

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. А.Е. АРБУЗОВА –
ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КАЗАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи



ШАКИРОВ АДЕЛЬ МАРАТОВИЧ

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ФОСФОНАМИДОВ И АМИНОФОСФОНАТОВ,
СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ**

1.4.3. Органическая химия

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата химических наук**

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор **Бурилов А.Р.**

Казань – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. СИНТЕЗ АНТИМИКРОБНЫХ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ АМИНОФОСФОНАТОВ И ФОСФОНАМИДОВ	11
1.1 Предполагаемый механизм биологического действия amino-, фосфонамидов.....	12
1.2 Синтез α -аминофосфонатов.....	15
1.3 Получение фосфонамидов	26
1.4 Противораковая активность α -аминофосфонатов.....	30
1.5 Антимикробная активность аминофосфонатов.....	36
1.6 Противовирусная активность фосфонамидов	39
1.7 Противоопухолевая активность фосфонамидов.....	44
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АМИНОФОСФОНАТОВ И ФОСФОНАМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ	47
2.1 Фосфонамиды, содержащие пространственно-затрудненный фенольный и четвертичные аммониевые фрагменты	51
2.1.1 Антимикробная активность фосфонамидов, содержащих в своей структуре аммониевый и ПЗФ-фрагменты	57
2.1.2 Цитотоксичность фосфонамидов, содержащих в своей структуре аммониевый и ПЗФ- фрагменты	62
2.2 Взаимодействие α -фосфорилированных 2,6-ди- <i>трет</i> -бутил-4-метилен-2,5- циклогексодиенонов и О-алкил-3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидроксибензилхлорфосфонатов с аминами, содержащими N-гетероциклические фрагменты	65
2.3 Биспидины, как каркасы в создании противоопухолевых агентов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагменты	71
2.3.1 Цитотоксичность аминофосфонатов, содержащих в своей структуре 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонаны и ПЗФ-фрагменты	82
2.4 Синтез α -аминофосфонатов и фосфонамидов, в структуру которых входят 2,6-ди- <i>трет</i> - бутил-4-этилфенольный и аминацетальный фрагменты	83
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	95

3.1. Физико-химические методы исследования.....	95
3.2 Используемые вещества и материалы	96
3.3 Экспериментальная часть к главе 2	96
3.4 Биологическая активность.....	140
3.4.1 Цитотоксичность синтезированных соединений	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	143
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146
ПРИЛОЖЕНИЕ	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Современной тенденцией органической химии является создание соединений, которые способны поражать биологические мишени, например, опухолевые клетки, бактериальные или вирусные инфекции, не затрагивая при этом здоровые клетки. По данным GLOBOLCAN, на территории Российской Федерации в 2022 году было зафиксировано примерно 635 тысяч новых случаев злокачественных новообразований. Росстат сообщает, что в 2021 году в России злокачественные опухоли стали причиной каждой шестой смерти и занимают второе место по заболеваемости населения. Неутешительная статистика и в отношении инфекционных заболеваний по данным ВОЗ: 13,7 млн человек умерло от последствий инфекционных заболеваний, вызванных различными бактериями. Одним из методов лечения злокачественных новообразований и инфекций, является использование различных лекарственных препаратов. Большая часть из существующих противоопухолевых препаратов имеют ряд недостатков: обладают низкой селективностью, вызывают резистентность, токсичны для здоровых клеток. Аналогичная проблема возникает и при лечении инфекционных заболеваний: патогенные микроорганизмы приобретают устойчивость к препаратам из-за особенности их строения, которая влияет на эффективность. Поэтому на сегодняшний день синтез соединений, обладающих хорошей биодоступностью, низкой токсичностью и высокой эффективностью, является актуальной задачей.

В последнее время все больше встречается работ по созданию противоопухолевых и антимикробных препаратов, ориентированных на окислительно-восстановительный гомеостаз, в частности, ориентированных на ингибирование повреждения клеток, опосредованных активными формами кислорода (АФК). Пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ), представляющие класс известных фенольных антиоксидантов, замедляющие процессы пероксидного окисления липидов и снижающие окислительный стресс организма, а также способные к образованию высокореакционных хинонметидов, являются перспективными агентами в создании противоопухолевых препаратов направленного действия. Введение фосфорсодержащего фрагмента в молекулы биологически активных веществ – одна из важных тенденций конструирования потенциальных лекарственных препаратов, поскольку это не только позволяет ожидать появление новых типов активностей, но и обеспечивает достаточно эффективный транспорт таких молекул через клеточные мембраны. В этом плане наличие аминифосфонатных или фосфонамидных фрагментов в структуре позволяет получать соединения с улучшенной биологической активностью. Кроме этого, включение

фосфонамидных фрагментов является пролекарственной стратегией для анионных фосфат- или фосфонатсодержащих препаратов из-за их лучшего баланса между эффективностью, селективностью и проницаемостью. В настоящей диссертационной работе представлена стратегия дизайна новых биологически активных соединений, проявляющих противоопухолевую и антимикробную активности, базирующаяся на объединении в одной молекуле фосфорильных групп, пространственно-затрудненных фенолов и азотсодержащих органических соединений.

Степень разработанности темы исследования. В лаборатории элементоорганического синтеза (ЭОС) им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии (ИОФХ) им. А.Е. Арбузова проводятся работы по целенаправленному синтезу структур, содержащих в составе 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзильный, азотсодержащий органический фрагменты, фосфорильную группу, проявляющих высокую противомикробную и противоопухолевую активности. К началу проведения исследований по диссертационной работе в литературе имелось небольшое количество сообщений, связанных с получением новых фосфонамидов, содержащих ПЗФ-фрагмент. Основные исследования по синтезу некоторых аминфосфонатов, фосфонамидов, содержащих ПЗФ-фрагмент, были осуществлены в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика и нашли отражение в диссертационных работах Шаехова Т.Р., Нгуен Т.Т., Стародубцевой Р.Р. Было обнаружено, что большая часть из полученных структур обладают ярко выраженной противомикробной, противоопухолевой активностями, которая коррелирует с природой азотсодержащего органического фрагмента, входящего в состав молекулы. Поэтому дальнейшее целенаправленное развитие исследований в области молекулярного дизайна фосфорилированных ПЗФ является важным, актуальным и позволит получить большую библиотеку веществ, обладающих высокой противомикробной, противоопухолевой активностями, и позволит выявить среди них соединения-лидеры.

Целью диссертационной работы является синтез новых аминфосфонатов и фосфонамидов, содержащих в своей структуре пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, и изучение их биологической активности.

В соответствии с поставленной целью диссертационной работы необходимо было решить следующие задачи.

1. Синтез новых фосфонамидов по реакции нуклеофильного замещения 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилен-гидроксibenзилхлорфосфонатов с N-нуклеофилами, содержащими ацетальные, алифатические, N-гетероциклические фрагменты.

2. Осуществить модификацию впервые синтезированных фосфонамидов, содержащих ПЗФ и терминальные диметиламинные фрагменты, введением галогеноалканов с получением алкиламмониевых групп.

3. Синтез новых α -аминофосфонатов по реакции нуклеофильного 1,6-присоединения фосфорилированных *n*-хинонметидов (3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиденметилфосфонатов) с производными 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонана, алифатическими аминами, содержащими ацетальные или гетероциклические фрагменты.

4. Изучение *in vitro* цитотоксичности в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий всех синтезированных соединений. Изучение антимикробной активности алкиламмониевых солей фосфонамидов, содержащих ПЗФ.

Научная новизна работы

Впервые изучены реакции *O*-алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил) хлорфосфонатов с алифатическими аминами, содержащими терминальную диметиламино-группу, *N*-гетероциклический, α -, γ -ацетальные фрагменты. Показано, что реакция нуклеофильного замещения атома хлора у атома фосфора приводит к образованию фосфонамидов, содержащих ПЗФ и различные функциональные группы. Установлено, что температура проведения реакции оказывает влияние на выход целевых продуктов. Алкилированием терминальной диметиламино-группы полученных фосфонамидов бромалканами с различной длиной алкильного спейсера впервые синтезированы аммониевые соли.

Впервые показано, что алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) метилфосфонаты в отсутствии катализаторов вступают в реакцию нуклеофильного 1,6-присоединения аза-Михаэля с первичными аминами, содержащими (этилен/пропилен)-*N*-гетероциклические фрагменты (морфолин, пиперидин, пирролидин), с образованием новых α -аминофосфонатов.

Впервые изучены реакции нуклеофильного 1,6-присоединения аза-Михаэля алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) метилфосфоната, катализируемые основаниями с производными 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонана (биспидины), содержащие один или два нуклеофильных центра. Установлено, что в биспидинах с двумя нуклеофильными центрами, независимо от условий реакции, осуществляется введение одного фрагмента фосфорилированного ПЗФ. Для оценки влияния фосфорильного фрагмента на биологическую активность впервые были синтезированы производные биспидина, содержащие ПЗФ-фрагменты по реакции

бензилирования 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил ацетата с производными 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонана в присутствии триэтиламина.

Показано, что α -, β -, γ -аминоацетали реагируют с *O*-алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфонатами, вступают в реакцию 1,6-нуклеофильного присоединения с изопропил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) метилфосфонатом, а также взаимодействуют с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил ацетатом с образованием соответствующих фосфонамидов, аминокфосфонатов и бензиламинов, содержащих ПЗФ-фрагмент.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан метод синтеза новых α -аминокфосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ, *N,N*-диметил (этилен/пропилен) диаминовые, гетероциклические, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанные и ацетальные фрагменты, основанные на атом-экономной реакции нуклеофильного 1,6-присоединения *N*-нуклеофилов с алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метилфосфонатами. Предложен удобный подход к синтезу новых фосфонамидов, содержащих в одной молекуле ПЗФ и *N,N*-диметил (этилен/пропилен) диаминовые, или *N*-гетероциклические, или ацетальные фрагменты, основанный на использовании реакции нуклеофильного замещения атома хлора в молекуле *O*-алкил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)хлорфосфоната соответствующими аминами.

Синтезировано 89 новых соединений. Установлено, что фосфонамиды, в структуре которых находятся аммониевые фрагменты, проявляют высокую антибактериальную активность и наилучшую цитотоксичность *in vitro* в отношении опухолевых линий HuTu-80 со значением IC_{50} 3.1 μ M, сопоставимым с цитотоксичностью препарата сравнения Сорафениб, являясь менее токсичными и более селективными при воздействии на нормальные клетки печени Chang liver и WI38. Аминокфосфонаты, в структуру которых входит ацетальный и ПЗФ-фрагмент, проявляют высокую активность относительно опухолевых клеток HuTu-80 со значением IC_{50} 11.8 μ M.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) по п. 1. «Выделение и очистка новых соединений»; п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»; п. 7. «Выявление закономерностей типа «структура-свойство»».

Методология диссертационного исследования. Методологическая часть исследования состояла в разработке и оптимизации методов синтеза новых типов

производных аминоксифонатов и фосфонамидов, содержащих ПЗФ, биспидиновые, *N*-алифатические с гетероциклическими, аминокетальными и аммониевыми фрагментами.

Целевые соединения были получены в результате оригинальных реакций нуклеофильного 1,6-присоединения *N*-нуклеофилов к (3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) метилфосфонатам, реакции нуклеофильного замещения атома хлора у метил (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)хлорфосфонатов *N*-нуклеофилами, реакции нуклеофильного присоединения-элиминирования 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилацетата.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Синтез новых α -аминоксифонатов, содержащих в своей структуре пространственно-затрудненный фенольный (ПЗФ), аминокетальный, биспидиновый, *N*-гетероциклические фрагменты, по реакции 1.6-нуклеофильного присоединения амина к фосфорилированным *n*-хинонметидам.
2. Синтез новых фосфонамидов, содержащих в своей структуре ПЗФ, аминокетальный, *N*-гетероциклические фрагменты, *N*-, *N*-диметилалкилдиаминный, аммониевый фрагменты, по реакции нуклеофильного замещения NH-нуклеофилом 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилхлорфосфоната.
3. Исследование *in vitro* цитотоксичности синтезированных новых производных аминоксифонатов и фосфонамидов, а также их противомикробной активности.

Апробация работы. Результаты работы докладывались и обсуждались на научных конференциях различного уровня: Всероссийская конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (2021, Сочи); МОБИ – ХимФарма 2021, VII Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (2021, Москва); Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии: Вторая всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых» (2023, Санкт-Петербург); I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» посвящена 120-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова (2023, Казань); Итоговая конференция Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного учреждения науки ФИЦ КазНЦ РАН (2024, Казань).

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 2 статьях в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки

РФ для размещения материалов диссертации и входящих в реферативную базу Web of Sciences, Scopus, и 6 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Методы исследования и степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием целого ряда современных физико-химических методов: масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C , элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

Работа выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика и в лаборатории «Редокс-активных молекулярных систем» Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 188 страницах, содержит 13 таблиц, 40 схем, 51 рисунок и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы, включающего 181 наименование, и приложения. В первой главе приведен литературный обзор, в котором рассмотрены методы синтеза аминифосфонатов и фосфонамидов, а также данные по их противоопухолевой, антибактериальной и противовирусной активностям. Во второй главе представлены результаты собственных исследований, посвященных синтезу и свойствам новых фосфонамидов, аминифосфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент. Третья глава содержит экспериментальные данные проведенных исследований и спектральные характеристики полученных соединений. Приложение содержит 7 таблиц со значениями противоопухолевой и антимикробной активностей.

Личный вклад автора состоял в участии в постановке цели и задач исследования, поиске, анализе и систематизации литературных данных по теме диссертации. Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично и при его непосредственном участии.

Автор выражает глубокую благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору А.Р. Бурилову за чуткое руководство и всестороннюю поддержку. Автор также считает своим долгом выразить искреннюю благодарность к.х.н, с.н.с. Э.М. Гибадуллиной за повседневное внимание, полезные рекомендации, помощь в проведении исследований и обсуждении полученных результатов, а также всем

сотрудникам лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика, лаборатории редокс-активных молекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова за помощь и поддержку в ходе выполнения работы. Автор благодарит профессора С.В. Бухарова и сотрудников кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая ФГБОУ ВО «КНИТУ» за помощь при подготовке диссертационной работы. Автор глубоко признателен сотрудникам лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова, в особенности А.Г. Стрельник, за проведение ЯМР-исследования и помощь при обсуждении полученных результатов. Автор выражает благодарность сотруднику лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им. А.Е. Арбузова к.х.н. Д.Р. Исламову, сотруднику лаборатории кристаллохимии и рентгеноструктурного анализа ИОНХ им Н.С. Курнакова РАН к.х.н. Ю.К. Ворониной за проведение рентгеноструктурного анализа, сотрудникам лаборатории физико-химического анализа за проведение исследований методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ESI-TOF), ИК-спектроскопии и элементного анализа. Автор благодарит сотрудников лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова зав. лабораторией к.б.н., с.н.с. А.Д. Волошину, А.С. Сапунову, А.П. Любину за проведенные испытания по изучению *in vitro* цитотоксичности и антимикробной активности синтезированных соединений.

Глава 1. СИНТЕЗ АНТИМИКРОБНЫХ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ АМИНОФОСФОНАТОВ И ФОСФОНАМИДОВ

(Литературный обзор)

Введение фосфорсодержащего фрагмента в молекулы биологически активных веществ – одна из важных тенденций конструирования потенциальных лекарственных препаратов, позволяющих ожидать появления новых типов активностей и обеспечивающих достаточно эффективный транспорт таких молекул через клеточные мембраны [1–3]. В последнее время все чаще встречаются работы, направленные на получение аминокислотных или фосфоновых фрагментов в структуре молекул для разработки соединений с широким спектром биологического действия. Например, известны производные аминокислотных фосфонатов (рис.1.1), проявившие себя как потенциальные противоопухолевые агенты [4,5] или ингибиторы ацетилхолинэстеразы [6]. Известный аминокислотный фосфонат – гербицид «Глифосат» ингибирует рост растений путем замедления или прекращения синтеза аминокислот [7].

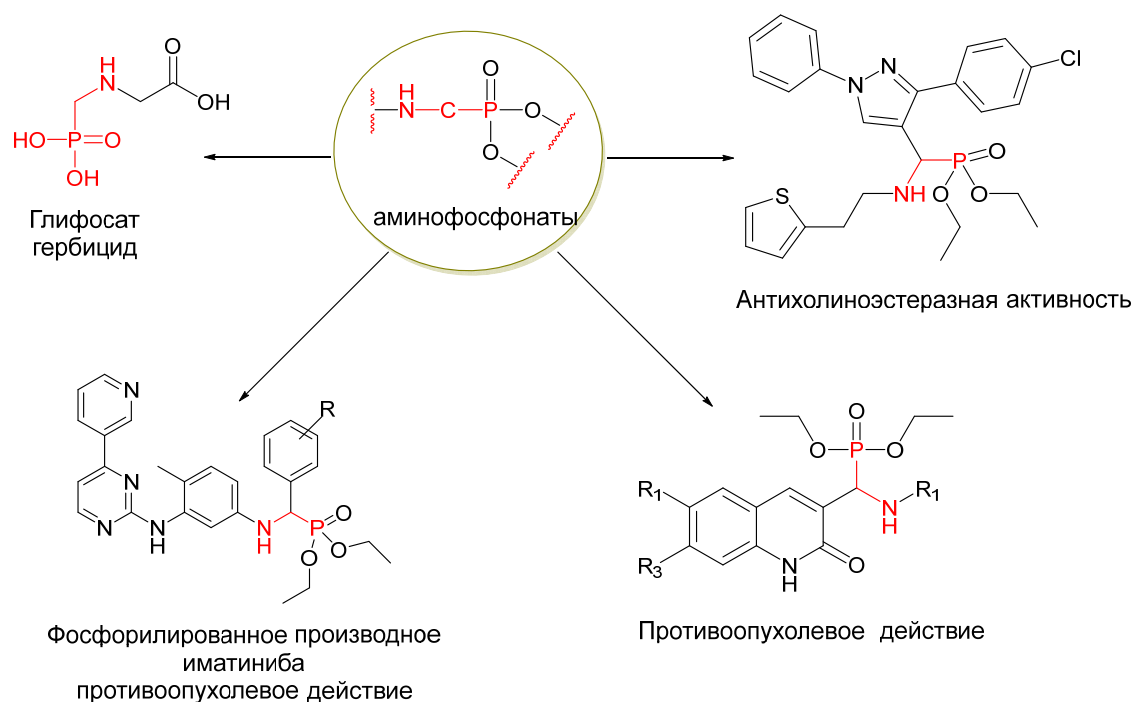


Рисунок 1.1 – Наиболее перспективные биологически-активные соединения, содержащие в структуре аминокислотный фосфонатный фрагмент

Включение амидов фосфора или фосфоновых фрагментов в молекулярные структуры является пролекарственной стратегией для анионных фосфат- или фосфонатсодержащих препаратов из-за их лучшего баланса между эффективностью, селективностью и проницаемостью [8–13]. Этот подход использовался в разработке

противовирусного препарата Тенофовир алафенамид, продаваемого под торговой маркой Вемлиди, препарата Софосбувир, используемого для лечения гепатита С, и нашел применение в модификации традиционных химиотерапевтических средств, таких как Гемцитабин (Аселарин) [14] и 5-фторурацил (NUC-3373) [15], находящихся на стадии клинических испытаний (рис. 1.2).

