

Гаврилов Владислав Константинович

“Фосфино-диамидофосфитные и бисдиамидофосфитные лиганды в катализируемых палладием асимметрических реакциях”

Шифр специальности - 02.00.03 органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт

органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/education/dissertations/d-00222201/2018/gavrilov-vladislav-konstantinovich>

20 марта 2018 года

Дата приема к защите

28 марта 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

4 апреля 2018 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования

“Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина”

На правах рукописи



ГАВРИЛОВ

Владислав Константинович

**ФОСФИНО-ДИАМИДОФОСФИТНЫЕ И БИСДИАМИДОФОСФИТНЫЕ ЛИГАНДЫ
В КАТАЛИЗИРУЕМЫХ ПАЛЛАДИЕМ АСИММЕТРИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Рязань 2018

Работа выполнена на кафедре химии федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
“Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина”

Научный руководитель:

Жеглов Сергей Викторович

кандидат химических наук, доцент,
декан естественно-географического факультета
РГУ имени С.А. Есенина

Официальные оппоненты:

Моисеев Сергей Константинович

доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
Лаборатории тонкого органического синтеза
ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН

Слитиков Павел Владимирович

доктор химических наук,
профессор кафедры химии НУК
"Фундаментальные науки" МГТУ им. Н.Э. Баумана

Ведущая организация:

Институт органической и физической химии имени А. Е.
Арбузова - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
“Федеральный исследовательский центр “Казанский научный
центр Российской академии наук”

Защита диссертации состоится “6” июня 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета
Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991, Москва, Ленинский
проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д.
Зелинского РАН и на сайте ИОХ РАН [http://zioc.ru/education/dissertations/d-00222201/2018/gavrilov-
vladislav-konstantinovich](http://zioc.ru/education/dissertations/d-00222201/2018/gavrilov-vladislav-konstantinovich)

Автореферат разослан 2018 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу:
119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 002.222.01
доктор химических наук,
профессор РАН



А.Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Металлокомплексный асимметрический катализ является чрезвычайно мощным инструментом синтеза энантиочистых или, в общем случае, энантиоизбыточных органических и элементоорганических соединений. Такие продукты находят применение при получении фармацевтических препаратов, химических средств защиты сельскохозяйственных и лесных насаждений, душистых веществ, ферроэлектрических жидких кристаллов, хиральных полимеров и пищевых добавок.

В состав каталитического интермедиата, помимо центрального атома (иона) - комплексообразователя, входят координированные молекулы субстрата, реагента и хирального лиганда. При этом металлический центр обеспечивает низкоэнергетический путь реакции, в то время как лиганд регулирует его активность и создает асимметричное окружение, обеспечивая тем самым преимущественное распознавание одного из энантиотопных элементов (атома, заместителя или стороны молекулы) в структуре субстрата. Следовательно, реакционная способность и стереоселективность металлокомплексных катализаторов в значительной мере определяются правильным подходом к дизайну и синтезу хиральных лигандов, в первую очередь фосфорсодержащих, многочисленные представители которых были использованы в разнообразных асимметрических реакциях.

Вместе с тем, имеется ряд значимых ограничений, существенно сдерживающих лабораторное и промышленное использование асимметрического металлокомплексного катализа: сложность извлечения металлокомплексных катализаторов из реакционной системы, препятствующая их многократному использованию; субстратная специфичность, т. е. способность подавляющего большинства асимметрических индукторов (в составе соответствующих металлокомплексов) катализировать с той или иной эффективностью либо определённую реакцию, либо группу родственных реакций; высокая стоимость коммерчески доступных хиральных лигандов; патентные ограничения на использование ряда известных лигандных серий. В связи с этим поиск новых эффективных и недорогих фосфорсодержащих индукторов хиральности, достаточно несложно получаемых из доступных энантиочистых исходных соединений, по-прежнему остается актуальной задачей. К этому добавим необходимость увеличения массива экспериментальных данных, значимых для углубленного понимания закономерностей асимметрической индукции в металлокомплексном катализе.

Существенный интерес представляют хиральные лиганды диамидофосфитной природы, характеризующиеся удобством получения путем простых конденсационных процессов, устойчивостью к окислительной деструкции и невысокой стоимостью. В

частности, лиганды 1,3,2-диазафосфолидинового ряда имеют сбалансированные электронные характеристики, поскольку представляют собой как хорошие π -акцепторы (благодаря доступности низко лежащих π_{PN}^* - орбиталей), так и хорошие σ -доноры. Включение атома фосфора в фосфолидиновый цикл повышает устойчивость лиганда к окислению и гидролизу, а возможность широко варьировать заместители у атомов фосфора и (или) азота позволяет управлять его стерическими и электронными характеристиками. Наличие стереогенного донорного атома фосфора существенно содействует эффективному переносу хиральности в каталитическом цикле, поскольку этот атом непосредственно связан с центральным ионом-комплексообразователем и максимально приближен к координированному субстрату. Вместе с тем, известные бисдиамидофосфитные лиганды относительно немногочисленны, а фосфино-диамидофосфиты представлены единичными примерами. Соответственно, получение новых групп таких индукторов хиральности является актуальным.

Выбор актуальных каталитических процессов определяется, прежде всего, необходимостью количественной оценки асимметризирующей способности новых хиральных лигандов и, соответственно, предусматривает использование классических модельных реакций Pd-катализируемого аллильного замещения с участием (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата. Они представляют собой действенный инструментарий для определения эффективности новых хиральных индукторов и позволяют сравнить их результативность с таковой для известных лигандов. Другой значимой задачей является привлечение каталитических реакций, характеризующихся сложностью в достижении высокой энантиоселективности, а также нетривиальных каталитических процессов. Так, в ходе Pd-катализируемого алкилирования циннамилацетата этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом четвертичный C^* -стереоцентр образуется на атоме углерода, принадлежащем нуклеофилу. Это превращение является частным случаем энантиоселективного каталитического синтеза соединений с четвертичным асимметрическим атомом, представляющего собой достаточно непростую проблему. Взаимодействие (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата с 1-циклогексенилпирролидином является примером достаточно редких реакций Pd-катализируемого алкилирования, в которых енамины используются как удобные нуклеофилы, позволяющие избежать формирования нестабильных енолятов кетонов с привлечением сильных оснований. Кроме того, представляется необходимым развивать практически значимые каталитические процессы, приводящие, в том числе, к важным биоактивным соединениям.

Цель работы. Дизайн и синтез новых хиральных фосфино-диамидофосфитов и бисдиамидофосфитов как асимметрических индукторов для Pd-катализируемых

энантиоселективных превращений, сопоставление результативности различных групп лигандов диамидофосфитной природы.

Научная новизна. Впервые получены следующие библиотеки хиральных лигандов, располагающих 1,3,2-диазафосфолидиновыми циклами и стереогенными атомами фосфора: диамидофосфитные производные гидроксифосфинов, а также бисдиамидофосфитные производные 1,4-диолов и диамидов карбоновых кислот.

Установлено, что *P,P**-бидентатные фосфино-диамидофосфиты образуют хелатные комплексы с *cis*-расположением атомов фосфора в координационной сфере Pd(II). В то же время, *P*,P**-бидентатные бисдиамидофосфиты на основе 1,4-диолов и диамидов щавелевой кислоты способны к формированию биядерных палладиевых комплексов, имеющих *trans*-геометрию.

Новые индукторы хиральности диамидофосфитной природы были протестированы в модельных реакциях Pd-катализируемого аллильного замещения с участием (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата. При использовании диметилмалоната как C-нуклеофила было достигнуто до 98% *ee*, пирролидина как N-нуклеофила – до 96% *ee* и *para*-толуолсульфината натрия как S-нуклеофила – до 92% *ee*. На примере классического аллильного алкилирования (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата диметилмалонатом показано, что бисдиамидофосфиты на основе 1,4-диолов обеспечивают большую энантиоселективность (до 96-98% *ee*), чем родственные им известные бисфосфиты, бисдиамидофосфиты и дифосфин DIOP (не более 50% *ee*), а бисдиамидофосфит на базе (1*R*,2*R*)-1,2-бис(3-гидроксибензамидо)циклогексана (до 94% *ee*) — чем известный дифосфиновый Трост-лиганд (до 52% *ee*). Pd-катализируемое алкилирование циннамилацетата этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом было осуществлено с энантиоселективностью до 90% *ee*.

В катализируемых палладием практически значимых процессах было получено: в алкилировании (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата 1-циклогексинилпирролидином – до 94% *ee*, в нетривиальном аминировании (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата диэтил(аминометил)фосфонатом – до 96% *ee*, в десимметризации *N,N'*-дитозил-*мезо*-циклопентен-4-диола-1,3 бискарбамата – до 94% *ee* и в аминировании (циклогекс-2-ен-1-ил)этилкарбоната дибензиламином – до 97% *ee*.

Наиболее результативными и взаимодополняющими лигандными группами являются бисдиамидофосфиты на основе 1,4-диолов и на основе диамидов щавелевой кислоты.

Получил развитие редкий в процессах палладиевого катализа комбинаторный (смешаннолигандный) подход, заключающийся в совместном использовании *P*-

монодентатных лигандов различного строения (на примере сочетания P^* -монодентатных диамидофосфитов и трифенилфосфина).

