

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

КАРПУСЬ АНДРІЙ ОЛЕГОВИЧ



УДК 547.03+547.562+547.298+547.79

**ХІРАЛЬНІ КАЛІКС[4]АРЕНИ З ФЕРОЦЕНІЛЬНИМИ ТА
ФОСФОРОВМІСНИМИ ГРУПАМИ В АСИМЕТРИЧНОМУ
КАТАЛІЗІ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка та в Лабораторії LCC (Університет Поля Сабатьє, Тулуза, Франція)

Наукові керівники:

доктор хімічних наук, професор
Войтенко Зоя Всеволодівна
Київський національний університет
імені Тараса Шевченка,
професор кафедри органічної хімії
хімічного факультету

габілітований доктор хімічних наук,
Манурі Ерік
лабораторія LCC UPR 8241 CNRS, спів-
директор відділу G

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук
Смолій Олег Борисович
Інститут біоорганічної хімії та
нафтохімії НАН України, м. Київ,
завідувач відділу хімії білків та пептидів

доктор хімічних наук, професор
Коротких Микола Іванович
Інститут органічної хімії НАН України,
м. Київ,
завідувач лабораторії хімії стабільних
карбенів

Захист відбудеться 24 січня 2017 р. о 14:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Льва Толстого, 12, хімічний факультет.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці імені М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 58, або на сайті Науково-консультаційного центру Київського національного університету імені Тараса Шевченка за посиланням <http://scc.univ.kiev.ua/abstracts>.

Автореферат розісланий “ 28” листопада 2016 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 26.001.25 д. х. н.



Савченко І. О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на велику кількість каталізаторів, придатних для широкого застосування в промислових процесах, досі ведеться пошук більш ефективних та доступних речовин. Більшість нині існуючих каталізаторів мають високу селективність лише до вузького кола субстратів. Тому, розвиток каталізу залежить від наукових досліджень спрямованих на пошук сполук з більшою каталітичною активністю та селективністю до максимально широкого кола субстратів. Ряд фероценофосфінів вже добре зарекомендували себе як ефективні ліганди для металокомплексних каталізаторів широкого кола реакцій гомогенного каталізу (гідрування різних класів ненасичених сполук, крос-сполучення, карбонілювання, метатезис). Їх привиття до молекул із потенційними властивостями “хазяїна” являє собою ключовий аспект досліджень сучасної супрамолекулярної хімії.

В свою чергу важливим є перехід від шкідливих для середовища металокомплексних каталізаторів на основі благородних металів до простих органічних молекул – органокаталізаторів. Не менш важливим фактором є також стереоселективність каталізатора, що проявляється в його можливості координації до максимально широкого кола субстратів. Тому синтез і дослідження взаємозв'язку структура-активність серед похідних хіральних калікс[4]арен фосфонових кислот є актуальною проблемою, вирішення якої потребує систематичної структурної варіації (синтез різноманітних ключових модельних сполук) і послідовного дослідження рівня їх каталітичної активності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукової теми кафедри «Нові гетероциклічні сполуки – ефективні джерела біологічно-активних речовин, флуоресцентних зондів, модифікаторів супрамолекулярних об'єктів» (бюджетна тема № 11 БФ 037-02), в відділі хімії фосфоранів Інституту органічної хімії НАН України та в лабораторії LCC, UPR 8241 Університету Поля Сабатьє (м. Тулуза, Франція) в рамках аспірантури зі спільним керівництвом на основі діючої угоди про співробітництво та відповідних документів про спільну аспірантуру.

Мета і завдання дослідження. Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних методів синтезу нових речовин класу хіральних фосфоровмісних калікс[4]аренів, зокрема фосфінів та фосфорних кислот із заздалегідь визначеним взаємним розміщенням функціональних груп по нижньому вінцю макроциклу, із потенційною каталітичною активністю.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- Розширити межі застосування та оптимізувати умови проведення реакцій регіоселективного алкілювання та фосфорилування фенольних гідроксилів нижнього вінця макроциклічного остову;
- Розробити оптимальні методи синтезу модельних хіральних фосфорних кислот;
- Отримати ряд похідних зі значною диверсифікацією замісників;
- Встановити будову отриманих сполук;

- Протестувати одержані нові фосфіни в металокомплексному каталізі, а нові одержані фосфорні кислоти в органокаталізі.

Об'єкти дослідження – хіральні калікс[4]арени, фероценофосфіни фосфотропне перегруповування, реакція Арбузова, реакція Сузукі–Міяура, реакція Цуджи–Троста, органокаталітичні властивості кислот в реакції аза-Дільса–Альдера.

Предмет дослідження – селективний дизайн та синтез нових хіральних та внутрішньохіральних фосфоровмісних калікс[4]аренів; перевірка каталітичної активності на п'яти типах реакцій, дослідження асиметричного каталізу, вивчення взаємозв'язку структура-каталітична активність та структура-селективність.

Методи дослідження – органічний синтез, спектроскопія ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР, мас-спектрометрія, високоефективна рідинна хроматографія, суперкритична флюїдна хроматографія, рентгеноструктурні дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів.

Синтезовано 3 нових хіральних фероценофосфінових ліганди на калікс[4]ареновій платформі та 6 нових внутрішньохіральних фосфорних кислот. Розроблено оптимальні шляхи синтезу фосфоровмісних калікс[4]аренів з використанням можливості регіоселективного постадійного заміщення фенольних гідроксилів. Синтезовано аналоги відомих та ефективних каталізаторів із планарною хіральністю.

Проведено тестування каталітичних властивостей фосфінових лігандів, які показали найвищу селективність при їх використанні в асиметричній реакції Цуджи–Троста серед відомих калікс[4]арен фосфінів.

Вперше протестовано нові внутрішньохіральні калікс[4]арен фосфорні кислоти як органокаталізатори в 3 модельних реакціях: аза-Дільса–Альдера, аза-Мукайями, асиметричному розкритті епоксидів.

Структури тринадцяти сполук, представлених у дисертації, встановлені за допомогою рентгеноструктурних досліджень (РСД), що мало значення не тільки для підтвердження конформації каліксаренового остову, а й для визначення просторового розміщення функціональних груп.

Практичне значення одержаних результатів. Вивчено особливості поведінки, а саме залежність каталітичної активності та селективності супрамолекулярних фосфінових лігандів в присутності каталітичних домішок катіонів лужних металів.

Синтезовано серію хіральних фосфорних кислот на основі калікс[4]арену з заданим розміщенням функціональних груп для дослідження зв'язку «структура-активність» (варіація типу і кількості гідроксильних груп, їх взаємного просторового розміщення, конфігурації площини асиметрії і сили кислоти).

Одержано ряд нових похідних з фосфорильним фрагментом та проведено дослідження їх каталітичної активності.

Особистий внесок здобувача. Систематизацію літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення та оформлення всіх отриманих результатів, аналіз даних спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились з науковими керівниками

д.х.н., проф. Войтенко З. В. та габлітованим доктором Манурі Е. У вирішенні деяких проблем, що виникали під час проведення синтезу та ідентифікації певних продуктів реакцій, брали участь д.х.н., проф. Бойко В. І. (Інститут органічної хімії НАН України), д.х.н., проф. Кальченко В. І. (Інститут органічної хімії НАН України) та ст.н.с., к.х.н. Єсипенко О. А. Рентгеноструктурні дослідження здійснено у співпраці з доктором Дараном Ж. -К. (LCC CNRS, Університет Поля Сабатьє), д.х.н. Шишкіним О. В. та к.х.н. Шишкіною С. В. (НТК “Інститут монокристалів” НАН України). Спектральні дослідження методом ЯМР виконані у співробітництві з доктором Коппелем Я. (Service commun de RMN, LCC CNRS). Аналіз стереохімічної будови синтезованих речовин виконано у співробітництві з доктором Фабан І. (LSPCMIB, Університет Поля Сабатьє).

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було представлено на міжнародних конференціях:

VIIth scientific international conference in chemistry “Kyiv–Toulouse” (Kyiv, Ukraine, 2013), VIIIth scientific international conference in chemistry “Toulouse–Kyiv”, (Toulouse, France, 2015), Journées de Chimie de Coordination de la SCF, (Toulouse, France, 2016), GECOM–CONCOORD 2016 (Obernai, France, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 статей у провідних міжнародних фахових періодичних виданнях, тези 4-х доповідей на конференціях і 2 патенти України.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 183 сторінках і складається зі вступу, п’яти розділів, висновків, переліку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 42 рисунками, 76 схемами та 24 таблицями. Список використаних джерел містить 130 найменувань.

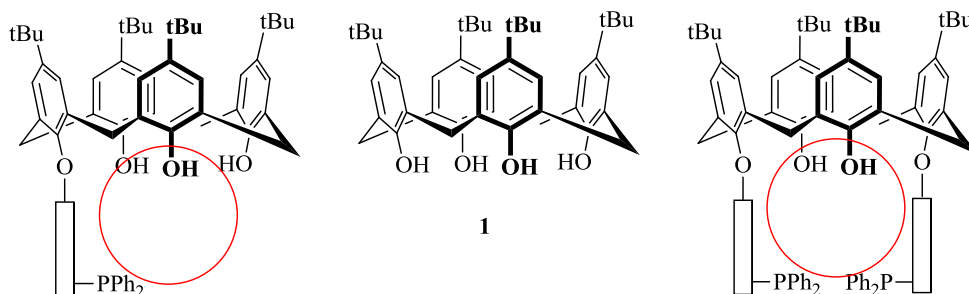
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ присвячено аналізу методологічних підходів до синтезу фосфоровмісних калікс[4]аренів. У підрозділах наведено основні методи синтезу різних класів фосфоровмісних калікс[4]аренів і проаналізовано основні синтетичні стратегії. В останньому підрозділі наведено літературні дані щодо каталітичної активності сполук з фосфоровмісним фрагментом у структурі та проаналізовано залежність структура-активність в ряді цих сполук в реакціях металокомплексного каталізу. Виходячи із огляду літератури видно, що на даний час велика кількість фосфоровмісних калікс[4]аренів використовується в ряді реакцій металокомплексного каталізу. Однак, асиметричні варіанти каталізованих реакцій та використання хіральних лігандів становлять мінорну кількість прикладів. Використання калікс[4]арен фосфорних кислот в каталізі досі не було описано в літературі.

