

Ощепкова Елена Сергеевна

НОВЫЕ ХИРАЛЬНЫЕ 1-МОНО- И 1,2-ДИФОСФОЛЫ – СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Работа выполнена в Технологической лаборатории Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Научный руководитель:

Загидуллин Алмаз Анварович
кандидат химических наук

Официальные оппоненты:

Артемьев Александр Викторович
доктор химических наук,
ФГБУН Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, ведущий научный сотрудник

Газизов Мукайтис Бариевич
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВО Казанский национальный
исследовательский технологический
университет, профессор

Ведущая организация:

ФГБУН Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН

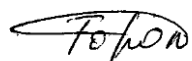
Защита диссертации состоится 15 мая 2019 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 022.004.02 при ФИЦ КазНЦ РАН по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, конференц-зал.

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

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, учёному секретарю диссертационного совета.

Автореферат разослан 21 марта 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук



Торопчина А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Получение энантиочистых соединений, в особенности лекарственных веществ, является фундаментальной и практически значимой задачей. Это обусловлено тем, что биологическая активность оптических изомеров существенно отличается, вследствие чего использование энантиочистых соединений в лекарственных средствах выглядит не только рациональным, но и жизненно необходимым, так как позволяет существенно снизить дозу и риск побочных эффектов фармацевтического препарата, снизить его токсическое влияние на организм. Поэтому в современной фармакологии и фарминдустрии сегодня происходит постепенное замещение рацемических лекарственных средств энантиочистыми.

Хотя к настоящему времени разработаны разные методы получения энантиочистых веществ, наибольшее распространение получил асимметрический металлокомплексный катализ, применение которого позволяет осуществить синтез индивидуального энантиомера в мягких условиях с высокой селективностью, что существенно снижает стоимость конечных продуктов. При этом эффективность каталитических систем во многом определяется грамотным выбором соответствующих хиральных стереоиндукторов, в первую очередь фосфорсодержащих. Именно комплексы переходных металлов с моно- и бидентатными энантиочистыми фосфинами позволили осуществить с высокими оптическими и химическими выходами такие важные реакции, как энантиоселективное гидрирование, изомеризация аллиламинов, нуклеофильное замещение, карбонилирование алкенов и другие.

На сегодняшний день наиболее распространенными методами получения энантиочистых хиральных фосфинов являются реакции нуклеофильного замещения в хлорфосфинах, использование природных соединений как стереоиндукторов и строительных блоков (гидрокси- и аминокислоты, углеводы, в меньшей степени терпены и стероиды, а также производные бинафтила, бифенила, ферроцена) и асимметрический катализ с использованием хиральных металлокомплексов. В тоже самое время, асимметрические реакции [4+2] циклоприсоединения, широко используемые в органической химии для получения энантиочистых веществ, практически не используются для соединений с трехвалентным атомом фосфора, несмотря на потенциал для синтеза P^* -хиральных циклических фосфинов. Би- и трициклические хиральные фосфины представляют собой структурно-жесткие, объемные, лабильные, слабые σ -донорные лиганды, обладающие конформационной жесткостью и нерацемизирующимся эндоциклическим атомом фосфора. Благодаря этим свойствам, комплексы переходных металлов с данными полициклическими или каркасными фосфинами позволили осуществить каталитические реакции с очень высокими химическими и оптическими выходами, сравнимыми или превосходящими лучшие результаты из литературы.

В связи с вышеизложенным, получение каталитических систем на основе каркасных би- и трициклических хиральных фосфинов, а также всесторонний анализ

зависимости эффективности процесса асимметрической индукции от структурных и стерических параметров энантиочистых лигандов является важной и актуальной задачей.

В связи с этим, **целью данной работы** является разработка методов синтеза 1-моно- и 1,2-дифосфациклопентадиенов (1-моно и 1,2-дифосфолов), содержащих хиральные заместители у атома фосфора, а также исследование реакций [4+2] циклоприсоединения с их участием как нового метода конструирования би- и трициклических хиральных фосфинов– перспективных лигандов для асимметрического гомогенного металлокомплексного катализа.

Научная новизна. Научная новизна работы состоит в разработке асимметрических методов синтеза трициклических фосфинов и оценки эффективности и перспективности этих структурно и конформационно жестких лигандов в асимметрическом катализе.

Разработан новый одnoreакторный метод получения 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфациклопентадиенида лития, на основе которого получен ряд ранее неизвестных 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолов с хиральными (-)-ментилоксиметил- и (-)-борнилоксиметильными заместителями. Сульфирование и окисление атома фосфора в 2,3,4,5-тетрафенил-1-алкилмонофосфолах увеличивает их реакционную способность, приводя к образованию продуктов реакции [4+2] циклоприсоединения с *N*-фенилмалеинимидом - 7-монофосфанорборненам с хиральными заместителями.

Впервые обнаружено, что реакция хирального 3,4,5-трифенил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфола с производными малеиновой кислоты протекает с высоким диастереомерным избытком (*d.e.* > 88%), что позволяет выделить хиральные 1,7-дифосфанорборнены фракционной перекристаллизацией. Проведение данной реакции с использованием *N*-фенилмалеинимида при -30°C, а также варьирование арильных заместителей в 1-(+)-неоментил-1,2-дифосфоле позволяет достичь еще более высокого значения диастереомерного избытка (*d.e.* = 91%, соотношение диастереомеров 21:1). Селективное окисление мостикового атома фосфора в 1,7-дифосфанорборненах позволяет увеличить стереохимический выход продукта реакции аллильного алкилирования (с использованием комплексов на их основе) с 15% *ee* до 62% *ee*.

Впервые показано, что реакция [4+2] циклоприсоединения рацемических 3,4,5-трифенил-1-алкил-1,2-дифосфолов с хиральным (5*R*)-(1-ментокси)-2(5*H*)-фураноном протекает с высоким диастереомерным избытком *d.e.* = 90%. Применение данных 1,7-дифосфанорборненов обеспечивает в Pd-катализируемом асимметрическом алкилировании циннамилацетата этил 2-оксоциклогексанкарбоксилатом до 52% *ee*.

Впервые установлено, что введение электроноакцепторных групп в 1-алкил-1,2-дифосфолы увеличивает их реакционную способность, приводя к [4+2] циклоаддуктам при комнатной температуре или небольшом нагревании до 60°C. Изомерная смесь циклоаддуктов подвергается ретро-реакции Дильса-Альдера при нагревании 120°C с *N*-фенилмалеинимидом с образованием только одного диастереоизомера.

Установлено, что координация атома W(0) в 1-(+)-неоментил-3,4,5-трифенил-1,2-дифосфоле происходит исключительно по двухкоординированному атому фосфора.

Практическая значимость работы. Разработан новый метод синтеза энантиоочищенных трициклических хиральных фосфинов, основанный на асимметрических реакциях [4+2] циклоприсоединения 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолов и 3,4,5-триарил-1-алкил-1,2-дифосфолов с производными малеинового ангидрида, протекающих с высокой степенью диастереоселективности ($d.e.$ = 88-90%). Каталитические системы на основе новых 1,7-дифосфанорборненов, демонстрируют умеренную активность и стереоселективность в модельных Pd-катализируемых реакциях асимметрического алкилирования (ee = 52-62%).

Методология и методы исследования. Для достижения целей и задач исследования, изучения строения и структуры новых соединений был использован комплекс современных физико-химических методов анализа: 1D, 2D, мультаядерная спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, квантово-химические расчеты, ИК-, УФ-, и КР-спектроскопия, элементный анализ. Каталитические реакции с участием хиральных лигандов были проведены с использованием аппаратуры Шленка, а определение энантиомерного избытка продуктов каталитических реакций (ee) осуществлялось с помощью хиральной хроматографии.

Положения, выносимые на защиту.

1. Новый одnoreакторный способ синтеза 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфациклопентадиенида лития и его производных - 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолов с хиральными заместителями.
2. Метод получения энантиоочищенных би- и трициклических хиральных фосфинов на основе асимметрических реакций [4+2] циклоприсоединения 3,4,5-триарил-1-алкил-1,2-дифосфолов с производными малеинового ангидрида.
3. Каталитические реакции асимметрического алкилирования с использованием Pd-комплексов хиральных 1,7-дифосфанорборненов.
4. Влияние электронных и стерических свойств на реакционную способность 1-моно- и 1,2-дифосфолов.

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы самостоятельно проведен анализ литературных данных, экспериментальная часть работы, анализ и обработка данных физико-химических методов исследования. Также соискатель принимал участие в постановке цели работы и разработке плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов по теме диссертационной работы.

