц), 26.0 (д, *J* = 143.5 Гц), 25.5 (д, *J* = 3.1 Гц), 22.0. ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 32.3. ИК ν, см⁻¹: 2956, 1727, 1462, 1403, 1310, 1243, 1156, 1103, 1019, 961, 933, 886, 835, 816, 721, 668, 617, 516. Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₈H₁₆O₅P [M+H]: 223.0730, найдено: 223.0735.

Дибензил((2-оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метил)фосфонат 51c [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – EtOAc, *R_f*=0.72). Выход 95% (1.42 г), бесцветная маслообразная жидкость закристаллизовалась при стоянии, *T*_{пл} 52-54°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.39 – 7.28 (м, 10H), 5.06 (дд, *J*_{HH} = 11.7 Гц, *J*_{PH} = 9.0 Гц, 2H), 4.97 (дд, *J*_{HH} = 11.8 Гц, *J*_{PH} = 8.3 Гц, 2H), 4.24 (т, *J*_{HH} = 6.0 Гц, 2H), 2.81 – 2.68 (м, 1H), 2.62 (ддд, *J*_{PH} = 19.3 Гц, *J*_{HH} = 15.8 Гц, *J*_{HH} = 3.5 Гц, 1H), 2.34 (дддд, *J*_{HH} = 13.2 Гц, *J*_{HH} = 7.1 Гц, *J*_{HH} = 7.1 Гц, *J*_{HH} = 7.1 Гц, 1H), 1.95 – 1.76 (м, 3H), 1.64 – 1.51 (м, 1H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 173.5 (д, *J* = 18.1 Гц), 136.1 (br s), 128.6 (уш с), 128.5 (д, *J* = 2.3 Гц), 128.1 (д, *J* = 3.5 Гц), 68.2, 67.5 (д, *J* = 6.4 Гц), 67.3 (д, *J* = 6.4 Гц), 35.0 (д, *J* = 1.6 Гц), 27.3 (д, *J* = 143.5 Гц), 25.3 (д, *J* = 2.8 Гц), 21.9. ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 30.8. ИК ν, см⁻¹: 3064, 3035, 2949, 2916, 1726, 1497, 1455, 1395, 1244, 1212, 1163, 1103, 1065, 1037, 1023, 987, 961, 894, 866, 728, 693, 597, 520, 457. Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₂₀H₂₄O₅P [M+H]: 375.1356, найдено: 375.1361.

Бис(2-этилгексил)((2-оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метил)фосфонат 51d [297]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 82% (1.37 г), бесцветная маслообразная жидкость, *T*_{кип} 180-195°C (0.0075 мм рт. ст.). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 4.40 – 4.29 (м, 2H), 4.01 – 3.87 (м, 4H), 2.93 – 2.80 (м, 1H), 2.61 (ддд, *J*_{PH} = 18.9 Гц, *J*_{HH} = 15.7 Гц, *J*_{HH} = 3.0 Гц, 1H), 2.46 (дддд, *J*_{HH} = 13.4 Гц, *J*_{HH} = 6.6 Гц, *J*_{HH} = 6.6 Гц, *J*_{HH} = 6.6 Гц, 1H), 2.00 – 1.90 (м, 2H), 1.84 (ддд, *J*_{PH} = 16.0 Гц, *J*_{HH} = 16.0 Гц, *J*_{HH} = 10.0 Гц, 1H), 1.71 – 1.60 (м, 1H), 1.60 – 1.49 (м, 2H), 1.45 – 1.25 (м, 16H), 0.95 – 0.86 (м, 12H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 173.6 (д, *J* = 18.8 Гц), 68.3, 68.0 (д, *J* = 6.9 Гц), 67.7 (д, *J* = 6.9 Гц), 40.2 (д, *J* = 6.5 Гц), 40.1 (д, *J* = 6.6 Гц), 35.2 (д, *J* = 1.5 Гц), 29.9, 28.9 (уш с), 26.6 (д, *J* = 143.6 Гц), 25.4 (д, *J* = 1.8 Гц), 23.4 – 23.3 (м), 23.0, 22.0, 14.1, 10.9. ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 29.6, 29.7. ИК ν, см⁻¹: 2957, 2929, 2873, 2860,

1738, 1462, 1382, 1308, 1245, 1153, 1104, 1011, 972, 933, 907, 867, 768, 728, 668, 619, 518. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{22}H_{44}O_5P$ [M+H]: 419.2921, найдено: 419.2926.

3-((Дифенилфосфорил)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-он 51e [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – EtOAc, $R_f=0.29$). Выход 93% (1.17 г), бесцветная маслообразная жидкость. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.87 – 7.71 (м, 4H), 7.61 – 7.42 (м, 6H), 4.28 (т, $J_{HH} = 5.8$ Гц, 2H), 3.30 (дд, $J_{HH} = 15.5$ Гц, $J_{PH} = 9.6$ Гц, 1H), 2.97 – 2.81 (м, 1H), 2.46 (дддд, $J_{HH} = 13.3$ Гц, $J_{HH} = 6.6$ Гц, $J_{HH} = 6.6$ Гц, $J_{HH} = 6.6$ Гц, 1H), 2.30 (ддд, $J_{HH} = 15.5$ Гц, $J_{PH} = 10.6$ Гц, $J_{HH} = 10.6$ Гц, 1H), 1.91 – 1.81 (м, 2H), 1.66 – 1.53 (м, 1H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 173.9 (д, $J = 15.1$ Гц), 133.5 (д, $J = 100.0$ Гц), 131.9 (д, $J = 99.6$ Гц), 130.8 (д, $J = 9.3$ Гц), 130.4 (д, $J = 9.4$ Гц), 128.9 (д, $J = 11.8$ Гц), 128.8 (д, $J = 11.9$ Гц), 68.5, 35.0, 30.7 (д, $J = 72.8$ Гц), 26.2, 21.9. ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 31.4. ИК ν , cm^{-1} : 3056, 2914, 2250, 1725, 1591, 1483, 1437, 1403, 1313, 1251, 1155, 1118, 1099, 1070, 1028, 997, 960, 928, 896, 797, 743, 718, 694, 618, 547, 533, 507. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{18}H_{20}O_3P$ [M+H]: 315.1145, найдено: 315.1150.

Диэтил(((1aS,3aS,4S,6aS,6bR,9aR)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1aH-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-b]фуран-4-ил)метил)фосфонат 67a [295]

Сконцентрированная реакционная смесь промыта *n*-пентаном, затем добавлен Et_2O , что привело к осаждению продукта в виде белого порошка. Выход 90% (1.23 г), $T_{пл}$ 156-157°C, $[\alpha]_D^{27} = +105.5$ (c 2.31; $CHCl_3$). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 5.57 (уш с, 1H), 4.18 – 4.07 (м, 4H), 4.03 (т, $J = 10.1$ Гц, 1H), 2.85 (уш д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 2.81 – 2.72 (м, 1H), 2.51 (дддд, $J = 23.7$ Гц, $J = 12.5$ Гц, $J = 5.5$ Гц, $J = 5.5$ Гц, 1H), 2.33 (ддд, $J = 19.0$ Гц, $J = 15.9$ Гц, $J = 5.2$ Гц, 1H), 2.18 – 2.10 (м, перекрываются 3H), 2.05 – 1.94 (м, перекрываются 2H), 1.93 (уш с, 3H), 1.75 – 1.64 (м, 1H), 1.51 – 1.39 (м, 1H), 1.34 (с, 3H), 1.33 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.32 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 176.9 (д, $J = 10.1$ Гц), 140.4, 124.8, 82.7, 72.2, 62.5, 61.9 (д, $J = 6.5$ Гц), 61.8 (д, $J = 6.4$ Гц), 52.7 (д, $J = 4.4$ Гц), 52.2, 41.2 (д, $J = 4.4$ Гц), 39.4, 33.3, 24.1 (д, $J = 144.8$ Гц), 22.6, 22.4, 18.2, 16.3 (д, $J = 6.0$ Гц). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (161.9 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 28.1. ИК ν , cm^{-1} : 2935, 1764, 1448, 1374, 1321, 1245, 1227, 1189, 1172, 1119, 1058, 1029, 996, 959, 865, 853, 835, 814, 788, 733, 712, 675, 663, 644, 602, 540, 530, 508, 498, 484. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{19}H_{30}O_6P$ [M+H] $^+$: 385.1775, найдено: 385.1780.

Диметил(((1a*S*,3a*S*,4*S*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)метил)фосфонат 67b [295]

Сконцентрированная реакционная смесь промыта *n*-пентаном, затем добавлен Et₂O, что привело к осаждению продукта в виде белого порошка. Выход 88% (1.25 г), T_{пл} 153-154°C, [α]_D²⁷ = +66.2 (*c* 1.31; CHCl₃). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 5.57 (уш с, 1H), 4.04 (т, *J* = 10.2 Гц, 1H), 3.77 (д, *J* = 11.0 Гц, 3H), 3.76 (д, *J* = 11.0 Гц, 3H), 2.85 (уш д, *J* = 10.6 Гц, 1H), 2.81 – 2.72 (м, 1H), 2.52 (дддд, *J* = 23.7 Гц, *J* = 12.5 Гц, *J* = 5.5 Гц, *J* = 5.5 Гц, 1H), 2.33 (ддд, *J* = 19.1 Гц, *J* = 16.0 Гц, *J* = 5.4 Гц, 1H), 2.19 – 2.10 (м, перекрываются 3H), 1.99 (ддд, *J* = 18.6 Гц, *J* = 16.0 Гц, *J* = 5.6 Гц, 1H), 1.93 (уш с, 3H), 1.95 – 1.86 (м, 1H), 1.72 – 1.61 (м, 1H), 1.46 (дддд, *J* = 14.0 Гц, *J* = 14.0 Гц, *J* = 14.0 Гц, *J* = 2.7 Гц, 1H), 1.33 (с, 3H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 176.9 (д, *J* = 9.8 Гц), 140.4, 124.9, 82.9, 72.4, 62.6, 52.9 (д, *J* = 4.9 Гц), 52.7 (д, *J* = 6.6 Гц), 52.5 (д, *J* = 6.5 Гц), 52.3, 41.2 (д, *J* = 4.4 Гц), 39.5, 33.4, 23.2 (д, *J* = 144.8 Гц), 22.7, 22.5, 18.3. ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 30.9. ИК ν, см⁻¹: 2940, 2848, 1771, 1449, 1405, 1377, 1352, 1321, 1274, 1247, 1228, 1191, 1180, 1172, 1118, 1095, 1061, 1031, 1014, 996, 959, 910, 866, 853, 843, 816, 787, 737, 711, 675, 663, 644, 608, 538, 531, 508, 497, 466. Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₁₇H₂₆O₆P [M+H]⁺: 357.1462, найдено: 357.1467.

Дибензил(((1a*S*,3a*S*,4*S*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)метил)фосфонат 67c [295]

Сконцентрированная реакционная смесь промыта *n*-пентаном, затем добавлен Et₂O, что привело к осаждению продукта в виде белого порошка. Выход 98% (1.99 г), T_{пл} 106-107°C, [α]_D²⁷ = +67.4 (*c* 2.00; CHCl₃). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.39 – 7.31 (м, 10H), 5.54 (уш с, 1H), 5.08 – 4.90 (м, 4H), 3.95 (т, *J* = 10.1 Гц, 1H), 2.79 – 2.64 (м, перекрываются 2H), 2.45 (дддд, *J* = 23.7 Гц, *J* = 12.4 Гц, *J* = 5.4 Гц, *J* = 5.4 Гц, 1H), 2.35 (ддд, *J* = 19.0 Гц, *J* = 16.0 Гц, *J* = 5.4 Гц, 1H), 2.14 – 2.02 (м, перекрываются 3H), 1.97 – 1.90 (м, 1H), 1.89 (уш с, 3H), 1.82 – 1.74 (м, 1H), 1.70 – 1.56 (м, 1H), 1.37 – 1.27 (м, 1H), 1.27 (с, 3H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 176.9 (д, *J* = 9.5 Гц), 140.5, 136.0, 128.6 (д, *J* = 6.9 Гц), 128.3 (д, *J* = 4.3 Гц), 124.8, 82.8, 72.3, 67.7 (д, *J* = 6.3 Гц), 67.4 (д, *J* = 6.3 Гц), 62.6, 52.3 (д, *J* = 4.5 Гц), 52.2, 41.2 (д, *J* = 4.4 Гц), 39.5, 33.1, 24.4 (д, *J* = 144.4 Гц), 22.6, 22.5, 18.3. ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 29.2. ИК ν, см⁻¹: 3032, 2932, 1772, 1497, 1451, 1432, 1407, 1384, 1318, 1246, 1231, 1190, 1177, 1119, 1081, 1047, 1025, 991, 970, 919, 866, 856, 807, 784, 735, 717, 696, 674, 663, 646, 614, 597, 576, 538, 520, 494, 464. Масс-спектр (HRMS-ESI): *m/z* вычислено для C₂₉H₃₄O₆P [M+H]⁺: 509.2088, найдено: 509.2093.

Бис(2-этилгексил)(((1a*S*,3a*S*,4*S*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)метил)фосфонат 67d [295]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/EtOAc=4:1, $R_f=0.29$). Выход 79% (1.74 г), бесцветная маслообразная жидкость, $[\alpha]_D^{28}=+69.1$ (*c* 2.22; CHCl₃). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 5.57 (уш с, 1H), 4.03 (т, $J = 10.1$ Гц, 1H), 4.00 – 3.89 (м, 4H), 2.84 (уш д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 2.77 (уш д, $J = 17.6$ Гц, 1H), 2.49 (дддд, $J = 23.5$ Гц, $J = 12.2$ Гц, $J = 5.5$ Гц, $J = 5.5$ Гц, 1H), 2.43 – 2.30 (м, 1H), 2.20 – 2.08 (м, 3H), 2.06 – 1.94 (м, 2H), 1.93 (уш с, 3H), 1.75 – 1.64 (м, 1H), 1.60 – 1.51 (м, 2H), 1.33 (с, 3H), 1.49 – 1.23 (м, 17H), 0.93 – 0.86 (м, 12H). ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 177.0 (д, $J = 10.5$ Гц), 140.5, 124.9, 82.8, 72.5, 68.01 (д, $J = 6.6$ Гц), 67.94 (д, $J = 6.4$ Гц), 67.88 (д, $J = 6.7$ Гц), 62.6, 52.9 (д, $J = 3.7$ Гц), 52.3, 41.3 (д, $J = 4.4$ Гц), 40.2 (д, $J = 6.6$ Гц), 39.5, 33.5, 29.91, 29.87, 28.91, 28.87, 24.1 (д, $J = 145.0$ Гц), 23.3, 23.2, 23.0, 22.7, 22.6, 18.3, 14.1, 10.9. ЯМР ³¹P {¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 28.3. ИК ν, см⁻¹: 2957, 2927, 2859, 1777, 1462, 1379, 1322, 1239, 1189, 1171, 1114, 998, 912, 866, 854, 809, 785, 724, 676, 665, 646, 623, 526, 508. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₃₁H₅₄O₆P [M+H]⁺: 553.3653, найдено: 553.3658.

(1a*S*,3a*S*,4*S*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-4-((дифенилфосфорил)метил)-1a,7-диметил-2,3,3a,4,6b,9-гексагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-5(6a*H*)-он 67e [295]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – EtOAc, $R_f=0.57$). Выход 96% (1.72 г), белый порошок, $T_{пл}$ 152-153°C, $[\alpha]_D^{28}=+68.2$ (*c* 2.00; CHCl₃). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.88 – 7.74 (м, 4H), 7.62 – 7.43 (м, 6H), 5.54 (уш с, 1H), 3.97 (т, $J = 10.1$ Гц, 1H), 3.15 (ддд, $J = 15.8$ Гц, $J = 8.5$ Гц, $J = 3.1$ Гц, 1H), 2.79 (уш д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 2.79 – 2.69 (м, 1H), 2.47 (дддд, $J = 17.0$ Гц, $J = 12.1$ Гц, $J = 8.0$ Гц, $J = 3.1$ Гц, 1H), 2.34 – 2.18 (м, 2H), 2.16 – 2.04 (м, 2H), 1.89 (уш с, 3H), 1.83 (ддд, $J = 15.2$ Гц, $J = 12.6$ Гц, $J = 2.5$ Гц, 1H), 1.65 – 1.54 (м, 1H), 1.40 – 1.30 (м, 1H), 1.30 (с, 3H). ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 177.8 (д, $J = 12.5$ Гц), 140.4, 132.9 (часть дублета C_{Ar(unco)}), 132.1 (д, $J = 2.5$ Гц), 131.9 (д, $J = 2.3$ Гц), 131.3 (д, $J = 99.3$ Гц), 131.1 (д, $J = 9.2$ Гц), 130.6 (д, $J=9.3$ Гц), 128.9 (д, $J = 11.8$ Гц), 128.7 (д, $J = 11.8$ Гц), 125.0, 83.0, 72.2, 62.7, 54.4, 52.3, 41.1 (д, $J = 3.0$ Гц), 39.5, 33.4, 30.0 (д, $J = 72.9$ Гц), 22.7, 22.3, 18.3. ЯМР ³¹P {¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 30.9. ИК ν, см⁻¹: 2925, 1765, 1435, 1399, 1376, 1318, 1270, 1239, 1225, 1188, 1171, 1161, 1117, 1104, 1058, 1030, 1004, 989, 961, 866, 852, 819, 805, 747, 716, 697, 670, 661, 638, 609, 593, 546, 526, 510, 483, 471. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₂₇H₃₀O₄P [M+H]⁺: 449.1877, найдено: 449.1882.

4.2.3.10. Общая методика фосфин-катализируемого присоединения азотсодержащих пронуклеофилов к α -метиленлактонам

К перемешиваемой смеси азотсодержащего пронуклеофила (4 ммоль) и α -метиленлактона (4 ммоль α -метилен- γ -бутиролактона или арглабина; 6 ммоль α -метилен- δ -валеролактона) в растворителе (5 мл) быстро добавлен *n*-Bu₃P (0.081 г, 0.4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч. Контроль полноты протекания реакции проводили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли описанным ниже способом.

2-((2-Оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион 55a [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из MeCN. Выход 88% (0.912 г), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 124-126°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.90 – 7.84 (м, 2H), 7.77 – 7.70 (м, 2H), 4.37 – 4.28 (м, 2H), 4.24 (дд, $J = 14.1, 5.9$ Гц, 1H), 3.86 (дд, $J = 14.1, 9.5$ Гц, 1H), 3.19 – 3.08 (м, 1H), 2.07 – 1.81 (м, 3H), 1.72 – 1.61 (м, 1H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 172.0, 168.3, 134.2, 131.9, 123.5, 68.4, 38.8, 37.9, 22.7, 21.4. ИК ν , см⁻¹: 3457, 2956, 1773, 1697, 1612, 1466, 1434, 1395, 1362, 1333, 1284, 1243, 1193, 1167, 1148, 1116, 1082, 1065, 1039, 986, 952, 885, 799, 783, 719, 677, 624, 528, 518, 463. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₁₄H₁₃NNaO₄ [M+Na]: 282.0737, найдено: 282.0743.

2-((2-Оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион 55b [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из MeCN. Выход 91% (0.892 г), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 151-152°C. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 7.90 – 7.84 (м, 2H), 7.78 – 7.72 (м, 2H), 4.42 (тд, $J = 8.8, 2.9$ Гц, 1H), 4.27 – 4.18 (м, 1H), 4.16 (дд, $J = 13.6, 5.8$ Гц, 1H), 3.86 (дд, $J = 14.0, 9.5$ Гц, 1H), 3.16 (квд, $J = 9.5, 6.0$ Гц, 1H), 2.42 – 2.32 (м, 1H), 2.25 – 2.13 (м, 2H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 176.3, 168.1, 134.3, 131.8, 123.5, 66.5, 38.4, 38.0, 27.5. ИК ν , см⁻¹: 3462, 3099, 3033, 2994, 2948, 2915, 1773, 1744, 1699, 1614, 1467, 1455, 1437, 1401, 1371, 1331, 1293, 1273, 1222, 1180, 1138, 1076, 1042, 1014, 976, 953, 923, 867, 831, 796, 717, 702, 663, 617, 575, 529, 493. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₁₃H₁₂NO₄ [M+H]: 246.0766, найдено: 246.0765.

1-((2-Оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион 55c [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из EtOH. Выход 84% (0.753 г), блестящие кристаллы, $T_{пл}$ 206-207°C. ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ м. д.): 11.28 (уш с, 1H), 7.63 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 5.54 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 4.35 – 4.19 (м, 2H), 4.01 (дд, $J = 13.8, 6.5$ Гц, 1H), 3.71 (дд,

$J = 13.9, 7.4$ Гц, 1H), 3.04 (дкв, $J = 11.6, 7.1$ Гц, 1H), 1.95 – 1.73 (м, 3H), 1.50 (тт, $J = 11.5, 6.9$ Гц, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 172.9, 163.8, 151.1, 146.5, 100.6, 67.8, 48.5, 37.8, 21.5, 20.9. ИК ν , cm^{-1} : 2981, 2792, 1713, 1651, 1464, 1409, 1383, 1373, 1351, 1320, 1298, 1261, 1236, 1208, 1187, 1164, 1124, 1079, 1068, 983, 958, 905, 828, 776, 758, 737, 672, 627, 570, 551, 519, 488, 470, 456. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H]: 225.0870, найдено: 225.0871.

1-((2-Оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион 55d [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из EtOH. Выход 81% (0.680 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 197-198°C. ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): δ 11.33 (уш с, 1H), 7.62 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 5.57 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 4.32 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.16 (кв, $J = 8.3$ Гц, 1H), 4.03 (дд, $J = 14.0, 6.5$ Гц, 1H), 3.78 (дд, $J = 13.7, 8.2$ Гц, 1H), 3.17 – 3.06 (м, 1H), 2.33 – 2.22 (м, 1H), 2.01 (квинтет, $J = 10.2$ Гц, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 177.1, 163., 151.1, 146.0, 100.9, 66.6, 47.4, 38.2, 26.4. ИК ν , cm^{-1} : 3166, 3110, 3047, 2873, 2816, 1752, 1685, 1677, 1632, 1489, 1452, 1421, 1399, 1373, 1348, 1333, 1295, 1244, 1215, 1205, 1192, 1174, 1126, 1096, 1063, 1023, 1009, 992, 951, 930, 857, 816, 763, 754, 733, 724, 705, 674, 635, 606, 549, 519, 491. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H]: 211.0714, найдено: 211.0719.

5-Метил-1-((2-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион 55e [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из EtOH. Выход 81% (0.771 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 196-197°C. ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 11.28 (уш с, 1H), 7.51 (с, 1H), 4.33 – 4.18 (м, 2H), 3.99 (дд, $J = 13.2, 5.2$ Гц, 1H), 3.69 (дд, $J = 13.2, 8.0$ Гц, 1H), 3.10 – 2.98 (м, 1H), 1.95 – 1.76 (м, 3H), 1.74 (с, 3H), 1.57 – 1.43 (м, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 172.8, 164.3, 151.1, 142.1, 108.1, 67.8, 48.2, 37.9, 21.6, 20.9, 12.1. ИК ν , cm^{-1} : 3172, 3098, 3054, 2954, 2817, 2051, 1979, 1667, 1651, 1467, 1435, 1408, 1383, 1370, 1346, 1294, 1283, 1252, 1235, 1219, 1201, 1171, 1146, 1076, 1014, 993, 971, 956, 939, 908, 849, 796, 754, 706, 670, 647, 617, 566, 524, 490, 460. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H]: 239.1027, найдено: 239.1032.

5-Метил-1-((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион 55f [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из EtOH. Выход 90% (0.806 г), блестящие кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 194-195°C. ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 11.31 (уш с, 1H), 7.51 (с, 1H), 4.38 – 4.25 (м, 1H), 4.22 – 4.07 (м, 1H), 4.06 – 3.92 (м, 1H), 3.80 – 3.65 (м, 1H), 3.17 – 3.01 (м,

1H), 2.33 – 2.18 (м, 1H), 2.09 – 1.94 (м, 1H), 1.74 (с, 3H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 177.1, 164.4, 151.1, 141.7, 108.5, 66.6, 47.2, 38.4, 26.5, 12.1. ИК ν , cm^{-1} : 3154, 2994, 2901, 2831, 1755, 1698, 1661, 1652, 1481, 1427, 1373, 1331, 1308, 1269, 1247, 1224, 1183, 1165, 1140, 1101, 1082, 1017, 959, 909, 763, 757, 713, 670, 547, 478. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H]: 225.0870, найдено: 225.0873.

4-Амино-1-((2-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиримидин-2(1H)-он 55g [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из EtOH. Выход 92% (0.821 г), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 197-198°C. ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 7.56 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.08 (уш с, 1H), 7.01 (уш с, 1H), 5.62 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 4.32 – 4.17 (м, 2H), 3.99 (дд, $J = 13.4, 6.3$ Гц, 1H), 3.64 (дд, $J = 13.4, 7.5$ Гц, 1H), 3.11 – 3.01 (м, 1H), 1.87 – 1.72 (м, 3H), 1.54 – 1.41 (м, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 173.2, 166.1, 155.9, 147.0, 93.0, 67.7, 50.0, 37.6, 21.6, 20.9. ИК ν , cm^{-1} : 3318, 3106, 1738, 1659, 1621, 1486, 1433, 1392, 1273, 1255, 1211, 1198, 1172, 1120, 1087, 1065, 987, 967, 785, 718, 657, 623, 609, 574, 537, 484, 463. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H]: 224.1030, найдено: 224.1032.

4-Амино-1-((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)пиримидин-2(1H)-он 55h [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из EtOH. Выход 91% (0.761 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 202-204°C. ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 7.55 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.12 (уш с, 1H), 7.05 (уш с, 1H), 5.63 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.30 (тд, $J = 8.5, 2.6$ Гц, 1H), 4.20 – 4.11 (м, 1H), 4.01 (дд, $J = 13.4, 6.0$ Гц, 1H), 3.69 (дд, $J = 13.4, 8.2$ Гц, 1H), 3.14 (дтд, $J = 10.4, 8.4, 5.9$ Гц, 1H), 2.22 – 2.12 (м, 1H), 2.05 – 1.93 (м, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 177.4, 166.1, 155.8, 146.4, 93.3, 66.5, 48.7, 38.3, 26.4. ИК ν , cm^{-1} : 3348, 3132, 2051, 1980, 1765, 1651, 1620, 1574, 1527, 1485, 1455, 1446, 1382, 1351, 1310, 1262, 1219, 1205, 1174, 1137, 1117, 1082, 1019, 994, 954, 927, 879, 805, 788, 705, 677, 661, 619, 608, 576, 525, 504, 492. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H]: 210.0874, найдено: 210.0879.

3-((6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-2-он 55i [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из EtOH. Выход 87% (0.860 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 212°C (разл.). ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 8.14 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.25 (уш с, 2H), 4.52 (дд, $J = 14.1, 5.8$ Гц, 1H), 4.32 – 4.17 (м, 3H), 3.31 – 3.21 (м, 1H), 1.84 – 1.69 (м, 3H), 1.59 – 1.46 (м, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 172.5, 156.0, 152.5, 149.8, 141.3, 118.6, 67.9, 43.5, 39.0, 21.9, 20.9. ИК ν , cm^{-1} : 3104, 1731, 1673, 1600, 1476,

1417, 1365, 1335, 1306, 1252, 1163, 1124, 1070, 1017, 939, 912, 797, 722, 640, 542. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{11}H_{14}N_5O_2$ [M+H]: 248.1142, найдено: 248.1146.

3-((6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил)дигидрофуран-2(3H)-он 55j [297]

Продукт очищен перекристаллизацией из EtOH. Выход 94% (0.876 г), блестящие кристаллы, $T_{пл}$ 241-242°C. ЯМР 1H (400 МГц, $(CD_3)_2SO$, δ м. д.): 8.15 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.27 (уш с, 2H), 4.49 (дд, $J = 14.1, 5.5$ Гц, 1H), 4.36 – 4.25 (м, 2H), 4.18 – 4.11 (м, 1H), 3.36 – 3.28 (м, 1H, перекрывается с HOD), 2.23 – 2.13 (м, 1H), 2.11 – 1.99 (м, 1H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $(CD_3)_2SO$, δ м. д.): 177.0, 156.1, 152.6, 149.7, 141.0, 118.6, 66.6, 42.7, 39.6, 26.6. ИК ν , cm^{-1} : 3309, 3090, 2910, 2051, 1760, 1648, 1599, 1574, 1511, 1482, 1458, 1431, 1415, 1372, 1323, 1298, 1246, 1212, 1172, 1154, 1097, 1068, 1010, 968, 952, 931, 901, 894, 878, 860, 797, 761, 740, 722, 706, 688, 666, 648, 599, 549, 499. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{10}H_{12}N_5O_2$ [M+H]: 234.0986, найдено: 234.0991.

3-((2-Оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)хиназолин-4(3H)-он 55k [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – EtOAc, $R_f=0.70$). Выход 89% (0.918 г), белый порошок, $T_{пл}$ 117-119°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 8.33 (с, 1H), 8.30 – 8.26 (м, 1H), 7.80 – 7.71 (м, 2H), 7.54 – 7.49 (м, 1H), 4.36 – 4.26 (м, 2H), 4.24 – 4.16 (м, 2H), 3.24 – 3.14 (м, 1H), 2.35 – 2.23 (м, 1H), 2.05 – 1.93 (м, 2H), 1.70 – 1.58 (м, 1H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 173.8, 161.7, 148.3, 147.7, 134.6, 127.8, 127.4, 126.5, 121.9, 67.9, 48.1, 38.4, 22.5, 21.6. ИК ν , cm^{-1} : 3083, 2998, 2968, 2908, 1720, 1659, 1610, 1474, 1393, 1327, 1261, 1158, 1088, 1065, 999, 982, 962, 900, 770, 695, 624, 543, 505. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{14}H_{15}N_2O_3$ [M+H]: 259.1078, найдено: 259.1077.

