

*На правах рукописи*



**ИЛЬИН АНТОН ВИКТОРОВИЧ**

**ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ  
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
В УСЛОВИЯХ КАТАЛИЗА ТРЕТИЧНЫМИ ФОСФИНАМИ**

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань – 2017

Диссертационная работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

**Научный руководитель:** кандидат химических наук,  
**Салин Алексей Валерьевич**

**Официальные оппоненты:** **Карасик Андрей Анатольевич,**  
доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова» Казанского научного центра Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории металлоорганических и координационных соединений.

**Кривых Василий Васильевич,**  
доктор химических наук, старший научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова» Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории металлоорганических соединений.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань.

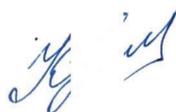
Защита диссертации состоится «27» апреля 2017 года в 10 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 на базе ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » марта 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.081.03  
кандидат химических наук



Кутырева М.П.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Уникальный синтетический потенциал фосфин-катализируемых реакций за последние годы привел к открытию большого числа новых химических превращений с участием непредельных электрофильных соединений, обогатив арсенал органического синтеза удобными методами конструирования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. В этих реакциях третичный фосфин выступает не только в роли нуклеофильного реагента, легко атакующего электрофильные углерод-углеродные кратные связи с образованием реакционноспособных цвиттер-ионных интермедиатов, но и хорошей уходящей группы, что обеспечивает его регенерацию и продолжение каталитического цикла. Многочисленные литературные данные демонстрируют, что нуклеофильный катализ третичными фосфинами не может быть заменен на катализ их ближайшими структурными аналогами – третичными аминами. Привлекательной особенностью фосфин-катализируемых реакций является их соответствие принципам «зеленой» химии: мягкие условия протекания, атомная эффективность (экономия), возможность одностадийного получения полезных полифункциональных соединений из простых доступных субстратов. В этих реакциях не требуется участия тяжелых металлов, что особенно актуально для промышленного органического синтеза. Фосфин-катализируемые реакции легли в основу синтеза многих полезных биологически активных соединений. Среди наиболее резонансных достижений последних лет следует отметить синтезы: растительного антимиотического агента FR182877, используемого для лечения злокачественных заболеваний, природного пестицида (-)-спинозина А (действующего вещества инсектицида «Спиносада»), фураносесквитерпенового лактона ( $\pm$ )-риччиокарпина А с детергентной активностью, противогрибкового лекарственного средства (-)-гинезола, индольных алкалоидов ( $\pm$ )-альстонерина и ( $\pm$ )-макролина, а также сильнодействующих ингибиторов фермента геранилгеранилтрансферазы типа I (GGТазы I).

**Степень разработанности темы исследования.** Несмотря на огромный прогресс в области фосфин-катализируемых реакций непредельных электрофильных соединений, иллюстрируемый успешным синтезом на их основе самых разнообразных органических продуктов, в литературе практически отсутствуют примеры использования данных реакций для получения соединений с новой связью углерод-фосфор. Тем не менее, коммерчески доступные гидрофосфорильные соединения, содержащие достаточно реакционноспособную P(O)-H связь, могли бы стать подходящими фосфорсодержащими партнерами в этих реакциях. В этой связи представлялось актуальным разработать эффективные подходы к фосфорилированию алкенов и алкинов, активированных электроноакцепторными группами, гидрофосфорильными соединениями с использованием в качестве катализаторов третичных фосфинов.

**Цели и задачи работы.** Целью работы является: разработка синтетического протокола фосфин-катализируемого гидрофосфорилирования активированных алкенов и его апробация в реакциях, реализация которых затруднительна в условиях классического основного катализа; а также разработка новых методов моно- и бисфосфорилирования активированных алкинов с использованием третичных фосфинов в качестве катализаторов.

Для достижения поставленной цели были поставлены и решены следующие задачи:

- Оптимизированы условия фосфин-катализируемых реакций гидрофосфорильных соединений с активированными алкенами и алкинами (растворитель, катализатор и т.д.) для достижения максимального выхода целевых продуктов.

- Изучено влияние природы гидрофосфорильного соединения и непредельного субстрата на синтетический результат фосфин-катализируемых реакций.

**Научная новизна работы.** Разработан синтетический протокол, позволяющий проводить присоединение диалкилфосфитов, фосфонитов и вторичных фосфиноксидов к активированным алкенам в условиях катализа трибутилфосфином. Предложенный способ характеризуется высокой эффективностью (скоростью, выходом целевых продуктов), мягкими условиями реализации, отсутствием побочных реакций с участием катализатора, пригодностью для более широкого круга субстратов, возможностью регенерации катализатора для последующего многократного использования по назначению. Данным способом были впервые получены и охарактеризованы методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, РСА (для кристаллических образцов) продукты фосфорилирования природного непредельного лактона тулипалина А ( $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактона), фосфонаты на основе бис(2-этилгексил)фосфита с длинными алкоксильными заместителями у атома фосфора, продукты присоединения *O*-этилфенилфосфонита к диметилитаконату и акриламиду. Предложенный способ по таким показателям как выход, скорость, температурный режим превзошел классический метод синтеза диметил-3-амино-3-оксопропилфосфоната (с использованием метилата натрия в качестве катализатора), являющегося сырьем для получения антипирена Pyrovatex® CP.

Впервые разработаны методы фосфорилирования алкинов, активированных сложноэфирными группами, основанные на катализе реакций третичными фосфинами (трибутил-, трифенилфосфином). Выявлено, что реакции протекают не по пути классического сопряженного присоединения по Михаэлю, а по направлению первоначального  $\alpha$ -присоединения. В зависимости от природы исходного алкиноата и гидрофосфорильного соединения реакция останавливается на стадии образования продукта  $\alpha$ -монофосфорилирования, либо протекает далее, давая продукты вицинального бисфосфорилирования. Протеканию  $\alpha$ -монофосфорилированию способствует наличие объемного заместителя (фенильной группы) в  $\beta$ -положении алкиноата. Дифенилфосфиноксид, в отличие от диалкилфосфитов, дает преимущественно продукты вицинального бисфосфорилирования независимо от природы активированного алкина. Все синтезированные соединения впервые идентифицированы методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и РСА (для кристаллических образцов).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработан и запатентован новый способ фосфорилирования алкенов, активированных электроноакцепторными группами, с использованием в качестве катализатора коммерчески доступного трибутилфосфина. Техническим результатом предложенного способа является высокий выход целевых продуктов, отсутствие побочных обменных реакций с участием катализатора, высокая скорость процесса, мягкие условия, возможность регенерации катализатора для многократного использования в реакции. Данным способом можно проводить усовершенствованный синтез уже известных промышленно значимых фосфорорганических соединений (в частности, диметил-3-амино-3-оксопропилфосфоната – прекурсора антипирена Pyrovatex® CP), так и синтез новых соединений, получение которых оказывается малоэффективным в условиях классического основного катализа. Так, фосфонаты, содержащие длинные алкоксильные группы у атома фосфора, представляют интерес для использования в качестве экстрагентов редкоземельных и трансурановых элементов, фосфорилированные производные тулипалина А – в качестве перспективных биологически активных соединений.

Исходя из коммерчески доступных реагентов, разработан эффективный одностадийный метод получения  $\alpha$ -фосфорилциннаматов, являющихся интермедиатами в процессе получения таких биологически активных молекул как циклопропанфосфоновые кислоты, тиохромены, пирролизин-3-оны.

Синтезированы новые представители класса вицинальных бисфосфонатов и бисфосфиноксидов, практический интерес к которым обусловлен их комплексообразующими свойствами, в частности, по отношению к метастабильному изотопу  $^{99m}\text{Tc}$ , используемому для диагностики заболеваний костных тканей.

Результаты исследования включены в курс «Физические методы исследования органических и элементоорганических соединений», преподаваемый в Казанском (Приволжском) федеральном университете.

**Методология и методы исследования.** В работе использованы как известные, так и предложенные автором методы элементоорганического синтеза, общепринятые методы выделения и очистки целевых соединений (перекристаллизация, вакуумная дистилляция, колоночная хроматография и др.). Идентификация соединений проводилась методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , Фурье-ИК-спектроскопии, электроспрей масс-спектрометрии высокого разрешения, а также рентгеноструктурного анализа.

**Положения, выносимые на защиту.**

- Трибутилфосфин является эффективным катализатором присоединения гидрофосфорильных соединений (диалкилфосфитов, фосфонитов, вторичных фосфиноксидов) к алкенам, активированным электроноакцепторными группами (сложноэфирной, нитрильной, амидной). На основе предложенного варианта катализа можно проводить усовершенствованный синтез ранее известных фосфорорганических соединений, а также синтез новых представителей этого класса соединений, эффективное получение которых не представлялось возможным в условиях классического основного катализа.