Степень достоверности результатов. Достоверность исследования и его результатов подтверждается обширным экспериментальным материалом с использованием современных физико-химических методов анализа.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались и обсуждались на всероссийской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 2014 г.), Сибирской школе-конференции «Современные проблемы органической химии» (п. Шерегеш, 2015 г.), IX Международной конференции

по химии молодых ученых (г. Санкт-Петербург, 2015 г.), XII Европейском конгрессе по катализу EuroCat-XII, (г. Казань, 2015 г.), Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века», (г. Казань, 2015 и 2018 г.), 13-ой Европейской научно-практической школе-конференции по химии фосфора (г. Берлин, Германия, 2016 г.), 21-ой Международной конференции по химии фосфора (г. Казань, 2016 г.), XX Молодежной школе-конференции по органической химии (г. Казань, 2017 г.) и научной конференции "Динамические процессы в химии элементоорганических соединений", посвященной 115-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова (г. Казань, 2018 г.)

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 6 статей в международных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 147 страницах, включает в себя 16 рисунков, 15 таблиц и состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений и списка цитируемой литературы, содержащего 231 наименование. Введение включает обоснование актуальности работы, формулировку задач диссертационного исследования, описание практической значимости и научной новизны. В первой части работы (литературный обзор) представлены последние достижения в области методов синтеза хиральных моно-, би- и трициклических фосфорсодержащих гетероциклов. Вторая часть (обсуждение результатов) содержит собственные данные по разработке методов синтеза хиральных 1-моно- и 1,2-дифосфолов и исследованию их химического поведения в реакциях [4+2] циклоприсоединения. Были изучены координационные свойства хиральных 1-моно- и 1,2-дифосфолов, а также каталитическая активность Pd-комплексов некоторых полученных циклоаддуктов. В третьей части (экспериментальная часть) приводится описание методик получения исходных соединений, продуктов реакций и характеристика веществ комплексом физических и физико-химических методов.

Работа выполнена в технологической лаборатории Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» в рамках Государственного задания по теме «Научные основы и технологические аспекты получения новых практически важных фосфорорганических соединений и материалов на их основе» (№ гос. регистрации 0120.803971).

Работа поддержана грантами РФФИ (№14-03-31796 мол_аи №14-03-00920 А), грантами Совета по грантам Президента РФ (МК-7748.2015.3 и МК-3105.2017.3) и Немецкой службы академических обменов DAAD (2015/16 (57130104).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез, структура и реакционная способность хиральных 1-монофосфациклопентадиенов (1-монофосфолов)

Исходный 2,3,4,5-тетрафенилмонофосфациклопентадиенид лития (**1**) был получен новым одnoreакторным методом, сочетающим две методики, ранее описанные в литературе. Первый шаг состоит в получении *insitu* 1,2,3,4-тетрафенил-1,4-дилитий-1,3-бутадиена путем взаимодействия дифенилацетилена с металлическим литием в ТГФ (Схема 1.1). Следующим шагом является нуклеофильная атака 1,4-дилитий-1,3-бутадиена на молекулу белого фосфора с образованием двух связей Р-С, где один атом фосфора селективно присоединяется к sp^2 атомам углерода. Другие три атома фосфора остаются в виде структурно неохарактеризованных нерастворимых полифосфидов $[LiP_3]_n$. Этот новый препаративный метод имеет ряд преимуществ: во-первых, реакция протекает в мягких условиях, во-вторых, монофосфолид лития получается одnoreакторным методом всего в два шага. Еще одно преимущество заключается в простом выделении методом высаживания раствора из смеси ТГФ и петролейного эфира.

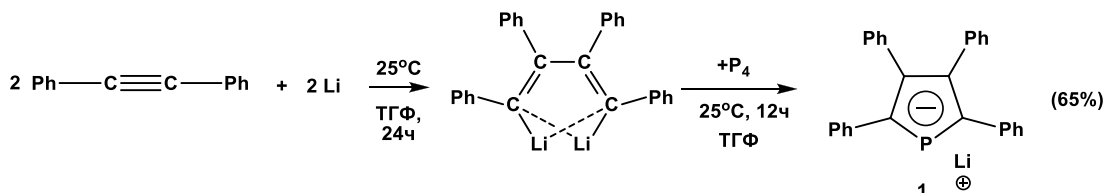


Схема 1.1

В спектре ЯМР $^{31}P\{H\}$ наблюдается один синглет в области +100 м.д. В спектре ЯМР 1H наблюдаются сигналы от двух молекул ТГФ, что говорит об их координации с катионом лития.

Введение алкильного заместителя к атому фосфора было осуществлено реакцией алкилирования монофосфолида лития **1**. Для этого в качестве алкилирующих агентов были использованы различные хиральные и нехиральные алкилгалогениды и алкилтозилаты. На первом этапе был получен нехиральный 1-изопропил-1-монофосфол (**2**) добавлением изопропилиодида к раствору монофосфациклопентадиенида лития (**1**) в ТГФ при $-80^\circ C$ (Схема 1.2). Через 4 часа наблюдалось образование 2,3,4,5-тетрафенил-1-изопропилмонофосфола **2** с изменением окраски реакционной смеси с темно-коричневого на желтый, в спектре ЯМР ^{31}P появился синглет в области +32 м.д.

Аналогичным способом были получены хиральные 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментил)-оксиметилмонофосфол (**3**) и 1-((1*R*,2*S*,5*S*)-(-)-борнил)оксиметилмонофосфол (**4**), для синтеза которых использованы (*L*)-хлороксиметилнорборнеол и (-)-хлороксиметилментол. Образование **3** и **4** наблюдалось в спектре ЯМР ^{31}P , где после 4 часов протекания реакции появился синглет в области +21 м.д. Продукты **3** и **4** были выделены методом экстракции петролейным эфиром с выходом около 70%.

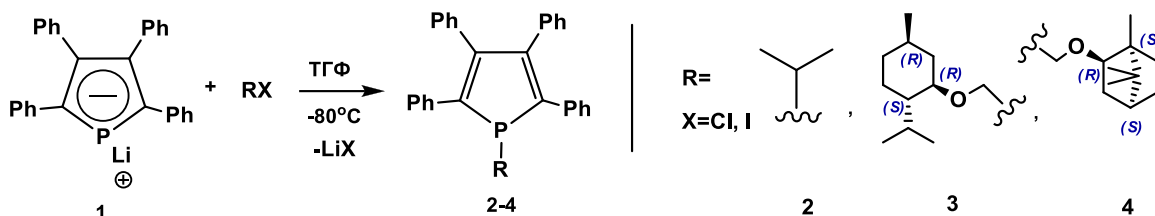


Схема 1.2

Структура 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментил)-оксиметилмонофосфола (**3**) дополнительно была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1). Трехкоординированный атом фосфора P_1 имеет пирамидальное строение, что подтверждается значением суммы валентных углов, равным 298.9°.

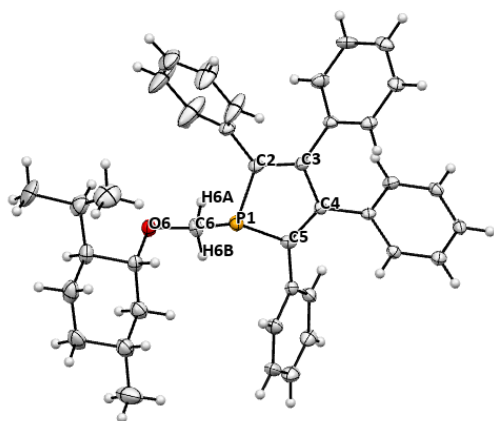


Рисунок 1. Молекулярная структура 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментил)-оксиметил-2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфациклопента-2,4-диена (**3**), полученного с помощью программы ORTEP. Атомы водорода, кроме H^{6A} и H^{6B} не указаны для удобства. Конфигурация хиральных атомов: C^7 :(*R*), C^{12} :(*S*), C^9 :(*R*).

Для изучения устойчивости монофосфолов к окислению были проведены реакции сульфирования и окисления 1-монофосфолов **3** и **4** (Схема 1.3). Путем взаимодействия элементарной серы с монофосфолом **3** и **4** при 100°C в толуоле были получены сульфиды монофосфолов **5** и **6**, соответственно. В спектре ЯМР ^{31}P присутствует только один синглет продукта реакции при +58 м.д. Аналогичные оксиды монофосфолов **7** и **8** были получены путем перемешивания **3** и **4** с водным раствором перекиси водорода на воздухе около 12 часов. По окончании реакции в спектре ЯМР ^{31}P наблюдались синглеты в области +49 м.д. Структуры соединений **2-8** охарактеризованы комплексом физических и физико-химических методов: ^{31}P , 1H , ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопией, элементарным анализом, измерением углов оптического вращения.