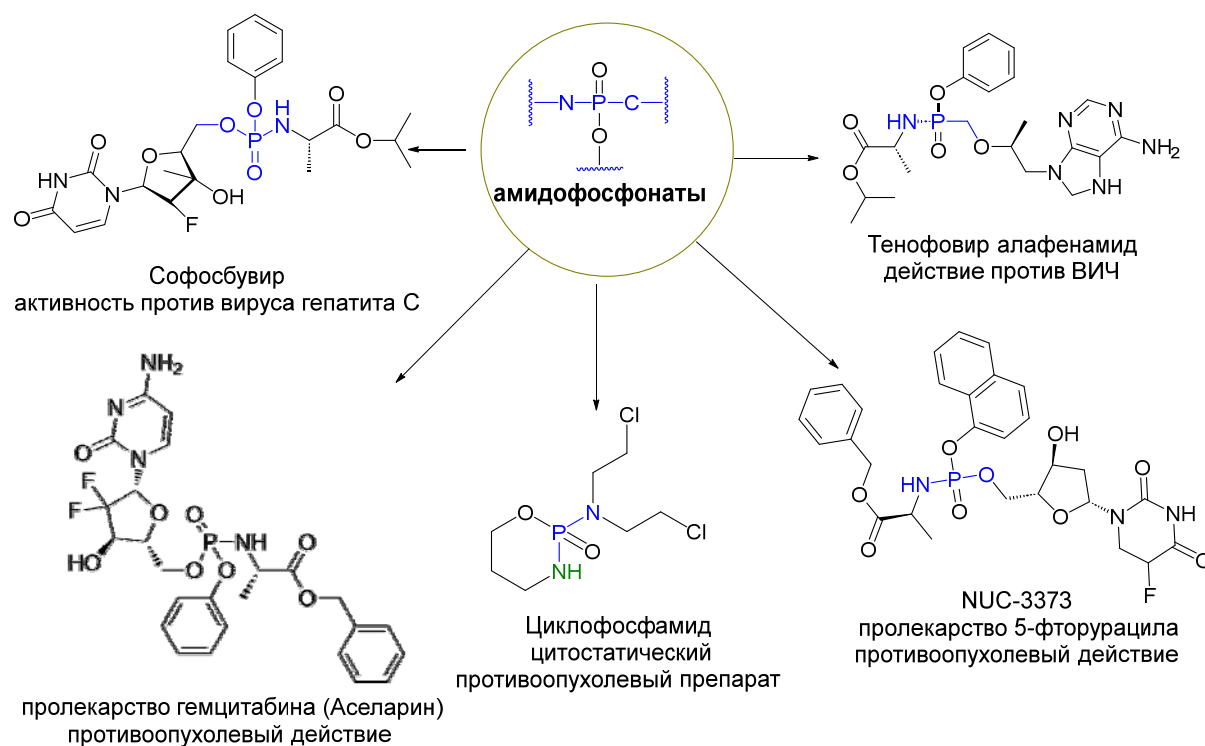


Рисунок 1.2 – Лекарственные препараты, содержащие в своей структуре фосфонамиды и амиды фосфора

Учитывая интерес к данным структурам как к потенциально возможным лекарственным препаратам, в диссертационной работе мы провели анализ литературных данных о методах синтеза производных аминоксифосфонатов и фосфонамидов, а также данных по созданию на их основе соединений, проявляющих противоопухолевую, антимикробную и противовирусную (для *фосфонамидов*) активности.

1.1 Предполагаемый механизм биологического действия аминоксифосфонамидов

Считается, что тетраэдрическая геометрия фосфора позволяет регулировать активные центры ферментов, которые при бесконтрольных метаболических процессах могут приводить к мутациям в клетке. Одним из следствий этих мутаций является

онкология. За счет наличия большого количества гидроксильных групп, фосфовая кислота или ее эфиры проявляют сильные свойства кислоты, что и играет роль в проявлении биологической активности, являясь ложной мишенью для ферментов [16,17]. Наличие эфирных групп у атома фосфора повышает проницаемость соединений через отрицательно заряженную мембрану клеток. Проникая сквозь мембрану, соединения гидролизуются до фосфовых кислот, проявляя биологическое действие, связываются с активными центрами ферментов и блокируют их действие [18]. Поэтому видится разумным введение стабильного эфира фосфорной кислоты, такого как фосфонат, в структуру соединений с противоопухолевой активностью, что повысит их биодоступность и усилит биологическое действие.

Фосфонаты являются биоизостерами фосфатов (рис. 1.3). Отличие в том, что у фосфатов присутствуют три связи P-O, в то время как у фосфонатов одна эфирная связь заменена на C-P, что делает фосфонаты более стабильными и способными к дальнейшим модификациям.

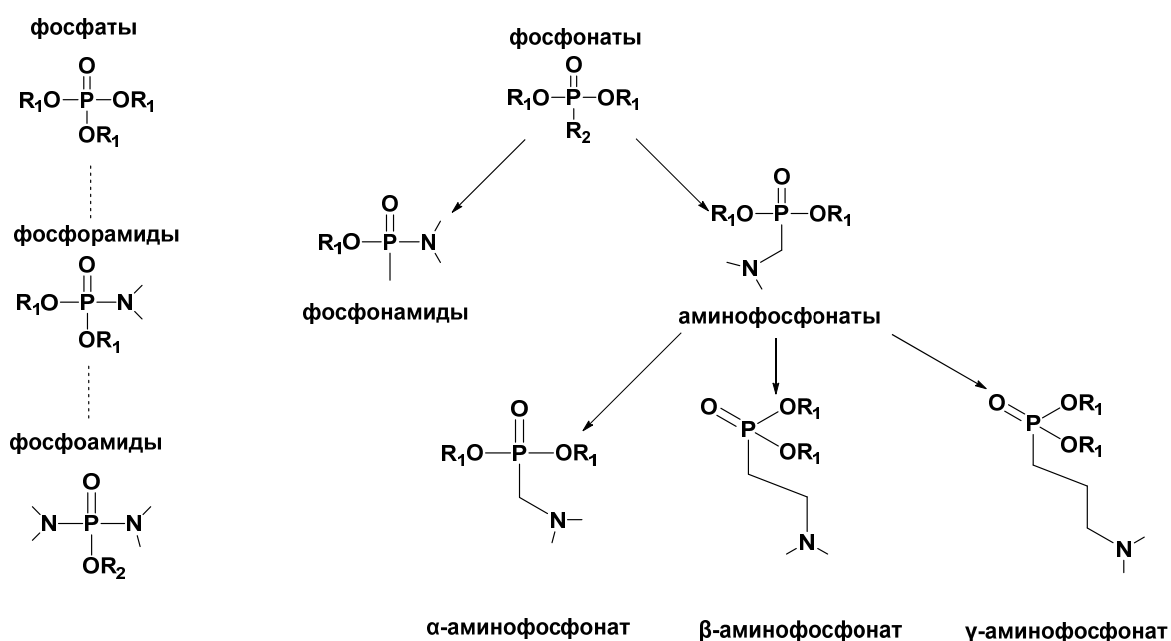


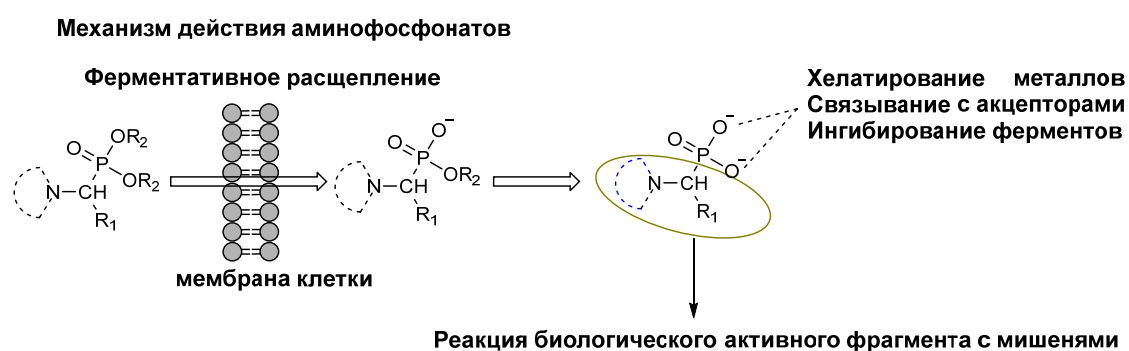
Рисунок 1.3 – Номенклатура аминоксфонатов и фосфонамидов

Различают α-, β-, γ-аминоксфонаты, отличающиеся числом атомов углерода между азотом и фосфором, и имеющие разнообразную биологическую активность. Одно из направлений обсуждения литературных данных будет посвящено α-аминоксфонатам.

Анализ литературных данных показал, что в ряду и аминоксфонатов, и фосфонамидов имеются соединения с высокой противоопухолевой [19,20], антимикробной

[21] и противовирусной активностями [22]. Однако из-за различия в структуре проявляется разница в принципах действия этих соединений.

Аминофосфонаты – это аналоги аминокислот. В отличие от аминокислот, у аминофосфоновых кислот и эфиров легко гидролизуемая карбоксильная группа замещена на фосфовую [23]. Их незначительная токсичность для млекопитающих и тот факт, что они эффективно имитируют аминокислоты, делают их важными метаболитами, которые конкурируют со своими карбоксильными аналогами за активные участки ферментов и других клеточных рецепторов [24]. Использование аминофосфонатов является средством создания сложных субстратов или ингибиторов ферментов [25–27], участвующих в метаболизме аминокислот. Возможный механизм действия аминофосфонатов, представленный на рисунке 1.4, заключается прежде всего в ингибировании ферментов различного класса и происхождения [17, 28]. При прохождении аминофосфоната через мембраны клеток происходит поэтапный гидролиз ферментами фосфоэфирных связей, итогом становится образование аминофосфоновой кислоты [17, 29], которая далее вступает в реакцию с ферментами, коферментами и металлами, необходимыми для питания клетки [30, 31], а атом азота связывается с различными аминокислотами, останавливая образование белков, необходимых клетке. Фрагменты пептидных остатков тоже вступают в реакцию с аминокислотами, изменяя экспрессию белков и метаболизм, например, опухолевой клетки, либо вызывая ее апоптоз, либо останавливая ее репликацию и регенерацию [16]. Монолитная структура -N-C-P- способствует образованию стабильных лигандов, способных к хелатированию металлов, и ингибирует развитие опухолевой клетки [32,33].



**Рисунок 1.4 – Модель предполагаемого биологического действия
аминофосфонатов в клетке**

Фосфонамиды, имеющие характерный каркас -N-P-C-, расщепляются классом ферментов, известных как фосфорамидазы, предполагаемый механизм их биологического действия представлен на **рисунке 1.5а** [34, 35].

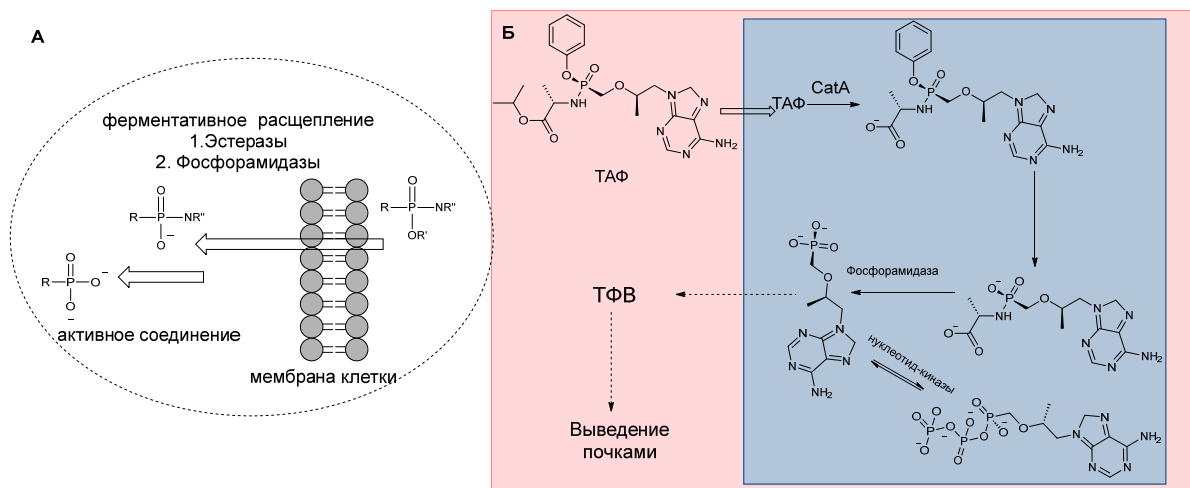


Рисунок 1.5 – а) Предполагаемый механизм действия аминоксфонатов;
 б) механизм действия Тенофовира алафенамида(ТАФ) на клетку-мишень ВИЧ
 адаптирован из [36]

Создание соединений, содержащих фосфонамидный фрагмент, обеспечивает высокую эффективность биологически активных соединений [37], улучшает фармакокинетические свойства, является частью фармакофора, выполняющего биологическую функцию, включая стратегию получения пролекарств. Например, Тенофовир алафенамид является мощным пролекарством для профилактики и лечения ВИЧ [38]. Механизм действия Тенофовира алафенамида был наиболее изучен и состоит в том, что после того, как препарат пассивно проникает в клетки, он подвергается сложноэфирному гидролизу лизосомальной карбоксипептидазой катепсином А (CatA) (рисунок 1.5 б). После химического высвобождения фенола из нестабильного метаболита образуется ключевой промежуточный метаболит с аланином, конъюгированным с нуклеозидфосфонатом тенофовира (TFV). Аланин высвобождается либо в результате ферментативного, либо химического расщепления с высвобождением TFV, который впоследствии фосфорилируется до фармакологически активного метаболита TFV-DP. TFV медленно высвобождается из клеток в плазму, и выводится из организма почками [36,39].

1.2 Синтез α -аминофосфонатов

В синтезе α -аминофосфонатов в литературе наиболее часто встречаются подходы, основанные на реакции Кабачника-Филдса и Пудовика (рис. 1.6), в меньшей степени – это реакции присоединения аза-Михаэля [40].

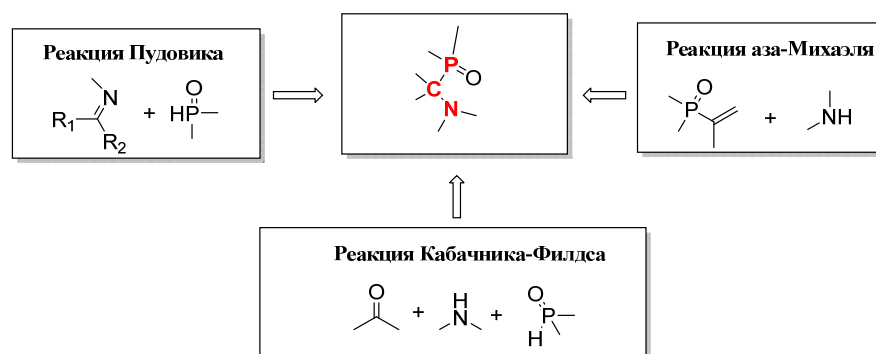


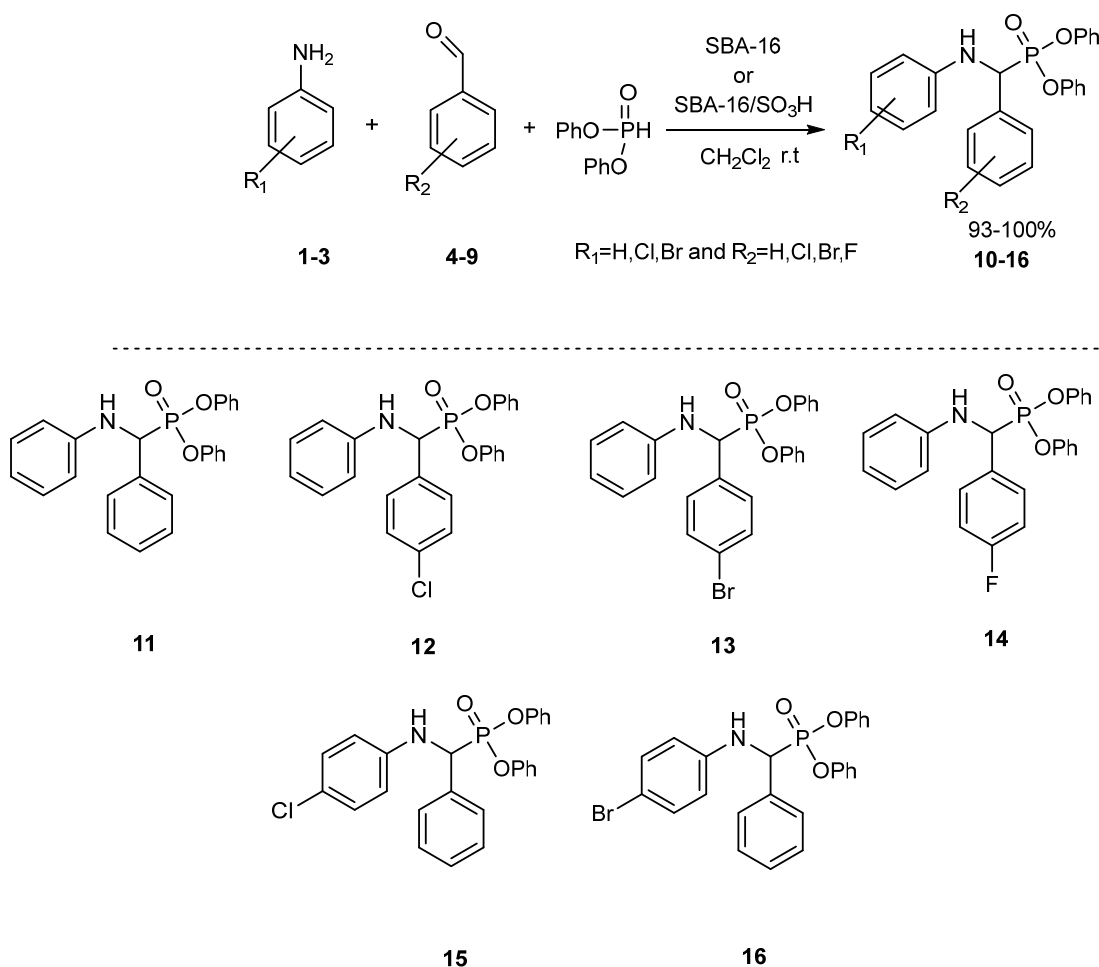
Рисунок 1.6 – Методы синтеза α -аминофосфонатов

Классическое получение аминоксфонатов по реакции Пудовика является присоединением гидрофосфорильного соединения к иминам в присутствии кислот Льюиса или Бренстеда [41,42]. Реакция Кабачника-Филдса это «one-pot» трехкомпонентный синтез, в котором используются альдегиды или кетоны, амины и эфиры фосфористой кислоты, и в основном кислоты Льюиса, Бренстеда, играющие роль катализатора [43]. Однозначное преимущество этой реакции – возможность вариации любых компонентов, отвечающих требованиям реакции. Удобство этого подхода заключается в возможности синтезировать биологически активные соединения различной сложности. На сегодняшний день опубликованы ряд обзоров по реакции Кабачника-Филдса [24,44,45,46], посвященные синтезу и биологической активности α -аминофосфонатов. Например, в работе А. Амиры и соавторов подробно описаны методы получения новых α -аминофосфонатов за последние несколько десятков лет, подходы, представленные в этом обзоре, в основном включают принципы «зеленой» химии [47].

Парадигма «зеленой» химии в современном органическом синтезе составляет основу в разработке многих химических продуктов и процессов, в том числе в создании новых лекарственных препаратов. Данный подход подразумевает выбор метода, обеспечивающего его реализацию с наибольшей эффективностью и наименьшими издержками для окружающей среды. В соответствии с базовыми принципами «зеленой» химии, идеальный метод должен быть безотходным, базироваться на использовании безвредных реагентов, растворителей и вспомогательных материалов, получаемых преимущественно из возобновляемого сырья, исключать образование токсичных продуктов и при этом быть ресурсосберегающим, энергоэффективным и безопасным для человека, флоры и фауны. При разработке синтетического подхода исследователям приходится жертвовать какими-то из этих принципов, однако их совокупность непременно следует учитывать [48].