- В присутствии трибутилфосфина диалкилфосфиты и *O*-этилфенилфосфонит региоспецифично присоединяются к эфиру фенилпропиоловой кислоты, давая продукты  $\alpha$ -моноприсоединения преимущественно с *E*-конфигурацией с высокими выходами. В аналогичных условиях дифенилфосфиноксид преимущественно дает продукт вицинального бисприсоединения к алкину.

- В условиях катализа трибутил- или трифенилфосфином гидрофосфорильные соединения гладко присоединяются к эфирам пропиоловой и тетроловой кислот, приводя к продуктам вицинального бисприсоединения независимо от молярного соотношения реагентов в исходной смеси.

- Во всех перечисленных реакциях катализ третичными фосфинами не может быть заменен на катализ их ближайшими структурными аналогами – третичными аминами.

**Личный вклад автора.** Все экспериментальные данные, представленные в диссертационной работе, получены автором лично или при его непосредственном участии; совместно с научным руководителем сформулированы основные цели и задачи исследования, обсуждены его результаты, написаны и оформлены статьи и тезисы докладов. Выводы диссертации полностью основаны на экспериментальном материале, полученном соискателем в ходе выполнения работы.

**Степень достоверности.** Достоверность результатов проведенных исследований основана на использовании комплекса современных физических методов исследования:

спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , Фурье-ИК-спектроскопии, электроспрей масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на: IX Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2013 г.), XXIV и XXV Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2014 и 2015 гг.), Всероссийской школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2014 г.), IX Международной конференции молодых ученых по химии (IX International conference of young scientists on chemistry) «MENDELEEV 2015» (Санкт-Петербург, 2015 г.), I Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» (Казань, 2015 г.), IV Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2015 г.), Итоговой научной конференции КФУ (Казань, 2016 г.), XXIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2016 г.), 21-й Международной конференции по химии фосфора (21st International Conference on Phosphorus Chemistry, ICPC-2016) (Казань, 2016 г.), 17th Tetrahedron Symposium: Challenges in Biological, Bioorganic, Organic & Medicinal Chemistry (Ситжес, Испания, 2016 г.), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016 г.), II Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2016 г.).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК (и в международные реферативные базы данных и системы цитирования), 1 статья в сборнике, а также тезисы 14 докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях. Кроме того, получен 1 патент РФ на изобретение. Опубликованные работы написаны в соавторстве с научным руководителем к.х.н., доцентом А.В. Салиным; студенткой Ф.Г. Шамсутдиновой и аспирантом А.Р. Фатхутдиновым, участвовавшими в подготовке к проведению некоторых экспериментов; д.х.н., профессором В.И. Галкиным, принимавшим участие в обсуждении полученных данных; м.н.с. Д.Р. Исламовым и д.х.н., в.н.с. О.Н. Катаевой, выполнявшими рентгеноструктурный анализ представленных образцов.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа изложена на 161 странице машинописного текста, включает 11 рисунков, 93 схемы, 16 таблиц и состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, включающего 163 наименования. В первой главе представлен литературный обзор по реакции Михаэля в ряду гидрофосфорильных соединений с различными неопределенными реагентами, а также освещены последние достижения в области фосфин-катализируемых реакций. Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов автора по фосфин-катализируемому фосфорилированию активированных алкенов и алкинов. Третья глава содержит описание синтетических методик, использованной аппаратуры и полную расшифровку спектральных данных полученных соединений.

**Работа выполнена** на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - кандидатов наук (МК-

1316.2012.3), а также гранта Российского фонда фундаментальных исследований по поддержке научных проектов, выполняемых ведущими молодежными коллективами (15-33-20067 а).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Реакции активированных алкенов с гидрофосфорильными соединениями, катализируемые третичными фосфинами

Присоединение гидрофосфорильных соединений к непредельным электрофильным соединениям, используемым в качестве субстратов в реакции Пудовика, широко описано в литературе. Многочисленные исследования показывают, что эффективность этой реакции сильно зависит от структуры непредельного производного, природы заместителей у атома фосфора в гидрофосфорильном соединении и условий проведения процесса. Разработка новых эффективных способов катализа реакции Пудовика, как показывает анализ литературных данных, является актуальной задачей, причем основные усилия исследователей в этой области сосредоточены на поиске селективных катализаторов с возможностью их регенерации.

На протяжении последних лет на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений КФУ проводится изучение кинетики и механизма реакций третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями (Схема 1).

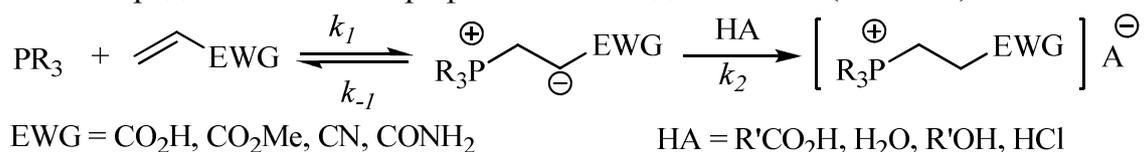


Схема 1

Существование на пути этих реакций цвиттер-ионного интермедиата, содержащего сильноосновный карбанионный центр, который мог бы участвовать в депротонировании гидрофосфорильного соединения, и явилось стимулом для изучения возможности катализа реакции Пудовика третичными фосфинами.

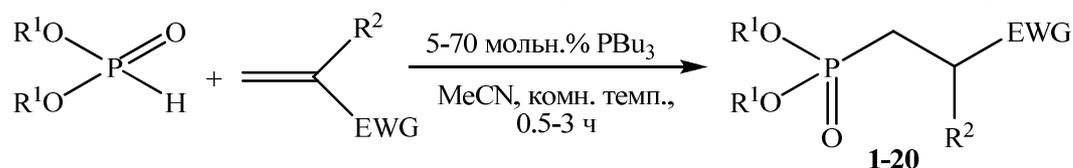
Первоначально было проведено изучение модельных реакций диэтилфосфита с метилакрилатом и метилметакрилатом в различных растворителях, чтобы выяснить возможную каталитическую активность третичных фосфинов в реакции Пудовика.

Оказалось, что выходы целевых фосфонатов в значительной степени зависят от природы как третичного фосфина, так и растворителя. Трифенилфосфин, а также более нуклеофильный трис(4-метоксифенил)фосфин не способны катализировать присоединение диалкилфосфита. Использование еще более нуклеофильного трис(2,4,6-триметоксифенил)фосфина в реакции с участием метилакрилата привело к умеренной конверсии в целевой фосфонат, но данный фосфин не катализировал реакцию метилметакрилата. Наконец, наилучшие результаты были получены при использовании нуклеофильного алифатического фосфина – трибутилфосфина.

Исследование влияния природы растворителя на протекание реакций показало, что полярные растворители, такие как ацетонитрил, ДМФА, ДМСО значительно облегчают взаимодействие. Наилучшие результаты были получены при использовании ацетонитрила.

После оптимизации условий был изучен синтетический потенциал предложенного варианта катализа реакции Пудовика трибутилфосфином с использованием более широкого круга диалкилфосфитов и непредельных соединений (Таблица 1).

**Таблица 1.** Синтетический потенциал реакции Пудовика, катализируемой  $\text{PBU}_3$



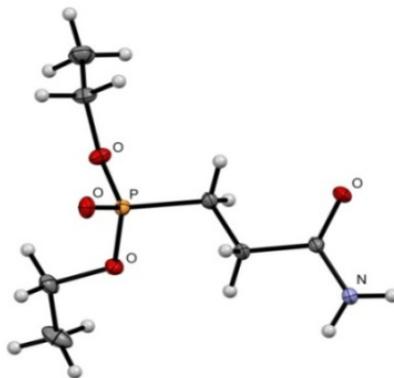
№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	EWG	Мольн. % $\text{PBU}_3$	Конверсия, % <sup>a</sup>	Время, ч	Выход, %
1	Me	H	CO <sub>2</sub> Me	5	92	0.5	82
2	Me	H	CN	5	91	0.5	85
3	Me	Me	CO <sub>2</sub> Me	50	86	2	75
4	Me	H	CONH <sub>2</sub>	20	97	1	95
5	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	30	89	1	82
6	Et	H	CO <sub>2</sub> Me	5	88	0.5	81
7	Et	H	CN	5	88	0.5	81
8	Et	Me	CO <sub>2</sub> Me	50	83	2	78
9	Et	H	CONH <sub>2</sub>	20	97	1	92
10	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	30	91	1	84
11	<i>i</i> -Pr	H	CO <sub>2</sub> Me	5	82	1	76
12	<i>i</i> -Pr	H	CN	10	78	1	74
13	<i>i</i> -Pr	Me	CO <sub>2</sub> Me	70	78	3	70
14	<i>i</i> -Pr	H	CONH <sub>2</sub>	25	93	1	85
15	<i>i</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	40	65	3	60
16	<i>i</i> -Bu	H	CO <sub>2</sub> Me	5	99	0.5	94
17	<i>i</i> -Bu	H	CN	5	90	0.5	84
18	<i>i</i> -Bu	Me	CO <sub>2</sub> Me	50	86	2	81
19	<i>i</i> -Bu	H	CONH <sub>2</sub>	25	94	1	90
20	<i>i</i> -Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	30	80	2	74

<sup>a</sup> по данным спектроскопии ЯМР <sup>31</sup>P

Скорость реакции оказалась очень чувствительной к природе непредельного субстрата. Так, реакционная способность менее электрофильного акриламида оказалась ниже, чем метилакрилат и акрилонитрил. Реакционная способность эфиров уменьшалась в ряду метилакрилат – диметилитаконат – метилметакрилат, данный тренд коррелирует со скоростью кватернизации третичных фосфинов данными эфирами, установленной в ходе кинетических исследований нашей группы. Тем не менее, во всех случаях были достигнуты высокие выходы целевых продуктов за короткий промежуток времени путем увеличения концентрации катализатора в реакционной смеси.