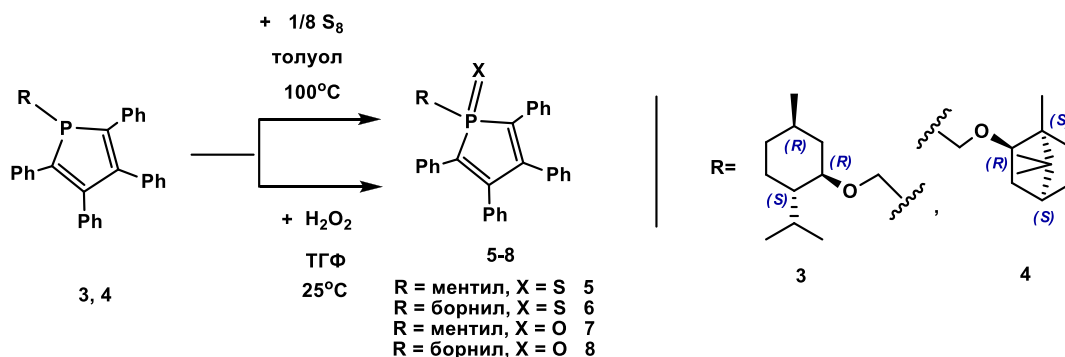
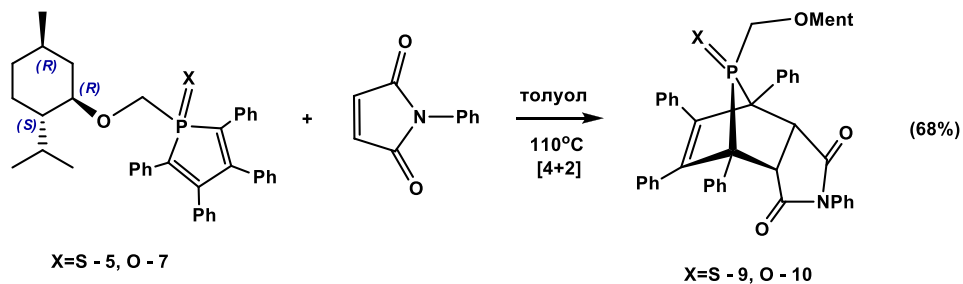


Схема 1.3

Структура соединения **7** дополнительно была доказана методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2). Можно отметить, что периферийные фенильные кольца располагаются в виде пропеллера вокруг фосфольного кольца.

Для более глубокого понимания электронной структуры и строения 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолов **3**, **4**, их оксидов **7**, **8** и сульфидов **5**, **6** были изучены оптические свойства и зарегистрированы спектры электронного поглощения и испускания для некоторых из полученных соединений в гексане. Так, для соединений **3** и **7** максимумы электронного поглощения расположены в видимой области, и соответствуют синему/зеленому цвету свечения ($\lambda_{\text{emi}} = 475\text{-}504 \text{ нм}$).

Как и предполагалось, исходя из литературных данных, 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментил)-оксиметилмонофосфол сульфид (**5**) и 1-((1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментил)-оксиметилмонофосфол оксид (**7**) легче вступают в реакции циклоприсоединения. Так, продукт реакции [4+2] циклоприсоединения образуется при нагревании **5** и **7** с *N*-фенилмалеинимидом при 110°C в течение 2 дней (Схема 1.4). На спектре ЯМР ³¹P наблюдаются синглеты при +86 и +123 м.д. соответственно, что говорит об образовании единственного энантиочистого диастереомера. По спектрам ЯМР ¹H также можно судить об образовании продуктов реакции [4+2] циклоприсоединения **9** и **10**, где наблюдаются сигналы от СН-протонов циклоаддукта в области +4.3 и +4.5 м.д., в то время как в исходном *N*-фенилмалеинимиде сигналы от данных протонов находятся при +6.9 м.д.



Изменения реакционной способности хиральных и нехиральных монофосфолов в реакциях Дильса-Альдера можно было ожидать и в случае изменения валентного

состояния атома фосфора при координации с атомом переходного металла. Были получены палладиевые комплексы **(11)** и **(12)** различного строения взаимодействием дихлоро(циклооктадиен)палладия с 1-изопропилмонофосфолом **(2)** в дихлорметане при комнатной температуре (Схема 1.5).

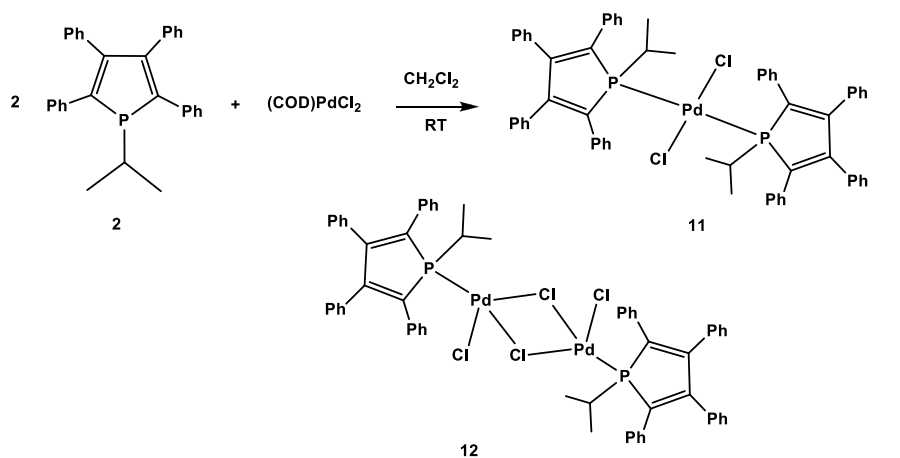


Схема 1.5

В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси было зарегистрировано два сигнала при +47.5 м.д. и +49.5 м.д., что подтверждает образование двух комплексов **11** и **12**, выделенных в индивидуальном виде. Структуры **11** и **12** доказаны методом рентгеноструктурного анализа. Анализ молекулярной структуры **11** показал образование *транс*-изомера, в котором атом фосфора имеет пирамидальное строение, атом палладия имеет геометрию плоского квадрата с углом связей P-Pd-P и Cl-Pd-Cl равными 180° и P-Pd-Cl равным 90.5° (Рисунок 3).

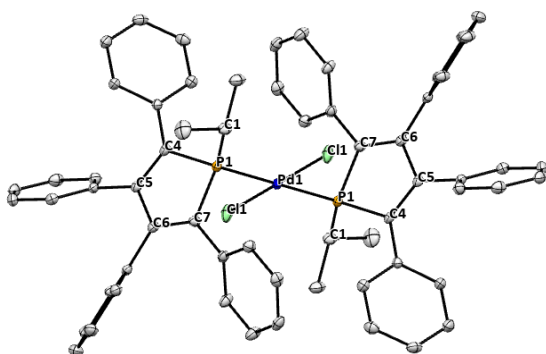


Рисунок 3. Молекулярная структура ди(1-изопропил-2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфациклопента-2,4-диен)дихлорпалладий **11**, полученного с помощью программы ORTEP. Атомы водорода не указаны для удобства.

Сопоставление длин связей монофосфольного кольца координированных монофосфолов **11** и **12**, окисленного **7** и некоординированного **3** показывает, что в некоординированном монофосфоле **3** наблюдается небольшая делокализация электронной плотности, и выравнивание связей, в то время как в окисленном монофосфоле **7** и Pd-комплексах монофосфолов **11** и **12** двойные связи C2=C3, C4=C5 и C4=C5, C6=C7, соответственно, короче, а простые связи C-C и C-P длиннее, что говорит об уменьшении делокализации внутри кольца и оттягиванию электронной плотности к кислороду, или металлу. Это приводит к увеличению реакционной способности в случае сульфидов и оксидов монофосфолов **5-8**, но не наблюдается в случае Pd-комплексов **11** и **12**.

Таким образом, был разработан новый однореакторный метод получения 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфациклопентадиенида лития (**1**), на основе которого получен ряд ранее неизвестных 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолов с хиральными (-)-ментилоксиметил- и (-)-борнилоксиметильными заместителями **3** и **4**. Сульфирование и окисление атома фосфора в 2,3,4,5-тетрафенил-1-алкилмонофосфолах увеличивает их реакционную способность, приводя к образованию продуктов реакции [4+2] циклоприсоединения с *N*-фенилмалеинимидом - 7-монофосфанорборненам **9** и **10** с хиральными заместителями.

