

Природные соединения в синтезе хиральных фосфорорганических лигандов

А.Г.Толстиков, Т.Б.Хлебникова, О.В.Толстикова, Г.А.Толстиков

Институт технической химии Пермского научного центра

Уральского отделения Российской академии наук

614000 Пермь, ул. Ленина, 13-а, факс (342)212–4375

Институт катализа им. Г.К.Борескова Сибирского отделения Российской академии наук

630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 5, факс (383)234–3056

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворозжцова

Сибирского отделения Российской академии наук

630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9, факс (383)234–4752

Обсуждены методы синтеза хиральных фосфорорганических соединений на основе природных оптически активных веществ (гидроксикислот, аминокислот и их производных, моно- и дисахаридов, моно- и дитерпеноидов, стероидов). Главное внимание уделено получению бисфосфинов и бисфосфинитов — лигандов для комплексов переходных металлов, катализирующих асимметрическое гидрирование. Приведены данные об энантиоселективности гидрирования непредельных предшественников аминокислот и непредельных прохиральных кислот, а также об энантиоселективности гидросилилирования кетонов.

Библиография — 77 ссылок.

Оглавление

I. Введение	902
II. Фосфорорганические лиганды на основе гидроксикислот	902
III. Фосфорорганические лиганды на основе аминокислот	908
IV. Фосфорорганические лиганды на основе углеводов	912
V. Фосфорорганические лиганды на основе терпеноидов и стероидов	918
VI. Заключение	921

I. Введение

Хиральные фосфорорганические лиганды широко применяются в синтезе металлокомплексных катализаторов. Именно комплексы переходных металлов с моно- и бидентатными хиральными фосфинами и фосфинитами позволили осуществить с препаративным выходом и высокой энантиоселективностью ($\geq 90\%$) такую практически важную реакцию, как гидрирование прохиральных непредельных карбонильных соединений.

А.Г.Толстиков. Член-корреспондент РАН, директор ИТХ ПНЦ УрО РАН. Телефон: (342)212–6237, e-mail: cheminst@mpm.ru

Т.Б.Хлебникова. Младший научный сотрудник лаборатории катализа и биотехнологии ИК СО РАН. Телефон: (383)233–1609, e-mail: khleb@catalysis.nsk.ru

О.В.Толстикова. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИТХ ПНЦ УрО РАН.

Г.А.Толстиков. Академик, советник РАН, НИОХ СО РАН. Телефон: (383)304–4980, e-mail: gtolstik@nioch.nsc.ru

Область научных интересов авторов: химия природных соединений, элементоорганическая химия, биоорганическая химия, тонкий органический синтез, асимметрический металлокомплексный катализ.

Дата поступления 30 декабря 2002 г.

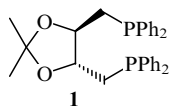
К настоящему времени синтезировано большое число оптически активных фосфорсодержащих лигандов, и на их основе получены комплексы переходных металлов, проявляющие высокую каталитическую активность и энантиоселективность.^{1–5} Хиральные фосфорорганические лиганды получают либо в результате энантиоспецифичных превращений нативных оптически чистых соединений, либо в результате превращений прохиральных соединений с последующим разделением рацематов. Среди природных веществ в синтезе таких лигандов чаще других используют гидрокси- и аминокислоты, а также углеводы, реже — терпеноиды и стероиды.

Синтез хиральных фосфорорганических лигандов с применением природных соединений в литературе систематически не рассматривался. Настоящий обзор призван восполнить этот пробел.

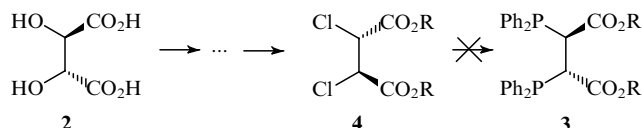
II. Фосфорорганические лиганды на основе гидроксикислот

1. Получение лигандов

Одним из первых лигандов, использованных в асимметрическом металлокомплексном катализе, был DIOP — (–)-*транс*-4,5-бис(дифенилфосфинотетил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан (1),

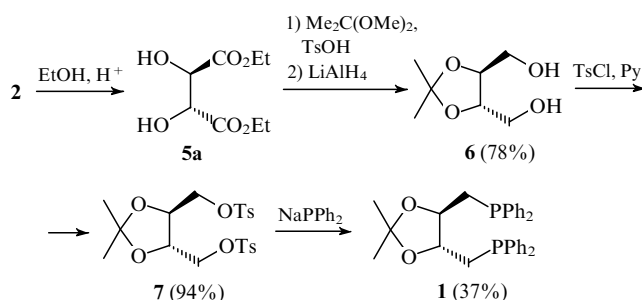


полученный на основе стереоспецифических трансформаций (+)-(2*R*,3*R*)-винной кислоты (**2**).⁶ Его синтезу предшествовали безуспешные попытки получить хиральный бисфосфин **3** из промежуточного дихлорида **4** путем взаимодействия последнего с нуклеофильными реагентами — дифенилфосфином или дифенилфосфидами $MPPH_2$ ($M = Li, Na, K$). Однако во всех случаях из реакционной смеси выделяли только оптически неактивный фосфиноксид.

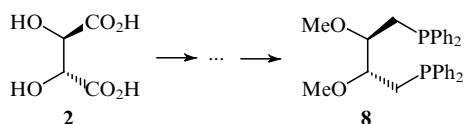


Более результативным оказался подход, основанный на превращениях диэтил-L-тартрата (**5a**) сначала в ацетонид, затем в диол **6** и, наконец, в дитозилат **7**. Последний превращали в целевой продукт (–)-DIOP (**1**) с помощью дифенилфосфида натрия.⁷

Схема 1



Аналогичный подход был использован в синтезе диметоксибисфосфина **8**.



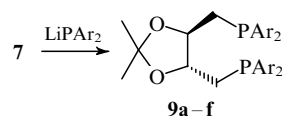
В отличие от диметоксипроизводного **8**, DIOP является кристаллическим соединением, что позволяет значительно упростить процедуру его выделения и дополнительной очистки. Кроме того, существенным преимуществом лиганда **1** по сравнению с его ациклическим аналогом **8** является конформационная жесткость хелатного цикла, образующегося при его координации атомом переходного металла, что обусловлено наличием *транс*-заместителей в диоксолановом кольце. Полученные таким путем металлокомплексные катализаторы обладают высокой стереоселективностью.⁷

При синтезе хиральных фосфинов из природных соединений для введения фосфиногруппы применяют нуклеофильное замещение толуолсульфонильной (метансульфонильной) группы или галогена фосфидами щелочных металлов. Для получения последних используют два основных способа. Один из них (синтез фосфидов *in situ*) основан на взаимодействии хлорфосфинов R^1R^2PCl ($R^1, R^2 = Ar, Alk$) с щелочными металлами (Li, Na, K) в диоксане либо тетрагидрофуране. Другой распространенный способ заключается в расщеплении щелочными металлами связи $P-C(Ar)$ в третичных фосфинах с последующим выделением полученного диарилфосфида.⁸ Для повышения эффективности синтеза часто требуется та или иная модификация процедуры

фосфинилирования. Так, на всех стадиях рассмотренного выше метода синтеза DIOP (схема 1) были достигнуты довольно высокие выходы, за исключением стадии фосфинилирования, снижающей общий выход продукта до 27%.⁷ Авторами работы⁸ предложено вводить в реакцию фосфинилирования дитозилата **7** дифенилфосфид-анион, образующийся *in situ* при взаимодействии трифенилфосфина со сплавом Na и K . Использование этого приема позволило увеличить выход на последней стадии реакции до 72% (общий выход лиганда — 49%).

Другие аналоги соединения **1** синтезировали целенаправленной заменой заместителей при атомах фосфора, а также ацеталированием образующихся в результате гидролиза ацетонида свободных гидроксигрупп с помощью различных карбонильных соединений.

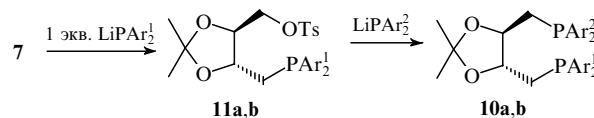
Так, взаимодействием дитозилата **7** с диарилфосфидами лития получены симметричные бисфосфины **9a–f**.^{9–11}



$Ar = 2-MeC_6H_4$ (**a**), $4-MeC_6H_4$ (**b**), $2,5-Me_2C_6H_3$ (**c**), $4-MeO-3,5-Me_2C_6H_2$ (**d**), $4-Me_2NC_6H_4$ (**e**);

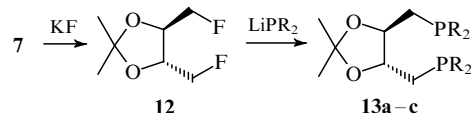
$PAR_2 =$ (f).

Несимметричные аналоги (–)-DIOP — соединения **10a,b**, содержащие при атомах фосфора разные арильные заместители, — были синтезированы в две стадии: сначала дитозилат **7** обрабатывали одним диарилфосфидом лития (1 экв.), а затем образовавшиеся монофосфины **11a,b** обрабатывали другим диарилфосфидом.¹⁰



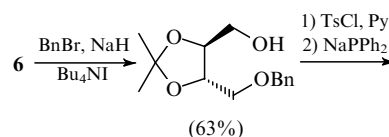
Соединение	Ar^1	Ar^2	Выход, %
11a	Ph	—	44
11b	3-MeC ₆ H ₄	—	52
10a	Ph	4-MeNC ₆ H ₄	51
10b	3-MeC ₆ H ₄	4-MeNC ₆ H ₄	52

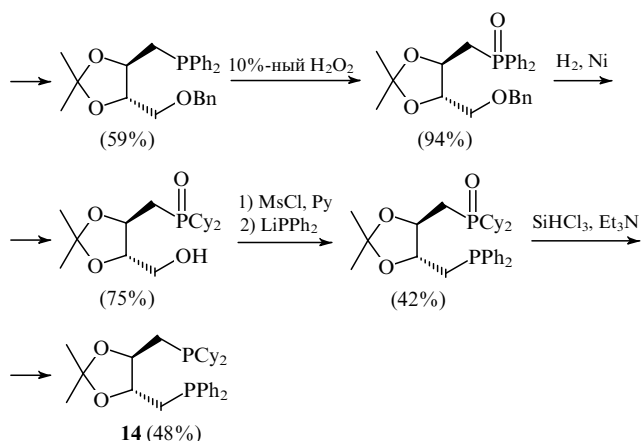
Алкильные производные бисфосфина **1** были получены из дитозилата **7** через промежуточный дифторид **12**, реакция которого с диалкилфосфидами лития привела к бисалкилбисфосфинам — (–)-EtDIOP (**13a**), (–)-PrⁱDIOP (**13b**) и (–)-CyDIOP (**13c**).¹²



$R = Et$ (**a**, 83%), Pr^i (**b**, 34%), $cyclo-C_6H_{11}$ (**c**) (**c**), 74%).

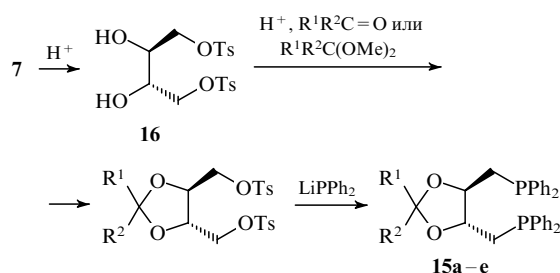
Несимметричный хиральный бисфосфин (–)-DIOCP **14**, содержащий при одном из атомов фосфора циклогексильные, а при другом — фенильные группы, был получен многостадийным синтезом из 2,3-*O*-изопропилиден-L-трита (**6**).¹³





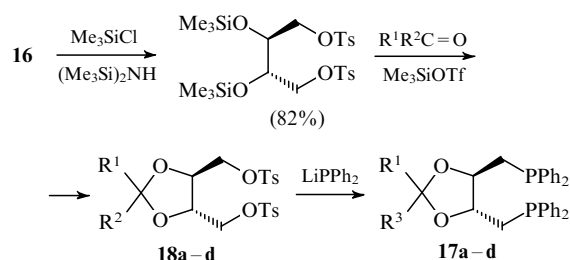
Ms = MeSO₂.

При введении в молекулу бисфосфина заместителей с высокополярными функциональными группами, способными образовывать соли, получаются водорастворимые фосфорорганические лиганды.¹⁴ Группы, обеспечивающие структурным аналогам (–)-DIOP растворимость в воде, могут находиться не только в ароматических фрагментах лиганда (например, кватернизованное соединение **9e**), но и в диоксолановом кольце. Так, среди соединений **15a–e**, полученных исходя из продуктов конденсации диола **16** с различными альдегидами и кетонами,^{9, 15, 16} присутствуют водорастворимые полиоксидадиоксоланы **15d,e**.



R¹–R² = (CH₂)₄ (**a**), (CH₂)₅ (**b**); R¹ = H; R² = Ph (**c**), CH₂O(CH₂CH₂O)₅Me (**d**), CH₂O(CH₂CH₂O)₁₆Me (**e**).

Описан¹⁷ синтез бисфосфинов **17**, растворимость которых в воде обусловлена наличием в диоксолановом цикле гидроксилсодержащих заместителей.

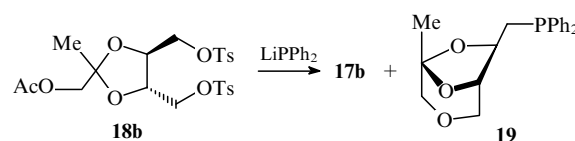


Tf = CF₃SO₂.

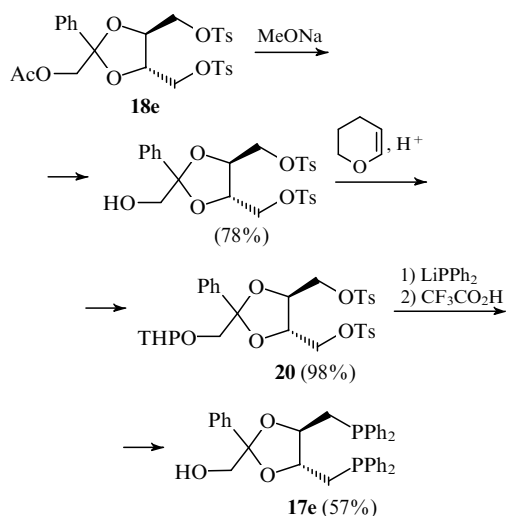
Соединение 17, 18	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	
				18	17
a	Ph	Me	Me	80	79
b	Me	CH ₂ OAc	CH ₂ OH	89	52
c	H	2-AcOC ₆ H ₄	2-HOC ₆ H ₄	70	76
d	H	4-AcOC ₆ H ₄	4-HOC ₆ H ₄	73	82

Лиганды **17a–d** были получены из соответствующих дитозилатов **18a–d** реакцией с дифенилфосфидом лития, протекающей с одновременным удалением ацетильных групп. При фосфинилировании дитозилата **18b** выход бис-

фосфина **17b** существенно ниже, чем в остальных случаях, поскольку в ходе реакции помимо фосфина **17b** образуется также бициклический эфирокеталь **19** (43%).¹⁷

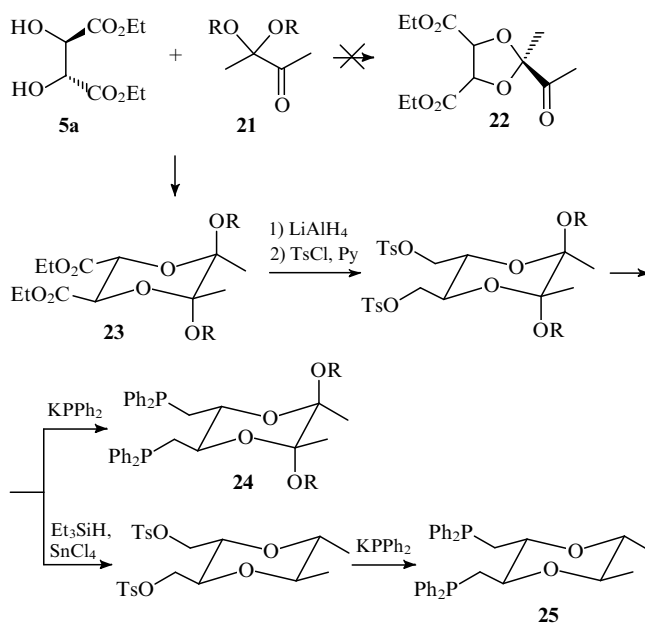


При аналогичных превращениях дитозилата **18e** (R¹ = Ph, R² = CH₂OAc), чтобы избежать нежелательной циклизации на заключительной стадии синтеза, ацетильную группу заменяли на тетрагидропиранильную. Дальнейшие превращения образующегося эфира **20** привели к целевому бисфосфину **17e**.¹⁷



THP — тетрагидропиранил.

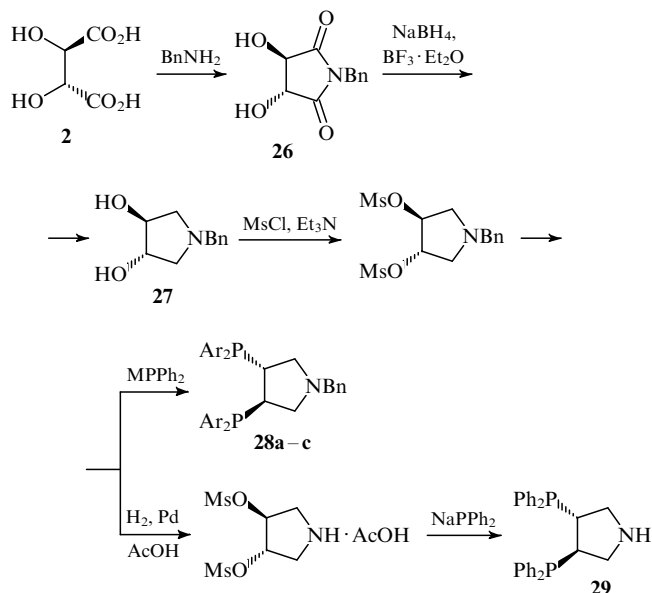
При попытке ацеталирования диэтилтарtrate **5a** монокеталами бутан-2,3-диона **21** вместо ожидаемого диоксолана **22** получили 1,4-диоксан **23**, который послужил исходным соединением для синтеза хиральных бисфосфинов нового структурного типа **24** и **25**.^{18, 19}



R = Me (**a**), Et (**b**).