Практическая значимость работы. Предложенные палладиевые катализаторы нашли успешное применение в энантиоселективных процессах, открывающих доступ к препаратам медицинской химии и иным ценным биологически активным веществам. К ним относятся энантиообогащенные эфиры и амиды хиральных ненасыщенных карбоновых кислот (алкилирование (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата диметилмалонатом), антимускариновый агент, необходимый для терапии гиперактивности мочевого пузыря (алкилирование (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата 1-циклогексинилпирролидином), α -аминофосфонаты, обладающие антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой активностью (аминирование (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата диэтил(аминометил)фосфонатом), ингибитор циклинзависимых киназ (аминирование (циклогекс-2-ен-1-ил)этилкарбоната дибензиламином). Оба энантиомера продукта десимметризации *N,N'*-дитозил-*мезо*-циклопентен-4-диола-1,3 бискарбамата представляют собой предшественники ингибитора гликопротеиновых процессов Манностагин А и алкалоида Свайнсониин.

Апробация работы. Результаты работы представлены на XXV конференции, а также на XXVII и XXIX симпозиумах «Современная химическая физика» (Туапсе, 2013, 2015 и 2017), XXVI и XXVII Международных Чугаевских конференциях по координационной химии (Казань, 2014 и Нижний Новгород, 2017), на конференции «Химия Элементоорганических Соединений и Полимеров 2014» (Москва, 2014), IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015) и на Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, и 8 тезисов докладов на научных конференциях.

Структура и объем работы. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста и содержит 42 рисунка, 42 схемы, 32 таблицы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Соискателем лично выполнены синтезы диамидофосфитных лигандов, имело место участие в получении большинства исходных соединений и проведении части каталитических экспериментов; осуществлена обработка

и интерпретация данных спектрального анализа полученных веществ. Проведены самостоятельный анализ литературных источников, обобщение результатов проделанной экспериментальной работы, сформулирована научная новизна, основные положения и выводы работы. Соискатель принимал участие в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования и осуществлял апробацию работы на научных конференциях. Написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось соискателем лично.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Фосфино-диамидофосфитные лиганды.

Одностадийным фосфорилированием соединений **1a-f** (5*S*)-3-фенил-2-хлоро-1,3-диаза-2-фосфобикало[3.3.0]октаном **P1** в среде ТГФ или толуола в присутствии катализатора DMAP и Et₃N как акцептора HCl с выходами 77-86% были получены неизвестные ранее C₁-симметричные *P,P**-бидентатные лиганды **L1a-d** и дополнительные *P**-монодентатные лиганды **L1e,f** (Схема 1). Они представляют собой бесцветные масла

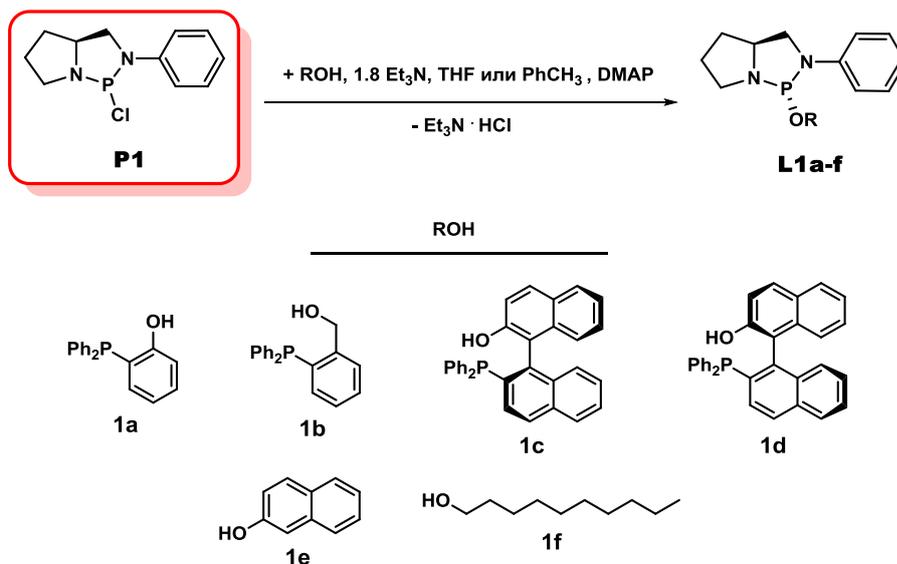


Схема 1. Синтез лигандов **L1a-f**.

(**L1a,b** и **L1e,f**) или белые твердые вещества (**L1c,d**), достаточно устойчивые на воздухе, способные к длительному хранению в сухой атмосфере и легко очищаемые флэш-хроматографией. Кроме того, был синтезирован фосфино-диамидофосфат **L2** (Схема 2)

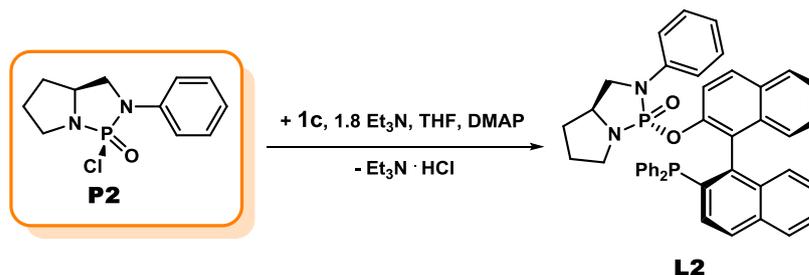


Схема 2. Синтез лиганда **L2**.

как аналог **L1c** с фрагментом P=O.

Согласно данным ЯМР ^{31}P спектроскопии, соединения **L1a** и **L1c-e** представляют собой смесь эпимеров по P^* -стереоцентру и содержат 84-96% основного эписмера, в то время как **L1b** и **L1f** стереоиндивидуальны (Таблица 1). Лиганды **L1b** и **L1f**, а также

Таблица 1. Данные ЯМР ^{31}P спектроскопии растворов лигандов **L1a-f**, **2** и комплексов **K1a-c** и **K2** в CDCl_3

Соединение	δ_{P}	$J_{\text{P,P}^*}$, Гц
L1a (85%) ^a	125.9 (д), - 17.8 (д)	8.5
(15%)	117.6 (с), - 16.2 (с)	–
L1b	120.0 (с), - 15.7 (с)	–
L1c (84%) ^a	127.2 (с), - 12.9 (с)	–
(16%)	119.0 (с), - 14.4 (с)	–
L1d (86%) ^a	130.6 (д), - 13.6 (д)	5.1
(14%)	117.2 (д), - 15.4 (д)	13.6
Le (96%) ^a	124.5 (с)	–
(4%)	120.5 (с)	–
L1f	122.5 (с)	–
L2	17.7 (с), - 13.5 (с)	–
K1a (48%) ^b	137.7 (ушир. д), 11.4 (ушир. д)	79.4
(52%)	137.3 (ушир. д), 11.1 (ушир. д)	81.8
K1b (42%) ^b	127.8 (д), 12.8 (д)	65.5
(58%)	127.6 (д), 15.3 (д)	68.1
K1c (85%) ^a (60%) ^b	132.7 (д), 22.5 (д)	63.2
(25%)	131.9 (д), 24.0 (д)	63.7
(15%) ^a (11%) ^b	123.5 (д), 21.9 (д)	64.3
(4%)	122.1 (д), 20.8 (д)	64.2
K2 (58%) ^b	127.2 (д), 14.9 (д)	64.0
(42%)	127.3 (д), 13.1 (д)	62.3

^a Содержание эписмеров по P^* -стереоцентру, %. ^b Содержание экзо- и эндо-изомеров, %

основные эписмеры лигандов **L1a** и **L1c-e** имеют (*R*)-конфигурацию P^* -стереоцентров, что следует из наличия в ЯМР ^{13}C спектрах их растворов в CDCl_3 больших значений $K_{\text{ССВ}}^2 J_{\text{C}(8),\text{P}}$ в интервале 32.4-37.6 Гц. Такие значения свидетельствуют об *анти*-ориентации псевдоэкваториально расположенного экзоциклического заместителя при диаминофосфитном атоме фосфора и фрагмента $-(\text{CH}_2)_3$ - пирролидинового цикла фосфабицикло[3.3.0]октанового каркаса и, следовательно, *син*-ориентации между неподеленной электронной парой атома фосфора и атомом C(8) (Рисунок 1). Напротив,

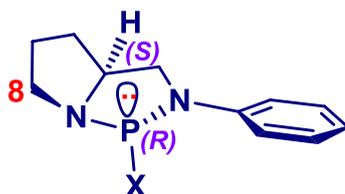


Рис. 1. Стереохимия фосфабицикло[3.3.0]октанового каркаса (X – экзоциклический заместитель).

минорные эписмеры соединений **L1a** и **L1c-e** имеют (*S*)-конфигурацию асимметрических атомов фосфора, поскольку $K_{\text{ССВ}}^2 J_{\text{C}(8),\text{P}}$ невелики (3.2-4.5 Гц). Следует отметить, что для

обоих эписмеров **L1d** наблюдается КССВ между двумя различными атомами фосфора (Таблица 1).