3-((2-Оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)хиназолин-4(3H)-он 55l [297]

Продукт очищен переосаждением из ацетона *n*-гексаном. Выход 88% (0.859 г), белый порошок, $T_{пл}$ 123-124°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 8.31 – 8.26 (м, 1H), 8.18 (с, 1H), 7.81 – 7.70 (м, 2H), 7.55 – 7.49 (м, 1H), 4.43 – 4.17 (м, 4H), 3.23 – 3.13 (м, 1H), 2.54 – 2.43 (м, 1H), 2.24 – 2.10 (м, 1H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 177.0, 161.5, 148.2, 146.9, 134.6, 127.7, 127.5, 126.6, 121.8, 66.8, 46.1, 39.5, 27.2. ИК ν , cm^{-1} : 3047, 2997, 2909, 1760, 1662, 1610, 1476, 1376, 1367, 1324, 1295, 1235, 1203, 1188, 1158, 1080, 1014, 961, 924, 876, 777, 699, 666, 538. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{13}H_{13}N_2O_3$ [M+H]: 245.0921, найдено: 245.0925.

3-((2-Оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)оксазолидин-2-он 55m [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – EtOAc, $R_f=0.68$). Выход 84% (0.669 г), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 40-41°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 4.39 – 4.29 (м, 4H), 3.78 (кв, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.69 – 3.50 (м, 3H), 2.89 – 2.80 (м, 1H), 2.20 – 2.10 (м, 1H), 2.00 – 1.91 (м, 2H), 1.73 – 1.61 (м, 1H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 173.4, 159.2, 68.8, 62.3, 46.3, 45.4, 39.5, 22.7, 21.8. ИК ν , cm^{-1} : 2916, 1723, 1484, 1471, 1448, 1436, 1403, 1372, 1352, 1262, 1215, 1166, 1132, 1118, 1073, 1062, 1030, 996, 961, 888, 803, 757, 699, 671, 619, 533, 477. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_9H_{14}NO_4$ [M+H]: 200.0918, найдено: 200.0918.

3-((2-Оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)оксазолидин-2-он 55n [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – EtOAc, $R_f=0.55$). Выход 79% (0.585 г), белый порошок, $T_{пл}$ 49-51°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 4.50 – 4.21 (м, 4H), 3.75 – 3.55 (м, 4H), 2.87 (ддт, $J = 10.6, 8.9, 5.3$ Гц, 1H), 2.50 – 2.37 (м, 1H), 2.28 – 2.16 (м, 1H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 177.7, 159.2, 66.8, 62.1, 46.0, 44.1, 39.3, 26.2. ИК ν , cm^{-1} : 3261, 2992, 2922, 2894, 1761, 1728, 1526, 1487, 1447, 1435, 1377, 1338, 1318, 1267, 1225, 1201, 1192, 1164, 1125, 1118, 1083, 1059, 1020, 976, 960, 924, 844, 803, 760, 711, 677, 648, 588, 559, 508. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_8H_{12}NO_4$ [M+H]: 186.0761, найдено: 186.0761.

3-((1H-Имидазол-1-ил)метил)дигидрофуран-2(3H)-он 55o [297]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона. Выход 70% (0.465 г), бесцветная маслообразная жидкость, $T_{кип}$ 185-190°C (0.35 мм рт. ст.). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.51 (с, 1H), 7.08 (с, 1H), 6.96 (с, 1H), 4.36 – 4.16 (м, 4H), 3.04 – 2.93 (м, 1H), 2.42 – 2.31 (м, 1H), 2.01 – 1.88 (м, 1H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 176.5, 137.6, 130.2, 119.4, 66.5, 46.0, 41.3, 25.9. ИК ν , cm^{-1} : 3111, 2914, 2130, 1759, 1506, 1455, 1379, 1325, 1284, 1231, 1208, 1188, 1156, 1107, 1078, 1018, 962, 926, 906, 823, 736, 662, 628, 600, 594, 574, 530, 507. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_8H_{11}N_2O_2$ [M+H]: 167.0816, найдено: 167.0822.

3-((1H-Пиразол-1-ил)метил)дигидрофуран-2(3H)-он 55p [297]

Продукт очищен перегонкой в вакууме масляного насоса в токе аргона и представлял собой бесцветную маслообразную жидкость, которая закристаллизовалась при стоянии. Выход 70% (0.465 г), $T_{кип}$ 110-112°C (0.3 мм рт. ст.), $T_{пл}$ 34-35°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.53 – 7.50 (м, 1H), 7.47 – 7.44 (м, 1H), 6.28 – 6.26 (м, 1H), 4.57 (дд, $J = 14.2, 4.5$ Гц, 1H), 4.43 (дд, $J = 14.2, 6.3$ Гц, 1H), 4.18 (дд, $J = 9.2, 4.8$ Гц, 2H), 3.13 – 3.03 (м, 1H), 2.42 –

2.32 (м, 1H), 2.18 – 2.06 (м, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 177.1, 140.0, 130.1, 106.2, 66.8, 51.1, 41.2, 26.4. ИК ν , cm^{-1} : 3126, 3098, 3007, 2964, 2920, 2885, 1760, 1510, 1488, 1454, 1401, 1383, 1366, 1346, 1290, 1265, 1220, 1180, 1156, 1118, 1096, 1064, 1020, 960, 907, 892, 768, 737, 675, 657, 628, 591, 514. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]$: 167.0816, найдено: 167.0821.

(1a*S*,3a*S*,4*R*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-1a,7-диметил-2,3,3a,4,6b,9-гексагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-5(6a*H*)-он 68a [409]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/ EtOAc =4:1, R_f =0.20). Выход 86% (1.08 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 118-119°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +82.0$ (c 2.00; CHCl_3). ^1H ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.50 – 7.46 (м, H_{16} , H_{18} , 2H), 6.28 – 6.22 (м, H_{17} , 1H), 5.54 (уш с, H_3 , 1H), 4.61 – 4.46 (м, $\text{H}_{\text{A}13}$, $\text{H}_{\text{B}13}$, 2H), 4.03 (т, $J = 10.2$ Гц, H_6 , 1H), 2.76 – 2.57 (м, $\text{H}_{\text{A}2}$, H_5 , H_{11} , 3H), 2.15 – 2.02 (м, $\text{H}_{\text{B}2}$, $\text{H}_{\text{A}9}$, 2H), 1.93 – 1.82 (м, $\text{H}_{\text{B}9}$, H_{15} , 4H), 1.66 – 1.57 (м, $\text{H}_{\text{A}8}$, 1H), 1.48 – 1.35 (м, $\text{H}_{\text{B}8}$, 1H), 1.30 (с, H_{14} , 3H), 1.27 – 1.17 (м, H_7 , 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 176.2 (C12), 140.5 (C4), 139.6 (C18), 130.5 (C16), 125.0 (C3), 106.5 (C17), 83.0 (C6), 72.6 (C1), 62.8 (C10), 52.5 (C5), 49.3 (C7), 48.4 (C13), 47.7 (C11), 39.7 (C2), 33.5 (C9), 22.8 (C14), 22.4 (C8), 18.3 (C15). ИК ν , cm^{-1} : 3123, 3041, 2965, 2938, 2879, 2840, 1760 (γ -лактон, с), 1510, 1439, 1397, 1380, 1342, 1327, 1317, 1298, 1279, 1270, 1257, 1239, 1213, 1190, 1174, 1129, 1119, 1096, 1054, 1026, 999, 968, 959, 929, 901, 865, 835, 806, 785, 770, 712, 674, 663, 644, 623, 572, 513. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.1703, найдено: 315.1709.

2-(((1a*S*,3a*S*,4*R*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-Диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион 68b [409]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/ EtOAc =4:1, R_f =0.35). Выход 95% (1.49 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 145-146°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +31.8$ (c 2.00; CHCl_3). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 7.92 – 7.83 (м, H_{19} , 2H), 7.79 – 7.70 (м, H_{18} , 2H), 5.55 (уш с, H_3 , 1H), 4.10 (дд, $J = 14.3$, 6.0 Гц, $\text{H}_{\text{A}13}$, 1H), 4.01 (т, $J = 10.1$ Гц, H_6 , 1H), 3.91 (дд, $J = 14.2$, 7.4 Гц, $\text{H}_{\text{B}13}$, 1H), 2.88 – 2.81 (уш д, $J = 8.0$ Гц, H_5 , 1H), 2.81 – 2.70 (м, $\text{H}_{\text{A}2}$, H_{11} , 2H), 2.22 – 2.00 (м, $\text{H}_{\text{A}9}$, $\text{H}_{\text{B}2}$, 2H), 2.00 – 1.89 (м, $\text{H}_{\text{B}9}$, 1H), 1.91 (уш с, H_{15} , 3H), 1.76 – 1.62 (м, $\text{H}_{\text{A}8}$, 1H), 1.50 – 1.42 (м, H_7 , $\text{H}_{\text{B}8}$, 2H), 1.30 (с, H_{14} , 3H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 175.4 (C12), 168.2 (C16), 140.6 (C4), 134.3 (C19), 131.9 (C17), 125.0 (C3), 123.6 (C18), 82.5 (C6), 72.5 (C1), 62.7 (C10), 52.6 (C5), 52.0 (C7), 43.9 (C11), 39.6 (C2), 37.0 (C13), 33.6 (C9), 23.2 (C8), 22.7 (C14), 18.4 (C15). ИК ν , cm^{-1} : 3048, 2993, 2927, 2875, 2827, 1766 (γ -лактон, с), 1704 (имид, с), 1614, 1466, 1440, 1404, 1376, 1334, 1302, 1280, 1247,

1219, 1185, 1171, 1152, 1102, 1085, 1064, 1029, 1006, 984, 960, 920, 888, 866, 855, 819, 786, 722, 714, 680, 666, 650, 637, 612, 591, 573, 531, 493. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{23}H_{24}NO_5$ $[M+H]^+$: 394.1649, найдено: 394.1652.

3-(((1a*S*,3a*S*,4*R*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-Диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)метил)оксазолидин-2-он 68c [409]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/*EtOAc*=1:1, R_f =0.71). Выход 88% (1.17 г), белый порошок, $T_{пл}$ 87-88°C, $[\alpha]_D^{21}=+71.2$ (*c* 1.00; $CHCl_3$). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 5.58 (уш с, H_3 , 1H), 4.39 – 4.25 (с, H_{17} , 2H), 4.08 (т, $J = 10.2$ Гц, H_6 , 1H), 3.78 – 3.61 (м, H_{A13} , H_{16} , 3H), 3.49 (дд, $J = 14.8, 3.3$ Гц, H_{B13} , 1H), 2.87 (уш д, $J = 10.7$ Гц, H_5 , 1H), 2.81 – 2.71 (м, H_{A2} , 1H), 2.39 (дт, $J = 12.9, 3.7$ Гц, H_{11} , 1H), 2.19 – 2.09 (м, H_{B2} , H_{A9} , 2H), 2.05 – 1.96 (м, H_{A8} , H_{B9} , 2H), 1.93 (с, H_{15} , 3H), 1.69 – 1.55 (м, H_7 , 1H), 1.51 – 1.37 (м, H_{B8} , 1H), 1.33 (с, H_{14} , 3H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 177.2 (C12), 159.7 (C18), 140.4 (C4), 125.2 (C3), 83.4 (C6), 72.6 (C1), 63.0 (C10), 62.4 (C17), 52.6 (C5), 49.2 (C7), 47.1 (C11), 46.7 (C16), 41.4 (C13), 39.8 (C2), 33.6 (C9), 22.8 (C14), 22.6 (C8), 18.4 (C15). ИК ν , cm^{-1} : 2929, 1780 (γ -лактон, с), 1746 (2-оксазолидинон, с), 1735 (2-оксазолидинон, с), 1501, 1488, 1437, 1415, 1367, 1326, 1309, 1265, 1231, 1209, 1190, 1168, 1143, 1114, 1086, 1061, 1029, 999, 964, 946, 930, 897, 871, 822, 795, 769, 745, 689, 665, 650, 618, 596, 568, 510, 499, 459. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{18}H_{24}NO_5$ $[M+H]^+$: 334.1649, найдено: 334.1653.

3-(((1a*S*,3a*S*,4*R*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-Диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)метил)хиназолин-4(3*H*)-он 68d [409]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – C_6H_6 /*EtOAc*=1:1, R_f =0.71). Выход 87% (1.36 г), белый порошок, $T_{пл}$ 145-146°C, $[\alpha]_D^{21}=+109.9$ (*c* 1.00; $CHCl_3$). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 8.33 (с, H_{23} , 1H), 8.30 – 8.26 (м, H_{18} , 1H), 7.83 – 7.70 (м, H_{20} , H_{21} , 2H), 7.55 – 7.48 (м, H_{19} , 1H), 5.55 (уш с, H_3 , 1H), 4.35 – 4.24 (м, H_{A13} , H_{B13} , 2H), 4.08 (т, $J = 9.8$ Гц, H_6 , 1H), 2.78 (уш д, $J = 10.8$ Гц, H_5 , 1H), 2.76 – 2.65 (м, H_{A2} , H_{11} , 2H), 2.23 – 2.03 (м, H_{A8} , H_{A9} , H_{B2} , 3H), 1.99 – 1.89 (м, H_{B9} , 1H), 1.89 (с, H_{15} , 3H), 1.61 – 1.45 (м, H_7 , H_{B8} , 2H), 1.33 (с, H_{14} , 3H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 176.6 (C12), 161.8 (C16), 148.2 (C22), 147.7 (C23), 140.4 (C4), 134.7 (C20), 127.9 (C21), 127.5 (C19), 126.7 (C18), 125.1 (C3), 121.8 (C17), 83.3 (C6), 72.5 (C1), 62.9 (C10), 52.5 (C5), 50.1 (C7), 46.3 (C11), 43.5 (C13), 39.7 (C2), 33.7 (C9), 22.9 (C8), 22.8 (C14), 18.4 (C15). ИК ν , cm^{-1} : 3049, 2954, 2917, 1764 (γ -лактон, с), 1661 (4-хиназолинон, с), 1612 (с), 1559, 1473, 1452, 1438, 1412, 1393, 1382, 1364, 1327, 1293, 1263, 1230, 1213, 1194, 1184, 1174, 1163, 1153,

1109, 1063, 1025, 1004, 978, 957, 921, 881, 868, 855, 815, 789 (с), 771, 731, 714, 701, 681, 666, 652, 640, 611, 586, 566, 548, 510, 494, 468. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{23}H_{25}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 393.1809, найдено: 393.1812.

1-(((1a*S*,3a*S*,4*R*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-Диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)метил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион 68e [409]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – $C_6H_6/EtOAc=1:3$, $R_f=0.63$). Выход 90% (1.29 г), белый порошок, $T_{пл}$ 201-202°C (разл.), $[\alpha]_D^{21}=+101.5$ (с 1.00; $CHCl_3$). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 8.71 (с, NH, 1H), 7.52 (д, $J = 8.0$ Гц, H16, 1H), 5.70 (дд, $J = 8.0, 2.3$ Гц, H17, 1H), 5.61 – 5.55 (м, H3, 1H), 4.18 – 4.05 (м, H_A13, H6, 2H), 3.98 (дд, $J = 14.5, 3.0$ Гц, H_B13, 1H), 2.85 (уш д, $J = 8.0$ Гц, H5, 1H), 2.81 – 2.71 (м, H_A2, 1H), 2.56 (ддд, $J = 12.7, 5.3, 2.9$ Гц, H11, 1H), 2.21 – 2.09 (м, H_A9, H_B2, 2H), 2.02 – 1.87 (м, H_A8, H_B9, H15, 5H), 1.56 – 1.41 (м, H7, H_B8, 2H), 1.34 (с, H14, 3H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 176.5 (C12), 163.2 (C18), 151.2 (C19), 146.0 (C16), 140.1 (C4), 125.2 (C3), 102.4 (C17), 83.5 (C6), 72.4 (C1), 62.8 (C10), 52.4 (C5), 49.5 (C7), 46.7 (C11), 44.8 (C13), 39.6 (C2), 33.5 (C9), 22.7 (C14), 22.6 (C8), 18.2 (C15). ИК ν , cm^{-1} : 3006, 2961, 2923, 2876, 2819, 2051, 1769 (γ -лактон, с), 1693 (урацил, с), 1661 (урацил, с), 1467, 1446, 1431, 1411, 1399, 1377, 1364 (с), 1338, 1319, 1293, 1238 (с), 1215, 1195, 1184, 1178, 1170, 1150, 1125, 1093, 1062, 1033, 1003, 974, 962, 892, 869, 860 (с), 826, 804, 786, 766, 737, 726, 681, 668, 652, 636, 613, 592, 571, 550 (с), 537, 525 (с), 509, 497 (с), 457. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{19}H_{23}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 359.1601, найдено: 359.1605.

1-(((1a*S*,3a*S*,4*R*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-Диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)метил)-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион 68f [409]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – $EtOAc$, $R_f=0.89$). Выход 94% (1.40 г), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 181-183°C, $[\alpha]_D^{22}=+80.9$ (с 1.99; $CHCl_3$). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 8.52 (с, NH, 1H), 7.33 (с, H16, 1H), 5.58 (с, H3, 1H), 4.15 – 4.05 (м, H6, H_A13, 2H), 3.95 (дд, $J = 14.6, 3.0$ Гц, H_B13, 1H), 2.85 (уш д, $J = 10.7$ Гц, H5, 1H), 2.76 (уш д, $J = 17.7$ Гц, H_A2, 1H), 2.59 – 2.49 (м, H11, 1H), 2.20 – 2.09 (м, H_A9, H_B2 2H), 2.02 – 1.94 (м, H_A8, H_B9, H15, H20, 8H), 1.53 – 1.41 (м, H7, H_B8, 2H), 1.33 (с, H14, 3H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 176.5 (C12), 163.9 (C18), 151.3 (C19), 141.9 (C16), 140.1 (C4), 125.2 (C3), 110.9 (C17), 83.5 (C6), 72.5 (C1), 62.8 (C10), 52.4 (C5), 49.5 (C7), 46.9 (C11), 44.6 (C13), 39.6 (C2), 33.5 (C9), 22.7 (C14), 22.6 (C8), 18.2 (C15), 12.4 (C20). ИК ν ,

см⁻¹: 3209, 2929, 2162, 1772 (γ -лактон, с), 1701 (с), 1685 (с), 1671 (с), 1459, 1433, 1380, 1358, 1318, 1294, 1220 (с), 1190, 1177, 1151, 1126, 1108, 1093, 1062, 1030, 1002, 982, 961, 922, 885, 867, 857, 836, 820, 803, 779, 760, 711, 683, 665, 655, 642, 632, 594, 576, 549, 510, 496, 472 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₂₀H₂₅N₂O₅ [M+H]⁺: 373.1758, найдено: 373.1762.

4-Амино-1-(((1aS,3aS,4R,6aS,6bR,9aR)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1aH-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-b]фуран-4-ил)метил)пиримидин-2(1H)-он 68g [409]

Продукт очищен перекристаллизацией из кипящего EtOH. Выход 90% (1.29 г), бесцветные кристаллы, T_{пл} 254°C (разл.), $[\alpha]_D^{21} = +108.8$ (с 1.00; ДМФА). ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ м. д.): 7.53 (д, $J = 7.2$ Гц, H₁₆, 1H), 7.10 (уш с, NH, 1H), 7.01 (уш с, NH, 1H), 5.63 (д, $J = 7.2$ Гц, H₁₇, 1H), 5.59 – 5.55 (м, H₃, 1H), 3.96 (т, $J = 10.2$ Гц, H₆, 1H), 3.92 (дд, $J = 13.8, 6.3$ Гц, H_{A13}, 1H), 3.78 (дд, $J = 13.8, 5.5$ Гц, H_{B13}, 1H), 2.90 – 2.78 (м, H₅, H₁₁, 2H), 2.77 – 2.71 (м, H_{A2}, 1H), 2.06 – 1.93 (м, H_{A9}, H_{B2}, 2H), 1.93 – 1.81 (м, H_{B9}, H₁₅, 4H), 1.66 – 1.52 (м, H₇, H_{A8}, 2H), 1.25 (с, H₁₄, 3H), 1.32 – 1.17 (м, H_{B8}, 1H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, (CD₃)₂SO, δ м. д.): 176.7 (C12), 166.0 (C18), 155.9 (C19), 146.9 (C16), 140.0 (C4), 125.0 (C3), 93.1 (C17), 82.0 (C6), 72.0 (C1), 62.4 (C10), 51.8 (C5), 49.4 (C7), 47.1 (C13), 44.1 (C11), 39.2 (C2), 33.0 (C9), 22.5 (C14), 22.3 (C8), 18.1 (C15). ИК ν , см⁻¹: 3345 (NH₂, шир), 3118 (NH₂, шир), 2962, 2924, 2838, 1757 (γ -лактон, с), 1663 (с), 1631 (с), 1523, 1486 (с), 1445, 1387 (с), 1338, 1316, 1291, 1276, 1259, 1242, 1221, 1188 (с), 1173 (с), 1150, 1135, 1121, 1108, 1093, 1058, 1027, 996 (с), 961, 934, 905, 868, 804 (с), 787 (с), 771, 722, 665 (с), 647, 622, 597, 573, 537, 526, 507, 495. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₁₉H₂₄N₃O₄ [M+H]⁺: 358.1761, найдено: 358.1767.

(1aS,3aS,4R,6aS,6bR,9aR)-4-((6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил)-1a,7-диметил-2,3,3a,4,6b,9-гексагидро-1aH-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-b]фуран-5(6aH)-он 68h [409]

Продукт очищен перекристаллизацией из кипящего EtOH. Выход 86% (1.31 г), бесцветные кристаллы, T_{пл} 258°C (разл.), $[\alpha]_D^{21} = +75.4$ (с 1.00; CHCl₃). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 8.35 (с, H₁₉, 1H), 7.97 (с, H₁₆, 1H), 5.73 (уш с, NH₂, 2H), 5.55 – 5.49 (м, H₃, 1H), 4.57 (д, $J = 3.6$ Гц, H_{A13}, H_{B13}, 2H), 4.06 (т, $J = 10.2$ Гц, H₆, 1H), 2.73 – 2.63 (м, H_{A2}, H₁₁, 2H), 2.63 – 2.55 (м, H₅, 1H), 2.18 – 2.03 (м, H_{A8}, H_{A9}, H_{B2}, 3H), 1.85 (уш с, H₁₅, 3H), 1.80 – 1.69 (м, H_{B9}, 1H), 1.56 – 1.44 (м, H_{B8}, 1H), 1.29 (с, H₁₄, 3H), 1.24 – 1.11 (м, H₇, 1H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 175.9 (C12), 155.4 (C18), 153.1 (C19), 150.8 (C20), 141.9 (C16),

140.1 (C4), 125.0 (C3), 119.0 (C17), 83.2 (C6), 72.4 (C1), 62.7 (C10), 52.2 (C5), 48.7 (C7), 47.5 (C11), 39.5 (C2), 39.2 (C13), 33.2 (C9), 22.7 (C14), 22.5 (C8), 18.1 (C15). ИК ν , cm^{-1} : 3358 (NH_2 , шир), 3166 (NH_2 , шир), 3108, 2999, 2964, 2919, 2836, 2051, 1769 (γ -лактон, с), 1650 (с), 1596 (с), 1575, 1485, 1447, 1438, 1418, 1385, 1377, 1351, 1341, 1326, 1311, 1251, 1233, 1204, 1186, 1171 (с), 1157, 1142, 1117, 1095, 1078, 1059, 1047, 1034, 1002 (с), 962, 938, 924, 912, 898, 889, 866, 833, 807, 799, 784, 768, 730, 718, 686, 674, 665, 649, 619, 593 (с), 554, 542, 535, 509. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382.1874, найдено: 382.1879.

4.2.3.11. Общая методика фосфин-катализируемого присоединения СН-кислот к α -метиленлактонам

К перемешиваемой смеси СН-кислоты (4 ммоль) и α -метиленлактона (8 ммоль) в растворителе (5 мл) быстро добавлен *n*- Bu_3P (0.081 г, 0.4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч. Контроль полноты протекания реакции проводили с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли описанным ниже способом.

Диэтил-2-((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)малонат **57a** [295]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/ EtOAc =4:1, R_f =0.15). Выход 20% (0.285 г), бесцветная жидкость. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.37 (дт, $J = 8.8$, 2.3 Гц, 1H), 4.27 – 4.14 (м, 5H), 3.72 (дд, $J = 8.1$, 8.0 Гц, 1H), 2.68 – 2.58 (м, 1H), 2.48 – 2.36 (м, 2H), 2.09 (ддд, $J = 14.2$, 8.3, 8.3 Гц, 1H), 1.98 (дддд, $J = 12.4$, 10.6, 10.6, 8.6 Гц, 1H), 1.29 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 178.3, 169.0, 168.8, 66.4, 61.7, 49.6, 37.0, 29.3, 29.1, 14.1. ИК ν , cm^{-1} : 2984, 2940, 2910, 1765, 1745, 1725, 1446, 1370, 1335, 1301, 1263, 1239, 1207, 1150, 1099, 1063, 1021, 934, 861, 705, 664, 580. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.1177, найдено: 259.1182.

Диэтил-2,2-бис((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)малонат **58a** [295]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/ EtOAc =1:1, R_f =0.51 (первый диастереомер), R_f =0.38 (второй диастереомер)), выделен в виде смеси диастереомеров 1:1. Выход 63% (0.897 г), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 114-118°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.34 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.29 – 4.09 (м, 6H), 2.72 (дд, $J = 14.6$, 2.6 Гц, 1H), 2.70 (дд, $J = 15.0$, 2.6 Гц, 1H), 2.64 – 2.54 (м, 1H), 2.53 – 2.42 (м, 2H), 2.41 – 2.31 (м,

1H), 2.09 (дд, $J = 15.0, 10.1$ Гц, 1H), 2.03 (дд, $J = 14.8, 9.0$ Гц, 1H), 1.99 – 1.80 (м, 2H), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 178.5, 178.4, 170.8, 170.7, 170.6, 66.4, 62.0, 61.9, 61.8, 55.9, 55.2, 35.8, 35.5, 34.2, 33.6, 30.3, 29.7, 14.0. ИК ν , cm^{-1} : 2980, 2953, 2919, 2879, 1755, 1717, 1470, 1443, 1382, 1371, 1317, 1299, 1281, 1262, 1238, 1214, 1203, 1170, 1127, 1097, 1020, 997, 973, 960, 914, 862, 850, 822, 797, 749, 716, 661, 581, 548, 522, 497, 458. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 357.1544, найдено: 357.1547.

Диэтил-2-((2-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)малонат 57b [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/ EtOAc =2:1, R_f =0.89). Выход 79% (0.860 г), бесцветная жидкость. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.38 – 4.26 (м, 2H), 4.26 – 4.10 (м, 4H), 3.78 (дд, $J = 9.0, 6.0$ Гц, 1H), 2.63 – 2.52 (м, 1H), 2.44 – 2.32 (м, 1H), 2.15 (дкв, $J = 13.8, 7.2$ Гц, 1H), 2.01 (ддд, $J = 14.2, 9.0, 5.2$ Гц, 1H), 1.97 – 1.84 (м, 2H), 1.66 – 1.50 (м, 1H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 174.2, 169.6, 169.3, 68.0, 61.7, 49.8, 37.0, 30.3, 25.2, 21.9, 14.2. ИК ν , cm^{-1} : 3456, 2981, 1724, 1446, 1394, 1369, 1298, 1248, 1150, 1115, 1067, 1029, 860. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.1333, найдено: 273.1336.

2,2-Бис((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)малонитрил 58c [297]

Продукт самопроизвольно выпадает из реакционной смеси, перекристаллизован из кипящего MeCN . Выход 95% (0.996 г), блестящие кристаллы. ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 4.40 – 4.32 (м, 2H), 4.25 – 4.17 (м, 2H), 3.05 – 2.95 (м, 2H), 2.65 – 2.51 (м, 4H), 2.51 – 2.31 (м, 2H), 2.20 – 2.05 (м, 2H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м. д.): 177.5, 115.6, 66.7, 37.4, 36.7, 35.3, 28.8. ИК ν , cm^{-1} : 1750, 1452, 1387, 1226, 1178, 1135, 1027, 1016, 963, 949, 737, 675, 565, 533, 458. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 263.1027, найдено: 263.1028.

2-((2-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)малонитрил 57d [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/ EtOAc =2:1, R_f =0.34). Выход 23% (0.164 г), бесцветная жидкость. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.66 (дд, $J = 10.9, 5.1$ Гц, 1H), 4.45 – 4.33 (м, 2H), 2.80 – 2.66 (м, 1H), 2.44 (ддд, $J = 13.8, 10.3, 5.1$ Гц, 1H), 2.22 (дт, $J = 13.4, 6.7$ Гц, 1H), 2.13 (ддд, $J = 13.9, 10.8, 4.0$ Гц, 1H), 2.06 – 1.97 (м, 1H), 1.95 – 1.83 (м, 1H), 1.74 – 1.59 (м, 1H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 173.2, 112.6, 112.5, 68.4, 36.1, 32.8, 24.9, 21.7, 21.3. ИК ν , cm^{-1} : 2921, 1722, 1455, 1398,

1162, 1072. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_9H_9N_2O_2$ $[M-H]^-$: 177.0669, найдено: 177.0664.

2,2-Бис((2-оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метил)малононитрил 58d [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/*EtOAc*=2:3, R_f =0.48 (оба диастереомера), выделен в виде смеси диастереомеров 1:1. Выход 65% (0.754 г), белый порошок, $T_{пл}$ 97-98°C. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 4.47 – 4.34 (м, 4H), 2.94 – 2.81 (м, 4H), 2.58 – 2.45 (м, 2H), 2.16 – 1.98 (м, 6H), 1.84 – 1.70 (м, 2H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 172.4, 172.2, 116.0, 115.1, 114.3, 68.3, 68.2, 39.2, 39.0, 37.42, 37.39, 34.5, 34.2, 25.3, 25.1, 21.9. ИК ν , cm^{-1} : 2972, 1716, 1457, 1407, 1276, 1236, 1165, 1103, 1071, 1052, 961, 783, 710, 663, 606, 534. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{15}H_{19}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 291.1340, найдено: 291.1343.