Другий розділ присвячено синтезу супрамолекулярних лігандів на основі калікс[4]аренового остову, що містять планарно хіральні фероценфосфінові фрагменти (Рис. 1). Хіральні фероценфосфіни чудово зарекомендували себе в якості ефективних лігандів для металокомплексних каталізаторів ряду важливих

синтетичних та промислових процесів (гомогенного гідрування карбонільних сполук, алкенів, реакцій крос-сполучення, тощо). Деякі фероценофосфіни являються комерційно доступними лігандами.



Монофосфін

Дифосфін

Рис. 1. Супрамолекулярні моно- та дифосфінові ліганди на основі калікс[4]арену.

Перша частина розділу присвячена дизайну хіральних фероценофосфінових фрагментів, що містять лінкери з електрофільними кінцевими групами для привиття ліганду до калікс[4]аренового макроциклу.

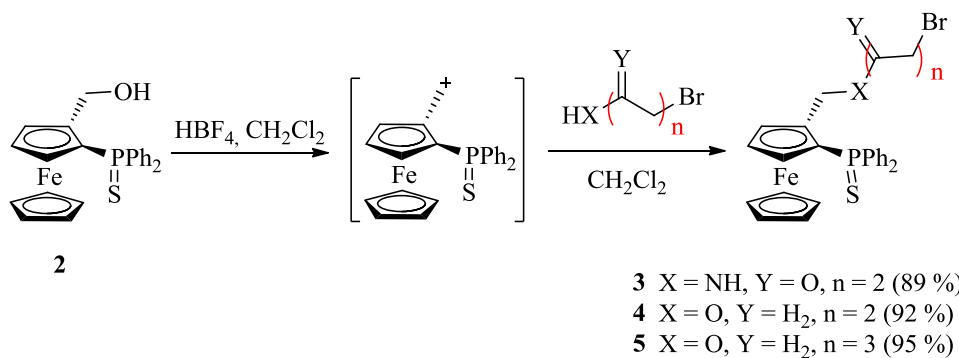


Схема 1. Синтез сполук 3-5.

Щоб виконати цю задачу було синтезовано серію сполук 3-5, методом генерування активного карбокатиону із енантіомерно чистого хірального спирту 2 дією сильної кислоти – гідроген тетрафлуороборату та його наступною взаємодією із нуклеофільним лінкером (Схема 1).

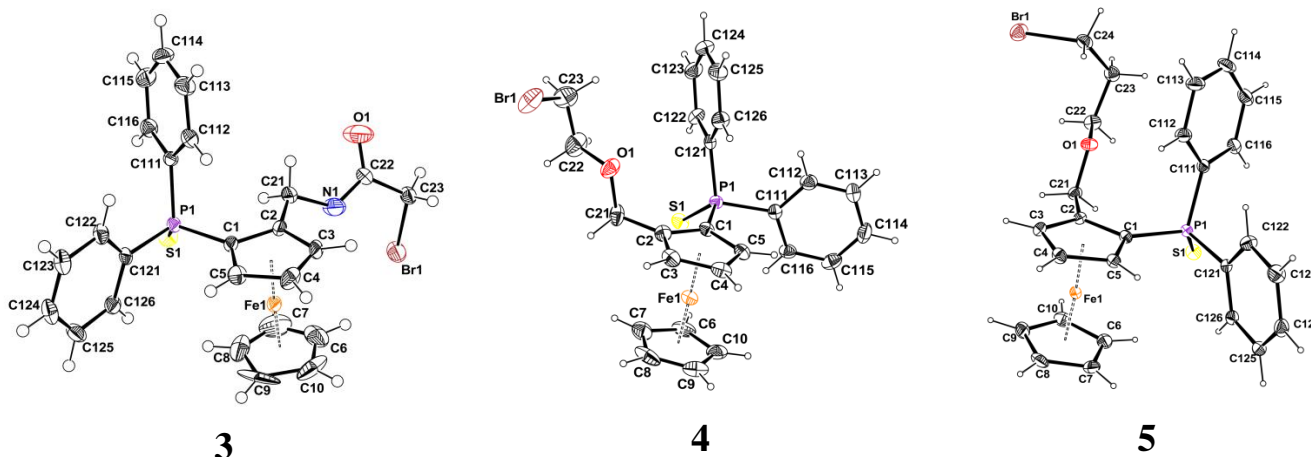


Рис. 2. Молекулярна будова сполук 3-5.

Одержані таким чином, фероцентіофосфіни **3–5** (Рис. 2) планувалося привити до нижнього вінця макроциклічного остову калікс[4]арену, використовуючи відомі системи алкілювання фенольних гідроксилів нижнього вінця: NaOH в середовищі ДМСО-вода, CH_3ONa в абсолютному ДМФА, NaH в абсолютному ДМФА, $\text{Ba}(\text{OH})_2$ в абсолютному ДМФА та K_2CO_3 в ацетонітрилі.

Однак, в усіх використаних умовах, взаємодія не спостерігалася. Можливою причиною являється низька електрофільність реагентів разом із сильною стеричною утрудненістю алкілюючого центру. У випадку ряду алкілюючих середовищ спостерігалася деструкція ліганду. Тим не менше, данна серія сполук має практичне значення – кожна із сполук **3–5** може бути привита на полімерну, дендримерну, органічну чи неорганічну підложку, використовуючи особливості електрофільного лінкера.

Проаналізувавши можливість приєднання фероцентіофосфінового фрагменту за допомогою лінкера, було вирішено використати протокол реакції Міцунобу та енантімерно чистий (*R* або *S*)-(2-дифенілтіофосфінфероцен)метанол **2**. При цьому, варіація температури дозволяє селективно отримувати моно- або дизаміщений продукт з досить високим виходом (Схема 2).

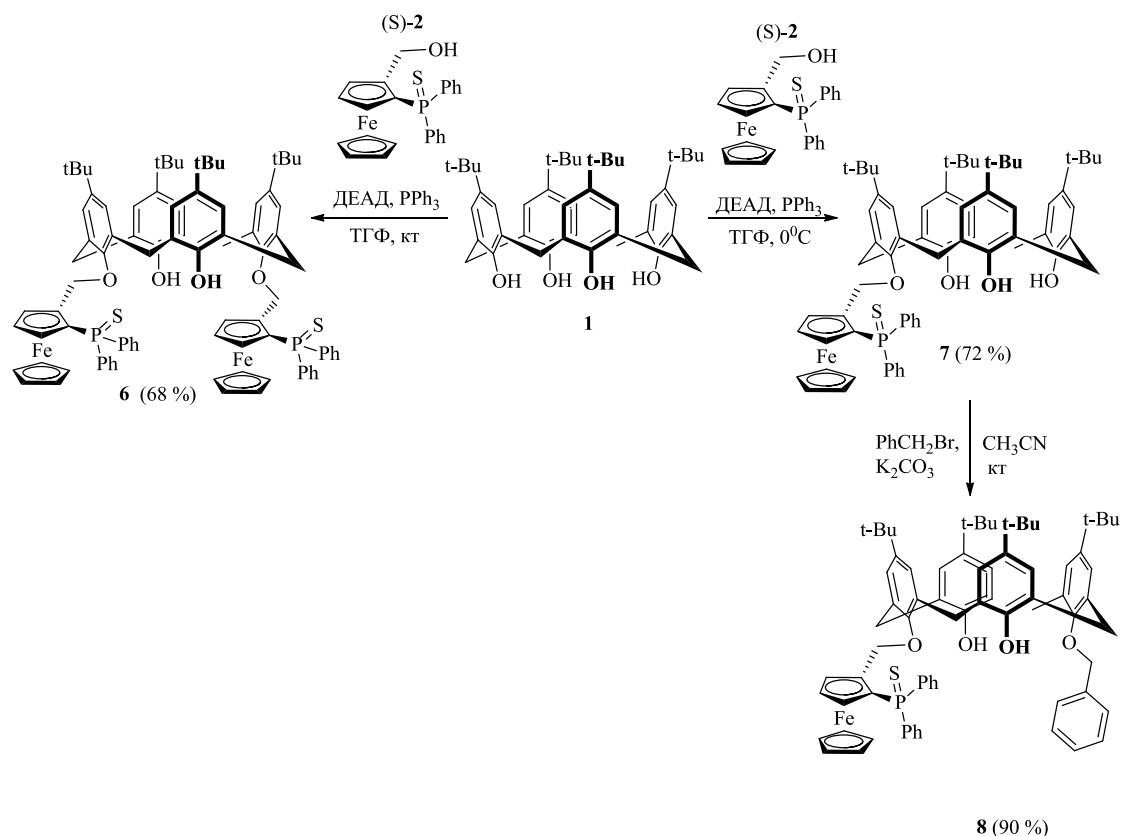


Схема 2. Синтез сполук **6–8**.

Одержані фосфіни перебувають в конформації конус, та в процесі реакції не відбувається рацемізація вихідного **2**, що підтверджено результатами РСД (Рис. 3).