В этом плане разработка катализаторов из возобновляемых источников сырья для реакции Кабачника-Филдса авторами работы [43] согласуется с принципами «зеленой» химии. Боза и соавторы [49] описали возможность использования SBA 16 или SBA 16-мезо пористого кремнезема SO_3H , полученного из сахарного тростника, как гетерогенного катализатора в получении α -аминофосфонатов **10-16**. Для контроля за эффективностью катализаторов были проведены пробные реакции. Реакции осуществляли между анилином, бензальдегидом и дифенилфосфитом в соответствующем растворителе при комнатной температуре с использованием катализаторов SBA-16 или SBA-16/ SO_3H (схема 1.1).

Схема 1.1



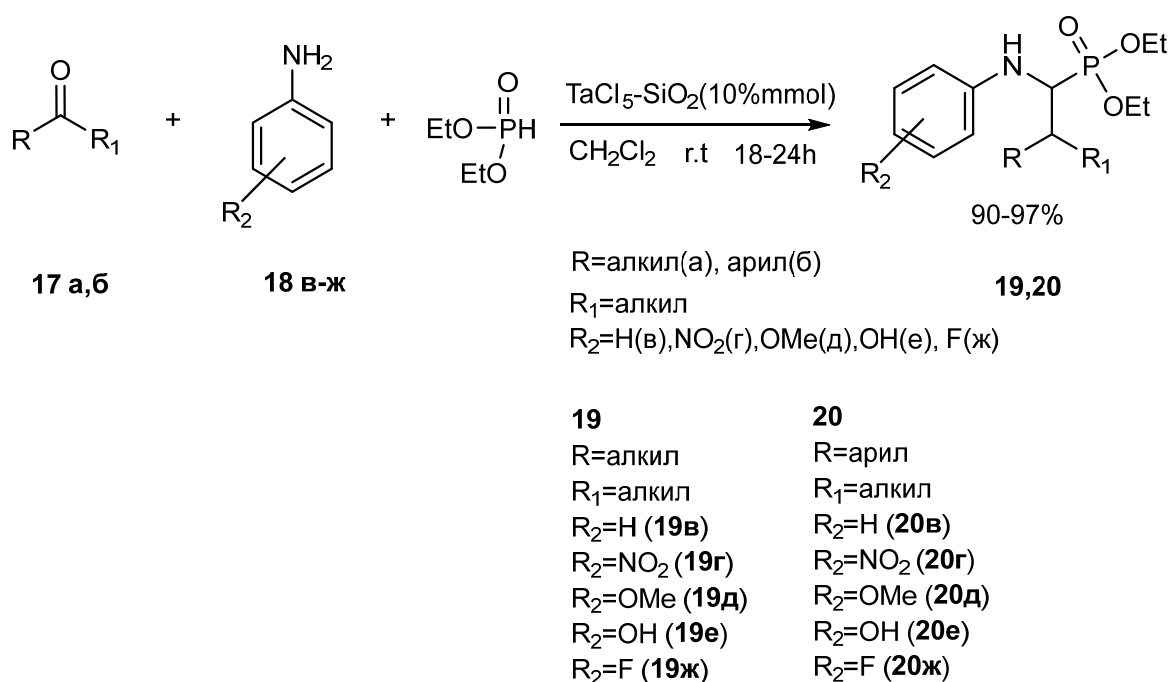
При использовании катализатора в количестве 80 % от всех исходных реагентов, в дихлорметане, реакция проходила за 20 мин. с образованием аминокфосфонатов с выходами, близкими к количественному (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Сравнение эффективности используемых катализаторов в зависимости от времени реакции

Шифр соединения	SBA-16 (выход, %)/(время (мин.))	SBA-16/SO ₃ H (выход, %)/(время (мин.))
11	100/20	100/20
12	90/30	93/30
13	92/30	98/30
14	75/45	78/45
15	87/30	90/30
16	93/45	95/30

Чандрасекхар с соавторами [50] провели трехкомпонентную реакцию альдегидов, аминов и диэтилфосфита, катализируемых кислотой Льюиса (TaCl₅-SiO₂) (схема 1.2). В результате было показано, что TaCl₅-SiO₂ является эффективным катализатором, позволяющим получать целевые соединения с выходами 90-97 %.

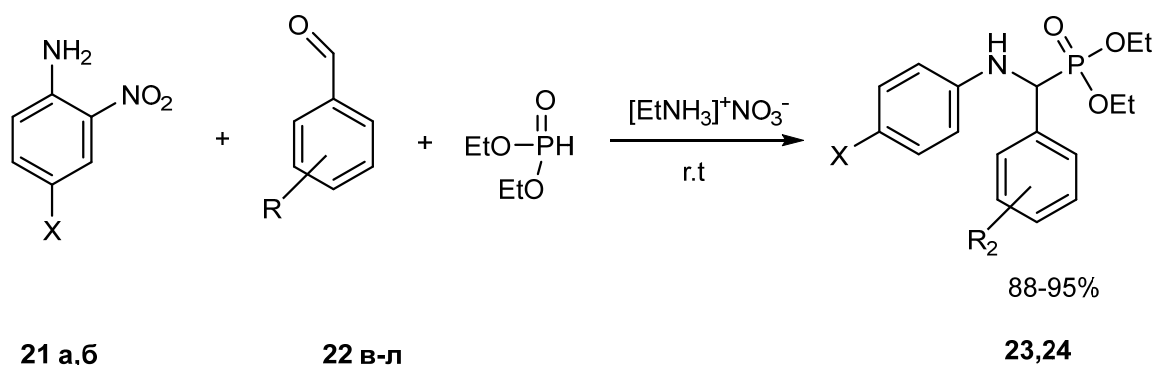
Схема 1.2



Исследовательская группа под руководством Сатиш. А Дейка [51] синтезировала новые α-аминофосфонаты по реакции Кабачника-Филдса. Синтез проводили при комнатной температуре в присутствии ионной жидкости нитрата этиламмония, используемого в качестве катализатора и растворителя. Реагентами в реакции выступали производные ароматических альдегидов, содержащих электроноакцепторные и

электронодонорные заместители, производные анилина и диэтилфосфит. Среди различных катализаторов в реакции Кабачника-Филдса применение нитрата этиламмония является привлекательным с точки зрения экологической чистоты, экономической эффективности, а также в связи с его возможностями повторного использования (схема 1.3).

Схема 1.3



X=Cl(a), I(б)

R=4-OHC₆H₄(в), 3-MeO-4-OHC₆H₄(г), 3-NO₂C₆H₄(р), 4-Cl₂C₆H₄(д),
2-OHC₆H₄(е), 2-NO₂-5-C₆H₃(ж), 3,4-diMeOHC₆H₃(з), 3-ClC₆H₄(и), 2-COONHC₆H₄(к), 3-Индонил(л)

23: X=Cl(a)

R=4-OHC₆H₄(**23в**)

R=3-MeO-4-OHC₆H₄(**23г**)

R=3-NO₂C₆H₄(**23д**)

R=4-Cl₂C₆H₄(**23е**)

R=2-OHC₆H₄(**23ё**)

R=2-NO₂-5-C₆H₃(**23ж**)

R=3,4-diMeOHC₆H₃(**23з**)

R=3-ClC₆H₄(**23и**)

R=2-COONHC₆H₄(**23к**)

R=3-Индонил(**23л**)

24: X=I(a)

R=4-OHC₆H₄(**24в**)

R=3-MeO-4-OHC₆H₄(**24г**)

R=3-NO₂C₆H₄(**24д**)

R=4-Cl₂C₆H₄(**24е**)

R=2-OHC₆H₄(**24ё**)

R=2-NO₂-5-C₆H₃(**24ж**)

R=3,4-diMeOHC₆H₃(**24з**)

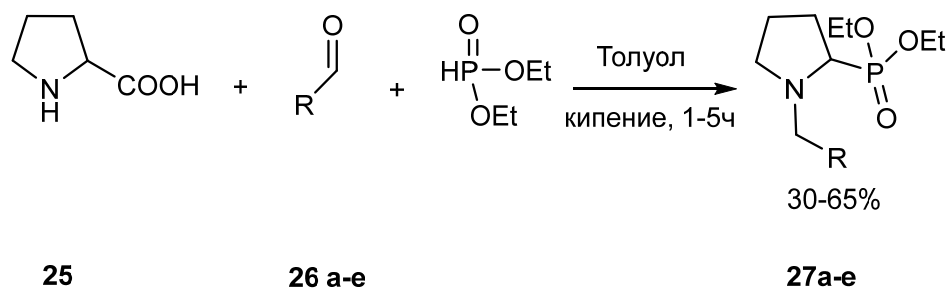
R=3-ClC₆H₄(**24и**)

R=2-COONHC₆H₄(**24к**)

R=3-Индонил(**24л**)

Многие исследовательские группы, в стремлении к использованию принципов экологичного синтеза, исключают использование катализаторов в тех случаях, когда это возможно. Безкатализаторный подход был полезен в синтезе нескольких α-аминофосфонатов [52–54], Например, в статье Кабудена и др.[55] представлено безкатализаторное трехкомпонентное декарбоксилирующее сочетание аминокислот с альдегидами и диалкилфосфитами для синтеза α-аминофосфонатов **27а-е**. Время реакции, в зависимости от используемого альдегида, варьируется от 2 до 12 часов, выход продуктов не превышает 65 % (схема 1.4).

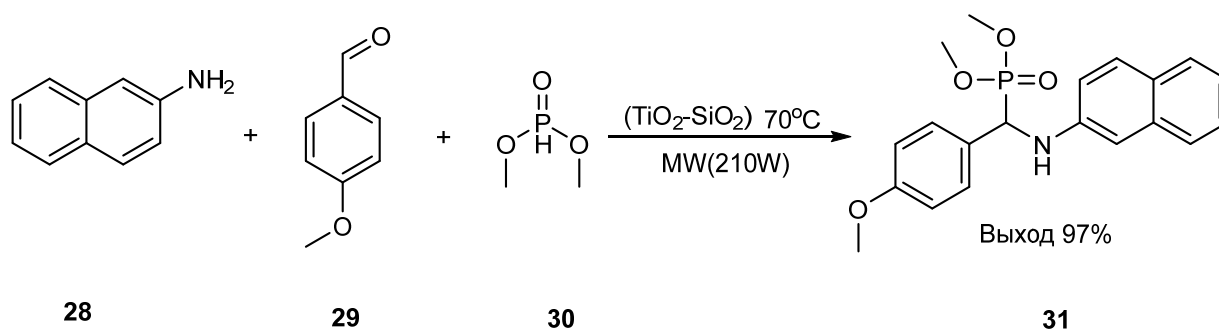
Схема 1.4



R = Bu(a), Ph(б), m-C₆H₅OCH₃(в), p-C₆H₅F(г), p-C₆H₅NO₂(д), 2-метилтиофен(е)

Один из постулатов «зеленой» химии базируется на минимизировании вреда от синтеза для окружающей среды, и утверждается, что по возможности нужно избегать использования растворителя, особенно, токсичного. В этом плане удобной и привлекательной является технология микроволнового (MW) излучения, которую можно отнести к области «зеленого» органического синтеза [56, 57]. Для органического синтеза этот метод имеет значимые преимущества, например, равномерное распределение энергии внутри реакционного сосуда, давая продукт с высокими выходами за небольшое время проведения реакции. Помимо нагрева, MW обеспечивает высокую скорость процесса, меньшие теплотери, высокую эффективность обогрева и низкую стоимость эксплуатации. Возможность синтеза производных аминфосфонатов с использованием MW излучения показана в работе Чинтапарти и др. [58] для получения диметил((4-метоксифенил) (нафталин-2-иламино) метил) фосфоната **31**. Авторы осуществили «one-pot» синтез в трехкомпонентной системе нафталин-2-амин, 4-метоксibenзальдегида и диметилфосфита в течение 5-10 мин. (схема 1.5).

Схема 1.5



Варьируя условиями реакции: температурой в диапазоне от 50 до 100°C, катализаторами, растворителями, авторы установили оптимальные условия, при которых выход соединения **31** составил 97%. В работе для оценки влияния MW излучения на

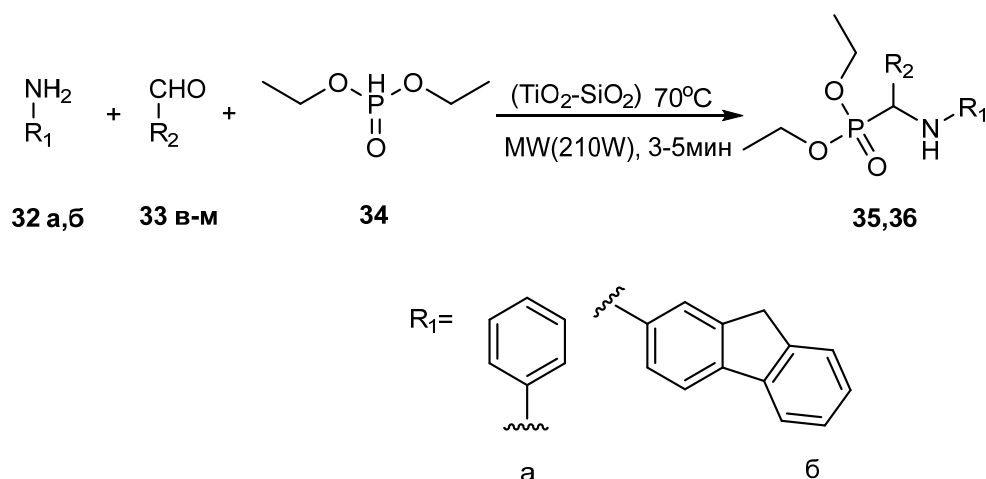
образование продукта **31** были проведены контрольные реакции в тех же условиях без MW излучения, сравнительные результаты приведены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Сравнение результатов проводимой реакции в стандартных условиях и при микроволновом излучении

Катализаторы	Обычный нагрев			Микроволновое излучение	
	Температура, °C	Время, мин.	Выход, %	Температура, °C	Выход, %
TiO ₂ –SiO ₂ (5 mol%)	90	90	55	70	97
TiO ₂ –SiO ₂ (5 mol%)	90	90	75	70	96
NiCl ₂ 6H ₂ O	110	120	59	70	82
AlCl ₃	110	140	53	70	65
TiO ₂ –SiO ₂ (15 mol%)	90	90	81	70	97
NbCl ₅	110	100	56	70	69

Таким образом, разработанная методология «one-pot» синтеза в трехкомпонентной системе по реакции Кабачника-Филдса под действием MW излучения без растворителя на твердофазном катализаторе TiO₂ SiO₂ позволила авторам применить ее для получения новых аминофосфонатов **34**, используя в качестве субстратов различные альдегиды и амины (схема 1.6). Было обнаружено, что ароматические альдегиды, в сравнении с алифатическими, реагировали с большей скоростью, независимо от природы аминных субстратов (электроноакцепторных или донорных).

Схема 1.6



$\text{R}_2 =$ п-С₆Н₅ОСН₃(в), п-С₆Н₅ОС₂Н₅(г), п-С₆Н₅СН₃(д),
 п-С₆Н₅NO₂(е), п-С₆Н₅F(ё), п-С₆Н₅Cl(ж), п-С₆Н₅Br(з), С₂Н₅(и), С₃Н₇(к), iC₄Н₉(л), C₄Н₉(м) ,

35: R₁=a

R₂= п-С₆Н₅ОСН₃(**35в**)

R₂= п-С₆Н₅ОС₂Н₅(**35г**)

R₂=п-С₆Н₅СН₃(**35д**)

R₂=п-С₆Н₅NO₂(**35е**)

R₂=п-С₆Н₅F(**35ё**)

R₂=п-С₆Н₅Cl(**35ж**)

R₂=п-С₆Н₅Br(**35з**)

R₂=С₂Н₅(**35и**)

R₂=С₃Н₇(**35к**)

R₂=iC₄Н₉(**35л**)

R₂=C₄Н₉(**35м**)

36: R₁=б

R₂= п-С₆Н₅ОСН₃(**35в**)

R₂=п-С₆Н₅NO₂(**35е**)

R₂=С₂Н₅(**35и**)

R₂=C₄Н₉(**35м**)

В модификациях реакции Кабачника-Филдса встречаются работы с использованием ультразвука [59]. Шинде и соавторы [60] продемонстрировали успешное применение ультразвукового излучения для синтеза α-аминофосфонатов в присутствии камфорсульфоновой кислоты в роли катализатора (схема 1.7). Авторами была проведена оценка условий реакций в классических условиях и в условиях ультразвука для соединений **40а-г**, результаты представлены в таблице 1.3.

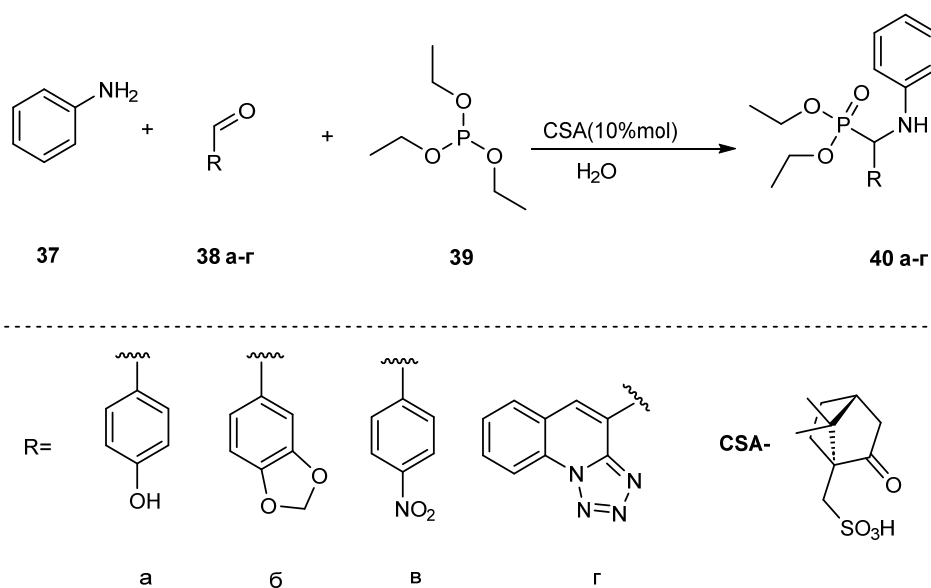
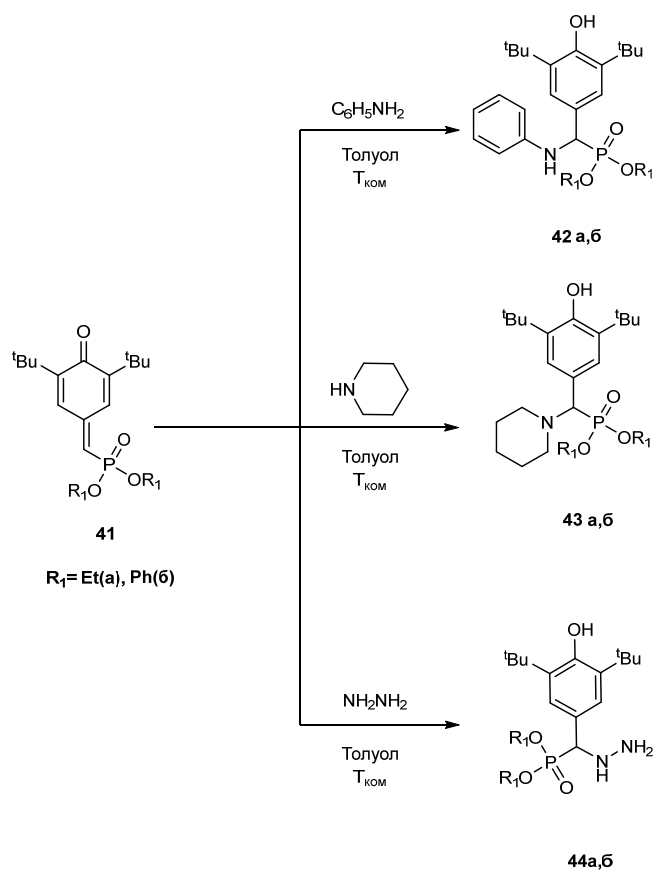


Таблица 1.3 – Сравнение обычных условий реакции с ультразвуковым воздействием

N	Обычный нагрев		Ультразвуковые излучения	
	Время, мин.	Выход, %	Время, мин.	Выход, %
40a	40	90	10	92
40б	45	89	12	91
40в	30	91	10	91
40г	75	82	20	83

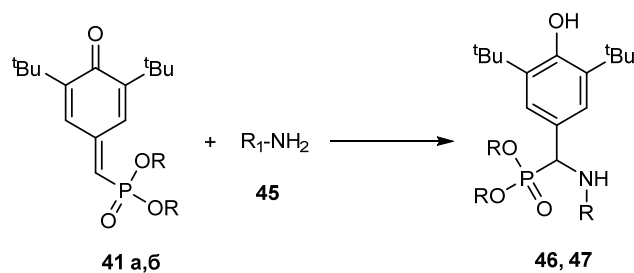
Сравнивая оба подхода, можно наблюдать незначительное изменение количества целевых соединений, в то же время реакции сокращается примерно в 4 раза, что делает данный подход перспективным для дальнейшего использования.