Еще один метод получения C₂-симметричных лигандов заключается в структурных превращениях (+)-(2R,3R)-винной кислоты (**2**) в 1,2-бисфосфины пирролидинового типа. Так, при нагревании кислоты **2** с бензиламином был получен

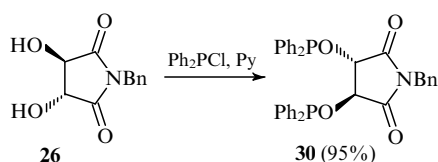
циклический имид **26**, который восстанавливали действием NaBH_4 с образованием дигидроксипирролидина **27**. Последний послужил базовым соединением для синтеза лиганда DEGUPHOS (**28a**), его производных (**28b,c**) и лиганда PYRPHOS (**29**). Наличие аминогруппы в этих соединениях значительно облегчает их выделение из реакционной смеси в виде гидрохлоридов и дальнейшую очистку.^{20–22}



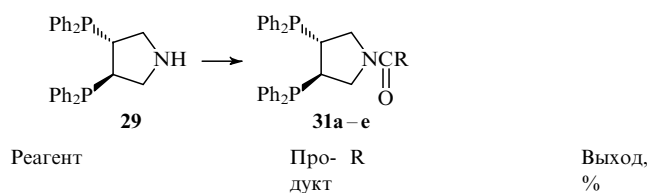
M = Na (для **28a**), Li (для **28b,c**);

Ar = Ph (**a**), 4-Me₂NC₆H₄ (**b**), 4-MeO-3,5-Me₂C₆H₂ (**c**).

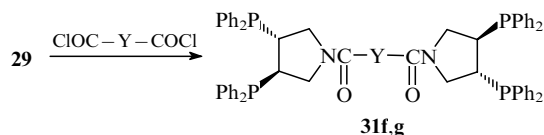
При обработке имиды **26** дифенилхлорфосфином в пиридине получен бисфосфинит **30**.²³



Ацилирование вторичной аминогруппы бисфосфина **29** позволяет получить соединения **31a–g**, в том числе C₂-симметричные лиганды **31f,g** — диамины щавелевой и терефталевой кислот.²¹

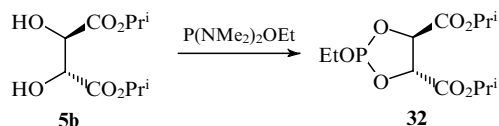


Реагент	Про- дукт	R	Выход, %
PhCOCl	a	Ph	89
(Boc) ₂ O (Boc = Bu ^t OC(O))	b	OBu ^t	96
	c	(CH ₂) ₃ CO ₂ H	100
MeO(CH ₂) ₂ OCH ₂ COCl	d	CH ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	83
MeO(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ COCl	e	CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₃ OMe	80

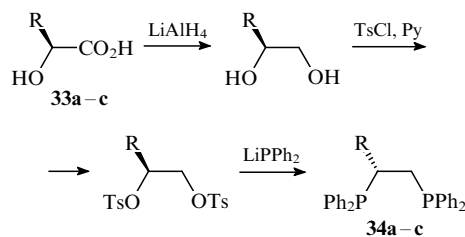


Y — связь (**f**, 83%), C₆H₄-*p* (**g**, 88%).

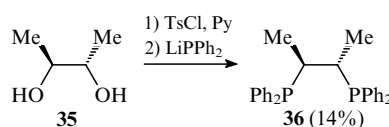
На основе производных винной кислоты были получены циклические монофосфиты. Так, путем взаимодействия ди-изопропилтартрата **5b** с бис(диметиламино)этилфосфинитом образуется соединение **32**.²⁴



Для синтеза бидентатных фосфорорганических лигандов используют также природные α-гидроксикарбоновые кислоты. Однако общая методика, разработанная для получения на их основе хиральных 1,2-бисфосфинов, включает трудновоспроизводимую стадию взаимодействия вицинальных дитозилатов с органофосфидами щелочных металлов. Как правило, на этой стадии параллельно с реакцией S_N2 протекает конкурирующая реакция элиминирования, приводящая к промежуточным оксиранам. Последние подвергаются повторной нуклеофильной атаке фосфид-анионом, вызывающей образование смеси нежелательных гидрокси-монофосфинов. В определенных условиях эта реакция становится доминирующей, что существенно снижает выход целевых бисфосфинов. Тем не менее из (*S*)-(+)-молочной (**33a**) и (*S*)-(+)-миндальной (**33b**) кислот были получены бисфосфины (*R*)-PROPHOS (**34a**) и (*R*)-PHENPHOS (**34b**) с выходами 10 и 20% соответственно, а из (2*R*,3*R*)-бутандиола (**35**) — C₂-симметричный 1,2-бисфосфин (*S,S*)-CHIRAPHOS (**36**). Лиганд (*R*)-CYCPHOS (**34c**) синтезировали из (*S*)-(+)-гексагидроминдальной кислоты (**33c**), полученной гидрированием (*S*)-(+)-миндальной кислоты (катализатор — 5%-ный Rh/Al₂O₃). В отличие от соединения (*R*)-PHENPHOS (**34b**), выделенного в чистом виде, бисфосфины (*R*)-PROPHOS (**34a**), (*R*)-CYCPHOS (**34c**) и (*S,S*)-CHIRAPHOS (**36**) пришлось очищать от побочных продуктов, для чего их превращали в нерастворимые комплексы с NiCl₂, а затем регенерировали оптически чистые лиганды обработкой цианидом натрия.^{25–28}

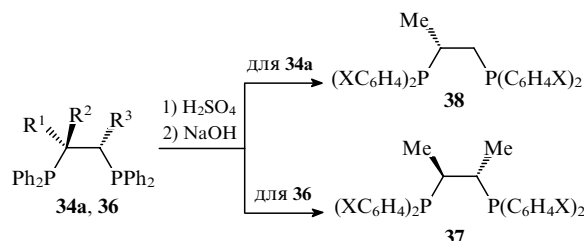


R = Me (**a**), Ph (**b**), Cy (**c**).



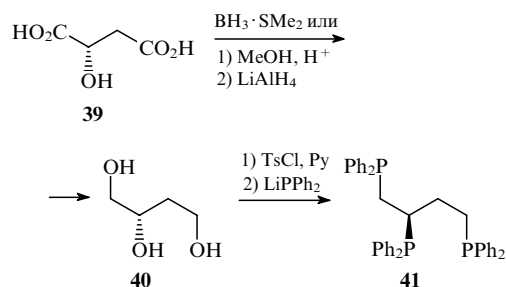
При введении высокополярных заместителей в ароматические фрагменты лигандов (*R*)-PROPHOS (**34a**) и (*S,S*)-CHIRAPHOS (**36**) образуются водорастворимые производ-

ные. Взаимодействие хирального лиганда **36** с олеумом приводит к тетрасульфированному аналогу (*S,S*)-CHIRAPHOS (**37**). Сульфирование бисфосфина **34a** в тех же условиях протекает гораздо медленнее и с меньшей селективностью. Тетрасульфированный аналог (*R*)-PROPHOS (**38**) удается выделить только в смеси с трисульфированным фосфином и фосфиноксидом (выходы 55, 35 и 10% соответственно).²⁹

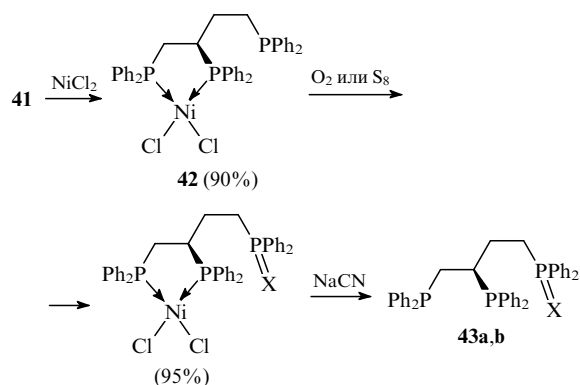


34a: R¹ = Me, R² = R³ = H; **36**: R¹ = H, R² = R³ = Me; X = 3-SO₃Na.

Исходя из L-яблочной кислоты (**39**), синтезированы моно-, би- и тридентатные хиральные фосфиновые лиганды, в которых только одна дифенилфосфиногруппа непосредственно связана с асимметрическим центром. Восстановление кислоты **39** боран-диметилсульфидным комплексом и последующая двухстадийная обработка триола **40** тозилхлоридом и дифенилфосфидом лития привели к 1,2,4-трисфосфину **41**.³⁰



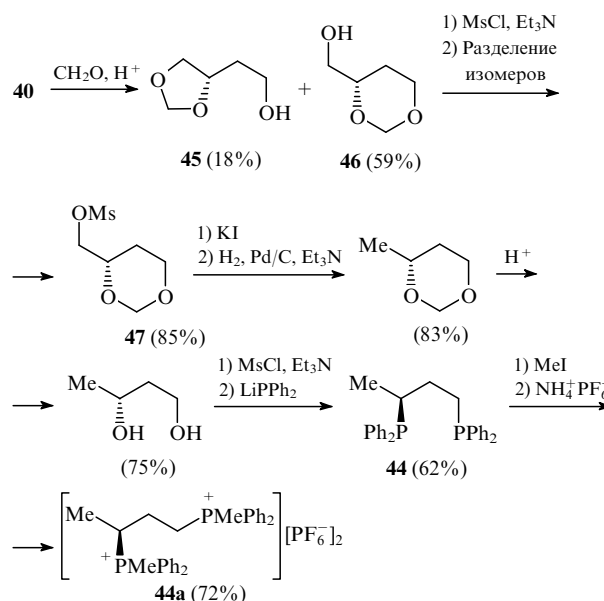
Способность трифосфина **41** селективно образовывать никелевый комплекс **42** с участием только винциальных фосфиногрупп была использована для модификации отдаленной фосфиногруппы. При этом были получены лиганды **43a,b**.



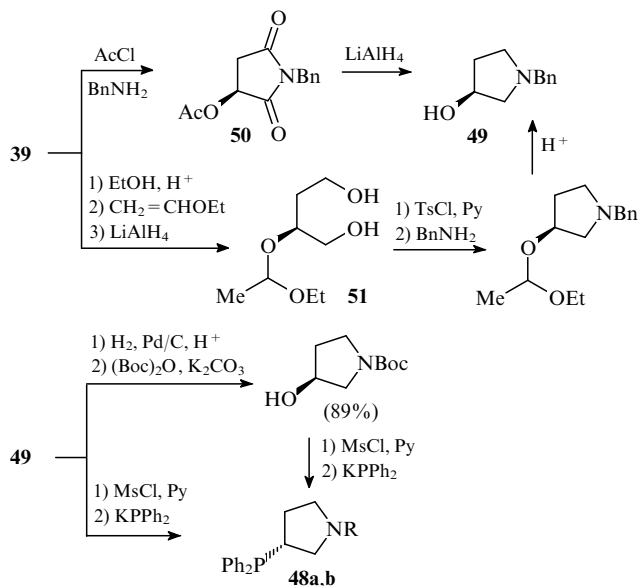
X = O (**a**, 63%), S (**b**, 77%).

Исходным соединением в синтезе хирального 1,3-бисфосфина **44** стал триол **40**, полученный восстановлением диметилового эфира L-яблочной кислоты.³² Под действием формальдегида он был переведен в смесь циклических ацета-

лей **45** и **46**, которую без разделения мезилировали. Из смеси образовавшихся метансульфонатов был выделен основной изомер **47**, который пятистадийным синтезом превратили в целевой бисфосфин **44**, охарактеризованный в виде стабильной бисчетвертичной соли **44a**.

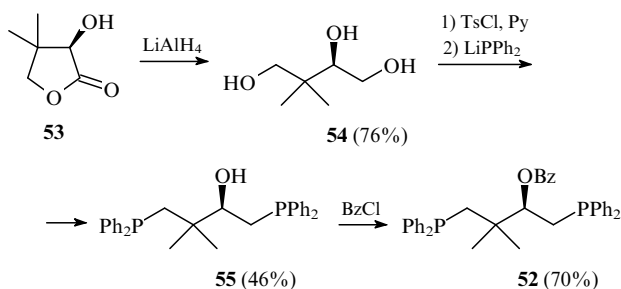


Синтез хиральных монофосфинов **48a,b** из L-яблочной кислоты (**39**) основан на превращениях промежуточного гидроксипиридина **49**. Последний получали без эпимеризации хирального центра либо двухстадийным синтезом (гетероциклизация, затем восстановление) через имид **50**, либо в шесть стадий (восстановление, затем гетероциклизация) через защищенный триол **51**.³³



R = Bn (**a**, 75%), Boc (**b**, 70%).

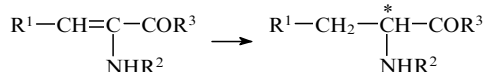
Описан³⁰ синтез бисфосфина **52**, исходным соединением для которого послужил природный оптически активный пантолактон **53**. Тозилирование триола **54** с последующим фосфинилированием тозилатов привело к бисфосфину **55** вместо ожидаемого трисфосфина.



Полученные фосфорсодержащие лиганды были использованы для синтеза металлокомплексных катализаторов.

2. Применение в асимметрическом синтезе

Для определения и сравнения стереодифференцирующей способности лигандов и катализаторов наиболее часто применяют каталитическое асимметрическое гидрирование, например, асимметрическое гидрирование непредельных α -аминокислот и их производных.



$\text{R}^1 = \text{Alk}, \text{Ar}; \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{COAlk}, \text{COAr}; \text{R}^3 = \text{OH}, \text{OAlk}, \text{NAlk}_2$.

Металлокомплексы на основе DIOP проявляют в реакциях гидрирования высокую каталитическую активность при энантиоселективности, варьирующей от умеренной до высокой в зависимости от строения гидрируемого субстрата. Оказалось, что энантиомерная чистота продуктов гидрирования свободных *N*-ациламинокоричных кислот значительно выше ($ee = 25-81\%$), чем продуктов гидрирования их эфиров на тех же катализаторах ($ee = 5-55\%$).⁴

Энантиомерный избыток продуктов 90–92% был получен при восстановлении некоторых енамидов с использованием катионного комплекса $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{DIOP})]^+\text{ClO}_4^-$, где COD — циклооктадиен.³ Введение в *мета*-положение ароматического кольца лиганда метильных групп позволило получить энантиомерную чистоту 88% в асимметрическом синтезе производных 3-(3,4-дигидроксифенил)аланина.⁹

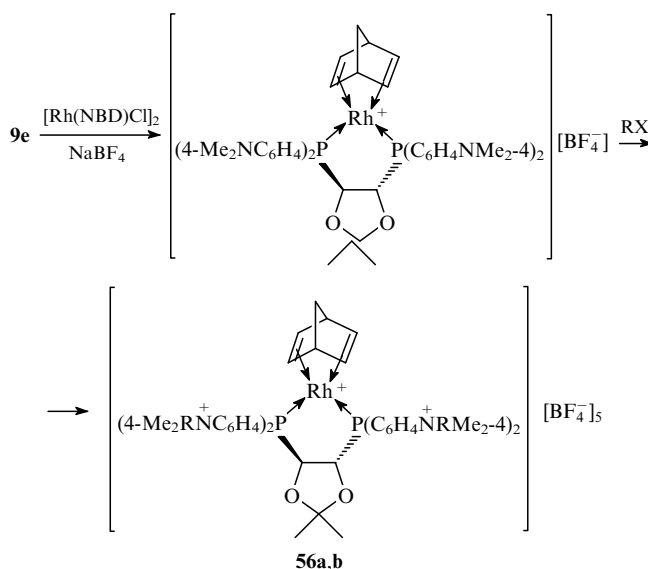
Аналоги DIOP с электронодонорными заместителями при атоме фосфора были также успешно использованы в качестве катализаторов асимметрического гидрирования электронодефицитных олефинов и карбонильных соединений. Так, при восстановлении итаконовой кислоты и ее β -арилпроизводных при катализе комплексами Rh(I) с лигандами **9d,e** были получены продукты с энантиомерной чистотой 91–96%, тогда как при использовании комплекса Rh(I) с немодифицированным DIOP энантиоселективность восстановления этих субстратов не превышала 58%.¹¹

Комплексы Rh(I) с хиральными бисфосфинами **13a–c** были успешно применены для гидрирования α -оксоамидов и эфиров *N*-оксоаминаминокислот. Показано, что активность и энантиоселективность катализатора увеличиваются с увеличением размера алкильного заместителя при атоме фосфора в лиганде. Энантиомерный избыток до 77% получен с использованием комплекса Rh(I) с лигандом CyDIOP **13c** при гидрировании *N*-бензилфенилглиоксиамида.¹² Комплекс Rh(I) с лигандом DIOCP **14** оказался более стереодифференцирующим катализатором для асимметрического гидрирования α -кетопантолактона, чем комплексы Rh(I) с лигандами DIOP и CyDIOP. Энантиомерная чистота продуктов, полученных с использованием этих катализаторов, составляет 72, 52 и 45% соответственно.¹³

Rh-Катализаторы, содержащие в качестве лигандов производные DIOP с дибензофосфонными группами (соединение **9f**), оказались менее энантиоселективны при гидрировании α -ацетамидокоричной кислоты, чем Rh-катализаторы с немодифицированными бисфосфиновыми лигандами (ee уменьшилась с 81 до 28%). В то же время при асимметрической гидроэтерификации α -метилстирола использование лиганда **9f** в составе комплекса с Pd(II) позволило увеличить энантиомерную чистоту продукта до 44% (в случае DIOP $ee = 9\%$).⁴