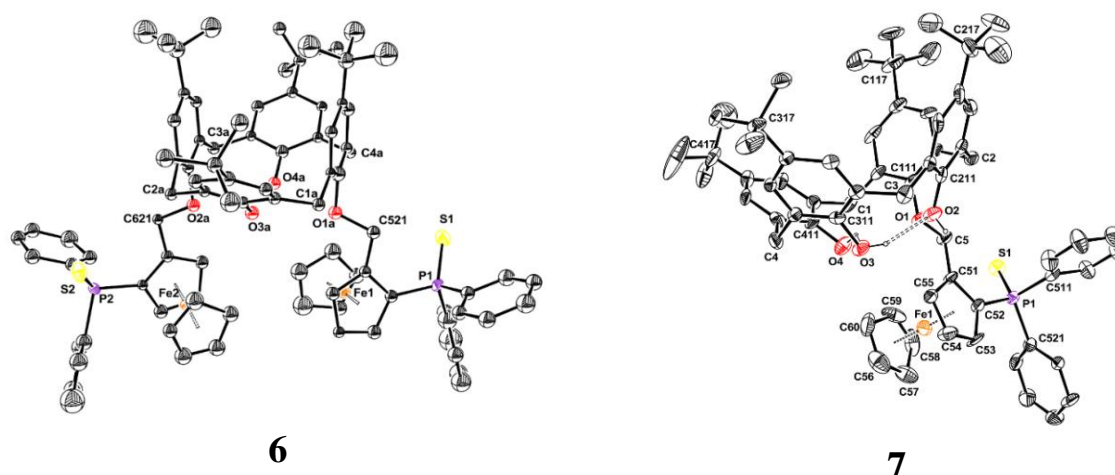


Рис. 3. Молекулярна будова сполук **6** та **7**.

Для зняття сульфідного захисту із заміщених фероценфосфінів відомо кілька експериментальних підходів, зокрема, використання нікелю Ренея або електронозбагаченого фосфіну – гексаметиленфосфортетраміну $P(N(CH_3)_2)_3$. Усі спроби провести десульфурвання сполук **6–8** дією нікелю Ренея не досягли успіху – спостерігався розрив зв'язку С-О, та деструкція до вихідного калікс[4]арену **1** та (2-дифенілтіофосфінфероцен)метанолу **2**. Використання ж $P(N(CH_3)_2)_3$ в киплячому толуені протягом 10 годин, дозволяє одержати відповідні фосфіни з виходами 87–92 % (Схема 3).

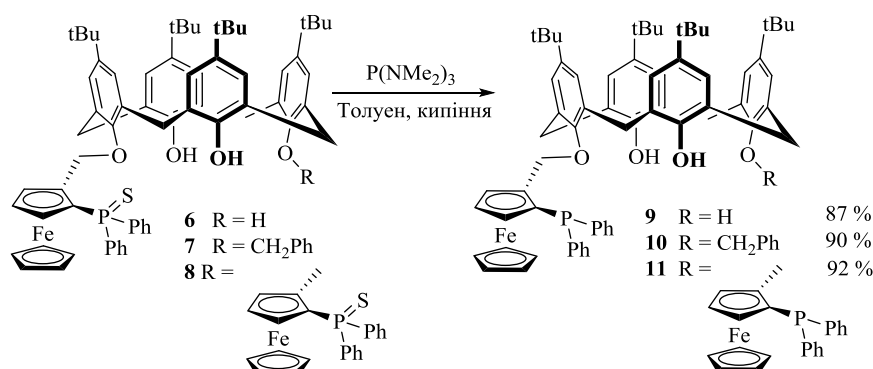


Схема 3. Синтез сполук **9-11**.

Каталітичні властивості одержаних хіральных монофосфінових лігандів **9** та **10** тестувалися в паладій каталізованій реакції крос-сполучення Сузукі–Міяура (Сема 4). Повна конверсія та хороший вихід продукту спостерігалися через 24 год, але енантімерні надлишки 2-метил-1,1'-бінафталену були дуже низьким (менше 5 %). Всупереч очікуванню, вільні гідроксильні групи на нижньому ободі макроциклічного ліганду не чинять позитивного впливу на каталіз шляхом створення водневих зв'язків з субстратом – бороною кислотою.

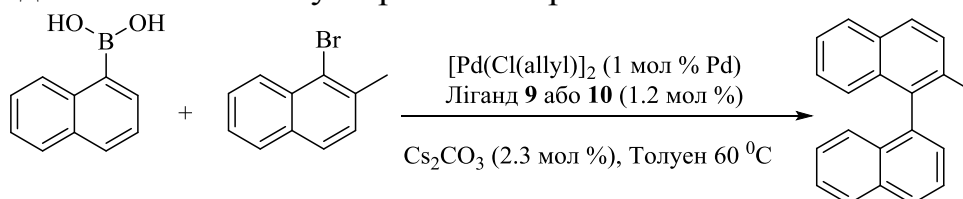


Схема 4. Реакція крос-сполучення Сузукі–Міяура з використанням лігандів **9-10**.

Дифосфіновий ліганд **11** було протестовано в реакції асиметричного алільного заміщення в 1,3-дифенілпроп-2-еніацетаті аніоном диметилмалонату (Схема 5). Повна конверсія і хороші виходи результуючого малонату були отримані незалежно від ацетатної солі яку використовували разом із N,O-біс(триметилсиліл)ацетамідом (БСА).

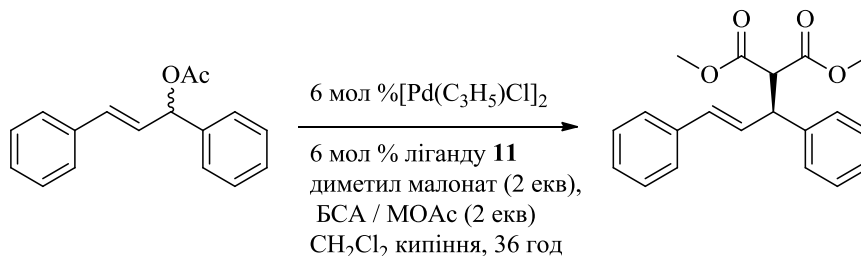


Схема 5. Реакція Цуджи–Троста з використанням ліганду **11**.

Проте, енантімерний надлишок продукту сильно залежить від розміру катіону лужного металу, що можна пояснити хелатуванням катіону в гідрофільній частині – області фенольних гідроксильних груп, та індукованою цим явищем зміною кута між двома фосфіновими фрагментами. Краща енантіоселективність була отримана у випадку використання ацетату калію (Таблиця 1, № 3). Додавання K⁺-специфічного 18-краун-6 призводить до зниження енантіоселективності (Таблиця 1, № 4).

Таблиця 1

Результати каталізу реакції асиметричного алільного заміщення

№	Основа	Вихід, %	ee, %
1.	CH ₃ COOLi/БСА	86	14
2.	CH ₃ COONa/БСА	76	25
3.	CH ₃ COOK/БСА	75	86
4.	CH ₃ COOK/БСА (+ 1.2 екв 18-краун-6)	86	32
5.	CH ₃ COOCs/БСА	88	71

Енантімерний надлишок 86 %, наскільки відомо, є кращим з отриманих при асиметричному алільному заміщенні з використанням фосфінових лігандів на основі калікс[4]арену.

Третій розділ присвячено синтезу внутрішньохіральних фосфонових кислот шляхом постадійного заміщення гідроксилів на нижньому вінці макроциклу та її перших застосувань в органокаталізі.

Синтез починається з оптично чистого внутрішньохірального калікс[4]аренаміду **12** з точно визначеним розміщенням замісників на нижньому вінці макроциклу один відносно одного, одержаного в дві стадії із калікс[4]арену **1**.

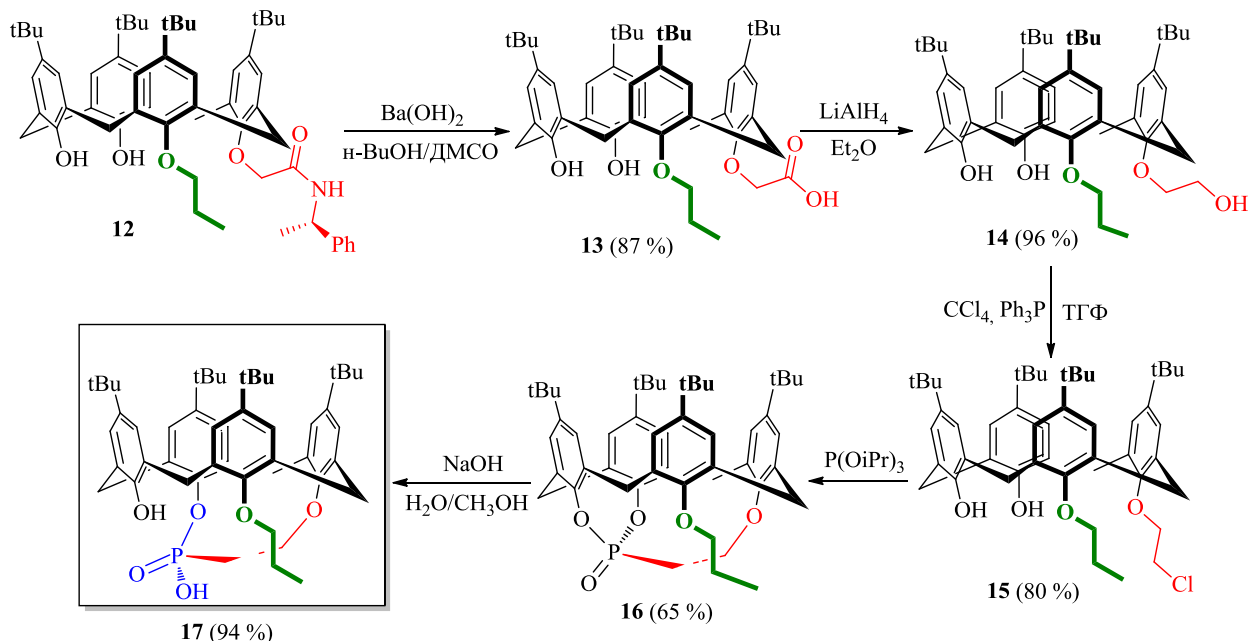


Схема 6. Синтез внутрішньохіральної калікс[4]арен фосфонової кислоти **17** в оптично чистій формі.