3,3'-(2-Этил-2-нитропропан-1,3-диил)бис(дигидрофуран-2(3*H*)-он) 58e [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/*EtOAc*=1:1, R_f =0.85, 0.77, 0.73, выделен в виде смеси двух *мезо*-форм и диастереомерной формы состава 1:1:2. Выход 88% (1.003 г), белый порошок. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 4.44 – 4.30 (м, 2H), 4.23 – 4.09 (м, 2H), 2.77 – 2.68 (м, 1H), 2.67 – 2.56 (м, 2H), 2.55 – 2.36 (м, 2H), 2.35 – 1.80 (м, 7H), 1.03 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 0.95 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 178.3, 178.2, 178.0, 93.0, 92.9, 92.7, 66.67, 66.64, 66.56, 38.2, 37.9, 35.8, 35.7, 35.6, 35.4, 34.5, 31.0, 30.4, 30.3, 29.52, 29.50, 29.2, 24.4, 8.5, 8.3, 8.0. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{13}H_{20}NO_6$ $[M+H]^+$: 286.1286, найдено: 286.1286.

3-(2-Нитробутил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-он 57f [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/*EtOAc*=4:1, R_f =0.93, 0.74, выделен в виде смеси диастереомеров ~1:2. Выход 21% (0.169 г), бесцветная жидкость. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 4.87 (дддд, $J = 11.2, 8.8, 5.0, 2.7$ Гц, 1H), 4.60 (ддт, $J = 10.3, 8.8, 4.3$ Гц, 2H), 4.37 – 4.24 (м, 6H), 2.66 (ддд, $J = 15.0, 10.4, 4.8$ Гц, 2H), 2.52 – 2.32 (м, 3H), 2.24 (ддд, $J = 13.4, 7.5, 6.2$ Гц, 2H), 2.20 – 1.69 (м, 17H), 1.65 – 1.47 (м, 3H), 0.99 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H), 0.98 (т, $J = 7.4$ Гц, 6H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 174.3, 173.3, 89.0, 87.0, 68.0, 67.7, 36.3, 36.0, 35.1, 34.5, 27.9, 27.5, 25.2, 23.8, 21.7, 21.6, 10.2, 10.1. ИК ν , cm^{-1} : 2971, 1727, 1545, 1459, 1375, 1254, 1161, 1065, 961, 800. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_9H_{16}NO_4$ $[M+H]^+$: 202.1074, найдено: 202.1079.

3,3'-(2-Этил-2-нитропропан-1,3-диил)бис(тетрагидро-2*H*-пиран-2-он) 58f [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/EtOAc=1:1, $R_f=0.75, 0.63, 0.63$, выделен в виде смеси двух *мезо*-форм и диастереомерной формы состава 1:1:2. Выход 62% (0.776 г), белый порошок. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 4.40 – 4.25 (м, 8H), 2.93 (дд, $J = 15.4, 3.9$ Гц, 1H), 2.88 – 2.61 (м, 5H), 2.56 – 2.40 (м, 2H), 2.21 – 1.83 (м, 21H), 1.70 – 1.46 (м, 5H), 1.03 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 0.96 – 0.90 (м, 4H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 174.6, 174.19, 174.17, 173.7, 93.9, 93.7, 93.3, 68.1, 68.0, 67.9, 67.8, 38.1, 37.9, 35.8, 35.5, 35.2, 34.4, 31.4, 29.7, 26.7, 26.5, 25.6, 25.4, 24.2, 22.0, 21.89, 21.87, 21.80, 8.5, 8.3, 8.1. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.1599, найдено: 314.1597.

**3,3'-((1-Ацетил-2-оксоиндолин-3,3-диил)бис(метилен))бис(дигидрофуран-2(3*H*)-он)
58g [297]**

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/EtOAc=1:1. Первая *мезо*-форма ($R_f=0.61$) и диастереомерная форма ($R_f=0.79$) были выделены в индивидуальном виде. Вторая *мезо*-форма ($R_f=0.85$) была выделена в смеси с диастереомерной формой. Первая *мезо*-форма: выход 22.8% (0.338 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 178-179°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 8.29 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.42 – 7.35 (м, 1H), 7.28 – 7.20 (м, 2H), 4.17 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.16 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.94 (ддд, $J = 10.7, 9.2, 6.3$ Гц, 2H), 2.75 (дд, $J = 14.2, 4.8$ Гц, 2H), 2.74 (с, 3H), 2.29 (дтд, $J = 11.6, 8.7, 4.8$ Гц, 1.91 (дд, $J = 14.2, 8.9$ Гц, 2H), 1.71 – 1.49 (м, 4H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 178.8, 177.8, 171.3, 140.3, 129.6, 129.4, 125.2, 123.1, 117.1, 66.3, 51.0, 40.0, 36.1, 30.0, 26.8. ИК ν , cm^{-1} : 2919, 1760, 1699, 1605, 1476, 1459, 1375, 1342, 1320, 1305, 1281, 1224, 1210, 1160, 1128, 1098, 1017, 969, 952, 919, 870, 775, 759, 703, 693, 662, 615, 603, 586, 549, 535, 486. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372.1442, найдено: 372.1441. Диастереомерная форма: выход 21.0% (0.311 г), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 184-185°C. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 8.28 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.44 – 7.37 (м, 1H), 7.34 – 7.25 (м, 2H), 4.29 – 4.22 (м, 1H), 4.19 – 4.12 (м, 1H), 3.99 – 3.88 (м, 2H), 2.75 (дд, $J = 14.1, 4.6$ Гц, 1H), 2.71 (с, 3H), 2.66 – 2.59 (м, 1H), 2.24 – 2.11 (м, 2H), 2.05 – 1.88 (м, 4H), 1.61 – 1.48 (м, 2H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 179.5, 178.3, 177.6, 170.9, 140.1, 129.5, 128.6, 125.9, 123.2, 117.1, 66.3, 66.2, 51.5, 40.3, 40.0, 36.2, 35.8, 30.0, 29.2, 26.8. ИК ν , cm^{-1} : 2993, 2913, 1764, 1740, 1719, 1605, 1481, 1466, 1446, 1372, 1347, 1311, 1275, 1267, 1206, 1179, 1169, 1160, 1133, 1111, 1040, 1024, 1017, 976, 962, 951, 919, 888, 862, 834, 776, 763, 713, 691, 668, 660, 625, 606, 593, 564, 516, 482. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372.1442, найдено: 372.1441. Вторая *мезо*-форма в смеси с диастереомерной формой состава ~1:1): выход 47.2% (0.701 г), белый порошок. ЯМР ^1H (400 МГц,

CDCl₃, δ м. д.): 8.29 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 8.27 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.46 – 7.37 (м, 2H), 7.36 – 7.24 (м, 4H), 4.26 (т, $J = 8.9$ Гц, 3H), 4.19 – 4.13 (м, 1H), 4.00 – 3.89 (м, 4H), 2.76 (дд, $J = 13.9, 4.5$ Гц, 1H), 2.71 (с, 3H), 2.69 (с, 3H), 2.64 (дд, $J = 18.9, 4.1$ Гц, 2H), 2.24 – 1.86 (м, 14H), 1.63 – 1.48 (м, 3H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 180.3, 179.5, 178.3, 178.0, 177.6, 170.9, 170.4, 140.1, 139.7, 129.6, 129.5, 128.6, 128.1, 126.5, 125.9, 123.3, 123.2, 117.07, 116.96, 66.3, 66.2, 66.1, 51.5, 51.4, 40.3, 40.1, 40.0, 36.2, 35.9, 35.8, 30.0, 29.3, 29.2, 26.91, 26.86.

1-Ацетил-3-((2-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)метил)индолин-2-он 57h [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/EtOAc=3:2, $R_f=0.80, 0.90$, выделен в виде смеси диастереомеров 1:1. Выход 15% (0.172 г), белый порошок, $T_{пл} 109-110^\circ\text{C}$. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 8.26 – 8.19 (м, 2H), 7.38 – 7.18 (м, 6H), 4.43 – 4.29 (м, 4H), 4.03 (дд, $J = 10.3, 4.4$ Гц, 1H), 3.79 (дд, $J = 9.4, 5.4$ Гц, 1H), 3.32 – 3.21 (м, 1H), 3.03 – 2.92 (м, 1H), 2.673 (с, 3H), 2.666 (с, 3H), 2.61 (ддд, $J = 14.5, 9.4, 5.1$ Гц, 1H), 2.45 (ддд, $J = 14.0, 9.5, 4.5$ Гц, 1H), 2.24 – 2.07 (м, 3H), 2.02 – 1.91 (м, 4H), 1.82 (ддд, $J = 14.1, 10.3, 3.6$ Гц, 1H), 1.68 – 1.56 (м, 2H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 178.9, 178.1, 174.8, 174.0, 171.0, 170.9, 140.2, 140.0, 128.6, 128.4, 128.1, 127.3, 125.3, 125.2, 123.6, 123.5, 116.7, 116.5, 68.2, 67.8, 43.5, 42.9, 36.1, 35.7, 33.5, 32.7, 26.80, 26.76, 25.2, 24.5, 21.93, 21.88. ИК ν, cm^{-1} : 2943, 1734, 1704, 1607, 1480, 1467, 1416, 1376, 1351, 1339, 1309, 1273, 1205, 1179, 1162, 1143, 1115, 1102, 1070, 1062, 1042, 1014, 993, 949, 912, 832, 767, 724, 694, 657, 625, 606, 589, 557, 547, 498, 482, 465. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₁₆H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 288.1231, найдено: 288.1232.

3,3'-((1-Ацетил-2-оксоиндолин-3,3-диил)бис(метилен))бис(тетрагидро-2H-пиран-2-он) 58h [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/EtOAc=2:3, $R_f=0.56, 0.56, 0.40$, выделен в виде смеси двух *мезо*-форм и диастереомерной формы состава 1:1:2. Выход 60% (0.958 г), белый порошок. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 8.29 – 8.25 (м, 2H), 7.40 – 7.31 (м, 2H), 7.29 – 7.16 (м, 4H), 4.23 – 4.11 (м, 6H), 2.83 – 2.71 (м, 1H), 2.73 (с, 3H), 2.70 (с, 6H), 2.66 (с, 3H), 2.51 – 2.41 (м, 1H), 2.36 – 2.26 (м, 1H), 2.22 (дкв, $J = 12.5, 6.6$ Гц, 1H), 2.16 – 2.05 (м, 3H), 1.87 (дд, $J = 14.7, 5.3$ Гц, 1H), 1.84 – 1.62 (м, 12H), 1.55 – 1.42 (м, 2H), 1.39 – 1.25 (м, 2H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 180.5, 180.0, 179.7, 174.1, 173.9, 173.5, 171.7, 171.4, 171.1, 140.2, 140.1, 139.4, 130.5, 129.45, 129.41, 129.1, 128.9, 125.8, 125.5, 125.0, 123.22, 123.17, 122.8, 117.1, 116.9, 116.8, 68.10, 68.05, 67.99, 67.88, 50.9, 50.4, 50.2, 40.8, 40.7, 40.5, 39.9, 36.3, 36.0, 35.79, 35.77, 26.7, 26.6,

26.3, 25.62, 25.55, 22.0, 21.94, 21.88. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{22}H_{26}NO_6$ $[M+H]^+$: 400.1755, найдено: 400.1759.

3,3'-(2-Оксо-1-((2-оксотетрагидрофуран-3-ил)метил)индолин-3,3-диил)бис(метилен)бис(дигидрофуран-2(3H)-он) 58i [297]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/EtOAc=2:5, $R_f \approx 0.38$ (все диастереомеры), выделен в виде смеси четырех диастереомеров состава 1:1:1:1. Выход 91% (1.554 г), белый порошок. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 7.40 – 7.23 (м, 2H), 7.23 – 7.07 (м, 1H), 7.05 – 6.95 (м, 1H), 4.49 – 4.39 (м, 1H), 4.32 – 4.20 (м, 2H), 4.18 – 4.06 (м, 2H), 4.06 – 3.84 (м, 3H), 3.23 – 3.05 (м, 1H), 2.79 – 2.69 (м, 1H), 2.61 – 1.81 (м, 8H), 1.76 – 1.41 (м, 3H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 179.3, 178.9 – 178.1 (m), 176.95, 176.90, 176.7, 176.6, 142.8, 142.7, 142.5, 142.1, 130.8, 130.1, 129.8, 129.7, 129.2, 129.15, 129.13, 129.0, 124.0, 123.9, 123.8, 123.79, 123.77, 123.42, 123.38, 122.8, 109.0, 108.9, 66.7, 66.6, 66.48, 66.45, 66.42, 66.36, 66.34, 66.24, 66.21, 50.8, 50.6, 50.5, 50.3, 40.91, 40.88, 40.7, 39.5, 39.2, 39.1, 39.0, 38.9, 38.7, 38.2, 37.9, 37.7, 36.4, 36.33, 36.31, 36.26, 35.8, 35.7, 35.6, 35.5, 30.5, 30.4, 30.24, 30.22, 30.0, 29.6, 29.5, 29.3, 27.7, 27.62, 27.58, 27.52. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{23}H_{26}NO_7$ $[M+H]^+$: 428.1704, найдено: 428.1709.

Диэтил-2,2-бис(((1a*S*,3a*S*,4*S*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-b]фуран-4-ил)метил)малонат 69a [295]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/EtOAc=4:1, $R_f=0.39$). Выход 84% (1.09 г), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 195-197°C (разл.), $[\alpha]_D^{26} = +86.7$ (с 2.00; $CHCl_3$). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 5.55 (уш с, 1H), 4.30 (кв, $J = 7.1$ Гц, 1H), 4.27 (кв, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.08 – 3.99 (м, 3H), 4.07 (кв, $J = 7.2$ Гц, 1H), 2.84 – 2.71 (м, 4H), 2.37 – 2.30 (м, 2H), 2.18 – 2.09 (м, 8H), 1.93 – 1.83 (м, 4H), 1.91 (уш с, 6H), 1.49 – 1.37 (м, 4H), 1.33 (с, 6H), 1.24 (т, $J = 7.2$ Гц, 6H). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м. д.): 177.8, 170.5, 140.6, 124.8, 82.7, 72.4, 62.6, 62.0, 56.6, 53.6, 52.2, 42.5, 39.5, 33.5, 22.7, 22.3, 18.3, 13.9. ИК ν , cm^{-1} : 2991, 2968, 2951, 2926, 2897, 2859, 2833, 1772, 1756, 1720, 1437, 1372, 1343, 1313, 1284, 1268, 1255, 1209, 1193, 1163, 1147, 1134, 1116, 1100, 1070, 1042, 1029, 1013, 992, 961, 924, 882, 858, 821, 807, 788, 773, 721, 682, 671, 655, 640, 595, 579, 551, 508, 492. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $C_{37}H_{49}O_{10}$ $[M+H]^+$: 653.3321, найдено: 653.3326.

2,2-Бис(((1a*S*,3a*S*,4*S*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-b]фуран-4-ил)метил)малонитрил 69b [409]

Продукт очищен перекристаллизацией из MeCN. Выход 97% (1.08 г), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 268-270°C (разл.), $[\alpha]_D^{23} = +65.4$ (c 1.00; CHCl₃). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 5.62 – 5.55 (м, H₃, H_{3'}, 2H), 4.16 (т, J = 10.5, H₆, H_{6'}, 2H), 2.88 (уш д, J = 10.6 Гц, H₅, H_{5'}, 2H), 2.82 – 2.72 (м, H_{A2}, H_{A2'}, 2H), 2.61 – 2.47 (м, H₇, H_{7'}, H_{A13}, H_{A13'}, 4H), 2.26 (дд, J = 14.5, 2.8 Гц, H_{B13}, H_{B13'}, 2H), 2.22 – 2.12 (м, H_{B2}, H_{B2'}, H_{A9}, H_{A9'}, 4H), 2.02 – 1.91 (м, H_{B9}, H_{B9'}, 2H), 1.92 (уш с, H₁₅, H_{15'}, 6H), 1.84 – 1.75 (м, H_{A8}, H_{A8'}, 2H), 1.73 – 1.54 (м, H_{B8}, H_{B8'}, H₁₁, H_{11'}, 4H), 1.34 (с, H₁₄, H_{14'}, 6H). ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 176.2 (C₁₂, C_{12'}), 140.1 (C₄, C_{4'}), 125.2 (C₃, C_{3'}), 114.9 (2CN), 83.2 (C₆, C_{6'}), 72.3 (C₁, C_{1'}), 62.5 (C₁₀, C_{10'}), 52.2 (C₅, C_{5'}), 52.1 (C₁₁, C_{11'}), 43.6 (C₇, C_{7'}), 39.5 (C₂, C_{2'}), 35.8 (C₁₆), 35.6 (C₁₃, C_{13'}), 33.1 (C₉, C_{9'}), 22.7 (C₈, C_{8'}), 22.6 (C₁₄, C_{14'}), 18.2 (C₁₅, C_{15'}). ИК ν , см⁻¹: 2928, 1775 (γ -лактон, с), 1435, 1379, 1311, 1267, 1255, 1209, 1189, 1171, 1151, 1124, 1084, 1070, 1028, 1001, 988 (с), 960, 926, 884, 860, 815, 785, 731, 686, 662, 644, 630, 600, 592, 575, 508, 461. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₃₃H₃₉N₂O₆ [M+H]⁺: 559.2803, найдено: 559.2808.

(1aS,1a'S,3aS,3a'S,4S,4'S,6aS,6bR,6a'S,6b'R,9aR,9a'R)-4,4'-(2-Этил-2-нитропропан-1,3-диил)бис(1a,7-диметил-2,3,3a,4,6b,9-гексагидро-1aH-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-b]фуран-5(6aH)-он) 69c [409]

Продукт очищен перекристаллизацией из MeCN. Выход 93% (1.08 г), бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 226-228°C (разл.), $[\alpha]_D^{23} = +57.8$ (c 1.00; CHCl₃). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 5.59 – 5.53 (м, H₃, H_{3'}, 2H), 4.07 (т, J = 8.6 Гц, H₆, 1H), 4.04 (т, J = 9.3 Гц, H_{6'}, 1H), 2.85 – 2.70 (м, H₅, H_{5'}, H_{A2}, H_{A2'}, 4H), 2.50 (дд, J = 15.5, 7.7 Гц, H_{A13}, 1H), 2.44 – 2.28 (м, H_{A13'}, H₁₁, H_{11'}, 3H), 2.26 – 2.06 (м, H_{B2'}, H_{B2'}, H_{A9}, H_{A9'}, H_{B13}, H_{B13'}, CH₂CH₃, 8H), 1.92 (с, H₁₅, H_{15'}, 6H), 1.93 – 1.84 (м, H_{B9}, H_{B9'}, 2H), 1.65 – 1.55 (м, H_{A8}, H_{A8'}, 2H), 1.52 – 1.39 (м, H_{B8}, H_{B8'}, H₇, H_{7'}, 4H), 1.33 (с, H₁₄, H_{14'}, 6H), 1.02 (т, J = 7.3 Гц, CH₂CH₃, 3H). ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 177.84 (C₁₂), 177.78 (C_{12'}), 140.5 (C₄), 140.4 (C_{4'}), 125.0 (C₃), 124.9 (C_{3'}), 93.8 (CNO₂), 82.8 (C₆), 82.7 (C_{6'}), 72.3 (C₁, C_{1'}), 62.5 (C₁₀, C_{10'}), 53.8 (C₇), 53.7 (C_{7'}), 52.13 (C₅), 52.11 (C₅), 42.01 (C₁₁), 41.98 (C_{11'}), 39.5 (C₂, C_{2'}), 35.9 (C₁₃), 34.1 (C_{13'}), 33.4 (C₉, C_{9'}), 29.5 (CH₂CH₃), 22.7 (C₁₄, C_{14'}), 22.1 (C₈), 22.0 (C_{8'}), 18.3 (C₁₅, C_{15'}), 8.6 (CH₂CH₃). ИК ν , см⁻¹: 2918, 1771 (γ -лактон, с), 1544 (NO₂, с), 1433 (NO₂, с), 1376, 1325, 1252, 1207, 1187, 1169 (с), 1144, 1111, 1091, 1079, 1058, 1031, 1014, 1001 (с), 986, 959, 922, 884, 858 (с), 831, 818, 807, 782, 729, 687, 666, 647, 596, 585, 569, 543, 509. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₃₃H₄₄NO₈ [M+H]⁺: 582.3061, найдено: 582.3068.

Этил-2-(диэтоксифосфорил)-3-((1a*S*,3a*S*,4*S*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)-2-(((1a*S*,3a*S*,4*S*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)метил)пропаноат **69d [409]**

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/EtOAc=2:1, $R_f=0.50$). Выход 93% (1.33 г), белый порошок, $T_{пл}$ 118-119°C, $[\alpha]_D^{22}=+37.8$ (c 2.00; CHCl₃). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 5.55 (уш с, Н3, Н3', 2H), 4.33 – 4.11 (м, 2РОСН₂, ОСН₂СН₃, 6H), 4.06 – 3.96 (м, Н6, Н6', 2H), 2.93 – 2.71 (м, Н5, Н5', Н_A2, Н_A2', Н11, Н11', 6H), 2.56 (ддд, $J = 17.9, 15.1, 6.2$ Гц, Н_A13, 1H), 2.25 (тд, $J = 15.1, 7.5$ Гц, Н_B13, 1H), 2.19 – 1.78 (м, Н_B2, Н_B2', Н_A13', Н_B13', Н_A9, Н_A9', Н_B9, Н_B9', Н_A8, 9H), 1.92 (уш с, Н15, Н15', 6H), 1.70 – 1.57 (м, Н_B8, Н_A8', 2H), 1.54 – 1.20 (м, Н7, Н7', Н_B8', 2РОСН₂СН₃, ОСН₂СН₃, 12H), 1.33 (уш с, Н14, Н14', 6H). ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 178.6 (C12'), 177.8 (C12), 170.7 (CO₂Et), 140.7 (C4, C4'), 124.8 (C3), 124.7 (C3'), 82.5 (C6), 82.4 (C6'), 72.5 (C1), 72.4 (C1'), 63.72 (C10), 63.66 (C10'), 62.6 (д, $J_{PC} = 4.0$ Гц, РОС_AН₂), 62.2 (ОСН₂СН₃), 62.0 (д, $J_{PC} = 7.0$ Гц, РОС_BН₂), 54.1 (C7), 53.6 (C7'), 52.5 (C5), 52.2 (C5'), 50.8 (д, $J_{PC} = 140.9$ Гц, РС), 42.4 (д, $J_{PC} = 2.2$ Гц, C11), 42.3 (д, $J_{PC} = 5.1$ Гц, C11'), 39.5 (C2, C2'), 34.4 (д, $J_{PC} = 2.5$ Гц, C13), 33.7 (C9), 33.6 (C9'), 32.9 (д, $J_{PC} = 3.8$ Гц, C13'), 22.72 (C14), 22.70 (C14'), 22.6 (C8), 22.4 (C8'), 18.4 (C15), 18.3 (C15'), 16.6 (д, $J_{PC} = 6.0$ Гц, РОСН₂СН_{3A}), 16.5 (д, $J_{PC} = 6.0$ Гц, РОСН₂СН_{3B}), 14.0 (ОСН₂СН₃). ЯМР ³¹P{¹H} (161.9 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 24.7. ИК ν , см⁻¹: 2925, 1773 (γ -лактон, с), 1723 (сложноэфирная, с), 1437, 1375, 1314, 1238 (P=O, с), 1213 (P=O, с), 1167, 1150, 1119, 1096, 1053 (P–O–C, с), 1016 (P–O–C, с), 960, 858, 806, 762, 680, 663, 649, 581, 546, 510. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для C₃₈H₅₄O₁₁P [M+H]⁺: 717.3398, найдено: 717.3404.

Этил-2-(диэтоксифосфорил)-3-((1a*S*,3a*S*,4*S*,6a*S*,6b*R*,9a*R*)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-4-ил)пропаноат **70 [409]**

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – C₆H₆/EtOAc=2:3, $R_f=0.61$ (оба эписмера)), выделен в виде смеси эписмеров состава ~1:2. Выход 90% (0.846 г), желтоватая маслообразная жидкость. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ м. д.): 5.56 (уш с, Н3, 3H), 4.31 – 4.09 (м, 2РОСН₂, ОСН₂СН₃, 18H), 4.04 – 3.96 (м, Н6, 3H), 3.92 (ддд, $J = 24.3, 12.3, 2.6$ Гц, Н16, 2H, основной), 3.49 (дт, $J = 23.2, 6.9$ Гц, Н16, 1H, минорный), 2.85 – 2.71 (м, Н_A2, Н5, 6H), 2.57 – 2.49 (ддд, $J = 12.8, 8.4, 4.9$ Гц, Н11, 1H, минорный), 2.31 – 2.22 (м, Н13, 4H), 2.22 – 2.03 (м, Н_B2, Н_A9, Н11 (основной), 8H), 1.96 – 1.82 (м, Н_B9, Н13, 5H), 1.91 (с, Н15, 9H), 1.77 – 1.68 (м, Н_A8, 3H), 1.53 – 1.20 (м, Н7, Н_B8, 2РОСН₂СН₃, ОСН₂СН₃, 33H),

1.33 (с, Н14, 9H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 177.9 (C12), 170.1 (CO_2Et), 140.51 (C4, минорный), 140.47 (C4, основной), 124.8 (C3), 82.7 (C6, основной), 82.6 (C6, минорный), 72.45 (C1, основной), 72.41 (C1, минорный), 62.94 (д, $J_{\text{PC}} = 4.4$ Гц, POCH_2 , минорный), 62.87 (д, $J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, POCH_2 , основной), 62.68 (C10, основной), 62.58 (C10, минорный), 61.7 (OCH_2CH_3), 52.9 (C7, основной), 52.6 (C7, минорный), 52.39 (C5, минорный), 52.37 (C5, основной), 43.8 (д, $J_{\text{PC}} = 8.4$ Гц, C11, минорный), 43.2 (д, $J_{\text{PC}} = 15.6$ Гц, C11, основной), 42.0 (д, $J_{\text{PC}} = 128.7$ Гц, C16, минорный), 41.8 (д, $J_{\text{PC}} = 128.7$ Гц, C16, основной), 39.58 (C2, основной), 39.55 (C2, минорный), 33.5 (C9), 25.6 (д, $J_{\text{PC}} = 3.9$ Гц, C13, основной), 25.3 (д, $J_{\text{PC}} = 4.6$ Гц, C13, минорный), 22.70 (C14, основной), 22.68 (C14, минорный), 22.57 (C8, минорный), 22.3 (C8, основной), 18.27 (C15, минорный), 18.24 (C15, основной), 16.3 (д, $J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, POCH_2CH_3), 14.1 (OCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 22.3 (минорный), 22.0 (основной). ИК ν , cm^{-1} : 2982, 2929, 1768 (γ -лактон, с), 1730 (сложноэфирная, с), 1650, 1478, 1443, 1369, 1294, 1245 (P=O, с), 1209, 1189, 1166 (P–O, с), 1118, 1097, 1046 (P–O–C, с), 1018 (P–O–C, с), 1001 (P–O–C, с), 960, 886, 859, 846, 807, 791, 761, 730, 714, 682, 665, 648, 630, 602, 550, 508, 491. Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{P} [\text{M}+\text{H}]^+$: 471.2142, найдено: 471.2149.

Диэтил-(2-циано-1,3-бис((1aS,3aS,4S,6aS,6bR,9aR)-1a,7-диметил-5-оксо-2,3,3a,4,5,6a,6b,9-октагидро-1aH-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-b]фуран-4-ил)пропан-2-ил)фосфонат 69e [409]

Продукт очищен колоночной хроматографией (силикагель, элюент – *n*-гексан/ EtOAc =1:1, R_f =0.43). Выход 91% (1.22 г), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 124-125°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +52.0$ (с 1.01; CHCl_3). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 5.60 – 5.53 (м, Н3, Н3', 2H), 4.41 – 4.23 (м, 2 POCH_2 , 4H), 4.14 (т, $J = 10.0$ Гц, Н6, 1H), 4.07 (т, $J = 10.0$ Гц, Н6', 1H), 2.91 (уш д, $J = 10.6$ Гц, Н5, 1H), 2.83 (уш д, $J = 10.7$ Гц, Н5', 1H), 2.80 – 2.68 (м, Н_A9, Н_A9', Н₁₁, 3H), 2.67 – 2.51 (м, Н_A13, Н₁₁', 2H), 2.25 – 1.67 (м, Н_B13, Н_A13', Н_B13', Н_B9, Н_B9', Н_A8, Н_A8', Н_B8, Н_B8', Н7, Н_A2, 11H), 1.92 (уш с, Н15, Н15', 6H), 1.65 – 1.19 (м, Н_A2', Н_B2, Н_B2', Н7', 4H), 1.41 (т, $J = 7.1$ Гц, $\text{POCH}_2\text{CH}_{3\text{A}}$, 3H), 1.40 (т, $J = 7.1$ Гц, $\text{POCH}_2\text{CH}_{3\text{B}}$, 3H), 1.34 (с, Н14, 3H), 1.33 (с, Н14', 3H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3 , δ м. д.): 177.8 (C12), 177.6 (C12'), 140.6 (C4), 140.3 (C4'), 125.0 (C3), 124.9 (C3'), 118.4 (д, $J_{\text{PC}} = 16.1$ Гц, CN), 83.0 (C6), 82.8 (C6'), 72.4 (C1), 72.3 (C1'), 65.0 (д, $J_{\text{PC}} = 8.0$ Гц, POCH_2H_2), 64.8 (д, $J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, POCH_2H_2), 62.7 (C10), 62.5 (C10'), 53.4 (C5), 52.1 (C5'), 52.0 (C7), 51.9 (C7'), 43.6 (д, $J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, C11), 43.4 (д, $J_{\text{PC}} = 5.0$ Гц, C11'), 40.4 (д, $J_{\text{PC}} = 142.9$ Гц, C16), 39.7 (C9), 39.6 (C9'), 33.4 (C8), 33.2 (C8'), 30.8 (д, $J_{\text{PC}} = 4.0$ Гц, C13), 30.7 (д, $J_{\text{PC}} = 4.0$ Гц, C13'), 22.8 (C2), 22.7 (C2'), 22.3 (C14, C14'), 18.32 (C15), 18.29 (C15'), 16.5 (д, $J_{\text{PC}} = 6.0$ Гц, POCH_2CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (161.9 МГц, CDCl_3 , δ м. д.):

19.8. ИК ν , cm^{-1} : 2926, 1772 (γ -лактон, с), 1435, 1379, 1319, 1257 (P=O, с), 1211, 1167 (P–O, с), 1120, 1012 (P–O–C, с), 960 (с), 853 (с), 810, 753, 664, 643, 575 (с), 511 (с). Масс-спектр (HRMS-ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{NO}_9\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 670.3139, найдено: 670.3145.