Если диметил-, диэтил- и диизобутилфосфиты реагировали очень схожим образом, то заметное снижение скорости наблюдалось для диизопропилфосфита. Наиболее вероятно, меньшая реакционная способность диизопропилфосфита является следствием его меньшей кислотности, что затрудняет его депротонирование в ходе реакции. Скорость реакций с участием диизопропилфосфита вновь была повышена путем увеличения концентрации трибутилфосфина в реакционной смеси.

Все реакции протекали с высокой хемоселективностью, без образования побочных продуктов. Строение всех синтезированных соединений **1-20** установлено методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Структура кристаллического продукта реакции **9** диэтилфосфита с акриламидом подтверждена также данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1).

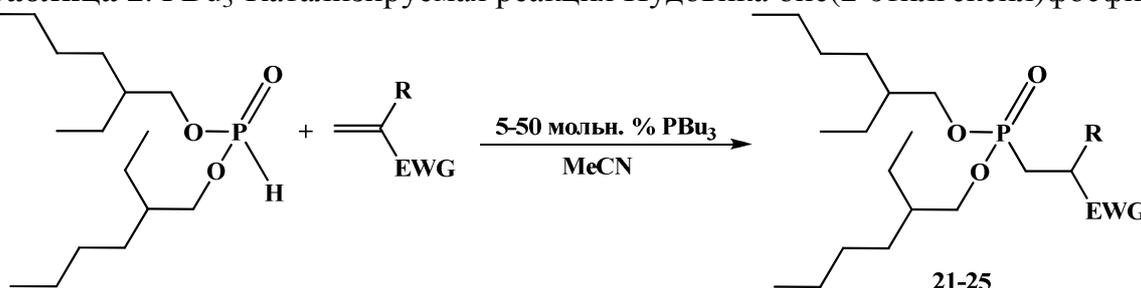


**Рисунок 1.** Геометрия диэтил-3-амино-3-оксopропилфосфоната **9** в кристалле

К сожалению, осуществить эффективное присоединение диалкилфосфитов к  $\beta$ -замещенным алкенам – метилкротонату и метилциннамату – в условиях катализа трибутилфосфином не удалось. Даже в жестких условиях целевые фосфонаты образовывались лишь в следовых количествах. Этот результат не стал неожиданностью, поскольку инертность  $\beta$ -замещенных алкенов в фосфин-катализируемых реакциях является общеизвестной.

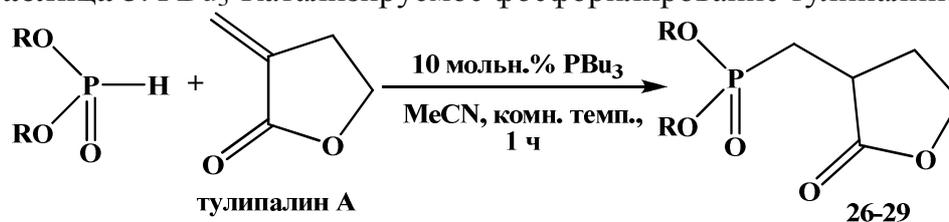
Хорошо известно, что присоединение высших диалкилфосфитов к активированным алкенам в условиях основного катализа протекает менее эффективно и осложняется реакциями переэтерификации. Оказалось, что бис(2-этилгексил)фосфит легко вступает во взаимодействие с активированными алкенами в условиях, оптимизированных для простейших представителей диалкилфосфитов, давая целевые фосфонаты с высокими выходами (Таблица 2).

**Таблица 2.**  $PBu_3$ -Катализируемая реакция Пудовика бис(2-этилгексил)фосфита



№	R	EWG	Мольн. % $PBu_3$	Конверсия, %	Время, ч	Выход, %
21	H	$CO_2Me$	5	92	0.5	85
22	H	CN	5	77	0.5	71
23	Me	$CO_2Me$	50	76	2	70
24	H	$CONH_2$	25	92	1	88
25	$CH_2CO_2Me$	$CO_2Me$	30	78	2	70

Катализ реакции Пудовика третичными фосфинами интересен и с точки зрения принципиально новых синтетических возможностей, например, фосфорилирования неопределенных соединений, нестабильных в условиях основного катализа. Нам представлялось интересным осуществить фосфорилирование природного неопределенного лактона тулипалина А, многие производные которого являются биологически активными веществами. Оказалось, что тулипалин А в условиях катализа трибутилфосфином гладко реагирует с диалкилфосфитами, давая продукты присоединения с высокими выходами с сохранением лактонного цикла (Таблица 3).

Таблица 3.  $\text{PBU}_3$ -Катализируемое фосфорилирование тулипалина А

№	R	Конверсия, %	Время, ч	Выход, %
26	Me	92	1	87
27	Et	85	1	80
28	$\text{C}_8\text{H}_{17}^a$	76	1	71
29	i-Bu	81	1	71

<sup>a</sup> $\text{C}_8\text{H}_{17}=\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$

В ходе исследования мы сопоставили эффективность катализа реакции Пудовика трибутилфосфином и ближайшими аналогами фосфинов – третичными аминами. Для этой цели были использованы триэтиламин, а также более нуклеофильные амины - 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO) и 1,8-диазабисциклоундец-7-ен (DBU). Из данных аминов лишь DBU был способен катализировать реакции, однако при прочих равных условиях катализ трибутилфосфином оказался намного более эффективным.

Следует отметить, что в оптимизированных условиях каталитическая активность трибутилфосфина оказалась сопоставимой с таковой для алкоголятов щелочных металлов, которые в настоящее время доминируют в области промышленного синтеза, основанного на использовании реакции Пудовика. Как видно из Схемы 2, для получения диметил-3-амино-3-оксипропилфосфоната **4** (прекурсора антипирена Pyrovatex CP) при катализе реакции трибутилфосфином требуются более мягкие условия и меньшее время проведения реакции по сравнению с классическим вариантом катализа данной реакции метилатом натрия:

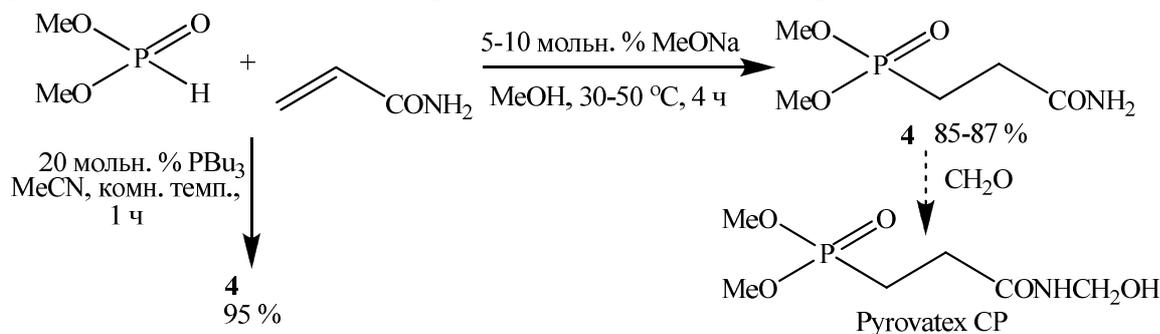


Схема 2

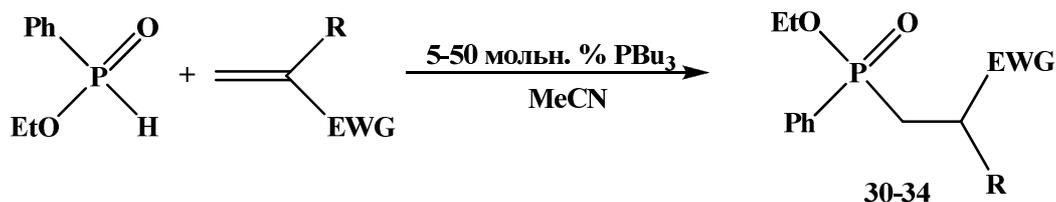
Другим преимуществом предлагаемой методики является то, что трибутилфосфин в отличие от метилата натрия может быть легко регенерирован из реакционной смеси в процессе выделения целевого продукта, а затем неоднократно использован по назначению в данной реакции.