Для того щоб усунути хіральний індуктор та одержати енантімерно чисту внутрішньохіральну калікс[4]арен карбонову кислоту **13** провели гідроліз аміду **12**. Одержану кислоту відновили дією алюмогідриду літію до відповідного спирту **14**, який згодом галогенували в умовах реакції Аппеля до хлориду **15** (Схема 6).

При фосфорилуванні хлориду **15** триізопропілфосфітом відбувається каскад перетворень: перегрупування Арбузова та переестерифікація фосфонової кислоти, – продуктом якого є виключно циклічний фосфонат **16** (Рис. 4) (Схема 6). Регіоселективний гідроліз фосфонату **16** в м'яких умовах дозволив із кількісним виходом одержати продукт – моноестер фосфонової кислоти, в якому прогідролізував лише один С-О-Р зв'язок, кислоту **17** (Схема 6, Рис. 4). В процесі синтезу не відбуваються конформаційні зміни калікс[4]аренового остову, зберігається конформація конус (Рис. 4, Рис. 5).

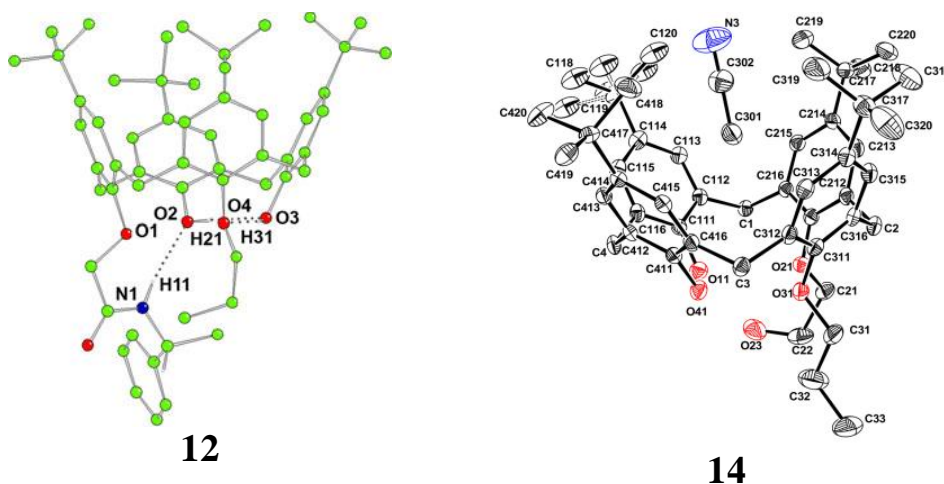


Рис. 4. Молекулярна будова сполук **12**, **14**.

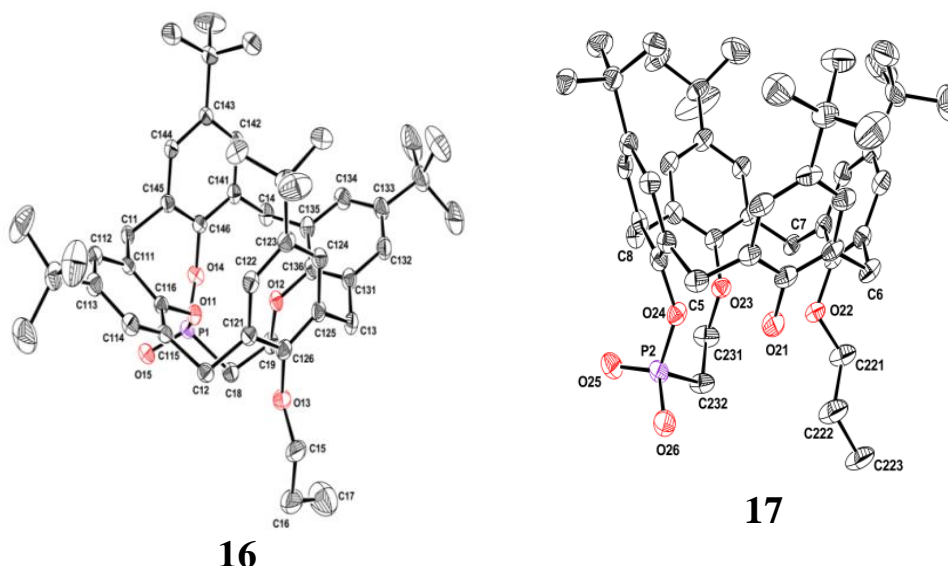


Рис. 5. Молекулярна будова сполук **16** та **17**.

Органокаталітичні властивості кислоти **16** тестувалися в реакціях аза-Дільса–Альдера (Схема 7), аза-Мукайями (Схема 8) та асиметричного розкриття симетричних епоксидів (Схема 9) (на схемах: **НА** – загальне позначення хіральних фосфорних кислот).

При тестуванні в реакції аза-Дільса–Альдера кислоти **17** у випадку майже всіх субстратів спостерігалася взаємодія і відповідний продукт вдалося виділити із достатньо хорошим виходом (56-95 %). Винятком став субстрат із двома *ізо*-пропільними групами в *орто*-положеннях анілінового фрагмента – в цьому випадку взаємодії не спостерігається, очевидно через стеричні утруднення в структурі субстрату. Енантіоселективність утворення продукту була відносно невисокою (*ee* 5-21 %). Найкращий результат – *ee* 21 % досягнуто для найменш стерично утрудненого N-фенілбензиліденіміну. Одержаний результат можна пояснити сильною стеричною загроженістю каталітичного центру, що перешкоджає ефективній координації субстрату до каталізатора.

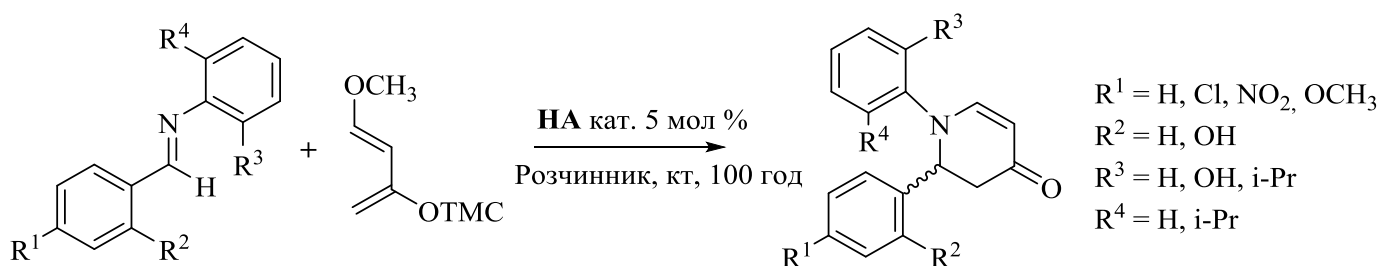


Схема 7. Органокаталізована хіральною кислотою реакція аза-Дільса–Альдера.

Цікавим результатом було одержання в реакції аза-Мукайями продуктів кротонової конденсації замість нормального продукту альдольної конденсації у випадку майже всіх перевірених імінів (Схема 8). Для того, щоб з'ясувати шлях проходження цієї реакції, було проведено додаткове дослідження – час проходження скоротили вдвічі та проаналізували продукти неповної конверсії вихідного N-фенілбензиліденіміну.

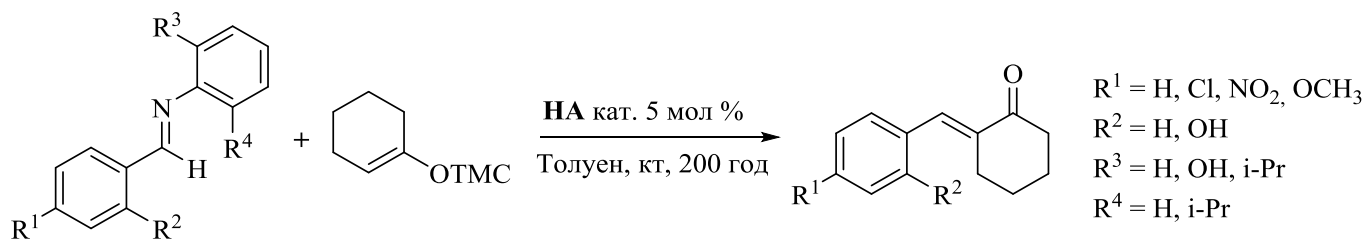


Схема 8. Органокаталізована хіральною кислотою реакція аза-Мукайями.

Через 100 год після початку реакції, конверсія складала 62 %, в суміші продуктів було знайдено 2-(феніл(феніламіно)метил)циклогексанон та (E)-2-фенілметиліденциклогексанон у співвідношенні 72:28. Для 2-(феніл(феніламіно)метил)циклогексанону співвідношення продуктів *син:анти* = 87:13. Одержані дані дозволяють припустити, що першою стадією каталізу є утворення очікуваного 2-(феніл(феніламіно)метил)циклогексанону, який далі перетворюється в (E)-2-фенілметиліденциклогексанон шляхом діастереоселективного (в ^1H ЯМР спектрах утворення Z-продукту не спостерігалось) елімінування аніліну, про що раніше не доповідалось.