4.3. Цитотоксические исследования

При исследовании цитотоксичности соединений использованы следующие раковые клеточные линии: M-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa, клон M-HeLa); T98G – глиобластома человека; HepG2 – карцинома печени человека; PANC-1 – карцинома поджелудочной железы человека; HuTu 80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека; MCF-7 – аденокарцинома молочной железы человека (плевральная жидкость); A 549 – карцинома легкого человека; PC3 – клеточная линия аденокарцинома предстательной железы из ATCC (American Type Cell Collection, USA; CRL 1435); SK-OV-3 – аденокарцинома яичника человека; DU-145 – карцинома простаты человека; A 375 – меланома кожи человека из клеточного репозитория CLS Cell Lines Service. Из нормальных клеточных линий использованы: WI38 – VA 13 subline 2RA – легкое эмбриона человека из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург); Chang liver – клетки печени человека из коллекции и НИИ вирусологии РАМН (Москва).

Цитотоксическое действие соединения на клетки определяли колориметрическим методом клеточной пролиферации – МТТ-теста. При определенных условиях НАДФ-Н-зависимые клеточные оксидоредуктазные ферменты могут отражать количество жизнеспособных клеток. Данные ферменты восстанавливают тетразолиевый краситель (МТТ) – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид – в нерастворимый синевioletовый формазан, кристаллизующийся внутри клетки. Количество образовавшегося формазана пропорционально числу клеток с активным метаболизмом.

Клетки высевали на 96-луночный планшет Nunc в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO_2 -инкубаторе при 37°C до образования монослоя. Затем питательную среду удаляли и в лунки добавляли по 100 мкл растворов исследуемого соединения в заданных разведениях, которые готовили непосредственно в питательной среде с добавлением 5% диметилсульфоксида для улучшения растворимости. Исследования проводили в диапазоне концентраций (1-100 мкМ). После 48 ч инкубации клеток с тестируемыми соединениями питательную среду из планшетов удаляли и добавляли 100 мкл питательной среды без сыворотки с МТТ в концентрации 0.5 мг/мл и инкубировали в течение 4 ч при 37°C . По окончании инкубации среду с МТТ удаляли и для растворения образовавшихся кристаллов формазана вносили по 100 мкл диметил-

сульфоксида в каждую лунку. Оптическую плотность регистрировали при 540 нм на микропланшетном ридере Invitrologic (Новосибирск, Россия). Эксперименты для всех соединений повторяли трижды.

Расчет IC_{50} – концентрации тестируемого соединения, вызывающей подавление роста клеток на 50%, производился с помощью программы: MLA – «Quest Graph™ IC50 Calculator» [433].

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 -метиленлактонов, 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 енолятными центрами. В реакциях с алкенами, имеющими *s-cis*-геометрию, фиксированную в цикле, обнаружен ранее неописанный эффект анхимерного содействия. Данный эффект зависит от конформационной подвижности цикла и усиливается при переходе от пятичленного α -метилен- γ -бутиролактона к шестичленному α -метилен- δ -валеролактону, но исчезает в реакции с α -метилен- 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 ривибронного 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 D₁₅-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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Pearson, R. G. Nucleophilic reactivity constants toward methyl iodide and trans-dichlorodi(pyridine)platinum(II). / R. G. Pearson, H. R. Sobel, J. Songstad // *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – V. 90. – № 2. – P. 319-326.
2. Rahman, M. M. Separation of phosphorus(III) ligands into pure σ -donors and σ -donor/ π -acceptors: Comparison of basicity and σ -donicity. / M. M. Rahman, H. Y. Liu, K. Eriks, A. Prock, W. P. Giering // *Organometallics* – 1989. – V. 8. – № 1. – P. 1-7.
3. Horner, L. Zur anionotropen Polymerisationsauslösung bei Olefinen. III. Tertiäre Phosphine. / L. Horner, W. Jurgeleit, K. Klüpfel // *Ann. Chem.* – 1955. – B. 591. – № 1. – S. 108-117.
4. Horner, L. Zum Nachweis des polaren Charakters in Doppelbindungs-Systemen Phosphororganische Verbindungen II. / L. Horner, K. Klüpfel // *Ann. Chem.* – 1955. – B. 591. – № 1. – S. 69-98.
5. Ford, J. A. Cleavage reactions of phosphinemethylenes. / J. A. Ford, C. V. Wilson // *J. Org. Chem.* – 1961. – V. 26. – № 5. – P. 1433-1437.
6. Крылова, Т. О. Стабильные цвиттер-ионы на основе этил-2-цианоакрилата и третичных фосфинов. / Т. О. Крылова, Г. Д. Коломникова, И. А. Гарбузова, Ю. Г. Гололобов // *Ж. общ. химии.* – 1994. – Т. 64. – № 3. – С. 409-410.
7. Saijo, R. Synthesis and structures of stable phosphorus zwitterions derived from mesoionic 4-trifluoroacetyl-1,3-oxazolium-5-olates. / R. Saijo, H. Uno, S. Mori, M. Kawase // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – № 51. – P. 8006-8009.
8. Reddy, G. S. Percyanophospholes. / G. S. Reddy, C. D. Weis // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – № 7. – P. 1822-1824.
9. Hendrickson, J. B. The reactions of triphenyl-phosphine and -arsine with dimethyl acetylenedicarboxylate. / J. B. Hendrickson, R. E. Spenger, J. J. Sims // *Tetrahedron.* – 1963. – V. 19. – № 5. – P. 707-713.
10. Hudson, R. F. Structure et réactions du composé d'addition: triphénylphosphine - anhydride maléique. / R. F. Hudson, P. A. Chopard // *Helv. Chim. Acta* – 1963. – B. 46. – № 6. – S. 2178-2185.
11. Osuch, C. The adduct of triphenylphosphine and maleic anhydride. / C. Osuch, J. E. Franz, F. B. Zienty // *J. Org. Chem.* – 1964. – V. 29. – № 12. – P. 3721-3722.
12. Ramirez, F. Trialkyl- and triaryl-alkylidenephosphoranes from the reaction of tertiary phosphines with trans-dibenzoyl ethylene. / F. Ramirez, O. P. Madan, C. P. Smith // *Tetrahedron Lett.* – 1965. – V. 6. – № 3. – P. 201-205.

13. Ramirez, F. The structure of quinone-donor adducts. I. The action of triphenylphosphine on *p*-benzoquinone, 2,5-dichloro-*p*-benzoquinone and chloranil. / F. Ramirez, S. Dershowitz // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78. – № 21. – P. 5614-5622.
14. Hoffmann, H. Phosphororganische Verbindungen, XI. Strukturbeweis des Schönberg-Adduktes. / H. Hoffmann, L. Horner, G. Hassel // *Chem. Ber.* – 1958. – B. 91. – № 1. – S. 58-60.
15. Moiseev, D. V. Interactions of tertiary phosphines with *p*-benzoquinones; X-ray structures of $[\text{HO}(\text{CH}_2)_3]_3\text{P}^+\text{C}_6\text{H}_2(\text{O}^-)(\text{OH})(\text{MeO})$ and $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}^-)(\text{OH})$. / D. V. Moiseev, B. O. Patrick, B. R. James, T. Q. Hu // *Inorg. Chim. Acta* – 2010. – V. 363. – № 13. – P. 3569-3574.
16. Starnes, W. H. Oxidation inhibitors. VII. Reaction of a quinone methide with tri-*n*-butylphosphine. / W. H. Starnes, J. J. Lauff // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35. – № 6. – P. 1978-1986.
17. Bakhtiyarova, Yu. V. New phosphorus ylides in reactions of tertiary phosphines with phosphorylated quinone methide. / Yu. V. Bakhtiyarova, M. S. Bondar, V. V. Andriyashin, O. N. Kataeva, I. V. Galkina, V. I. Galkin // *Mendeleev Commun.* – 2009. – V. 19. – № 1. – P. 37-38.
18. Hoffmann, H. Zur Reaktion von Triphenylphosphin mit Olefinen. / H. Hoffmann // *Chem. Ber.* – 1961. – B. 94. – № 5. – S. 1331-1336.
19. Hoffmann, H. Darstellung von Vinylphosphoniumsalzen und Vinylphosphinen. / H. Hoffmann, H. J. Diehr // *Chem. Ber.* – 1965. – B. 98. – № 2. – S. 363-368.
20. Larpent, C. Nucleophilic addition of water-soluble phosphines on activated olefins. / C. Larpent, H. Patin. // *Tetrahedron.* – 1988. – V. 44. – № 19. – P. 6107-6118.
21. Галкин, В. И. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур. I. Трифенилфосфин и трифенилфосфит в реакциях с непредельными карбоновыми кислотами и их производными. / В. И. Галкин, Ю. В. Бахтиярова, Н. А. Полежаева, Р. А. Шайхутдинов, В. В. Клочков, Р. А. Черкасов // *Ж. общ. химии.* – 1998. – Т. 68. – № 7. – С. 1104-1108.
22. Галкин, В. И. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур. II. Синтез и молекулярная структура трифенилфосфонийэтилкарбоксилата и продуктов его алкилирования. / В. И. Галкин, Ю. В. Бахтиярова, Н. А. Полежаева, И. В. Галкина, Р. А. Черкасов, Д. Б. Криволапов, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов // *Ж. общ. химии.* – 2002. – Т. 72. – № 3. – С. 404-411.
23. Галкин, В. И. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур. III. Фосфабетаины на основе третичных фосфинов и α,β -непредельных карбоновых кислот. Синтез, строение и химические свойства. / В. И. Галкин, Ю. В. Бахтиярова, Н. А. Полежаева, И. В. Галкина, Р. А. Черкасов, Д. Б. Криволапов, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов // *Ж. общ. химии.* – 2002. – Т. 72. – № 3. – С. 412-418.

24. Galkin, V. I. Phosphobetaines on the basis of triphenylphosphine and unsaturated dicarboxylic acids. / V. I. Galkin, Y. V. Bakhtiyarova, I. V. Galkina, R. A. Cherkasov, A. N. Pudovic, D. B. Krivolapov, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2002. – V. 177. – № 8–9. – P. 2063.
25. Бахтиярова, Ю. В. Карбоксилатные фосфабетаины на основе третичных фосфинов и непредельных дикарбоновых кислот. / Ю. В. Бахтиярова, Р. И. Сагдиева, И. В. Галкина, В. И. Галкин, Р. А. Черкасов, Д. Б. Криволапов, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов // *Ж. орг. химии* – 2007. – Т. 43. – № 2. – С. 215-221.
26. Бахтиярова, Ю. В. Трициклогексилфосфин в реакциях с непредельными моно- и дикарбоновыми кислотами. / Ю. В. Бахтиярова, М. С. Бондарь, И. В. Галкина, В. И. Галкин // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2008. – Т. 150. – № 1. – С. 42-55.
27. Galkin, V. I. The synthesis and reactions of betaines formed in reactions of tertiary phosphines with unsaturated carboxylic acids and their derivatives. / V. I. Galkin, Yu. V. Bakhtiyarova, R. I. Sagdieva, I. V. Galkina, R. A. Cherkasov // *Heteroatom Chem.* – 2006. – V. 17. – № 6. – P. 557-566.
28. Галкин, В. И. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур. IV Трифенилфосфонийэтилкарбоксилат в реакциях с диполярными электрофильными реагентами. / В. И. Галкин, Ю. В. Бахтиярова, Р. И. Сагдиева, И. В. Галкина, Р. А. Черкасов, Д. Б. Криволапов, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов // *Ж. общ. химии.* – 2006. – Т. 76. – № 3. – С. 452-458.
29. Bakhtiyarova, Y. V. The reaction of phosphorylation of trans-aconitic acid by tertiary phosphines. / Y. V. Bakhtiyarova, A. F. Aksunova, S. R. Romanov, D. I. Bakhtiyarov, K. A. Ivshin, O. N. Kataeva, S. N. Egorova, I. V. Galkina, V. I. Galkin // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2019. – V. 194. – № 4-6. – P. 319-320.
30. Romanov, S. Tertiary phosphines in reactions with substituted cinnamic acids. / S. Romanov, A. Aksunova, Y. Bakhtiyarova, M. Shulaeva, O. Pozdeev, S. Egorova, I. Galkina, V. Galkin // *J. Organomet. Chem.* – 2020. – V. 910. – P. 121130.
31. Romanov, S. R. Synthesis of novel phosphonium salts derived from tertiary phosphines and substituted acrylic acids. / S. R. Romanov, A. V. Nafikova, A. V. Padenko, A. D. Moryasheva, V. S. Bakhtiyarova, E. V. Fedorenko, M. P. Shulaeva, O. K. Pozdeev, E. R. Zvereva, I. V. Galkina, Y. V. Bakhtiyarova // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2022. – V. 197. – № 5-6. – P. 615-619.
32. Галкин, В. И. Кинетика и механизм образования карбоксилатных фосфабетаинов в реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами. / В. И. Галкин, Д.

- Б. Мальцев, А. А. Собанов, Ю. В. Бахтиярова, В. Л. Горохов. // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2006. – Т. 148. – № 4. – С. 10-20.
33. Галкин, В. И. Кинетика и механизм присоединения трифенилфосфина к итаконовой кислоте в различных растворителях. / В. И. Галкин, А. В. Салин, Ю. В. Бахтиярова // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2008. – Т. 150. – № 3. – С. 54-64.
34. Галкин, В. И. Кинетика и механизм кватернизации трифенилфосфина непредельными карбоновыми кислотами в уксуснокислой среде. / В. И. Галкин, А. В. Салин, Ю. В. Бахтиярова, А. А. Собанов // Ж. общ. химии. – 2009. – Т. 79. – № 5. – С. 747-752.
35. Салин, А. В. Кинетическое изучение реакции трифенилфосфина с акриловой кислотой в спиртовых средах. / А. В. Салин, А. А. Собанов, Ю. В. Бахтиярова, А. А. Хабибуллин, В. И. Галкин // Ж. общ. химии. – 2010, Т. 80. – № 9. – С. 1418-1422.
36. Салин, А. В. Кинетика и механизм кватернизации третичных фосфинов непредельными карбоновыми кислотами. Кинетическое изучение реакций в апротонных растворителях. / А. В. Салин, А. А. Собанов, Ю. В. Бахтиярова, А. А. Хабибуллин, В. И. Галкин // Ж. общ. химии. – 2011. – Т. 81. – № 5. – С. 737-743.
37. Salin, A. V. Kinetic study of the reaction of tertiary phosphines with acrylic acid in aprotic solvents. / A. V. Salin, A. A. Sobanov, Yu. V. Bakhtiyarova, A. A. Khabibullin, V. I. Galkin, R. A. Cherkasov // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2011. – V. 186. – № 4. – P. 854-856.
38. Salin, A. V. Kinetics and mechanism of triphenylphosphine quarternization with unsaturated carboxylic acids in various media. / A. V. Salin, A. A. Sobanov, Yu. V. Bakhtiyarova, A. A. Khabibullin, V. I. Galkin, R. A. Cherkasov // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2011. – V. 186. – № 4. – P. 857-859.
39. Салин, А. В. Кинетика и механизм кватернизации третичных фосфинов непредельными карбоновыми кислотами: дис. ... канд. хим. наук / Салин Алексей Валерьевич; науч. рук. В. И. Галкин; Казанский гос. ун-т. – Казань, 2010. – 190 с.
40. Moiseev, D. V. Interaction of tertiary phosphines with lignin-type, α,β -unsaturated aldehydes in water. / D. V. Moiseev, B. O. Patrick, B. R. James, T. Q. Hu // Inorg. Chem. – 2007. – V. 46. – № 22. – P. 9389-9399.
41. Moiseev, D. V. Interaction of tris(3-hydroxymethyl)phosphine with cinnamic acids. / D. V. Moiseev, B. R. James, A. V. Gushchin // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2013. – V. 188. – № 6. – P. 678-690.
42. Steiner, M. R. Using the phospho-Michael reaction for making phosphonium phenolate zwitterions. / M. R. Steiner, M. Schmallegger, L. Donner, J. A. Hlina, C. Marschner, J. Baumgartner, C. Slugovc // Beilstein J. Org. Chem. – 2024. – V. 20. – P. 41-51.

43. Methot, J. L. Nucleophilic phosphine organocatalysis. / J. L. Methot, W. R. Roush // *Adv. Synth. Catal.* – 2004. – V. 346. – № 9-10. – P. 1035-1050.
44. Lu, X. Synthetic methodology using tertiary phosphines as nucleophilic catalysts. / X. Lu, Y. Du, C. Lu // *Pure Appl. Chem.* – 2005. – V. 77. – № 12. – P. 1985-1990.
45. Ye, L.-W. Phosphine-triggered synthesis of functionalized cyclic compounds. / L.-W. Ye, J. Zhou, Y. Tang // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – V. 37. – № 6. – P. 1140-1152.
46. Marinetti, A. Enantioselective phosphine organocatalysis. / A. Marinetti, A. Voituriez // *Synlett.* – 2010. – V. 2010. – № 2. – P. 174-194.
47. Wang, S.-X. Novel amino acid based bifunctional chiral phosphines. / S.-X. Wang, X. Han, F. Zhong, Y. Wang, Y. Lu // *Synlett.* – 2011. – V. 2011. – № 19. – P. 2766-2778.
48. Zhou, Z. Nucleophilic tertiary phosphine organocatalysts in asymmetric reactions. / Z. Zhou, Y. Wang, C. Tang // *Curr. Org. Chem.* – 2011. – V. 15. – № 24. – P. 4083-4107.
49. Fan, Y. C. Advances in nucleophilic phosphine catalysis of alkenes, allenes, alkynes, and MBHADs. / Y. C. Fan, O. Kwon // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – № 99. – P. 11588-11619.
50. Gomez, C. Phosphine organocatalysis in the synthesis of natural products and bioactive compounds. / C. Gomez, J.-F. Betzer, A. Voituriez, A. Marinetti // *ChemCatChem.* – 2013. – V. 5. – № 5. – P. 1055-1065.
51. Fraile, A. Organocatalytic transformations of alkynals, alkynones, propiolates, and related electron-deficient alkynes. / A. Fraile, A. Parra, M. Tortosa, J. Alemán // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – № 48. – P. 9145-9173.
52. Wang, Z. Phosphine catalysis of allenes with electrophiles. / Z. Wang, X. Xu, O. Kwon // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V. 43. – № 9. – P. 2927-2940.
53. Wang, T. Amino acid-derived bifunctional phosphines for enantioselective transformations. / T. Wang, X. Han, F. Zhong, W. Yao, Y. Lu // *Acc. Chem. Res.* – 2016. – V. 49. – № 7. – P. 1369-1378.
54. Guo, H. Phosphine organocatalysis. / H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon // *Chem. Rev.* – 2018. – V. 118. – № 20. – P. 10049-10293.
55. Nallapati, S. B. Phosphine-catalyzed reactions with unsaturated carbonyl compounds. / S. B. Nallapati, S.-C. Chuang // *Asian J. Org. Chem.* – 2018. – V. 7. – № 9. – P. 1743-1757.
56. Basavaiah, D. The Baylis–Hillman reaction: A novel carbon-carbon bond forming reaction. / D. Basavaiah, P. Dharma Rao, R. Suguna Hyma // *Tetrahedron.* – 1996. – V. 52. – № 24. – P. 8001-8062.
57. Basavaiah, D. Recent advances in the Baylis–Hillman reaction and applications. / D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103. – № 3. – P. 811-892.

58. Basavaiah, D. The Baylis–Hillman reaction: A novel source of attraction, opportunities, and challenges in synthetic chemistry. / D. Basavaiah, K. V. Rao, R. J. Reddy // *Chem. Soc. Rev.* – 2007. – V. 36. – № 10. – P. 1581-1588.
59. Shi, Y.-L. Aza-Baylis–Hillman reactions and their synthetic applications. / Y.-L. Shi, M. Shi // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – V. 2007. – № 18. – P. 2905-2916.
60. Masson, G. The enantioselective Morita–Baylis–Hillman reaction and its aza counterpart. / G. Masson, C. Housseman, J. Zhu // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – № 25. – P. 4614-4628.
61. Singh, V. Advances in the Baylis–Hillman reaction-assisted synthesis of cyclic frameworks. / V. Singh, S. Batra // *Tetrahedron* – 2008. – V. 64. – № 20. – P. 4511-4574.
62. Declerck, V. Aza-Baylis–Hillman reaction. / V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty // *Chem. Rev.* – 2009. – V. 109. – № 1. – P. 1-48.
63. Ma, G. N. Recent extensions of the Morita–Baylis–Hillman reaction. / G. N. Ma, J. J. Jiang, M. Shi, Y. Wei // *Chem. Commun.* – 2009. – № 37. – P. 5496-5514.
64. Basavaiah, D. Recent contributions from the Baylis–Hillman reaction to organic chemistry. / D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – № 9. – P. 5447-5674.
65. Wei, Y. Multifunctional chiral phosphine organocatalysts in catalytic asymmetric Morita–Baylis–Hillman and related reactions. / Y. Wei, M. Shi // *Acc. Chem. Res.* – 2010. – V. 43. – № 7. – P. 1005-1018.
66. Wei, Y. Privileged chiral catalysts in asymmetric Morita–Baylis–Hillman/aza-Morita–Baylis–Hillman reaction. / Y. Wei, M. Shi // *Chin. Sci. Bull.* – 2010. – V. 55. – P. 1699-1711.
67. Mansilla, J. Enantioselective, organocatalytic Morita–Baylis–Hillman and aza-Morita–Baylis–Hillman reactions: Stereochemical issues. / J. Mansilla, J. M. Saa // *Molecules.* – 2010. – V. 15. – № 2. – P. 709-734.
68. Basavaiah, D. The Baylis–Hillman reaction: A novel concept for creativity in chemistry. / D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – № 1. – P. 68-78.
69. Wei, Y. Recent advances in organocatalytic asymmetric Morita–Baylis–Hillman/aza-Morita–Baylis–Hillman reactions. / Y. Wei, M. Shi // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. – № 8. – P. 6659-6690.
70. Aroyan, C. E. The Rauhut–Currier reaction: a history and its synthetic application. / C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – № 21. – P. 4069-4084.
71. Xie, P. Domino cyclization initiated by cross–Rauhut–Currier reactions. / P. Xie, Y. Huang // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – № 28. – P. 6213-6226.

72. Kwong, C. K.-W. The phosphine-catalyzed alkyne to 1,3-diene isomerization reaction. / C. K.-W. Kwong, M. Y. Fu, C. S.-L. Lam, P. H. Toy // *Synthesis*. – 2008. – V. 2008. – № 15. – P. 2307-2317.
73. Cowen, B. J. Enantioselective catalysis and complexity generation from allenates. / B. J. Cowen, S. J. Miller // *Chem. Soc. Rev.* – 2009. – V. 38. – № 11. – P. 3102-3116.
74. Zhao, Q.-Y. Development of asymmetric phosphine-promoted annulations of allenes with electron-deficient olefins and imines. / Q.-Y. Zhao, Z. Lian, Y. Wei, M. Shi // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – № 12. – P. 1724-1732.
75. Xiao, Y. Nucleophilic chiral phosphines: Powerful and versatile catalysts for asymmetric annulations. / Y. Xiao, H. Guo, O. Kwon // *Aldrichimica Acta*. – 2016. – V. 49. – № 1. – P. 3-13.
76. Wei Y. Lu's [3+2] cycloaddition of allenes with electrophiles: Discovery, development and synthetic application. / Y. Wei, M. Shi // *Org. Chem. Front.* – 2017. – V. 4. – № 9. – P. 1876-1890.
77. Li, H. Enantioselective construction of all-carbon quaternary stereogenic centers by using phosphine catalysis. / H. Li, Y. Lu // *Asian J. Org. Chem.* – 2017. – V. 6. – № 9. – P. 1130-1145.
78. Салин, А. В. Фосфин-катализируемая реакция Михаэля / А. В. Салин. – М.: ТЕХНОСФЕРА. – 2021. – 94 с.
79. 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.
80. White, D. A. Catalysis of the Michael reaction by tertiary phosphines. / D. A. White, M. M. Baizer // *Tetrahedron Lett.* – 1973. – V. 14. – № 37. – P. 3597-3600.
81. Yoshida, T. A new method for synthesis of α,β -unsaturated δ -lactones via Michael addition using methyl (phenylsulfinyl)acetate. / T. Yoshida, S. Saito // *Chem. Lett.* – 1982. – V. 11. – № 10. – P. 1587-1590.
82. Gomez-Bengoa, E. Michael reaction of stabilized carbon nucleophiles catalyzed by $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$. / E. Gomez-Bengoa, J. M. Cuerva, C. Mateo, A. M. Echavarren // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – V. 118. – № 36. – P. 8553-8565.
83. Lumbierres, M. The contribution made by triphenylphosphane in the putative catalysis by ruthenium species in conjugate additions of β -dicarbonyl compounds. / M. Lumbierres, C. Marchi, M. Moreno-Manas, R. Sebastian, A. Vallribera, E. Lago, E. Molins // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001, V. 2001. – P. 2321-2328.
84. Gimbert, C. Michael additions catalyzed by phosphines. An overlooked synthetic method. / C. Gimbert, M. Lumbierres, C. Marchi, M. Moreno-Manas, R. M. Sebastian, A. Vallribera // *Tetrahedron*. – 2005. – V. 61. – № 36. – P. 8598-8605.

85. Prakash, G. K. Efficient 1,4-addition of α -substituted fluoro(phenylsulfonyl)methane derivatives to α,β -unsaturated compounds. / G. K. Prakash, X. Zhao, S. Chacko, F. Wang, H. Vaghoo, G. A. Olah // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2008. – V. 4. – № 17. – P. 17-23.
86. Wang, Q. Organocatalytic reactions of α -trifluoromethylated esters with terminal alkenes at room temperature. / Q. Wang, F. Huan, H. Shen, J. C. Xiao, M. Gao, X. Yang, S. Murahashi, Q. Y. Chen, Y. Guo // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – № 24. – P. 12525-12531.
87. En, D. Nucleophilic phosphine-catalyzed intramolecular Michael reactions of N-allylic substituted α -amino nitriles: Construction of functionalized pyrrolidine rings via 5-endo-trig cyclizations. / D. En, G.-F. Zou, Y. Guo, W.-W. Liao // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – № 10. – P. 4456-4462.
88. Zheng, L. A DFT study on PBu₃-catalyzed intramolecular cyclizations of N-allylic substituted α -amino nitriles for the formation of functionalized pyrrolidines: Mechanisms, selectivities, and the role of catalysts. / L. Zheng, M. Tang, Y. Wang, X. Guo, D. Wei, Y. Qiao // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – № 11. – P. 3130-3141.
89. Riyaz, S. Triphenylphosphine catalyzed, one-pot, multicomponent synthesis of spirooxindoles. / S. Riyaz, A. Naidu, P. K. Dubey // *Lett. Org. Chem.* – 2012. – V. 9. – № 2. – P. 101-105.
90. Baslé, O. Phosphine-boronates: Efficient bifunctional organocatalysts for Michael addition. / O. Baslé, S. Porcel, S. Ladeira, G. Bouhadir, D. Bourissou // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – № 37. – P. 4495-4497.
91. Wang, Y. Bifunctional tertiary phosphine-catalyzed cascade Michael–Henry reaction of α,β -nitroolefin and a 2-(1-substituted 3-oxo-3-phenylpropyl) malononitrile. / Y. Wang, W. Yuan, H.-F. Zheng, D.-Q. Shi // *Synthesis.* – 2013. – V. 45. – № 3. – P. 382-388.
92. Zhong, F. Chiral phosphine catalyzed asymmetric Michael addition of oxindoles. / F. Zhong, X. Dou, X. Han, W. Yao, Q. Zhu, Y. Meng, Y. Lu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – № 3. – P. 943-947.
93. Jin, Q.-W. Asymmetric α -amination of 3-substituted oxindoles using chiral bifunctional phosphine catalysts. / Q.-W. Jin, Z. Chai, Y.-M. Huang, G. Zou, G. Zhao // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2016. – V. 12. – P. 725-731.
94. Huang, B. Phosphine-catalyzed diastereo- and enantioselective Michael addition of β -carbonyl esters to β -trifluoromethyl and β -ester enones: Enhanced reactivity by inorganic base. / B. Huang, C. Li, H. Wang, C. Wang, L. Liu, J. Zhang // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – № 19. – P. 5102-5105.
95. Jenner, G. Synthesis of hindered functionalized ethers via high-pressure addition of alcohols to acrylic compounds. / G. Jenner // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – № 29. – P. 4807-4810.