Научной группой под руководством Р.К. Исмагилова были проведены исследования [61–64], направленные на синтез аминофосфонатов путем нуклеофильного присоединения NH-нуклеофилов к фосфорилированным метиленихинонам (схема 1.8). Синтез соединений **42–44a,б** проходил в мягких условиях, при комнатной температуре и без использования катализаторов, выход продуктов был близким к количественным.



В 2013 году Э.М. Гибадуллина и соавторы [40] синтезировали новые α -аминофосфонаты, содержащие ПЗФ-фрагмент, путем нуклеофильного 1,6 присоединения амина к фосфорилированным циклогексадиенонам (схема 1.9). Реакция проходила при комнатной температуре, в диоксане, 24 часа. Получение аминов таким методом выглядит крайне привлекательным, так как выход продукта составляет более 95 %, без использования катализаторов или других внешних источников воздействия.

Схема 1.9



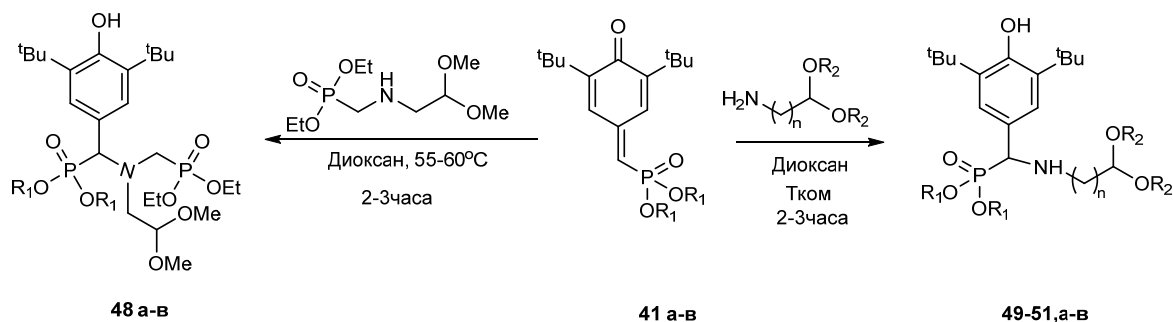
$R=Me(a), Ph(б)$
 $R_1=C_4H_9(в), CH(CH_3)(г), C_2H_5(д), C(CH_3)_3(е), C_{12}H_{25}(ж)$

46: $R=Me$	47: $R=Ph$
$R_1=C_4H_9$ (46в)	$R_1=C_4H_9$ (47в)
$R_1=CH(CH_3)$ (46г)	$R_1=CH(CH_3)$ (47г)
$R_1=C_2H_5$ (46д)	$R_1=C_2H_5$ (47д)
$R_1=C(CH_3)_3$ (46е)	$R_1=C(CH_3)_3$ (47е)
$R_1=C_{12}H_{25}$ (46ж)	$R_1=C_{12}H_{25}$ (47ж)

Данный метод стал основой для дальнейшего получения аминфосфонатов в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика.

Исследовательская группа под руководством Л.И. Вагаповой с соавторами [65, 66] продемонстрировала удобный метод синтеза α -аминофосфонатов, содержащих ацетальный и пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, реакцией 1,6 нуклеофильного присоединения фосфорилированных хинометидов с α -, β - и γ -аминоацетальми (схема 1.10). Условия реакции менялись в зависимости от структуры вводимого нуклеофила. Реакция проходила в мягких условиях, 2-3 часа, выход составлял 79-85 %.

Схема 1.10



$R_1=Me(a), Et(б), Bu(в)$ $R_2=Me, Et$ $n=1,2,3$

49a: $R_1=Me, R_2=Me, n=1$	50a: $R_1=Me, R_2=Et, n=2$	51a: $R_1=Me, R_2=Et, n=3$
49б: $R_1=Et, R_2=Me, n=1$	50б: $R_1=Et, R_2=Et, n=2$	51б: $R_1=Et, R_2=Et, n=3$
49в: $R_1=Bu, R_2=Me, n=1$	50в: $R_1=Bu, R_2=Et, n=2$	51в: $R_1=Bu, R_2=Et, n=3$

1.3 Получение фосфонамидов

Получение фосфонамидов смешанного типа в основном строится на нуклеофильном замещении хлорангидридов фосфора [67–69], также через образование фосфониламения [70], чуть в меньшей степени на реакциях Штаудингера [71,72] конденсацией фосфонатов с нитрилами [73–75] (рисунок 1.7). В случае синтеза Штаудингера фосфонитные и/или азидные реагенты необходимо синтезировать заранее, что сопряжено с присущими рисками для безопасности и/или синтетическими трудностями.

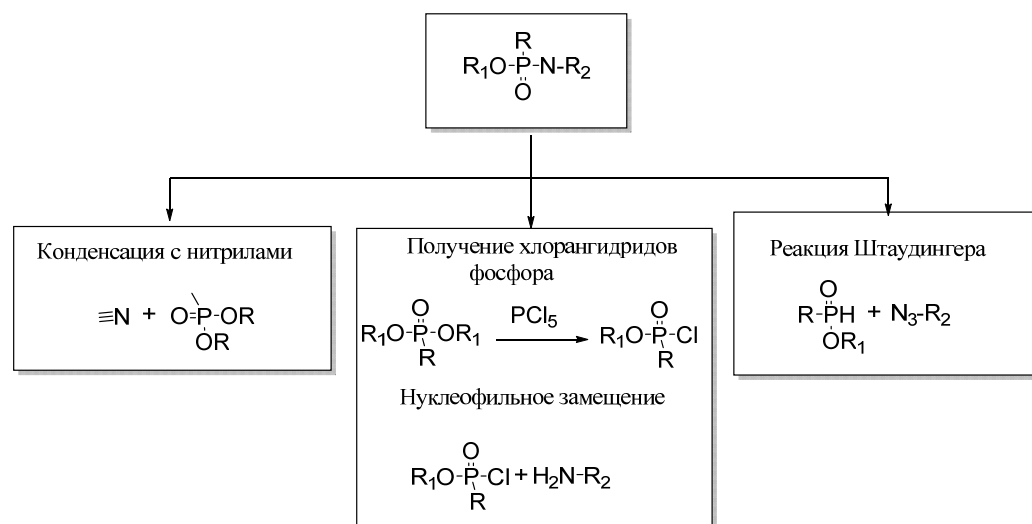


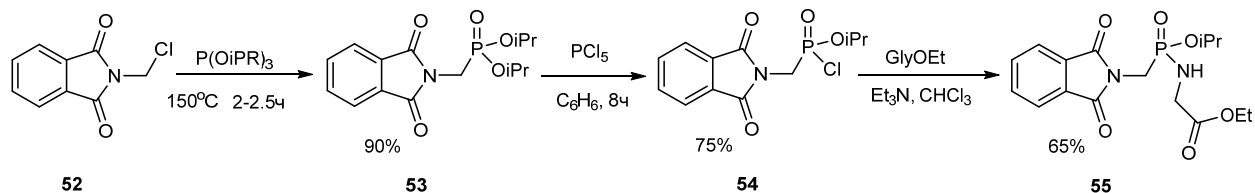
Рисунок 1.7 – Подходы к получению фосфонамидов

Поэтому примеры синтеза фосфонамидов в литературе в основном базируются на так называемом «классическом» подходе, заключающемся в монохлорировании сложного эфира фосфоновой кислоты, получаемой чаще всего по реакции Михаэлиса-Арбузова или сочетания Хирао с последующим замещением желаемым нуклеофилом (рисунок 1.7). Для достижения монохлорирования фосфорного центра почти во всех сообщениях симметричный диэфир хлорируют пентахлоридом фосфора или оксихлоридом фосфора. [70,76,77].

Интересным является синтез фосфонопептидов, содержащих фосфонамидный фрагмент, которые находят применение в качестве ингибиторов ферментов и антигенов для индукции каталитических антител. Впервые они были получены в 1973 году после того, как аминотетрафосфоновая кислота была выделена из многочисленных организмов [78], для понимания биологического значения этого нового класса соединений в 1973 году был синтезирован фосфонодипептид. Диизопропил *N*-фталиламинотетрафосфонат был получен из фталиламинотетрахлорида и триизопропилфосфита, далее обрабатывался пентахлоридом фосфора с получением соответствующего *изопропил-N*-фталиламинотетрафосфоноклорида, который реагировал с этилглицинатом в присутствии

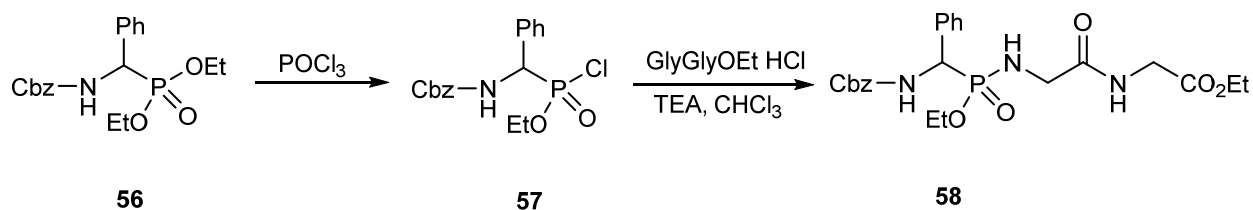
триэтиламина с образованием фосфонопептида **55** (схема 1.11). Это первый химический синтез α -фосфонопептида с фосфонамидной связью.

Схема 1.11



Фосфонопептид **58** был синтезирован из гидрохлорида этилглицилглицината и этилфосфонохлорида, полученного прямым хлорированием диэтилфосфоната оксихлоридом фосфора (схема 1.12).

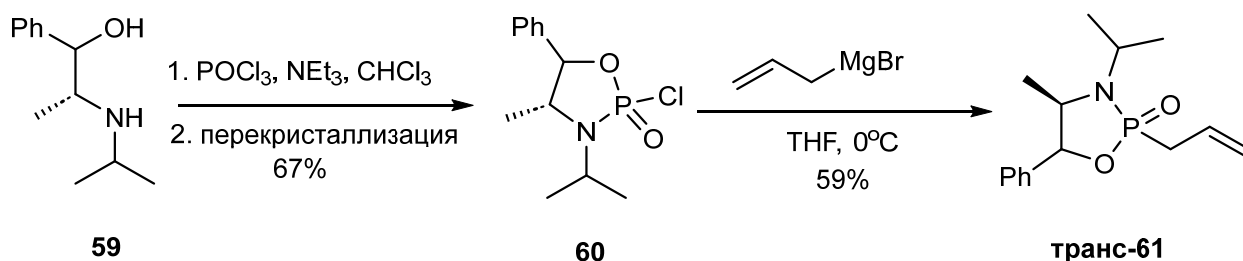
Схема 1.12



К настоящему времени синтезированы различные пептидные миметики, содержащие в своей структуре фосфорильные фрагменты, синтез и физиологическое действие которых обобщены в различных обзорах [76,79].

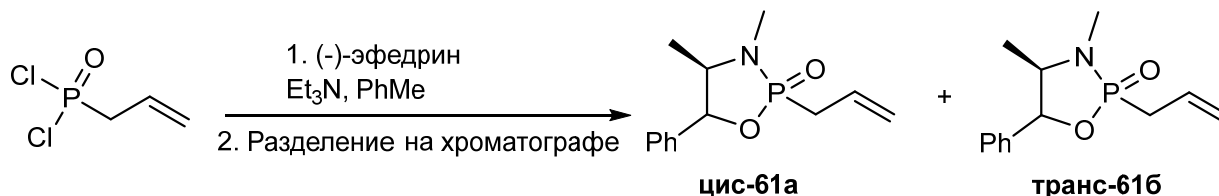
Стереоселективный синтез несимметричных циклических фосфонамидов **61** методом нуклеофильного замещения был осуществлен Хуа и соавторами в работе [80] (схема 1.13). Аминоспирт **59** реагировал с оксихлоридом фосфора в присутствии триэтиламина с образованием смеси диастереомеров **60** (dr 93:7), из которой методом перекристаллизации был выделен в чистом виде продукт **60** с выходом 67 %. Дальнейшее замещение хлорида фосфора бромидом аллилмагния протекало с сохранением конфигурации и давало аллилфосфонамид **61**.

Схема 1.13



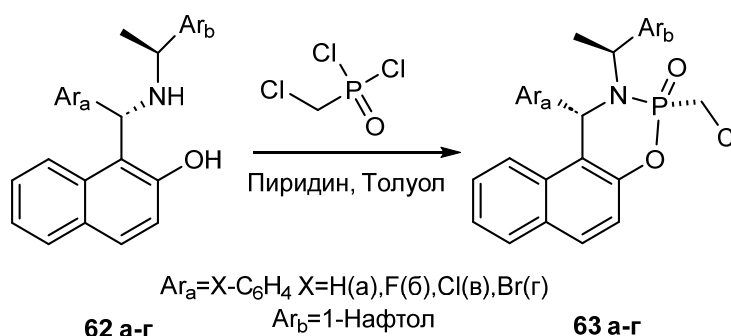
Реакции несимметричных аминов или аминокспиртов, таких как эфедрин, с дихлоридами фосфоновых кислот приводят к образованию стереогенного центра на Р-атоме и к диастереомерным фосфонамидам **цис-61a** и **транс-61b**, которые были получены в индивидуальном виде с помощью хроматографии (схема 1.14).

Схема 1.14



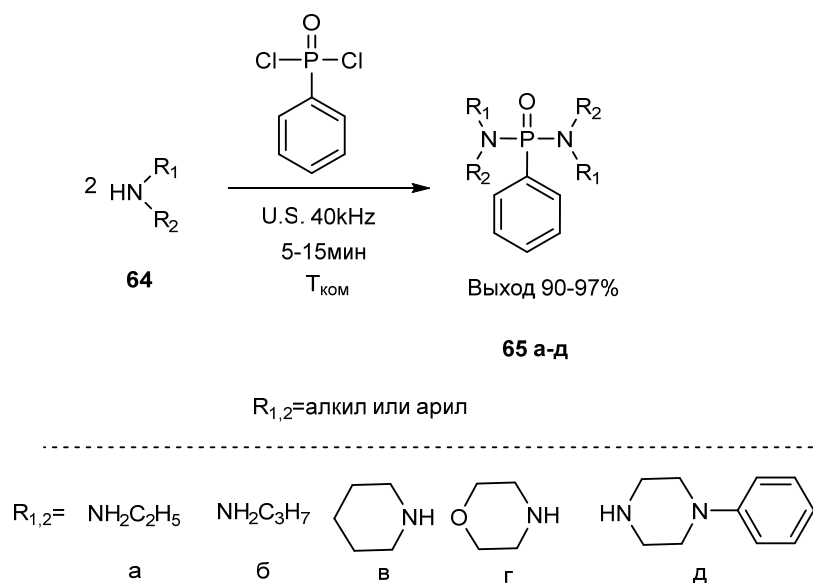
Терранео с коллегами [81] синтезировали циклические фосфонамиды **63a-г** взаимодействием аминобензилнафтолов Бетти с дихлорид хлорметилфосфоновой кислотой в присутствии пиридина при 0°C в толуоле в течение 30 минут. Выходы целевых продуктов циклизации варьировались от 46% до 95% в зависимости от природы арильного заместителя (схема 1.15).

Схема 1.15



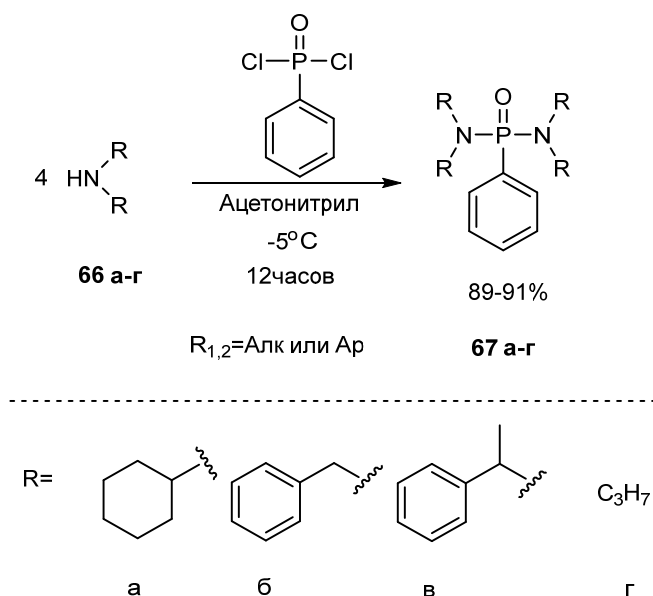
Исследовательская группа во главе с Ф. Бушарб сообщили в своей статье [82] о синтезе новых фосфонамидов **65a-д**, используя подход «зеленой» химии. Реакцию проводили воздействием ультразвукового облучения, без использования растворителей и катализаторов, из амина и дихлорида фенилфосфоновой кислоты (схема 1.16). Реакция проходила при комнатной температуре за короткое время (5-15 мин.).

Схема 1.16

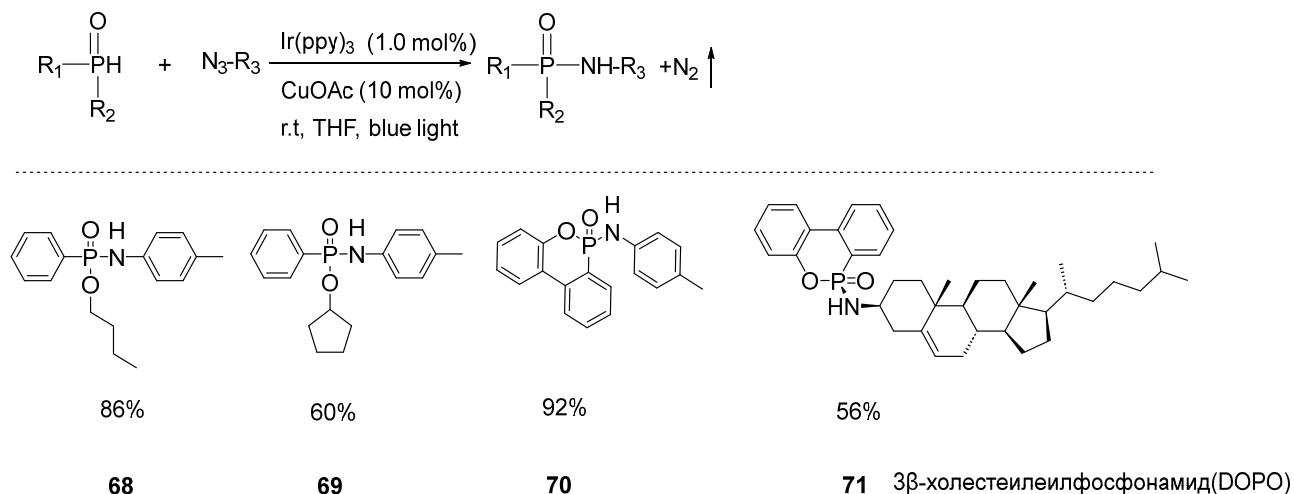


Для сравнения авторы приводят пример из работы [83], где описано получение дифосфонамидов **67а-г** с использованием «классического» подхода. Синтез проводился в 4-кратном избытке амина, в сухом ацетонитриле и при температуре -5°C . Полученные продукты были выделены с помощью метода колоночной хроматографии (схема 1.17).