Модификация ацетальных групп DIOP (соединения **15a–c**) не меняет строение координационного центра в катализаторе и поэтому мало влияет на стереоселективность реакции.^{9,15} Увеличение энантиоселективности при гидрировании непредельных кислот с использованием комплексов Rh(I) с гидроксилсодержащими лигандами **17b–e** происходит, по-видимому, за счет дополнительного взаимодействия удаленных от координационного центра функциональных групп лиганда и субстрата.¹⁷ Гидрирование метил-(*Z*)-2-*N*-бензамидоциннамата на комплексах Rh(I) с лигандами **24** и **25** проходило с умеренной энантиоселективностью. Наибольший энантиомерный избыток (54%) был получен при использовании комплекса Rh(I) с лигандом **24b**.¹⁹

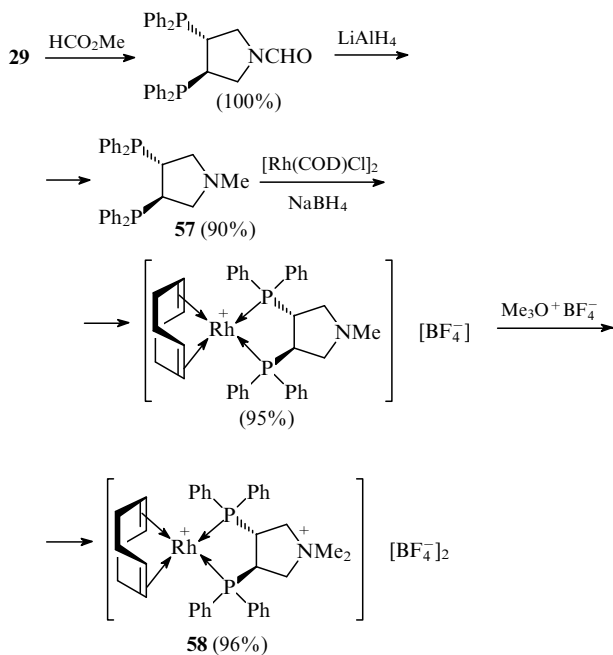
Синтез водорастворимых хиральных бисфосфиновых лигандов позволяет решить ряд проблем гомогенного катализа. В частности, использование водорастворимых родий-фосфиновых катализаторов асимметрического гидрирования в двухфазных (водно-органических) системах значительно упрощает процедуру отделения находящихся в органической фазе продуктов реакции от катализатора. Остающийся в водной фазе родий-фосфиновый комплекс может быть использован многократно без значительной потери эффективности. Выше отмечалось, что водорастворимые лиганды получают путем введения в структуру бисфосфина высокополярных функциональных групп. Эти группы могут находиться как в фосфиновой, так и в алкильной части молекулы. Так, кватернизацией по атомам азота лиганда **9e** (тетрааминоаналога (–)-DIOP) в составе Rh-комплекса были получены водорастворимые хиральные комплексы **56a,b**.¹⁴



NBD — норборнадиен; R = H (**a**), Me (**b**);

RX = HBF₄ (для **a**), Me₃O⁺BF₄[–] (для **b**).

Кватернизация аминогруппы в бисфосфиновом лиганде **57** (полученном из PYRPHOS **29**) в составе родиевого комплекса приводит к водорастворимому катализатору **58**.²⁰



Однако энантиоселективность водорастворимых Rh-катализаторов оказалась значительно ниже Rh-катализаторов на основе немодифицированного DIOP. Кроме того, применение комплексов **56a,b** привело к изменению знака асимметрической индукции. Эти результаты позволили предположить, что аммонийные заместители в ароматических фрагментах молекулы лиганда сильно влияют на конформацию хелатного цикла в катализаторе.¹⁴

Гидрирование *N*-ацетиламинокоричных кислот в воде с использованием комплексов Rh(I) с водорастворимыми полиоксацидифосфинами **15d,e** привело к снижению энантиомерной чистоты продукта до 30% (гидрирование на тех же катализаторах в этаноле дает $ee = 75\%$).¹⁶ Энантиоселективность гидрирования *N*-ацетиламинокоричных кислот в воде с использованием катионного комплекса Rh(I) с лигандом **17a** также не превышала 34%. Однако добавление к реакционной смеси додецилсульфата натрия в качестве амфифильного агента позволило увеличить энантиоселективность реакции до 77%.³⁴

Гидрирование (*Z*)- α -ацетиламинокоричных кислот на комплексах Rh(I) с лигандами бис(дифенилфосфино)пирролидинового типа проходило с высокой энантиоселективностью: она составляла 92, 94 и 96% для лигандов **29** (PYRPHOS) и **28b,c** соответственно.^{21,22} Применение катализатора **58** для гидрирования натриевой соли α -ацетиламинокоричной кислоты в воде позволило получить (*S*)-*N*-ацетилфенилаланин с энантиомерной чистотой 90%.²⁰

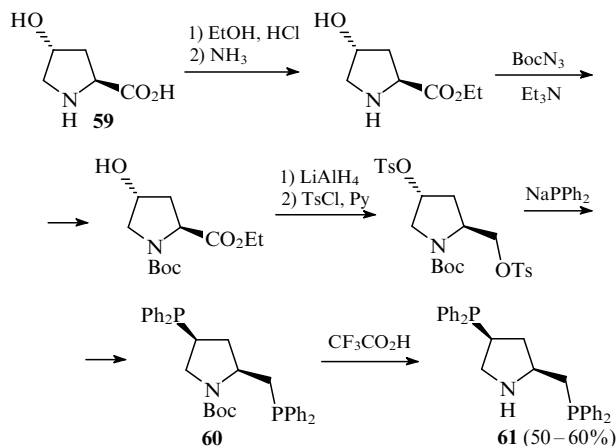
Комплексы Rh(I) с лигандами (*R*)-PROPHOS (**34a**), (*R*)-PHENPHOS (**34b**), (*R*)-CYCPHOS **34c** и (*S,S*)-CHIRAPHOS (**36**) являются высокоэффективными катализаторами энантиоселективного гидрирования непредельных предшественников аминокислот. Энантиомерная чистота продуктов, полученных с использованием этих катализаторов, превышала 80%, а наилучший результат ($ee = 100\%$) был получен при гидрировании ацетиламиноизопропилакриловой кислоты при катализе комплексом Rh(I) с (*S,S*)-CHIRAPHOS.^{25–28} Комплекс Rh(I) с лигандом **37** (водорастворимый аналог лиганда (*S,S*)-CHIRAPHOS) также показал высокую энантиоселективность (ee до 94%) при восстановлении непредельных аминокислот как в воде, так и в двухфазной водно-органической системе.^{14,29}

Энантиоселективность комплексов Rh(I) с лигандами **41** и **44** в реакциях каталитического гидрирования предшественников аминокислот оказалась невысокой. Так, восстановление (*Z*)- α -ацетиламинокоричной кислоты с применением комплексов Rh(I) с трисфосфином **41** привело к целевому продукту с энантиомерным избытком 25%,³¹ а при использовании комплекса Rh(I) с лигандом **44** энантиомерная чистота не превышала 20%.³² Замена одной фосфиногруппы в лиганде **44** на фосфиноксидную или фосфинсульфидную (соединения **43a,b**) значительно повысила энантиоселективность катализатора. Так, использование комплексов Rh(I) с лигандами **43a,b** при гидрировании (*Z*)- α -ацетиламинокоричной кислоты позволило увеличить энантиомерную чистоту продукта до 72–74%.³¹

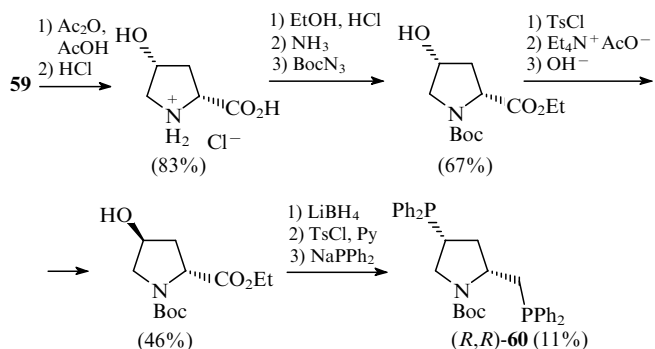
III. Фосфорорганические лиганды на основе аминокислот

1. Получение лигандов

Для синтеза большого числа эффективных хиральных фосфорсодержащих лигандов были использованы природные и синтетические аминокислоты. Например, в качестве исходного соединения для синтеза таких лигандов можно применять относительно доступный 4-гидрокси-L-пролин (**59**). Первыми в ряду производных гидроксипролина были получены 1,4-бисфосфины (2*S*,4*S*)-BPPM (**60**) и (2*S*,4*S*)-PPM (**61**).³⁵

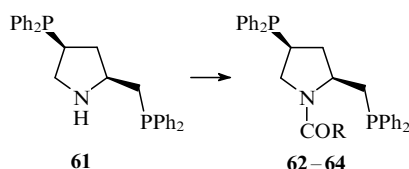
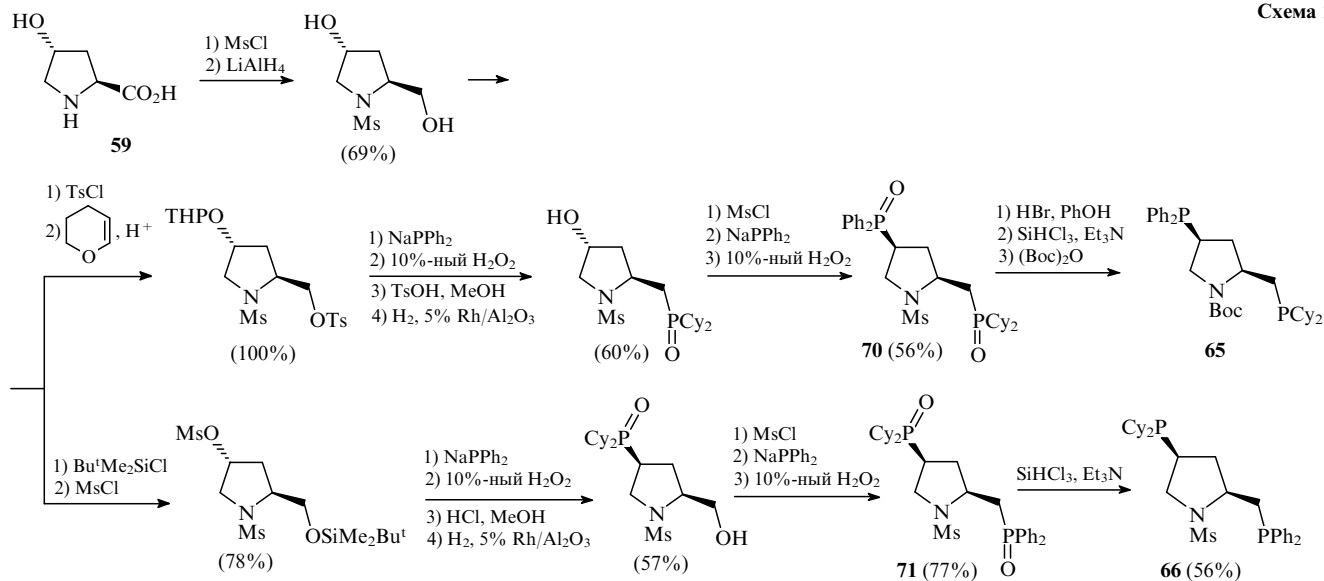


Для синтеза оптического антипода бисфосфина **60** — хирального лиганда (2*R*,4*R*)-BPPM — потребовалась последовательная эпимеризация двух хиральных центров 4-гидрокси-L-пролина (**59**).³⁶



Позже были получены различные производные бисфосфинопирролидинов **61** — амиды **62**, карбамиды **63** и карбаматы **64a,b**.³⁷

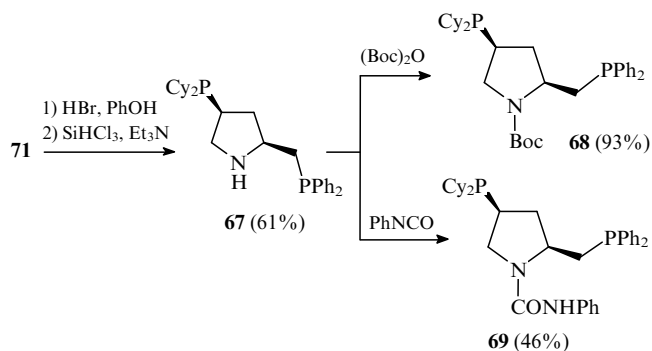
Схема 2



Реагент	Продукт	R	Выход, %
HCO ₂ H, AcOH	62a	H	65
MeCOCl, Py (или Et ₃ N)	62b	Me	70
Bu ^t COCl, Py (или Et ₃ N)	62c	Bu ^t	75
PhCOCl, Py (или Et ₃ N)	62d	Ph	91
MeNCO	63a	MeNH	95
Bu ^t NCO	63b	Bu ^t NH	73
PhNCO	63c	PhNH	76
MeOCOC	64a	MeO	91
PhOCOC	64b	PhO	99

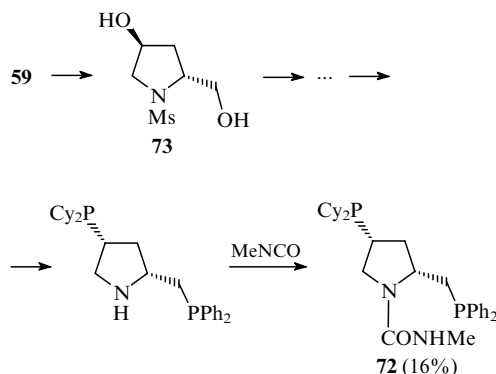
Синтез бисфосфинов **65**–**69** с различными комбинациями циклогексильных и фенильных групп при атомах фосфора открывает широкие перспективы в дизайне лигандов пирролидинового типа.^{38,39} Многостадийные превращения 4-гидрокси-L-пролина (**59**) приводят к фосфиноксидам **70** и **71**. Из соединения **70** был получен бисфосфин **65** (схема 2).

Фосфиноксид **71** использовали для получения целевых лигандов **66**–**69**.

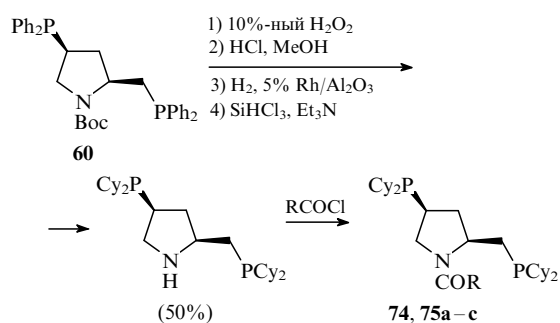


Аналогичная последовательность превращений была использована для синтеза лиганда **72**, имеющего противополо-

жные бисфосфину **65** конфигурации стереоцентров. Лиганд был получен, исходя из *N*-(метилсульфонил)-4-гидрокси-D-пролина (**73**), который образовался в результате эпимеризации хиральных центров 4-гидрокси-L-пролина (**59**) методом, использованным в синтезе лиганда (*R,R*)-**60**.⁴⁰

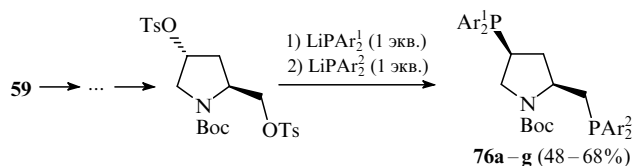


Хиральные бисфосфины **74** и **75a**–**c** синтезировали из бисфосфина **60**.¹²



R = OBu^t (**74**, 54%), NHPh (**75a**, 78%), NHCy (**75b**, 75%), NHBu^t (**75c**, 89%).

Из других аналогов (2*S*,4*S*)-BPPM были получены разнообразные лиганды **76a**–**g** с функциональными заместителями в ароматических циклах бисфосфиновых фрагментов.^{41–43}

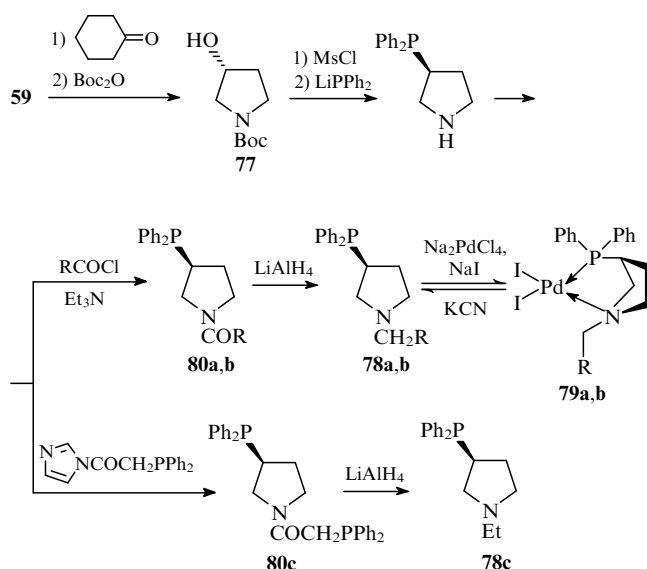


$\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**a**), $3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**b**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**c**),

$4\text{-MeO-3,5-Me}_2\text{C}_6\text{H}_2$ (**d**), $4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**e**);

$\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**f**); $\text{Ar}^1 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**g**).