96. Stewart, I. C. Phosphine-catalyzed hydration and hydroalkoxylation of activated olefins: Use of a strong nucleophile to generate a strong base. / I. C. Stewart, R. G. Bergman, F. D. Toste // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – № 29. – P. 8696-8697.
97. Liu, H.-L. Triphenylphosphine-catalyzed Michael addition of alcohols to acrylic compounds. / H.-L. Liu, H.-F. Jiang, Y.-G. Wang // *Chin. J. Chem.* – 2007. – V. 25. – № 7. – P. 1023-1026.
98. Bhuniya, D. Triphenylphosphine catalyzed Michael addition of oximes onto activated olefins. / D. Bhuniya, S. Mohan, S. Narayanan // *Synthesis*. – 2003. – V. 2003. – № 7. – P. 1018-1024.
99. Wang, X. A theoretical study of the mechanism of phosphine-catalyzed hydroalkoxylation of methyl vinyl ketone. / X. Wang, S. Li, Y. Jiang // *J. Phys. Chem. A*. – 2005. – V. 109. – № 47. – P. 10770-10775.
100. Wang, C. Mechanistic insights into N- or P-centered nucleophile promoted thiol-vinylsulfone Michael addition. / C. Wang, C. Qi // *Tetrahedron* – 2013. – V. 69. – № 26. – P. 5348-5354.
101. Shin, J. Segmented polythiourethane elastomers through sequential thiol-ene and thiol-isocyanate reactions. / J. Shin, H. Matsushima, J. W. Chan, C. E. Hoyle // *Macromolecules*. – 2009. – V. 42. – № 9. – P. 3294-3301.
102. Chan, J. W. The nucleophilic, phosphine-catalyzed thiol-ene click reaction and convergent star synthesis with RAFT-prepared homopolymers. / J. W. Chan, B. Yu, C. E. Hoyle, A. B. Lowe // *Polymer*. – 2009. – V. 50. – № 14. – P. 3158-3168.
103. Shin, J. Effects of chemical modification of thiol-ene networks on enthalpy relaxation. / J. Shin, S. Nazarenko, C. E. Hoyle // *Macromolecules*. – 2009. – V. 42. – № 17. – P. 6549-6557.
104. Lin, H. Facile construction of macroporous hybrid monoliths via thiol-methacrylate Michael addition click reaction for capillary liquid chromatography. / H. Lin, J. Ou, Z. Liu, H. Wang, J. Dong, H. Zou // *J. Chromatogr. A*. – 2015. – V. 1379. – P. 34-42.
105. Vandenberg, J. Synthesis of degradable multi-segmented polymers *via* Michael-addition thiol-ene step-growth polymerization. / J. Vandenberg, G. Ramakers, L. van Lokeren, G. van Assche, T. Junkers // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – № 100. – P. 81920-81932.
106. Zhang, D. An efficient strategy for the synthesis of 5-hydroxymethylfurfural derivative based poly(β -thioether ester) *via* thiol-Michael addition polymerization. / D. Zhang, M.-J. Dumont, A. Cherestès // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – № 86. – P. 83466-83470.
107. Rulev, A. Yu. Aza-Michael reaction: achievements and prospects. / A. Yu. Rulev // *Russ. Chem. Rev.* – 2011. – V. 80. – № 3. – P. 197-218.

108. Xu, L.-W. Highly efficient phosphine-catalyzed aza-Michael reactions of α,β -unsaturated compounds with carbamates in the presence of TMSCl. / L.-W. Xu, C.-G. Xia // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – № 23. – P. 4507-4510.
109. Gimbert, C. Tributylphosphine, excellent organocatalyst for conjugate additions of non-nucleophilic N-containing compounds. / C. Gimbert, M. Moreno-Manas, E. Perez, A. Vallribera // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – № 34. – P. 8305-8310.
110. Wang, D. Synthesis of highly functionalized aminoindolizines by titanium(IV) chloride mediated cycloisomerization and phosphine-catalyzed aza-Michael addition reactions. / D. Wang, Y. Wei, M. Shi // *Asian J. Org. Chem.* – 2013. – V. 2. – № 6. – P. 480-485.
111. Wang, H. Catalytic enantiodivergent Michael addition by subtle adjustment of achiral amino moiety of dipeptide phosphines. / H. Wang, X. Li, Y. Tu, J. Zhang // *iScience.* – 2020. – V. 23. – № 6. – P. 101138.
112. Beletskaya, I. P. Stereodivergent catalysis. / I. P. Beletskaya, C. Nájera, M. Yus // *Chem. Rev.* – 2018. – V. 118. – № 10. – P. 5080-5200.
113. Inanaga, J. Organic synthesis with trialkylphosphine catalysts. Conjugate addition of alcohols to α,β -unsaturated alkyne acid esters. / J. Inanaga, Y. Baba, T. Hanamoto // *Chem. Lett.* – 1993. – V. 22. – № 2. – P. 241-244.
114. Ramazani, A. Tertiary phosphines catalyzed stereoselective synthesis of O-vinyl ethers from alkyl acetylenecarboxylates and alcohols. / A. Ramazani, P. Pakravan, M. Bandpey, N. Noshiranzadeh, A. Souldozi // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2007. – V. 182. – № 7. – P. 1633-1640.
115. Wende, M. Fluorous catalysis without fluorous solvents: A friendlier catalyst recovery/recycling protocol based upon thermomorphic properties and liquid/solid phase separation. / M. Wende, R. Meier, J. A. Gladysz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – V. 123. – № 46. – P. 11490-11491.
116. Stoddard, R. L. A multi-pronged mechanistic study of the phosphine-mediated conjugate addition of an alcohol to an acetylenic ester. / R. L. Stoddard, J. Luo, N. van der Wal, N. F. O'Rourke, J. E. Wulff, J. S. McIndoe // *New J. Chem.* – 2014. – V. 38. – P. 5382-5390.
117. Kuroda, H. A novel polyaddition of diols with bifunctional acetylenes having electron-withdrawing groups. / H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo // *Macromolecules.* – 1995. – V. 28. – № 2. – P. 433-436.
118. Kuroda, H. A novel polyaddition of bifunctional acetylenes containing electron-withdrawing groups: 4. Synthesis of polymers having enone moieties by the reaction of ynones with bifunctional heteronucleophiles. / H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo // *Polymer.* – 1997. – V. 38. – № 14. – P. 3655-3662.

119. Yavari, I. Triphenylphosphine catalyzed stereoselective synthesis of O-vinyloximes. / I. Yavari, A. Ramazani // *Synth. Commun.* – 1997. – V. 27. – № 8. – P. 1449-1454.
120. Trofimov, B. A. Triphenylphosphine as an effective catalyst for ketoximes addition to acetylenes: Regio- and stereospecific synthesis of (*E*)-(*O*)-2-(acyl)vinyloximes. / B. A. Trofimov, T. E. Glotova, M. Y. Dvorko, I. A. Ushakov, E. Y. Schmidt, A. I. Mikhaleva // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66. – № 38. – P. 7527-7532.
121. Ramazani, A. Tributylphosphine catalyzed O-vinylation of 2-hydroxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-one. / A. Ramazani, B. Mohammadi, N. Noshiranzadeh // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2003. – V. 178. – № 3. – P. 545-548.
122. Baharfar, R. Triphenylphosphine catalysed stereoselective synthesis of O-vinylcyclopentenones. / R. Baharfar, A. Ostadzadeh, A. Abbasi // *J. Chem. Res.* – 2004. – V. 2004. – № 1. – P. 37-38.
123. Yavari, I. Synthesis of alkyl 3-aryloxypropenoates and alkyl 2-arylacrylates through nucleophilic addition to alkyl propiolates. / I. Yavari, S. Souri, M. Sirouspour, H. Djahaniani, F. Nasiri // *Synthesis.* – 2005. – № 11. – P.1761-1764.
124. Yavari, I. Vinylphosphonium salt mediated reaction between alkyl propiolates and aminophenols or hydroxyphenols. / I. Yavari, S. Souri, M. Sirouspour, H. Djahaniani // *Synthesis.* – 2006. – № 19. – P. 3243-3249.
125. Ramazani, A. Tributylphosphine-catalyzed stereoselective O-vinylation of 2-hydroxybenzaldehyde derivatives. / A. Ramazani, V. Azizkhani, F. Gouranlou // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2010. – V. 185. – № 4. – P. 719-724.
126. Baharfar, R. An efficient chemoselective synthesis of O-vinylaryl systems using acetylenic esters and dihydroxybenzenes in the presence of triphenylphosphine or alkyl isocyanides. / R. Baharfar, M. J. Taghizadeh, M. Ahmadian, S. M. Baghbanian // *Chin. Chem. Lett.* – 2010. – V. 2010. – № 2. – P. 175-178.
127. Evans, P. A. An iterative approach to biologically important fused polycyclic ethers via acyl radical cyclizations. / P. A. Evans, J. D. Roseman, L. T. Garber // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – № 15. – P. 4880-4881.
128. Evans, P. A. Enantioselective total synthesis of the nonisoprenoid sesquiterpene (-)-kumausallene. / P. A. Evans, V. S. Murthy, J. D. Roseman, A. L. Rheingold // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999. – V. 38. – № 21. – P. 3175-3177.
129. Li, W. Phosphine-mediated regio- and stereoselective hydrocarboxylation of enynes. / W. Li, J. Zhang // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – № 1. – P. 162-165.

130. Fan, Y. C. Phosphine/palladium-catalyzed syntheses of alkylidene phthalans, 3-deoxyisochracinic acid, isochracinic acid, and isochracinol. / Y. C. Fan, O. Kwon // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – № 13. – P. 3264-3267.
131. Kuroda, H. Facile Synthetic method for the preparation of dithioacetals by the double conjugate addition of acetylenes bearing electron-withdrawing groups with thiols. / H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo // *Synth. Commun.* – 1996. – V. 26. – № 8. – P. 1539-1543.
132. Kuroda, H. A novel polyaddition of bifunctional acetylenes containing electron-withdrawing groups. 2. Synthesis of polymers having β -alkylmercaptoenoate moieties by the reaction with dithiols. / H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo // *Macromolecules.* – 1995. – V. 28. – № 18. – P. 6020-6025.
133. Kuroda, H. A novel phosphine-catalysed polyaddition of terminal acetylenes bearing electron-withdrawing groups with dithiols: Synthesis of polymers having dithioacetal moieties in the main chain. / H. Kuroda, I. Tomita, T. Endo // *Polymer.* – 1997. – V. 38. – № 24. – P. 6049-6054.
134. Baharfar, R. The novel one-pot synthesis of functionalized vinyl sulfides using triphenylphosphine catalyzed nucleophilic addition of thiols to acetylenes. / R. Baharfar, S. M. Baghbanian, R. Hosseini, H. R. Bijanzadeh // *Lett. Org. Chem.* – 2007. – V. 4. – № 8. – P. 567-570.
135. Ramazani, A. Triphenylphosphine-catalyzed stereoselective synthesis of alkyl 3-(2-naphthylsulfanyl)-2-propenoate from alkyl acetylenecarboxylates and 2-naphthalenethiol. / A. Ramazani, S. Salmanpour, I. Amini // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2008. – V. 184. – № 3. – P. 699-704.
136. Zhao, S. Tributylphosphine-catalyzed reaction of ethanethiol with alkynyl ketones. / S. Zhao, Q. F. Zhou, J. Z. Liu, W. F. Tang, T. Lu // *Chin. Chem. Lett.* – 2011. – V. 22. – № 4. – P. 397-400.
137. Grossman, R. B. [n+1] Annulation route to highly substituted cyclic ketones with pendant ketone, nitrile, and ester functionality. / R. B. Grossman, D. S. Pendharkar, B. O. Patrick // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – № 19. – P. 7178-7183.
138. Grossman, R. B. Phosphoramidites are efficient, green organocatalysts for the Michael reaction. Mechanistic insights into the phosphorus-catalyzed Michael reaction of alkynones and implications for asymmetric catalysis. / R. B. Grossman, S. Comesse, R. M. Rasne, K. Hattori, M. N. DeLong // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – № 3. – P. 871-874.
139. Hu, B. $\text{PPh}_3\text{-KOBu}^t$ -mediated cyclization reaction of β -ketoesters with alkynyl ketones: Synthesis of functionalized 2-pyrones. / B. Hu, L.-G. Meng, X.-L. Hao, M. Liang, S. Xue // *Synth. Commun.* – 2011. – V. 41. – № 21. – P. 3147-3161.

140. Pedduri, Y. One-pot synthesis of highly substituted tetrahydrofurans from activated propargyl alcohols using Bu₃P. / Y. Pedduri, J. S. Williamson // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 41. – P. 6009-6012.
141. Kamijo, S. Two-directional carbon chain elongation via the consecutive 1,4-addition of allyl malononitrile and the Cope rearrangement on an alkynoate platform. / S. Kamijo, K. Kamijo, D. Magarifuchi, R. Ozawa, K. Tao, T. Murafuji // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – № 1. – P. 137-140.
142. Ramazani, A. Tributylphosphine catalyzed stereoselective N-vinylation of phthalimide and succinimide. / A. Ramazani, N. Noshiranzadeh, B. Mohammadi // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2003. – V. 178. – № 3. – P. 539-543.
143. Noshiranzadeh, N. Triphenylphosphine catalyzed stereoselective addition of 3,5-diphenyl-1*H*-pyrazole to acetylenic esters. / N. Noshiranzadeh, A. Ramazani // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2008. – V. 183. – № 1. – P. 144-149.
144. Mohtat, B. Synthesis of dialkyl 2-(4-oxopyridin-1(4*H*)-yl) dicarboxylates through the reaction of 4-hydroxypyridine and dialkyl acetylenedicarboxylate in the presence of triphenylphosphine. / B. Mohtat, Z. N. Azar, S. Nahavandian, H. Djahaniani, A. Ahmadi // *J. Mex. Chem. Soc.* – 2011. – V. 55. – № 3. – P. 194-196.
145. Sriramurthy, V. Bisphosphine-catalyzed mixed double-Michael reactions: Asymmetric synthesis of oxazolidines, thiazolidines, and pyrrolidines. / V. Sriramurthy, G. A. Barcan, O. Kwon // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – № 43. – P. 12928-12929.
146. Fan, Y. C. Diversity-oriented synthesis based on the dppp-catalyzed mixed double-Michael reactions of electron-deficient acetylenes and β-amino alcohols. / Y. C. Fan, O. Kwon // *Molecules.* – 2011. – V. 16. – № 5. – P. 3802-3825.
147. Sriramurthy, V. Diphosphine-catalyzed mixed double-Michael reaction: A unified synthesis of indolines, dihydropyrrolopyridines, benzimidazolines, tetrahydroquinolines, tetrahydroisoquinolines, dihydrobenzo-1,4-oxazines, and dihydrobenzo-3,1-oxazines. / V. Sriramurthy, O. Kwon // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – № 5. – P. 1084-1087.
148. Khong, S. One-pot phosphine-catalyzed syntheses of quinolines. / S. Khong, O. Kwon // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – № 18. – P. 8257-8267.
149. Khong, S. N. Chiral aminophosphines as catalysts for enantioselective double-Michael indoline syntheses. / S. N. Khong, O. Kwon // *Molecules.* – 2012. – V. 17. – № 5. – P. 5626-5650.
150. Takizawa, S. Facile synthesis of spirooxindoles via an enantioselective organocatalyzed sequential reaction of oxindoles with ynone. / S. Takizawa, M. Kusaba, K. Kishi, B. Jianfei, T. Suzuki, H. Sasai // *Heterocycles.* – 2017. – V. 95. – № 2. – P. 761-767.

151. Cong, T. Chiral bifunctional bisphosphine enabled enantioselective tandem Michael addition of tryptamine-derived oxindoles to ynones. / T. Cong, H. Wang, X. Li, H.-H. Wu, J. Zhang // *Chem. Comm.* – 2019. – V. 55. – № 62. – P. 9176-9179.
152. Trost, B. M. Novel "umpolung" in C-C bond formation catalyzed by triphenylphosphine. / B. M. Trost, C.-J. Li // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – V. 116. – № 7. – P. 3167-3168.
153. Trost, B. M. Phosphine-catalyzed isomerization-addition of oxygen nucleophiles to 2-alkynoates. / B. M. Trost, C.-J. Li // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – V. 116. – № 23. – P. 10819-10820.
154. Trost, B. M. Nitrogen pronucleophiles in the phosphine-catalyzed γ -addition reaction. / B. M. Trost, G. R. Dake // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – № 17. – P. 5670-5671.
155. Zhang, C. Umpolung addition reaction of nucleophiles to 2,3-butadienoates catalyzed by a phosphine / C. Zhang, X. Lu // *Synlett.* – 1995. – V. 6. – P. 645-646.
156. Chen, Z. Asymmetric formation of quaternary carbon centers catalyzed by novel chiral 2,5-dialkyl-7-phenyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptanes. / Z. Chen, G. Zhu, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – № 16. – P. 5631-5635.
157. Trost, B. M. Nucleophilic α -addition to alkynoates. A synthesis of dehydroamino acids. / B. M. Trost, G. R. Dake // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – № 32. – P. 7595-7596.
158. Lu, C. Tandem reactions to construct heterocycles via phosphine-catalyzed umpolung addition and intramolecular conjugate addition. / C. Lu, X. Lu // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4. – № 26. – P. 4677-4679.
159. Liu, B. Phosphine-catalyzed annulation of thioamides and 2-alkynoates: A new synthesis of thiazolines. / B. Liu, R. Davis, B. Joshi, D. W. Reynolds // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – № 13. – P. 4595-4598.
160. Hu, J. Phosphine-catalyzed [3+2] annulations of γ -functionalized butynoates and 1C,3O-bisnucleophiles: Highly selective reagent-controlled pathways to polysubstituted furans. / J. Hu, Y. Wei, X. Tong // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – № 12. – P. 3068-3071.
161. Kamijo, S. Copper- or phosphine-catalyzed reaction of alkynes with isocyanides: Regioselective synthesis of substituted pyrroles controlled by the catalyst. / S. Kamijo, C. Kanazawa, Y. Yamamoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – № 25. – P. 9260-9266.
162. Kamijo, S. Phosphine-catalyzed regioselective heteroaromatization between activated alkynes and isocyanides leading to pyrroles. / S. Kamijo, C. Kanazawa, Y. Yamamoto // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – № 15. – P. 2563-2566.
163. Rauhut, M. M. Preparation of dialkyl-2-methylene glutamates. / M. M. Rauhut, H. Currier // U.S. Patent (American Cyanamid Co.). – 1963, № 3074999.

164. McClure, J. D. Dimerization process of preparing 1,4-dicyano-1-butene from acrylonitrile. / J. D. McClure // U.S. Patent. – 1965, № 3225083.
165. Baizer, M. M. Electrolytic reductive coupling. VIII. Utilization and a new preparation of α -methyleneglutaronitrile. / M. M. Baizer, J. D. Anderson // J. Org. Chem. – 1965. – V. 30. – № 5. – P. 1357-1360.
166. McClure, J. D. Triarylphosphine-catalyzed dimerization of acrylonitrile and related reactions. / J. D. McClure // J. Org. Chem. – 1970. – V. 35. – № 9. – P. 3045-3048.
167. Wang, L.-C. Organocatalytic Michael cycloisomerization of bis(enones): The intramolecular Rauhut–Currier reaction. / L.-C. Wang, A. L. Luis, K. Agapiou, H.-Y. Jang, M. J. Krische // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – № 11. – P. 2402-2403.
168. Frank, S. A. The vinylogous intramolecular Morita–Baylis–Hillman reaction: Synthesis of functionalized cyclopentenes and cyclohexenes with trialkylphosphines as nucleophilic catalysts. / S. A. Frank, D. J. Mergott, W. R. Roush // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – № 11. – P. 2404-2405.
169. Thalji, R. K. Remarkable phosphine-effect on the intramolecular aldol reactions of unsaturated 1,5-diketones: Highly regioselective synthesis of cross-conjugated dienones. / R. K. Thalji, W. R. Roush // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – № 48. – P. 16778-16779.
170. Mergott, D. J. Total synthesis of (–)-spinosyn A. / D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2004. – V. 101. – P. 11955-11959.
171. Winbush, S. M. Total synthesis of (–)-spinosyn A: Examination of structural features that govern the stereoselectivity of the key transannular Diels–Alder reaction. / S. M. Winbush, D. J. Mergott, W. R. Roush // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – № 5. – P. 1818-1829.
172. Mergott, D. J. Application of the intramolecular vinylogous Morita–Baylis–Hillman reaction toward the synthesis of the spinosyn A tricyclic nucleus. / D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush // Org. Lett. – 2002. – V. 4. – № 18. – P. 3157-3160.
173. Methot, J. L. Synthetic studies toward FR182877. Remarkable solvent effect in the vinylogous Morita–Baylis–Hillman cyclization. / J. L. Methot, W. R. Roush // Org. Lett. – 2003. – V. 5. – № 22. – P. 4223-4226.
174. Seidel, F. O. Catalysis of intramolecular Morita–Baylis–Hillman and Rauhut–Currier reactions by fluororous phosphines; Facile recovery by liquid/solid organic/fluororous biphasic protocols involving precipitation, Teflon[®] tape, and Gore-Rastex[®] fiber. / F. O. Seidel, J. A. Gladysz // Adv. Synth. Catal. – 2008. – V. 350. – № 14-15. – P. 2443-2449.
175. Agapiou, K. Catalytic crossed Michael cycloisomerization of thioenoates: Total synthesis of (±)-ricciocarpin A. / K. Agapiou, M. J. Krische // Org. Lett. – 2003. – V. 5. – № 10. – P. 1737-1740.

176. Morita, K. Tertiary phosphine-catalyzed reaction of acrylic compounds with aldehydes. / K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1968. – V. 41. – P. 2815.
177. A. B. Baylis, M. E. D. Hillman // *German Patent.* – 1972, № 2155113.
178. Kundu, M. K. Microwave mediated extensive rate enhancement of the Baylis-Hillman reaction. / M. K. Kundu, S. B. Mukherjee, N. Balu, R. Padmakumar, S. V. Bhat // *Synlett.* – 1994. – V. 6. – P. 444.
179. Coelho, F. Ultrasound in Baylis–Hillman reactions with aliphatic and aromatic aldehydes: scope and limitations. / F. Coelho, W. P. Almeida, D. Veronese, C. R. Mateus, E. C. S. Lopes, R. C. Rossi, G. P. C. Silveira, C. H. Pavam // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – № 37. – P. 7437-7447.
180. Hill, J. S. Functionalisation of the α -position of acrylate systems by the addition of carbonyl compounds: Highly pressure-dependent reactions. / J. S. Hill, N. S. Isaacs // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – V. 27. – № 41. – P. 5007-5010.
181. Schuurman, R. J. W. Effect of branching in alkylgroups of tertiary amines on their performance as catalysts in the high pressure promoted Baylis-Hillman reaction. / R. J. W. Schuurman, A. d. Linden, R. P. F. Grimbergen, R. J. M. Nolte, H. W. Scheeren // *Tetrahedron.* – 1996. – V. 52. – № 24. – P. 8307-8314.
182. Augé, J. Acceleration in water of the Baylis-Hillman reaction. / J. Augé, N. Lubin, A. Lubineau // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – V. 35. – № 43. – P. 7947-7948.
183. Souza, R. O. M. A. The Morita–Baylis–Hillman reaction in aqueous–organic solvent system. / R. O. M. A. de Souza, V. L. P. Pereira, P. M. Esteves, M. L. A. A. Vasconcellos // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 41. – P. 5902-5905.
184. Shi, M. Titanium (IV) chloride and oxy-compounds promoted Baylis–Hillman reaction. / M. Shi, J.-K. Jiang, S.-C. Cui // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – № 34. – P. 7343-7347.
185. Shang, Y. Novel Sc(OTf)₃/3-HQD catalyst for Morita-Baylis-Hillman reaction. / Y. Shang, D. Wang, J. Wu // *Synth. Commun.* – 2009. – V. 39. – № 6. – P. 1035-1045.
186. Rosa, J. N. Ionic liquids as a recyclable reaction medium for the Baylis–Hillman reaction. / J. N. Rosa, C. A. M. Afonso, A. G. Santos // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – № 19. – P. 4189-4193.
187. Porto, R. S. Improved catalysis of Morita–Baylis–Hillman reaction. The strong synergic effect using both an imidazolic ionic liquid and a temperature. / R. S. Porto, G. W. Amarante, M. Cavallaro, R. J. Poppi, F. Coelho // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – № 11. – P. 1184-1187.
188. Plata, R. E. A case study of the mechanism of alcohol-mediated Morita Baylis–Hillman reactions. The importance of experimental observations. / R. E. Plata, D. A. Singleton // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – № 11. – P. 3811-3826.

189. Hill, J. S. Functionalisation of the α -position of acrylate systems by the addition of carbonyl compounds: Highly pressure-dependent reactions. / J. S. Hill, N. S. Isaacs // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – V. 27. – № 41. – P. 5007-5010.
190. Hill, J. S. Mechanism of α -substitution reactions of acrylic derivatives. / J. S. Hill, N. S. Isaacs // *J. Phys. Org. Chem.* – 1990. – V. 3. – № 5. – P. 285-288.
191. Bode, M. L. A kinetic and mechanistic study of the Baylis-Hillman reaction. / M.L. Bode, P.T. Kaye // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32. – № 40. – P. 5611-5614.
192. Drewes, S. E. DABCO-catalysed dimerisation of some α,β -unsaturated esters. / S. E. Drewes, N. D. Emslie, N. Karodia // *Synth. Commun.* – 1990. – V. 20. – № 13. – P. 1915-1921.
193. Price, K. E. A New interpretation of the Baylis–Hillman mechanism. / K. E. Price, S. J. Broadwater, B. J. Walker, D. T. McQuade // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – № 10. – P. 3980-3987.
194. Price, K. E. Baylis–Hillman mechanism: A new interpretation in aprotic solvents. / K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – № 1. – P. 147-150.
195. Robiette, R. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: A computational investigation. / R. Robiette, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – № 50. – P. 15513-15525.
196. Amarante, G. W. Dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry. / G. W. Amarante, H. M. S. Milagre, B. G. Vaz, B. R. V. Ferreira, M. N. Eberlin, F. Coelho // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – № 8. – P. 3031-3037.
197. Trofimov, A. Sila-Morita–Baylis–Hillman reaction of arylvinyl ketones: Overcoming the dimerization problem. / A. Trofimov, V. Gevorgyan // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – № 1. – P. 253-255.
198. Black, G. P. An intramolecular Baylis-Hillman reaction catalysed by secondary amines. / G. P. Black, F. Dinon, S. Fratucello, P. J. Murphy, M. Nielsen, H. L. Williams, N. D. A. Walshe // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – № 49. – P. 8561-8564.
199. Dinon, F. Tandem Michael/intramolecular aldol reactions mediated by secondary amines, thiols and phosphines. / F. Dinon, E. Richards, P. J. Murphy, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, K. M. A. Malik // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – № 16. – P. 3279-3282.
200. Richards, E. L. Assessing the scope of the tandem Michael/intramolecular aldol reaction mediated by secondary amines, thiols and phosphines. / E. L. Richards, P. J. Murphy, F. Dinon, S. Fratucello, P. M. Brown, T. Gelbrich, M. B. Hursthouse // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – № 36. – P. 7771-7784.

201. Keck, G. E. Intramolecular Baylis–Hillman and Morita reactions using unsaturated thiol ester substrates containing enolizable aldehydes. / G. E. Keck, D. S. Welch // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4. – № 21. – P. 3687-3690.
202. Hayase, T. An enantioselective Baylis–Hillman reaction catalyzed by chiral phosphines under atmospheric pressure. / T. Hayase, T. Shibata, K. Soai, Y. Wakatsuki // *Chem. Commun.* – 1998. – P. 1271-1272.
203. Li, W. Synthesis of chiral hydroxyl phospholanes from d-mannitol and their use in asymmetric catalytic reactions. / W. Li, Z. Zhang, D. Xiao, X. Zhang // *J. Org. Chem.* – 2000, V. 65. – № 11. – P. 3489-3496.
204. Yamada, Y. M. A. Efficient Baylis–Hillman reactions promoted by mild cooperative catalysts and their application to catalytic asymmetric synthesis. / Y. M. A. Yamada, S. Ikegami // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – № 13. – P. 2165-2169.
205. McDougal, N. T. Asymmetric Morita–Baylis–Hillman reactions catalyzed by chiral Brønsted acids. / N. T. McDougal, S. E. Schaus // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – № 40. – P. 12094-12095.
206. Yuan, K. Chiral phosphinothiourea-catalyzed asymmetric Morita–Baylis–Hillman reactions of acrylates with aromatic aldehydes / K. Yuan, H. Song, Y. Hu, X. Wu // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – № 39. – P. 8185-8190.
207. Han, X. Enantioselective Morita–Baylis–Hillman reaction promoted by L-threonine-derived phosphine–thiourea catalysts / X. Han, Y. Wang, F. Zhong, Y. Lu // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 2011. – № 9. – P. 6734-6740.
208. Weihong, Y. Enantioselective Morita-Baylis-Hillman reaction organocatalyzed by glucose-based phosphinothiourea / Y. Weihong, S. Feng, Z. Xin, Y. Kui, W. Xinyan // *Chin. J. Chem.* – 2012. – V. 30. – № 11. – P. 2652-2656.
209. Qian, J. Chiral phosphine-squaramide-catalyzed Morita–Baylis–Hillman reaction: enantioselective synthesis of 3-hydroxy-2-oxindoles / J. Qian, C. Wang, F. Shaa, X. Wu // *RSC Adv.* – 2012. – V. 2. – № 14. – P. 6042-6048.
210. Shi, M. Lewis base effects in the Baylis–Hillman reaction of imines with cyclohex-2-en-1-one and cyclopent-2-en-1-one. / M. Shi, Y.-M. Xu // *Chem. Commun.* – 2001. – P. 1876-1877.
211. Shi, M. Lewis base effects in the Baylis-Hillman reaction of imines with methyl vinyl ketone. / M. Shi, Y.-M. Xu // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – V. 2002. – № 4. – P. 696-701.
212. Shi, M. Lewis base effects in the Baylis-Hillman reaction of arenecarbaldehydes and N-arylidene-4-methylbenzenesulfonamides with α,β -unsaturated cyclic ketones. / M. Shi, Y.-M. Xu, G.-L. Zhao, X.-F. Wu // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – V. 2002. – № 21. – P. 3666-3679.