Взаимодействие лигандов **L1a-c** с $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (в присутствии AgBF_4 или AgSbF_6) приводит к формированию катионных металлохелатов **K1a-c** и **K2** с *цис*-ориентацией атомов фосфора (Схема 3). В ЯМР ^{31}P спектрах их растворов в CDCl_3 присутствуют

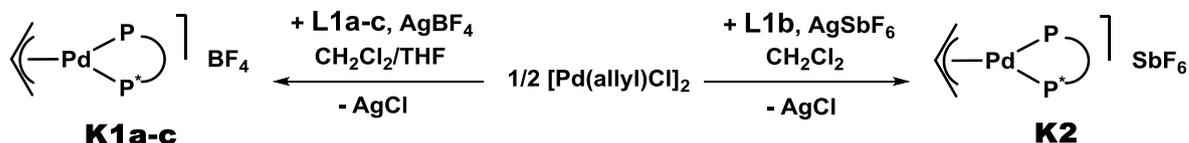


Схема 3. Получение комплексов **K1a-c** и **K2**.

характеристичные АХ-системы (Таблица 1), удвоенные вследствие существования комплексов в виде смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров. Данные MALDI TOF/TOF масс-спектрометрии и элементного анализа также хорошо согласуются с предложенной для **K1a-c** и **K2** структурой.

Новые лиганды и их катионные комплексы были исследованы в Pd-катализируемом асимметрическом аллильном замещении с участием (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата **S1** (Схема 4, Таблица 2). Так, в аллильном сульфонилировании **S1**

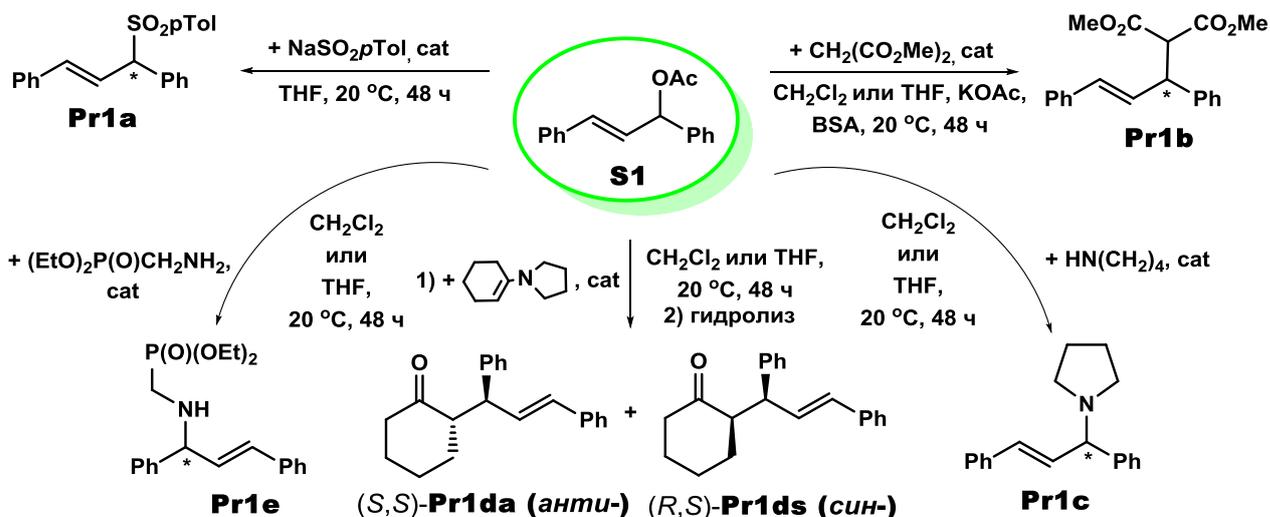


Схема 4. Pd-катализируемое асимметрическое аллилирование (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата **S1** (предкатализатор $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, $L/\text{Pd} = 1$ и 2).

Таблица 2. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого аллильного замещения **S1** с участием **1c**, **L1a-f**, **K1a-c** и **L2**.

	Pr1a	Pr1b	Pr1c
L1a	3 (<i>S</i>) ^a /94 ^b	3 (<i>S</i>) ^a /10 ^c	57 (<i>R</i>) ^a /69 ^c
K1a	5 (<i>S</i>)/90	15 (<i>S</i>)/22	25 (<i>R</i>)/26
L1b	57 (<i>S</i>)/25	70 (<i>S</i>)/62	13 (<i>R</i>)/70
K1b	68 (<i>S</i>)/26	50 (<i>S</i>)/71	60 (<i>R</i>)/99

1c	4 (R)/13	57 (R)/58	49 (R)/65
L1c	55 (S)/80	95 (S)/100	65 (R)/100
K1c	92 (S)/88	95 (S)/95	49 (R)/87
L1d	65 (R)/28	44 (R)/35	61 (S)/55
L1e	69 (S)/95	73 (S)/100	72 (R)/100
L1e/PPh₃	11 (S)/70	76 (S)/90	50 (R)/100
L1f	80 (S)/80	92 (S)/100	84 (R)/100
L1f/PPh₃	30 (S)/25	75 (S)/30	68 (R)/63
L2	- /0	5 (S)/55	11 (R)/15

^a % *ee*. ^b Химический выход продукта **Pr1a**, %. ^c Конверсия субстрата **S1**, %.

n-толуолсульфинатом натрия результативность *P,P**-бидентатных лигандов **L1a-d** значительно различается: от 3% *ee* для **L1a** до 92% *ee* для **L1c** (в составе комплекса **K1c**), использование диастереомеров **L1c** и **L1d** приводит к преобладанию (*S*)- и (*R*)-энантиомеров сульфона **Pr1a**, соответственно. Схожие тенденции имеют место в алкилировании **S1** диметилмалонатом, образующем продукт **Pr1b**. При использовании пирролидина в качестве *N*-нуклеофила каталитические системы на основе фосфино-диамидофосфитов формируют амин (*R*)-**Pr1c** ((*S*)-**Pr1c** в случае **L1d**) с близкой энантиомерной чистотой (57-65% *ee*). Примечательно, что во всех трех реакциях исходный гидрокси-фосфин **1c** является худшим стереоселектором, чем соответствующий лиганд **L1c**, а фосфино-диамидофосфат **L2** практически полностью неэффективен. Это указывает на определяющий вклад диамидофосфитного фосфорного центра в асимметрическую индукцию.

В этих же реакциях нашел применение редкий в палладиевом катализе комбинаторный (смешаннолигандный) подход к формированию каталитических композиций, состоящий в совместном использовании *P*-монодентатных лигандов различного строения. В качестве лигандов-партнеров были выбраны *P**-монодентатный диамидофосфит (**L1e** или **L1f**) и трифенилфосфин. В целом, катализаторы на основе гетеро-комбинаций **L1e/PPh₃** и **L1f/PPh₃** продемонстрировали существенно меньшую активность и энантиоселективность, чем соответствующие гомо-комбинации на основе **L1e** или **L1f** (Таблица 2). Причина может заключаться в характере комплексообразования лигандных комбинаций. В частности, по данным ЯМР ³¹P спектроскопии, при взаимодействии **L1f** с [Pd(allyl)Cl]₂ в CD₂Cl₂ при мольных отношениях L/Pd = 1 и 2 образуются, соответственно, *экзо*- и *эндо*-изомеры нейтрального [Pd(allyl)(**L1f**)Cl] (δ_P 121.9 и 121.5 м.д., 47% и 53%) и катионного [Pd(allyl)(**L1f**)₂]Cl (δ_P 117.9 и 116.8 м.д., 4% и 96%) комплексов. В тоже время, в ЯМР ³¹P спектре реакционной смеси с участием гетеро-комбинации **L1f/PPh₃** присутствует набор интенсивных синглетных сигналов δ_P 104.2, 31.8, 25.2, 24.1, 21.3 м.д. и минорная АХ-система (δ_P 98.3 м.д., д и 38.7 м.д., д, J_{P,P^*} = 30.9

Гц, 4%), соответствующая смешаннолигандному комплексу $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{PPh}_3)(\text{L1f})]\text{Cl}$. Таким образом, селективного образования этого комплекса не происходит.

Соединения **L1a-d** и **L1f** были также протестированы в Pd-катализируемой реакции десимметризации субстрата **S2** (Схема 5, Таблица 3). Гомологичные *P,P**-лиганды с

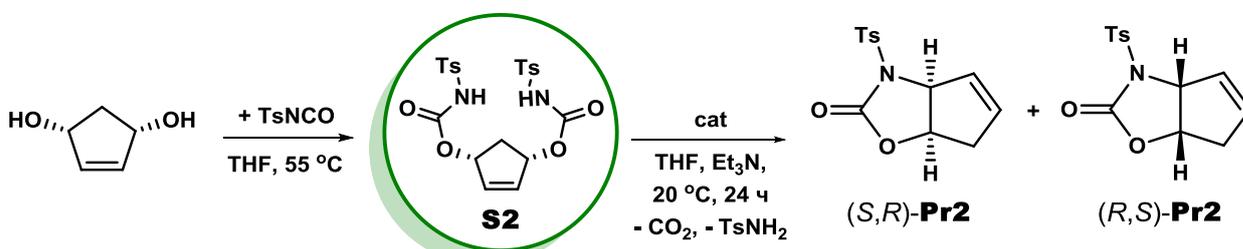


Схема 5. Pd-катализируемая десимметризация *N,N'*-дитозил-мезо-циклопентен-4-диола-1,3 бискарбамата **S2** (предкатализатор $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$, L/Pd = 1 и 2).