Схема 1.17



Янан Ву и соавторы [84] разработали одностадийный метод получения фосфонамидов, который заключается во взаимодействии гидрофосфорильного соединения и производных азида под действием излучения в видимой области света (*blue light*) с использованием в качестве катализаторов соединений меди и иридия (схема 1.18). В работе продемонстрирована возможность формирования связи $\text{P}(\text{O})-\text{N}$ в условиях фотоокислительно-восстановительного катализа с медью, где единственным побочным продуктом реакции является экологически чистый N_2 .



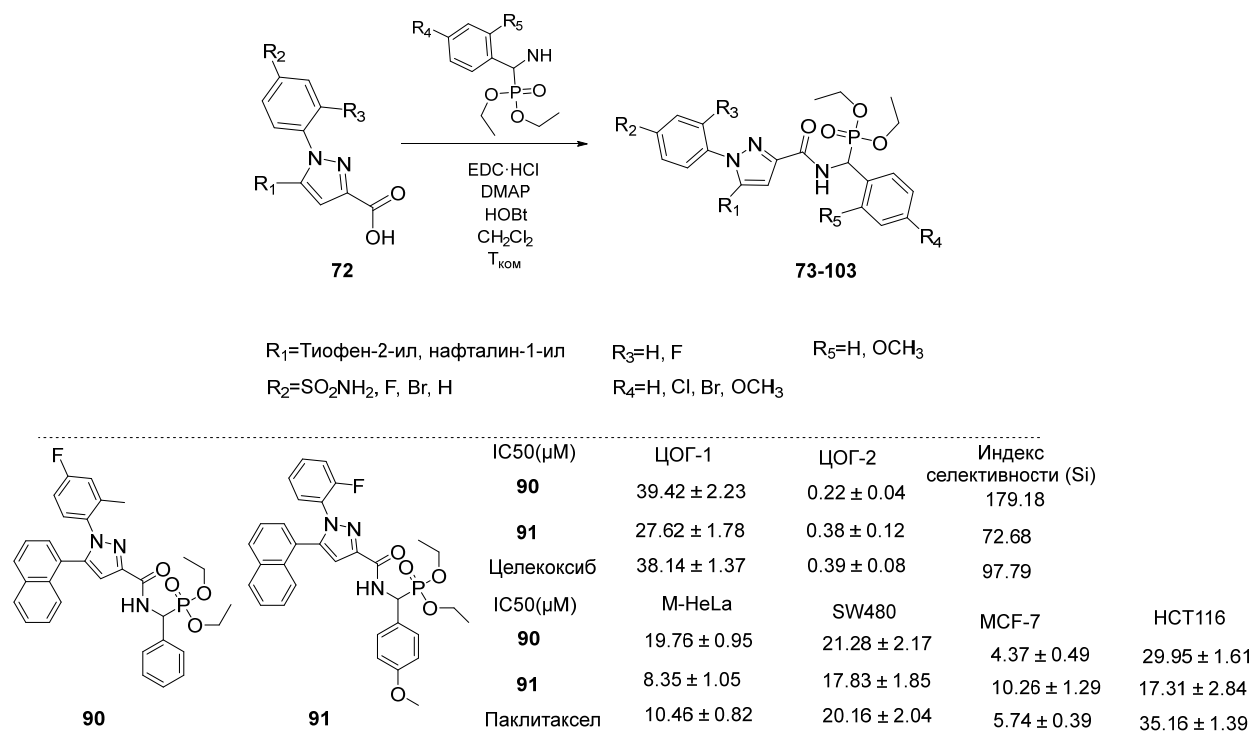
Предложенный подход авторам позволил получить из азидо холестерина Стигмастерол **71**. Интерес к нему обусловлен его способностью снижать уровень холестерина, предотвращая сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, уникальность данной методики заключается не только в разнообразных возможностях сочетания с разной палитрой порой малодоступных для обычного синтеза фармакофоров, но и в использовании небольшого количества восстанавливаемых катализаторов, освещения лампой, отсутствия больших потерь целевых продуктов, что соответствует принципам «зеленой» химии.

1.4 Противораковая активность α-аминофосфонатов

Циклооксигеназа (ЦОГ) – группа ферментов, ответственная за воспалительные процессы в организме. Последние исследования доказали, что ЦОГ-2 сверхэкспрессируется в клетках различных злокачественных опухолей, таких как рак желудка, рак поджелудочной железы и рак молочной железы [85]. Большое количество исследований показали, что ингибиторы этого класса ферментов могут использоваться в терапии злокачественных опухолей, вызывая апоптоз пораженных клеток или предупреждения метастазирования. Современная химия направлена на усиление целевого биологического действия, поэтому часто можно встретить работы с использованием структур, включающих в себя аминофосфонатные фрагменты, проявляющие противоопухолевую активность [86,87]. В работе БоЖанга [88] предложен синтез новых потенциально возможных ингибиторов ферментов ЦОГ-1,2 (схема 1.19) на основе биодоступных и способных алкилировать ДНК аминофосфонатов. В качестве ключевой структуры в синтезе аминофосфонатов **73-103** был использован 1,5-диарилпиразол, который, помимо

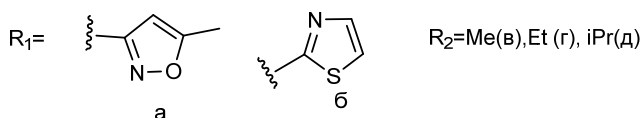
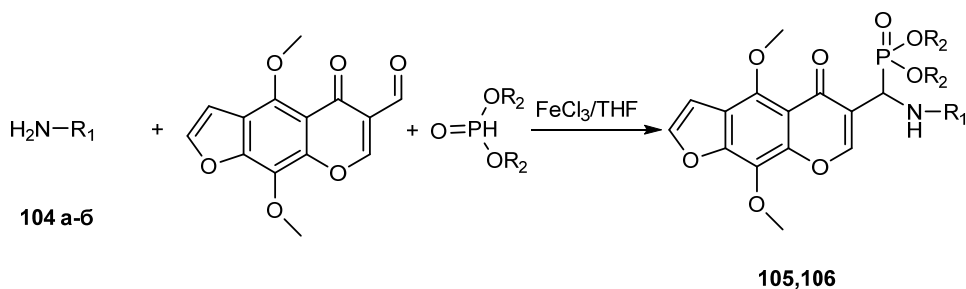
противовоспалительной активности, обладает и высокими значениями селективности ингибиторов ЦОГ-2.

Схема 1.19



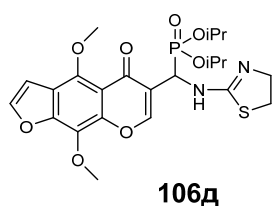
Полученные аминоксфонаты **73-103** исследовали на эффективность ингибирования ЦОГ-1,2. Авторы обнаружили, что соединения **90** и **91** в 2 раза избирательнее препарата сравнения Целекоксиба в отношении ферментов ЦОГ-1/ЦОГ-2. Соединения **90** и **91** показали хорошие результаты относительно изученных опухолевых линий, сравнимых с препаратом сравнения Паклитакселом. Исходя из полученных результатов, авторами работы был исследован путь апоптоза клеток MCF-7 (опухолевые клетки аденокарциномы молочной железы), который указывает на индуцирование апоптоза путем диполяризации митохондрий.

С.М. Абу-Бакр [89] в своей работе синтезировал, используя реакцию Кабачника-Филдса, ряд аминоксфонатов (схема 1.20), содержащих гетероциклические фрагменты – хромоны. Хромоны – это основной фрагмент флавоноидов, а его производные распространены в природе и обладают широким спектром биологической активности, в частности противоопухолевой [90]. Полученные соединения показали более высокую противоопухолевую активность, чем их бесфосфорные аналоги.

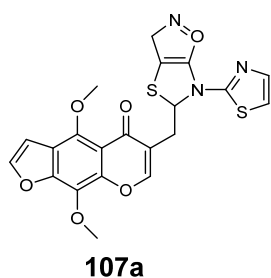


105: R₁=a	106: R₁=b
R ₂ =Me(105b)	R ₂ =Me(106b)
R ₂ =Et (105r)	R ₂ =Et (106r)
R ₂ =iPr(105d)	R ₂ =iPr(106d)

Полученные соединения исследовались на противоопухолевую активность, лидеры представлены на **рисунке 1.8**.



IC50(μM)	HCT116	MCF-7	HepG2
106д	4.6 ± 1.4	31.1 ± 5.6	9.5 ± 2.4
Доксирубицин	5.5 ± 1.9	15.6 ± 3.5	6.1 ± 2.6



IC50(μM)	HCT116	MCF-7	HepG2
106	7.9 ± 2.8	29.3.1 ± 4.9	14.1 ± 5.1
107	9.8 ± 4.3	27.5+4.7	8.0+2.2
Доксирубицин	5.5 ± 1.9	15.6 ± 3.5	6.1 ± 2.6

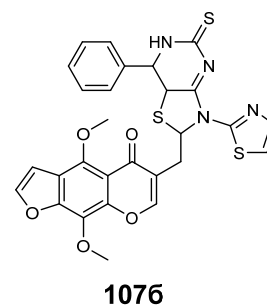
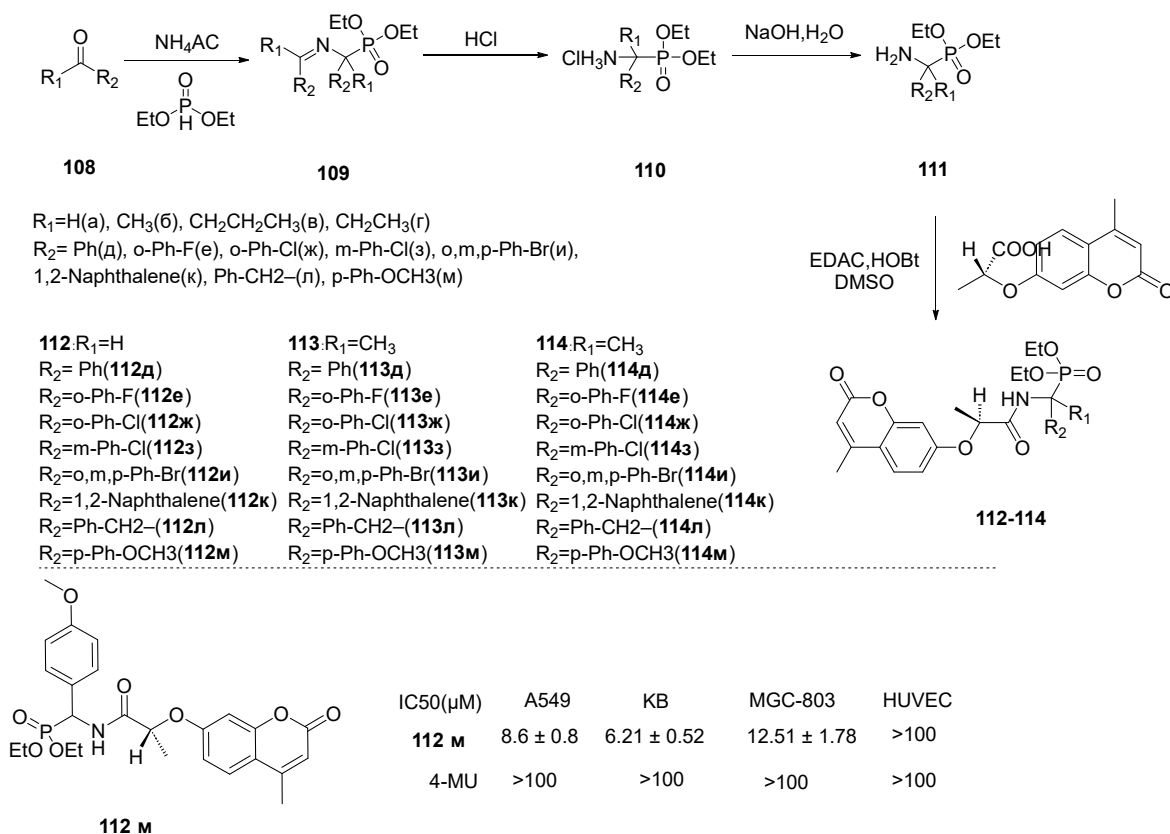


Рисунок 1.8 – Противоопухолевая активность аминоксифосфонатов и его бесфосфорных аналогов

Высокие значения противоопухолевой активности, сопоставимые со значением используемого лекарственного препарата Доксифуридин, проявило соединение **106д** на клеточные линии рака толстой кишки (HCT116) и на клеточные линии печени (HepG2). Однако для подтверждения эффективности влияния фосфорильного фрагмента будет справедливо сравнить его с бесфосфорным соединением, у которого вместо фосфоната введен в структуру тиазолоизоксазольный фрагмент **107а** или тиазоло[4,5-д] пиримидин **107б**. Соединение-лидер среди аминифосфонатов действует в 2 раза эффективнее на клеточные линии HCT116 и HepG2, при прочих равных.

Часто встречаются работы с использованием природных гетероциклов в синтезе противоопухолевых соединений. Кумарины, как и хромоны и их производные, все чаще рассматривают и исследуют в качестве одного из ключевых фрагментов в создании противоопухолевых препаратов [91]. Я-Юн Ли и соавторы [92] для получения соединений с противоопухолевой активностью ввели кумариновые производные в структуру аминоксифонатов (схема 1.21). Авторами был получен ряд соединений, содержащих два хиральных центра.

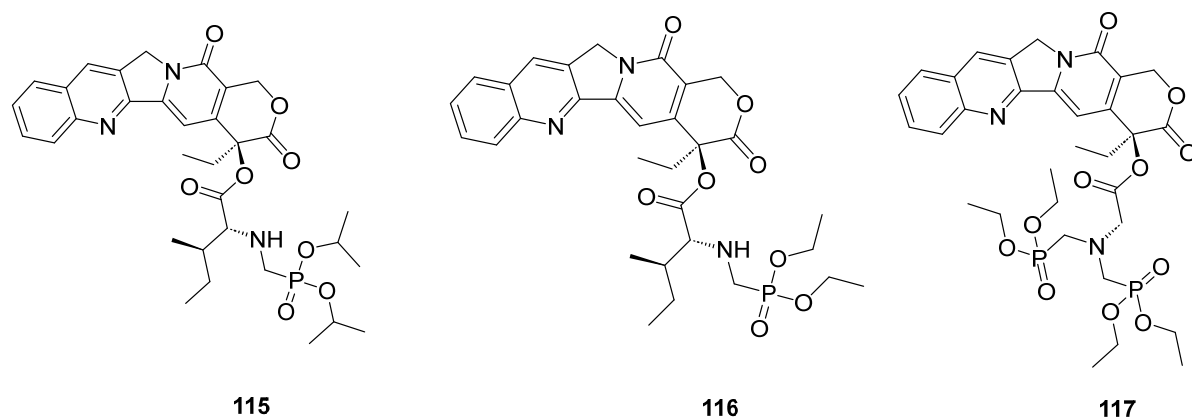
Схема 1.21



В данной работе был выделен в индивидуальном виде энантиомер соединения **112 м**, показавший наилучшую цитотоксичность в отношении опухолевых клеточных линий в ряду полученных производных кумарина. Было показано влияние хиральности при анализе связывания ДНК, где соединение **112 м** продемонстрировало высокую константу связывания.

Ю-Юань Чен и соавторы [93] разработали ряд новых α-аминофосфонатных производных камптотецина (рисунок 1.9), в качестве новых мощных противоопухолевых средств, схожих по действию с известным противоопухолевым лекарственным препаратом Иронтеканом [94], но с более низкой острой токсичностью. Иронтекан, при всех успехах соединения в терапии, имеет ряд недостатков: плохая растворимость и биодоступность. Для

решения этих вопросов в структуру был введен фосфорильный фрагмент (для улучшения биодоступности).



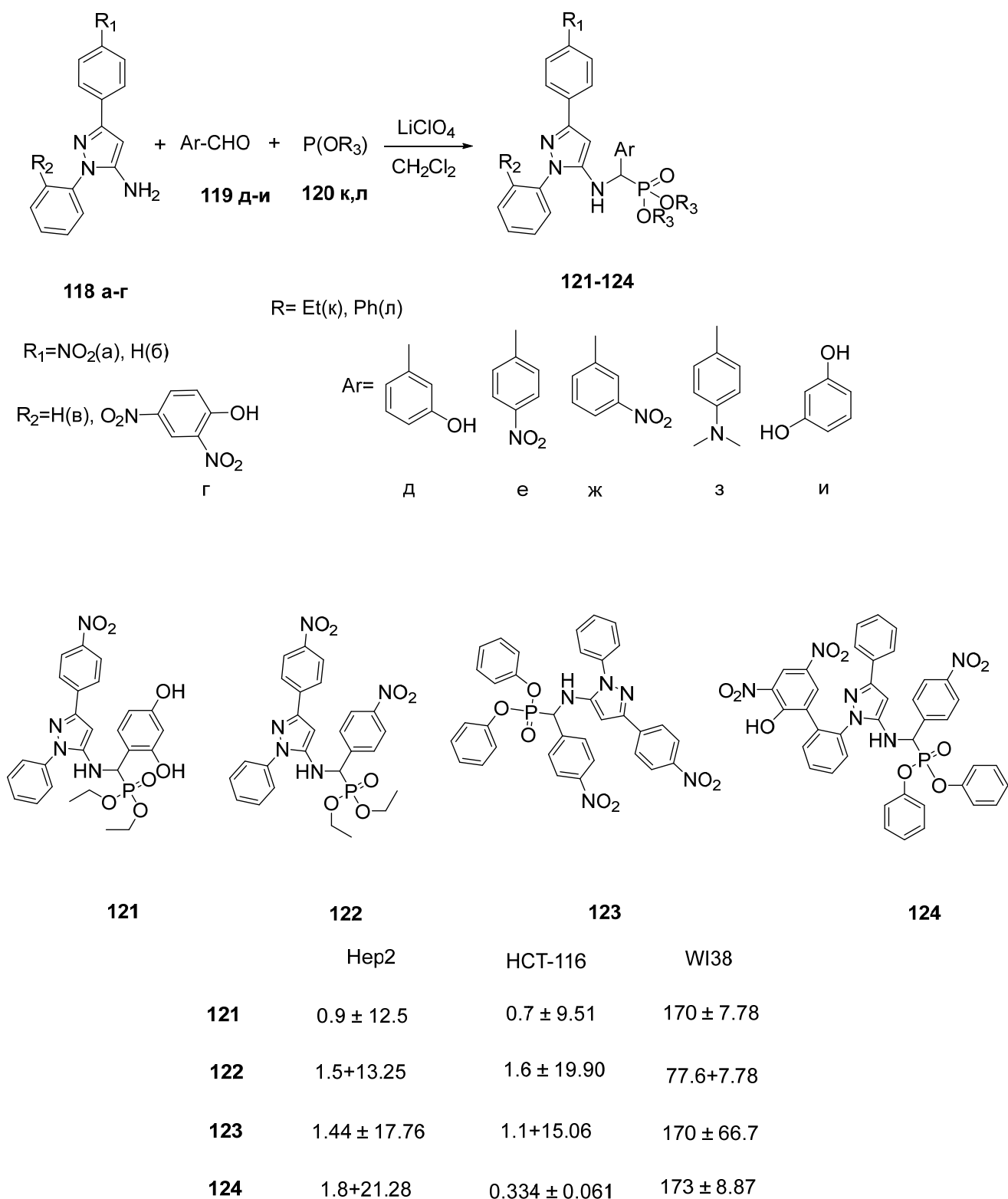
	Herp3B	MCF-7	A549	MDA-MB-231
115	0.054 ± 0.001	0.153 ± 0.020	0.073 ± 0.019	0.865 ± 0.076
116	0.026 ± 0.004	0.121 ± 0.018	0.126 ± 0.027	1.124 ± 0.220
117	0.153 ± 0.031	0.334 ± 0.061	0.517 ± 0.039	1.611 ± 0.241
Иринотекан	1.432 ± 0.144	3.828 ± 0.036	8.306 ± 0.280	15.563 ± 0.302

Рисунок 1.9 - Противоопухолевая активность аминоксфонатов камптотецина и сравнение с противоопухолевым препаратом Иронтеканом

Таким образом, авторами работы было синтезировано 29 новых аминоксфонатных производных камптотецина, которые были оценены на предмет антипролиферативной активности. Соединения **115**, **116**, **117** продемонстрировали высокую цитотоксическую активность в сравнении с Иронтеканом против шести линий раковых клеток (рисунок 1.9). Соединение **117** не только вызывало апоптоз клеток и остановку клеточного цикла, но и ингибировало активность топоизомеразы I в клеточной и бесклеточной системе, аналогично препарату сравнения. Анализ острой токсичности показал, что соединение **117** не обладает явной токсичностью для печени, почек и кроветворной системы мышей.