213. Huang, J.-W. Polymer-supported Lewis bases for the Baylis-Hillman reaction. / J.-W. Huang, M. Shi // *Adv. Synth. Catal.* – 2003. – V. 345. – № 8. – P. 953-958.
214. Shi, M. Diastereoselective Baylis–Hillman type reactions of chiral non-racemic N-sulfinimines with cyclopent-2-en-1-one. / M. Shi, Y.-M. Xu // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2002. – V. 13. – № 11. – P. 1195-1200.
215. Shi, M. Chiral phosphine Lewis base catalyzed asymmetric aza-Baylis–Hillman reaction of N-sulfonated imines with methyl vinyl ketone and phenyl acrylate. / M. Shi, L.-H. Chen // *Chem. Commun.* – 2003. – P. 1310-1311.
216. Shi, M. Baylis–Hillman reactions of N-arylidenediphenylphosphin-amides with methyl vinyl ketone, methyl acrylate, and acrylonitrile. / M. Shi, G.-L. Zhao // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – № 25. – P. 4499-4502.
217. Shi, Y.-L. Reaction of salicyl N-tosylimines with 2-cyclohexenone: A facile access to tetrahydroxanthenones. / Y.-L. Shi, M. Shi // *Synlett.* – 2005. – V. 17. – P. 2623-2626.
218. Zhang, C. Phosphine-catalyzed cycloaddition of 2,3-butadienoates or 2-butynoates with electron-deficient olefins. A novel [3+2] annulation approach to cyclopentenes. / C. Zhang, X. Lu // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – № 9. – P. 2906-2908.
219. Xia, Y. An unexpected role of a trace amount of water in catalyzing proton transfer in phosphine-catalyzed (3+2) cycloaddition of allenoates and alkenes. / Y. Xia, Y. Liang, Y. Chen, M. Wang, L. Jiao, F. Huang, S. Liu, Y. Li, Z.-X. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – № 12. – P. 3470-3471.
220. Mercier, E. Phosphine triggered [3+2] allenoate-acrylate annulation: a mechanistic enlightenment. / E. Mercier, B. Fonovic, C. Henry, O. Kwon, T. Dudding // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – № 20. – P. 3617-3620.
221. Liang, Y. Mechanism, regioselectivity, and the kinetics of phosphine-catalyzed [3+2] cycloaddition reactions of allenoates and electron-deficient alkenes. / Y. Liang, S. Liu, Y. Xia, Y. Li, Z.-X. Yu // *Chem. Eur. J.* – 2008. – № 14. – P. 4361-4373.
222. Du, Y. Highly regioselective construction of spirocycles via phosphine-catalyzed [3+2]-cycloaddition. / Y. Du, X. Lu, Y. Yu // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – № 25. – P. 8901-8905.
223. Du, Y. A Phosphine-catalyzed [3+2] cycloaddition strategy leading to the first total synthesis of (–)-hinesol. / Y. Du, X. Lu // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – № 16. – P. 6463-6465.
224. Zhu, G. Asymmetric [3+2] cycloaddition of 2,3-butadienoates with electron-deficient olefins catalyzed by novel chiral 2,5-dialkyl-7-phenyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptanes. / G. Zhu, Z. Chen, Q. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – № 16. – P. 3836-3837.

225. Wilson, J. E. Synthesis of functionalized cyclopentenes through catalytic asymmetric [3+2] cycloadditions of allenes with enones. / J. E. Wilson, G. C. Fu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45. – № 9. – P. 1426-1429.
226. Cowen, B. J. Enantioselective [3+2]-cycloadditions catalyzed by a protected, multifunctional phosphine-containing α -amino acid. / B. J. Cowen, S. J. Miller // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – № 36. – P. 10988-10989.
227. Wang, J.-C. Catalytic diastereoselective synthesis of diquinanes from acyclic precursors. / J.-C. Wang, S.-S. Ng, M. J. Krische // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – № 13. – P. 3682-3683.
228. Wilson, J. E. Stereoselective phosphine-catalyzed synthesis of highly functionalized diquinanes. / J. E. Wilson, J. Sun, G. C. Fu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – V. 49. – № 1. – P. 161-163.
229. Wang, J.-C. Intramolecular organocatalytic [3+2] dipolar cycloaddition: Stereospecific cycloaddition and the total synthesis of (\pm)-hirsutene. / J.-C. Wang, M. J. Krische // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – V. 42. – № 47. – P. 5855-5857.
230. Henry, C. E. Phosphine-catalyzed synthesis of highly functionalized coumarins. / C. E. Henry, O. Kwon // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – № 16. – P. 3069-3072.
231. Xu, Z. Phosphine-catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of methyl 2,3-butadienoate and N-tosylimines. A novel approach to nitrogen heterocycles. / Z. Xu, X. Lu // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – № 19. – P. 3461-3464.
232. Xu, Z. A novel [3+2] cycloaddition approach to nitrogen heterocycles via phosphine-catalyzed reactions of 2,3-butadienoates or 2-butynoates and dimethyl acetylenedicarboxylate with imines: A convenient synthesis of pentabromopseudilin. / Z. Xu, X. Lu // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – № 15. – P. 5031-5041.
233. Jean, L. Phosphine-catalyzed enantioselective [3+2] annulations of 2,3-butadienoates with imines. / L. Jean, A. Marinetti // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – № 13. – P. 2141-2145.
234. Zhu, X.-F. Phosphine-catalyzed synthesis of 1,3-dioxan-4-ylidenes. / X.-F. Zhu, C. E. Henry, J. Wang, T. Dudding, O. Kwon // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – № 7. – P. 1387-1390.
235. Zhu, X.-F. An expedient phosphine-catalyzed [4+2] annulation: Synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines. / X.-F. Zhu, J. Lan, O. Kwon // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – № 16. – P. 4716-4717.
236. Wurz, R. P. Catalytic asymmetric synthesis of piperidine derivatives through the [4+2] annulation of imines with allenes. / R. P. Wurz, G. C. Fu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – № 35. – P. 12234-12235.

237. Tran, Y. S. An application of the phosphine-catalyzed [4+2] annulation in indole alkaloid synthesis: Formal syntheses of (\pm)-alstonerine and (\pm)-macroline. / Y. S. Tran, O. Kwon // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – № 19. – P. 4289-4291.
238. Castellano, S. Small-molecule inhibitors of protein geranylgeranyltransferase type I. / S. Castellano, H. D. G. Fiji, S. S. Kinderman, M. Watanabe, P. de Leon, F. Tamanoi, O. Kwon // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – № 18. – P. 5843-5845.
239. Tran, Y. S. Phosphine-catalyzed [4+2] annulation: Synthesis of cyclohexenes. / Yang S. Tran, O. Kwon // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – № 42. – P. 12632-12633.
240. Zhu, X.-F. Stable tetravalent phosphonium enolate zwitterions. / X.-F. Zhu, C. E. Henry, O. Kwon // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – № 21. – P. 6722-6723.
241. 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. П'ин, V. I. Galkin, F. G. Shamsutdinova // *Heteroatom Chem.* – 2014. – V. 25. – № 3. – P. 205-216.
242. Эмануэль, Н. М. Курс химической кинетики: учебник для хим. фак. / Н. М. Эмануэль, Д. Г. Кнорре. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа. – 1974. – С. 230-235.
243. Leffler, J. E. The interpretation of enthalpy and entropy data. / J. E. Leffler // *J. Org. Chem.* – 1966. – V. 31. – № 2. – P. 533-537.
244. Exner, O. Concerning the isokinetic relationship. / O. Exner // *Nature.* – 1964. – V. 201. – № 4918. – P. 488-490.
245. Райхардт, К. Растворители и эффекты среды в органической химии / К. Райхардт. – Пер. с англ. – М.: Мир. – 1991. – 763 с.
246. Kamlet, M. J. The solvatochromic comparison method. I. The. beta.-scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities / M. J. Kamlet, R. W. Taft // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – V. 98. – № 2. – P. 377-383.
247. Taft, R. W. The solvatochromic comparison method. 2. The. alpha.-scale of solvent hydrogen-bond donor (HBD) acidities / R. W. Taft, M. J. Kamlet // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – V. 98. – № 10. – P. 2886-2894.
248. Kamlet, M. J. The solvatochromic comparison method. 6. The. pi.* scale of solvent polarities / M. J. Kamlet, J. L. Abboud, R. W. Taft // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – V. 99. – № 18. – P. 6027-6038.
249. Taft, R. W. Solvatochromic comparison method. 20. Linear solvation energy relationships. 12. The d. delta. term in the solvatochromic equations / R. W. Taft, J. L. M. Abboud, M. J. Kamlet // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – № 5. – P. 1080-1086.

250. Catalán, J. A generalized solvent basicity scale: The solvatochromism of 5-nitroindoline and its homomorph 1-methyl-5-nitroindoline / J. Catalán, C. Diaz, V. Lopez, P. Perez, G. L. G. de Paz, J. G. Rodriguez // *Liebigs Ann.* – 1996. – P. 1785-1794.
251. Catalán, J. A generalized solvent acidity scale: The solvatochromism of *o*-*tert*-butylstilbazolium betaine dye and its homomorph *o,o'*-di-*tert*-butylstilbazolium betaine dye / J. Catalán, C. Diaz // *Liebigs Ann.* – 1997. – P. 1941-1949.
252. Catalán, J. Extending the solvent acidity scale to highly acidic organic solvents: The unique photophysical behaviour of 3,6-diethyltetrazine / J. Catalán, C. Diaz // *Liebigs Ann.* – 1999. – P. 885-891.
253. Catalán, J. Progress towards a generalized solvent polarity scale: The solvatochromism of 2-(dimethylamino)-7-nitrofluorene and its homomorph 2-fluoro-7-nitrofluorene / J. Catalán, V. Lopez, P. Perez, R. Matin-Villamil, J. G. Rodriguez // *Liebigs Ann.* – 1995. – P. 241-252.
254. Mayer, U. The acceptor number – A quantitative empirical parameter for the electrophilic properties of solvents / U. Mayer, V. Gutmann, W. Gerger // *Monatsh. Chem.* – 1975. – V. 106. – P. 1235-1257.
255. Gutmann, V. Coordination reactions in non aqueous solutions – The role of the donor strength / V. Gutmann, E. Wychera // *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* – 1966. – V. 2. – № 9. – P. 257-260.
256. Gutmann, V. Solvent effects on the reactivities of organometallic compounds / V. Gutmann // *Coord. Chem. Rev.* – 1976. – V. 18. – № 2. – P. 225-255.
257. Koppel, I. A. Advances in linear free energy relationships / I. A. Koppel, V. A. Palm // Eds.: N. B. Chapman, J. Shorter. – Plenum Press: London. – 1972. – P. 204-280.
258. Krygowski, T. M. An extension of the Kamlet–Taft basicity scale of solvents / T. M. Krygowski, E. Milczarek, P. K Wrona // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1980. – № 11. – P. 1563-1568.
259. 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.
260. Hohenberg, P. Inhomogeneous electron gas. / P. Hohenberg, W. Kohn // *Phys. Rev.* – 1964. – V. 136. – B864-B871.
261. Kohn, W. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. / W. Kohn, L. J. Sham // *Phys. Rev.* – 1965. – V. 140. – A1133-A1138.
262. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R.

Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian 98, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.

263. Becke, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. / A. D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – V. 98. – P. 1372-1377.

264. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // Phys. Rev. B – 1988. – V. 37. – P. 785-789.

265. Allen, F. H. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. / F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. – 1987. – S1-S19.

266. Kumara Swamy, K. C. New features in pentacoordinate phosphorus chemistry. / K. C. Kumara Swamy, N. Satish Kumar // Acc. Chem. Res. – 2006. – V. 39. – P. 324-333.

267. Marcus, Y. Preferential solvation in mixed solvents. / Y. Marcus // Fluctuation Theory of Solutions: Applications in Chemistry, Chemical Engineering, and Biophysics. Eds.: P. E. Smith, E. Matteoli, J. P. O'Connell. – Taylor & Francis Group CRC Press. – 2013. – P. 65-92.

268. Ben-Naim, A. Preferential solvation in two- and in three-component systems / A. Ben-Naim // Pure Appl. Chem. – 1990. – V. 62. – P. 25-34.

269. Langford, C. H. Kinetic order with respect to solvent: Acid hydrolysis and preferential solvation of the Reineckate ion / C. H. Langford, J. F. White // Can. J. Chem. – 1967. – V. 45. – P. 3049-3053.

270. Amenta, V. Molecular recognition probes of solvation thermodynamics in solvent mixtures / V. Amenta, J. L. Cook, C. A. Hunter, C. M. R. Low, J. G. Vinter // Org. Biomol. Chem. – 2011. – V. 9. – P. 7571-7578.

271. Amenta, V. Influence of solvent polarity on preferential solvation of molecular recognition probes in solvent mixtures / V. Amenta, J. L. Cook, C. A. Hunter, C. M. R. Low, J. G. Vinter // J. Phys. Chem. B. – 2012. – V. 116. – P. 14433-14440.

272. Malik, P. K. Preferential solvation of *p*-nitroaniline in a binary mixture of chloroform and hydrogen bond acceptor solvents: the role of specific solute–solvent hydrogen bonding / P. K. Malik, M. Tripathy, A. B. Kajjam, S. Patel // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2020. – V. 22. – P. 3545-3562.

273. Suppan, P. Local polarity of solvent mixtures in the field of electronically excited molecules and exciplexes / P. Suppan // *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1.* – 1987. – V. 83. – P. 495-509.
274. Lerf, C. Hydrogen bonding and dielectric effects in solvatochromic shifts / C. Lerf, P. Suppan // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* – 1992. – V. 88. – P. 963-969.
275. Henseler, A. Observation of dielectric enrichment upon the formation of benzophenone radical anion in a binary solvent mixture / A. Henseler, M. V. Raumer, P. Suppan // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* – 1996. – V. 92. – P. 391-393.
276. Roses, M. Solute-solvent and solvent-solvent interactions in binary solvent mixtures. Part 1. A comparison of several preferential solvation models for describing $E_T(30)$ polarity of dipolar hydrogen bond acceptor-cosolvent mixtures / M. Roses, C. Rafols, J. Ortega, E. Bosch // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1995. – P. 1607-1615.
277. Bosch, E. Solute-solvent and solvent-solvent interactions in binary solvent mixtures. 2. Effect of temperature on the $E_T(30)$ polarity parameter of dipolar hydrogen bond acceptor-hydrogen bond donor mixtures / E. Bosch, M. Roses, K. Herodes, I. Koppel, I. Leito, I. Koppel, V. Taal // *J. Phys. Org. Chem.* – 1996. – V. 9. – P. 403-410.
278. Ortega, J. Solute-solvent and solvent-solvent interactions in binary solvent mixtures. Part 3. The $E_T(30)$ polarity of binary mixtures of hydroxylic solvents / J. Ortega, C. Rafols, E. Bosch, M. Roses // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1996. – P. 1497-1503.
279. Roses, M. Solute-solvent and solvent-solvent interactions in binary solvent mixtures. Part 6. A quantitative measurement of the enhancement of the water structure in 2-methylpropan-2-ol-water and propan-2-ol-water mixtures by solvatochromic indicators / M. Roses, U. Buhvestov, C. Rafols, F. Rived, E. Bosch // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* – 1997. – P. 1341-1348.
280. Chatterjee, P. Preferential solvation of a dipolar solute in mixed binary solvent. A study by UV-visible spectroscopy / P. Chatterjee, S. Bagchi // *J. Phys. Chem.* – 1991. – V. 95. – P. 3311-3314.
281. Laha, A. K. Study of preferential solvation in mixed binary solvent as a function of solvent composition and temperature by UV-Vis spectroscopic method / A. K. Laha, P. K. Das, S. Bagchi // *J. Phys. Chem. A.* – 2002. – V. 106. – P. 3230-3234.
282. Alarcón-Espósito, J. Iso-solvation effects in mixtures of ionic liquids on the kinetics of a model S_NAr reaction / J. Alarcón-Espósito, R. Contreras, P. R. Campodónico // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41. – P. 13435-13441.
283. 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. – P. 113911.

284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. Салин, А. В. Кинетика и механизм реакции трифенилфосфина с метилвинилкетон / А. В. Салин, А. А. Шабанов, Т. В. Карамеева // Ж. общ. химии – 2022. – Т. 92. – № 7. – С. 1011-1017.
288. Dean, J. A. E. Lange's handbook of chemistry / J. A. E. Dean. – 15th ed. – McGraw-Hill. – 1998. – P. 9.2-9.8.
289. Mayr, H. Do general nucleophilicity scales exist? / H. Mayr, A. R. Ofial // J. Phys. Org. Chem. – 2008. – V. 21. – № 7-8. – P. 584-595.
290. An, F. Reactivities of allenic and olefinic Michael acceptors towards phosphines. / F. An, H. Jangra, Y. Wei, M. Shi, H. Zipse, A. R. Ofial // Chem. Commun. – 2022. – V. 58. – P. 3358-3361.
291. Mayer, R. J. Electrophilic reactivities of cyclic enones and α , β -unsaturated lactones / R. J. Mayer, P. W. A. Allihn, N. Hampel, P. Mayer, S. A. Sieber, A. R. Ofial // Chem. Sci. – 2021. – V. 12. – № 13. – P. 4850-4865.
292. 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.
293. Салин, А. В. Эффекты анхимерного содействия в химии фосфониевых енолятов. / А. В. Салин // Ж. общ. химии – 2022. – Т. 92. – № 7. – С. 999-1010.
294. Nagel, N. cis-Aconitic acid at 150K / N. Nagel, U. Endruschat, H. Bock // Acta Crystallogr. Sect. C – 1996. – V. 52. – № 11. – P. 2912-2915.
295. 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.
296. Alabugin, I. V. Stereoelectronic effects: the bridge between structure and reactivity. / I. V. Alabugin. – Chichester: John Wiley & Sons Ltd. – 2016. – 392 p.

297. 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.
298. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A., Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox. Gaussian 09, Revision A.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
299. Chai, J.-D. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. / J.-D. Chai, M. Head-Gordon // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2008. – V. 10. – № 44. – P. 6615-6620.
300. Bondi, A. van der Waals volumes and radii / A. Bondi // *J. Phys. Chem.* – 1964. – V. 68. – P. 441-451.
301. Anslyn, E. V. Modern physical organic chemistry // E. V. Anslyn, D. A. Dougherty. – University Science Books. – 2006. – P. 421-441.
302. Brescia, F. The temperature dependence of the dissociation constant of deuterioacetic acid / F. Brescia, V. K. Lamer, F. C. Nachod // *J. Am. Chem. Soc.* – 1940. – V. 62. – № 3. – P. 614-617.
303. Bockrath, B. Submicrosecond formation and observation of reactive carbanions / B. Bockrath, L. M. Dorfman // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – V. 96. – № 18. – P. 5708-5715.
304. Bockrath, B. Protonation rate constants and optical absorption spectra of benzyl carbanion pairs in tetrahydrofuran solution / B. Bockrath, L. M. Dorfman // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – V. 97. – № 12. – P. 3307-3310.
305. Cosa, G. Absolute rate constants for water protonation of 1-(3-benzoylphenyl) alkyl carbanions / G. Cosa, L. Llauger, J. C. Scaiano, M. A. Miranda // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4. – № 18. – P. 3083-3085.
306. Llauger, L. First determination of absolute rate constants for the reaction of aroyl-substituted benzyl carbanions in water and DMSO / L. Llauger, G. Cosa, J. C. Scaiano // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – № 51. – P. 15308-15312.

307. Fishbein, J. C. Elimination reactions of β -cyano thioethers: internal return and the lifetime of the carbanion intermediate / J. C. Fishbein, W. P. Jencks // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110. – № 15. – P. 5087-5095.
308. Amyes, T. L. Determination of the pK_a of ethyl acetate: Brønsted correlation for deprotonation of a simple oxygen ester in aqueous solution / T. L. Amyes, J. P. Richard // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – V. 118. – № 13. – P. 3129-3141.
309. Rios, A. Formation and stability of organic zwitterions in aqueous solution: enolates of the amino acid glycine and its derivatives / A. Rios, T. L. Amyes, J. P. Richard // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – № 39. – P. 9373-9385.
310. Richard, J. P. Formation and stability of enolates of acetamide and acetate anion: An Eigen plot for proton transfer at α -carbonyl carbon / J. P. Richard, W. Williams, A. M. C. O'Donoghue, T. L. Amyes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – № 12. – P. 2957-2968.
311. 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.
312. 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.
313. Cole, A. R. H. Far infrared spectrum of acrylonitrile / A. R. H. Cole, A. A. Green // *J. Mol. Spectrosc.* – 1973. – V. 48. – № 2. – P. 246-253.
314. Kisiel, Z. The rotational spectrum of acrylonitrile up to 1.67 THz / Z. Kisiel, L. Pszczółkowski, B. J. Drouin, C. S. Baruer, S. Yu, J. C. Pearson // *J. Mol. Spectrosc.* – 2009. – V. 258. – № 1-2. – P. 26-34.
315. Kraśnicki, A. Terahertz spectroscopy of isotopic acrylonitrile / A. Kraśnicki, Z. Kisiel, B. J. Drouin, C. S. Baruer, J. C. Pearson // *J. Mol. Struct.* – 2011. – V. 1006. – № 1-3. – P. 20-27.
316. Jungen C. The Renner-Teller effect revisited 40 years later / C. Jungen // *J. Mol. Spectrosc.* – 2019. – V. 363. – P. 111172.
317. 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.
318. Nakamura, S. Process for preparing acid amides. / S. Nakamura, S. Inokuma, S. Tanaka, K. Hirose, T. Deguchi // *US Patent.* – 1978, № 4096184.
319. Wei, Y. Applications of chiral phosphine-based organocatalysts in catalytic asymmetric reactions / Y. Wei, M. Shi // *Chem. Asian J.* – 2014. – V. 9. – № 10. – P. 2720-2734.
320. Ni, H. Phosphine-catalyzed asymmetric organic reactions / H. Ni, W.-L. Chan, Y. Lu // *Chem. Rev.* – 2018. – V. 118. – № 18. – P. 9344-9411.

321. 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.
322. Arbuzov, B. A. Dimephospon, a new phosphorus-containing medical drug for treatment of acidosis: chemistry and technology. / B. A. Arbuzov, A. A. Muslinkin, A. O. Vizel, I. A. Studen-tsova, A. E. Arbusov // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1990. – V. 51. – № 1-4. – P. 417.
323. Kapura, A. A. Chemistry of flame retardants: III. Aging of N-methylol-3-dimethoxyphosphorylpropionamide and commercial flame retardants for fabrics containing this substance. / A. A. Kapura // *J. Fire Sci.* – 1996. – V. 14. – № 3. – P. 169-185.
324. Fonvielle, M. New inhibitors of rabbit muscle triose-phosphate isomerase. / M. Fonvielle, S. Mariano, M. Therisod // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – № 11. – P. 2906-2909.
325. Sperandio, D. Highly potent non-peptidic inhibitors of the HCV NS3/NS4A serine protease. / D. Sperandio, A. R. Gangloff, J. Litvak, R. Goldsmith, J. M. Hataye, V. R. Wang, E. J. Shelton, K. Elrod, J. W. Janc, J. M. Clark, K. Rice, S. Weinheimer, K.-S. Yeung, N. A. Meanwell, D. Hernandez, A. J. Staab, B. L. Venables, J. R. Spencer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – V. 12. – № 21. – P. 3129-3133.
326. Birnbaum, J. C. Synthesis of carbamoylphosphonate silanes for the selective sequestration of actinides. / J. C. Birnbaum, B. Busche, Y. Lin, W. J. Shaw, G. E. Fryxell // *Chem. Commun.* – 2002. – № 13. – P. 1374-1375.
327. Keglevich, G. A study on the Michael addition of dialkylphosphites to methylvinylketone. / G. Keglevich, M. Sipos, D. Takacs, I. Greiner // *Heteroatom Chem.* – 2007. – V. 18. – № 3. – P. 226-229.
328. Wozniak, L. A. Stereodefined dinucleoside (3',5')-propionamidophosphonates and β -cyanoethylphosphonates and their incorporation into modified oligonucleotides. / L. A. Wozniak, M. Bukowiecka-Matusiak, I. Burzynska-Pedziwiatr, W. J. Stec // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – № 22. – P. 2620-2623.
329. Jiang, Z. P-C Bond formation via direct and three-component conjugate addition catalyzed by 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD). / Z. Jiang, Y. Zhang, W. Ye, C.-H. Tan // *Tetra-hedron Lett.* – 2007. – V. 48. – № 1. – P. 51-54.
330. Simoni, D. Tetramethylguanidine (TMG)-catalyzed addition of dialkyl phosphites to α,β -unsaturated carbonyl compounds, alkenenitriles, aldehydes, ketones and imines. / D. Simoni, F. P. Invidiata, M. Manferdini, I. Lampronti, R. Rondanin, M. Roberti, G. P. Pollini // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – № 41. – P. 7615-7618.

331. Kulkarni, M. A. A practical and highly efficient protocol for multicomponent synthesis of β -phosphonomalononitriles and 2-amino-4H-chromen-4-yl phosphonates using diethylamine as a novel organocatalyst. / M. A. Kulkarni, V. R. Pandurangi, U. V. Desai, P. P. Wadgaonkar // *C. R. Chim.* – 2012. – V. 15. – № 9. – P. 745-752.
332. Sobhani, S. Phospha-Michael addition of phosphorus nucleophiles to α,β -unsaturated malonates using 3-aminopropylated silica gel as an efficient and recyclable catalyst. / S. Sobhani, Z. P. Parizi, S. Rezazadeh // *J. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 696. – № 3. – P. 813-817.
333. Amri, H. A short large scale synthesis of (\pm) sarkomycin esters. / H. Amri, M. Rambaud, J. Villieras // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – V. 30. – № 52. – P. 7381-7382.
334. Platonov, A. Yu. Reaction of diethyl hydrogen phosphite with activated alkenes in heterophase K_2CO_3 /ethanol system. / A. Yu. Platonov, A. A. Sivakov, V. N. Christokletov, E. D. Majorova // *Russ. J. Gen. Chem.* – 1999. – V. 69. – № 3. – P. 493-494.
335. Martinez-Castro, E. A green procedure for the regio- and chemoselective hydrophosphonylation of unsaturated systems using CaO under solventless conditions. / E. Martinez-Castro, O. Lopez, I. Maya, J. G. Fernandez-Bolanos, M. Petrini // *Green Chem.* – 2010. – V. 12. – № 7. – P. 1171-1174.
336. Semenzin, D. Dual radical/polar Pudovik reaction: application field of new activation methods. / D. Semenzin, G. Etemad-Moghadam, D. Albouy, O. Diallo, M. Koenig // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – № 8. – P. 2414-2422.
337. Wang, F. Novel lanthanide amides incorporating neutral pyrrole ligand in a constrained geometry architecture: synthesis, characterization, reaction, and catalytic activity. / F. Wang, S. Wang, X. Zhu, S. Zhou, H. Miao, X. Gu, Y. Wei, Q. Yuan // *Organometallics.* – 2013. – V. 32. – № 14. – P. 3920-3931.
338. Green, K. Trimethylaluminum promoted conjugate additions of dimethylphosphite to α,β -unsaturated esters and ketones. / K. Green // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – V. 30. – № 36. – P. 4807-4810.
339. Harsanyi, K. Synthesis of 2-phosphinoxidomethyl- and 2-phosphonomethyl glutaric acid derivatives. / K. Harsanyi, G. Domany, I. Greiner, H. Forintos, G. Keglevich // *Heteroatom Chem.* – 2005. – V. 16. – № 7. – P. 562-565.
340. Yao, Q. $Ti(O\text{-}i\text{Pr})_4$ Catalyzed hydrophosphonylation of activated alkenes by diphenyl H-phosphonate. / Q. Yao // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – № 15. – P. 2749-2753.
341. Sobhani, S. $HClO_4\text{-}SiO_2$ as a novel and recyclable catalyst for the phospha-Michael addition of phosphorous nucleophiles to α,β -unsaturated malonates. / S. Sobhani, S. Rezazadeh // *Synlett.* – 2010. – V. 2010. – № 10. – P. 1485-1488.

342. Balint, E. Microwave-assisted phospho-michael addition of dialkyl phosphites, a phenyl-H-phosphinate, and diphenylphosphine oxide to maleic derivatives. / E. Balint, J. Takacs, L. Drahos, G. Keglevich // *Heteroatom Chem.* – 2012. – V. 23. – № 3. – P. 235-240.
343. Keglevich, G. The addition of dialkyl phosphites and diphenylphosphine oxide on the triple bond of dimethyl acetylenedicarboxylate under solvent-free and microwave conditions. / G. Keglevich, E. Balint, J. Takacs, L. Drahos, K. Huben, S. Jankowski // *Curr. Org. Synthesis* – 2014. – V. 11. – № 1. – P. 161-166.
344. 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.
345. 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.
346. Пат. 2551287 РФ. 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.
347. Salin, A. V. Comparison of catalytic activity of hexamethyltri-amino- 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.
348. Dermeik, S. A. Process for the preparation of esters of phosphonocarboxylic acid derivatives. / S. A. Dermeik, M. N. Wanner, K.-H. A. Lemmer, R. S. Braun // *US Patent.* – 1997, № 5648509.
349. Pudovik, A. N. Addition reactions of esters of phosphorus(III) acids with unsaturated systems. / A. N. Pudovik, I. V. Konovalova // *Synthesis* – 1979. – № 2. – P. 81-96.
350. Галкин, В. И. Кислотные свойства диалкилфосфитов и их реакционная способность в реакции с бензальацетофеноном. / В. И. Галкин, А. Б. Хабибуллина, В. Н. Смирнов, Р. А. Черкасов, А. Н. Пудовик // *Докл. АН СССР, Сер. Хим.* – 1987. – Т. 292. – С. 619-624.
351. Гарифзянов, А. Р. Синтез и мембранно-транспортные свойства фосфорилированных производных саркозина / А. Р. Гарифзянов, Н. В. Давлетшина, М. С. Валеева, С. А. Кошкин, Р. А. Черкасов // *Журн. общ. химии* – 2014. – Т. 84. – № 6. – С.1051-1052.
352. Черкасов, Р. А. Влияние структуры функционализированных фосфорильных переносчиков ил мембранный транспорт протонодонорных субстратов. / Р. А. Черкасов, А. Р. Гарифзянов, Н. С. Краснова, А. Р. Черкасов, А. С. Талан // *Журн. общ. химии* – 2006. – Т. 76. – № 10. – С. 1603-1612.