Таблица 3. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемой десимметризации **S2** с участием **L1a-d** и **Lf**.

	L1a	L1b	L1c	L1d	L1f
 Pr2	30 (<i>S,R</i>) ^a /76 ^b	12 (<i>S,R</i>)/59	45 (<i>R,S</i>)/87	63 (<i>S,R</i>)/89	23 (<i>S,R</i>)/56

^a % *ee*. ^b Химический выход продукта **Pr2**, %.

ахиральными фосфиновыми фрагментами **L1a,b** обеспечивают не более 30% *ee*. Диастереомерные фосфино-диамидофосфиты с аксиально-хиральным бинафтильным остовом **L1c,d** более эффективны (до 63% *ee*) и позволяют получать энантиобогащенный оксазолоновый продукт **Pr2** с хорошими химическими выходами и противоположной абсолютной конфигурацией. В отличие от процессов алильного замещения с участием (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата **S1**, диастереомер **L1d** обуславливает большую асимметрическую индукцию.

2. Бисдиамидофосфитные лиганды на основе 1,4-диолюв.

Новые *P*,P**-бидентатные бисдиамидофосфиты **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3** и обладающий ахиральным мостиковым фрагментом **L4** были синтезированы взаимодействием фосфорилирующего реагента **P1** с 1,4-диолами (*S,S*)-**2**, (*R,R*)-**2** или **3** в ТГФ в присутствии Et_3N (Схема 6). Следует отметить, что исходные (*S,S*)-**2** и (*R,R*)-**2** ((4*S,5S*)- и

комплекс **K3** представлен *экзо*- и *эндо*-изомерами, о чем свидетельствуют узкие симметричные синглеты δ_P 121.11 и 121.06 м.д., присутствующие в ЯМР ^{31}P спектре его раствора в CDCl_3 . Результаты MALDI TOF/TOF масс-спектрометрии и элементного анализа также хорошо согласуются с его структурой.

Согласно данным PCA, в твердом теле нейтральный мооядерный хелатный комплекс **K4** содержит в первой координационной сфере Pd(II) *цис*-расположенные атомы фосфора и хлоро-лиганды (Рисунок 2). Вместе с тем, в среде CDCl_3 это соединение существует в виде равновесной смеси двух изомеров – мооядерного **K4** (δ_P 102.5 м.д.) и биядерного **K4'** (δ_P 104.7 м.д.) (Схема 8). Исследование этого раствора методами

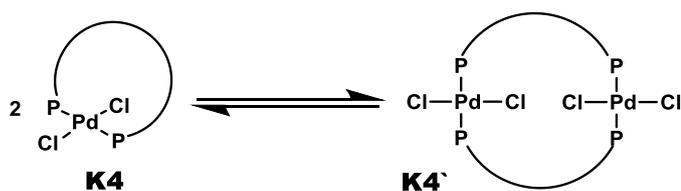
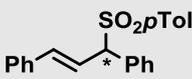
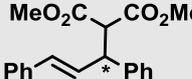
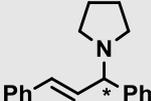


Схема 8. Равновесие между комплексами **K4** и **K4'** в CDCl_3 .

двумерной ЯМР спектроскопии (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H ROESY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC), позволило сделать полное отнесение всех сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C . Показано, что изомеры **K4** и **K4'** имеют *транс*-геометрию, что следует из существования ряда ^{13}C сигналов в виде виртуальных триплетов. Определение молекулярных объемов методом DOSY ЯМР подтвердило моно- и биядерную природу **K4** и **K4'**, поскольку их гидродинамические радиусы r_h равны 6.45 Å и 8.9 Å, соответственно.

В Pd-катализируемом аллильном сульфонилировании (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата **S1** лиганд **L(S,S)**-3 наиболее эффективен и позволяет получить сульфон (*R*)-**Pr1a** с выходом 96% и энантиомерной чистотой 92% *ee* (Схема 4, Таблица 4). Использование

Таблица 4. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого аллильного замещения **S1** с участием **L(S,S)**-3, **L(R,R)**-3, **L4**, **K3** и **K4**.

			
	Pr1a	Pr1b	Pr1c
L(S,S) -3	92 (<i>R</i>) ^a /96 ^b	98 (<i>S</i>) ^a /100 ^c	96 (<i>R</i>) ^a /100 ^c
K3	50 (<i>R</i>)/92	97 (<i>S</i>)/100	82 (<i>R</i>)/100
K4	49 (<i>S</i>)/29	90 (<i>S</i>)/28	86 (<i>R</i>)/60
L(R,R) -3	85 (<i>R</i>)/42	97 (<i>S</i>)/100	90 (<i>R</i>)/100
L4	52 (<i>S</i>)/95	96 (<i>S</i>)/100	93 (<i>R</i>)/100

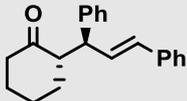
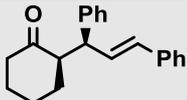
^a % *ee*. ^b Химический выход продукта **Pr1a**, %. ^c Конверсия субстрата **S1**, %.

комплексов **K3** и **K4** обуславливает преимущественное образование противоположных энантиомеров **Pr1a**, но химические выходы и энантиоселективности при этом меньше. Бисдиамидофосфит на базе 1,4-бутандиола **L4** проявил в этой реакции умеренную асимметрическую индукцию (до 52% *ee*). В каталитическом синтезе продукта (*S*)-**Pr1b**

*P,P**-бидентатные лиганды **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3** и **L4** обеспечивают количественную конверсию исходного субстрата **S1** и отличную энантиоселективность (до 98%, 97% и 96% *ee*, соответственно). Подобным образом, в аллильном аминировании **S1** пирролидином с участием этих индукторов хиральности имеет место количественная конверсия и образование амина (*R*)-**Pr1c** с энантиомерной чистотой 90-96% *ee*.

Pd-катализируемое аллильное алкилирование (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата **S1** 1-циклогексенилпирролидином привлечением **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3** и **L4** протекает с отличной конверсией, хорошей энантиоселективностью (до 94% *ee*) и умеренной диастереоселективностью (Схема 4, Таблица 5). Лиганды **L(S,S)-3** и **L4** проявили равную

Таблица 5. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого алкилирования **S1** 1-циклогексенилпирролидином с участием **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3**, **L4** и **K3**.

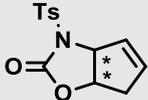
	L(S,S)-3	K3	L(R,R)-3	L4
	97 ^a	100	100	100
 Pr1da (анти-)	94 ^b /63 ^c	72/58	88/50	88/58
 Pr1ds (син-)	93 ^b /37 ^c	76/42	88/50	94/42

^a Конверсия субстрата **S1**, %. ^b % *ee*. ^c Диастереомерный состав продукта **Pr1d**, %.

асимметрическую индукцию, однако, отношение диастереомеров **Pr1da/Pr1ds** оказалось выше для **L(S,S)-3**.

При получении продукта (*S,R*)-**Pr2** реакции десимметризации субстрата **S2** было достигнуто до 68% химического выхода и до 94% *ee* (Схема 5, Таблица 6). Эффективность

Таблица 6. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемой десимметризации **S2** с участием **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3** и **L4**.

	L(S,S)-3	L(R,R)-3	L4
 Pr2	92 (<i>S,R</i>) ^a /54 ^b	60 (<i>S,R</i>)/39	94 (<i>S,R</i>)/68

^a % *ee*. ^b Химический выход продукта **Pr2**, %.

использованных при этом бисдиамидофосфитных лигандов убывает в ряду **L4** > **L(S,S)-3** > **L(R,R)-3**.

Каталитические композиции на базе **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3** и **L4** обеспечивают в синтезе β-кетоефира (*S*)-**Pr3** до 62%, 56% и 72% *ee*, соответственно, при количественной конверсии исходного субстрата **S3** (Схема 9, Таблица 7). Катионный **K3** и нейтральный

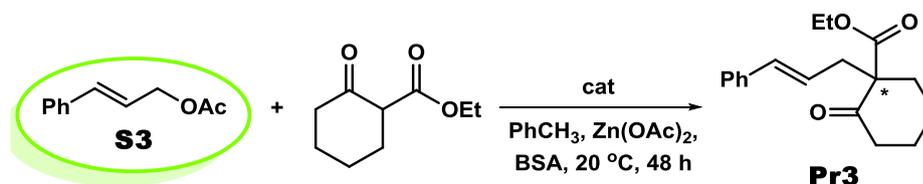


Схема 9. Pd-катализируемое асимметрическое алкилирование циннамилацетата **S3** этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом (предкатализатор $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, L/Pd = 1 и 2).

Таблица 7. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого алкилирования **S3** этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом с участием **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3**, **L4**, **K3** и **K4**.

	L(S,S)-3	K3	K4	L(R,R)-3	L4
 Pr3	62 (S) ^a /100 ^b	64 (S)/100	66 (S)/21	56 (S)/100	72 (S)/100

^a % ee. ^b Конверсия субстрата **S3**, %.