Спирт **77**, полученный декарбоксилизацией 4-гидрокси-L-пролина (**59**), был превращен в хиральные монофосфины **78a-c**. Оптически чистые лиганды **78a,b** были выделены в индивидуальном состоянии после обработки палладиевых комплексов **79a,b** цианидом калия. Следует отметить, что восстановление фосфиноамидов **80a,b** в фосфиноамины **78a,b** аланогидридом лития протекает относительно гладко, без отщепления дифенилфосфиногруппы при хиральном центре. В то же время при аналогичном восстановлении бисфосфина **80c** происходит отрыв активированной фосфиногруппы, и вместо ожидаемого тридентатного P,N,P-лиганда образуется монофосфин **78c**.³³

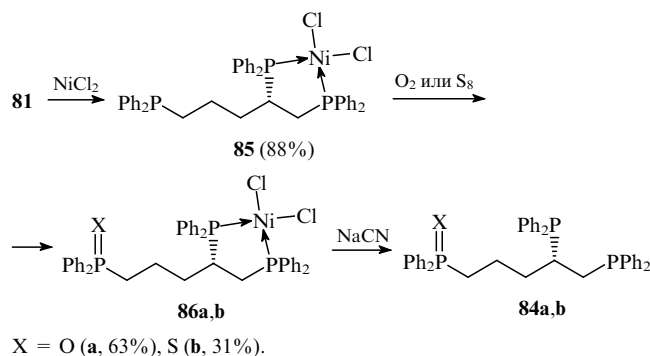


$\text{R} = \text{Ph}$ (**a**), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**b**).

Хиральные трисфосфин **81** и бисфосфин **82** получали из L-глутаминовой кислоты **83** (схема 3).³⁰

Для синтеза фосфиноксида **84a** и фосфинсульфида **84b** был использован известный прием, потребовавший допол-

нительного получения из трисфосфина **81** промежуточного Ni-комплекса **85**. При окислении или сульфировании свободной фосфиногруппы в соединении **85** образуются комплексы **86a,b** соответственно. Регенерация с помощью цианида натрия завершила синтез целевых лигандов.^{30, 31}



На основе энантиоспецифических превращений природных и синтетических аминокислот были получены хиральные 1,2-бисфосфины, аминокислоты и фосфиноаминофосфиниты (схема 4). Синтезу бисфосфинов предшествовало превращение аминокислоты в исходной аминокислоте в гидроксильную под действием HNO_2 . Так, из (*S*)-валина (**87c**) и (*S*)-фенилаланина (**87h**) были получены соответствующие гидроксикислоты **88c,h**, превращенные традиционным способом в хиральные бисфосфины **89c,h**.⁴⁴

Из (*S*)-аланина (**87a**), (*S*)-валина (**87c**), (*S*)-лейцина (**87d**), (*S*)-изолейцина (**87e**), (*R*)-*трет*-лейцина (**87f**), (*R*)-циклогексилглицина (**87g**), (*S*)-фенилаланина (**87h**), (*R*)-фенилглицина (**87j**) и (*S*)-пролина (**87k**) путем последовательных превращений, включающих в различном порядке стадии *N,N*-диметилирования, восстановления, хлорирования, были синтезированы хиральные лиганды **90a,c-h,j,k**. Следует отметить, что ключевые β-(диметиламино)спирты **91g,h,j** с более высоким выходом получаются *N,N*-диметилированием аминокислот **92g,h,j**, приготовленных восстановлением соответствующих аминокислот. Для получения аминокислоты **93** была проведена термическая перегруппировка хлорпроизводного **94a** с последующим фосфинилированием в присутствии *трет*-бутилата калия.^{23, 45, 46}

Аминокислоты **87a-d,i** после *N*-формилирования и восстановления LiAlH_4 были превращены в *N,O*-бисфосфинил-аминоэтанолы **95a-d,i** (см. схему 4).⁴⁷⁻⁴⁹

(*S*)-Пролин (**96**), полученный восстановлением (*S*)-пролина (**87k**), был использован в качестве исходного соединения для синтеза фосфиноаминофосфинитов, содержащих одинаковые (**97a-d**) или разные (**97e-j**) заместители при атомах фосфора.^{50, 51}

Схема 3

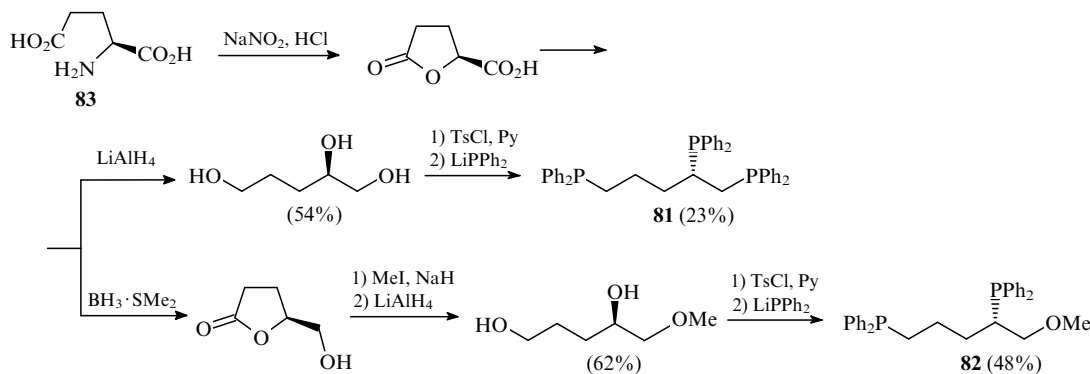
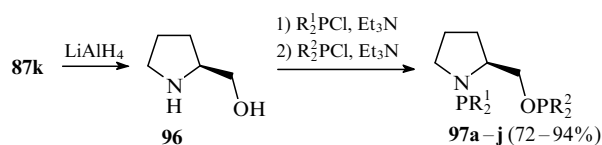
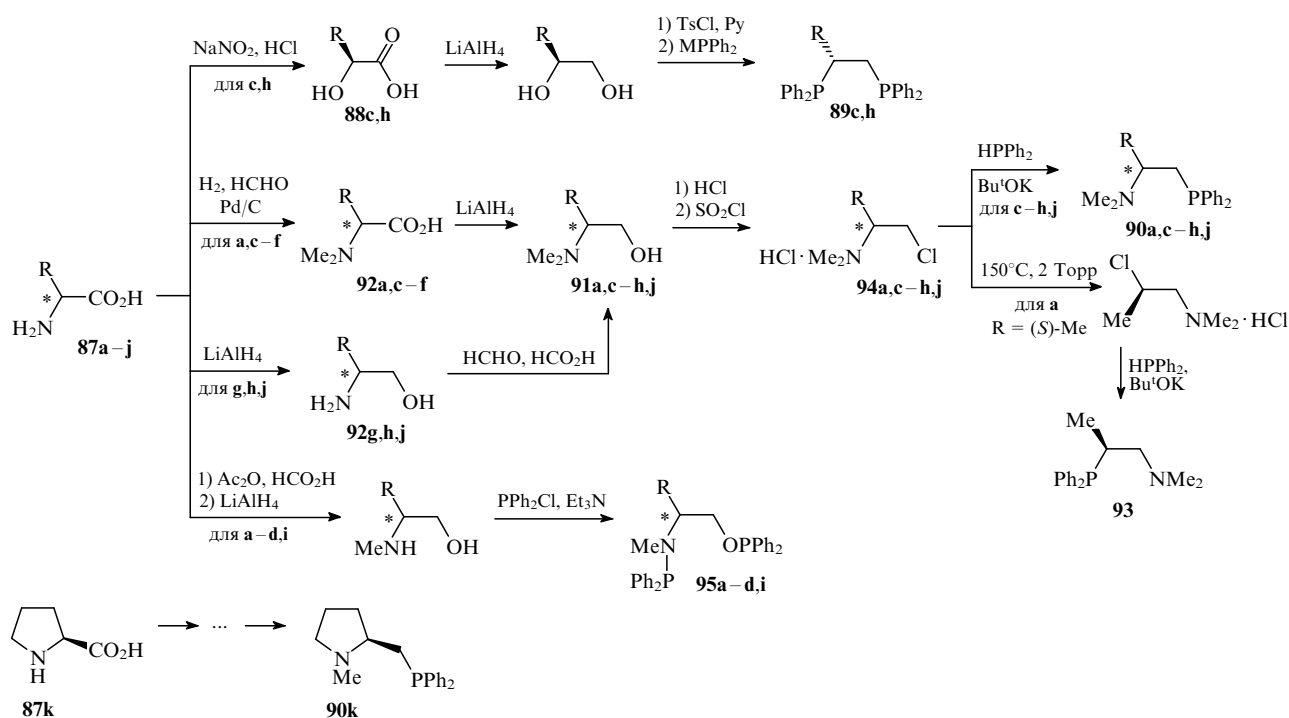
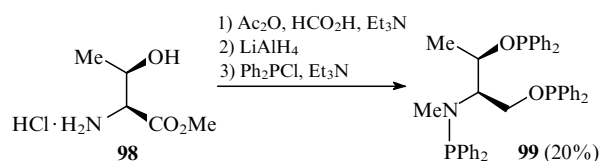


Схема 4



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}^i \text{ (a)}, \text{cyclo-C}_5\text{H}_9 \text{ (b)}, \text{Cy (c)}, \text{Ph (d)}; \text{R}^1 = \text{Pr}^i, \text{R}^2 = \text{Cp (e)}; \text{R}^1 = \text{Cp}; \text{R}^2 = \text{Pr}^i \text{ (f)}, \text{Cy (g)}, \text{Ph (h)}; \text{R}^1 = \text{Cy}, \text{R}^2 = \text{Cp (i)}; \text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Cp (j)}.$

Из (2*S*,3*R*)-треонина (**98**) был получен тридентатный фосфиноаминобисфосфинит **99**.⁵²



Последовательность превращений этого соединения аналогична последовательности превращения аминокислот **87a-d,i** в фосфиноаминофосфиниты **95a-d,i** (см. схему 4).

2. Применение в асимметрическом синтезе

Катализаторы на основе пирролидиновых бисфосфинов ВРРМ (**60**) (производных пролина) были использованы для гидрирования различных субстратов. Обычно такие реакции протекают при 50 атм. Хорошие результаты для продуктов гидрирования α -ацетидакриловых кислот (энантиомерная чистота до 91%) были получены при использовании комплексов Rh(I) с немодифицированным лигандом (2*S*,4*S*)-ВРРМ и его оптическим антиподом — (2*R*,4*R*)-ВРРМ.^{35,36} Введение метоксигруппы в *орто*-положение бензольных колец такого лиганда (соединение **76a**) обеспечило энантиоселективность 98% при гидрировании (Z)-2-ацетил-амидокоричной кислоты. Использование комплекса Rh(I) с лигандом **76c**, содержащим метоксигруппы в *пара*-положе-

ниях бензольных колец, позволило увеличить соотношение [субстрат]:[катализатор] с 10^3 до 10^4 (см.⁴¹). Гидрирование производных (Z)-2-ацетидакриловых кислот на Rh-катализаторе с лигандом **76d** привело к продуктам с *ee* = 99% (p_{H_2} = 20 атм, [субстрат]:[катализатор] = 10^4).⁴² Эти результаты согласуются с предположением, высказанным в работах^{41,42}, что повышение энантиоселективности катализатора является следствием стерического эффекта *о*-MeO-заместителей в ароматических фрагментах лиганда. Электронодонорные заместители в бензольном кольце также заметно влияют на увеличение скорости реакции, причем лучшие результаты получены для соединений, содержащих *p*-MeO-группы.^{41,42}

Гидрирование кетопантолактона с использованием комплексов Rh(I) с лигандом ВРРМ протекает с энантиоселективностью 87% (50°C, p_{H_2} = 50 атм).⁴ В этой реакции наибольший энантиомерный выход (*ee* до 91%) среди комплексов Rh(I) с циклогексильными аналогами лиганда ВРРМ получен при использовании металлокомплекса с лигандом **68**, содержащим при атоме фосфора и циклогексильные, и фенильные заместители. Каталитическая активность комплексов Rh(I) с этим бисфосфином и с его аналогом, содержащим в молекуле только дициклогексилфосфиногруппы (соединение **74**), в данной реакции оказалась значительно выше активности катализатора, полученного на основе немодифицированного лиганда ВРРМ (соотношение [субстрат]:[катализатор] возрастает с 10^2 до 10^4 (см.^{38,39})). При использовании комплекса Rh(I) с бисфосфиновым лигандом **75c**, содержащим карбамоильный заместитель, гидрирование кетопантолактона протекает в гораздо более мягких условиях — при комнатной температуре и нормальном давлении H_2 . Однако энантиоселективность этой реакции не превышала 66% (см.¹²).

Среди трех видов родиевых катализаторов с *N*-замещенными пирролидинбисфосфинами **62–64** лучшими в реакции гидрирования 2-метилиденсукцинамовой кислоты оказались комплексы Rh(I) с *N*-карбамоильными лигандами **63a–c**.

Использование этих катализаторов позволило достичь энантиоселективности 77% при нормальном давлении H_2 , в то время как при катализе комплексами Rh(I) с лигандами **62a–e** и **64a,b** гидрирование происходило только при давлении H_2 30 атм, причем энантиомерная чистота составляла 43–64 и 53–66% соответственно.³⁷

Введение в бензольное кольцо лиганда BPPM *p*-Me₂N-группы (соединения **76e–g**) привело к увеличению активности и стереоселективности Rh-катализатора гидрирования диметилитаконата. Наилучший результат (*ee* = 93% при 100%-ной конверсии) был получен для комплекса Rh(I) с лигандом **76f** (для сравнения — при использовании немодифицированного BPPM *ee* составляет 5% при 36%-ной конверсии).⁴³

Комплексы Rh(I) с трис- (**81**) и бисфосфинами (**82**) проявили умеренную энантиоселективность при гидрировании (*Z*)- α -ацетиламинокоричной кислоты (*ee* = 31–36 и 54–58% соответственно). Преобразование одной из фосфиногрупп в фосфиноксидную (соединение **84a**) или фосфинсульфидную (соединение **84b**) повысило энантиоселективность катализатора при гидрировании (*Z*)- α -ацетиламинокоричной кислоты: энантиомерная чистота продукта составила 54–58% и 85–89% при использовании комплекса Rh(I) с лигандом **84b** и **84a** соответственно.^{31, 32}

Родиевые металлокомплексы с бисфосфинами **89c,h** были успешно использованы для энантиоселективного гидрирования (*Z*)- α -ациламиноакриловых кислот с образованием соответствующих α -ациламинокислот (*ee* = 85–99%).⁴⁴ В то же время комплексы Ni(0) с лигандами этого типа, в отличие от комплексов Ni(0) с β -диметиламинометилфосфинами **90a,c–h,j**, оказались менее эффективными в каталитических реакциях асимметрического кросс-сочетания. Наибольшая энантиомерная чистота (*ee* до 80%) продуктов этой реакции получена при использовании комплексов Rh(I), приготовленных на основе лигандов **90c,e,h,j**. Показано, что повышению стереоселективности катализаторов, содержащих в качестве лигандов аминоксифины структурного типа **90**, способствует увеличение объема заместителя при хиральном β -атоме углерода, непосредственно связанном с диметиламиногруппой. Так, в случае комплексов Ni(0) с лигандом **93** *ee* = 25%, а с лигандом **90e** — 38% (см.^{45, 46}). В реакции асимметрического гидросилилирования ацетофенона комплексы Rh(I) с фосфиноаминофосфинитами **95a,c** проявили невысокую энантиоселективность (*ee* = 10–26%), величина которой зависела от строения используемого силана.⁴⁸ Гидрирование *N*-ацетиламинокоричной кислоты в присутствии комплекса Rh(I) с фосфиноаминофосфинитом **95i** привело к продуктам с *ee* = 60%.⁴⁹

В качестве катализаторов асимметрического гидрирования активированных кетонов были использованы полученные на основе лигандов **97** катионные комплексы Rh(I). При этом лучшие результаты (*ee* = 85%) показал комплекс на основе фосфинита **97j**.^{50, 51}

При использовании лиганда **99** в катализируемой комплексами Ni(0) реакции асимметрического гидровинилирования 1,3-циклогексадиена были получены продукты с *ee* = 93%, тогда как энантиоселективность комплексов Ni(0) с фосфиноаминофосфинитами **95a,c** в той же реакции не превышала 50%.⁵²

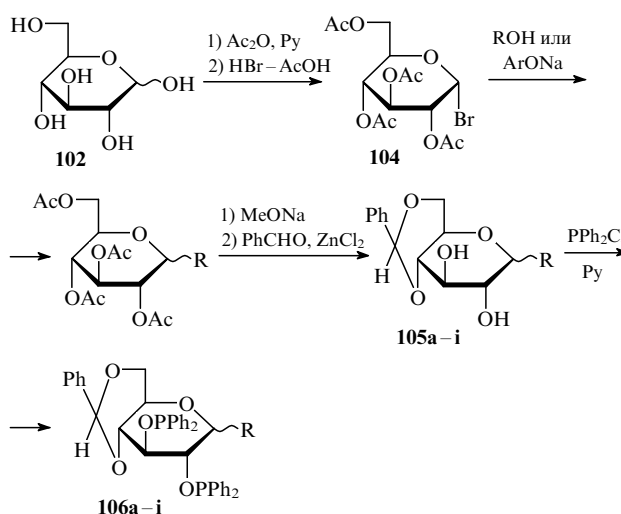
Таким образом, данные примеры показывают перспективность применения металлокомплексов с хиральными фосфорорганическими лигандами, полученными на основе как природных, так и синтетических аминокислот.

IV. Фосфорорганические лиганды на основе углеводов

1. Получение лигандов

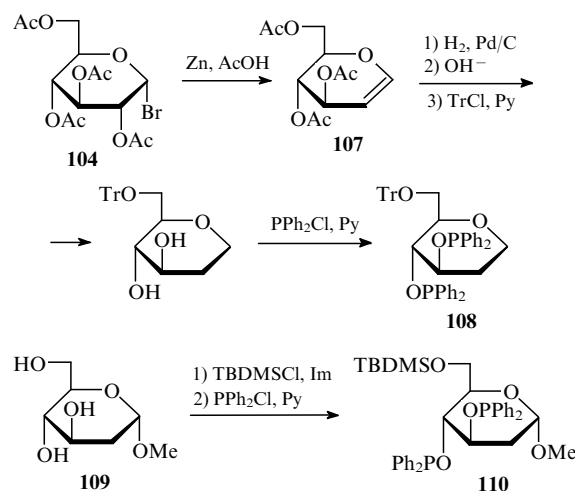
Доступность, оптическая чистота, наличие нескольких легко трансформируемых функциональных групп при асимметрических центрах различной конфигурации делают углеводы и их производные привлекательными для синтеза хиральных элементоорганических лигандов. В работе⁵³ описан синтез диастереомерных бисфосфинов **100a,b** и бисфосфинитов **101a,b** из α -D-глюкозы **102**, в котором промежуточным соединением является 3-*O*-бензил-1,2-*O*-циклогексиден- α -D-глюкофураноза **103** (схема 5).