353. 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.
354. Janesko, B. G. P(=O)H to P–OH tautomerism: A theoretical and experimental study / B. G. Janesko, H. C. Fisher, M. J. Bridle, J.-L. Montchamp // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – № 20. – P. 10025-10032.
355. Kim, S. H. An efficient conjugate addition of dialkyl phosphite to electron-deficient olefins: The use of a nucleophilic organocatalyst to form a strong base / S. H. Kim, S. H. Kim, H. J. Kim, J. N. Kim // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2013. – V. 34. – № 3. – P. 989-992.
356. Saga, Y. A salt-free synthesis of 1,2-bisphosphorylethanes via an efficient PMe₃-catalyzed addition of >P(O)H to vinylphosphoryl compounds / Y. Saga, D. Han, S.-i. Kawaguchi, A. Ogawa, L.-B. Han // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – № 38. – P. 5303-5305.
357. Huang, T.-Z. Me₃P-catalyzed addition of hydrogen phosphoryl compounds P(O)H to electron-deficient alkenes: 1 to 1 vs 1 to 2 adducts. / T.-Z. Huang, T. Chen, Y. Saga, L.-B. Han // *Tetrahedron* – 2017. – V. 73. – № 50. – P. 7085-7093.
358. Saga, Y. The PMe₃-catalyzed addition of enantiomerically pure (–)-MenthylO(Ph)P(O)H to electron-deficient alkenes: an efficient way for the preparation of P-stereogenic compounds. / Y. Saga, Y. Mino, S.-i. Kawaguchi, D. Han, A. Ogawa, L.-B. Han // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2017. – V. 28. – № 1. – P. 84-89.
359. Takagi, R. Stereoselective cyclopropanation of 3-aryl-2-phosphonoacrylates induced by the (–)-8-phenylmenthyl group as a chiral auxiliary. / R. Takagi, M. Nakamura, M. Hashizume, S. Kojima, K. Ohkata // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – № 34. – P. 5891-5895.
360. Choudhury, A. R. A Catalytic Michael/Horner–Wadsworth–Emmons cascade reaction for enantioselective synthesis of thiochromenes. / A. R. Choudhury, S. Mukherjee // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – V. 355. – № 10. – P. 1989-1995.
361. Tasgin, D. I. Michael addition of N-heteroaromatics to vinylphosphonates and synthesis of phosphoryl pyrrolizones by cyclization of Michael adducts. / D. I. Tasgin, C. Unaleroglu // *Synthesis*. – 2013. – V. 45. – № 2. – P. 193-198.
362. Mao, J. C. H. Structure-activity studies on phosphonoacetate. / J. C. H. Mao, E. R. Otis, A. M. von Esch, T. R. Herrin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1985. – V. 27. – № 2. – P. 197-202.
363. Patel, D. V. Farnesyl diphosphate-based inhibitors of Ras farnesyl protein transferase. / D. V. Patel, R. J. Schmidt, S. A. Biller, E. M. Gordon, S. S. Robinson, V. Manne // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – № 15. – P. 2906-2921.

364. Ballatore, C. Carboxylic acid (bio)isosteres in drug design. / C. Ballatore, D. M. Huryn, A. B. Smith III // *ChemMedChem*. – 2013. – V. 8. – № 3. – P. 385-395.
365. Distler, A. Synthesis and characterization of $\text{Co}_3(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, a metal carboxylate–phosphonate with a framework structure. / A. Distler, S. C. Sevov // *Chem. Commun.* – 1998. – P. 959-960.
366. Lehnert, W. Knoevenagel kondensationen mit $\text{TiCl}_4/\text{base-IV}$: Umsetzungen von aldehyden und ketonen mit phosphonoessigester und methyldiphosphonsäureestern. / W. Lehnert // *Tetrahedron*. – 1974. – V. 30. – № 2. – P. 301-305.
367. Salin, A. V. Phosphine-catalyzed addition of $\text{P}(\text{O})\text{-H}$ compounds to ethyl phenylpropiolate. / 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.
368. Shen, Y. A Highly stereoselective synthesis of α -carbethoxy- α,β -unsaturated phosphonates mediated by tri-*n*-butylarsine. / Y. Shen, B. Yang // *Synth. Commun.* – 1993. – V. 23. – № 21. – P. 3081-3086.
369. Cheruku, P. Iridium-*N,P*-ligand-catalyzed enantioselective hydrogenation of diphenylvinylphosphine oxides and vinylphosphonates. / P. Cheruku, A. Paptchikhine, T. L. Church, P. G. Andersson // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – № 23. – P. 8285-8289.
370. 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.
371. Круглов, С. В. Синтез симметричных и смешанных эфиров дифосфоновых кислот. / С. В. Круглов, В. М. Игнатъев, Б. И. Ионин, А. А. Петров // *Журн. общ. химии* – 1973. – Т. 43. – № 7. – С. 1480-1485.
372. Grossmann, G. Dependence of vicinal $^{31}\text{P}\text{-}^{31}\text{P}$ and $^{31}\text{P}\text{-}^{13}\text{C}$ coupling constants on the dihedral angle of α,β -diphosphonates / G. Grossmann, R. Lang, G. Ohms, D. Scheller // *Magn. Res. Chem.* – 1990. – V. 28. – № 6. – P. 500-504.
373. Hägele, G. 2,3-Bisphosphonosuccinic acid hexamethyl ester $[(\text{CH}_3\text{O})_2(\text{O})\text{P-CH-COOCH}_3]_2$ –NMR-spectroscopic studies of ABX and $[\text{AM}_3\text{R}_3\text{X}]^2+\text{Z}_6$ spin systems / G. Hägele, J. Dettmann, K. Huben, S. Jankowski, E. Bálint, G. Keglevich // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2014. – V. 189. – № 9. – P. 1315-1327.
374. Benayoud, F. Efficient syntheses of (α -fluoropropargyl) phosphonate esters / F. Benayoud, D. J. deMendonca, C. A. Digits, G. A. Moniz, T. C. Sanders, G. B. Hammond // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – № 15. – P. 5159-5164.

375. Liu, W. Synthesis of α -exo-methylene- γ -butyrolactones: Recent developments and applications in natural product synthesis. / W. Liu, N. Winssinger // *Synthesis*. – 2021. – V. 53. – № 21. – P. 3977-3990.
376. Kitson, R. R. A. The renaissance of α -methylene- γ -butyrolactones: new synthetic approaches. / R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – № 50. – P. 9426-9451.
377. Adekenov, S. M. Arglabin - A new sesquiterpene lactone from *Artemisia glabella*. / S. M. Adekenov, M. N. Mukhametzhanov, A. D. Kagarlitskii, A. N. Kupriyanov // *Chem. Nat. Compd.* – 1982. – V. 18. – № 5. – P. 623-624.
378. Adekenov, S. M. Pharmaceutical compositions of arglabin and arglabin derivatives. / S. M. Adekenov // *Patent WO*. – 1997, № 9848789.
379. Musulmanbekow, K. J. The method of treatment of locally propagated mammary gland cancer. / K. J. Musulmanbekow // *Patent WO*. – 1998, № 9958148.
380. Musulmanbekow, K. J. Method of treatment of patients with initial liver cancer. / K. J. Musulmanbekow // *Patent WO*. – 1998, № 9964003.
381. Shaikenov, T. E. Arglabin-DMA, a plant derived sesquiterpene, inhibits farnesyltransferase. / T. E. Shaikenov, S. M. Adekenov, R. M. Williams, N. Prashad, F. L. Baker, T. L. Madden, R. Newman // *Oncolog. Rep.* – 2001. – V. 8. – № 1. – P. 173-182.
382. Lone, S. H. Arglabin: from isolation to antitumor evaluation. / S. H. Lone, K. A. Bhat, M. A. Khuroo // *Chem.-Biol. Interact.* – 2015. – V. 240. – P. 180-198.
383. Ghantous, A. Parthenolide: from plant shoots to cancer roots. / A. Ghantous, A. Sinjab, Z. Hereg, N. Darwiche // *Drug Discov. Today* – 2013. – V. 18. – № 17-18. – P. 894-905.
384. Cardellina, J. H. The structures of pukeleimides A, B, C, E, F, and G. / J. H. Cardellina, R. E. Moore // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – V. 20. – № 22. – P. 2007-2010.
385. Vicario, J. L. The asymmetric aza-Michael reaction. A review / J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, J. Etxebarria, E. Reyes, N. Ruiz // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2005. – V. 37. – № 6. – P. 513-538.
386. Vinogradov, M. G. Recent advances in the asymmetric synthesis of pharmacology-relevant nitrogen heterocycles via stereoselective aza-Michael reactions / M. G. Vinogradov, O. V. Turova, S. G. Zlotin // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – № 15. – P. 3670-3708.
387. Arango, J. H. Cyclohexenyl nucleosides and related compounds / J. H. Arango, A. Geer, J. Rodriguez, P. E. Young, P. Scheiner // *Nucleosides Nucleotides*. – 1993. – V. 12. – № 7. – P. 773-784.
388. Hans Reich's collection. Bordwell pKa table. [Электронный ресурс]. <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/> Дата обращения: 21.02.2024.

389. Bordwell, F. G. Heterocyclic aromatic anions with $4n+2$ π -electrons. / F. G. Bordwell, H. E. Fried // *J. Org. Chem.* – 1991. – V. 56. – № 13. – P. 4218-4223.
390. Galliford, C. V. Pyrrolidinyl-spirooxindole natural products as inspirations for the development of potential therapeutic agents. / C. V. Galliford, K. A. Scheidt // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – № 46. – P. 8748-8758.
391. Zhang, J. Regio- and diastereoselective construction of spirocyclopenteneoxindoles through phosphine-catalyzed [3+ 2] annulation of methyleneindolinone with alkynoate derivatives / J. Zhang, C. Cheng, D. Wang, Z. Miao // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – № 19. – P. 10121-10128.
392. Cong, T. Chiral bifunctional bisphosphine enabled enantioselective tandem Michael addition of tryptamine-derived oxindoles to ynones / T. Cong, H. Wang, X. Li, H. H. Wu, J. Zhang // *Chem. Comm.* – 2019. – V. 55. – № 62. – P. 9176-9179.
393. Calvo, R. Taming radical intermediates for the construction of enantioenriched trifluoromethylated quaternary carbon centers / R. Calvo, A. Comas-Vives, A. Togni, D. Katayev // *Angew. Chem.* – 2019. – V. 131. – № 5. – P. 1461-1466.
394. Otto, A. Stereoselective synthesis of 3-(ω -hydroxyalkyl)-2-pyrrolidinones from α -alkylidenelactones and nitromethane / A. Otto, B. Abegaz, B. Ziemer, J. Liebscher // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1999. – V. 10. – № 17. – P. 3381-3389.
395. Beh, E. S. Synthesis of 5,5-bicyclic amidines as ligands for thermally stable vapor deposition precursors / E. S. Beh, L. Tong, R. G. Gordon // *Organometallics.* – 2017. – V. 36. – № 8. – P. 1453-1456.
396. Anderson, M. W. Role of proto-oncogene activation in carcinogenesis / M. W. Anderson, S. H. Reynolds, M. You, R. M. Maronpot // *Environ. Health Perspect.* – 1992. – V. 98. – P. 13-24.
397. Downward, J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy / J. Downward // *Nat. Rev. Cancer* – 2003. – V. 3. – № 1. – P. 11-22.
398. Manayi, A. Arglabin could target inflammasome-induced ARDS and cytokine storm associated with COVID-19 / A. Manayi, S. M. Nabavi, M. Khayatkashani, S. Habtemariam, K. Khayat, R. Hamid // *Mol. Biol. Rep.* – 2021. – V. 48. – № 12. – P. 8221-8225.
399. Yang, Y. Arglabin regulates microglia polarization to relieve neuroinflammation in Alzheimer's disease / Y. Yang, L. Guo, J. Wang, W. Y. Li, X. Zhou, C. Zhang, C. Han // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2022. – V. 36. – № 6. – P. e23045.
400. Lawrence, N. J. Cytotoxic Michael-type amine adducts of α -methylene lactones alantolactone and isoalantolactone / N. J. Lawrence, A. T. McGown, J. Nduka, J. A. Hadfield, R. G. Pritchard // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – V. 11. – № 3. – P. 429-431.

401. Neelakantan, S. Aminoparthenolides as novel anti-leukemic agents: Discovery of the NF- κ B inhibitor, DMAPT (LC-1) / S. Neelakantan, S. Nasim, M. L. Guzman, C. T. Jordan, P. A. Crooks // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – № 15. – P. 4346-4349.
402. Woods, J. R. Amino-derivatives of the sesquiterpene lactone class of natural products as prodrugs / J. R. Woods, H. Mo, A. A. Bieberich, T. Alavanja, D. A. Colby // *MedChemComm.* – 2013. – V. 4. – № 1. – P. 27-33.
403. Kumar, A. Synthesis of new heterocyclic amino derivatives of alantolactone and their cytotoxic activity / A. Kumar, D. Kumar, A. K. Maurya, Y. S. Padwad, V. K. Agnihotri // *J. Heterocyclic Chem.* – 2018. – V. 55. – № 12. – P. 2715-2721.
404. Valkute, T. R. Synthesis and anticancer studies of Michael adducts and Heck arylation products of sesquiterpene lactones, zaluzanin D and zaluzanin C from *Vernonia arborea* / T. R. Valkute, E. K. Aratikatla, N. A. Gupta, S. Ganga, M. K. Santra, A. K. Bhattacharya // *RSC Adv.* – 2018. – V. 8. – № 67. – P. 38289-38304.
405. Zhi, X. Synthesis and in vitro antifungal activity of new Michael-type amino derivatives of xanthatin, a natural sesquiterpene lactone from *Xanthium strumarium* L / X. Y. Zhi, L. L. Song, J. Liang, S. Q. Wei, Y. Li, Y. Zhang, X.-J. Hao, H. Cao, C. Yang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2022. – V. 55. – P. 128481.
406. Kemboi, D. 13-amino derivatives of dehydrocostus lactone display greatly enhanced selective toxicity against breast cancer cells and improved binding energies to protein kinases *in silico*. / D. Kemboi, M. K. Langat, X. Siwe-Noundou, T. Tshiwawa, R. W. M. Krause, C. Davison, C. J. Smit, J.-A. de la Mare, V. J. Tembu // *PLoS ONE.* – 2022. – V. 17. – № 8. – P. e0271389.
407. Csuk, R. Synthesis and biological evaluation of antitumor-active arglabin derivatives. / R. Csuk, A. Heinold, B. Siewert, S. Schwarz, A. Barthel, R. Kluge, D. Ströhl // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2012. – V. 345. – № 3. – P. 215-222.
408. Jalmahanbetova, R. I. First synthesis of dialkyl phosphonate derivatives of sesquiterpene α -methylene- γ -lactone. / R. I. Jalmahanbetova, B. B. Rakhimova, V. A. Raldugin, I. Yu. Bagryanskaya, Yu. V. Gatilov, M. M. Shakirov, A. T. Kulyjasov, S. M. Adekenov, G. A. Tolstikov // *Russ. Chem. Bull.* – 2003. – V. 52. – № 3. – P. 748-751.
409. 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.
410. Пат. 2805915 РФ. Производные арглабина, обладающие селективным цитотоксическим действием / А. В. Салин, А. Д. Волошина, С. К. Амерханова, А. П. Любина; заяви-

- тель и патентообладатель ФГАОУ ВО КФУ. – № 2023104161; заявл. 22.02.23; опубл. 24.10.23, Бюл. № 30. – 17 с.
411. Пат. 2814259 РФ. 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.
412. Пат. 2814738 РФ. 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.
413. Demkowicz, S. Selected organophosphorus compounds with biological activity. Applications in medicine. / S. Demkowicz, J. Rachon, M. Daško, W. Kozak // RSC Adv. – 2016. – V. 6. – № 9. – P. 7101-7112.
414. Adekenov, S. M. Chemical modification of arglabin and biological activity of its new derivatives. / S. M. Adekenov // Fitoterapia. – 2016. – V. 110. – P. 196-205.
415. Zhao, Q. Current landscape and future perspective of oxazolidinone scaffolds containing antibacterial drugs. / Q. Zhao, L. Xin, Y. Liu, C. Liang, J. Li, Y. Jian, H. Li, Z. Shi, H. Liu, W. Cao // J. Med. Chem. – 2021. – V. 64. – № 15. – P. 10557-10580.
416. Ramalho, E. A. V. D. F. Does the oxazolidinone derivatives constitute a functional approach for cancer therapy? / E. A. V. D. F. Ramalho, M. G. D. R. Pitta, H. D. B. S. Neto, I. D. R. Pitta // Clinical Cancer Drugs. – 2020. – V. 7. – № 2. – P. 95-106.
417. Yuan, L. Biologically active 2-oxazolidinone derivatives beyond antibacterial activities. / L. Yuan, R. Sheng, M. Guan, Y. Wang, S. Chen // Curr. Med. Chem. – 2023. – V. 30. – № 23. – P. 2672-2689.
418. Fernandes, G. Oxazolidinones as versatile scaffolds in medicinal chemistry. / G. Fernandes, C. B. Scarim, S. H. Kim, J. Wu, D. Castagnolo // RSC Med. Chem. – 2023. – V. 14. – № 5. – P. 823-847.
419. Pałasz, A. In search of uracil derivatives as bioactive agents. Uracils and fused uracils: Synthesis, biological activity and applications. / A. Pałasz, D. Cieź // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 97. – P. 582-611.
420. Sanduja, M. Recent advancements in uracil and 5-fluorouracil hybrids as potential anti-cancer agents: A review. / M. Sanduja, J. Gupta, T. Virmani // J. Appl. Pharm. Sci. – 2020. – V. 10. – № 2. – P. 129-146.

421. Thakur, A. Glioblastoma: Current status, emerging targets, and recent advances. / A. Thakur, C. Faujdar, R. Sharma, S. Sharma, B. Malik, K. Nepali, J. P. Liou // *J. Med. Chem.* – 2022. – V. 65. – № 13. – P. 8596-8685.
422. Finkbeiner, P. Phosphine oxides from a medicinal chemist's perspective: physicochemical and in vitro parameters relevant for drug discovery. / P. Finkbeiner, J. P. Hehn, C. Gnam // *J. Med. Chem.* – 2020. – V. 63. – № 13. – P. 7081-7107.
423. Рабинович, В. А. Краткий химический справочник: Справ. изд. / В. А. Рабинович, З. Я. Хавин. / Под ред. А. А. Потехина и А. И. Ефимова. – 4-е изд., стереотипное. – СПб: Химия. – 1994. – 432 с.
424. Riddick, J. A. Organic solvents. Physical properties and methods of purification. V II. / J. A. Riddick, W. B. Bunger, T. K. Sakano. – 4th ed. – N-Y.: J. Wiley and Sons. – 1986. – 1325 p.
425. Armarego, W. L. F. Purification of laboratory chemicals / W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai. – 6th ed. – Burlington: Butterworth-Heinemann. – 2009. – 743 p.
426. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд // М.: Мир. – 1976. – 543 с.
427. Sheldrick, G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* – 2015. – V. 71. – № 1. – P. 3-8.
428. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* – 2008. – V. 64. – № 1. – P. 112-122.
429. Macrae, C. F. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. / C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. Van De Streek // *J. Appl. Crystallogr.* – 2006. – V. 39. – № 3. – P. 453-457.
430. Stöhr, O. Networks based on poly(α -methylene- δ -valerolactone-co- δ -valerolactone): cross-linking through free-radical vinyl copolymerization. / O. Stöhr, H. Ritter // *Macromol. Chem. Phys.* – 2014. – V. 215. – № 5. – P. 426-430.
431. Fotiadu, F. Efficient synthesis of 3-methylene-2-pyrrolidinone and highly exoselective Diels-Alder addition to cyclopentadiene. / F. Fotiadu, O. Pardigon, G. Buono, M. Le Corre, A. Hercouët // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – № 5. – P. 867-870.
432. Heyns, I. M. Synthesis, characterization, and evaluation of cytotoxicity of poly(3-methylene-2-pyrrolidone). / I. M. Heyns, R. Pfukwa, B. Klumperman // *Biomacromolecules.* – 2016. – V. 17. – № 5. – P. 1795-1800.
433. MLA – «Quest Graph™ IC50 Calculator». ААТ Bioquest, Inc [Электронный ресурс] <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator> Дата обращения: 26.01.2022.

Приложение А

Эмпирические параметры растворителей

| № | Растворитель | E_T | Y | по Камлету–Тафту | | | по Каталану | | | по Гутману–Майеру | | по Коппелю–Пальму | | |
|----|-----------------------|-------|--------|------------------|---------|---------|-------------|-------|-------|-------------------|------|-------------------|-----|-----|
| | | | | α | β | π^* | SPP | SB | SA | AN | DN | P | E | B |
| 1 | Этиленкарбонат | 48.6 | 0.4917 | 0.00 | 0.41 | - | - | - | - | - | 16.4 | 0.33665 | 6.7 | - |
| 2 | Пропилен-карбонат | 46.0 | 0.4885 | 0.00 | 0.40 | 0.83 | 0.930 | 0.341 | 0.106 | 18.3 | 15.1 | 0.33789 | 4.3 | 176 |
| 3 | MeCN | 45.6 | 0.4794 | 0.19 | 0.40 | 0.75 | 0.895 | 0.286 | 0.044 | 18.9 | 14.1 | 0.28740 | 5.2 | 160 |
| 4 | PrCN | 43.6 | 0.4745 | 0.00 | 0.39 | 0.71 | 0.875 | 0.365 | 0.030 | 16.0 | 16.1 | 0.30202 | 3.2 | 162 |
| 5 | Сульфолан | 44.0 | 0.4829 | 0.00 | 0.39 | 0.98 | 1.003 | 0.365 | 0.052 | 19.2 | 14.8 | 0.37503 | 2.3 | 157 |
| 6 | (EtO) ₂ CO | 36.7 | 0.2741 | 0.00 | 0.40 | 0.45 | - | - | - | - | 16.0 | 0.31472 | 3.7 | 145 |
| 7 | HCO ₂ Et | 40.9 | 0.4021 | 0.00 | 0.36 | 0.61 | - | - | - | - | 17.0 | 0.29808 | 3.7 | 185 |
| 8 | 1,3-Диоксолан | 43.1 | 0.3997 | 0.00 | 0.45 | 0.69 | 0.843 | 0.398 | 0.0 | - | - | 0.32381 | 5.8 | 196 |
| 9 | AcOVi | 38.5 | 0.3639 | 0.00 | 0.45 | 0.46 | 0.784 | 0.525 | 0.0 | - | 15.2 | 0.32060 | 2.6 | 158 |
| 10 | AcOMe | 38.9 | 0.3955 | 0.00 | 0.42 | 0.60 | 0.785 | 0.527 | 0.0 | 10.7 | 16.4 | 0.29908 | 2.0 | 170 |
| 11 | AcOEt | 38.1 | 0.3850 | 0.00 | 0.45 | 0.55 | 0.795 | 0.542 | 0.0 | 9.3 | 17.1 | 0.30639 | 1.6 | 181 |
| 12 | 1,2-Диметокси-этан | 38.2 | 0.4026 | 0.00 | 0.41 | 0.53 | 0.788 | 0.636 | 0.0 | 10.2 | 20.0 | 0.31113 | 0 | 238 |
| 13 | 1,4-Диоксан | 36.0 | 0.2231 | 0.00 | 0.37 | 0.55 | 0.701 | 0.444 | 0.0 | 10.3 | 14.8 | 0.33845 | 4.2 | 237 |
| 14 | ТГФ | 37.4 | 0.4049 | 0.00 | 0.55 | 0.58 | 0.838 | 0.591 | 0.0 | 8.0 | 20.5 | 0.32916 | 0 | 287 |
| 15 | ДМФА | 43.2 | 0.4798 | 0.00 | 0.69 | 0.88 | 0.954 | 0.613 | 0.031 | 16 | 26.6 | 0.34347 | 2.6 | 291 |
| 16 | ДМСО | 45.1 | 0.4840 | 0.00 | 0.76 | 1.00 | 1.000 | 0.647 | 0.072 | 19.3 | 29.8 | 0.37271 | 3.2 | 362 |

Приложение Б

Результаты квантово-химических расчетов для реакции триметилфосфина с акриловой кислотой (B3LYP/6-31+G(d,p))

Рассчитанные значения энергий (а.е.) для стационарных точек
(Температура 298.150 К, давление 1.00000 атм)

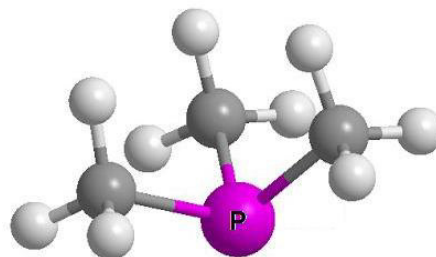
| | $-E$ | $-E_0$ | $-H_0$ | $-G_0$ |
|----------------|------------|------------|------------|------------|
| PMe_3 | 461.117587 | 461.005076 | 460.997385 | 461.034451 |
| 15a | 267.176882 | 267.110024 | 267.103924 | 267.138236 |
| 15b | 267.186419 | 267.119068 | 267.113094 | 267.147093 |
| TS1 | 728.279947 | 728.098574 | 728.085498 | 728.136904 |
| 16a | 728.282813 | 728.100251 | 728.087135 | 728.137627 |
| 16c | 728.275891 | 728.094613 | 728.080903 | 728.133425 |
| TS2 | 728.224035 | 728.046778 | 728.033779 | 728.084236 |
| 17 | 728.315369 | 728.131253 | 728.118580 | 728.168784 |

Декартовы координаты и мнимые частоты для стационарных точек

PMe_3

Нет мнимых частот

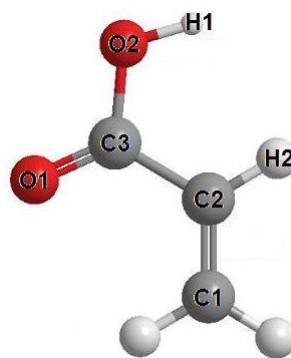
| | | | |
|----|-----------|-----------|-----------|
| 15 | 0.000731 | -0.000728 | -0.604001 |
| 6 | 1.588490 | -0.424816 | 0.280613 |
| 1 | 1.920452 | -1.423344 | -0.021461 |
| 1 | 2.369379 | 0.285275 | -0.009955 |
| 1 | 1.481044 | -0.403900 | 1.372212 |
| 6 | -1.163249 | -1.161732 | 0.280001 |
| 1 | -2.193757 | -0.943926 | -0.018749 |
| 1 | -0.944654 | -2.193615 | -0.013072 |
| 1 | -1.088409 | -1.081594 | 1.371588 |
| 6 | -0.426164 | 1.587441 | 0.279505 |
| 1 | 0.275482 | 2.373139 | -0.018695 |
| 1 | -1.430006 | 1.911240 | -0.013732 |
| 1 | -0.394956 | 1.482286 | 1.371164 |



15a

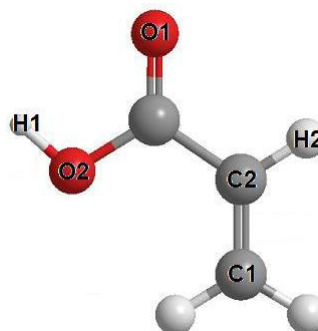
Нет мнимых частот

| | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|
| 6 | 1.961249 | -0.005112 | 0.000000 |
| 6 | 0.783129 | -0.635907 | 0.000000 |
| 1 | 0.736792 | -1.723764 | -0.000001 |
| 6 | -0.497454 | 0.133764 | 0.000000 |
| 1 | 1.999646 | 1.080347 | 0.000001 |
| 1 | 2.897762 | -0.553273 | 0.000000 |
| 8 | -1.637437 | -0.615015 | 0.000000 |
| 1 | -1.436021 | -1.561753 | 0.000001 |
| 8 | -0.572529 | 1.340262 | 0.000000 |

**15b**

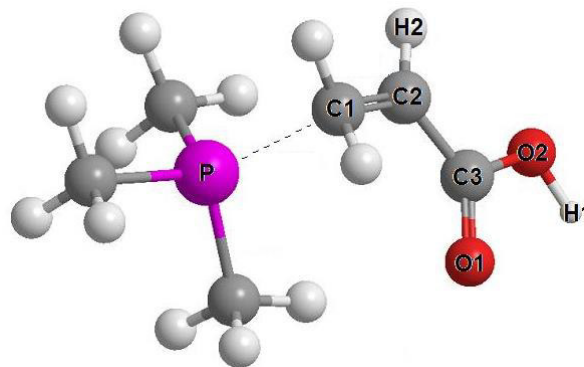
Нет мнимых частот

| | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|
| 6 | -1.929798 | 0.118863 | 0.000001 |
| 6 | -0.832585 | -0.646273 | -0.000001 |
| 1 | -0.886518 | -1.730273 | -0.000001 |
| 6 | 0.551313 | -0.121184 | 0.000000 |
| 8 | 1.543806 | -0.825311 | 0.000000 |
| 1 | -1.865937 | 1.202120 | 0.000000 |
| 1 | -2.920086 | -0.326275 | 0.000001 |
| 8 | 0.627089 | 1.235758 | 0.000000 |
| 1 | 1.571794 | 1.462415 | 0.000002 |



TS1Одна мнимая частота (-189.6 cm^{-1})

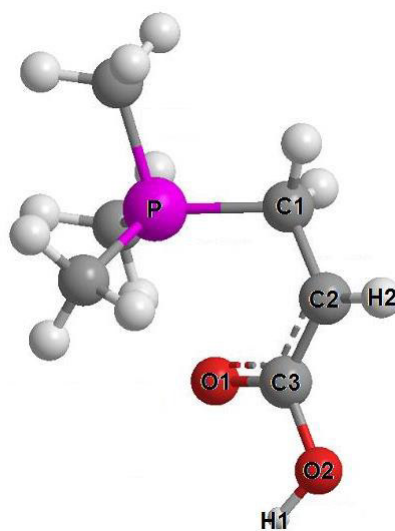
| | | | |
|----|-----------|-----------|-----------|
| 6 | 0.166727 | -0.549307 | -1.319913 |
| 6 | 1.312266 | -0.924786 | -0.545109 |
| 1 | 1.485398 | -1.962175 | -0.284957 |
| 6 | 2.231952 | 0.059941 | -0.115144 |
| 8 | 3.339466 | -0.452181 | 0.538608 |
| 15 | -1.394749 | -0.012018 | -0.061200 |
| 6 | -0.908348 | 1.536710 | 0.783203 |
| 1 | 0.160433 | 1.497166 | 1.008411 |
| 1 | -1.066508 | 2.379877 | 0.104800 |
| 1 | -1.497183 | 1.688083 | 1.693566 |
| 6 | -1.461717 | -1.303554 | 1.234007 |
| 1 | -1.927351 | -2.209396 | 0.833973 |
| 1 | -0.437336 | -1.535698 | 1.538528 |
| 1 | -2.031620 | -0.959932 | 2.101829 |
| 6 | -3.161389 | 0.235136 | -0.569482 |
| 1 | -3.217133 | 1.027495 | -1.321330 |
| 1 | -3.552499 | -0.687478 | -1.008039 |
| 1 | -3.788864 | 0.515198 | 0.284577 |
| 1 | -0.291651 | -1.337237 | -1.919616 |
| 1 | 0.273895 | 0.374723 | -1.890979 |
| 1 | 3.884158 | 0.322875 | 0.746629 |
| 8 | 2.141853 | 1.294924 | -0.260454 |