K4 палладиевые комплексы демонстрируют практически одинаковую энантиоселективность, в то время как каталитическая активность **K3** значительно выше.

Бисдиамидофосфит **L(S,S)-3** был также протестирован в реакции аллильного аминирования субстрата **S4** дибензиламином (Схема 10), в результате которой продукт

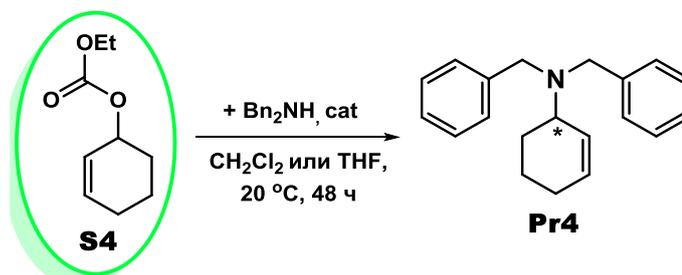


Схема 10. Pd-катализируемое асимметрическое аллильное аминирование (циклогекс-2-ен-1-ил)этилкарбоната **S4** дибензиламином (предкатализатор $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, L/Pd = 1 и 2). (*S*)-**Pr4** был получен с выходом 61% и энантиомерной чистотой 44% ee.

3. Бисдиамидофосфитные лиганды на основе диамидов изофталевой и 3-гидроксибензойной кислот.

Прямым фосфорилированием диамида изофталевой кислоты и (*S*)-*трет*-лейцинола **4**, а также диамида 3-гидроксибензойной кислоты и (1*R*,2*R*)-1,2-диаминоциклогексана **5** реагентом **P1** в толуоле в присутствии Et_3N с выходами 86% и 80% были получены новые бисдиамидофосфиты **L5** и **L6** (Схема 11). Они оба удобно очищаются методом флэш-

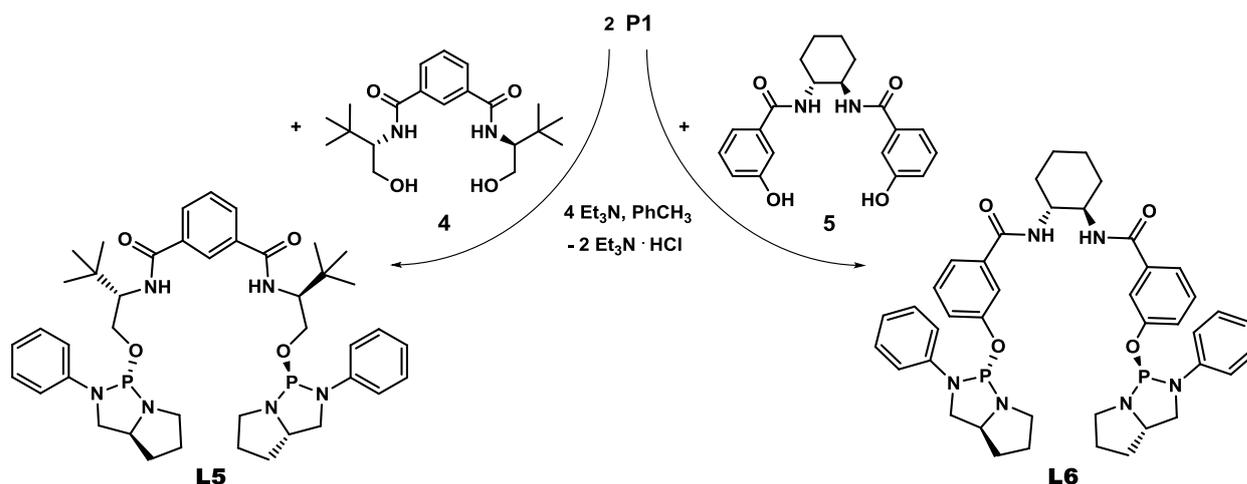


Схема 11. Синтез лигандов **L5** и **L6**.

хроматографии и являются достаточно устойчивыми на воздухе белыми твердыми веществами, хорошо хранящимися в сухой атмосфере.

Лиганды **L5** и **L6** стереоиндивидуальны и обладают P^* -стереоцентрами (R)-конфигурации, что подтверждается присутствием в ЯМР ^{31}P спектрах их растворов в CDCl_3 узких синглетных сигналов δ_{P} 125.7 и 124.1 м.д., а в спектрах ЯМР ^{13}C – КССВ $^2J_{\text{C(8),P}} = 37.6$ и 35.2 Гц.

Соединения **L5** и **L6** были использованы в трех модельных реакциях Pd-катализируемого асимметрического аллилирования с участием (E)-1,3-дифенилаллилацетата **S1** (Схема 4, Таблица 8). Как следует из данных Таблицы 8, оба лиганда индуцируют

Таблица 8. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого аллильного замещения **S1** с участием **L5** и **L6**.

	 Pr1a	 Pr1b	 Pr1c
L5	86 (R)/71 ^b	93 (S)/60 ^c	90 (R)/100 ^c
L6	58 (R)/40	94 (S)/88	68 (R)/96

^a % *ee*. ^b Химический выход продукта **Pr1a**, %. ^c Конверсия субстрата **S1**, %.

преобладание одних и тех же энантиомеров продуктов **Pr1a-c** и практически одинаковую энантиоселективность в аллильном алкилировании **S1** диметилмалонатом, в то время как в процессах с привлечением S - и N -нуклеофилов бисдиамидофосфит **L5** значительно результативнее. Кроме того, в присутствии **L5** в десимметризации субстрата **S2** (Схема 5) был получен продукт (S,R)-**Pr2** с выходом 53% и энантиомерной чистотой 17% *ee*, а в алкилировании субстрата **S3** этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом (Схема 9) – продукт (S)-**Pr3** с энантиомерной чистотой 55% *ee* при 87% конверсии.

4. Бисдиамидофосфитные лиганды на основе диамидов шавелевой кислоты.

Группа неизвестных ранее бисдиамидофосфитных хиральных индукторов **L7a-c** и **L8** была сформирована с использованием реагента **P1** и исходных оксаламидов на базе 1,2-аминоспиртов **6a-c** и **7**. Соответствующие реакции фосфорилирования осуществлялись в толуоле в присутствии Et₃N, выходы соединений **L7a-c** и **L8** составили 74-87% (Схема 12). Подобным образом, с привлечением фосфорилирующих реагентов **P3** и **P4** были

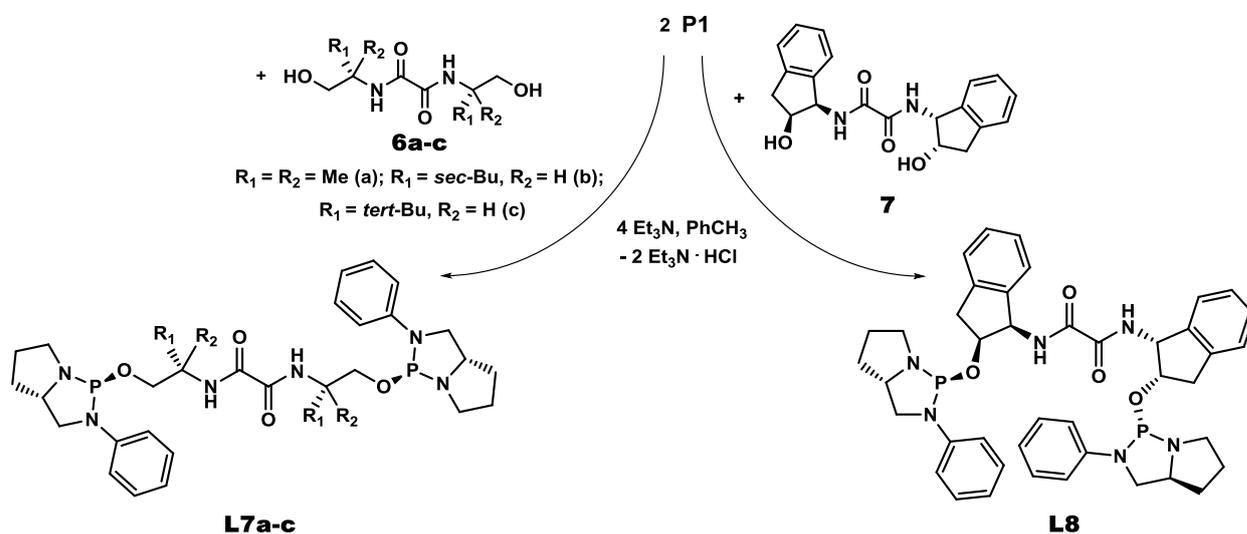


Схема 12. Синтез лигандов **L7a-c** и **L8**.

синтезированы дополнительные бисдиамидофосфитные лиганды **L9** и **L10**, располагающие иными 1,3,2-диазафосфолидиновыми фосфорными центрами. Отметим, что в структуре **L10** отсутствуют асимметрические атомы фосфора (Схема 13).