Мохамед Х. Барен и его исследовательская группа [95] разработали новые аминоксфонаты на основе пиразольного фрагмента, обладающие противораковой активностью (схема 1.22).

Схема 1.22



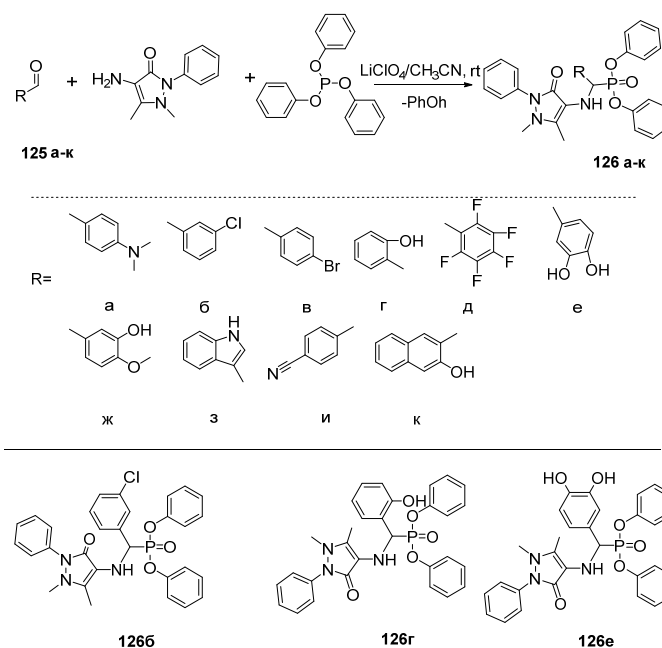
Анализ цитотоксичности показал, что полученные соединения обладают высокой активностью относительно опухолевых линий клеток карциномы толстой кишки (HCT-116) и эпидермоидной карциномы (HEP2), при этом имеют низкую токсичность относительно нормальных клеток легкого эмбриона WI-38.

1.5 Антимикробная активность аминифосфонатов

Современная проблема антибиотиков связана с их не постоянным действием на патогенные микроорганизмы, которые для выживания вынуждены вырабатывать механизмы резистентности. Некоторые микроорганизмы не чувствительны к антибиотикам (пенициллину G), так как имеют дополнительную мембрану, не позволяющую проходить лекарственным препаратам. Например, стафилококки переводят антибиотики в неактивную форму. Вследствие генных мутаций структура микроорганизмов может быть изменена так, что блокируемые антибиотиками реакции не могут нанести вред, приводящий к гибели микроорганизма. Внешняя мембрана бактерий – это труднопреодолимая преграда, содержащая множество потенциальных антибактериальных мишеней, защищающих бактерию [96]. Все эти данные стимулируют к разработке новых высокоэффективных соединений, обладающих антимикробной активностью [97]. Патогенные микроорганизмы пагубно влияют не только на здоровье человека, но и наносят урон сельскому хозяйству.

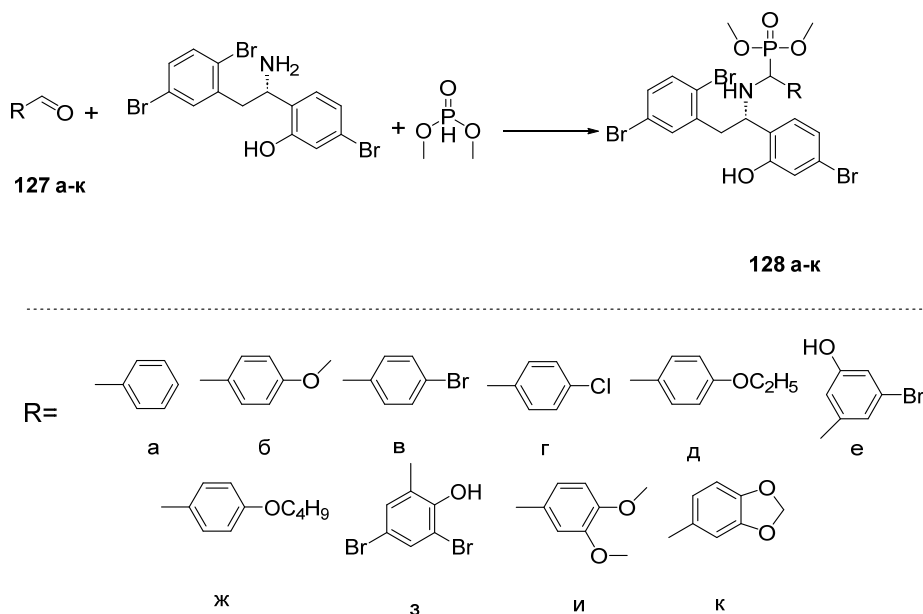
В работе Эдьербини с соавторами [98] были разработаны новые аминифосфонаты, содержащие в своей структуре N-гетероциклы (схема 1.23). Аминифосфонаты обладают рядом полезных свойств: метаболической стабильностью и невысокой токсичностью [21], что делает их идеальными кандидатами на использование в дизайне высокоэффективных антибактериальных соединений. Авторами решалась проблема доставки малорастворимых в воде азотсодержащих гетероциклов. Результатом работы стало новое высокоактивное водорастворимое производное аминифосфонатов на криогелевой системе для успешной целевой доставки к мишеням.

Схема 1.23



Аминофосфонаты были получены в одну стадию «one pot» реакцией, включающей в себя следующие реагенты: альдегид, амин, трифенилфосфит. Полученные соединения исследовали на антимикробную активность в отношении культур *S. Aureus*, *E. Coli*, *C. Albicans* и *A. Niger*. Соединения, показавшие наибольшую эффективность, были выбраны как вещества для нанесения на криогель. Лидером оказалось соединение **126е**, способное при значении МБК (бактериостатическое) 15 мг/10 мл полностью уничтожить колонии *E. Coli* и *S. Aureus*. Эти данные демонстрируют эффективность в отношении патогенных бактерий, которые чаще всего вырабатывают резистентность к антибиотикам.

Исследовательская группа под руководством Пулаа Шрилакшми [99] рассмотрела перспективы аминофосфонатов **128а-к**, синтез которых приведен на схеме 1.24, не только как соединений с антибактериальной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, но и как средство для лечения вирусного заболевания птиц. Вирулентная болезнь Ньюкасла опасное вирусное заболевание, в основном встречающееся у птиц (*занимает 2 место по смертности среди птиц в России*), вызываемое вирусом NDV (вирус болезни Ньюкасла). Эндемик многих стран. Лечение этой болезни неизвестно, но применение профилактических вакцин и санитарных мер снижает вероятность вспышек.



Авторами работы был проведен предварительный скрининг новых аминоксфонатов **128а** в отношении высоковирулентных и устойчивых к антибиотикам бактериальных патогенов. В результате было выявлено соединение-лидер **128а** по антибактериальной активности, значения МИК и МИБ, которых приведены на рисунке 1.10.

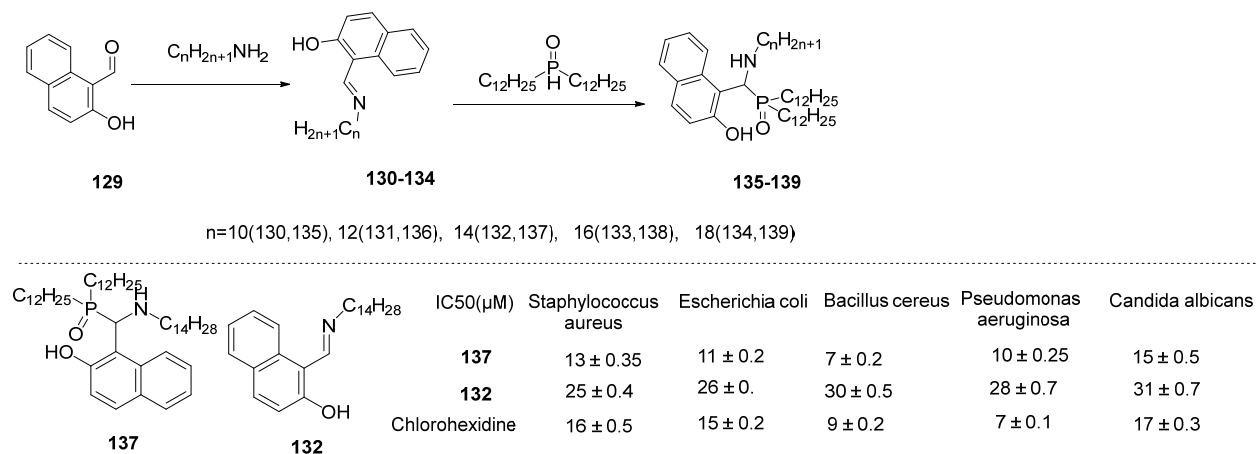
128 а	IC50(μM)	МИК			
		Staphylococcus aureus	Bacillus subtilis	Klebsiella pneumoniae	Escherichia coli
	128 а	14.81 ± 0.10	18.12 ± 0.15	20.11 ± 0.31	24.16 ± 0.37
	Ципрофлоксацин	26.61 ± 0.18	22.18 ± 0.17	22.43 ± 0.12	21.08 ± 0.12
	IC50(μM)	МИБ			
		Staphylococcus aureus	Bacillus subtilis	Klebsiella pneumoniae	Escherichia coli
	128 а	20.50	18.20	20.88	18.78
	Ципрофлоксацин	18.20	16.60	16.43	19.88

Рисунок 1.10 – Антибактериальная активность соединения **128а**

Далее соединение **128а** было протестировано на противовирусную активность *in ovo* в отношении куриных яиц с эмбрионами, инфицированных вирусом NDV. Было обнаружено, что в присутствии аминоксфоната **128а** развитие вируса болезни Ньюкасла было полностью остановлено за 96 часов, из 5 яиц не погиб ни один птенец. Авторами было проведено докинг-исследование, которое показало, что в соединении **128а** фосфонатный фрагмент хорошо связывается с рецептором белка гемагглютинин-нейраминидазы 1E8U, являющейся мишенью при разработке соединения для лечения инфекции Ньюкасла, и может указывать на причину высокой противовирусной активности.

И.В. Галкина с соавторами в работе [100] синтезировали новый ряд из 5 иминов **130-134** и 5 аминофосфонатов **135-139** с различной длиной алкильного фрагмента у атома азота и исследовали их антимикробную активность. [101]. Аминофосфонаты **67-71** получали по реакции Пудовика, фосфорилированием ранее полученного ими́на (схема 1.25).

Схема 1.25



Найдено, что соединения с длиной алкильного фрагмента C_{14} обладают наибольшей антимикробной активностью. Среди синтезированных соединений выявлено соединение-лидер **137**. Антимикробная активность этого аминофосфоната в 2 раза превышает активность соответствующего ему ими́на **122**, демонстрируя эффективность на уровне препарата – хлоргексидина.

1.6 Противовирусная активность фосфонамидов

Как указывалось выше (в начале литературного обзора), включение амидов фосфора или фосфонамидных фрагментов в молекулярные структуры применяемых в терапии лекарственных препаратов (в основном противовирусные и противоопухолевые) является пролекарственной стратегией. Технология пролекарств ProTide, впервые разработанная профессором Крисом Макгиганом в 1990 году, оказалась мощным инструментом в открытии эффективных терапевтических пролекарств нуклеозидмонофосфата и монофосфоната и на данный момент привела к открытию двух одобренных FDA (противовирусных) препаратов: Тенофовира алафенамида (TAF) и Софосбувира (рисунок 1.11). Соединения, получаемые с использованием подхода ProTide, состоят из 5'-нуклеозидмонофосфата, две гидроксильные группы которого замаскированы эфиром аминокислоты и арилокси-компонентом. Роль арилокси-компонента заключается в ферментативном метаболизме при попадании в клетку с образованием свободного монофосфата, который в дальнейшем трансформируется в активную трифосфатную форму аналога нуклеозида. Крис Макгиган по технологии ProTide в 1992 году впервые получил

диарилфосфатный пролекарственный препарат на основе Зидовудина (AZT – первый антиретровирусный препарат для профилактики и лечения ВИЧ/СПИДа) [102].

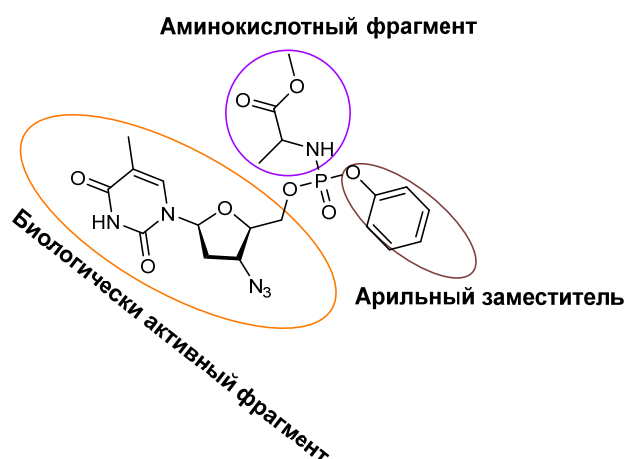


Рисунок 1.11 – Технология конструирования новых пролекарств ProTide на примере первого полученного противовирусного препарата AZT

Первым NTRTI (разновидность антиретровирусного (АРВ) препарата против ВИЧ), одобренным FDA, является пролекарство аналога аденозиннуклеотида Тенофовира, предложенное в 2001 году, а именно Тенофовир Дизопроксил. Хотя Тенофовир Дизопроксил в настоящее время используется в комбинации с другими противовирусными препаратами, он быстро всасывается и хорошо распределяется, однако токсичность для почек и костей ограничивает его использование. Поэтому в 2016 году было разработано и одобрено новое пролекарство Тенофовира на основе фосфоната, в виде Тенофовира Алафенамида Фумарата, лишенное этих побочных эффектов (рисунок 1.12).

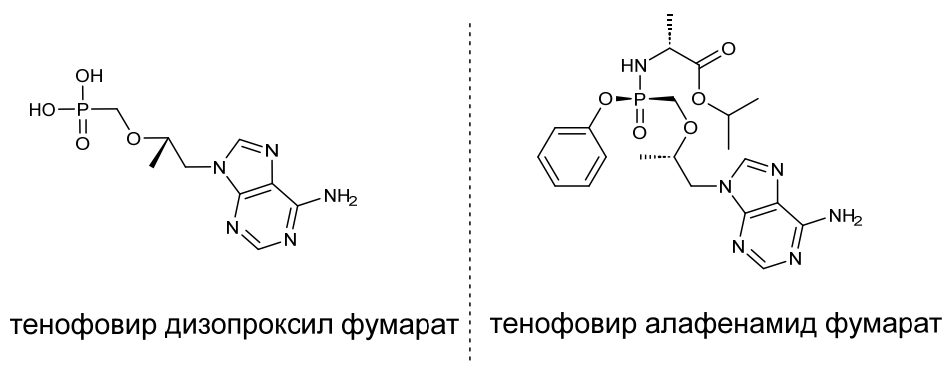
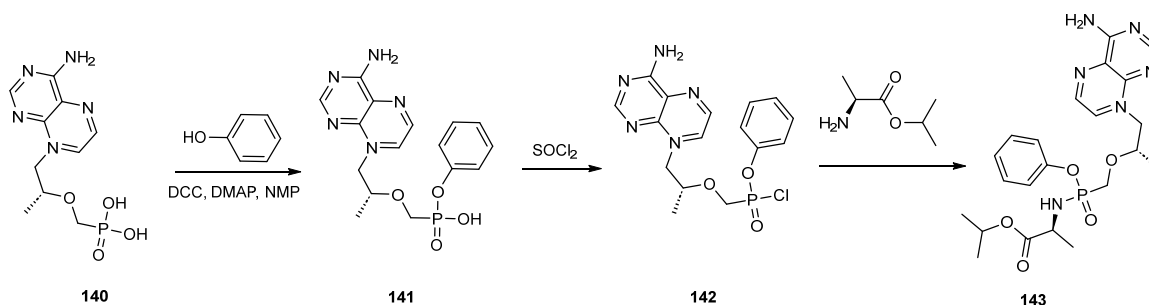


Рисунок 1.12 – Новые лекарственные препараты против ВИЧ на основе фосфонатов и фосфораминов

Новое пролекарство показало лучшую стабильность в плазме. После проникновения в клетку оно избирательно гидролизруется, благодаря чему появляется возможность использования меньшей концентрации лекарственного средства [103,104]. На схеме 1.26 представлен один из классических подходов в синтезе Тенофовира Алафенамида Фумарата,

реализованный исследовательской группой под руководством Бин Янга [105]. Авторы использовали коммерчески доступное соединение **140**, из которого получили моноэфир фосфорной кислоты. При дальнейшем хлорировании был получен ангидрид фосфохлоридата. Реакция с эфиром аминокислоты дает соединение **143**.