2. Синтез новых 1-алкил-1,2-дифосфолов, содержащих хиральные и нехиральные заместители на атоме фосфора

Реакцией алкилирования 1,2-дифосфа-3,4,5-триарилциклопентадиенидов натрия (**13**) алкилгалогенидами были синтезированы как известные **14-18**, содержащие алкильные группы на атоме фосфора, так и новые 1-алкил-3,4,5-триарил-1,2-дифосфолы **19-24** с электроноакцепторными заместителями (Схема 2.1). Реакцию проводили в ТГФ при -80°C с выходом 55–68% для **14-24**.

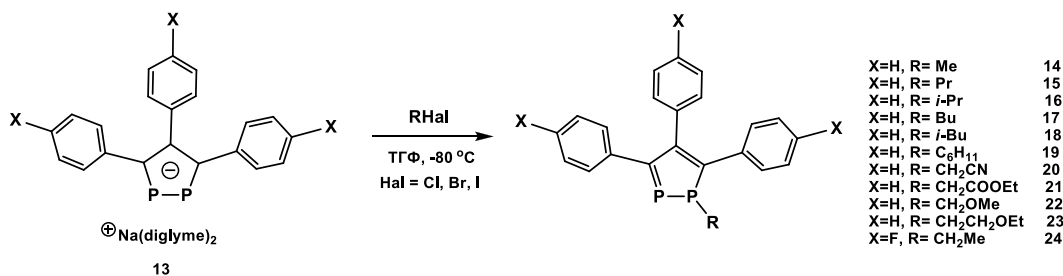


Схема 2.1

В спектрах ЯМР ^{31}P **20-24** присутствует два дублета в области +30-60 м.д. и +210-225 м.д., соответствующих трех- и двухкоординированному атомам фосфора, с КССВ $^1J_{\text{PP}} \approx 365\text{--}410$ Гц, которая характерна для 1-алкил-1,2-дифосфолов.

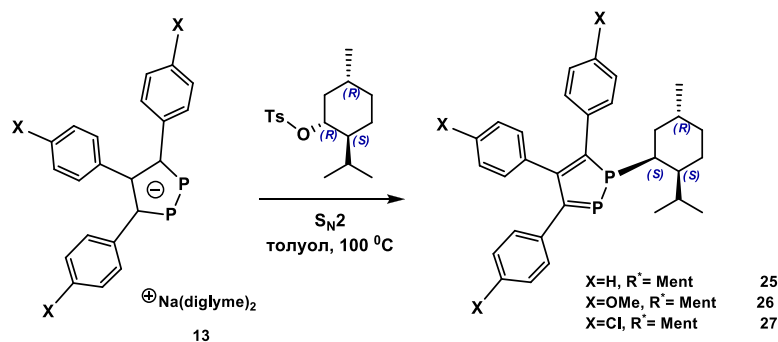


Схема 2.2

Хиральные 1-алкил-1,2-дифосфолы **25-27** были получены взаимодействием 1,2-дифосфа-3,4,5-триарилциклопентадиенидов натрия (**13**) и (-)-ментилтозилата при нагревании до 100°C (Схема 2.2). Реакция протекает по $\text{S}_{\text{N}}2$ механизму с обращением конфигурации атома углерода в образованной связи Р-С дифосфолов **25-27** (выход 80%). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ **25-27** показывает два дублета в области +75 и +195 м.д., характеристичных для три- и двухкоординированного атомов фосфора, соответственно, с

константой $^1J_{\text{PP}} \sim 455$ Гц. Структуры полученных соединений **20-27** была однозначно подтверждена совокупностью методов ЯМР ^{31}P , ^1H и ^{13}C спектроскопии, а состав подтвержден элементным анализом.

В ходе изучения термической стабильности 1,2-дифосфолов с различными заместителями у атома фосфора установлено, что 1-алкил-1,2-дифосфолы с алкильными заместителями **14-19**, **23** подвергаются димеризации только при 190 °С, что приводит к образованию продукта реакции [2+2] циклоприсоединения. В то же время новые 1-алкил-дифосфолы **20-22** с электроноакцепторными заместителями подвергаются спонтанной реакции [4+2] циклоприсоединения с образованием смеси циклоаддуктов уже при температуре выше 5 °С (Схема 2.3).

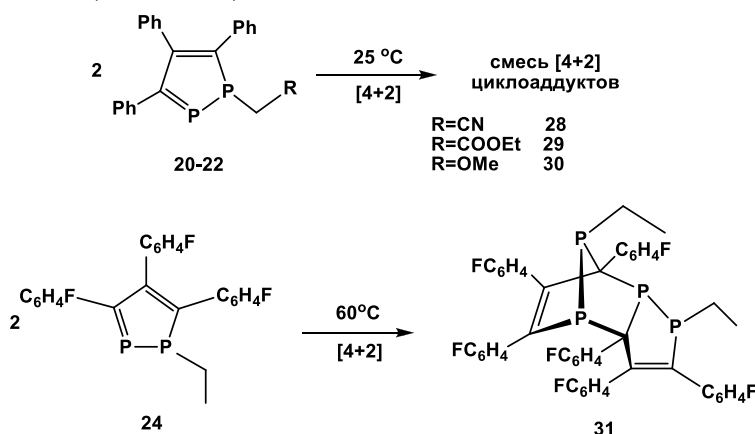


Схема 2.3

В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси **28-30** присутствует множество мультиплетов в области +80 и -40 м.д. с КССВ $^1J_{\text{PP}} \approx 200\text{--}210$ Гц, характерных для продуктов реакции [4+2] циклоприсоединения – 1,7-дифосфанорборненов. В отличие от соединений **20-22**, 3,4,5-три(*пара*-фторфенил)-1-этил-1,2-дифосфол (**24**) стабилен при комнатной температуре и подвергается реакции [4+2] циклоприсоединения при нагревании до 60 °С, давая только один продукт **31**. Молекулярная структура **31** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рисунок 4).

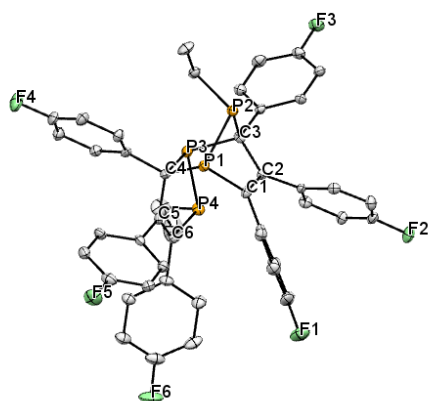


Рисунок 4. Молекулярная структура *анти-эндо*-2,3,4,4а,5,6-гексафторфенил-1-этил-1,7,7а-трифосфа-4,7-(этилфосфиниден)-индена **31**, полученного с помощью программы ORTEP. Атомы водорода не указаны для удобства.

Следует отметить, что димеризация **20-22**, **24** представляет собой первый пример реакции [4+2] циклоприсоединения между двумя молекулами 1,2-дифосфолов с двойной реакционной способностью, где 1,2-дифосфолы выступают и в качестве диена, и в качестве диенофила в одной реакции. Таким образом, эти димерные циклоаддукты **28-31** могут быть источником реакционноспособных 1,2-дифосфолов в ретро-реакциях Дильса-Альдера.

Таким образом, синтезированы новые хиральные и нехиральные 1-алкил-1,2-дифосфолы **20-27** с выходами 60-80%. Введение электроноакцепторных групп к атому фосфора и в ареновый фрагмент дифосфольного кольца увеличивает реакционную способность 1,2-дифосфолов в реакциях циклоприсоединения. Новые 1-алкил-1,2-дифосфолы, **20-22**, **24** вступают в межмолекулярные реакции [4+2] циклоприсоединения при 5–60 °С, что ведет к образованию смеси продуктов **28-30** или единственного циклоаддукта **31**.

2.1. Реакции [4+2] циклоприсоединения энантиолических 1-алкил-1,2-дифосфолов и нехиральных диенофилов

Асимметрические реакции [4+2] циклоприсоединения хирального 3,4,5-трифенил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфол с производными малеиновой кислоты позволили получить ряд новых 1,7-дифосфанорборненов и оценить асимметрическую индукцию при образовании пяти новых стереоцентров (Схема 2.4).