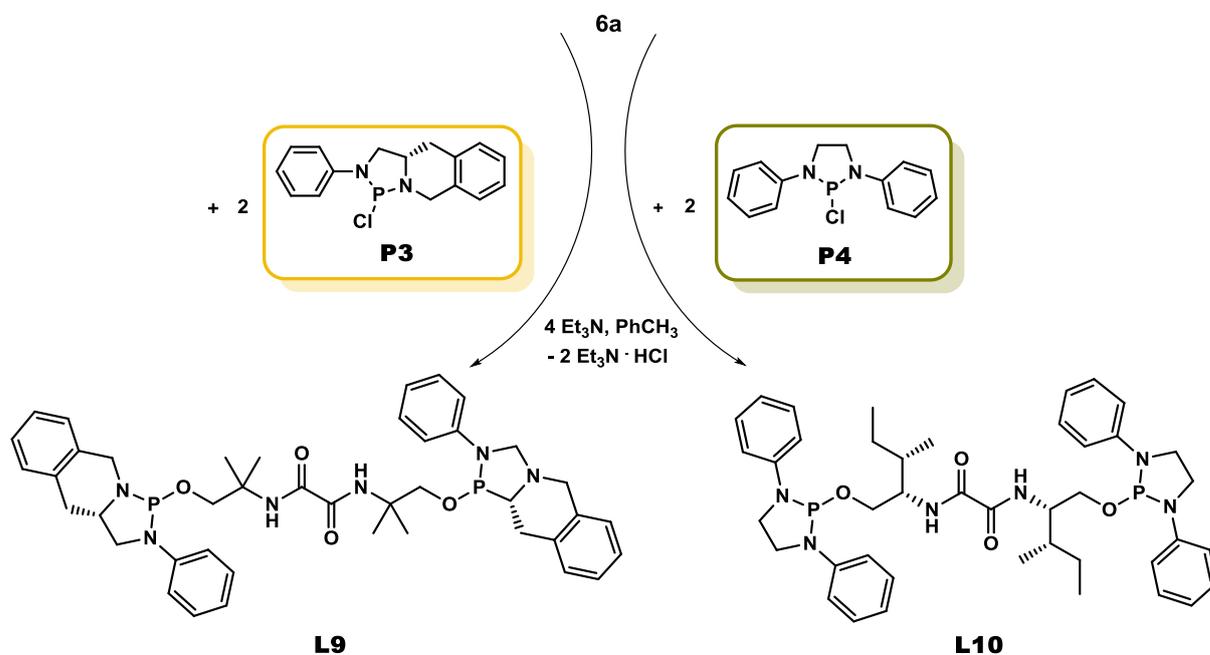


Схема 13. Синтез лигандов **L9** и **L10**.

Кроме того, с целью сравнения были получены (при участии реагента **P1** в среде толуола в присутствии Et₃N) бисдиамидофосфитные лиганды **L11** и **L12**, не имеющие

оксаламидной основы, но также обладающие удаленными донорными атомами фосфора (Схема 14). Они представляют собой белые твердые вещества (**L7a-c-L10**) или вязкие

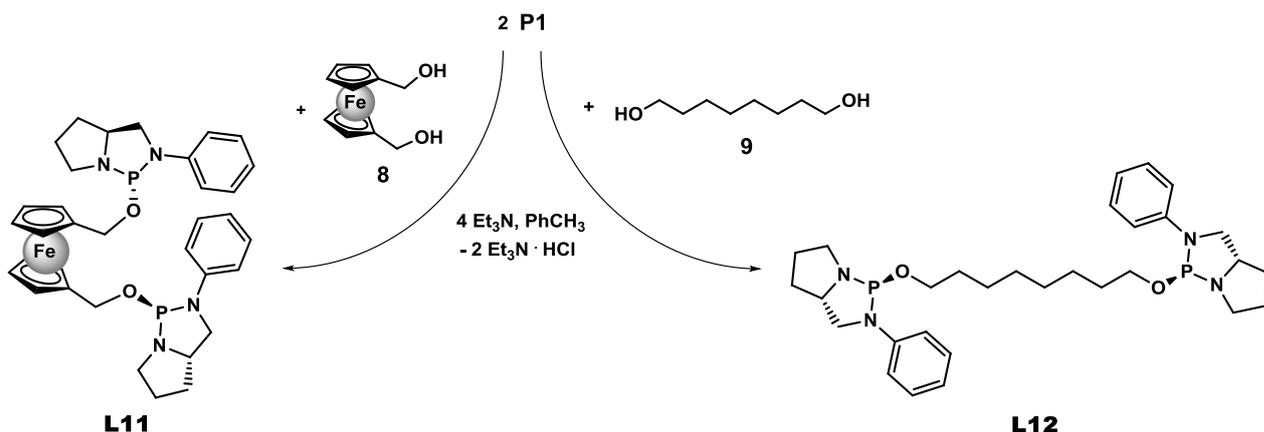


Схема 14. Синтез лигандов **L12** и **L13**.

оранжевое (**L11**) и бесцветное (**L12**) масла, достаточно устойчивые на воздухе, способные к продолжительному хранению в сухой атмосфере и удобно очищаемые флэш-хроматографией или кристаллизацией.

Наличие в ЯМР ^{31}P спектрах растворов **L7a-c**, **L8**, **L11** и **L12** в CDCl_3 узких синглетных сигналов δ_{P} 122.9, 123.9, 124.0, 132.0, 121.9 и 122.6 м.д., соответственно, а в спектрах ЯМР ^{13}C – КССВ $^2J_{\text{C(8),P}}$ в интервале 35.6-38.7 Гц свидетельствует об их существовании в виде индивидуальных эпимеров с (*R*)-конfigurацией стереогенных атомов фосфора. Лиганд **L9** представлен двумя эпимерами по *P**-стереоцентру в практически равных количествах, каждый из которых существует в виде двух конформеров трициклического остова (δ_{P} 120.7, 24% и 120.5, 26%; 112.6, 25% и 112.2 м.д., 25%, CDCl_3).

Структура соединений **L7a** и **L7c** в твердом теле была подтверждена методом пРСА, а **L8** и **L10** – РСА (Рисунки 3 и 4).¹

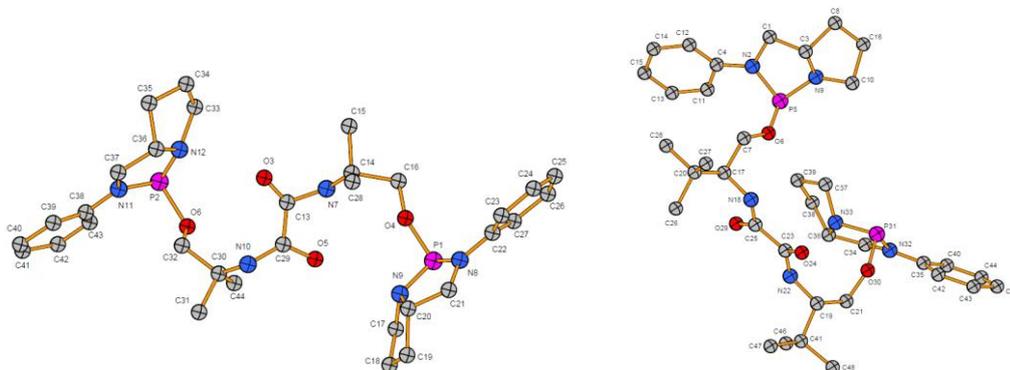


Рис. 3. Молекулярная структура лигандов **L7a** (слева) и **L7c** (справа).

¹ Данные РСА и пРСА лигандов **L7a**, **L7c**, **L8** и **L10** получены К. А. Пасешниченко, В. А. Тафеенко и В. В. Чернышевым, Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова.

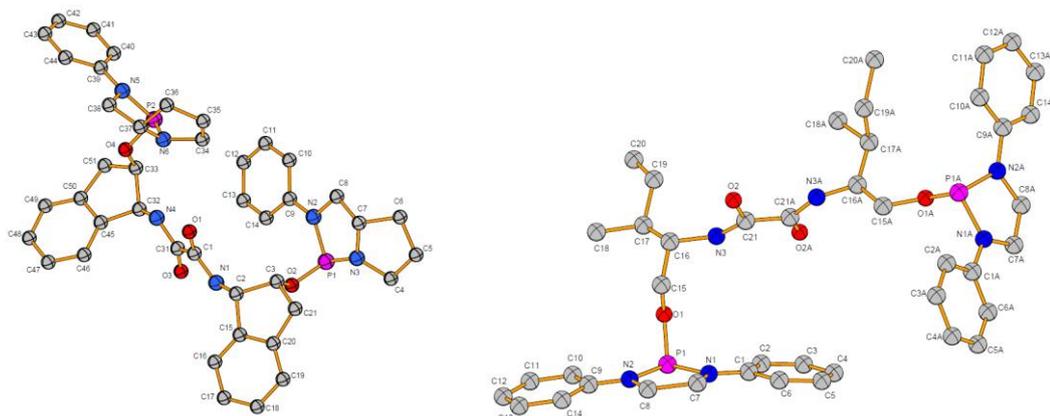


Рис. 4. Молекулярная структура лигандов **L8** (слева) и **L10** (справа).