D-Глюкопиранозид **102** превращали в глюкозилбромид **104**, из которого получали арил- и алкил-*O*-глюкозиды **105a–i**, использованные далее в синтезе хиральных 2,3-бис-(дифенилфосфинитов) **106a–i**.



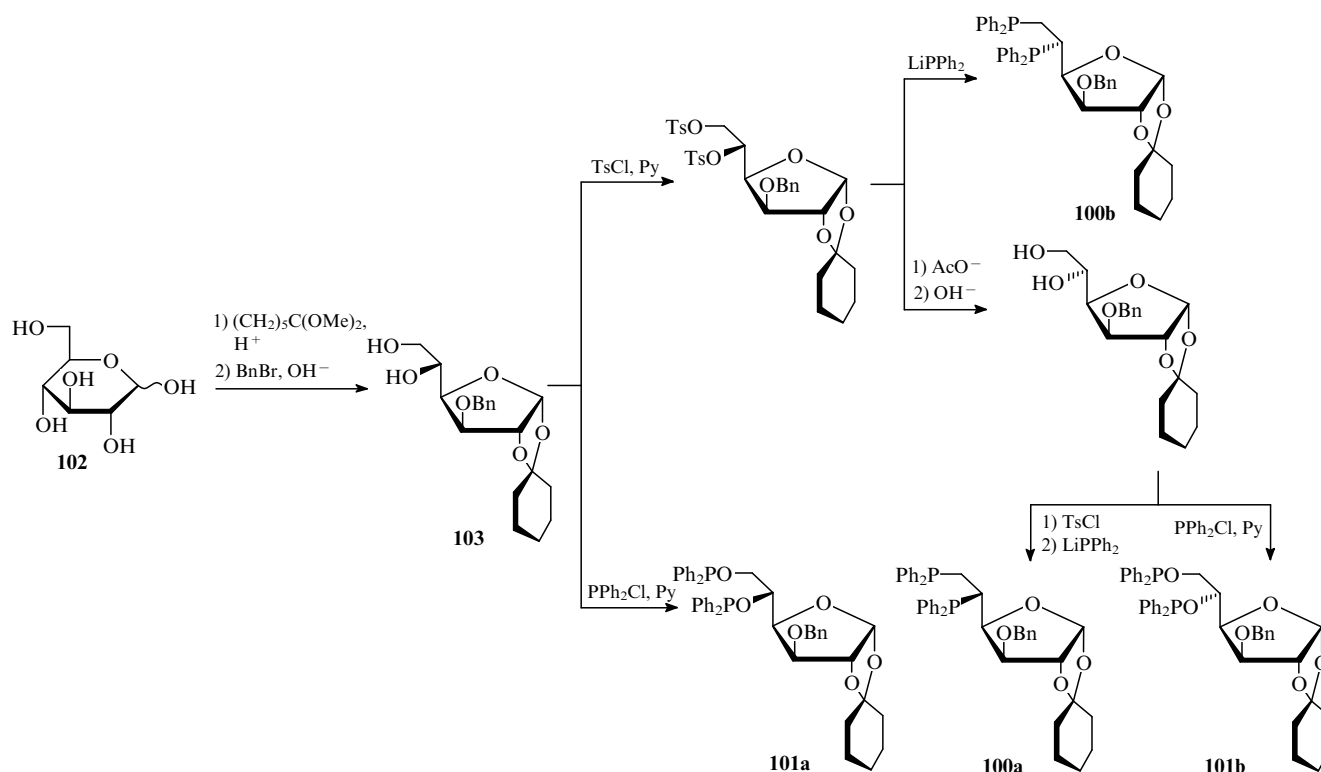
R = α -OMe (**a**), α -OPh (**b**), β -OBn (**c**), β -OPh (**d**), β -OC₆H₄Me-2 (**e**), β -OC₆H₄Me-4 (**f**), β -OC₆H₄NO₂-2 (**g**), β -OC₆H₄NO₂-4 (**h**), β -OC₁₀H₇-2 (**i**).

При обработке цинком в уксусной кислоте 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромид **104** образуется три-*O*-ацетил-D-глюкоаль **107**, на основе которого был получен 3,4-бисфосфинит **108**. Из метил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозид **109** синтезировали фосфинит **110**.⁵⁴

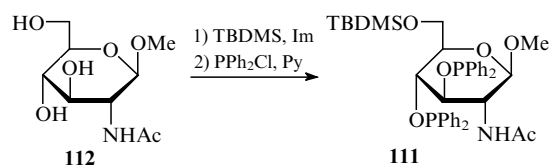


Tr — тритил, TBDMS — *tert*-бутилдиметилсилил, Im — имидазол.

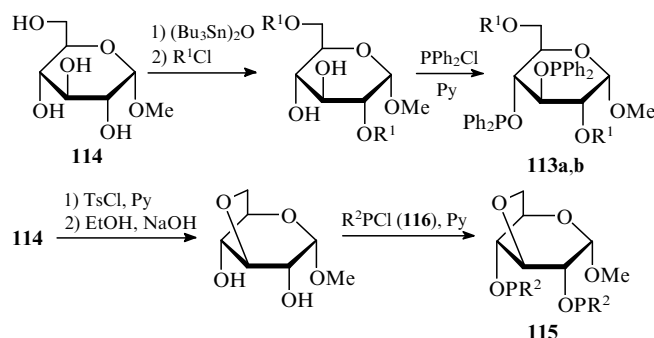
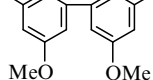
Схема 5



Аналогичный бисфосфинит **111** синтезировали из β-метил-2-ацетиламино-2-дезоксид-Д-глюкопиранозид **112**.⁵⁴

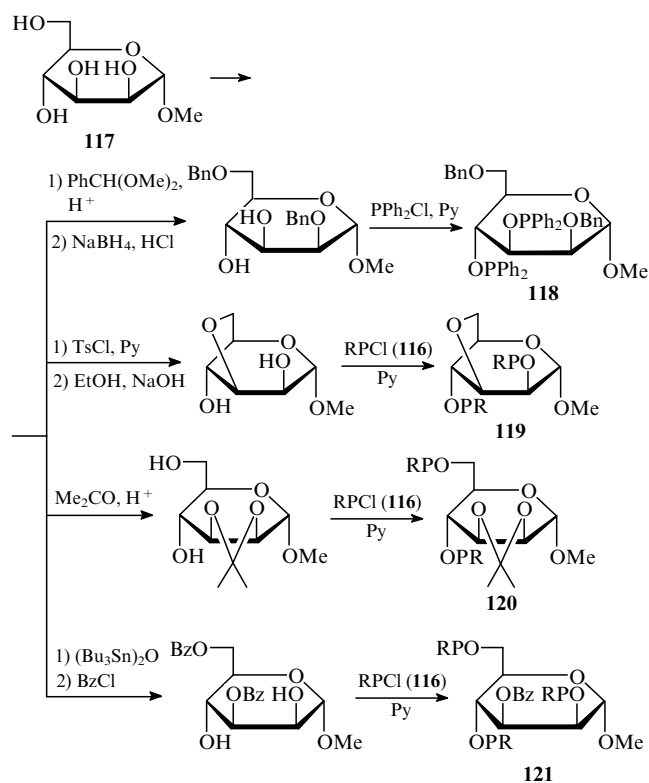


3,4-Бис(дифенилфосфиниты) **113a,b** получали селективным ацилированием метил- α -D-глюкопиранозида (**114**) с последующим фосфинилированием.⁵⁴ Этот же гликозид **114** был использован для синтеза 2,4-бисфосфита 3,6-ангидро-глюкопиранозида **115** с объемными заместителями — производными *o,o'*-бифенилена **116**.⁵⁵

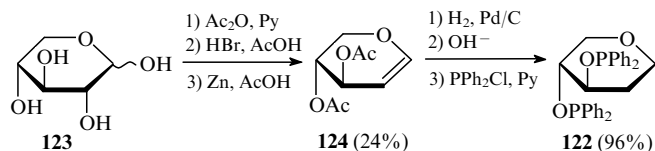

$$R^1 = \text{COBu}^t \text{ (a)}, \text{COPh (b)}; R^2P = \text{Bu}^t - \text{C}(\text{O}) = \text{C}(\text{O}) - \text{Bu}^t \text{ (BMOPP)}.$$


Метил- α -D-маннопиранозид **117** превращали в 3,4-бисфосфинит **118**, 2,4- (**119**) и 4,6-бисфосфиты **120**, **121** с исполь-

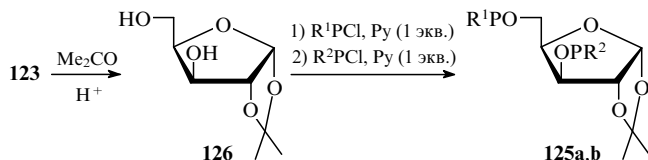
зованием различных способов защиты гидроксильных групп.^{54, 55}


$$\text{RP} = \text{BMOPP}.$$

Бисфосфинит **122**, синтезированный из D-ксилопиранозы **123** через ди-*O*-ацетил-D-ксиаль **124**, выделяли в виде комплекса с Cu(I), затем очищали.⁵⁶

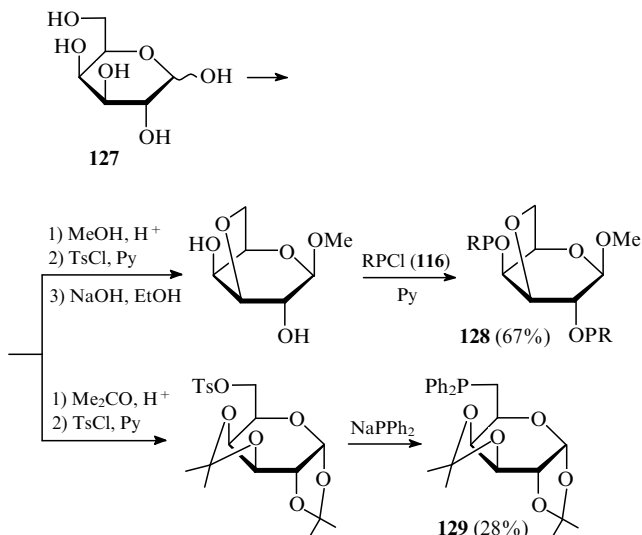


Лиганды **125a,b** с объемными *o,o'*-бифениленовыми заместителями были синтезированы взаимодействием 1,2-О-изопропилиден-Д-ксилофуранозы **126** с фосфорхлоридами.⁵⁵



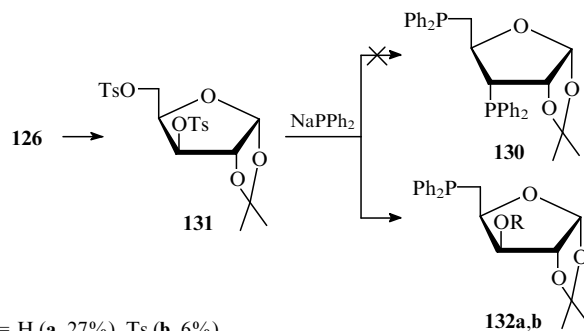
$\text{R}^1\text{P} = \text{BMOPP}$; $\text{R}^2\text{P} = \text{R}^1\text{P}$ (**a**, 53%), $\text{P}(2\text{-Bu}^t\text{-6-MeC}_6\text{H}_3\text{O})_2$ (**b**, 27%).

Из D-галактозы **127** в несколько стадий получен⁵⁵ хиральный 2,4-бисфосфит **128**. Другие авторы¹⁵ из этого же исходного соединения синтезировали монофосфин **129**.



$\text{RP} = \text{BMOPP}$.

В отличие от пиранозидов, при получении 3,5-бисфосфинов на основе фуранозидов возникли определенные трудности. Так, попытка синтезировать бисфосфин **130** из 1,2-О-изопропилиден-Д-ксилофуранозы **126** через дитозилат **131** привела к смеси монофосфинов **132a,b**.⁵⁷



$\text{R} = \text{H}$ (**a**, 27%), Ts (**b**, 6%).

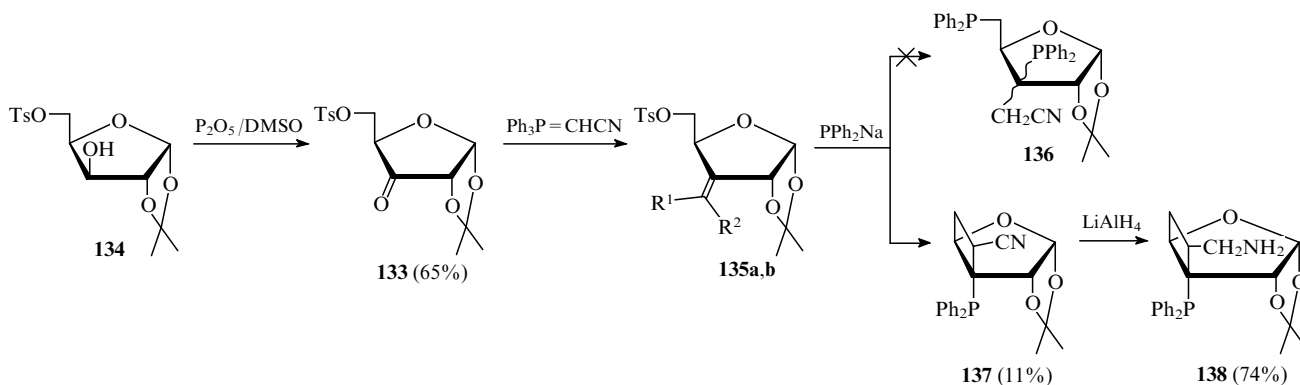
Авторы работы⁶⁰ предположили, что основная причина неудачного синтеза соединения **130** заключается в стерической «загруженности» молекулы 1,2-О-изопропилиден-3,5-ди-О-тозил-Д-ксилофуранозы (**131**). Пространственные препятствия затрудняют α -атаку дифенилфосфид-анионом атома С(3) фуранозидного кольца соединения **131**, и $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакция с дифенилфосфидом натрия не протекает. Для того, чтобы избежать стерических затруднений, была предпринята попытка синтезировать бисфосфиновые лиганды **136** из монотозилата **134** через олефиновые интермедиаты **135a,b**, полученные взаимодействием 3-оксофуранозы **133** с α -циано-метилидентрифенилфосфораном. При реакции каждого из изомерных нитрилов **135a,b** с дифенилфосфидом натрия вместо соответствующих бисфосфинов **136** был получен один и тот же бициклический продукт **137**. При восстановлении последнего LiAlH_4 образовался фосфиноамин **138** (схема 6).⁵⁷

Хиральные полиоксабисфосфины общей формулы **139** синтезировали из D-маннита (**140**). Промежуточные полиоксацидиоксоланы **141** получали двумя путями: взаимодействием хлоридов с изопропилидентглицерином **142** в условиях межфазного катализа или реакцией хлорэфиров **143** с соответствующими алкоголями. С использованием натриевого алкоголята *N,N*-диэтиламиноэтанола был получен диоксолан **144**, который далее превратили в целевой бисфосфин **145** (схема 7).⁵⁸

Приготовленный из D-маннита (**140**) ацетонид **146** стал исходным соединением в синтезе диастереомерных эпоксидов **147a,b**, восстановленных в ключевые диолы **148a,b** (схема 8), которые являются исходными соединениями в синтезе хиральных фосфорорганических лигандов.

В работе⁵⁹ приведены примеры использования диола **148a** в синтезе хиральных бисфосфинитов **149a,b**, бисфосфина **150** и фосфолатов **151** и **152**. По аналогичной схеме из диола **148b** были получены диастереомеры этих соединений (схема 9).