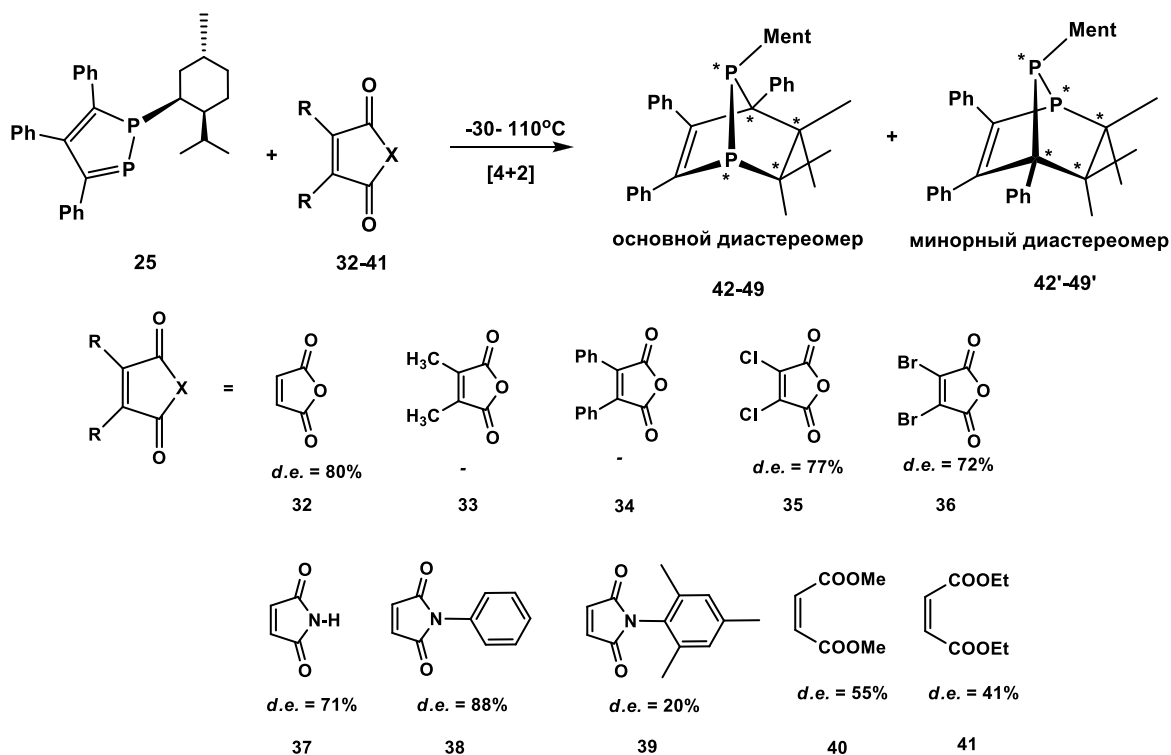


Схема 2.4

Все реакции были проведены в толуоле при температуре от -30°C до 110°C до полной конверсии при небольшом избытке диенофила. Данные примеры (Схема 2.4) показывают необходимость соблюдения баланса между стерическими и электронными свойствами диенофилов для достижения высоких значений стереохимического выхода **42-49**. После первого скрининга *N*-фенилмалеинимид (**38**), показавший лучший результат, был выбран, чтобы исследовать влияние температуры реакции (от -30°C до 110°C) и природы растворителей (толуол, ТГФ, дихлорметан, хлороформ) на диастереоселективный выход реакции. Как и ожидалось, при низкой температуре реакции (от 0 до -30°C) наблюдается лучшее значение диастереоселективности до 88%. Так,

небольшое увеличение значения *de* циклоаддукта **46** наблюдалось в неполярном толуоле при -30°C до 88%, где соотношение **46:46'** составило 15:1.

Влияние природы заместителей в дифосфольном кольце на стереохимический выход реакции [4+2] циклоприсоединения было исследовано на примере взаимодействия новых 3,4,5-триарил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфолов (**25-27**) с *N*-фенилмалеинимидом (**38**) в толуоле (Схема 2.5). Наиболее высокий диастереомерный избыток *de* до 91% наблюдался для циклоаддукта с более электронодонорной *para*-метоксифенильной группой (**50:50'** = 22:1). Преобладающие диастереомеры **42**, **46**, **50**, **51** были выделены в энантиоцистом виде перекристаллизацией и охарактеризованы комплексом физических и физико-химических методов. Трехмерная структура фрагмента (+)-неоментила была установлена на основании ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H TOCSY, ^1H - ^{31}P HMBC, ^{31}P - ^{31}P COSY и ^1H - ^{13}C HSQC/HMBC корреляций, а трициклического норборнильного фрагмента с использованием ^1H - ^{31}P HMBC и ^1H - ^{13}C HSQC/HMBC корреляций (Рисунок 5). В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ для **50** наблюдались только два дублета в +74 и -22 м.д. с константой $^1J_{\text{PP}} = 201$ Гц.

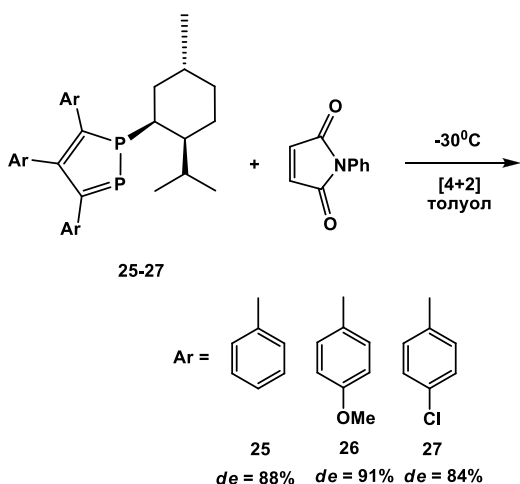


Схема 2.5

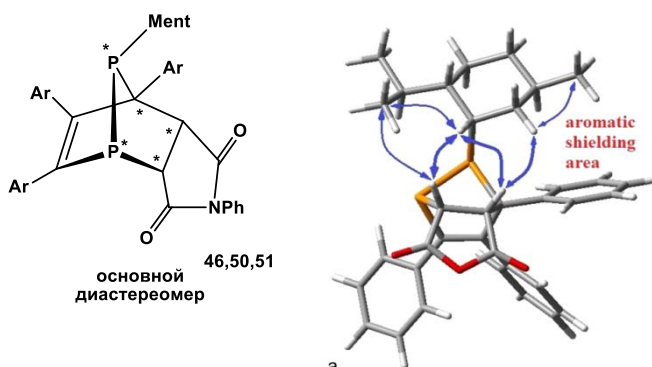


Рисунок 5. Фронтальный вид молекулы **46** с ключевыми взаимодействиями NOE

В полученных энантиоцистых циклоаддуктах **42**, **46**, **50** и **51** имеется 8 хиральных центров, из них два хиральных атома фосфора. Мостиковый атом фосфора имеет *S*-конфигурацию, а другой - *R*-конфигурацию, что может привести к различной хиральной индукции и, как следствие, к низким значениям энантиомерного избытка продуктов асимметрического металлокомплексного гомогенного катализа. «Закрыв» НЭП мостикового атома фосфора в дифосфанорборнене путем окисления, сульфирования или комплексообразования, можно исключить данный атом фосфора из каталитического процесса, таким образом, получая монодентатные каркасные фосфиновые лиганды. Поэтому, было проведено сульфирование и окисление «мостикового» атома фосфора в энантиоцистых 1,7-фосфанорборненах (Схема 2.6).

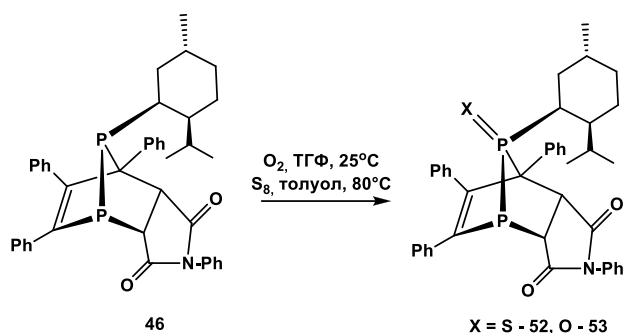


Схема 2.6

Действительно, реакция **46** с серой S_8 при 80°C в толуоле приводит к сульфированию исключительно мостикового атома фосфора, при этом образуется 10-(2-(+)-неоментил)-4,7,8,9-тетрафенил-10-тиа-4-аза-1,10-дифосфа-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дека-8-ен-3,5-дион (**52**). В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ присутствуют только два дублета в области +133 м.д. и -34 м.д. с величиной КССВ $^1J_{\text{PP}} = 190$ Гц, что свидетельствует о высокой региоселективности данной реакции. Аналогичным образом было произведено окисление на воздухе мостикового атома фосфора с образованием связи $\text{P}=\text{O}$ в соединении **53**. Структуры **52**, **53** были охарактеризованы ^{31}P , ^1H , ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопией, элементным анализом и измерением угла оптического вращения.