Реакция *P*,P**-бидентатного бисдиамидофосфита **L7a** с $[\text{Pd}(\text{Cod})\text{Cl}_2]$ приводит к образованию нейтрального биядерного комплекса **K5**, имеющего *транс*-геометрию (Схема 15). На это указывают результаты изучения **K5** в среде CDCl_3 методами ЯМР ^{31}P

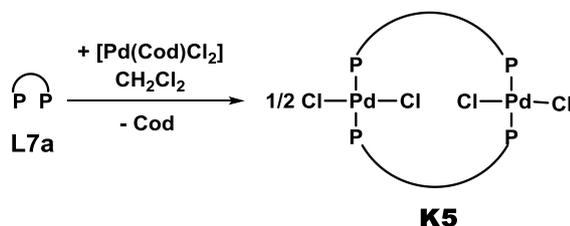


Схема 15. Получение комплекса **K5**.

спектроскопии (δ_{P} 103.5 м.д.), а также двумерной ЯМР спектроскопии (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H ROESY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{15}N HMBC). По данным DOSY ЯМР комплекс **K5** можно вписать в сферу с диаметром 20.4 Å.²

Катализируемые палладием процессы аллильного замещения с участием лигандов на оксаламидной основе **L7a-c** и (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата **S1** как субстрата привели к образованию продуктов (*R*)-**Pr1a**, (*S*)-**Pr1b** и (*R*)-**Pr1c** с энантиомерной чистотой до 92%, 97% и 96% *ee*, соответственно, лучшими хиральными индукторами являются **L7a** и **L7c** (Схема 4, Таблица 9). В тоже время, лиганд **L8** с фрагментами бициклического 1,2-

Таблица 9. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого аллильного замещения **S1** с участием **L7a-c-L12** и **K5**.

	 Pr1a	 Pr1b	 Pr1c
L7a	92 (<i>R</i>) ^a /80 ^b	97 (<i>S</i>) ^a /100 ^c	79 (<i>R</i>) ^a /94 ^c
K5	81(<i>R</i>)/48	78 (<i>S</i>)/63	88 (<i>R</i>)/79
L7b	86 (<i>R</i>)/89	90 (<i>S</i>)/100	86 (<i>R</i>)/89

² ЯМР спектроскопия комплекса **K5** и интерпретация полученных данных осуществлены И. С. Михелем и К. П. Бириним, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН.

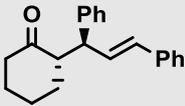
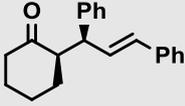
L7c	86 (R)/42	94 (S)/99	96 (R)/85
L8	71 (S)/58	70 (S)/96	55 (R)/100
L9	7 (R)/76	35 (R)/100	34 (S)/100
L10	50 (S)/49	64 (S)/100	28 (R)/100
L11	77 (S)/87	92 (S)/100	87 (R)/100
L12	92 (S)/47	96 (S)/100	78 (R)/100

^a % *ee*. ^b Химический выход продукта **Pr1a**, %. ^c Конверсия субстрата **S1**, %.

аминоспирта (1*R*,2*S*)-1-амино-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ола обеспечил здесь только умеренную энантиоселективность (до 71% *ee* в случае аллильного сульфонилирования). Не являющийся стереоиндивидуальным **L9** оказался практически неэффективным, а лиганд **L10** с 1,3,2-диазафосфолидиновыми циклами без асимметрических атомов значительно уступает своему аналогу **L7a**. Вместе с тем, бисдиамидофосфиты **L11** и **L12** на базе двухатомных спиртов демонстрируют результативность, близкую к **L7a-c**.

Наиболее эффективные индукторы хиральности **L7a-c** и **L12** были далее протестированы в аллильном алкилировании **S1** 1-циклогексенилпирролидином (Схема 4, Таблица 10). Лучшие результаты обеспечили лиганды **L7a** и **L12**, не имеющие *C**-

Таблица 10. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого алкилирования **S1** 1-циклогексенилпирролидином с участием **L7a-c** и **L12**.

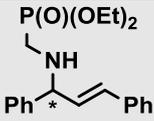
	L7a	L7b	L7c	L12
	98 ^a	93	94	100
 Pr1da (анти-)	90^b/47^c	80/45	80/46	90/47
 Pr1ds (син-)	92^b/53^c	76/55	84/54	88/53

^a Конверсия субстрата **S1**, %. ^b % *ee*. ^c Диастереомерный состав продукта **Pr1d**, %.

стереоцентров в составе мостиковых фрагментов. Интересно, что в отличие от бисдиамидофосфитов **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3**, **L4** и **L12** соединения на оксаламидной платформе **L7a-c** обуславливают преобладание *син*-изомера **Pr1ds** (см. Таблицы 5 и 10).

На следующем этапе лиганды **L7a-c** и **L12** были испытаны в редкой Pd-катализируемой реакции асимметрического аллильного аминирования субстрата **S1** диэтил(аминометил)фосфонатом (Схема 4, Таблица 11). Было достигнуто до 96% *ee*, во

Таблица 11. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого аминирования **S1** диэтил(аминометил)фосфонатом с участием **L7a-c** и **L12**.

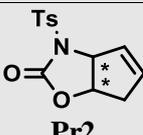
	L7a	L7b	L7c	L12
 Pr1e	96 (II)^a/99^b	90 (II)/85	92 (II)/43	96 (II)/98

^a % *ee*. ^b Конверсия субстрата **S1**, %.

всех случаях преобладает один и тот же энантиомер продукта **Pr1e**. Каталитические системы на основе **L7a** и **L12** проявляют наибольшую активность и энантиоселективность, хотя последняя достаточно высока и в случае **L7b,c** (90% и 92% *ee*).

Десимметризация субстрата **S2** наиболее успешно (с энантиоселективностью до 83% *ee*) протекала с участием оксаламидных бисдиамидофосфитов, среди которых самыми эффективными оказались лиганды **L7b,c** с асимметрическими углеродными атомами в мостиковом фрагменте (Схема 5, Таблица 12). Палладиевые комплексы

Таблица 12. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемой десимметризации **S2** с участием **L7a-c**, **L8**, **L11** и **L12**.

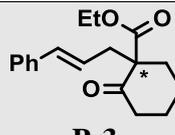
	L7a	L7b	L7c	L8	L11	L12
 Pr2	43 (<i>S,R</i>) ^a /97 ^b	83 (<i>S,R</i>)81	70 (<i>S,R</i>)/87	66 (<i>S,R</i>)/78	46 (<i>S,R</i>)/52	49 (<i>S,R</i>)/51

^a % *ee*. ^b Химический выход продукта **Pr2**, %.

диамидофосфитных производных диолов **L11** и **L12** проявили существенно меньшую активность и энантиоселективность. Во всех опытах имело место преимущественное образование (*S,R*)-энантиомера **Pr2**.

P,P**-лиганды на основе оксаламидов **L7a-c** и **L8** являются лучшими асимметрическими индукторами и в реакции алкилирования циннамилацетата **S3** этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом (Схема 9, Таблица 13), обеспечивая в ней 80-90% *ee* при

Таблица 13. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого алкилирования **S3** этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом с участием **L7a-c**, **L8**, **L11** и **L12**.

	L7a	L7b	L7c	L8	L11	L12
 Pr3	82 (<i>S</i>) ^a /100 ^b	86 (<i>S</i>)/100	80 (<i>S</i>)/83	90 (<i>S</i>)/96	37 (<i>S</i>)/63	76 (<i>S</i>)/99

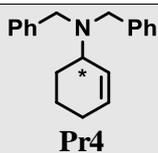
^a % *ee*. ^b Конверсия субстрата **S3**, %.

высокой конверсии исходного субстрата. Лиганд **L12** продемонстрировал близкую результативность, заметно опередив при этом родственный бисдиамидофосфит **L11**.

В катализируемом палладием аллильном аминировании (циклогекс-2-ен-1-ил)этилкарбоната **S4** дибензиламином лидируют **L7b** и **Lc**, последний из которых позволяет достичь до 97% *ee* (Схема 10, Таблица 14). В тоже время, лиганды **L7a** и **L12**,

Таблица 14. Максимальные значения энантиоселективности для Pd-катализируемого аминирования **S4** дибензиламином с участием **L7a-c**, **L8** и **L12**.

	L7a	L7b	L7c	L8	L12
--	------------	------------	------------	-----------	------------

42 (R)^a/42^b

78 (R)/69

97 (R)/78

71 (R)/54

38 (R)44

^a % *ee*. ^b Химический выход продукта **Pr4**, %.

не имеющие элементов хиральности в мостике, связующем донорные атомы фосфора, оказались существенно менее эффективными.