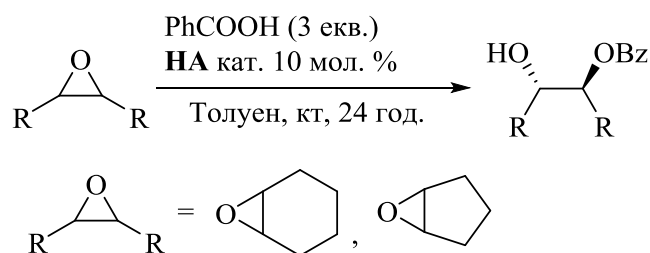


Схема 9. Органокаталізована хіральною кислотою реакція асиметричного розкриття симетричних епоксидів дією нуклеофіла.

Органокаталітичний варіант реакції асиметричного розкриття симетричних епоксидів дією нуклеофіла (Схема 9) було проведено дією кислоти **17** у гетеродимеризації із допоміжною бензойною кислотою. Використана методологія імітує ферментативний механізм. Результати показали що каталіз проходить із високою ефективністю (вихід 71-75 %), однак із невисокою енантіоселективністю – *ee* 11-18 %.

Відносно невисока селективність та низька каталітична активність кислоти дозволяє припустити, що за рахунок системи внутрішньомолекулярних водневих зв'язків сполука **17** перебуває в закритій конформації, коли її активний сайт блокується додатковою гідроксильною групою (Рис. 8).

Четвертий розділ присвячено синтезу внутрішньохіральних фосфорних кислот з можливістю варіювання амфіфільних властивостей шляхом зміни кількості, розміру та положення замісників на нижньому вінці макроциклічного каркасу (Рис. б). Дана серія сполук дозволяє провести порівняння залежності каталітичних властивостей від кількох параметрів: порядку розміщення замісників, розміру замісників та їх кількості, а також кількості додаткових вільних гідроксильних груп калікс[4]аренового скелету. Перша частина четвертого розділу присвячена дизайну внутрішньохіральних калікс[4]арен фосфорних кислот з АВНН типом заміщення на

нижньому вінці. Синтетична стратегія починається із алкілювання калікс[4]арену **1** оптично чистим (*S* або *R* форма)) *N*-(1'-фенілетил)амідом бромцтової кислоти з послідовним регіоселективним фосфорилуванням монозаміщеного калікс[4]арену **18** діетилхлорфосфатом в безводному ацетонітрилі та в присутності основи K_2CO_3 для отримання дистально дизаміщеного фосфату **19** (Схема 10).

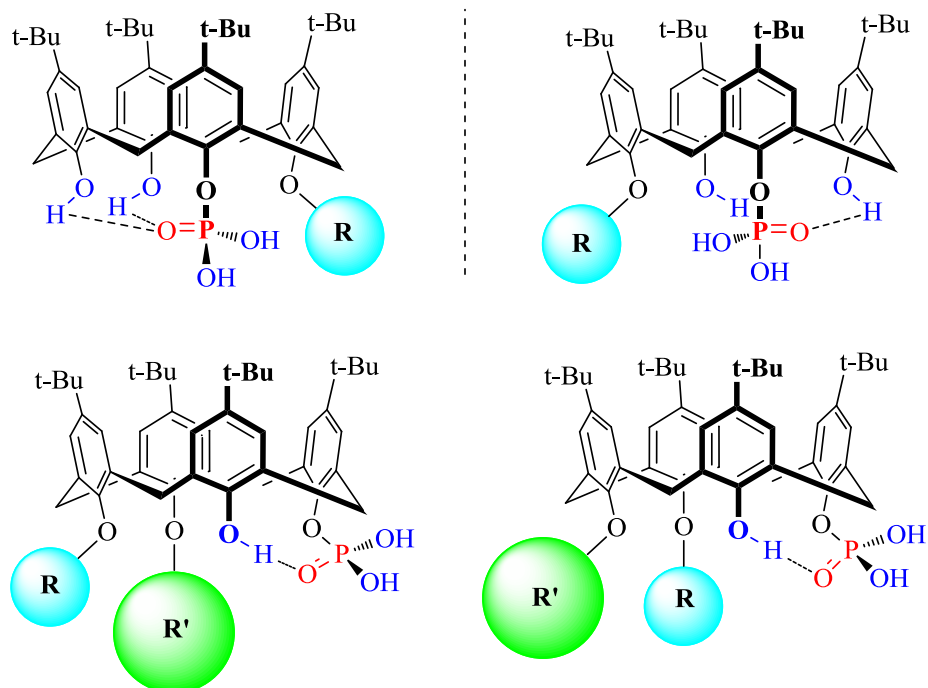


Рис. 6. Загальний вигляд цільових фосфорних кислот з можливістю варіювання амфіфільних властивостей калікс[4]арену.

Для синтезу дизаміщених кислот із АВНН типом заміщення на нижньому вінці макроциклу було використано фосфотропне перегрупування із дистально дизаміщеного в проксимально дизаміщені продукти **20a** (Рис. 7) та **20b** (Схема 10).

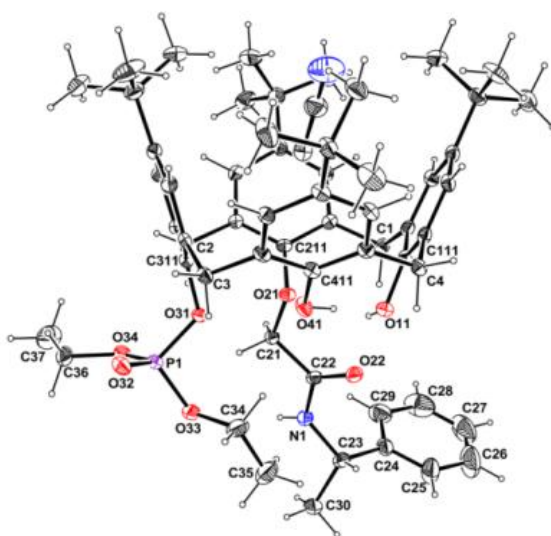


Рис. 7. Молекулярна будова сполуки **20a**.

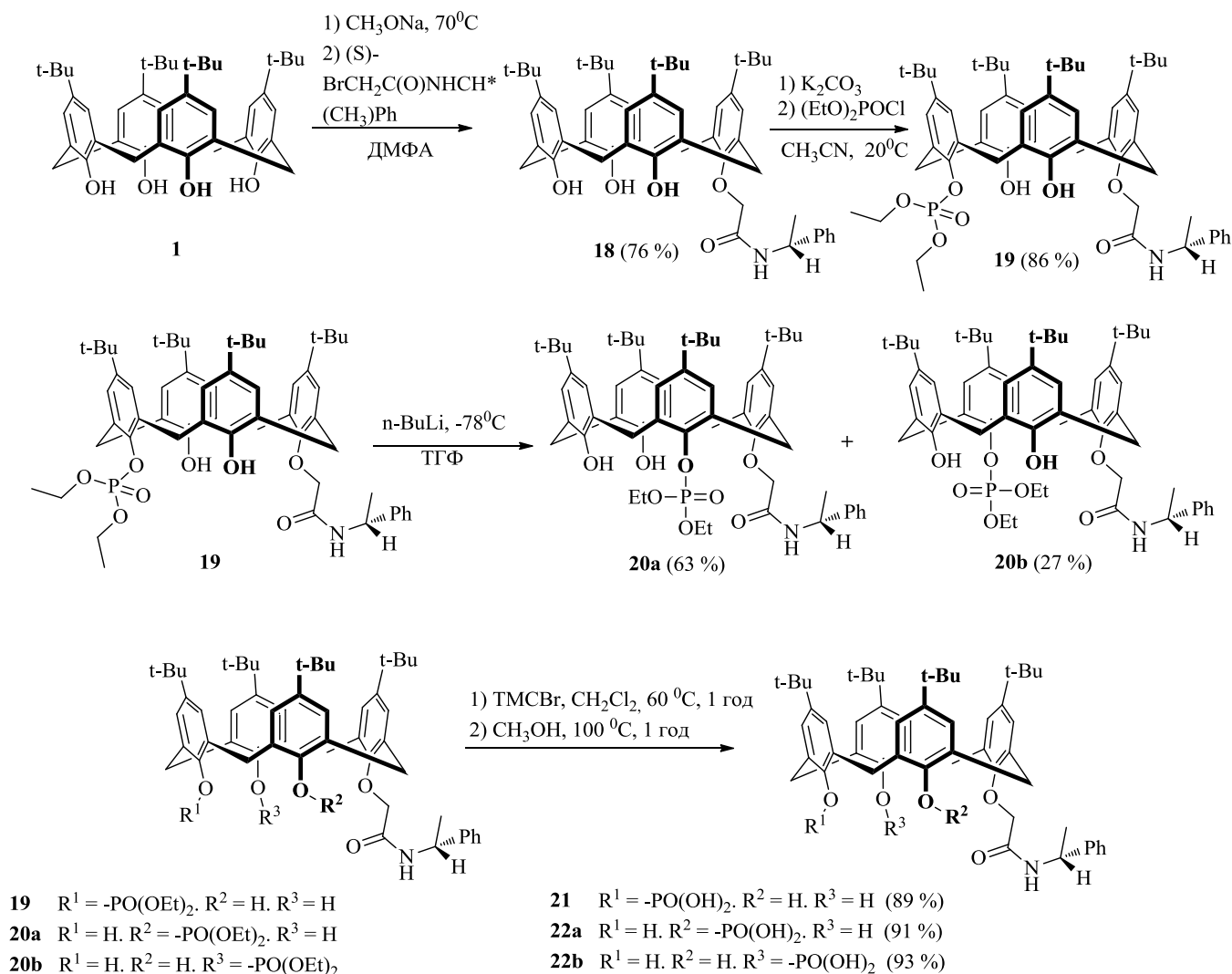


Схема 10. Синтез внутрішньохіральных калікс[4]арен фосфорних кислот з АВНН типом заміщення на нижньому вінці макроциклу.