Схема 6



$\text{R}^1 = \text{CN}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**a**, 67%); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CN}$ (**b**, 24%)

Схема 7

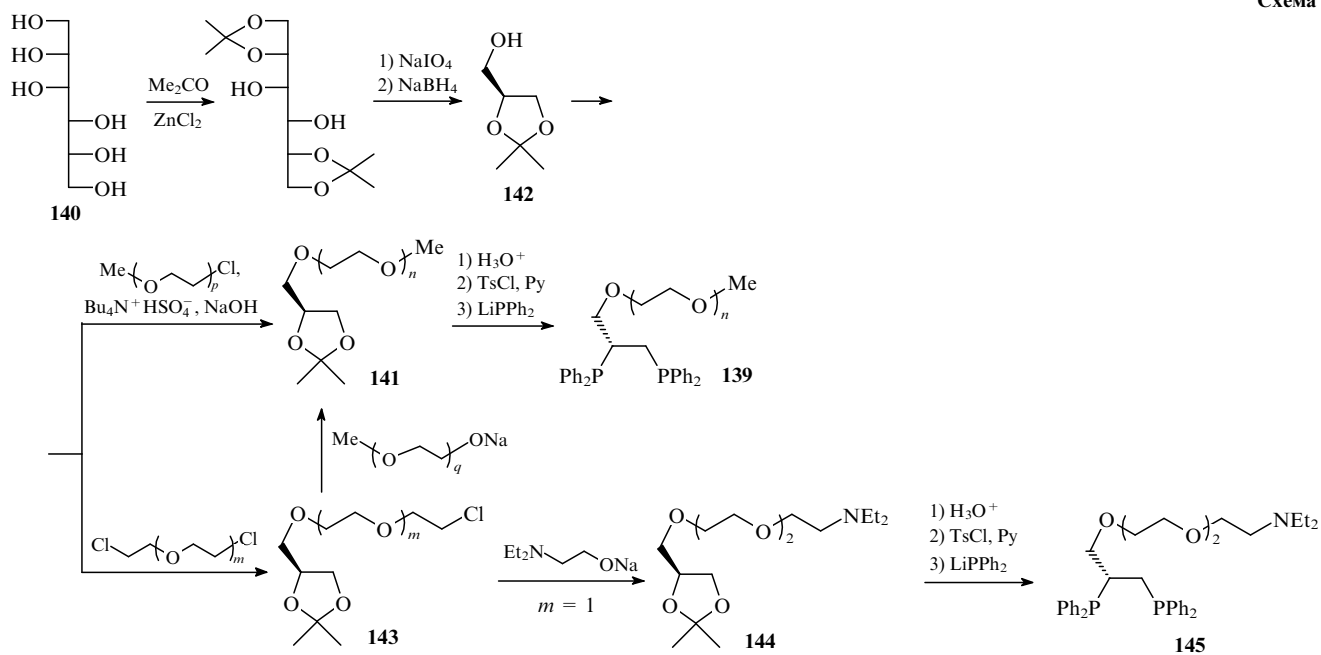


Схема 8

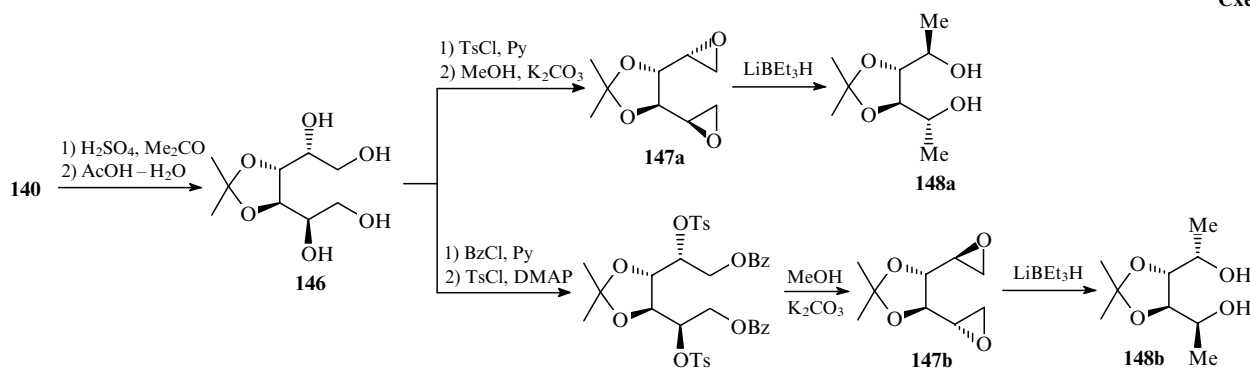
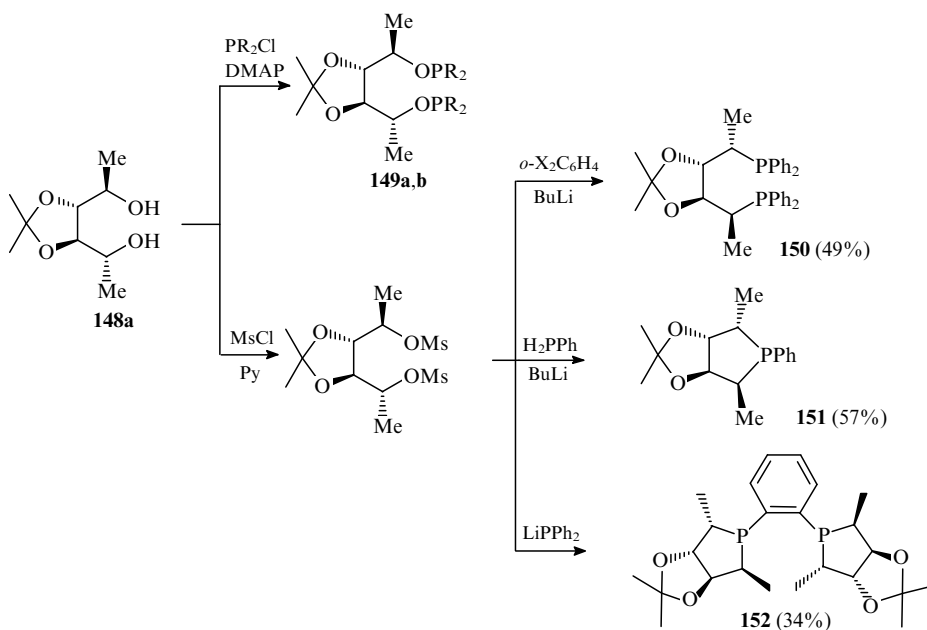
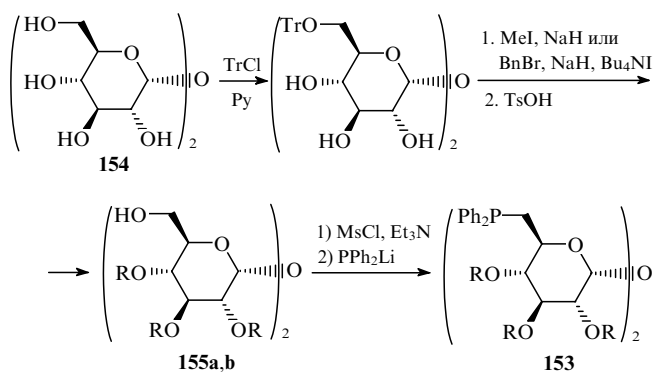


Схема 9



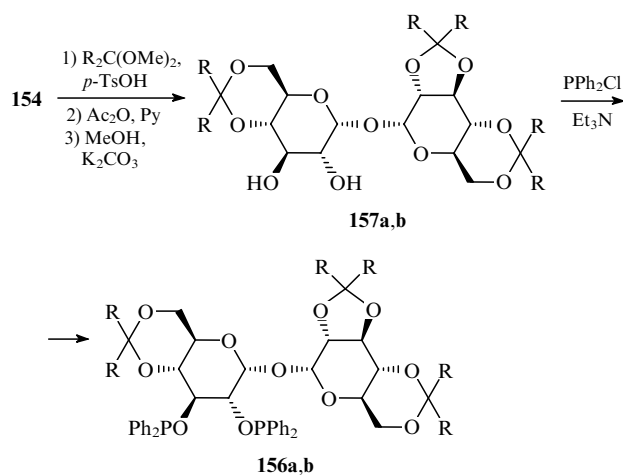
$\text{R} = \text{Ph}$ (a, 66%), 3,5- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (b, 42%); $\text{X} = \text{PPh}_2$; DMAP — 4-диметиламинопиридин.

Примеров использования олигосахаридов в качестве исходных хиральных соединений для получения фосфорорганических лигандов в литературе гораздо меньше, чем моносахаридов. Так, в синтезе фосфинов **153a,b** из дисахарида α,α -трегалозы (**154**) была применена стандартная для химии углеводов последовательность реакций, позволявшая получить ключевые интермедиаты **155a** (или **155b**), которые далее были превращены в целевые лиганды **153**.⁶⁰



R = Me (**a**), Bn (**b**).

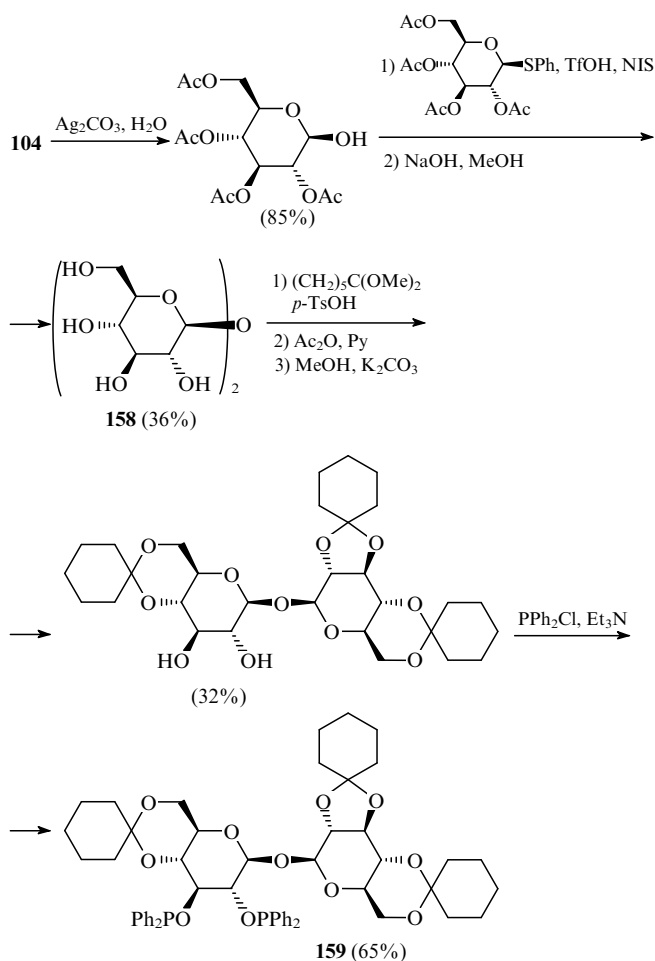
Синтез бисфосфинитов **156a,b** из α,α -трегалозы (**154**) протекает через стадию образования алкилиденовых производных **157a,b**, выделение которых включает стадии последовательного ацетилирования – деацетилирования.⁶¹



R = Me (**157a**, 14%; **156a**, 63%),

R – R = (CH₂)₅ (**157b**, 63%; **156b**, 65%).

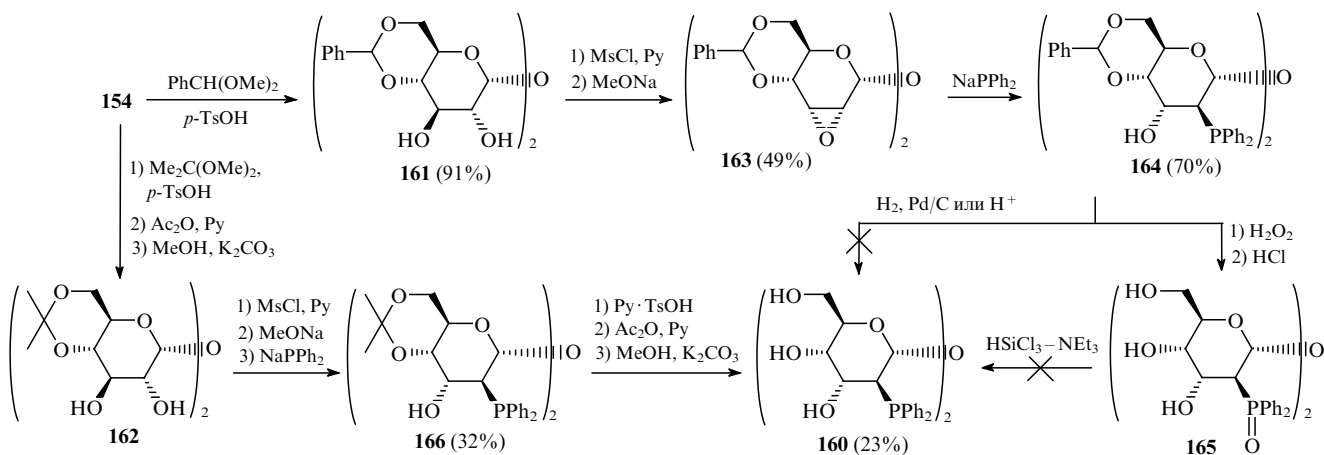
Неприродный углевод β,β -трегалоза (**158**) был получен из 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромида (**104**) и использован в дальнейших превращениях в бисфосфинит **159**.⁶¹



NIS — *N*-иодсукцинимид.

Для синтеза 2,2'-бисфосфина **160** было предложено несколько подходов, связанных с выбором защитных групп, которые способны селективно блокировать гидроксильные функции в молекуле исходного углевода — α,α -трегалозы (**154**) (схема 10). В связи с этим были получены два производных этого дисахарида: бензилиденное (**161**) и диизопропилиденное (**162**). Соединение **161** в две стадии превращали в бис(эпоксид) **163**, обработка которого дифенилфосфидом натрия привела к фосфину **164**. Попытки получить 2,2'-

Схема 10



бисфосфин **160** прямым гидрогенолизом соединения **164** на катализаторе (Pd/C) не увенчались успехом. Малоэффективной также была попытка восстановления промежуточного фосфиноксида **165** с помощью трихлорсилана. Более удачным оказался путь получения полигидроксибисфосфина **160** через ацетонид **162**. Гидролиз фосфинилированного соединения **166** действием пиридиниевой соли *n*-толуолсульфокислоты привел к целевому лиганду **160** (см. схему 10).⁶²

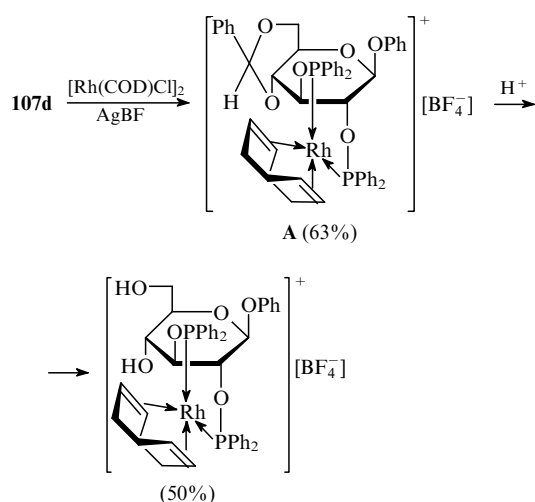
На приведенных выше примерах продемонстрирована возможность получения широкого спектра хиральных фосфорорганических соединений на основе углеводов. Полученные соединения были использованы для синтеза металло-комплексных катализаторов.

2. Применение в асимметрическом синтезе

При гидрировании ряда непредельных кислот и их эфиров в присутствии комплексов Rh(I) с бисфосфинами **100a,b** и бисфосфинитами **101a,b** образовывались соответствующие насыщенные продукты с энантиомерным избытком 67%. Использование комплексов Rh(I) с лигандами **100a** и **101a** привело к соединениям с (*R*)-конфигурацией, а использование комплексов Rh(I) с их диастереомерами **100b** и **101b** — к продуктам с (*S*)-конфигурацией.⁵³

Изучение поведения комплексов Rh(I) с хиральными фосфорорганическими лигандами **106a–i** в реакциях гидрирования показало, что наличие экваториальных заместителей в глюкопиранозидном кольце лиганда приводит к снижению энантиоселективности катализатора. Так, при гидрировании метилового эфира (*Z*)-2-ацетамидокоричной кислоты на комплексах Rh(I) с β-аномерными лигандами **106c–i** образуются продукты с энантиомерным выходом 91–92%, тогда как энантиоселективность комплексов Rh(I) с α-аномерами **106a,b** в аналогичном превращении не превышала 71%. В реакциях асимметрического гидрирования *N*-ацетиламиноакриловых кислот при использовании комплекса Rh(I) с лигандом **106d** *ee* = 96–99%. При гидрировании эфиров этих кислот с помощью того же комплекса энантиоселективность процесса была несколько ниже (*ee* = 91%).

С целью изучения влияния внутримолекулярных водородных связей на структуру комплексного катализатора и его поведение в реакциях энантиоселективного гидрирования был осуществлен гидролиз бензильденовой защиты лиганда **107d** в составе родиевого комплекса **A**.^{63–65}



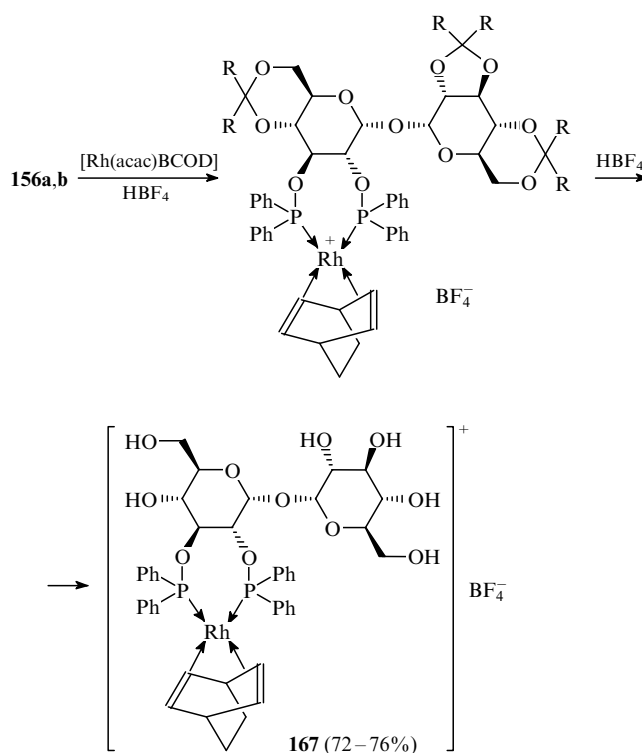
Применение Rh-катализаторов с лигандами **106a–j** позволяет успешно синтезировать (*S*)-аминокислоты, тогда как использование комплексов с 3,4-бисфосфинитами **108**, **110**, **111**, **113**, **118** и **122**, в которых конфигурация находящихся в хелатном цикле катализатора атомов углерода (C(3) и C(4))

обратна конфигурации хиральных центров (C(2) и C(3)) хелатного цикла катализаторов с лигандами **106a–j**, приводит к (*R*)-аминокислотам. Как и в случае лигандов **106a–i**, наличие в пиранозном кольце экваториальных заместителей значительно уменьшает энантиоселективность катализатора. Лучшие результаты (*ee* = 93–98%) были получены с лигандом **111**, имеющим только аксиальные заместители.^{56–58}

Комплекс Rh(I) с монофосфиновым лигандом **129** проявил умеренную энантиоселективность (*ee* = 54%) при гидрировании α-ацетиламиноакриловых кислот.¹⁵ При асимметрическом гидрировании α-ацетамидокоричной кислоты хорошая энантиоселективность (92%) наблюдалась при использовании комплекса Rh(I) с монофосфином **137**, тогда как применение комплекса Rh(I) с восстановленным лигандом **138** привело к продуктам реакции с энантиомерной чистотой 39%.⁵⁷ В реакциях гидрирования дегидроаминокислот на комплексах Rh(I) с лигандами **139** и **145** энантиоселективность не превышала 86%.⁵⁵

В реакции гидроформилирования стирола на комплексах Rh(I) с бисфосфинитными лигандами (соединения **115**, **119**, **120**, **121**, **125a,b** и **128**) наилучший стереохимический результат (*ee* = 64%) был получен при катализе комплексом Rh(I) с лигандом **121**.⁵⁸

Комплексы Rh(I) с дисахаридными бисфосфинами **153a,b** были использованы в качестве катализаторов гидрирования α-(*N*-ацетиламино)акрилатов. При этом энантиоселективность комплекса Rh(I) с лигандом **153b**, содержащим бензильные группы, оказалась намного выше (*ee* = 82%), чем энантиоселективность комплексов Rh(I) с метилированным аналогом **153a** (*ee* = 10%).⁶⁰ Из бисфосфинитов **156a,b** на основе трегалозы был получен водорастворимый катионный комплекс Rh(I) **167**.