ВЫВОДЫ

1. Получено и исследовано в Pd-катализируемых энантиоселективных превращениях 19 неизвестных ранее фосфино-диамидофосфитных и бисдиамидофосфитных индукторов хиральности.
2. На примере процессов аллильного замещения с участием (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата **S1** и десимметризации *N,N'*-дитозил-мезо-циклопентен-4-диола-1,3-бискарбамата **S2** показано, что среди фосфино-диамидофосфитов лучшими стереоселекторами являются диастереомерные лиганды **L1c,d**, располагающие аксиально-хиральным бинафтильным остовом. По достигнутому в модельной реакции алкилирования **S1** диметилмалонатом уровню энантиоселективности (95% *ee*) **L1c** относится к наиболее эффективным лигандам фосфино-фосфитного типа.
3. Выявлено, что при комбинаторном (смешаннолигандном) формировании каталитических композиций гомо-комбинации *P**-монодентатных диамидофосфитов обеспечивают большую каталитическую активность и энантиоселективность, чем соответствующие гетеро-комбинации *P**-монодентатный диамидофосфит/ PPh_3 .
4. Показано, что бисдиамидофосфит **L(S,S)-3** на основе (4*S*,5*S*)-4,5-ди-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолана формирует более активные и энантиоселективные каталитические системы, чем его диастереомер **L(R,R)-3**. За исключением аллильного сульфонирования **S1**, лиганд **L4** с ахиральным и менее жестким мостиковым фрагментом 1,4-бутандиола демонстрирует сопоставимую и даже большую асимметрическую индукцию, чем его аналог **L(S,S)-3**. В модельной реакции алкилирования **S1** диметилмалонатом **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3** и **L4** позволяют достичь 96-98% *ee*, в то время как близкие к ним по строению мостикового фрагмента известные бисфосфиты, бисдиамидофосфиты и дифосфин DIOP – не более 50% *ee*.
5. Обнаружено, что в сульфонировании **S1** *n*-толуолсульфинатом натрия и его аминировании пирролидином бисдиамидофосфит **L5** на базе *N*¹,*N*³-бис((*S*)-1-гидрокси-3,3-диметилбут-2-ил)изофталамида значительно результативнее бисдиамидофосфита **L6** на основе (1*R*,2*R*)-1,2-бис(3-гидроксibenзамидо)циклогексана. Вместе с тем, в алкилировании **S1** диметилмалонатом **L5** и **L6** обеспечивают 93% и 94% *ee*, при этом

известный дифосфиновый Трост-лиганд, имеющий, как и **L6**, базовый фрагмент (1*R*,2*R*)-1,2-диаминоциклогексана, позволяет получить только до 52% *ee*.

6. В целом, среди бисдиамидофосфитов на основе диамидов карбоновых кислот наиболее эффективны лиганды **L7a-c** и **L8**, имеющие оксаламидную платформу. В реакциях аллильного замещения с участием **S1** близкий уровень асимметрической индукции обуславливают также бисдиамидофосфиты на основе двухатомных спиртов **L11** и **L12**, тоже располагающие удаленными донорными атомами фосфора, однако они менее энантиоселективны в десимметризации **S2**, алкилировании циннамилацетата **S3** этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом и аминировании (циклогекс-2-ен-1-ил)этилкарбоната **S4** дибензиламином.

7. Установлено, что две наиболее результативные группы бисдиамидофосфитных лигандов – **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3**, **L4** на базе 1,4-диолюв и **L7a-c**, **L8** на базе оксаламидов являются взаимодополняющими. Они проявляют практически одинаковую асимметризирующую способность в аллильном замещении с привлечением субстрата **S1**. При этом 1,4-диольные бисдиамидофосфиты являются лучшими индукторами хиральности в десимметризации **S2**, а оксаламидные бисдиамидофосфиты – в алкилировании **S3** этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом и аминировании **S4** дибензиламином.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Gavrilov K. N. Palladium catalyzed asymmetric reactions assisted by *P*,P**-bidentate bisdiamidophosphites based on 1,4-diols / K. N. Gavrilov, S. V. Zheglov, **V. K. Gavrilov**, M. G. Maksimova, V. A. Tafeenko, V. V. Chernyshev, K. P. Birin, I. S. Mikhel // *Tetrahedron* – 2017. – V. 73 – № 5 – P. 461-471.
2. Shiryayev A. A. First *P,P**-bidentate ligands with *P**-chiral diamidophosphite and arylphosphine moieties in Pd-catalyzed asymmetric reactions / A. A. Shiryayev, **V. K. Gavrilov**, S. V. Zheglov, N. N. Groshkin, K. N. Gavrilov // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* – 2016. – V. 191 – № 11-12 – P. 1549-1550.
3. Гаврилов К. Н. Диамидофосфит на основе (1*R*,2*R*)-1,2-бис(3-гидроксибензамидо)циклогексана в катализируемом палладием энантиоселективном аллилировании / К. Н. Гаврилов, С. В. Жеглов, **V. K. Гаврилов**, И. А. Замилацков // *Известия АН. Сер. хим.* – 2016. – № 3 – С. 680-684.
4. Гаврилов К. Н. Катализируемый палладием асимметрический синтез *N,N*-дибензилциклогекс-2-ен-1-амин / К. Н. Гаврилов, С. В. Жеглов, **V. K. Гаврилов**, М. Г. Максимова, И. А. Замилацков // *Известия АН. Сер. хим.* – 2015. – № 4 – С. 967-969.

5. Gavrilov K. N. Nonsimple relationships between the P^* -chiral diamidophosphite and the arylphosphine moieties in Pd-catalyzed asymmetric reactions: combinatorial approach and P,P^* -bidentate phosphine-diamidophosphites / K. N. Gavrilov, A. A. Shiryaev, S. V. Zheglov, **V. K. Gavrilov**, N. N. Groshkin, M. G. Maksimova, A. N. Volov, I. A. Zamilatskov // *Tetrahedron* – 2014. – V. 70 – № 3 – P. 616-624.
6. Gavrilov K. N. Diamidophosphites with remote P^* -stereocentres and their performance in Pd-catalyzed enantioselective reactions / K. N. Gavrilov, S. V. Zheglov, **V. K. Gavrilov**, I. V. Chuchelkin, I. M. Novikov, A. A. Shiryaev, A. N. Volov, I. A. Zamilatskov // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2014. – V. 25 – № 15 – P. 1116-1121.
7. Гаврилов К. Н. Фосфорилированный диамид изофталевой кислоты и (*S*)-трет-лейцинола как лиганд в Pd-катализируемом асимметрическом аллильном замещении / К. Н. Гаврилов, С. В. Жеглов, Н. Н. Грошкин, **В. К. Гаврилов**, М. Г. Максимова, А. Н. Волов, И. А. Замилацков // *Известия АН. Сер. хим.* – 2014. – № 12 – С. 2635-2640.
8. Гаврилов К. Н. Первый P,P^* -бидентатный лиганд фосфино-фосфитной природы с P^* -стереоцентром в фосфитной части: синтез и применение в Pd- катализируемом асимметрическом аллильном алкилировании / К. Н. Гаврилов, С. В. Жеглов, А. А. Ширяев, О. В. Потапова, **В. К. Гаврилов**, А. Н. Волов, И. А. Замилацков // *Известия АН. Сер. хим.* – 2013. – № 4 – С. 1096-1101.
9. Gavrilov V. P^* -Chiral bisdiamidophosphite ligands for Pd- and Rh-catalyzed asymmetric reactions / **V. Gavrilov**, S. Zheglov, A. Shiryaev // 27th International Chugaev Conference on Coordination Chemistry – Nizhny Novgorod. 2017. – P. 29.
10. Гаврилов В. К. Новый P^*,P^* -бидентатный диамидофосфит на основе 1,8-октандиола в Pd-катализируемых асимметрических реакциях / **В. К. Гаврилов**, В. С. Зимарев, И. Д. Фирсин // Тезисы докладов XXIX симпозиума «Современная химическая физика – Туапсе. 2017. – С. 132.
11. Гаврилов В. К. P^* -хиральные лиганды на основе амидов щавелевой кислоты / **В. К. Гаврилов**, И. М. Новиков, А. А. Ширяев // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016» – Санкт-Петербург. 2016. – С. 726.
12. Максимова М. Г. Катализируемые палладием асимметрические реакции с участием лигандов 1,3,2-диазафосфолидинового ряда / М. Г. Максимова, **В. К. Гаврилов**, Н. Н. Грошкин, К. Н. Гаврилов // Тезисы докладов XXVII симпозиума «Современная химическая физика» – Туапсе. 2015. – С. 264.
13. Гаврилов К. Н. Катализируемые палладием асимметрические реакции с участием фосфорилированных амидов диаминов и аминоспиртов / К. Н. Гаврилов, Н. Н. Грошкин,

В. К. Гаврилов // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции по органической химии – Москва. 2015. – С. 78.

14. Жеглов С. В. Новые *P,P*-бидентатные лиганды на основе диамидов щавелевой кислоты / С. В. Жеглов, **В. К. Гаврилов**, И. М. Новиков, Н. Н. Грошкин, А. А. Ширяев, М. С. Бочелюк, К. Н. Гаврилов // Тезисы докладов конференции «Химия Элементоорганических Соединений и Полимеров 2014» – Москва. 2014. – С. 117.

15. Бочелюк М. С. Оксаламидные диамидофосфиты как индукторы хиральности для практически значимых Pd-катализируемых реакций / М. С. Бочелюк, И. В. Чучелкин, М. Г. Максимова, **В. К. Гаврилов**, К. Н. Гаврилов, И. А. Замилацков, В. А. Тафеенко, В. В. Чернышев // Тезисы докладов XXVI Международной Чугаевской конференции по координационной химии – Казань. 2014. – С. 624.

16. Гаврилов В. К. *P*,P**-бидентатные диамидофосфиты на основе 1,4-диолов как высокоэффективные лиганды для Pd-катализируемого аллильного замещения / **В. К. Гаврилов**, М. С. Левкина, И. М. Новиков, И. А. Замилацков // Тезисы докладов XXV конференции «Современная химическая физика» – Туапсе. 2013. – С. 160.