Изучение влияния заместителей у атома фосфора в гидрофосфорильном соединении не ограничилось лишь использованием различных диалкилфосфитов, поскольку известно, что в реакцию Пудовика могут вступать и прочие гидрофосфорильные соединения, а именно, производные фосфонистых и фосфинистых кислот.

Фосфин-катализируемые реакции *O*-этилфенилфосфонита протекают практически в тех же условиях, что и для диэтилфосфита, при этом с высокими выходами образуются со-

ответствующие фосфинаты (Таблица 4). Продукты присоединения к метилметакрилату и диметилитаконату, содержащие два стереогенных центра – углеродный и фосфорный – были получены в виде смеси двух диастереомеров с приблизительно равным содержанием.

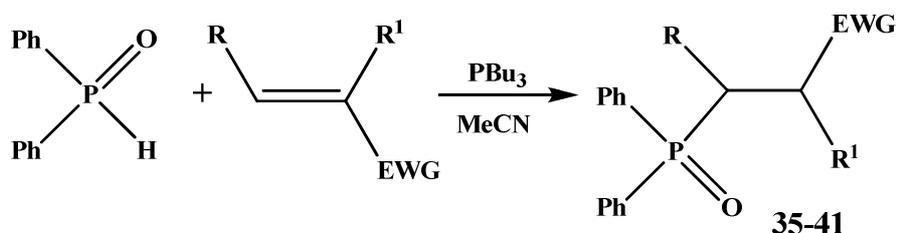
**Таблица 4.**  $\text{PBu}_3$ -Катализируемая реакция Пудовика *O*-этилфенилфосфонита



№	R	EWG	Мольн. % $\text{PBu}_3$	Конверсия, %	Время, ч	Выход, %
30	H	$\text{CO}_2\text{Me}$	5	92	0.5	84
31	H	CN	5	91	0.5	84
32	Me	$\text{CO}_2\text{Me}$	50	86	2	75
33	H	$\text{CONH}_2$	20	97	1	95
34	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{CO}_2\text{Me}$	40	79	2	74

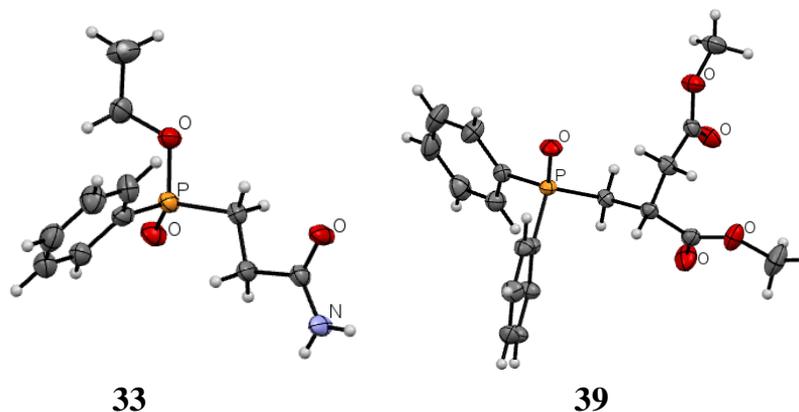
Дифенилфосфиноксид также гладко реагирует с активированными алкенами при катализе реакций трибутилфосфином, давая соответствующие третичные фосфиноксиды с высокими выходами (Таблица 5). Отличительной особенностью дифенилфосфиноксида явилось то, что в присутствии трибутилфосфина он реагировал даже с  $\beta$ -замещенными непредельными эфирами – метилкротонатом и метилциннаматом, – что не имело места для прочих гидрофосфорильных соединений. Таким образом, дифенилфосфиноксид оказался наиболее реакционноспособным из использованных гидрофосфорильных соединений в фосфин-катализируемой реакции Пудовика, что, по-видимому, связано с наибольшей нуклеофильностью соответствующего дифенилфосфинит-аниона.

**Таблица 5.**  $\text{PBu}_3$ -Катализируемая реакция Пудовика дифенилфосфиноксида



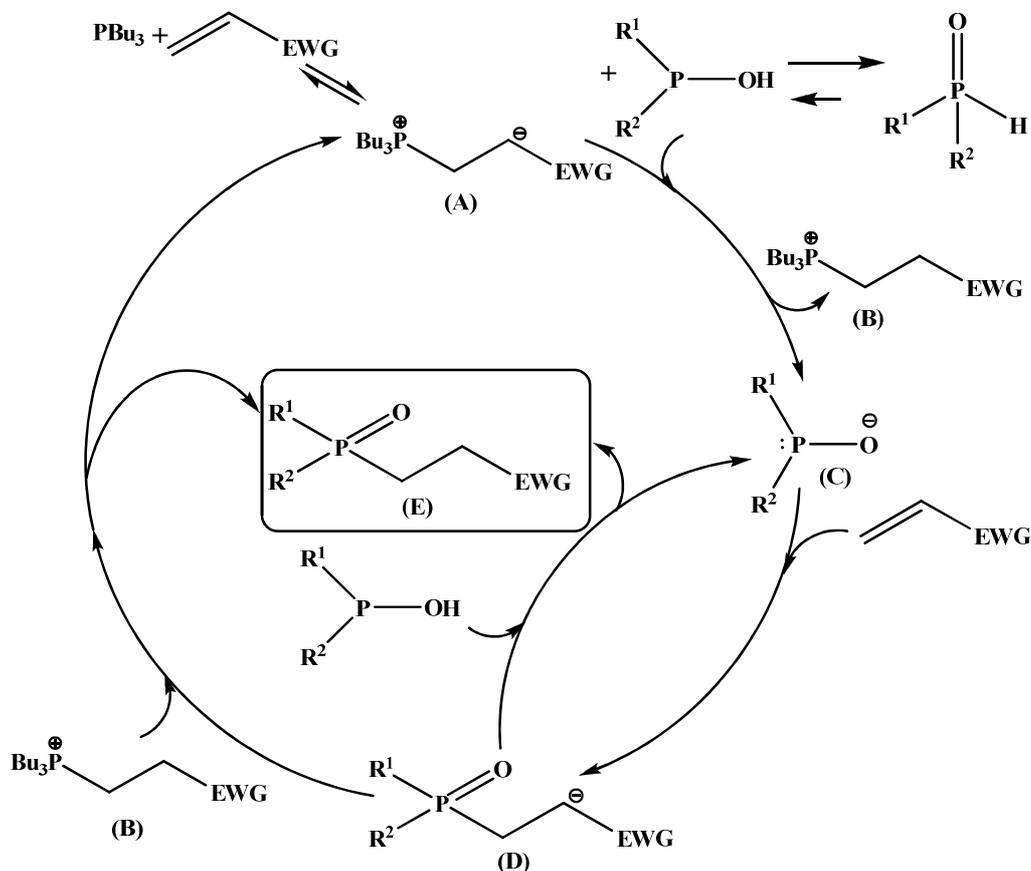
№	R	R <sup>1</sup>	EWG	Мольн. % $\text{PBu}_3$	Конверсия, %	Время, ч	Выход, %
35	H	H	$\text{CO}_2\text{Me}$	5	93	0.5	90
36	H	H	CN	5	73	0.5	70
37	H	Me	$\text{CO}_2\text{Me}$	50	98	2	96
38	H	H	$\text{CONH}_2$	20	93	1	91
39	H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{CO}_2\text{Me}$	30	97	1	95
40	Me	H	$\text{CO}_2\text{Me}$	50	82	12	77
41	Ph	H	$\text{CO}_2\text{Me}$	100	70	48	68

Строение всех синтезированных соединений **21-41** (из Таблиц 2-5) установлено методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, структура кристаллических продуктов **33** и **39** подтверждена также данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2).