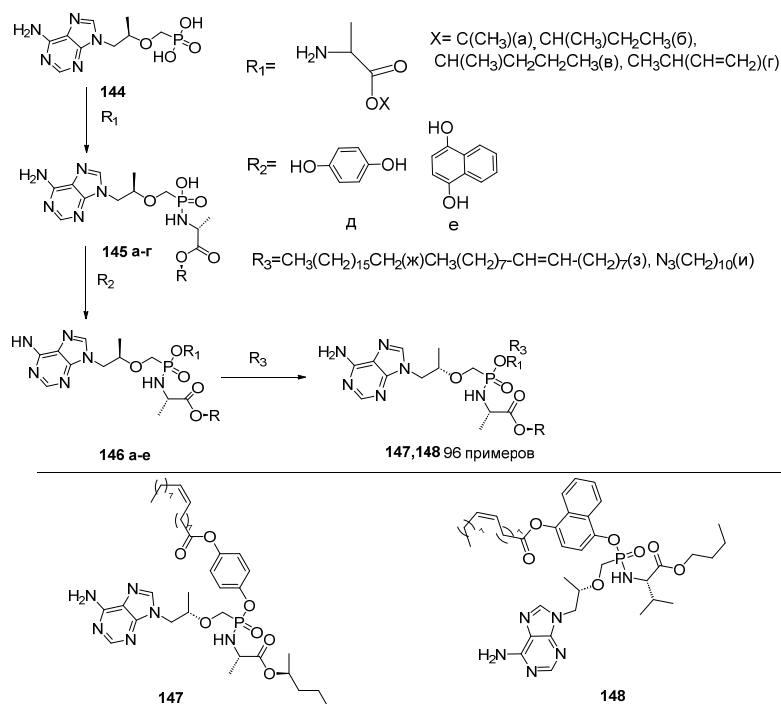
Схема 1.26



Таким образом, разработанный с целью преодоления ограничений и ключевых механизмов резистентности, связанных с аналогами нуклеозидов, используемыми в клинике (плохое поглощение клетками, плохое преобразование в форму 5'-монофосфата), подход ProTide успешно применяется при открытии новых аналогов нуклеозидов с противовирусной и противоопухолевой активностями [106–109].

А. Куреши с соавторами в статье [110] описали синтез эффективного соединения (схема 1.27), содержащего в структуре амидофосфонатный фрагмент, для борьбы с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Обращаясь к уже широко известным свойствам биодоступности фосфонатов, авторы предприняли попытку ингибировать этот вирус путем снижения его репликации в лимфоцитах и остановки его мутации, нарушая тем самым жизненный цикл белков у ВИЧ.

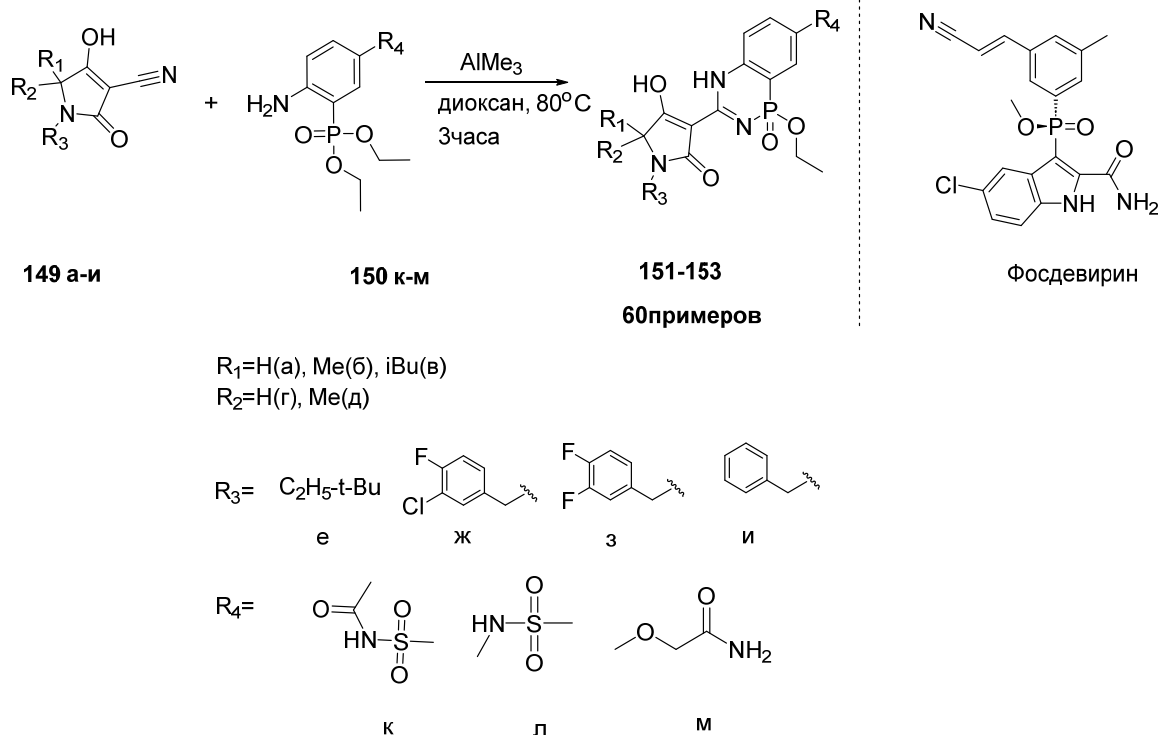
Схема 1.27



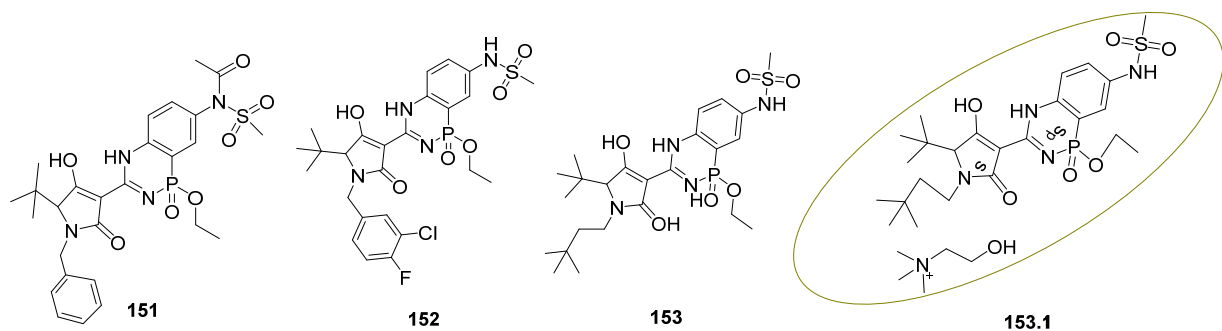
Соединение **147** ингибировало ВИЧ на 79%, при концентрации 100 нг/мл и было в 2 раза активнее, чем Тенофовир. Вероятнее, это объясняется тем, что в структуре соединения **147** содержится длинная углеводородная цепь олеиновой кислоты в пара положении нафтильного кольца и 3-бутил аланинат. Равноценная или несколько уступающая активность в отношении ВИЧ проявилась у соединения **148** (76.5 %) со схожей структурой, однако заместителем у атома фосфора является гидрохинон, другой группой является пентан-2-ил аланинат. Вероятно, наличия перечисленных структурных фрагментов в молекуле соединений **147** и **148** являются ключевыми характеристиками, лежащими в основе их эффективности.

Жан Лоран Паппарен и соавторы сообщили о синтезе аналога Фосдеверина [111] (схема 1.28). Открытие Фосдеверина дало человечеству мощный противовирусный препарат, но, как оказалось, при терапии он проявлял побочный эффект в виде судорог [112]. Авторами в работе были синтезированы серия из шестидесяти новых циклических фосфонамидов структуры **246-305** на основе реакции конденсации соответствующих β -аминофосфонатов с нитрилами.

Схема 1.28



Исследование активности полученного ряда соединения по отношению к вирусу гепатита С позволило выделить лидеры **151**, **152**, **153** (рисунок 1.13). Диастереоизомеры соединения **153.1** выделили в индивидуальном виде для проведения дальнейших испытаний.



Диастереомер соединения 153.1

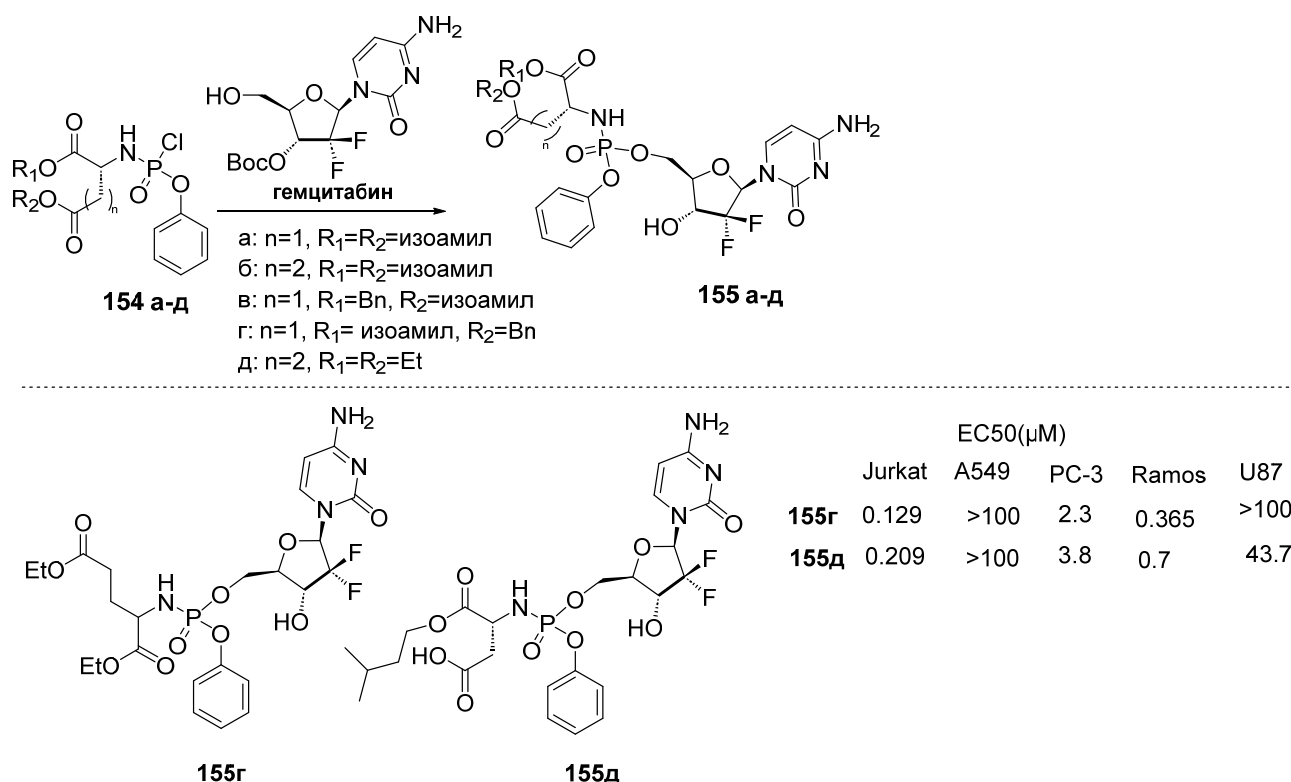
	EC50(μM)1	SI4	IC50 (μM) Gt-1a2	IC50 (μM) Gt-1b3		EC50(μM)1	SI4	IC50 (μM) Gt-1a2	IC50 (μM) Gt-1b3
151	0.019	>3947	0.817	0.065					
152	0.015	>500	0.017	0.005					
153	0.009	>8333	0.059	0.012	153.1	0.003	>25,000	0.015	0.005

Рисунок 1.13 – Новые лекарственные препараты против ВИЧ на основе фосфонатов и фосфорамидов

1.7 Противоопухолевая активность фосфонамидов

Использование нуклеозидов перспективно не только в противовирусной терапии, но и в создании структур, обладающих противоопухолевым действием. Группа исследователей во главе Лин-Цзе Гао использовала технологию «ProTide» для получения новых фосфорсодержащих противоопухолевых соединений (схема 1.28) [113]. Фосфорильный фрагмент помимо своей противораковой активности [114] содействует пассивному распространению активных аналогов нуклеозидов с низкой биодоступностью.

Схема 1.28

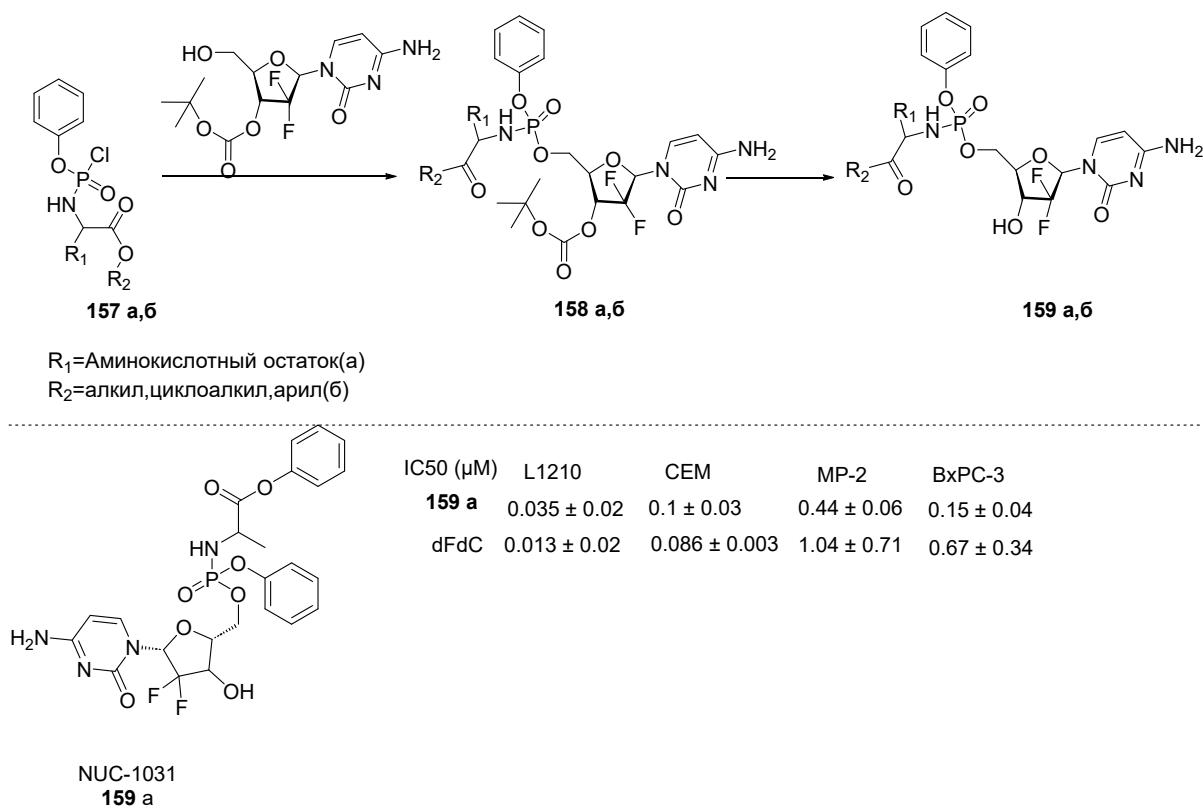


Авторами был синтезирован ряд из 5 новых соединений и исследована их активность на различные клеточные линии. Лидерами оказались **155д,г**, проявившие наибольшую активность лиганда относительно рецепторов Т-лимфоцита (лейкоза) и опухолевых клеток предстательной железы.

Применяя подход «ProTide» к Гемцитабину, в 2014 году М. Слюсарчик и соавторы сообщили о синтезе ряда пролекарств **156д,г** (схема 1.29) [115]. Лекарственный препарат Гемцитабин, одобренный FDA в 1996 году как стандарт лечения рака поджелудочной железы, а также, со временем, рака легких, яичников, мочевого пузыря и молочной железы [116], к сожалению, проявляет высокую токсичность. Модификация введением

фосфорильного фрагмента должна повысить всасываемость опухолевой клеткой Гемцитабина, что увеличит его эффективность и снизит концентрацию, уменьшая токсическое действие на здоровые клетки.

Схема 1.29



Был получен ряд из 14 соединений, исследована эффективность ингибирования опухолевых клеток, лидером является соединение **159a** (NUC-1031). Оно показало очень близкий результат по опухолевой активности к препарату dFdC (Гемцитабину). На данный момент лекарство проходит клинические испытания. Полученное соединение продемонстрировало снижение побочных действий и значительное уменьшение размера опухоли против моделей ксенотрансплантата поджелудочной железы по сравнению с моделями, в которых был введен Гемцитабин. Фармакокинетические данные говорят о том, что фосфорилированный Гемцитабин показывает свойства хорошей проходимости и профиля безопасности [117]

Анализ литературных данных, представленный в настоящем обзоре, свидетельствует об актуальности исследований в области получения аминфосфонатов и фосфонамидов. Показано, что в их синтезе возможно применение парадигмы «зеленой» химии, что ярко отражено на примере реакции Кабачника-Филдса в синтезе

аминофосфонатов. Фосфонамиды можно получать нуклеофильным замещением галогена у атома фосфора взаимодействием с N-нуклеофилами, реакцией Штаутдингера. Следует отметить, что эти исследования постоянно развиваются и имеют большой синтетический потенциал. В данном литературном обзоре показано влияние amino- или амидофосфонатного фрагментов в структуре соединений, увеличивающих противоопухолевую, антибактериальную и противовирусную активности. Поэтому развитие новых методов синтеза данных соединений, в том числе соотносящихся с принципами экологичного синтеза, является задачей важной и актуальной. Диссертационная работа направлена на развитие химии amino- и фосфонамидов и создание на их основе новых типов соединений, обладающих широкой биологической активностью и низкой токсичностью.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АМИНОФОСФОНАТОВ И ФОСФОНАМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ (Обсуждение результатов)

Терапия онкологических заболеваний является одной из самых серьезных задач, стоящих перед современной наукой и медициной как в мире, так и в Российской Федерации. Среди противоопухолевых средств нового поколения перспективными являются препараты, способные избирательно вызывать гибель опухолевых клеток с минимальным токсическим действием по отношению к здоровым клеткам организма. Раковые клетки обладают рядом отличных от здоровых клеток характеристик, известных как «отличительные признаки рака», которые обеспечивают их способность к выживанию и постоянному размножению [118]. Фокусировка на биохимических различиях между раковыми и нормальными клетками может позволить разработать соединения с низкой токсичностью в здоровом микроокружении для целенаправленного воздействия на опухолевые ткани. В исследовательской группе Э.М. Гибадуллиной в лаборатории РАМС и ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН была предложена стратегия генерации противораковых агентов [119], основанная на способности фосфорсодержащих пространственно-затрудненных фенолов (ПЗФ), проявлять двойственный характер, переходить от антиоксидантной защиты здоровых клеток к высокоцитотоксичным видам – хинонметидам [120], поражающим опухолевые клетки. Общий подход к созданию таких соединений представлен на рисунке 2.1. Экспериментальные данные, полученные при исследовании новых гибридных молекул, сочетающих ПЗФ с активирующей фосфонатной группой в бензильном положении и дополнительными мочевино/тиомочевиновыми или бензофуроксановыми фрагментами, продемонстрировали увеличение генерации АФК в присутствии исследуемых соединений [119]. Гибриды ПЗФ/мочевины проявляли избирательную токсичность в отношении опухолевого микроокружения, что объяснялось переключением ПЗФ с антиоксидантных свойств в нормальных условиях на прооксидантный эффект в опухолевых клетках HuTu 80 [120].