На примере некоторых 1-алкил-1,2-дифосфолов были проведены реакции [4+2] циклоприсоединения в координационной сфере вольфрама, что позволило получить соответствующие дифосфанорборнены, в которых мостиковый атом фосфора координирован с атомом вольфрама, что исключает его участие в катализе. Поэтому, были исследованы комплексообразующие свойства хирального 1,2-дифосфола **25** с гексакарбонилем вольфрама $\text{W}(\text{CO})_6$ (Схема 2.7).

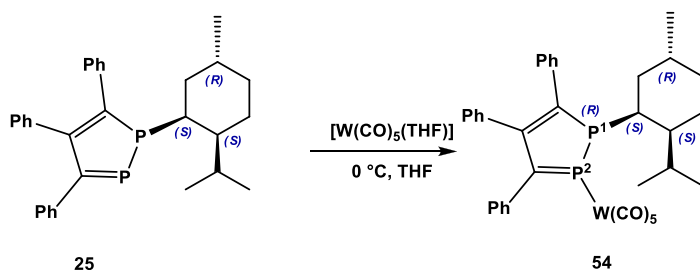


Схема 2.7

Было установлено, что **25** реагирует с $[\text{W}(\text{CO})_5(\text{THF})]$ (приготовленным *insitu* из $\text{W}(\text{CO})_6$ при 0°C в ТГФ) в соотношении 1:1 с высокой региоселективностью, давая комплекс **54**, где пентакарбонил вольфрама координируется исключительно по двухкоординированному атому фосфора P^2 . В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ соединения **54** сохраняется дублет в области +76 м.д. (P^1) для трехкоординированного атома фосфора и наблюдается значительное смещение дублета от двухкоординированного атома фосфора в сторону сильных полей до +159 м.д. (P^2) с $^1J_{\text{P,P}} = 359$ Гц; при этом сигнал атома фосфора P^2 сопровождается сателлитами вследствие расщепления от ^{183}W ($^1J_{\text{P,W}} = 218$ Гц), что

дополнительно было подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 6).

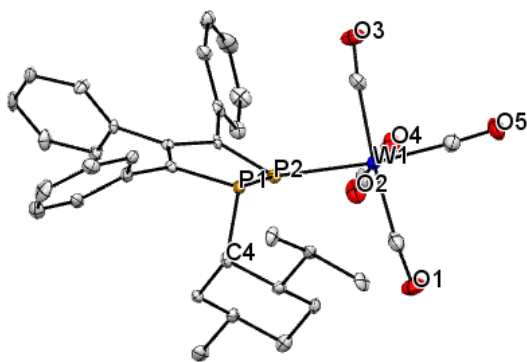


Рисунок 6. Молекулярная структура 3,4,5-трифенил-1-(+)-(S¹,S²,R⁵)-неоментил-1,2-дифосфол-2-пентакарбонилвольфрама **54**. Атомы водорода не указаны для наглядности. Конфигурация хиральных атомов: P¹:(R), C⁴:(S), C⁵:(S), C⁸:(R).

В отличие от 1-(+)-неоментил-1,2-дифосфола (**25**), его комплекс **65** реагирует с малеиновым ангидридом только при нагревании в толуоле при 110°C с образованием четырех диастереомеров.

Таким образом, было показано, что реакция хирального 3,4,5-трифенил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфола (**25**) с производными малеиновой кислоты протекает с высоким диастереомерным избытком (*d.e.* > 88%). Проведение данной реакции с использованием *N*-фенилмалеинимида при -30°C, а также варьирование арильных заместителей в 1-(+)-неоментил-1,2-дифосфоле позволяет достичь более высокого значения диастереомерного избытка (*d.e.* = 91%, соотношение диастереомеров 21:1). Селективное окисление и сульфирование мостикового атома фосфора в 1,7-дифосфанорборненах **46** приводит к образованию энантиочистых 10-(2-(+)-неоментил)-4,7,8,9-тетрафенил-10-оксо/тиа-4-аза-1,10-дифосфа-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дека-8-ен-3,5-дионов **52**, **53**.

2.2. Взаимодействие 1-алкил-1,2-дифосфолов с хиральными диенофилами

Второй подход к получению хиральных 1,7-дифосфанорборненов основывается на взаимодействии рацемических 1,2-дифосфолов с хиральными диенофилами. Представляло интерес реализовать стереоселективные реакции циклоприсоединения по обращенному варианту протекания классической реакции Дильса-Альдера, где взаимодействие происходит между диеном с электроноакцепторными заместителями и хиральными электронодонорными диенофилами, в качестве которых выступают (*R*)-карвон, (*R*)-лимонен и (±)-α-пинен.

Показано, что циклоаддукты **28-31** вступают в ретро-реакции циклоприсоединения с высокореакционным диенофилом *N*-фенилмалеинимидом (Схема 2.8). При нагревании до 120°C смесей циклоаддуктов **28-31**, они подвергаются ретро-реакции Дильса-Альдера, образуя мономерные 1,2-дифосфолы **20-22** и **24**, которые реагируют с *N*-фенилмалеинимидом и образуют более термодинамически стабильные циклоаддукты **55-58** с выходом 55-65%. Состав и строение **55-58** были доказаны ³¹P, ¹H, ¹³C ЯМР и ИК-спектроскопией, элементным анализом. В спектре ЯМР ³¹P реакционной смеси, полученной при нагревании 120°C в течение 25-30 часов смеси **28** и *N*-фенилмалеинимида в толуоле, присутствуют только два дублета в области -25 и +60 м.д. с ¹J_{PP} = 200 Гц, что свидетельствует о высокой стереоселективности данной реакции, при этом образуется один диастереомер в рацемической форме.

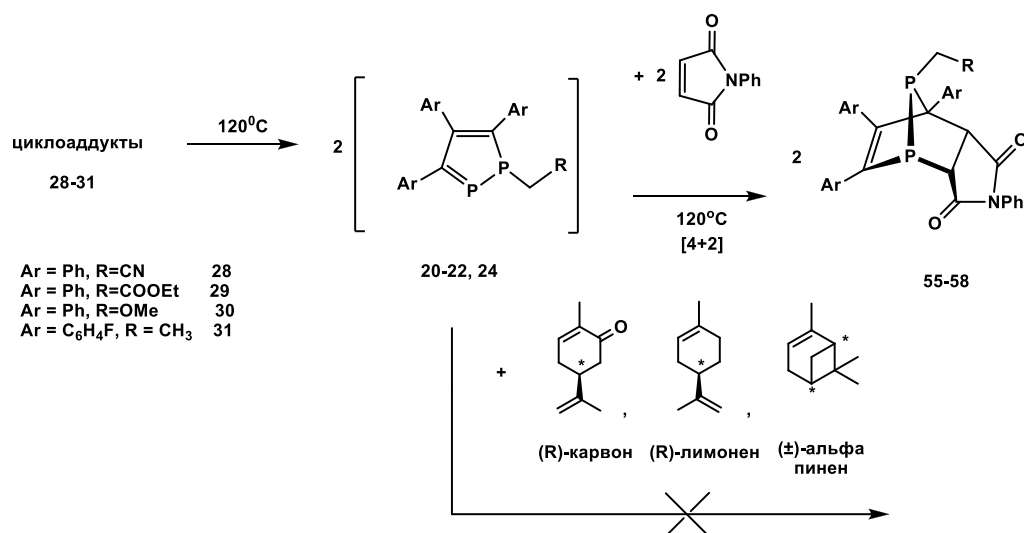


Схема 2.8

Однако выяснилось, что циклоаддукты 1-алкил-1,2-дифосфолов **28-31** не вступают в реакции циклоприсоединения с хиральными (*R*)-карвоном, (*R*)-лимоненом и (±)-α-пиненом, имеющими донорный характер (Схема 2.8). Поэтому дальнейшим этапом стало проведение классической реакции Дильса-Альдера с хиральными диенофилами, имеющими акцепторный характер.