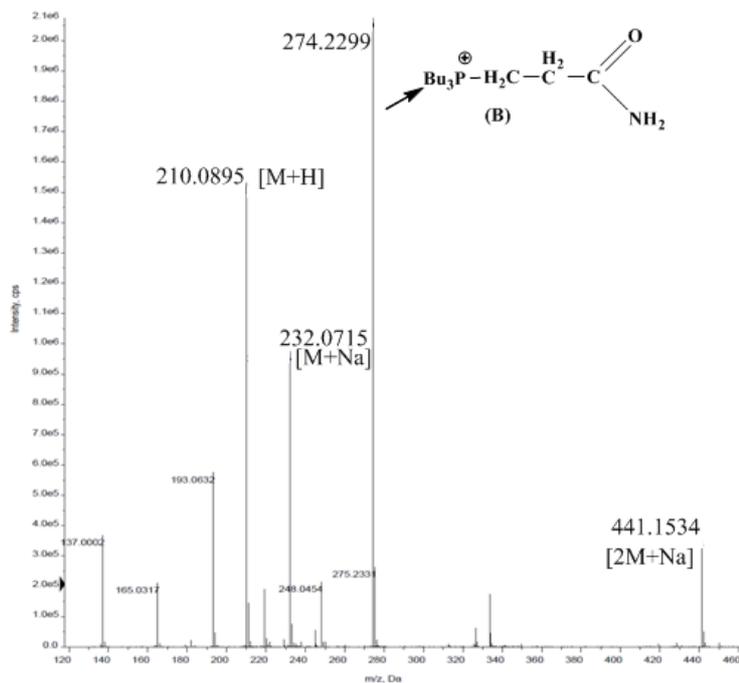
**Рисунок 2.** Геометрия этил-3-амино-3-оксипропилфенилфосфината **33** и диметил-2-((дифенилфосфорил)метил)сукцината **39** в кристалле

Основываясь на известной химии третичных фосфинов, логичнее всего рассматривать не основной, а нуклеофильный механизм катализа реакции Пудовика (Схема 3). Первоначальная атака трибутилфосфина на электрофильную  $C=C$  связь приводит к цвиттер-ионному интермедиату **A**, карбанионный центр которого депротонирует диалкилфосфит, давая фосфониевый катион **B**. (Очевидно, в этой стадии принимает участие более кислая трехвалентная трехкоординированная таутомерная форма гидрофосфорильного соединения). Депротонированный диалкилфосфит **C** вовлекается во взаимодействие с другой молекулой активированного алкена, давая карбанион **D**. Последний отщепляет протон от следующей молекулы диалкилфосфита с образованием целевого фосфоната и депротонированной формы диалкилфосфита, которая вновь вовлекается в реакцию с непредельным производным, продолжая каталитический цикл.



**Схема 3.** Предполагаемый механизм катализа реакции Пудовика третичными фосфинами

Попытки зафиксировать фигурирующий в данном механизме цвиттер-ионный интермедиат **A** с помощью спектроскопии ЯМР не увенчались успехом, что, очевидно, связано с его высокой реакционной способностью и малым временем жизни. Тем не менее, в масс-спектрах высокого разрешения некоторых соединений удалось зафиксировать соответствующий пик фосфониевого катиона, образовавшегося в результате присоединения трибутилфосфина к алкену с последующим протонированием цвиттер-иона, что подтверждает генерацию интермедиата **B** в ходе реакции.



**Рисунок 3.** Масс-спектр высокого разрешения соединения **9** с ионизацией электрораспылением (раствор в метаноле)

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность использования трибутилфосфина в качестве катализатора реакции Пудовика. Техническим результатом данных превращений является высокий выход целевых продуктов, отсутствие побочных обменных реакций с участием катализатора, высокая скорость и технологичность процесса, возможность регенерации катализатора для многократного использования, нечувствительность катализатора к влаге.

## 2. Реакции активированных алкинов с гидрофосфорильными соединениями, катализируемые третичными фосфинами

Обычно присоединение нуклеофилов к активированным тройным углеродным связям в присутствии основных катализаторов протекает по  $\beta$ -углеродному атому с образованием аддуктов Михаэля. Однако известно, что третичные фосфины обладают необычной особенностью менять региоселективность реакций присоединения с классического  $\beta$ -присоединения на присоединение по  $\alpha$ -углеродному атому за счет генерации в ходе реакции винилфосфониевого интермедиата.

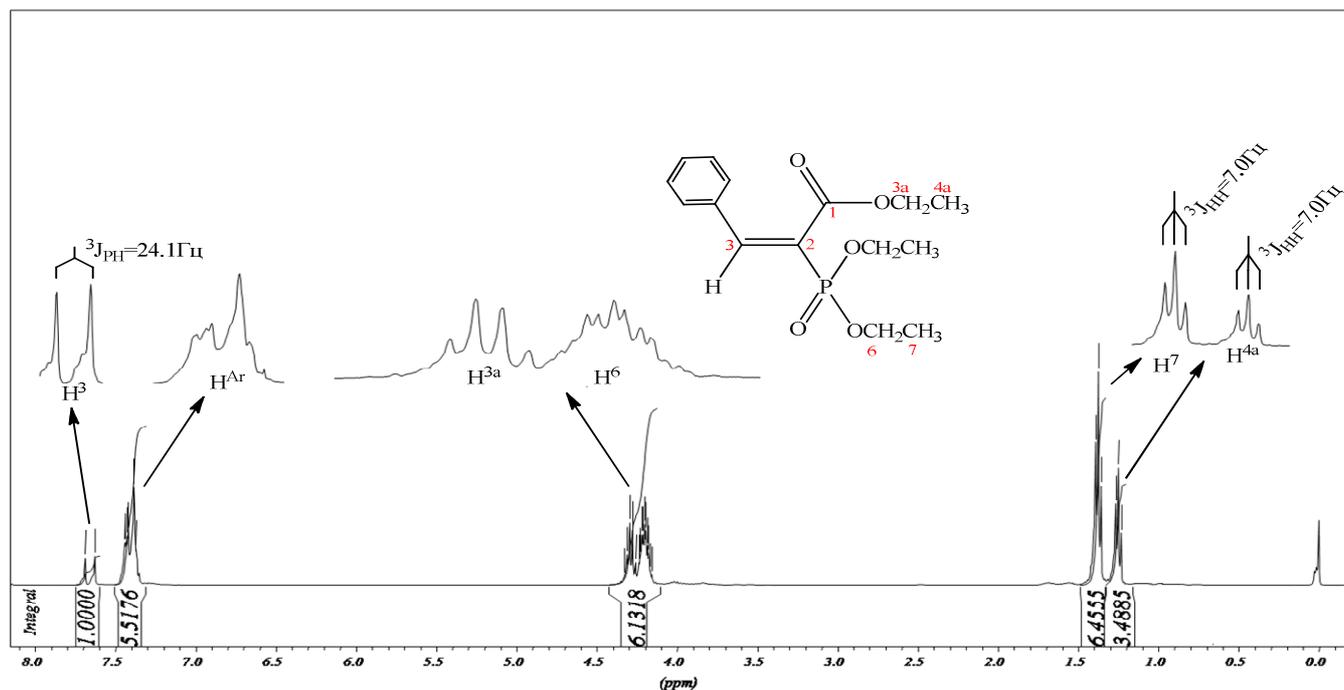
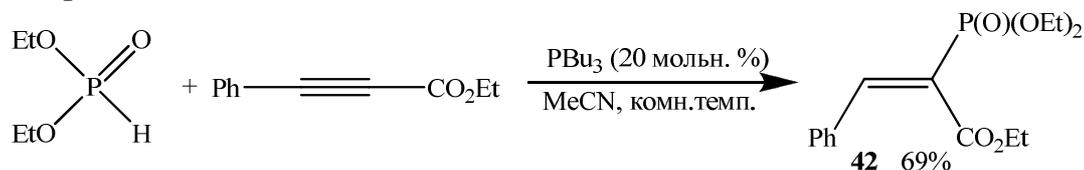
В этой связи представлялось интересным выяснить, какое направление присоединения –  $\alpha$ - или  $\beta$ -присоединение – будет реализовываться при присоединении гидрофосфорильных соединений к эфиру фенилпропиоловой кислоты в условиях катализа третичными фосфинами. Для начала в реакцию был вовлечен диэтилфосфит, поскольку оба возможных продукта (как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -присоединения), полученные иными способами, были описаны ранее в литературе.

При катализе реакции трибутилфосфином был получен продукт, спектральные харак-

Так, на Рисунке 3 представлен масс-спектр амида **9**, в котором присутствуют не только пики квазимолекулярных ионов  $[M+H]$  ( $m/z$  210.0895) и  $[M+Na]$  ( $m/z$  232.0715), но и пик с  $m/z$  274.2299 Да, принадлежащий катиону **B** из Схемы 3, который образовался за счет присоединения трибутилфосфина к акриламиду с последующим протонированием соответствующего цвиттер-иона **A**.

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность использования трибутилфосфина в качестве катализатора реакции Пудовика. Техническим результатом данных превращений является высокий выход целевых продуктов, отсутствие побочных обменных ре-

теристики которого оказались полностью идентичными (*E*)-этил-2-(диэтоксифосфорил)-3-фенилакрилату, т.е. присоединение прошло по  $\alpha$ -атому углерода (Схема 4). В частности, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  продукта **42** (Рисунок 4) винильный протон сильно дезэкранирован (сигнал при 7.66 м.д.,  $^3J_{\text{PH}} = 24.1$  Гц), что свидетельствует о его геминальном расположении относительно фенильного заместителя.

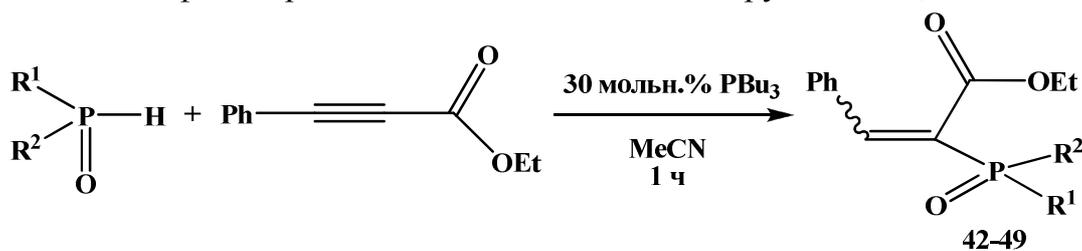


**Рисунок 4.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (*E*)-этил-2-(диэтоксифосфорил)-3-фенилакрилата **42** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц). МС (эл. спрей): рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{P}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]: 313.1205, найдено: 313.1200.