R = Me (**a**), R–R = (CH₂)₅ (**b**); BCOD — бициклооктадиен.

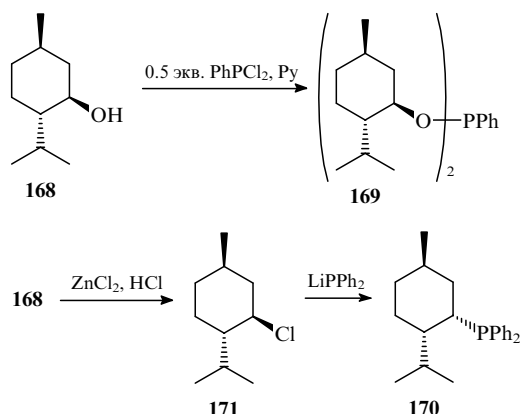
Аналогично был синтезирован комплекс Rh(I) с близким по структуре лигандом **159**. Эти катализаторы, полученные *in situ*, продемонстрировали высокую энантиоселективность (99%) при гидрировании *N*-ацетиламинокоричных кислот и их эфиров как в воде, так и в двухфазной водно-органической системе.⁶¹

Для получения подобных водорастворимых комплексов переходных металлов, пригодных для проведения каталитических асимметрических реакций в органических и водных средах, можно использовать и другие хиральные фосфорорганические лиганды, в молекулах которых содержатся свободные или блокированные гидроксильные группы: бисфосфиниты **149**, бисфосфин **150**, фосфоланы **151** и **152**, их диастереомеры и полигидрокси-2,2'-бисфосфин **160**.^{59, 62} Исследования энантиоселективности комплексов металлов с фосфорорганическими лигандами на основе углеводов в реакциях гидрирования продолжаются и в настоящее время.

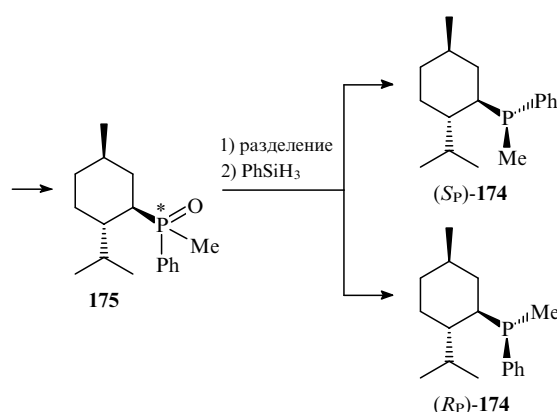
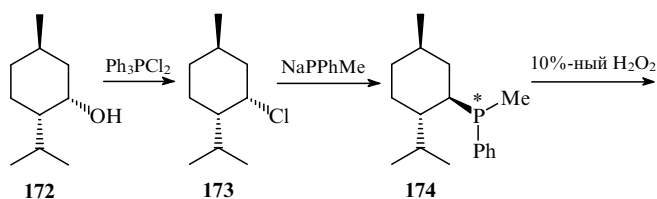
V. Фосфорорганические лиганды на основе терпеноидов и стероидов

Синтезы хиральных лигандов на основе терпеноидов примечательны тем, что в качестве исходных соединений используются вторичные метаболиты растительного происхождения (L-ментол, α -пинен, Δ^3 -карен, левопимаровая и дегидроабетиновая кислоты). Эти вещества по своей доступности, оптической чистоте и разнообразию строения сравнимы с рассмотренными выше гидроксильными, аминокислотами и углеводами (L-винной кислотой, D-глюкозой, D-ксилозой, L-арабинозой, L-фенилаланином и др.).

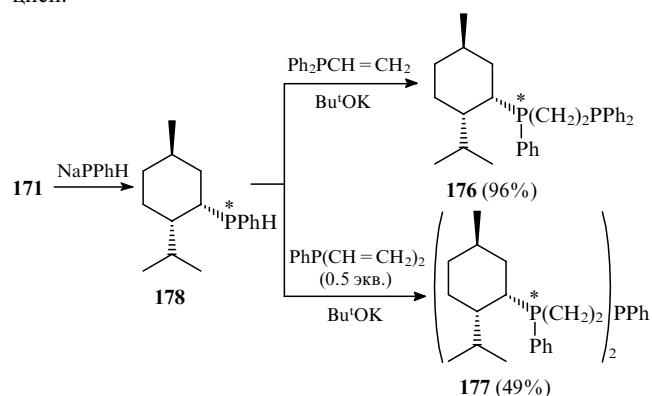
Достаточно простыми методами из L-ментола (**168**) были получены хиральные фосфонит **169**¹⁵ и фосфин **170**.⁶⁶ Последний образуется при фосфинилировании L-ментилхлорида (**171**).



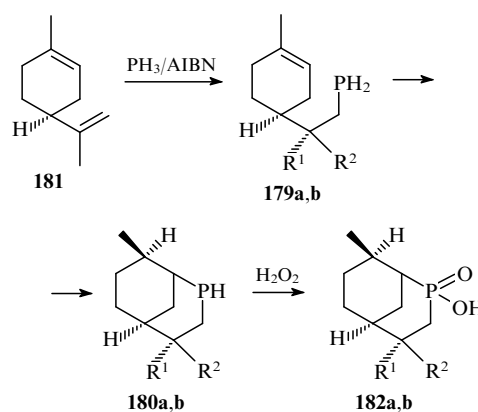
В качестве исходного соединения в синтезе хиральных фосфорорганических лигандов был использован также неоментол **172**. Так, обработка L-неоментилхлорида **173** фосфидом натрия, содержащим разные заместители, привела к смеси диастереомеров **174** с дополнительным асимметрическим центром при атоме фосфора. Их очистку и разделение осуществили через хроматографически устойчивые фосфиноксиды **175**. После разделения каждый из индивидуальных стереоизомеров был восстановлен действием фенилсилана в соответствующие ментилметилфенилфосфины (*S_P*)-**174** и (*R_P*)-**174**. При этом было отмечено, что в отличие от стабильного (*S_P*)-изомера, (*R_P*)-изомер в условиях реакции претерпевает частичную эпимеризацию по атому фосфора (~13–25%).⁶⁷



Для синтеза лигандов **176** и **177** из L-ментилхлорида (**171**) была применена реакция нуклеофильного гидрофосфинилирования. Взаимодействие хлорида **171** с фенилфосфидом натрия дало смесь диастереомерных вторичных фосфинов **178**, сочетание которых с фенилвинилфосфинами привело к искомым лигандам **176** и **177**. Индивидуальные стереоизомеры этих соединений были выделены перекристаллизацией.⁶⁸



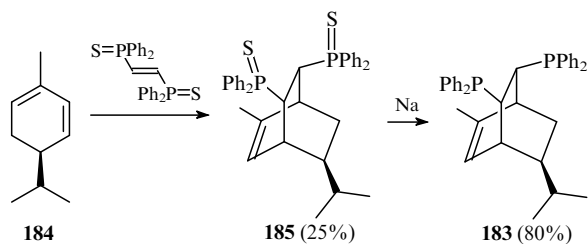
Моно- (**179a,b**) и бициклические (**180a,b**) фосфины получены в результате радикального гидрофосфинилирования лимонена (**181**) фосфином PH_3 . Бициклические фосфины **180a,b** были окислены в стереоизомерные фосфиновые кислоты **182a,b**.⁶⁹



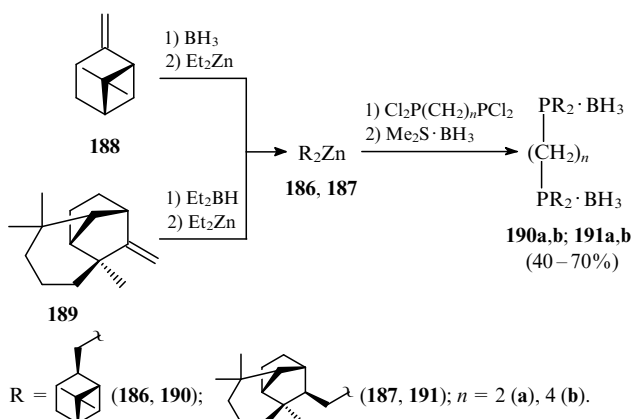
$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**a**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**b**);
AIBN — азобис(изобутиронитрил).

В работе⁷⁰ описан синтез лиганда PHELLANOPHOS (**183**) из (–)- α -фелландрена (**184**), использованного в качестве хирального диена в реакции Дильса – Альдера с *транс*-винилбис(дифенилфосфинсульфидом). Стереоспецифично образующийся аддукт **185** был восстановлен до целевого

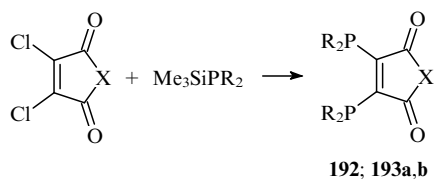
бисфосфина **183** кипячением с металлическим натрием в толуоле.



Хиральные цинкорганические реагенты **186** и **187**, полученные соответственно из β -пинена (**188**) и (+)-лонгифолена (**189**) последовательным гидроборированием и переметаллированием, послужили базовыми соединениями для синтеза соответствующих бидентатных фосфинов **190a,b** и **191a,b**, которые были охарактеризованы в виде комплексов с BH_3 . На основе этих фосфинов получены комплексы рутения, катализирующие с умеренной энантиоселективностью ($ee = 45\%$) гидрирование 2-метил-3-фенилпропенола.^{71, 72}



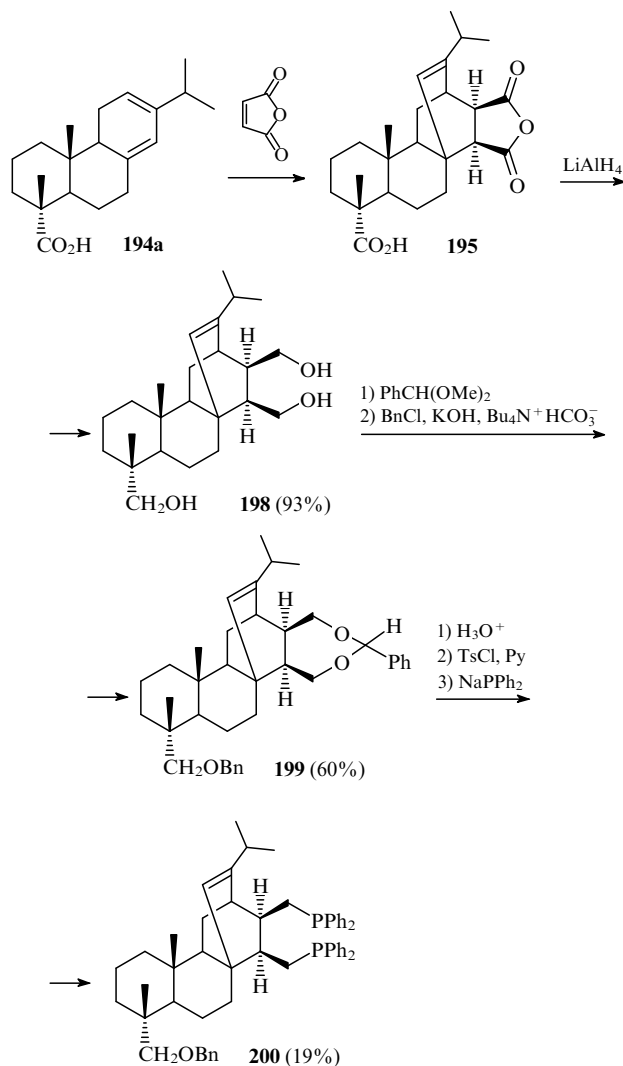
Для синтеза 1,3-бис(диметилфосфино)малеинового ангидрида **192** и замещенных малеинимидов **193a,b** использовали реакцию диметил(триметилсилил)фосфина с 2,3-дихлормалеиновым ангидридом или с 2,3-дихлормалеинимидами соответственно.⁷³



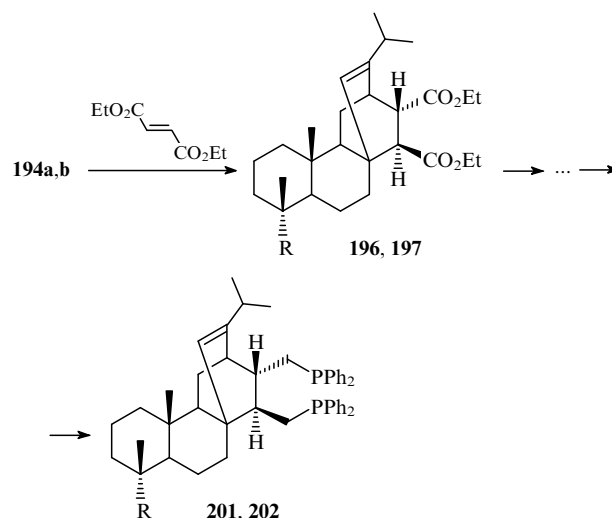
R — L-ментил; $\text{X} = \text{O}$ (**192**), NMe (**193a**), NPh (**193b**).

Первые примеры синтеза хиральных фосфорорганических лигандов из дитерпеноидов описаны в работах^{74, 75}. Авторами были использованы известные аддукты левопимаровой кислоты (**194a**) с малеиновым ангидридом (соединение **195**) и диэтилфумаратом (соединение **196**), а также впервые полученный аддукт бензильного эфира левопимарола (**194b**) с диэтилфумаратом (соединение **197**).

Восстановлением аддукта **195** был получен триол **198**. Защита всех гидроксильных групп у соединения **198** привела к соединению **199**, из которого далее с помощью стандартных процедур был получен целевой бисфосфин **200**.

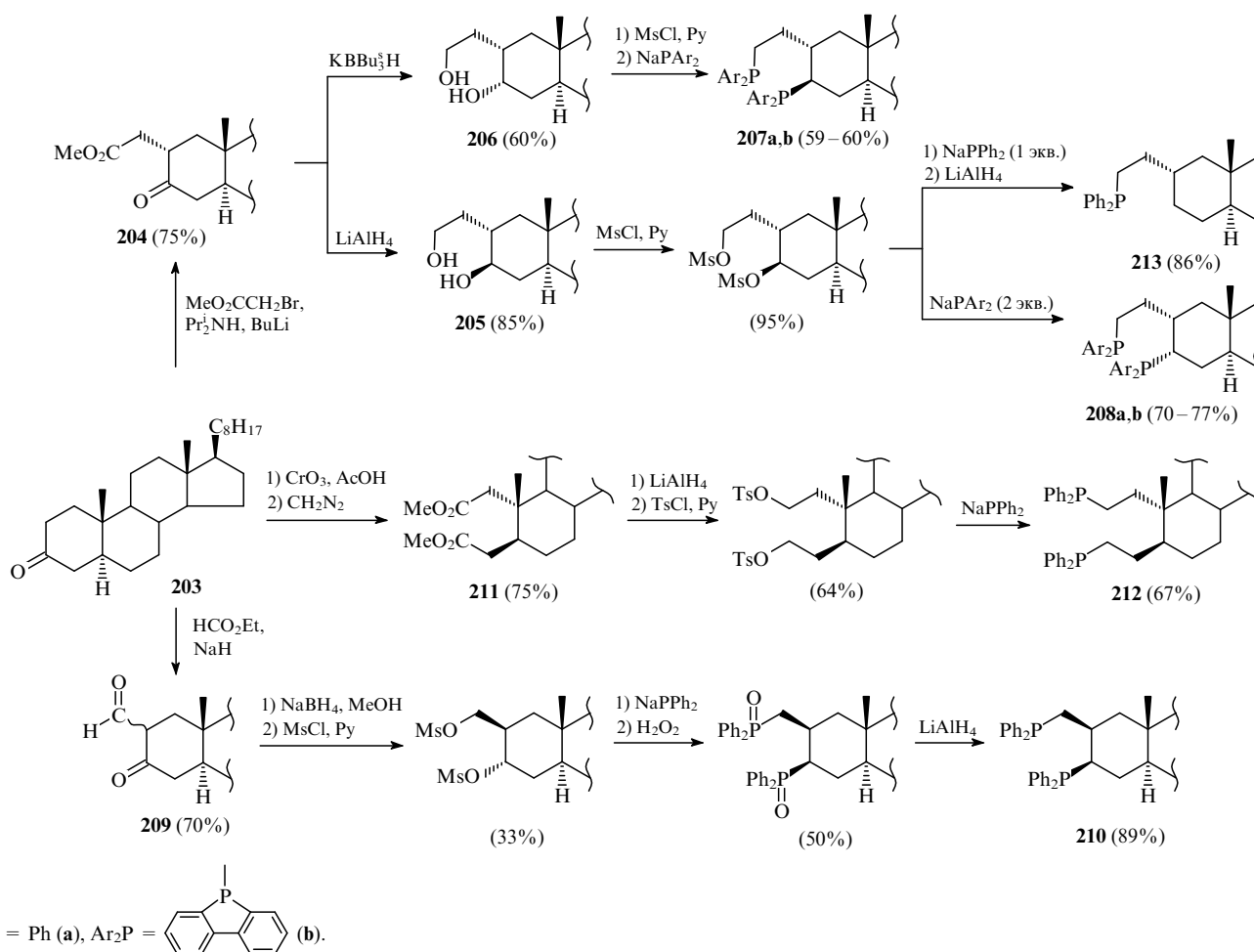


Аддукт **196** через стадию образования морфолинового производного был превращен в аминокдиол, последовательное тозилрование и фосфинилирование которого привели к бисфосфину **201**. Из бензильного эфира **197** после восстановления LiAlH_4 и последующих стандартных превращений был получен аналогичный бисфосфин **202**.