Реакции [4+2] циклоприсоединения ряда 1-алкил-1,2-дифосфолов **14-19** и **25** с хиральным диенофилом - (5*R*)-(L-ментилокси)-2(5*H*)-фураноном (MOx_F) **59** были проведены в температурном интервале 25-60°C в толуоле (Схема 2.9). В результате установлено, что данная реакция во всех случаях протекает с высоким диастереомерным избытком (*d.e.* > 80-90%) (Таблица 2), при этом проведение реакции при низких температурах повышает стереоселективность реакции. Структуры **60-65** охарактеризованы комплексом физических и физико-химических методов: мультаядерной ЯМР и ИК-спектроскопией, элементным анализом и измерением углов оптического вращения. Абсолютная конфигурация **60-66** была однозначно доказана различными методами корреляции ЯМР 1D/2D (¹H-³¹PHMBC, ¹H-¹HCOSY/TOCSY и ¹H-¹³CHSQC/HMBC) (Рисунок 7).

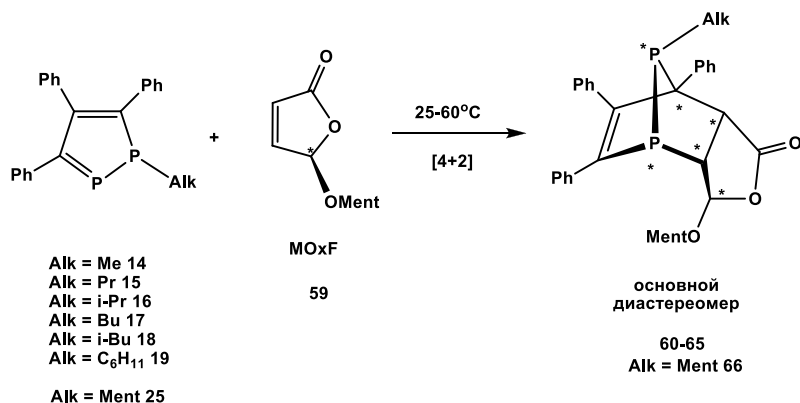


Схема 2.9

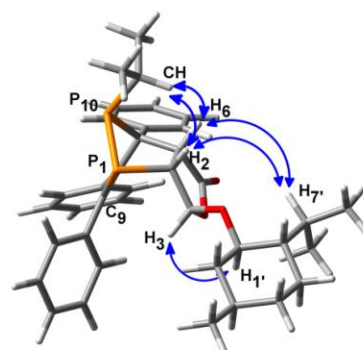


Рисунок 7. Фронтальный вид молекулы **62** с ключевыми взаимодействиями NOE

Таблица 2. Условия реакции и значения диастереоселективного избытка.

Alk-	Температура, °C	de, %
Me	25	80
Pr	25	84
<i>i</i> -Pr	25	90
Bu	25	75
<i>i</i> - Bu	60	86
<i>Cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	60	75
*Ment	60	85

После трех часов нагревания реакционной смеси при 60°C в спектре ЯМР ³¹P появились новые сигналы продуктов циклоприсоединения **60-66** в области от +91 до +72 м.д. и от –39 до –35 м.д. с константой ¹J_{PP} ≈ 200 Гц. Интересно отметить, что значение *de* в реакции с двойной асимметрической индукцией путем взаимодействия хирального 1-(+)-неоментил-1,2-дифосфола **25** с хиральным MOxP **59** составляет около 85%, то есть существенного увеличения значения диастереоселективного избытка *de* не наблюдалось.

Таким образом, разработан новый метод стереоселективного синтеза энантиоцистых 1,7-дифосфанорборненов, основанный на асимметрических реакциях [4+2] циклоприсоединения 1-алкил-3,4,5-трифенил-1,2-дифосфолов с хиральным L-ментиолкисфураноном, протекающих с высокой степенью диастереоселективности (*de* = 80-90%).

3. Асимметрический гомогенный металлокомплексный катализ с участием новых трициклических фосфинов

В качестве тестовой реакции для оценки эффективности хиральных 1,7-дифосфанорборненов была выбрана асимметрическая реакция аллильного алкилирования 1,3-дифенилаллилацетата диметилмалонатом (Схема 3.1). Для сопоставления активности производных 1,7-дифосфанорборненов в качестве лигандов были предложены фосфин **46**, его оксид **53** и соединение **62** с хиральным ментильным заместителем на атоме углерода.

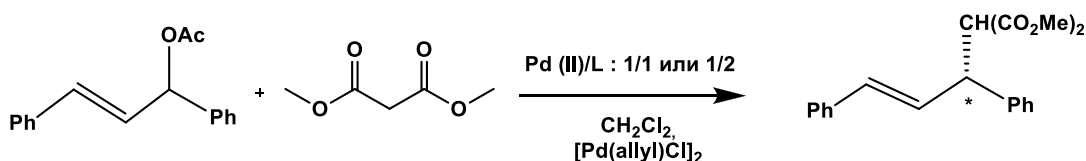
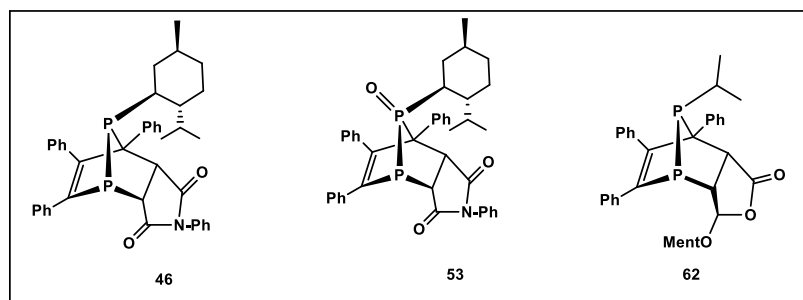


Схема 3.1

По сравнению с неокисленным лигандом **46**, который показал всего лишь до 14% *ee* энантиомерного избытка продукта реакции, использование окисленного лиганда **53** приводит к более положительным результатам, значение *ee* в данном случае наблюдается до 56-63% (Таблица 3).

Таблица 3. Результаты асимметрического аллильного алкилирования 1,3-дифенилаллилацетата диметилмалонатом в присутствии $[Pd(allyl)Cl]_2$ и новых трициклических фосфинов **53** и **46**.

№	Лиганд	M/L	Растворитель	Конверсия	<i>ee</i>
1	53	1\2	CH ₂ Cl ₂	82	63(S)
2		1\2	THF	63	56 (S)
3	46	1\2	THF	96	14 (S)
4	62	1\2	CH ₂ Cl ₂	47	8 (S)

Кроме того, лиганд **62** был протестирован в Pd-катализируемой реакции асимметрического аллильного алкилирования циннамил ацетата (**67**). В ходе каталитической реакции на атоме углерода молекулы нуклеофила образуется четвертичный C*-стереоцентр (Схема 3.2). Показано, что эффективность каталитической системы зависит от молярного соотношения L/Pd. Так, максимальная энантиоселективность наблюдалась при соотношении L/Pd = 1/1, *ee* = 52% и 42% для **69a** и **69b**, соответственно (Таблица 4).

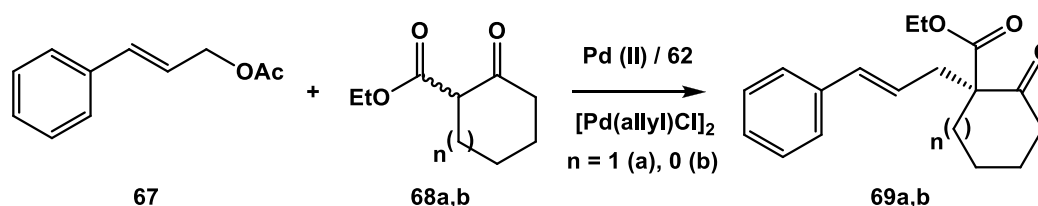


Схема 3.2

Таблица 4. Результаты асимметрического аллильного алкилирования в присутствии лиганда **62** и $[Pd(allyl)Cl]_2$.