Фосфотропне перегрупування проходить із певною діастереоселективністю завдяки додатковій хіральній індукуючій групі (*de* 43 %) (Схема 10). Запропонований механізм фосфотропного перегрупування включає в себе нуклеофільну атаку згенерованого фенолят-аніону на атом фосфору з наступним перегрупуванням одержаного пентакоординованого перехідного інтермедіата **Па-б** (Схема 11), що з'ясовано методом ^{31}P ЯМР. Для цього, реакцію провели в абсолютному ТГФ- d_4 в атмосфері аргону в ампулі ЯМР та фіксували уширений сигнал пентакоординованого перехідного інтермедіата **Па-б** в діапазоні $-4.7 - -5.1$ м.ч. Одержані в результаті перегрупування, феноляти **Ша-б** є термодинамічно вигідними за рахунок додаткової стабілізації негативного заряду водневим зв'язком гідроксильної групи в проксимальному положенні. В фенолятах **Іа-б** можливість такої стабілізації відсутня.

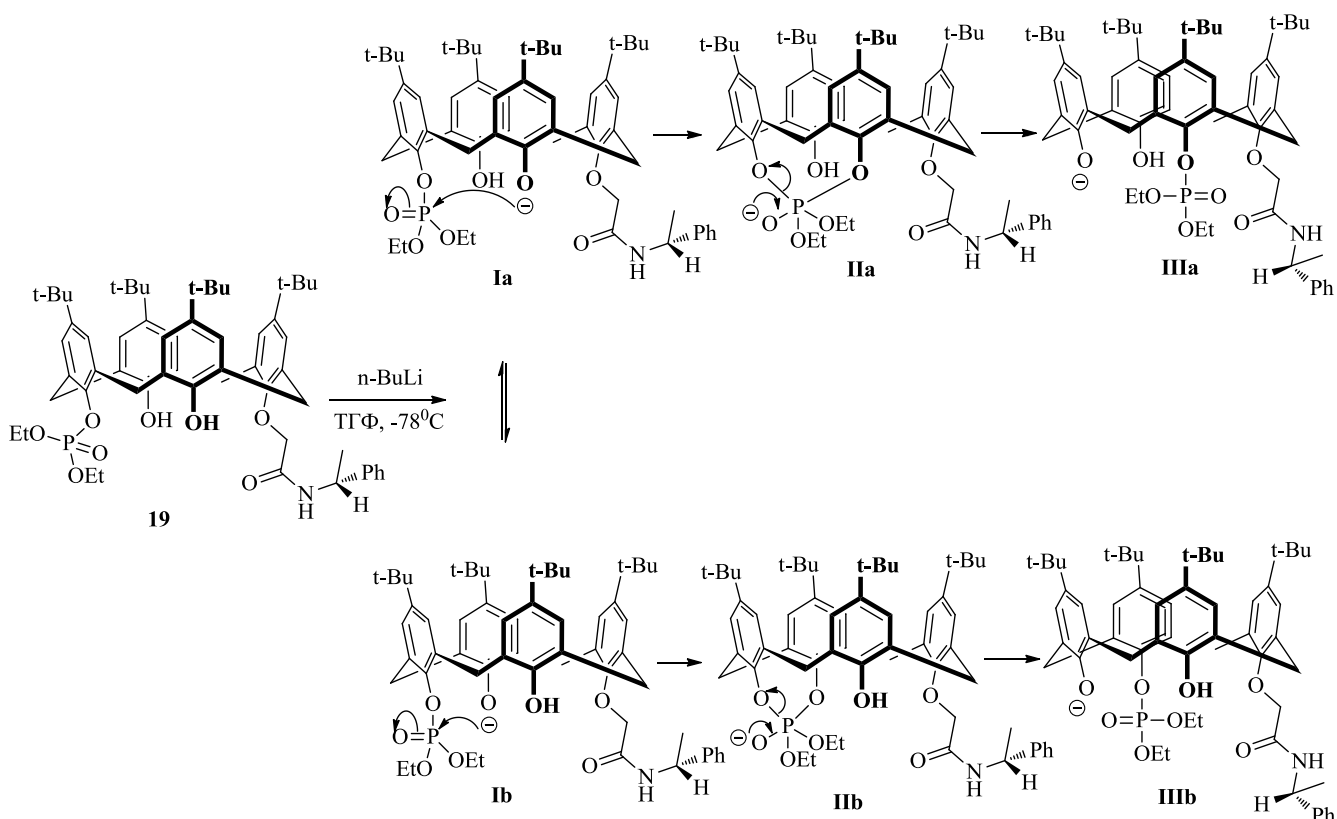


Схема 11. Запропонований механізм фосфотропного перегрупування.

Для селективного гідролізу саме алкілових естерів фосфатних кислот із збереженням арилового замісника відповідний фосфат **20-21** протягом години кип'ятили в розчині дихлорометану, та в присутності ТМСВг в атмосфері аргону (Схема 10). Після відгонки летких компонентів, твердий залишок перемішували при кипінні в метанолі. Після відгонки розчинника в вакуумі отримали кислоти **21** та **22a-b** із 95 %-ою чистотою.

Органокаталітичні властивості кислот **21** та **22a-b** тестувалися в реакціях аза-Дільса-Альдера (Схема 7) (виходи: 63-90 %, *ee* : **22a** до 16 %, **22b** до 11 %) та асиметричного розкриття симетричних епоксидів (Схема 9) (виходи: 89-92 %, *ee* : **22a** до 5 %, **22b** до 5 %). В реакціях аза-Дільса-Альдера найвищі селективності спостерігалися для найменш стерично утруднених субстратів що не містять додаткових координуючих груп. Використання ж субстрату із додатковими координуючими гідроксильними групами в безпосередній близькості до центру взаємодії призводить до зниження енантіоселективності *ee* до 5 %. Використання не внутрішньохіральної кислоти **21** в серіях двох реакцій дозволяє одержати продукти із енантіоселективністю що не перевищує *ee* 5 %.

Невисока селективність даних кислот пояснюється інгібуючим впливом додаткових двох гідроксильних груп. Очевидно, що в розчині кислоти **21** та **22a-b** перебувають в аналогічній закритій конформації де гідроксильні групи фосфорної кислоти блокуються внутрішньомолекулярним водневим зв'язком (Рис. 8).

Друга частина четвертого розділу присвячена дизайну внутрішньохіральних калікс[4]арен фосфорних кислот з АВСН типом заміщення на нижньому вінці. Вихідний хіральний попередник **12** в оптично чистій формі обробили діетилхлорофосфатом в м'яких умовах (K_2CO_3 як основа в ацетонітрилі при 0 °C),

що дозволило провести виключно монофосфорилування, а одержану суміш геометричних ізомерів розділили на індивідуальні сполуки колонковою хроматографією на силікагелі.

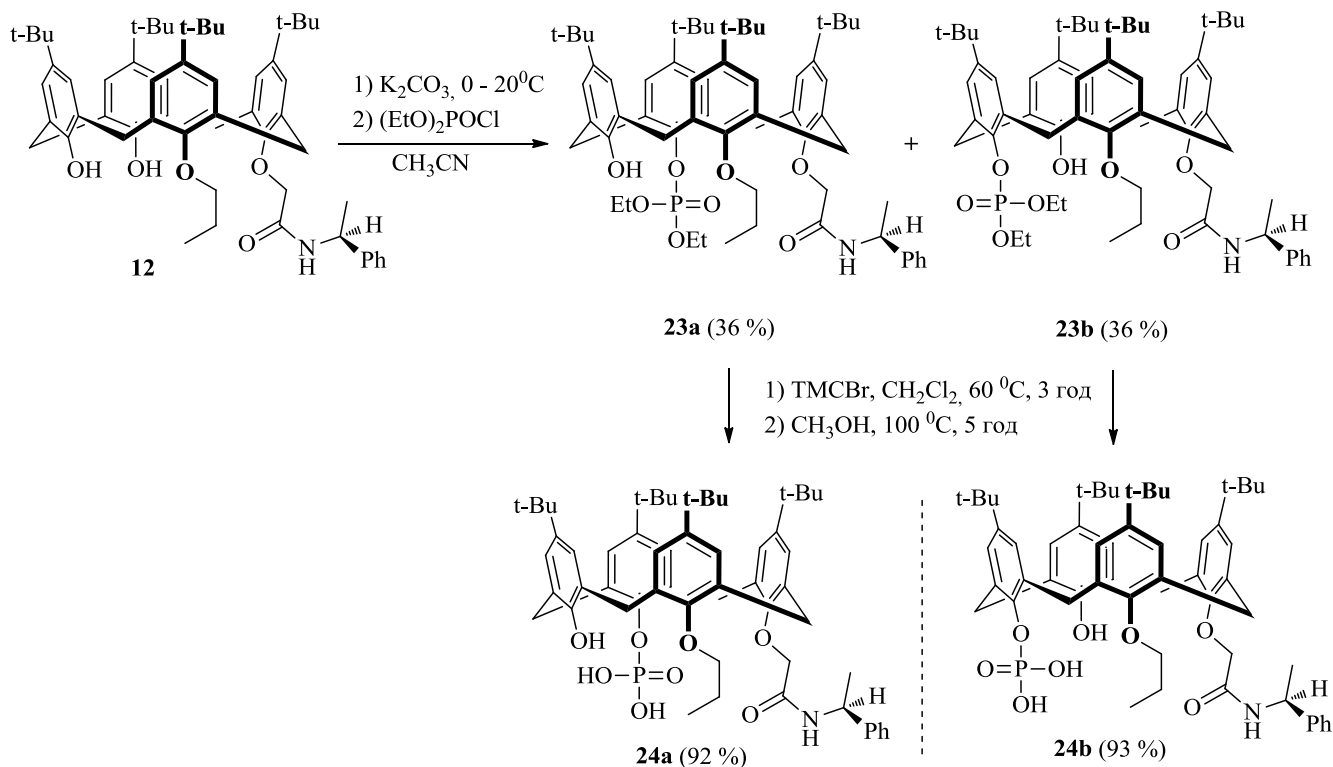


Схема 12. Синтез внутрішньохіральных калікс[4]арен фосфорних кислот з АВСН типом заміщення на нижньому вінці.