Затем была проведена оптимизация условий проведения данной реакции. Использование различных растворителей показало, что природа растворителя слабо влияет на синтетический результат присоединения. Реакция хорошо протекала как в полярных, так и неполярных растворителях, протонных и апротонных. Наилучший результат был достигнут при использовании ацетонитрила. Трифенилфосфин оказался недостаточно нуклеофильным, чтобы катализировать присоединение, оптимальным явилось использование 30 мольных % трибутилфосфина. Третичные амины (триэтиламин, DABCO, DBU) не катализировали данную реакцию, эти амины оказались также недостаточно основными, чтобы катализировать классическое сопряженное присоединение.

Далее в оптимизированных условиях был изучен синтетический потенциал реакции с участием различных гидрофосфорильных соединений (Таблица 6). По сравнению с реакциями алкенов, фосфин-катализируемое  $\alpha$ -присоединение оказалось малочувствительным к природе используемого гидрофосфорильного соединения: даже диизопропилфосфит реагировал в оптимизированных условиях с синтетически значимым выходом целевого продукта. Высшие диалкилфосфиты и *O*-этилфенилфосфонит также оказались подходящими реагентами.

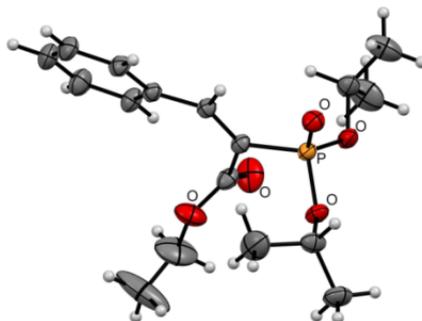
**Таблица 6.** Реакция гидрофосфорильных соединений с этиловым эфиром фенилпропиоловой кислоты, катализируемая  $\text{PBU}_3$



№	$\text{R}^1, \text{R}^2$	$^3J_{\text{PH}}$	Конверсия, %	Выход, %	<i>E/Z</i>
42	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{EtO}$	24.1	93	90	95:5
43	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{MeO}$	24.6	79	73	96:4
44	$\text{R}^1=\text{R}^2=i\text{-PrO}$	24.1	77	72	98:2
45	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{BuO}$	24.1	88	83	96:4
46	$\text{R}^1=\text{R}^2=i\text{-BuO}$	24.6	92	88	96:4
47	$\text{R}^1=\text{R}^2=n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{O}$	24.1	85	82	96:4
48	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}^a$	24.1	88	84	96:4
49	$\text{R}^1=\text{OEt}; \text{R}^2=\text{Ph}$	21.1	79	72	95:5

<sup>a</sup> $\text{C}_8\text{H}_{17}=\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$

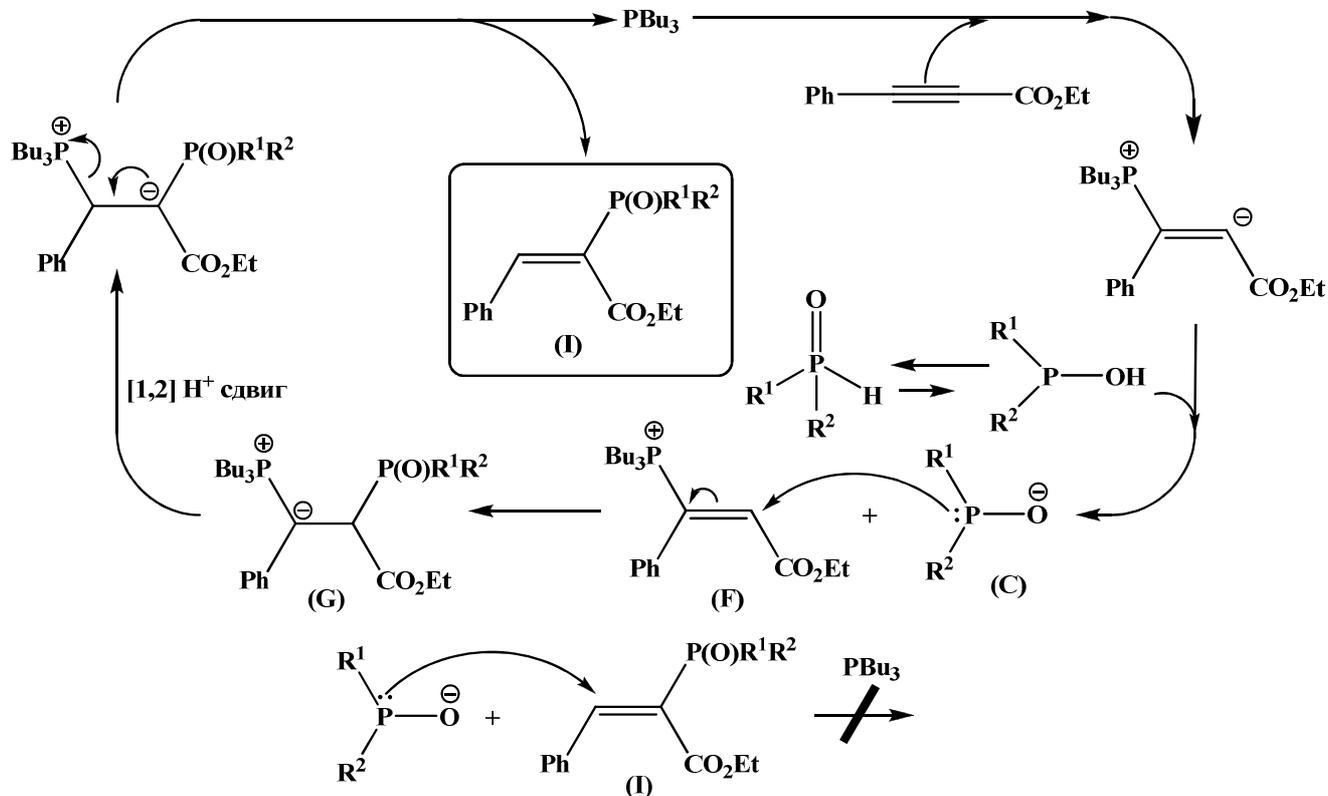
Все реакции протекали стереоселективно, давая в качестве основного продукта *E*-изомер. *E*-Конфигурация полученных соединений была установлена по данным ЯМР спектров, в которых сигнал алкенового протона представлен в виде дублета с константой спин-спинового взаимодействия около 24 Гц (Таблица 6), типичной для *cis*-ориентации атомов фосфора и водорода относительно  $\text{C}=\text{C}$  связи. Структура и конфигурация продукта **44**, полученного из диизопропилфосфита, была доказана методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 5).



**Рисунок 5.** Геометрия (*E*)-Этил-2-(диизопроксифосфорил)-3-фенилакрилата **44** в кристалле

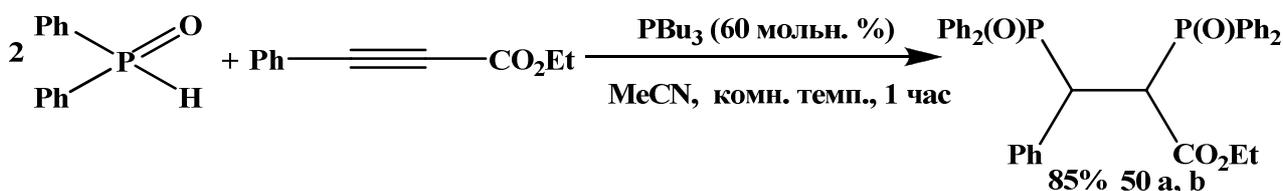
Образование продуктов  $\alpha$ -присоединения можно объяснить следующим образом (Схема 5). Первоначальное присоединение фосфина к активированному алкину генерирует цвиттер-ион, который депротонирует гидрофосфорильное соединение с образованием винилфосфониевой соли **F**. В ней  $\alpha$ -атом углерода становится электрофильным и подвергается атаке аниона **C**, давая илид **G**. Последующий [1,2]-прототропный сдвиг в илиде приводит к элиминированию фосфина и образованию целевого продукта реакции. Данный механизм с винилфосфониевой солью **F** и фосфорным илидом **G** в качестве ключевых интермедиатов делает понятным, почему  $\alpha$ -присоединение оказывается несовместимым с катали-

зом аминами. В рассмотренных реакциях сопряженное присоединение второй молекулы гидрофосфорильного соединения к образовавшемуся алкену **I** не наблюдалось, даже когда в реакцию вводился двукратный избыток фосфорного реагента. По-видимому, это связано со стерическим экранированием  $\beta$ -реакционного центра фенильным заместителем, препятствующим дальнейшему фосфорилированию. Попытки осуществить фосфин-катализируемое присоединение диалкилфосфитов к метилциннамату, как рассматривалось выше, также не увенчались успехом.