$\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$ (**194a**, **196**), CH_2OBn (**194b**, **197**, **202**), $\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**201**).

Схема 11



При взаимодействии бисфосфинов **200**–**202** с ди- μ -хлор-бис(1,5-циклооктадиен)диродиум и NaBF_4 получены комплексы типа $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}]^+\text{BF}_4^-$. Комплексы родия с фосфином **200** катализируют гидрирование (*Z*)-*N*-ацетиламинокоричной кислоты, давая количественно *N*-ацетилфенилаланин с $ee = 37\%$. Оптическая чистота 3-(3,4-дигидрокси-фенил)аланина, полученного гидрированием соответствующего предшественника, на этом комплексе составила 27%.

Комплексы $\text{Rh}(\text{I})$ с фосфинами **201** и **202** значительно увеличивают скорость гидрирования упомянутых выше непредельных аминокислот, однако при этом образуются оптически неактивные продукты.

Для синтеза стероидных хиральных фосфорорганических лигандов авторы работы⁷⁶ использовали холестерин-3-он (**203**). Его алкилирование метилбромацетатом дало кетоэфир **204**, который был восстановлен в изомерные диолы **205** и **206**. Далее были получены димезилаты, из которых на заключительной стадии с помощью диарилфосфидов натрия синтезировали бисфосфины **207**, **208**. 2-Формилхолестерин **209** в несколько стадий был превращен в 1,4-бисфосфин **210**. Из продукта окисления холестерона — эфира секоислоты **211** — достаточно легко образуется 1,6-бисфосфин **212**. Описано также получение монофосфинового производного **213** из диола **205** (схема 11).⁷⁶

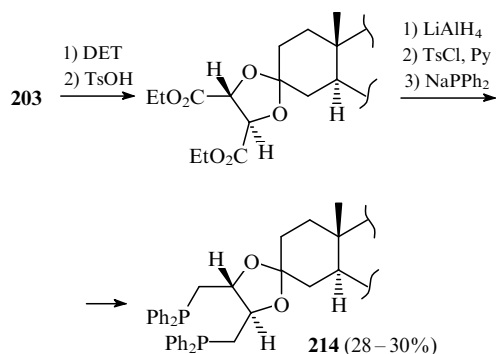
Фосфорсодержащие производные монотерпенов были использованы в качестве хиральных лигандов в катализируемом комплексами $\text{Rh}(\text{I})$ гидрировании ряда прохиральных субстратов. Гидрирование (*E*)- β -метилкоричной кислоты в

присутствии комплекса $\text{Rh}(\text{I})$ с лигандом **170** привело к (*S*)-(+)-3-фенилмасляной кислоте с энантиомерной чистотой 61%.⁶⁶ Родиевые катализаторы с лигандами (*S*_P)-**174a** и (*R*_P)-**174b** показали более высокую энантиоселективность (ee составляла 71 и 67% соответственно) при восстановлении того же субстрата, причем использование этих диастереомерных лигандов позволило получить оба энантиомера 3-фенилмасляной кислоты.⁶⁷ Комплексы $\text{Rh}(\text{I})$ с диастереомерными бисфосфиновыми лигандами **176** катализировали асимметрическое гидрирование α -аминанокоричных кислот. Энантиоселективность этих катализаторов при гидрировании кислот оказалась выше ($ee = 85\%$), чем при гидрировании их эфиров ($ee = 31\%$).⁶⁸ Высокую эффективность в гидрировании непредельных предшественников α -аминокислот показал комплекс $\text{Rh}(\text{I})$ с лигандом PHELLANOPHOS (**183**). Оптическая чистота продуктов, полученных с использованием этого катализатора, составила 94–95%.⁷⁰

Проведена оценка каталитической активности и энантиоселективности комплексов $\text{Rh}(\text{I})$ со стероидными лигандами, полученными из холестерин-3-она, при гидрировании (*Z*)- α -ацетиламинокоричной кислоты. Наиболее эффективными оказались комплексы $\text{Rh}(\text{I})$ с 1,4- и 1,3-бисфосфинами **207a**, **208a** и **210** ($ee = 75$ –86%), причем использование комплексов $\text{Rh}(\text{I})$ с лигандами **207a** и **210** приводит к (*R*)-*N*-ацетилфенилаланину, а гидрирование на комплексе с лигандом **208a** — к продукту с (*S*)-конфигурацией. Замена дифенилфосфиногрупп на бензофосфиндольные в молекулах лигандов приводит к значительному снижению как скорости реакции, так и

энантиоселективности соответствующих комплексов Rh. Энантиоселективность Rh-катализаторов с такими лигандами (**207b** и **208b**) составила только 12–22%. Невысокие значения энантиомерного выхода продуктов ($ee = 44\%$) наблюдали при гидрировании (*Z*)- α -ацетамидокоричной кислоты на Rh-катализаторе с 1,6-бисфосфином **212** в качестве лиганда, а комплекс Rh(I) с монофосфином **213** показал полное отсутствие каталитического эффекта.⁷⁶

Высокую энантиоселективность ($ee = 90\%$) при гидрировании (*Z*)-*N*-ацетиламинофенилпропеновой кислоты проявил комплекс Rh(I) с бисфосфином **214** смешанного типа, синтезированным из холестанона и диэтилтарtrate.⁷⁷

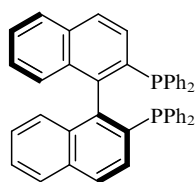


DET — диэтилтарtrate.

Таким образом, природные терпены и стероиды могут быть использованы в качестве исходных соединений в синтезе хиральных фосфорорганических лигандов для получения металлокомплексных катализаторов асимметрического гомогенного гидрирования.

VI. Заключение

Материал настоящего обзора вызывает вполне обоснованный вопрос, смогут ли лиганды, полученные трансформациями природных молекул, выдержать конкуренцию с такими бесспорными на сегодняшний день лидерами энантиоселективного катализа, как бинафтильные фосфорсодержащие лиганды типа BINAP.



В этом споре на стороне последних несравненно более широкая изученность в качестве компонентов высокоэффективных каталитических систем. Лучшие из них являются эталонами сравнения и используются в тонком органическом синтезе. Им сопутствует (что немаловажно) хорошо поставленная реклама фирм-производителей.

Вместе с тем самым важным недостатком бинафтильных лигандов остается их высокая стоимость, мало изменяющаяся в течение довольно продолжительного времени. Это означает, что применение подобных лигандов в промышленно перспективных процессах мыслится только в случае разработки на их основе суперкатализаторов, способных выдержать десятки и сотни тысяч каталитических циклов. Таковыми являются, например, комплексы Rh(I) с бинафтильными бидентатными фосфинами, катализирующие энантиоспецифичный сдвиг двойной связи в синтезе L-ментола («процесс Такасаго»).

Главной надеждой, предопределяющей исследования по синтезу хиральных фосфорорганических лигандов на основе доступных природных веществ, является разработка технологичных методов получения недорогих лигандов, способных стать компонентами катализаторов практически важных реакций. Эти исследования находятся в начальной фазе и, несомненно, будут развиваться.

Настоящий обзор подготовлен в рамках проекта поддержки исследований ведущих научных школ (грант НШ-2020.2003.3).

Литература

1. H.U.Blaser, F.Spindler, M.Studer. *Appl. Catal., A*, **221**, 119 (2001)
2. R.Noyori. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience, New York, 1993
3. В.В.Дунина, И.П.Белецкая. *Журн. орг. химии*, **28**, 1929 (1992)
4. J.Seyden-Penne. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. Wiley-Interscience, New York; Chichester; Brisbane; Toronto; Singapore, 1995
5. I.Ojima. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. VCH, New York, 1993
6. T.-P.Dang, H.Kagan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 481 (1971)
7. H.B.Kagan, T.-P.Dang. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6429 (1972)
8. B.Murrer, J.Broun, P.Chaloner, P.Nickolson, D.Parker. *Synthesis*, 350 (1979)
9. T.-P.Dang, J.-C.Poulin, H.Kagan. *J. Organomet. Chem.*, **91**, 105 (1975)
10. T.Morimoto, M.Chiba, K.Achiwa. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4755 (1988)
11. T.Morimoto, M.Chiba, K.Achiwa. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 735 (1989)
12. K.Tani, K.Suwa, E.Tanigawa, T.Ise, T.Yamagato, Y.Tatsuno, S.Otsuka. *J. Organomet. Chem.*, **370**, 203 (1989)
13. M.Chiba, H. Takahashi, H.Takahashi, T.Morimoto, K.Achiwa. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3675 (1987)
14. I.Toth, B.Hanson. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 895 (1990)
15. J.Beneš, J.Hetflejš. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **41**, 2256 (1976)
16. D.Sinou, Y.Amrani. *J. Mol. Catal.*, **36**, 319 (1986)
17. J.Holz, A.Börner, A.Kless, S.Borns, S.Trinkhaus, R.Selke, D.Heller. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1973 (1995)
18. U.Berens, D.Leckel, S.Oepen. *J. Org. Chem.*, **60**, 8204 (1995)
19. U.Berens, R.Selke. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2055 (1996)
20. U.Nagel, E.Kinzel. *Chem. Ber.*, **119**, 1731 (1986)
21. U.Nagel, E.Kinzel, J.Andrade, G.Prescher. *Chem. Ber.*, **119**, 3326 (1986)
22. K.Inoguchi, K.Achiwa. *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 818 (1990)
23. V.Pavlov, E.Zhorov, A.Voloboev, E.Klabunovskii. *J. Mol. Catal.*, **59**, 119 (1990)
24. Е.Ю.Жоров, К.Н.Гаврилов, В.А.Павлов, А.Т.Телешев, Э.Е.Нифантьев, Е.И. Клабуновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1451 (1990)
25. M.D.Fryzuk, B.Bosnich. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6262 (1977)
26. M.D.Fryzuk, B.Bosnich. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5491 (1978)
27. R.King, J.Bakos, C.Hoff, L.Marky. *J. Org. Chem.*, **44**, 1729 (1979)
28. D.Riley, R.Shumate. *J. Org. Chem.*, **45**, 5187 (1980)
29. Y.Amrani, L.Lecomte, D.Sinou, J.Bakos, I.Toth, B.Heil. *Organometallics*, **8**, 542 (1989)
30. H.Brunner, H.-J.Lautenschlager. *Synthesis*, 706 (1989)
31. H.Brunner, H.-J.Lautenschlager, W.König, R.Krebber. *Chem. Ber.*, **123**, 847 (1990)
32. P.MacNeil, N.Roberts, B.Bosnich. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2273 (1981)
33. U.Nagel, H.Nedden. *Chem. Ber.-Recl.*, **130**, 385 (1997)
34. R.Selke, J.Holz, A.Riepe, A.Borner. *Chem. Eur. J.*, **4**, 769 (1998)
35. K.Achiwa. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8265 (1976)
36. G.Baker, S.Fritschel, J.R.Stille, J.K.Stille. *J. Org. Chem.*, **46**, 2954 (1981)
37. H.Takeda, T.Tachinami, S.Hosokawa, M.Aburatani, K.Inoguchi, K.Achiwa. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2706 (1991)
38. H.Takahashi, M.Hattori, M.Chiba, T.Morimoto, K.Achiwa. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4477 (1986)

39. T.Morimoto, H.Takahashi, K.Fujii, M.Chiba, K.Achiwa. *Chem. Lett.*, 2061 (1986)
40. H.Takeda, T.Tachinami, M.Aburatani. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 367 (1989)
41. H.Takahashi, K.Achiwa. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3230 (1988)
42. H.Takahashi, K.Achiwa. *Chem. Lett.*, 305 (1989)
43. K.Inoguchi, T.Morimoto, K.Achiwa. *J. Organomet. Chem.*, **370**, 9 (1989)
44. W.Bergstein, A.Kleemann, J.Martens. *Synthesis*, 76 (1981)
45. T.Hayashi, M.Fukushima, M.Konishi, M.Kumada. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 79 (1980)
46. T.Hayashi, M.Konishi, M.Fukushima, K.Kanehira, T.Hioki, M.Kumada. *J. Org. Chem.*, **48**, 2195 (1983)
47. E.Cezarotti, A.Chiesa, G.D'Alfonso. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2995 (1982)
48. A.Karim, A.Mortreux, F.Petit. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 345 (1986)
49. В.А.Павлов, А.А.Волобоев, Л.С.Горшкова, Е.И.Карпейская, Е.И.Клабуновский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 513 (1987)
50. C.Hatat, N.Kokel, A.Mortreux, F.Petit. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4139 (1990)
51. F.Agbossou, J.-F.Carpentier, C.Hatat, N.Kokel, A.Mortreux. *Organometallics*, **14**, 2480 (1995)
52. G.Buono, Ch.Siv, G.Peiffer, Ch.Triantaphilides, P.Denis, A.Mortreux, F.Petit. *J. Org. Chem.*, **50**, 1781 (1985)
53. T.Johnson, G.Rangarajan. *J. Org. Chem.*, **45**, 62 (1980)
54. T.RajanBabu, T.Ayers, G.Halliday, K.You, J.Calabrese. *J. Org. Chem.*, **62**, 6012 (1997)
55. G.Buisman, M.Martin, E.Vos, A.Klootwijk, P.Kamer, P.van Leeuwen. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 719 (1995)
56. I.Habu, Z.Raza, V.Sunjic. *J. Mol. Catal.*, **42**, 173 (1987)
57. S.Saito, Y.Nakamura, Y.Morita. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5284 (1985)
58. Y.Amrani, D.Lafont, D.Sinou. *J. Mol. Catal.*, **32**, 333 (1985)
59. Y.-Y.Yan, T.RajanBabu. *J. Org. Chem.*, **65**, 900 (2000)
60. S.Gilbertson, Ch.-W.Chang. *J. Org. Chem.*, **60**, 6226 (1995)
61. K.Yonehara, T.Hashizume, K.Mori, K.Ohe, S.Uemura. *J. Org. Chem.*, **64**, 5593 (1999)
62. K.Yonehara, T.Hashizume, K.Ohe, S.Uemura. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 4029 (1999)
63. R.Selke, H.Pracejus. *J. Mol. Catal.*, **37**, 213 (1986)
64. R.Selke. *J. Organomet. Chem.*, **370**, 241 (1989)
65. R.Selke, M.Schwarze, H.Baudisch, I.Grassert, M.Michalik, G.Oehme, N.Stoll. *J. Mol. Catal.*, **84**, 223 (1993)
66. J.Morrison, R.Burnett, A.Aguir, C.Morrow, C.Phillips. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1301 (1971)
67. C.Fisher, H.Mosher. *Tetrahedron Lett.*, **18**, 2487 (1977)
68. R.King, J.Bakos, C.Hoff, L.Marko. *J. Org. Chem.*, **44**, 3095 (1979)
69. A.Robertson, Ch.Bradaric, Ch.Frampton, J.McNulty, A.Carpetta. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2609 (2001)
70. M.Lauer, O.Samuel, H.Kagan. *J. Organomet. Chem.*, **177**, 309 (1979)
71. F.Langer, P.Knochel. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4591 (1995)
72. F.Langer, K.Püntener, R.Stürmer, P.Knochel. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 715 (1997)
73. A.Kinting, Ch.Dobler. *J. Organomet. Chem.*, **370**, 351 (1989)
74. A.G.Tolstikov, O.V.Tolstikova, T.B.Khlebnikova, K.I.Zamaraev, V.G.Kasradze, L.V.Spirikhin. *Mendeleev Commun.*, 215 (1996)
75. А.Г.Толстиков, Н.Н.Карпышев, О.В.Толстикова, Т.Б.Хлебникова, Г.Е.Сальников, В.И.Маматюк, Ю.В.Гатиллов, И.Ю.Багрянская. *Журн. орг. химии*, **37**, 1193 (2001)
76. R.Thomson, W.Jackson, D.Haarburger, E.Klabunovsky, V.Pavlov. *Aust. J. Chem.*, **40**, 1083 (1987)
77. S.Gladialli, G.Faedita, M.Marchetti, C.Botteghi. *J. Organomet. Chem.*, **244**, 289 (1983)

NATURAL COMPOUNDS IN THE SYNTHESIS OF CHIRAL ORGANOPHOSPHOROUS LIGANDS

A.G.Tolstikov, T.B.Khlebnikova, O.V.Tolstikova, G.A.Tolstikov

Institute of Technical Chemistry, Urals Branch of the Russian Academy of Sciences

13-a, Ul. Lenina, 614000 Perm, Russian Federation, Fax +7(342)212-4375

G.K.Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

5, Prosp. Acad. Lavrent'eva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383)225-5756

N.N.Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry,

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

9, Prosp. Akad. Lavrent'eva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383)234-4752

Methods for the synthesis of chiral organophosphorus compounds from natural optically active compounds (hydroxy acids, amino acids and their derivatives) are discussed. The main attention is concentrated on the synthesis of bisphosphines and bisphosphinites; these compounds serve as ligands for transition metal complexes which catalyse asymmetric hydrogenation. Data on the enantioselectivity of hydrogenation of unsaturated precursors of amino acids and unsaturated prochiral acids, as well as hydrosilylation of ketones are presented.

Bibliography — 77 references.

Received 30th December 2002