Для селективного гідролізу саме алкілових естерів фосфатних кислот із збереженням арилового замісника відповідний фосфат **23a-b** протягом 3 годин кип'ятили в розчині дихлорометану, та в присутності ТМСВr в атмосфері аргону (Схема 12). Після відгонки летких компонентів, твердий залишок перемішували при кипінні в метанолі протягом 5 годин. Після відгонки розчинника в вакуумі отримали кислоти **24a-b** із 95 %-ою чистотою.

Органокаталітичні властивості кислот **24a-b** тестувалися в реакціях аза-Дільса–Альдера (Схема 7) (виходи: 57-91 %, *ee*: **24a** до 27 %, **24b** до 11 %) та асиметричного розкриття симетричних епоксидів (Схема 9) (виходи: 59-65 %, *ee*: **24a** до 25 %, **24b** до 5 %). В реакціях аза-Дільса–Альдера найвищі селективності при використанні **24a** спостерігалися для найменш стерично утруднених субстратів що не містять додаткових координуючих груп. Використання ж субстрату із додатковими координуючими гідроксильними групами в безпосередній близькості до центру взаємодії призводить до зниження енантіоселективності (*ee* до 5 %) у випадку **24a**, та зростанню енантіоселективності (*ee* до 11 %) у випадку **24b**. Даний факт дозволяє стверджувати, що специфічне взаємне розміщення функціональних груп у **24b** має вплив на координацію субстрату до каталізатора та призводить до кращої селективності утворення продуктів реакції.

Порівняння результатів каталізу для кислот **24a-b** (АВСН тип заміщення) із **22a-b** (АВНН тип заміщення) та **21** (АНВН тип заміщення) доводить більший

інгібуючий вплив двох додаткових гідроксильних груп на селективність проходження каталізованої реакції в порівнянні із однією гідроксильною групою.

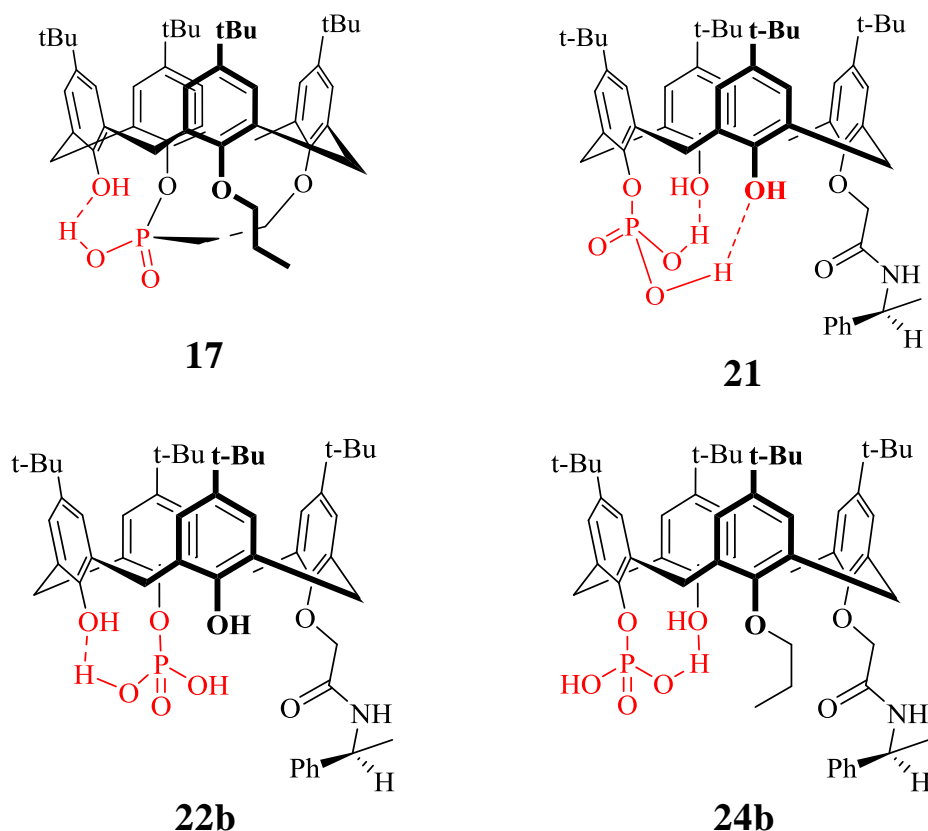


Рис. 8. Гіпотетичні ‘закриті’ структури кислот **17-24**.

П’ятий розділ дисертації є експериментальною частиною, в якій наведено методики синтезу всіх сполук, описаних у роботі, а також представлений опис їх спектральних та фізичних характеристик.

ВИСНОВКИ

Розроблено ефективні способи синтезу нових фосфоровмісних калікс[4]аренів: фосфонових та фосфорних кислот і фосфінів, в тому числі фероценовмісних, – та досліджено ступінь їх ефективності в асиметричному каталізі на прикладі п’яти різних модельних реакцій. Фосфонові та фосфорні кислоти на основі калікс[4]арену вперше застосовано в асиметричному органокаталізі.

1. Показано, що синтетична послідовність з використанням реакції Міцунобу є препаративним методом синтезу нових моно та дифосфінових супрамолекулярних лігандів на основі калікс[4]арену. Використовуючи запропонований метод синтезовано три нових ліганди та доведено їх будову.
2. Досліджено каталітичні властивості нових моно та дифосфінових супрамолекулярних лігандів в модельних реакціях: Сузукі–Міяура та Цуджи–Троста (досягнуто високих виходів продуктів (99 %) в обох модельних реакціях, та високої енантіоселективності (86 %) в реакції Цуджи–Троста).

3. Використовуючи методи постадійного регіоселективного алкілювання та фосфорилування фенольних гідроксилів калікс[4]арену, синтезовано серію з шести нових внутрішньохіральных калікс[4]арен фосфорних кислот в енантіомерно чистій формі та протестовано їх органокаталітичні властивості в трьох різних модельних реакціях для серії субстратів (реакція аза-Дільса-Альдера: вихід продукту до 95 %, *ee* до 21 %; реакція аза-Мукаїями: вихід продукту до 89 %; реакція асиметричного розкриття епоксидів дією нуклеофіла: вихід продукту до 92 %, *ee* до 25 %).
4. Структури всіх синтезованих нових 56 оптично чистих сполук (з них три нові фосфінові ліганди та 6 нових фосфорних кислот-органокаталізаторів) доведені спектральними та фізичними методами дослідження (^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР, COSY, НМРС, НМВС, мас-спектрометрія), будова 13 сполук визначена методом РСД.

СПИСОК ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові статті:

1. **Andrii O. Karpus**, Oleksandr A. Yesypenko, Leonid P. Andronov, Vyacheslav I. Boyko, Sergei G. Garasevich, Zoia V. Voitenko, Alexander N. Chernega, Vitaly I. Kalchenko, Stereoselective synthesis of enantiomerically pure inherently chiral *p*-*tert*-butylcalix[4]arene carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 1243. (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).
2. **Andrii O. Karpus**, Oleksandr A. Yesypenko, Leonid P. Andronov, Vyacheslav I. Boyko, Zoia V. Voitenko, Alexander N. Chernega, Vitaly I. Kalchenko, Synthesis and stereochemical configuration of inherently chiral *p*-*tert*-butylcalix[4]arene carboxylic acids and their derivatives *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2012**, 1-7. (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).
3. **Andrei Karpous**, Zoia Voitenko, Jean-Claude Daran and Eric Manoury, *rac*-{[2-(Diphenylthiophosphanyl)-ferrocenyl]methyl}trimethylammonium iodide chloroform monosolvate, *Acta Crystallographica Section E*, **2012**, E68, m1490–m1491. (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).
4. **Andrii Karpus**, Jean-Claude Daran, Zoia Voitenko, Eric Manoury. New Ferrocene Derivatives for Ligand Grafting. *French-Ukrainian Journal of Chemistry*, **2015**, 3 (2), 131-139. (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).

5. Andrii Karpus, Oleksandr Yesypenko, Vyacheslav Boiko, Rinaldo Poli, Jean-Claude Daran, Zoia Voitenko, Vitaly Kalchenko, Eric Manoury. Chiral Phosphinoferrocenyl-Calixarenes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 3386–3394. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).