16a

Нет мнимых частот

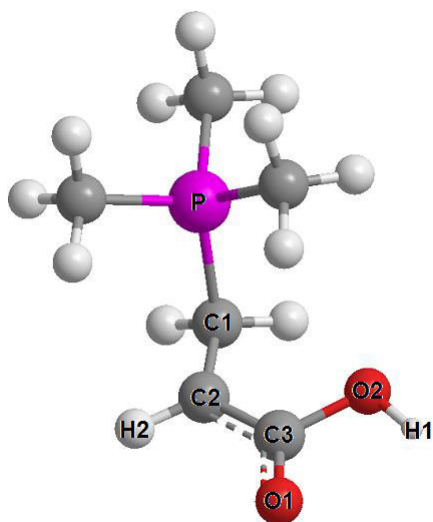
| | | | |
|----|-----------|-----------|-----------|
| 6 | -0.024456 | 1.364324 | -0.638770 |
| 6 | 1.391893 | 1.302706 | -0.174692 |
| 1 | 1.939050 | 2.204265 | 0.063910 |
| 6 | 1.935739 | 0.043349 | -0.122070 |
| 8 | 3.259118 | -0.115311 | 0.228564 |
| 15 | -1.076512 | -0.025025 | 0.029415 |
| 6 | -0.630237 | -0.608824 | 1.698779 |
| 1 | -0.310162 | -1.649055 | 1.643593 |
| 1 | 0.224325 | -0.008013 | 2.026756 |
| 1 | -1.466277 | -0.488022 | 2.392537 |
| 6 | -1.465370 | -1.376152 | -1.136188 |
| 1 | -1.892436 | -0.945314 | -2.046868 |
| 1 | -0.548127 | -1.915053 | -1.368388 |
| 1 | -2.207209 | -2.040521 | -0.682670 |
| 6 | -2.729564 | 0.770052 | 0.259290 |
| 1 | -2.662133 | 1.561399 | 1.011892 |
| 1 | -3.064946 | 1.217606 | -0.681699 |
| 1 | -3.477450 | 0.040288 | 0.584423 |
| 1 | -0.165832 | 1.260066 | -1.732041 |
| 1 | -0.520904 | 2.297243 | -0.345668 |
| 1 | 3.402843 | -1.073327 | 0.236818 |
| 8 | 1.244496 | -1.017055 | -0.336304 |



16c

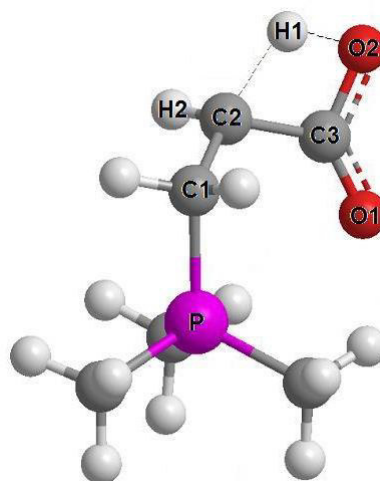
Нет мнимых частот

| | | | |
|----|-----------|-----------|-----------|
| 15 | 1.326632 | -0.011815 | -0.011392 |
| 6 | 0.745539 | -1.205003 | 1.233332 |
| 6 | 1.741211 | 1.532465 | 0.864547 |
| 6 | 2.907904 | -0.668105 | -0.694455 |
| 1 | 1.448743 | -1.256667 | 2.069205 |
| 1 | 0.636497 | -2.191484 | 0.776354 |
| 1 | -0.236713 | -0.879880 | 1.582611 |
| 1 | 0.808540 | 1.973034 | 1.227052 |
| 1 | 2.226124 | 2.232301 | 0.177211 |
| 1 | 2.408000 | 1.334708 | 1.707775 |
| 1 | 2.716923 | -1.617312 | -1.203413 |
| 1 | 3.315817 | 0.040459 | -1.421262 |
| 1 | 3.649165 | -0.833061 | 0.093963 |
| 6 | -0.074481 | 0.378543 | -1.240070 |
| 6 | -1.228560 | 0.934365 | -0.517133 |
| 1 | -1.322268 | 2.006760 | -0.400769 |
| 6 | -2.292650 | 0.140425 | -0.061254 |
| 8 | -3.347401 | 0.480008 | 0.494323 |
| 1 | -0.280380 | -0.573089 | -1.741572 |
| 1 | 0.382862 | 1.064955 | -1.964597 |
| 8 | -2.092443 | -1.249558 | -0.276786 |
| 1 | -2.927827 | -1.643251 | 0.018214 |



TS2Одна мнимая частота (-1731.6 см⁻¹)

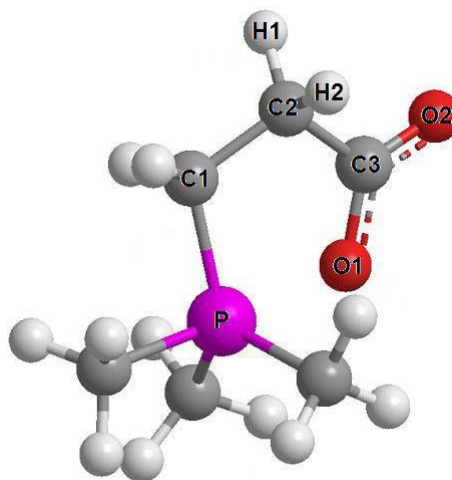
| | | | |
|----|-----------|-----------|-----------|
| 15 | -1.213480 | -0.024589 | -0.026327 |
| 6 | -1.240257 | 1.472185 | -1.064038 |
| 6 | -1.012872 | 0.454171 | 1.715130 |
| 6 | -2.875144 | -0.785197 | -0.187445 |
| 1 | -1.428878 | 1.188557 | -2.103761 |
| 1 | -0.261554 | 1.950703 | -0.979344 |
| 1 | -2.030341 | 2.151064 | -0.728663 |
| 1 | -0.989318 | -0.440186 | 2.343533 |
| 1 | -1.842214 | 1.096070 | 2.025435 |
| 1 | -0.062798 | 0.987892 | 1.796436 |
| 1 | -3.035585 | -1.107152 | -1.220621 |
| 1 | -2.948687 | -1.660263 | 0.464609 |
| 1 | -3.659499 | -0.072757 | 0.085734 |
| 6 | 0.086299 | -1.280652 | -0.554111 |
| 6 | 1.426106 | -1.180218 | 0.125533 |
| 1 | 1.393060 | -1.538198 | 1.161627 |
| 6 | 2.100138 | 0.171216 | 0.045203 |
| 8 | 1.588186 | 1.298422 | 0.126901 |
| 1 | 0.152987 | -1.141386 | -1.642018 |
| 1 | -0.386288 | -2.255770 | -0.383411 |
| 8 | 3.356634 | -0.129717 | -0.202351 |
| 1 | 2.837138 | -1.248415 | -0.302682 |



17

Нет мнимых частот

| | | | |
|----|-----------|-----------|-----------|
| 15 | -0.905269 | -0.057079 | 0.002687 |
| 6 | -2.579874 | 0.811419 | -0.049861 |
| 6 | -0.966015 | -0.623974 | 1.750461 |
| 6 | -1.263358 | -1.333061 | -1.273679 |
| 1 | -2.753670 | 1.266370 | -1.031801 |
| 1 | -2.634236 | 1.603240 | 0.705122 |
| 1 | -3.392009 | 0.102458 | 0.142908 |
| 1 | -0.373508 | 0.065166 | 2.359763 |
| 1 | -0.508794 | -1.610171 | 1.826629 |
| 1 | -1.993407 | -0.633675 | 2.121393 |
| 1 | -0.858355 | -0.982328 | -2.227570 |
| 1 | -0.752452 | -2.260680 | -1.019679 |
| 1 | -2.339840 | -1.485996 | -1.375717 |
| 6 | 0.094453 | 1.455123 | -0.428877 |
| 6 | 1.557230 | 1.326543 | -0.016078 |
| 1 | 1.716103 | 1.713450 | 0.997782 |
| 6 | 1.973409 | -0.154852 | -0.018587 |
| 8 | 0.943450 | -0.958057 | -0.013142 |
| 1 | -0.407295 | 2.323810 | 0.007226 |
| 1 | -0.006365 | 1.546737 | -1.518064 |
| 8 | 3.151715 | -0.487721 | -0.003676 |
| 1 | 2.226469 | 1.886850 | -0.674044 |



Приложение В

Эмпирические параметры электрофильности алкенов E Майера

| № | Алкен | $-E$ |
|---|---|-------|
| 1 | Метилвинилкетон | 16.76 |
| 2 | α -Метилен- δ -валеролактон | 19.5 |
| 3 | α -Метилен- γ -бутиролактон | 19.4 |
| 4 | Метилакрилат | 18.84 |
| 5 | Акриламид | 21.8 |
| 6 | Диэтилфумарат | 17.79 |
| 7 | Акрилонитрил | 19.05 |
| 8 | Диэтилмалеат | 19.49 |
| 9 | Метилметакрилат | 23.4 |

Приложение Г

Результаты квантово-химических расчетов для реакции триметилфосфина с
непредельными гетероциклами (RwB97XD/6-31+G(d,p))

Рассчитанные значения энергий (а.е.) для структур
(Температура 298.150 К, давление 1.00000 атм)

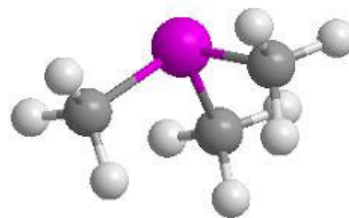
| | $-E$ | $-E_0$ | $-H_0$ | $-G_0$ |
|----------------|------------|------------|------------|------------|
| PMe_3 | 461.058508 | 460.945005 | 460.937360 | 460.974374 |
| 22a | 383.795341 | 383.661586 | 383.653629 | 383.693326 |
| 22b | 344.490406 | 344.386291 | 344.379244 | 344.416596 |
| 22c | 324.639720 | 324.522954 | 324.515626 | 324.553570 |
| 23a | 844.852221 | 844.602216 | 844.587061 | 844.642832 |
| 23b | 805.540759 | 805.320675 | 805.307207 | 805.358538 |
| 23c | 785.681307 | 785.448038 | 785.433941 | 785.486774 |

Декартовы координаты рассчитанных структур

PMe_3

Нет мнимых частот

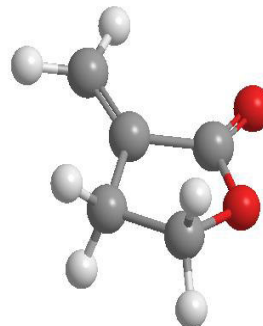
| | | | |
|---------|---------|---------|---|
| 0.0002 | -0.0004 | -0.6004 | P |
| 1.5224 | -0.5879 | 0.2771 | C |
| 1.7415 | -1.6194 | -0.0139 | H |
| 2.3774 | 0.0305 | -0.0113 | H |
| 1.4069 | -0.5449 | 1.3663 | H |
| -1.2709 | -1.0234 | 0.2772 | C |
| -1.1716 | -0.9521 | 1.3665 | H |
| -2.2729 | -0.6897 | -0.0080 | H |
| -1.1697 | -2.0718 | -0.0186 | H |
| -0.2516 | 1.6119 | 0.2768 | C |
| 0.5292 | 2.3190 | -0.0184 | H |
| -1.2174 | 2.0391 | -0.0086 | H |
| -0.2263 | 1.4920 | 1.3660 | H |



22b

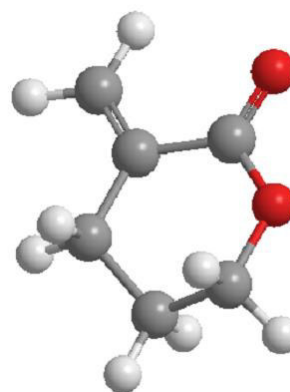
Нет мнимых частот

| | | | |
|---------|---------|---------|---|
| 0.8196 | 1.2925 | 0.1892 | C |
| 1.7482 | 0.1217 | -0.1678 | C |
| 0.9815 | 2.1604 | -0.4525 | H |
| 0.9722 | 1.6014 | 1.2285 | H |
| 2.6202 | 0.0383 | 0.4800 | H |
| 2.0725 | 0.1580 | -1.2112 | H |
| -0.5404 | 0.6755 | 0.0253 | C |
| -0.3532 | -0.8066 | 0.0301 | C |
| -1.1915 | -1.6747 | 0.0587 | O |
| -1.7372 | 1.2396 | -0.1135 | C |
| -2.6213 | 0.6175 | -0.2152 | H |
| -1.8634 | 2.3174 | -0.1293 | H |
| 0.9686 | -1.0790 | 0.0063 | O |

**22a**

Нет мнимых частот

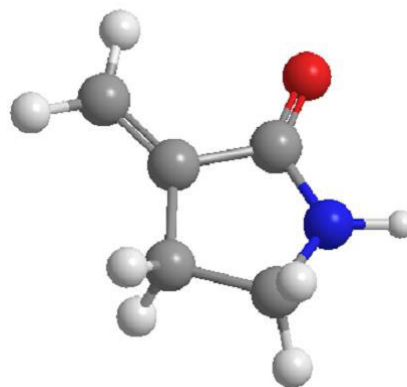
| | | | |
|---------|---------|---------|---|
| -0.5458 | 1.4793 | 0.2360 | C |
| -1.7599 | -0.6688 | 0.1901 | C |
| -1.7035 | 0.7223 | -0.4060 | C |
| -0.7567 | 1.6114 | 1.3057 | H |
| -0.4294 | 2.4779 | -0.1937 | H |
| -2.5249 | -1.2898 | -0.2772 | H |
| -1.9578 | -0.6219 | 1.2671 | H |
| -1.5670 | 0.6567 | -1.4913 | H |
| -2.6565 | 1.2261 | -0.2197 | H |
| 0.7361 | 0.6985 | 0.0716 | C |
| 0.6726 | -0.8028 | 0.0098 | C |
| 1.6568 | -1.5064 | -0.0660 | O |
| 1.9380 | 1.2672 | -0.0479 | C |
| 2.8308 | 0.6618 | -0.1594 | H |
| 2.0469 | 2.3476 | -0.0353 | H |
| -0.5332 | -1.3991 | 0.0012 | O |



22c

Нет мнимых частот

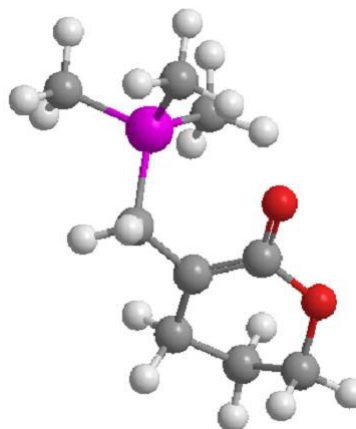
| | | | |
|---------|---------|---------|---|
| -0.8039 | -1.3129 | 0.1517 | C |
| -1.7933 | -0.1623 | -0.1401 | C |
| -0.9419 | -2.1551 | -0.5292 | H |
| -0.9460 | -1.6816 | 1.1727 | H |
| -2.6374 | -0.1549 | 0.5531 | H |
| -2.1857 | -0.2225 | -1.1617 | H |
| 0.5562 | -0.6736 | 0.0219 | C |
| 0.3669 | 0.8149 | 0.0303 | C |
| 1.2362 | 1.6774 | 0.0376 | O |
| -0.9760 | 1.0307 | 0.0284 | N |
| -1.3439 | 1.9651 | -0.0669 | H |
| 1.7537 | -1.2409 | -0.0942 | C |
| 2.6403 | -0.6178 | -0.1663 | H |
| 1.8793 | -2.3189 | -0.1188 | H |



23a

Нет мнимых частот

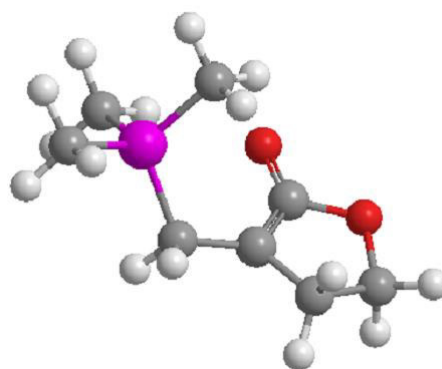
| | | | |
|---------|---------|---------|---|
| -1.8015 | -1.5650 | -0.3545 | C |
| -3.0012 | -1.0889 | 0.4655 | C |
| -3.4020 | 0.3018 | -0.0044 | C |
| -2.1601 | -1.9563 | -1.3222 | H |
| -1.3271 | -2.4200 | 0.1529 | H |
| -3.8506 | -1.7737 | 0.3679 | H |
| -2.7379 | -1.0329 | 1.5289 | H |
| -3.6378 | 0.2802 | -1.0791 | H |
| -4.2761 | 0.6776 | 0.5332 | H |
| -1.1022 | 0.8850 | -0.1972 | C |
| -0.8284 | -0.4263 | -0.5239 | C |
| -0.2487 | 1.8208 | -0.2074 | O |
| 0.5472 | -0.6923 | -1.0519 | C |
| 0.7133 | -1.7674 | -1.1905 | H |
| 0.7612 | -0.2065 | -2.0175 | H |
| 1.9042 | -0.1139 | 0.0486 | P |
| 2.7168 | 1.3888 | -0.5399 | C |
| 3.1675 | 1.1960 | -1.5167 | H |
| 1.9522 | 2.1621 | -0.6215 | H |
| 3.4977 | 1.6839 | 0.1653 | H |
| 3.1934 | -1.3985 | 0.0572 | C |
| 3.5295 | -1.5864 | -0.9658 | H |
| 4.0479 | -1.0811 | 0.6599 | H |
| 2.7867 | -2.3246 | 0.4707 | H |
| 1.3676 | 0.0823 | 1.7592 | C |
| 0.6610 | 0.9124 | 1.7976 | H |
| 0.8773 | -0.8360 | 2.0891 | H |
| 2.2374 | 0.2846 | 2.3891 | H |
| -2.3693 | 1.2511 | 0.2287 | O |



23b

Нет мнимых частот

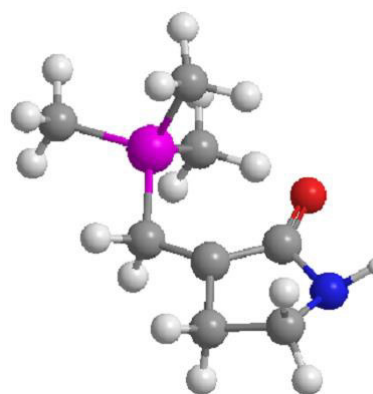
| | | | |
|---------|---------|---------|---|
| 2.1907 | -1.4658 | -0.0186 | C |
| 3.3373 | -0.4419 | 0.0546 | C |
| 2.0351 | -1.9716 | 0.9517 | H |
| 2.4251 | -2.2484 | -0.7517 | H |
| 3.8781 | -0.4079 | -0.9004 | H |
| 4.0514 | -0.6273 | 0.8604 | H |
| 1.0610 | -0.5495 | -0.4027 | C |
| 1.4069 | 0.7595 | -0.1470 | C |
| 0.7331 | 1.8201 | -0.1746 | O |
| 2.7376 | 0.8375 | 0.2760 | O |
| -0.3092 | -1.0044 | -0.7765 | C |
| -0.5497 | -0.9619 | -1.8531 | H |
| -0.4549 | -2.0516 | -0.4787 | H |
| -1.6821 | -0.1037 | 0.0323 | P |
| -1.2659 | 0.3415 | 1.7277 | C |
| -0.8811 | -0.5383 | 2.2480 | H |
| -0.4941 | 1.1137 | 1.6817 | H |
| -2.1555 | 0.7166 | 2.2390 | H |
| -3.1179 | -1.2158 | 0.0757 | C |
| -3.9868 | -0.6972 | 0.4878 | H |
| -3.3503 | -1.5510 | -0.9383 | H |
| -2.8929 | -2.0877 | 0.6944 | H |
| -2.1887 | 1.3576 | -0.8965 | C |
| -1.3155 | 2.0119 | -0.9604 | H |
| -2.5130 | 1.0534 | -1.8948 | H |
| -3.0151 | 1.8542 | -0.3817 | H |



23c

Нет мнимых частот

| | | | |
|---------|---------|---------|---|
| 2.2933 | -1.4500 | -0.2104 | C |
| 3.3660 | -0.4653 | 0.2905 | C |
| 2.2879 | -2.3722 | 0.3856 | H |
| 2.5061 | -1.7461 | -1.2556 | H |
| 4.3520 | -0.6397 | -0.1503 | H |
| 3.4521 | -0.5490 | 1.3859 | H |
| 1.0509 | -0.6042 | -0.0885 | C |
| 1.4100 | 0.7352 | -0.1063 | C |
| 0.6848 | 1.7802 | -0.1321 | O |
| -0.2954 | -1.1338 | -0.4578 | C |
| -0.4482 | -1.3178 | -1.5409 | H |
| -0.4864 | -2.1000 | 0.0329 | H |
| -1.7059 | -0.0978 | 0.0304 | P |
| -1.4957 | 0.5946 | 1.6800 | C |
| -1.2329 | -0.2055 | 2.3754 | H |
| -0.6817 | 1.3214 | 1.6165 | H |
| -2.4246 | 1.0740 | 1.9988 | H |
| -3.1613 | -1.1845 | 0.0678 | C |
| -4.0592 | -0.6013 | 0.2861 | H |
| -3.2810 | -1.6714 | -0.9033 | H |
| -3.0357 | -1.9501 | 0.8370 | H |
| -2.0684 | 1.1989 | -1.1699 | C |
| -1.1864 | 1.8443 | -1.2104 | H |
| -2.2589 | 0.7413 | -2.1438 | H |
| -2.9514 | 1.7582 | -0.8503 | H |
| 2.8276 | 0.8368 | -0.1018 | N |
| 3.1690 | 1.6366 | 0.4168 | H |



Приложение Д

Кристаллографические параметры и параметры уточнения структуры соединений

| Соединение | 32e | 32y | 32ad | 35c | 42e | 52e | 55a | 55b | 55f |
|---|--|---|--|--|---|--|---|---|---|
| Брутто-формула | C ₇ H ₁₆ NO ₄ P | C ₁₁ H ₁₆ NO ₃ P | C ₁₉ H ₂₁ O ₅ P | C ₁₇ H ₂₅ O ₅ P | C ₃₄ H ₃₈ O ₄ P ₂ | C ₁₇ H ₁₇ O ₃ P | C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ | C ₁₃ H ₁₁ NO ₄ | C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ |
| Молекулярная масса | 209.18 | 241.22 | 360.33 | 340.34 | 572.58 | 300.27 | 259.25 | 245.23 | 224.22 |
| Сингония | моноклинная | моноклинная | моноклинная | триклинная | моноклинная | орторомбическая | моноклинная | орторомбическая | моноклинная |
| a/Å | 8.5499(3) | 15.5645(15) | 12.7178(5) | 8.8085(3) | 13.5717(18) | 8.88520(10) | 5.4652(2) | 6.12929(11) | 14.3080(4) |
| b/Å | 13.0057(5) | 10.2082(10) | 8.5367(3) | 8.8576(3) | 11.2167(12) | 10.66490(10) | 8.9600(4) | 6.53175(12) | 4.58430(16) |
| c/Å | 9.5633(4) | 17.092(2) | 17.6585(7) | 12.9996(5) | 20.417(3) | 31.4503(2) | 24.1249(7) | 28.0142(5) | 15.4089(5) |
| α /° | 90 | 90 | 90 | 83.3890(9) | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| β /° | 93.4170(10) | 112.654(2) | 107.1490(10) | 71.1862(8) | 95.749(8) | 90 | 91.734(3) | 90 | 95.650(3) |
| γ /° | 90 | 90 | 90 | 74.0285(8) | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| Объем/Å ³ | 1061.52(7) | 2506.2(5) | 1831.91(12) | 922.62(6) | 3092.5(7) | 2980.22(5) | 1180.81(8) | 1121.55(3) | 1005.79(6) |
| Температура/К | 100(2) | 150(2) | 198(2) | 198(2) | 100(2) | 100.01(10) | 99.96(18) | 99.92(10) | 100.2(8) |
| Пространственная группа | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> | <i>C</i> 2/ <i>c</i> | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> | <i>P</i> -1 | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> | <i>Pbca</i> | <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> | <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ | <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> |
| Число молекул в ячейке, <i>Z</i> | 4 | 8 | 4 | 2 | 4 | 8 | 4 | 4 | 4 |
| Коэффициент поглощения, μ /мм ⁻¹ | 0.245 | 0.212 | 0.176 | 0.170 | 0.177 | 1.700 | 0.900 | 0.915 | 0.982 |
| Измерено отражений | 12356 | 21269 | 21856 | 41046 | 44484 | 48852 | 7008 | 3987 | 10801 |
| Измерено независимых отражений | 3101 | 2470 | 5551 | 5671 | 5705 | 3118 | 2365 | 2051 | 2072 |
| R_{int} | 0.0186 | 0.0763 | 0.0331 | 0.0200 | 0.1698 | 0.0658 | 0.0328 | 0.0251 | 0.0319 |
| R_I ($I > 2\sigma(I)$) | 0.0270 | 0.0620 | 0.0421 | 0.0405 | 0.0801 | 0.0546 | 0.0463 | 0.0342 | 0.0387 |
| $wR(F^2)$ ($I > 2\sigma(I)$) | 0.0728 | 0.1431 | 0.1181 | 0.1082 | 0.2005 | 0.1295 | 0.1223 | 0.0781 | 0.1003 |
| R_I | 0.0298 | 0.1033 | 0.0592 | 0.0477 | 0.1395 | | 0.0532 | 0.0399 | 0.0422 |
| $wR(F^2)$ | 0.0751 | 0.1657 | 0.1281 | 0.1149 | 0.2418 | | 0.1276 | 0.0917 | 0.1024 |
| Параметр F^2 | 1.073 | 1.038 | 1.215 | 1.026 | 1.045 | 1.145 | 1.081 | 1.138 | 1.035 |
| CCDC | 1046143 | 1046128 | 1815742 | 1405145 | 1893854 | 1914346 | 2262513 | 2262514 | 2262515 |

Кристаллографические параметры и параметры уточнения структуры соединений (продолжение)

| Соединение | 58a | 58g | 58c | 67e | 68b | 68f | 68h | 69a | 69b |
|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Брутто-формула | C ₁₇ H ₂₄ O ₈ | C ₂₀ H ₂₁ NO ₆ | C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ | C ₂₇ H ₂₉ O ₄ P | C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ | C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅ | C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₃ | C ₃₇ H ₄₈ O ₁₀ | C ₃₃ H ₃₈ N ₂ O ₆ |
| Молекулярная масса | 356.36 | 371.38 | 262.26 | 448.47 | 393.42 | 372.41 | 381.43 | 652.75 | 558.65 |
| Сингония | моноклинная | моноклинная | орторомбическая | орторомбическая | моноклинная | моноклинная | моноклинная | орторомбическая | орторомбическая |
| a/Å | 10.1251(6) | 16.4000(3) | 5.76002(8) | 6.0344(2) | 7.59460(10) | 9.1267(2) | 16.4078(4) | 9.7510(7) | 16.66910(10) |
| b/Å | 10.1582(7) | 13.89627(18) | 18.5340(3) | 31.7014(10) | 9.7526(2) | 22.3922(4) | 6.88420(10) | 16.7972(13) | 16.67530(10) |
| c/Å | 17.4602(11) | 17.5170(3) | 11.44893(18) | 12.0302(4) | 13.4862(3) | 14.1071(3) | 17.7567(5) | 20.8431(14) | 21.4191(2) |
| α° | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| β° | 95.237(4) | 112.916(2) | 90 | 90 | 100.388(2) | 107.689(2) | 109.886(3) | 90 | 90 |
| γ° | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| Объем/Å ³ | 1788.3(2) | 3677.03(12) | 1222.24(3) | 2301.36(13) | 982.51(3) | 2746.71(10) | 1886.10(8) | 3413.9(4) | 5953.70(8) |
| Температура/К | 296(2) | 300.2(5) | 103(2) | 100.00(10) | 100.00(10) | 100.0(3) | 99.9(6) | 100(2) | 303.4(3) |
| Пространственная группа | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> | <i>C</i> 222 ₁ | <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | <i>P</i> 2 ₁ | <i>P</i> 2 ₁ | <i>P</i> 2 ₁ | <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| Число молекул в ячейке, <i>Z</i> | 4 | 8 | 4 | 4 | 2 | 6 | 4 | 4 | 8 |
| Коэффициент поглощения, $\mu/\text{мм}^{-1}$ | 0.105 | 0.829 | 0.897 | 1.311 | 0.769 | 0.804 | 0.761 | 0.091 | 0.694 |
| Измерено отражений | 20578 | 26594 | 7428 | 11464 | 12676 | 18988 | 22075 | 28331 | 37522 |
| Измерено независимых отражений | 3531 | 7496 | 1274 | 4629 | 3930 | 9583 | 7606 | 7536 | 12023 |
| R_{int} | 0.0735 | 0.0313 | 0.0248 | 0.0513 | 0.0323 | 0.0449 | 0.0515 | 0.0840 | 0.0351 |
| $R_I (I > 2\sigma(I))$ | 0.0709 | 0.0592 | 0.0249 | 0.0576 | 0.0318 | 0.0531 | 0.0403 | 0.0616 | 0.0383 |
| $wR(F^2) (I > 2\sigma(I))$ | 0.1693 | 0.1631 | 0.0619 | 0.1408 | 0.0804 | 0.1325 | 0.1010 | 0.1310 | 0.1013 |
| R_I | | 0.0702 | 0.0251 | | 0.0346 | 0.0587 | 0.0439 | | 0.0421 |
| $wR(F^2)$ | | 0.1724 | 0.0621 | | 0.0824 | 0.1365 | 0.1032 | | 0.1035 |
| Параметр F^2 | 1.108 | 1.047 | 1.086 | 1.087 | 1.057 | 1.022 | 1.055 | 1.060 | 1.046 |
| CCDC | 1914345 | 2262516 | 2262517 | 1914344 | 2310860 | 2310861 | 2310862 | 1914343 | 2310863 |