**Схема 5.** Предполагаемый механизм фосфин-катализируемого  $\alpha$ -фосфорилирования активированных алкинов

Однако при проведении реакции дифенилфосфиноксида с этиловым эфиром фенилпропиоловой кислоты в условиях, оптимизированных для прочих гидрофосфорильных соединений, из реакционной смеси начал выпадать осадок, спектральные характеристики которого соответствовали продукту вицинального бисприсоединения двух молекул фосфиноксида по тройной связи активированного алкина. Этот результат не стал для нас неожиданным, поскольку в предыдущих исследованиях дифенилфосфиноксид оказался единственным реагентом, способным присоединяться к  $\beta$ -замещенным алкенам в условиях катализа трибутилфосфином. Для увеличения выхода продукта бисприсоединения была проведена реакция с соотношением реагентов 2:1 и концентрацией трибутилфосфина 60 мольных % (Схема 6). В результате целевой бисфосфиноксид **50** был выделен с выходом 85%.



**Схема 6**

За счет различной растворимости полученные диастереомеры **50 a, b** были разделены, и проведена их полная спектральная идентификация. В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  обоих диастереомеров присутствуют дублеты дублетов, обусловленные спин-спиновым взаимодействием между атомами фосфора через три связи с константой  $^3J_{\text{PP}}=18.6$  Гц для одного изомера и  $^3J_{\text{PP}}=39.1$  Гц – для другого. К сожалению, нам не удалось выделить в индивидуальном виде продукт моноприсоединения дифенилфосфиноксида к этиловому эфиру фенолпропиоловой кислоты, хотя спектрально его наличие в реакционной смеси наблюдается.

В продолжение исследований были изучены фосфин-катализируемые реакции гидрофосфорильных соединений с эфирами пропиоловой и тетроловой кислот. Оказалось, что замена объемного фенильного заместителя в  $\beta$ -положении алкина на метильную группу или же на атом водорода делает возможным вицинальное бисприсоединение не только дифенилфосфиноксида, но и диалкилфосфитов. При этом реакции не удавалось остановить на стадии моноприсоединения даже в условиях недостатка гидрофосфорильного соединения в реакционной смеси. Реакции с участием этилтетролата (Схема 7) гладко протекали в условиях, оптимизированных для эфира фенолпропиоловой кислоты (Таблица 7), давая смесь двух диастереомеров в равном соотношении. Диастереомерные продукты на основе дифенилфосфиноксида были разделены и охарактеризованы по отдельности.

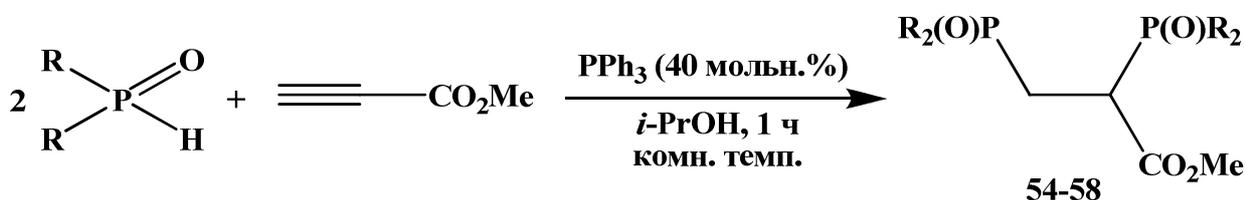
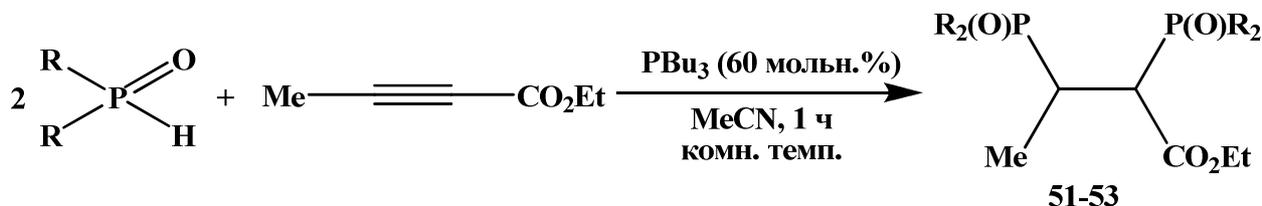


Таблица 7. Фосфин-катализируемое бисгидрофосфорилирование

№	R	PR <sub>3</sub>	Мольн. % PR <sub>3</sub>	Конверсия, %	Выход, %
51	MeO	PBu <sub>3</sub>	60	82	76
52	EtO	PBu <sub>3</sub>	60	89	83
53	Ph	PBu <sub>3</sub>	60	92	85
54	MeO	PPh <sub>3</sub>	40	90	84
55	EtO	PPh <sub>3</sub>	40	90	84
56	<i>i</i> -BuO	PPh <sub>3</sub>	40	82	76
57	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> O <sup>a</sup>	PPh <sub>3</sub>	40	92	82
58	Ph	PPh <sub>3</sub>	40	86	82

<sup>a</sup>C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>=CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>

Однако в реакциях метилпропиолата (Схема 8) использование трибутилфосфина в качестве катализатора оказалось малоэффективным, так как данный фосфин промотировал

побочные реакции с участием незамещенного алкина. Более эффективным оказалось использование менее нуклеофильного трифенилфосфина. На увеличение выхода продукта присоединения сильное влияние оказало и изменение природы растворителя. Так, в ацетонитриле реакция протекала с образованием большого числа побочных продуктов даже при использовании трифенилфосфина. Было предположено, что использование протондонорного растворителя поможет минимизировать побочные процессы за счет «перехвата» слишком активного цвиттер-ионного интермедиата протонным растворителем. Действительно, использование изопропилового спирта в качестве растворителя позволило увеличить выходы до 76% и более (Таблица 7).

Невозможность остановить реакции гидрофосфорилирования эфиров тетроловой и пропиоловой кислот на стадии образования продуктов монофосфорилирования весьма примечательна. Вероятнее всего, для данных реакций следует рассматривать механизм, включающий первоначальное присоединение гидрофосфорильного соединения по  $\alpha$ -положению алкина, как это имело место в случае эфира фенилпропиоловой кислоты. Ввиду высокой реакционной способности образующегося бисактивированного алкена, обусловленной наличием двух акцепторных групп при  $C=C$  связи и отсутствием объемного заместителя у  $\beta$ -углеродного атома, не удастся остановить реакцию на стадии моноприсоединения.

Таким образом, третичные фосфины оказались эффективными катализаторами и в реакциях присоединения гидрофосфорильных соединений и по тройным углерод-углеродным активированным связям. При этом было обнаружено изменение региоселективности фосфорилирования по сравнению с классическими реакциями Михаэля на неклассическое  $\alpha$ -присоединение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С использованием трибутилфосфина в качестве нуклеофильного катализатора разработан эффективный синтетический протокол, позволяющий получать соединения с новой связью фосфор-углерод путем присоединения гидрофосфорильных соединений (диалкилфосфитов, фосфонитов, вторичных фосфиноксидов) к алкенам, активированным электроноакцепторными группами. Предложенный способ катализа характеризуется: высокой скоростью взаимодействия, высокими выходами целевых продуктов, мягкими условиями, отсутствием побочных реакций с участием катализатора, возможностью регенерации катализатора для последующего многократного использования по назначению. Показано, что триарилфосфины (трифенил-, трис(*n*-метоксифенил)-, трис(2,4,6-триметоксифенил)фосфины) не являются эффективными катализаторами указанных реакций. Каталитическая активность трибутилфосфина оказалась намного выше таковой для третичных аминов, в частности, триэтиламина, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена.

2. Установлено, что скорость фосфин-катализируемого гидрофосфорилирования алкенов достаточно чувствительна к природе обоих реагентов. В ряду активированных алкенов скорость взаимодействия снижается с уменьшением электрофильности  $C=C$  связи (акриламид), введением заместителя в  $\alpha$ -положение непредельного субстрата (метилметакрилат, диметилитаконат). В ряду диалкилфосфитов реакционная способность снижается с уменьшением кислотности  $P(O)-H$  связи (диизопропилфосфит), но практически не зависит от длины алкильного радикала в фосфите, что делает разработанный протокол удобным

для синтеза высших фосфонатов. Во всех указанных случаях повышение эффективности катализа реакций достигается путем увеличения концентрации трибутилфосфина, что не приводит к снижению хемоселективности процесса. Эффективное фосфорилирование  $\beta$ -замещенных алкенов (метилкротоната, метилциннамата) в условиях катализа трибутилфосфином оказывается возможным лишь при использовании дифенилфосфиноксида, показавшего наиболее высокую реакционную способность из использованных гидрофосфорильных соединений.