6. Elena A. Andreyko, Ivan I. Stoikov, Igor S. Antipin, **Andrii O. Karpus**, Anton M. Sikorsky, Oleksandr A. Yesypenko, Alexander B. Rozhenko, Vyacheslav I. Boyko and Vitaly I. Kalchenko, Enantioselective Recognition of Amino Acids by Enantiomerically Pure Calix[4]arene Carboxylic Acid or Their Diastereomerically Pure N-(1-Phenyl)ethyl Amides, *Макрогетероцикли / Macroheterocycles*, **2013**, 6(3), 227-233. (*Особистий внесок здобувача*: проведення частини експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

Патенти України на корисну модель:

7. Пат. 69321 Україна, МПК7 С 07 С 51/06, С 07 С 231/20. (сS)-5,11,17,23-тетра-трет.-бутил-27-гідроксикарбонілметокси-25,28-дигідрокси-26-пропоксикалікс[4]арента(сR)-5,11,17,23-тетра-трет.-бутил-27-гідроксикарбонілметокси-25,26-дигідрокси-28-пропоксикалікс[4]арен / Бойко В. І. (Україна), Єсипенко О. А. (Україна), **Карпусь А. О.** (Україна), Кальченко В. І. (Україна), Войтенко З. В. (Україна) ; заявник та патентовласник Інститут органічної хімії Національної академії наук України - № *u201112076*; заявл. 14.10.11; опубл. **25.04.12**, Бюл. № 8. – 3с. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

8. Пат. 69322 Україна, МПК7 С 07 С 51/06, С 07 с 231/20. (сS)-5,11,17,23-тетра-трет.-бутил-25-гідрокси-26-гідроксикарбонілметокси-27,28-дипропоксикалікс[4]арен та (сR)-5,11,17,23-тетра-трет.-бутил-25-гідрокси-28-гідроксикарбонілметокси-26,27-дипропоксикалікс-[4]арен / Бойко В. І. (Україна), Єсипенко О. А. (Україна), **Карпусь А. О.** (Україна), Кальченко В. І. (Україна), Войтенко З. В. (Україна) ; заявник та патентовласник Інститут органічної хімії Національної академії наук України - № *u201112078*; заявл. 14.10.11; опубл. **25.04.12**, Бюл. № 8. – 4с. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).

Тези наукових доповідей:

9. А. О. Karpus, О. А. Yesypenko, V. I. Boyko, Z. V. Voitenko, V. I. Kalchenko. Inherently chiral tetra-p-tert-butylcalix[4]arene carboxylic acids and their derivatives // Тези доповіді міжнародної конференції "Kyiv–Toulouse" в м. Київ, Україна, 3 – 7 червня, **2013**. – с. 125. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді).

10. Andrii Karpus, Oleksandr Yesypenko, Vyacheslav Boiko, Vitaly Kalchenko, Rinaldo Poli, Jean-Claude Daran, Zoia Voitenko, Eric Manoury. Calix[4]arènes chiraux phosphorés pour la catalyse asymétrique // «8ème Conférence Internationale de Chimie Toulouse–Kiev», Тулуза, Франція, 1 – 3 червня **2015**. – с. 56. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді).

11. Andrii Karpus, Oleksandr Yesypenko, Vyacheslav Boiko, Vitaly Kalchenko, Rinaldo Poli, Jean-Claude Daran, Zoia Voitenko, Eric Manoury. Chiral phosphorus containing calix[4]arenes for asymmetric catalysis // «Journées de Chimie de Coordination de la SCF», Тулуза, Франція, 28 – 29 січня **2016**. – с. P17. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді).

12. Andrii Karpus, Oleksandr Yesypenko, Vyacheslav Boiko, Vitaly Kalchenko, Rinaldo Poli, Jean-Claude Daran, Zoia Voitenko, Eric Manoury. Chiral phosphorus containing calix[4]arenes for asymmetric catalysis // «GECOM–CONCOORD 2016», Оберней, Франція, 16 – 20 травня **2016**. – с. CO12. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка доповіді).

АНОТАЦІЯ

Карпусь А. О. Хіральні калікс[4]арени з фосфоровмісними групами в катілізі реакцій асиметричного синтезу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, хімічний факультет, Київ, 2016.

Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних методів синтезу нових речовин класу внутрішньохіральних фосфоровмісних калікс[4]аренів, зокрема фосфінів та фосфорних кислот з визначеним взаємним розміщенням функціональних груп по нижньому вінцю макроциклу, із потенційною каталітичною активністю. Розроблено оптимальні шляхи синтезу фосфоровмісних калікс[4]аренів з використанням можливості постадійного заміщення фенольних гідроксилів для одержання внутрішньохіральних калікс[4]аренів із АВНН та АВСН типами заміщення на нижньому вінці макроциклу. Використовуючи ці методи, синтезовано аналоги відомих та ефективних каталізаторів із планарною хіральністю. За допомогою рентгеноструктурних досліджень точно визначено просторове розміщення функціональних груп.

Ефективність синтезованих нових фосфінових лігандів підтверджена з використанням модельної реакції Цуджи–Троста. Встановлено залежність рівня селективності від розміра катіона металу доданої основи.

Вперше використано калікс[4]арен фосфорні кислоти як органокаталізатори в серії модельних реакцій: аза-Дільса–Альдера, аза-Мукайями та реакції асиметричного розкриття епоксидів дією нуклеофіла.

Виявлено, що більшість синтезованих фосфорних кислот проявляють помітний рівень каталітичної активності, завдяки особливостям внутрішньої хіральності.

Ключові слова: внутрішньохіральні калікс[4]арени, фероценіл-фосфіни, реакція Цуджи–Троста, хіральні фосфонові кислоти, органокаталіз, реакція Дільса–Альдера, реакція Арбузова.

АННОТАЦІЯ

Карпусь А. О. Хиральные калікс[4]арени с фосфоросодержащими группами в каталізе реакцій асимметрического синтеза. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, 2016.

Диссертационная работа посвящена разработке эффективных методов синтеза новых веществ класса внутренне хиральных фосфоросодержащих калікс[4]аренов, в частности фосфинов и фосфорных кислот с определенным взаимным расположением функциональных групп по нижнему венцу макроцикла, с потенциальной каталитической активностью. Разработаны оптимальные пути синтеза фосфоросодержащих калікс[4]аренов с использованием возможности постадийного замещения фенольных гидроксильных групп для получения внутренне хиральных калікс[4]аренов с АВНН и АВСН типами замещения на нижнем венце макроцикла. Используя эти методы, синтезированы аналоги известных и эффективных катализаторов с планарной хиральностью. С помощью рентгеноструктурных исследований точно определено пространственное размещение функциональных групп.

Эффективность синтезированных новых фосфиновых лигандов подтверждена на примере модельной реакции Цуджи–Троста. Установлена зависимость уровня селективности от размера катиона металла, добавленного основания.

Впервые использованы калікс[4]арен фосфорные кислоты в качестве органокатализаторов в серии модельных реакций: аза-Дильса–Альдера, аза-Мукайямы и реакции асимметричного раскрытия эпоксидов действием нуклеофила.

Виявлено, что большинство синтезированных фосфорных кислот проявляют заметный уровень каталитической активности, благодаря особенностям внутренней хиральности.

Ключевые слова: внутренне хиральные калікс[4]арени, фероценіл-фосфины, реакція Цуджи–Троста, хиральные фосфорные кислоты, органокаталіз, реакція Дильса–Альдера, реакція Арбузова.

SUMMARY

Karpus A. O. Chiral calix[4]arenes with phosphorus-containing groups, using in asymmetric catalysis. – Manuscript.

Thesis for candidate's degree by specialty 02.00.03 – organic chemistry. – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2016.

The thesis is devoted to the developing of effective methods for the synthesis of new class of inherently chiral phosphorus-containing calix[4]arenes, phosphines and phosphoric acids with a certain mutual arrangement of functional groups on the lower rim of the macrocycle, with potential catalytic activity. The optimal way for the synthesis of phosphorus-containing calix[4]arenes by the stepwise substitution of the phenolic hydroxyls was developed in order to design inherently chiral calix[4]arenes with ABHH and ABCH replacement types at the lower rim of the macrocycle. By using these techniques, synthesis of six analogues of known and effective catalysts with planar chirality was performed. Using X-ray diffraction studies allowed to investigate spatial location of functional groups.

Using of Mitsunobu reaction allowed to provide synthesis of the new "pocket"-like ligands – calix[4]arenes bearing chiral ferrocenyl-phosphines moieties. The effectiveness of the synthesized new phosphine ligands was confirmed by the example of the model Tsuji–Trost reaction. Interesting dependence of the selectivity level on the metal cation size of added base, due to chelation effect of supramolecular ligand was observed. Although, using of chiral ferrocenyl-phosphines moieties with linkers to be grafted on the calix[4]arene platform doesn't meet success, these compounds are perspective synthons for grafting of chiral ferrocenyl-phosphines to any other organic or inorganic solid carrier.

Calix[4]arenes phosphoric acids with different substitution patterns on the lower rim the macrocycle was successfully prepared using effective step by step substitution of phenolic hydroxyl of the lower rim. Proposed synthetic pathway allowed to obtain target molecules in enantiomerically pure form. In order to prepare calix[4]arenes phosphoric acids with ABHH substitution pattern the diastereoselective phosphotropic rearrangement was applied. Calix[4]arenes phosphoric acids was first applied as organocatalysts the series of model reactions: aza-Diels–Alder reaction, aza-Mukaiyama asymmetric reaction and epoxides ring opening reaction.

It was found that most of the synthesized compounds exhibit a noticeable level of catalytic activity due to features of internal chirality. Unprecedented reaction was observed when inherently chiral calix[4]arenes phosphonic acid was applied in aza-Mukaiyama asymmetric reaction – elimination of β -amino fragment from formed carbonyl compound with formation of α,β -unsaturated carbonyl compound. In compare to non-calixarene containing phosphoric acid, this fact allows us to say about significant impact of the additional hydroxyl groups of intramolecular hydrogen bonds system on the catalyzed reaction.

Key words: inherently chiral calix[4]arenes, ferrocenyl-phosphines, chiral phosphoric acids, organocatalysis, Diels–Alder reaction, Arbuzov reaction, Tsuji–Trost reaction.