Лиганд	Р-ль/ нуклеофил	Конверсия(%)	<i>ee</i> (%) ^d
62	толуол/ 68a	30	42 (S)
	CH ₂ Cl ₂ / 68a	51	52 (S)
	толуол/ 68b	19	44 (S)
	CH ₂ Cl ₂ / 68b	26	47 (S)

Таким образом, новые энантиочистые 1,7-дифосфанорборнены **53** и **62** были протестированы в Pd-катализируемых модельных асимметрических реакциях аллильного алкилирования со стереохимическим выходом до 52-63% *ee*. Показано, что селективное окисление мостикового атома фосфора в 1,7-дифосфанорборненах позволяет увеличить стереохимический выход продукта реакции аллильного алкилирования с использованием комплексов на их основе с 15% *ee* до 63% *ee*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 1) Впервые получены новые 1R*-2,3,4,5-тетрафенил-1-моно- и 1R*-3,4,5-триарил-1,2-дифосфациклопентадиены (фосфолы), содержащие хиральные заместители у атома фосфора, взаимодействием 1-моно- и 1,2-дифосфолидов щелочных металлов с энантиочистыми алкилгалогенидами или алкилтозилатами.
- 2) Установлено, что сульфирование и окисление атома фосфора в 2,3,4,5-тетрафенил-1-алкил-1-монофосфолах увеличивает их реакционную способность, приводя к образованию продуктов реакции [4+2] циклоприсоединения с *N*-фенилмалеинимидом при нагревании 100°C – трициклическим хиральным 7-монофосфанорборненам.
- 3) Разработан удобный метод стереоселективного синтеза 1,7-дифосфанорборненов реакциями [4+2] циклоприсоединения хиральных 3,4,5-триарил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфолов с производными малеиновой кислоты или нехиральных 3,4,5-трифенил-1-алкил-1,2-дифосфолов с хиральным (5*R*)-(L-ментокси)-2(5*H*)-фураноном с высоким диастереомерным избытком 80 - 91 % *de*.
- 4) Впервые установлено, что введение электроноакцепторных групп в *пара*-положение арильного фрагмента или к атому фосфора 3,4,5-триарил-1-алкил-1,2-дифосфолов увеличивает их реакционную способность в реакциях циклоприсоединения, приводя к образованию соответствующих димеров. Изомерная смесь циклоаддуктов при нагревании до 120°C вступает в ретро-реакции Дильса-Альдера с *N*-фенилмалеинимидом с образованием только одного диастереоизомера.
- 5) Впервые показано, что координация W(0) в 3,4,5-трифенил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфоле происходит исключительно по двухкоординированному атому фосфора, приводя к образованию комплекса состава 1:1.
- 6) Впервые показано, что селективное окисление мостикового атома фосфора в 1,7-дифосфанорборненах позволяет увеличить стереохимический выход продукта реакции аллильного алкилирования 1,3-дифенилаллилацетата диметилмалонатом (с использованием комплексов на их основе) с 15% *ee* до 63% *ee*. Использование хиральных 1,7-дифосфанорборненов в Pd-катализируемом асимметрическом алкилировании циннамилацетата этил(2-оксоциклогексан)-1-карбоксилатом приводит к образованию соответствующих продуктов каталитической реакции с *ee* 52%.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1) T. Burganov, A. Zagidullin, **E. Oshchepkova**, S. Katsyuba, V. Miluykov, O. Sinyashin / Comparative Study of Conjugational Effects in 3,4,5-Triaryl-1-R-1,2-Diphospholes and 3,4,5-Triaryl-1,2-Diphosphacyclopentadienide-Anions // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. – 2015. – V. 190. – P. 858–862. DOI: 10.1080/10426507.2014.989432

2) A. Zagidullin, V. Miluykov, **E. Oshchepkova**, A. Tufatullin, O. Kataeva, O. Sinyashin / Enhancing the reactivity of 1,2-diphospholes in cycloaddition reactions //

Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2015. – V. 11. – P. 169–173. DOI:10.3762/bjoc.11.17

3) **E. Oshchepkova**, A. Zagidullin, V. Miluykov, O. Sinyashin / Substituent effects in the asymmetric Diels-Alder cycloaddition of 3,4,5-triaryl-1-(+)-neomenthyl-1,2-diphospholes with maleic acid derivatives // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2016. – V. 191. – №. 11-12. – P. 1530-1532. DOI: 10.1080/10426507.2016.1212350

4) A. Zagidullin, **E. Oshchepkova**, T. Burganov, V. Miluykov, S. Katsyuba, O. Sinyashin, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins / Synthesis, spatial and electronic structure of 1-(+)-neomenthyl-1,2-diphosphole and 1-(+)-neomenthyl-1,2,4-triphosphole tungstenpentacarbonyl complexes // Journal of Organometallic Chemistry. – 2018. – V. 867. – P. 125-132. DOI:10.1016/j.jorganchem.2017.10.007

5) **E. Oshchepkova**, A. Zagidullin, T. Burganov, S. Katsyuba, V. Miluykov, O. Lodochnikova / Novel enantiopure monophospholes: synthesis, spatial and electronic structure, photophysical characteristics and conjugation effects // Dalton Transactions. – 2018. – V. 47. – P. 11521-11529. DOI: 10.1039/C8DT02208A

6) T. Burganov, S. Katsyuba, A. Zagidullin, **E. Oshchepkova**, V. Miluykov, A. Monari, X. Assfeld / Theoretical study of the excited state properties of luminescent phospholes // Dyes and Pigments. – 2019. – V. 164. P. 363-371. DOI: 10.1016/j.dyepig.2019.01.040

7) **Е.С. Ощепкова**, А.А. Загидуллин, В.А. Милуков / Синтез и реакции циклоприсоединения 1-алкил-1,2-дифосфолов, содержащих электроноакцепторные заместители // Тезисы докладов всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века». – Казань. – 2014. – С. 292.

8) **E.S. Oshchepkova**, A.A. Zagidullin, V.A. Miluykov, O.G. Sinyashin / Synthesis and Cycloaddition Reactions of 1-Alkyl-1,2-diphospholes which Contain Electronwithdrawing Groups // Siberian winter conference «Current topics in organic chemistry». – Sheregesh. – 2015. – P. 66.

9) Zagidullin A.A., **Oshchepkova E.S.**, Burganov T.I., Zvereva E.E., Miluykov V.A., Katsyuba S.A., Sinyashin O.G., E. Hey-Hawkins / The Chemistry of 1-Alkyl-1,2-diphospholes // IX International conference of young scientists on chemistry. – Saint Petersburg. – 2015. – P. 147.

10) Zagidullin A.A., Miluykov V.A., **Oshchepkova E.S.**, Sinyashin O.G., E. Hey-Hawkins / New Chiral Cage Phosphines for Homogeneous Asymmetric Catalysis // 12th European Congress on Catalysis – EuropaCat-XII. – Kazan. – 2015. – P. 1317.

11) Загидуллин А.А., **Ощепкова Е.С.**, Милуков В.А., Синяшин О.Г. / Новые трициклические фосфины для гомогенного асимметрического катализа // Тезисы докладов I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и

молодых ученых «БИОМЕДИЦИНА, МАТЕРИАЛЫ И ТЕХНОЛОГИИ XXI ВЕКА». – Казань. – 2015. – P. 413.

12) **Oshchepkova E.S.**, Zagidullin A.A., Miluykov V.A., Sinyashin O.G., Hey-Hawkins E. / Diastereoselective [4+2] cycloaddition reactions of 1-alkyl-1,2-diphospholes: facile synthesis of P-chiral cage phosphines // 13th European Workshop on Phosphorus Chemistry. – Berlin. – 2016. – P. 60.

13) Zagidullin A.A., **Oshchepkova E.S.**, Miluykov V.A., Sinyashin O.G., Hey-Hawkins E. / Asymmetric [4+2] cycloaddition reactions of 1-alkyl-1,2-diphospholes: a stereoselective approach towards P-chiral phosphines // The 21st International Conference on Phosphorus Chemistry. – Kazan. – 2016. – P. 43.

14) Загидуллин А.А., **Ощепкова Е.С.**, Бурганов Т.И., Милюков В.А., Синяшин О.Г., Хей-Хоккинс Е. / Асимметрические реакции [4+2] циклоприсоединения фосфациклопентадиенов – новый метод синтеза хиральных фосфинов // XX Молодежная школа- конференция по органической химии. – Казань. – 2017г. – С. 35.

15) **Oshchepkova E.S.**, Zagidullin A.A., Burganov T.I., Miluykov V.A., Katsyuba S.A., Sinyashin O.G. / Synthesis and chemical properties of enantiopure monophospholes // “Динамические процессы в химии элементоорганических соединений”, посвященной 115-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова. – Казань. – 2018. – С. 146.

16) Загидуллин А.А., **Ощепкова Е.С.**, Милюков В.А., Синяшин О.Г. / Циклические хиральные фосфины на основе фосфолов и их циклоаддуктов для асимметрического гомогенного катализа // Современные тенденции в химии, биологии, медицине «От молекулы к лекарству». – Казань. – 2018. – С. 80.