3. Показано, что разработанный способ катализа реакций трибутилфосфином позволяет эффективно проводить фосфорилирование природных непредельных лактонов с сохранением лактонного цикла, что не представляется возможным в условиях классического основного катализа. При этом впервые были получены фосфорилированные производные  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактона (тулипалина А).

4. Разработан эффективный одностадийный метод получения  $\alpha$ -фосфорилированных циннаматов путем присоединения диалкилфосфитов и *O*-этилфенилфосфонита к этиловому эфиру фенилпропиоловой кислоты, катализируемого трибутилфосфином. В этой реакции третичный фосфин изменяет региоселективность присоединения по сравнению с классическим сопряженным присоединением по Михаэлю на неклассическое  $\alpha$ -присоединение. Процесс характеризуется высокой стереоселективностью и приводит преимущественно к (*E*)-изомерным продуктам. Установлено, что аналогичная реакция дифенилфосфиноксида с этиловым эфиром фенилпропиоловой кислоты приводит к образованию продукта вицинального бисприсоединения двух молекул фосфиноксида по тройной связи эфира. Это обусловлено способностью дифенилфосфиноксида вступать в реакцию присоединения с циннаматами в условиях катализа трибутилфосфином, что не наблюдается для диалкилфосфитов и *O*-этилфенилфосфонита.

5. Установлено, что фосфин-катализируемое гидрофосфорилирование эфиров пропиоловой и тетроловой кислот приводит к продуктам вицинального бисприсоединения двух молекул гидрофосфорильного соединения к алкиноату независимо от мольного соотношения реагентов в исходной смеси.

На основе разработанного способа фосфорилирования алкенов можно проводить усовершенствованный синтез уже известных промышленно значимых фосфорорганических соединений (в частности, диметил-3-амино-3-оксопропилфосфоната – прекурсора антипирена Рувоватех® СР), так и синтез новых соединений, получение которых оказывается малоэффективным в условиях классического основного катализа. Так, фосфонаты, содержащие длинные алкоксильные группы у атома фосфора, представляют интерес для использования в качестве экстрагентов редкоземельных и трансурановых элементов, фосфорилированные производные тулипалина А – в качестве перспективных биологически активных соединений.

Разработанный одностадийный метод получения  $\alpha$ -фосфорилциннаматов можно использовать в синтезе таких биологически активных молекул как: циклопропанфосфоновые кислоты, тиохромены, пирролизин-3-оны.

Полученные новые представители класса вицинальных бисфосфонатов и бисфосфиноксидов представляют интерес в качестве комплексообразователей, в частности, по отношению к метастабильному изотопу  $^{99m}\text{Tc}$ , используемому для диагностики заболеваний костных тканей.

**Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

1. Salin, A. V. The Pudovik Reaction Catalyzed by Tertiary Phosphines / A. V. Salin, **A. V. П'ин**, F. G. Shamsutdinova, A. R. Fatkhutdinov, V. I. Galkin, D. R. Islamov, O. N. Kataeva, V. I. Galkin // *Curr. Org. Synthesis*. – 2016. – V. 13, № 1. – P. 132-141.
2. **П'ин, А. В.** Efficient Hydrophosphorylation of Activated Alkenes under Phosphine Catalysis / **A. V. П'ин**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Salin // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2016. – V. 191, № 11-12. – P. 1628-1629.
3. Salin, A. V. Phosphine-catalyzed addition of P(O)-H compounds to ethyl phenylpropionate / A. V. Salin, **A. V. П'ин**, F. G. Shamsutdinova, A. R. Fatkhutdinov, V. I. Galkin, D. R. Islamov, O. N. Kataeva // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56, № 45. – P. 6282-6286.
4. Способ получения фосфонатов из диалкилфосфитов и производных непредельных карбоновых кислот: пат. 2551287 Рос. Федерация: МПК C07F 9/40 / А. В. Салин, **А. В. Ильин**, А. Р. Фатхутдинов, Ф. Г. Шамсутдинова; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВПО КФУ. – № 2014115554/04; заявл. 17.04.14; опублик. 20.05.15, Бюл. № 14. 15с.: ил.
5. **Ильин, А. В.** Органокатализ реакции Пудовика третичными фосфинами / А. В. Ильин, Ф. Г. Шамсутдинова, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Салин // *Студенческий научный журнал «Грани науки»*. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 50-52.
6. **Ильин, А. В.** Гидрофосфорилирование непредельных электрофильных соединений в условиях катализа третичными фосфинами / **А. В. Ильин**, Ф. Г. Шамсутдинова, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Салин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т. 1: тез. докл. – Екатеринбург. – 2016. – С. 205.
7. **Ильин, А. В.** Фосфин-катализируемые реакции фосфорилирования непредельных электрофильных соединений / **А. В. Ильин**, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Салин // Сборник тезисов II Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» [Электронный ресурс]. – Казань: Изд-во КФУ. – 2016. – С. 241.
8. **П'ин, А. В.** Efficient Hydrophosphorylation of Activated Alkenes and Alkynes under Phosphine Catalysis / **A. V. П'ин**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Salin // *The 21st International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC XXI). Book of abstracts*. – Kazan. – 2016. – P. 331.
9. Salin, A. V. Phosphine-catalyzed hydrophosphorylation of electron-deficient alkenes and alkynes / A. V. Salin, **A. V. П'ин**, F. G. Shamsutdinova // *17th Tetrahedron Symposium: Challenges in Biological, Bioorganic, Organic & Medicinal Chemistry. Book of Abstracts* [Электронный ресурс]. – Sitges, Spain. – 2016. – P 3.009.
10. Шамсутдинова, Ф. Г. Фосфин-катализируемое гидрофосфорилирование непредельных электрофильных соединений / Ф. Г. Шамсутдинова, **А. В. Ильин** // *Материалы XXIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых Ломоносов* [Электронный ресурс] М.: МАКС Пресс, 2016. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM). Секция 11/6, файл 164.
11. **Ильин, А. В.** Присоединение гидрофосфорильных соединений к активированным алкинам в условиях катализа третичными фосфинами / **А. В. Ильин**, А. Р. Фатхутдинов, Ф. Г. Шамсутдинова, А. В. Салин // *Сборник тезисов I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века»* [Электронный ресурс]. – Казань: Изд-во КФУ. – 2015. – С. 430.

12. **П'ин, А. В.** Tertiary phosphines as organocatalysts for the Pudovik reaction / **А. В. П'ин**, F. G. Shamsutdinova, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Salin // Book of abstracts of ix international conference of young scientists on chemistry «MENDELEEV 2015». – SPb, 2015. – P. 240.
13. Шамсутдинова, Ф. Г. Фосфин-катализируемая реакция Пудовика / Ф. Г. Шамсутдинова, **А. В. Ильин**, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Салин // Сборник тезисов I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» [Электронный ресурс]. – Казань: Изд-во КФУ . – 2015. – С. 600.
14. **Ильин, А. В.** Органокаталитические методы фосфорилирования непредельных электрофильных соединений с использованием третичных фосфинов / **А. В. Ильин**, Ф. Г. Шамсутдинова, А. В. Салин, В. И. Галкин, А. Р. Фатхутдинов // Сборник материалов IV Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации». – Чебоксары: Изд-во ООО «Крона». – 2015. – С. 48, 49.
15. Шамсутдинова, Ф. Г. Органокаталитические методы фосфорилирования непредельных электрофильных соединений с использованием третичных фосфинов / Ф. Г. Шамсутдинова, **А. В. Ильин**, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Салин // Тезисы докладов XXV Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2015. – С. 445, 446.
16. **Ильин, А. В.** Фосфин-катализируемое фосфорилирование активированных алкинов / **А. В. Ильин**, А. Р. Фатхутдинов, Ф. Г. Шамсутдинова, А. В. Салин // Сборник тезисов Всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» [Электронный ресурс]. – Казань: Изд-во КФУ. – 2014. – С. 247.
17. **Ильин, А. В.** Фосфин-катализируемое фосфорилирование непредельных электрофильных соединений / **А. В. Ильин**, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Салин, Ф. Г. Шамсутдинова, В. И. Галкин // Тезисы докладов XXIV Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2014. – С. 349, 350.
18. Шамсутдинова, Ф. Г. Фосфин-катализируемые реакции присоединения диалкилфосфитов к активированным алкенам / Ф. Г. Шамсутдинова, **А. В. Ильин**, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Салин // Сборник Тезисов Всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» [Электронный ресурс]. – Казань: Изд-во КФУ. – 2014. – С. 364.
19. **Ильин, А. В.** Третичные фосфины как катализаторы реакции Пудовика / **А. В. Ильин**, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Салин, В. И. Галкин // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвузовский сборник научных трудов IX Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. – Саратов: Издательство «КУБиК», 2013. – С. 41-43.