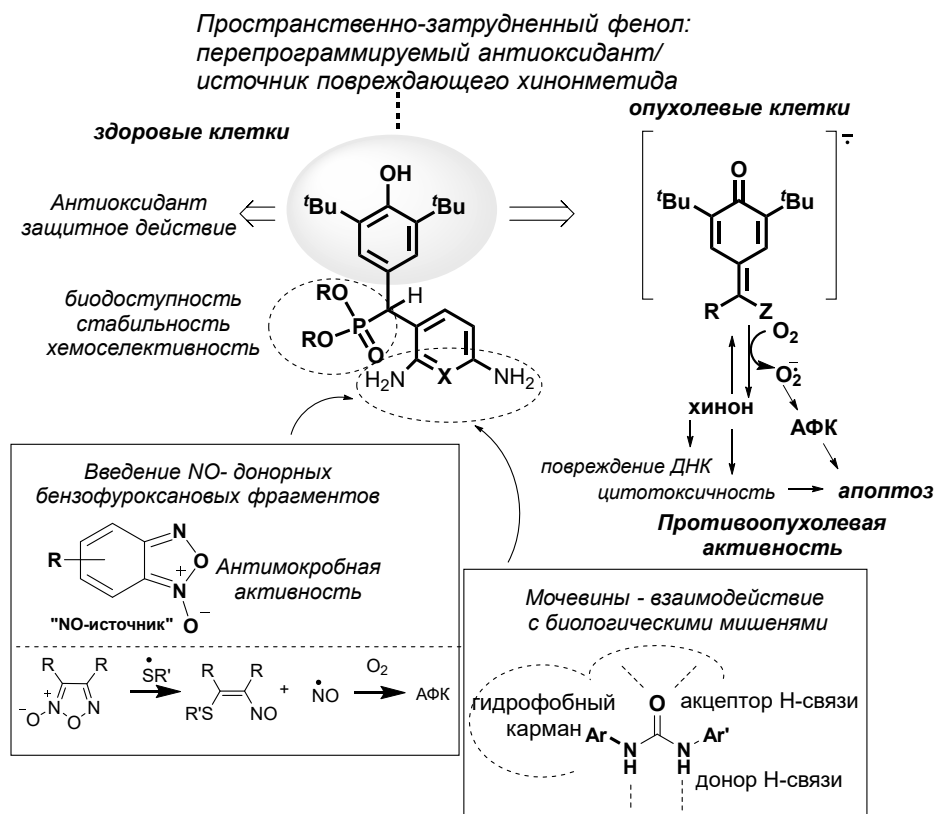


Рисунок 2.1 – Подход к созданию противоопухолевых агентов на основе гибридов ПЗФ/мочевина и ПЗФ/динитробензофуран и окислительно-восстановительного цикла фенол-хинонметид

В продолжении работ по созданию противоопухолевых агентов в настоящей диссертационной работе мы изучали подходы к синтезу новых функционально замещенных производных ПЗФ. Как следует из литературного обзора, amino- и амидофосфонаты являются перспективными фрагментами для конструирования новых соединений, проявляющих противоопухолевую активность. Стратегия конструирования заключается в синтезе полифункциональных соединений, выполняющих определенную функцию (рисунок 2.2).

Пространственно-затрудненный фенол:
перепрограммируемый антиоксидант/
источник повреждающего хинонметида

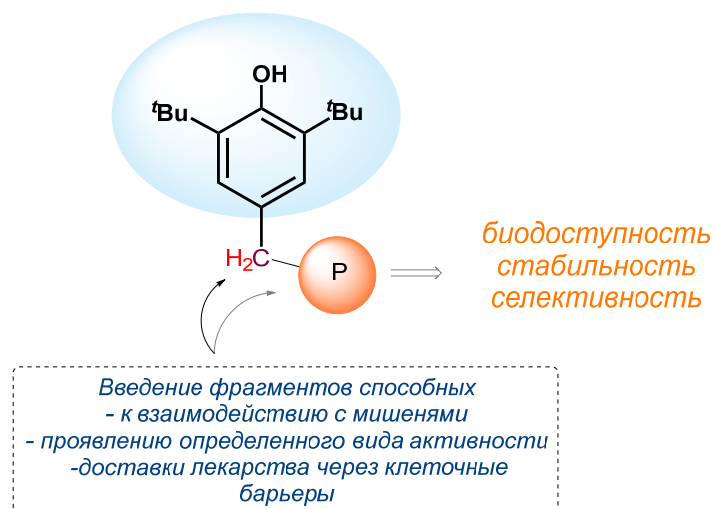


Рисунок 2.2 – Общий подход к созданию новых amino-, фосфонамидов на основе пространственно-затрудненных фенолов

В этом плане наличие аминфосфонатных или фосфонамидных фрагментов в структуре разрабатываемых молекул позволяет получать соединения с улучшенной биологической активностью. Кроме этого, включение фосфонамидных фрагментов является пролекарственной стратегией из-за их лучшего баланса между эффективностью, селективностью и проницаемостью.

Еще одним важным моментом в работе является возможность синтеза соединений, обладающих высокой антимикробной активностью на основе ПЗФ. Известно, что для защиты от окислительно-восстановительных активных веществ и антибиотиков многие бактерии, в частности, *Staphylococcus aureus*, оснащены регуляторами окислительно-восстановительного потенциала. В связи с этим редокс-свойства ПЗФ также могут быть использованы для разработки соединений, направленных на борьбу с бактериями, проявляющих множественную лекарственную устойчивость.

Немаловажным при синтезе новых органических соединений с практическими полезными свойствами является вопрос доступности синтетических реагентов. Удобным стартовым реагентом в синтезе соединений, содержащих одновременно фенольный и фосфорильные структурные фрагменты, является 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(диметиаминометил)фенол (Агидол-3), производимый на территории Российской Федерации в Республике Башкортостан, г. Стерлитамак. Так, на его основе в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика (подходы к модификации представлены на рисунке 2.3) были отработаны методы синтеза высокореакционно способных фосфорсодержащих

п-хинонметидов и изучены их синтетические возможности, которые показали, что они в оптимальных условиях вступают в реакции нуклеофильного 1,6-присоединения аза Михаэля с *C*-, *N*-, *O*-нуклеофилами [121]. Кроме этого, на основе (3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксibenзил)фосфонатов были впервые синтезированы бензилхлорфосфонаты, показавшие в реакциях с диэтиламино перспективность использования и возможность синтеза новых хинонметидов для дальнейшей функционализации [122,123].

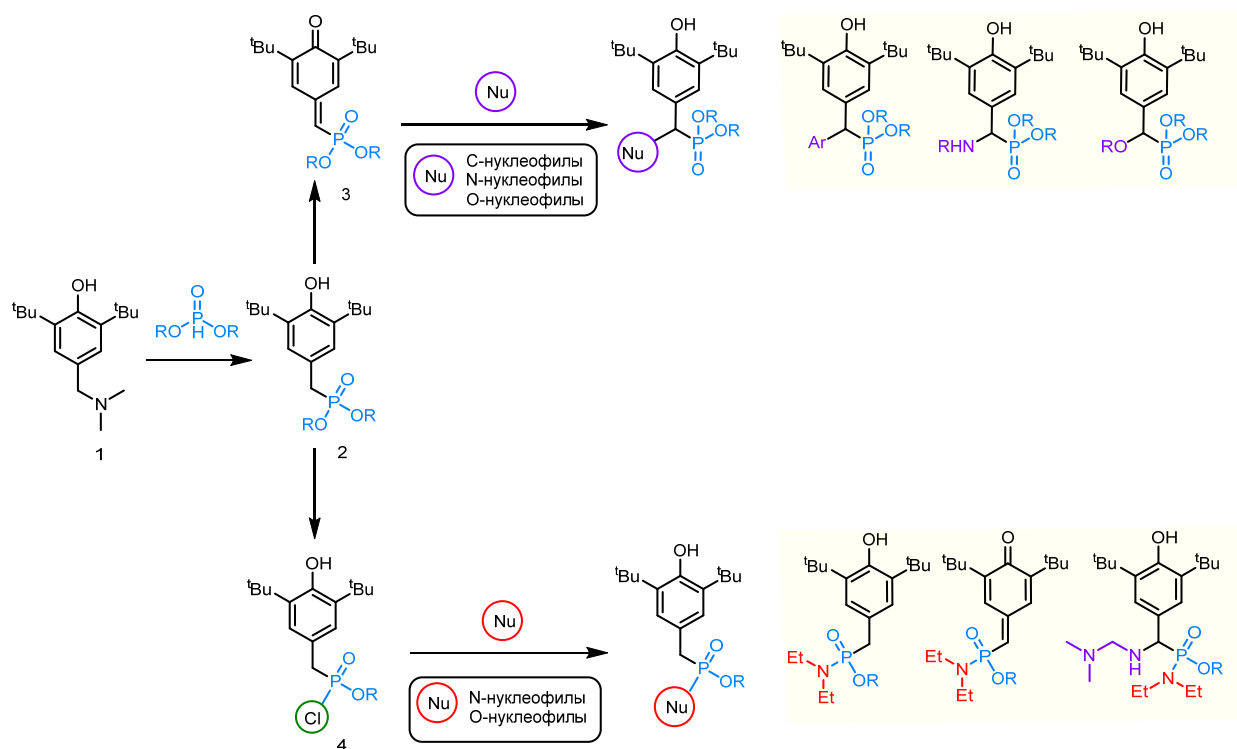


Рисунок 2.3 – Подходы к синтезу новых amino- и амидофосфонатов

Таким образом, имея задел в области получения фосфорсодержащих производных ПЗФ, мы определили цель диссертационной работы, которая заключается в синтезе новых противоопухолевых и антимикробных агентов на основе фосфонамидов и аминфосфонатов, содержащих в своей структуре пространственно-затрудненный фенольный фрагмент.

В соответствии с поставленной целью в данной диссертационной работе необходимо было решить следующие задачи:

1. Синтез новых фосфонамидов реакцией нуклеофильного замещения 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилбензилхлорфосфонатов с алифатическими *N*-нуклеофилами, содержащими ацетальные, алифатические, гетероциклические фрагменты.
2. Осуществить модификацию впервые синтезированных фосфонамидов, содержащих ПЗФ и терминальные диметиламинные фрагменты, введением аммониевых групп.

3. Синтез новых α -аминофосфонатов по реакции нуклеофильного 1.6-присоединения фосфорилированных хинонметидов с производными 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонана, алифатическими аминами, содержащими ацетальный и гетероциклические фрагменты.

4. Установление структуры, изучение *in vitro* цитотоксичности, антибактериальной активности синтезированных соединений.

2.1 Фосфонамиды, содержащие пространственно-затрудненный фенольный и четвертичные аммониевые фрагменты

Известно, что соли аммония (ЧАС) представляют интерес как физиологически активные соединения [124,125], обладающие противоопухолевой и антибактериальной активностями. [126,127]. Системы на основе четвертичных аммониевых солей являются одним из беспроигрышных вариантов в разработке новых антимикробных препаратов [128]. Стратегия синтеза новых фосфонамидов, содержащих ПЗФ и аммониевый фрагменты, представлены на **рисунке 2.4**.

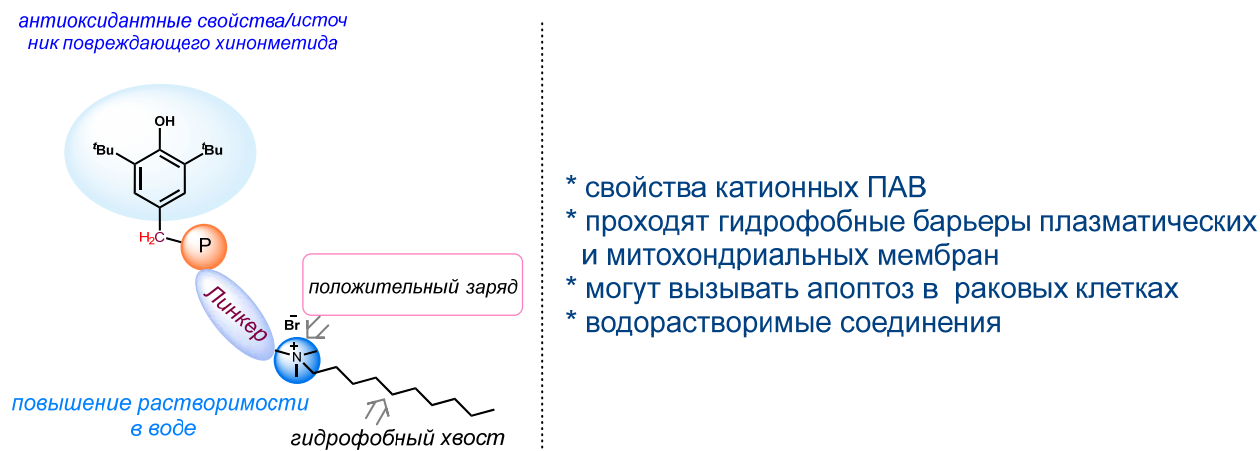


Рисунок 2.4 – Стратегия синтеза новых фосфонамидов, содержащих ПЗФ и аммониевый фрагменты

В диссертационной работе Р.Р. Стародубцевой [129] был разработан метод синтеза аммониевых солей на основе аминокислот, содержащих в своей структуре ПЗФ-фрагмент. Было показано, что полученные соединения проявили высокую антимикробную активность, структуры наиболее активных соединений представлены на **рисунке 2.5**.

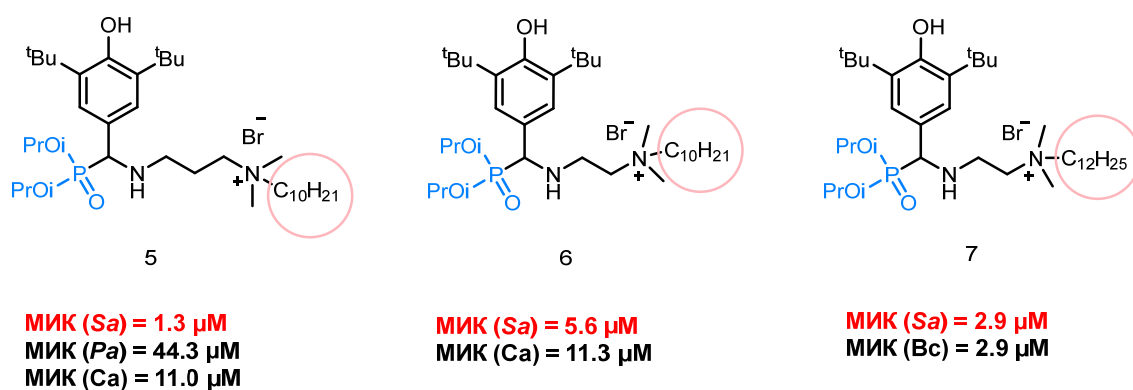


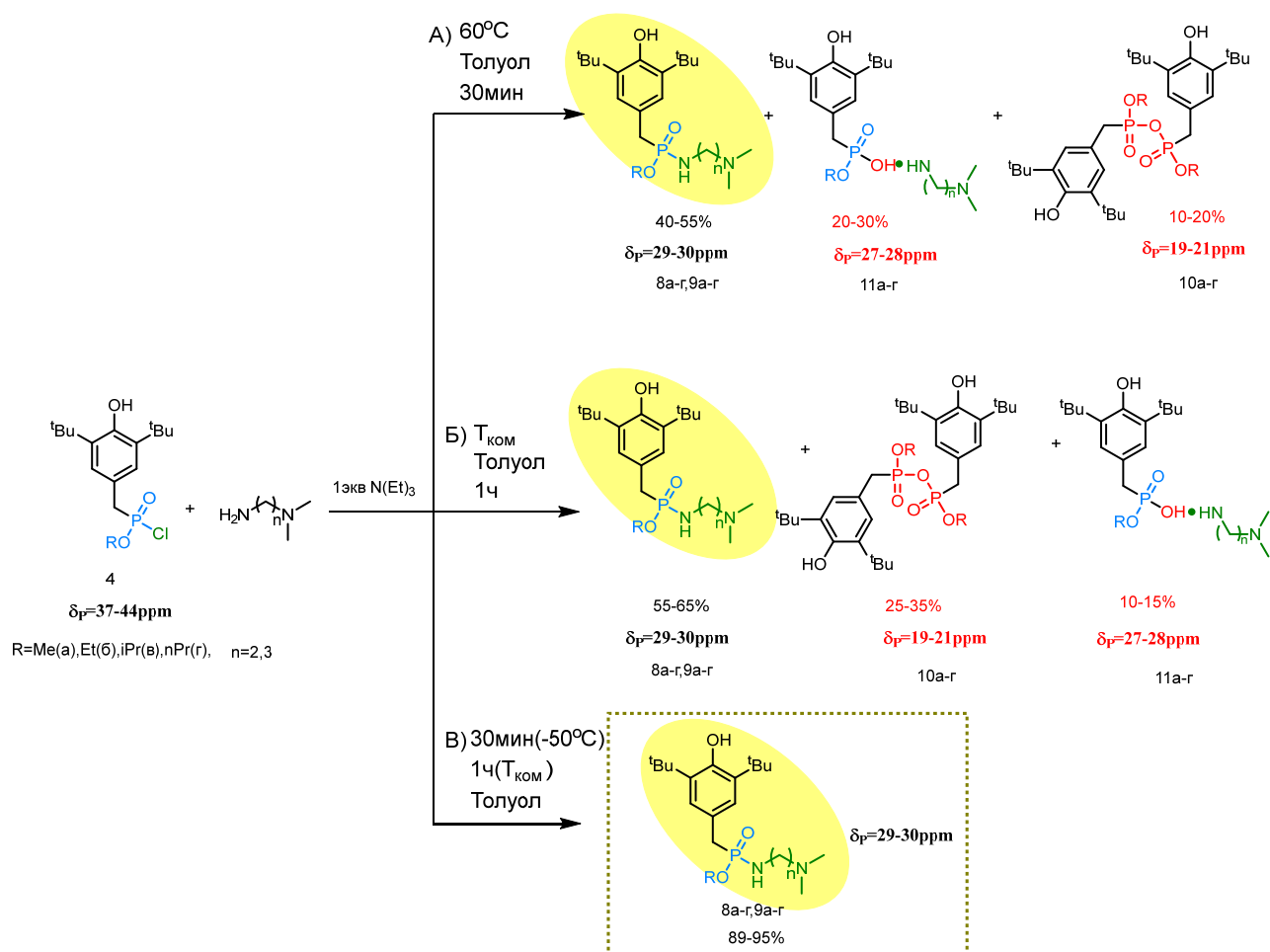
Рисунок 2.5 – Ранее полученные аминфосфонаты, содержащие ПЗФ и аммониевый фрагменты

Благодаря свойству проникать через гидрофобные барьеры плазматических и митохондриальных мембран аммониевые соли рассматриваются в качестве переносчиков лекарственных средств [130], кроме того, системы на основе соединений четвертичного аммония показали способность вызывать апоптоз в раковых клетках [131]. Стоит также отметить привлекательность создания систем, содержащих катионные фрагменты, проявляющуюся в улучшении их водорастворимости [132].

Синтез фосфонамидов, содержащих аммониевые фрагменты, в нашей работе был основан на «классическом» подходе действия бромалканов на предварительно полученные производные третичных аминов. Первоначально, для синтеза соответствующих фосфонамидов необходимо было осуществить взаимодействие 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилхлорфосфонатов **4** с аминами, содержащими терминальные диметиламино группы, а именно *N,N*-диметилэтилен-1,2-диамина и *N,N*-диметилпропилен-1,3-диамина. Для получения фосфонамидов в основу взяли условия реакции для получения *O*-Метил-*N,N*-диэтил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)фосфонамида, описанного в диссертационной работе Р.Р. Стародубцевой [123]. Реакцию между бензилхлорфосфонатом **4a**, содержащим Et заместитель у атома фосфора, и *N,N*-диметилэтилен-1,2-диамином проводили в среде аргона в толуоле при температуре 60°C, в качестве основания использовали эквивалентное количество триэтиламина (схема 2.1, реакция А). Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P . Нами было обнаружено, что через 30 минут в реакционной смеси, помимо сигнала основного продукта, соответствующий значению δ_{P} 29 м.д., наблюдались дополнительные сигналы δ_{P} = 19 м.д. и δ_{P} = 27 м.д., которые указывают на образование пирофосфоната и солевой формы алкилового эфира бензилфосфоновой кислоты. Для того чтобы избежать дополнительных работ по удалению примесей (Р.Р. Стародубцевой применялся метод колоночной хроматографии), нами была осуществлена оптимизация условий реакций на примере

образования фосфонамида **8a** (таблица 2.1). Проведение реакции при комнатной температуре в течение 1 часа в тех же условиях незначительно повышает образование целевого продукта **8a** (схема 2.1, реакция Б). Понижение температуры до -50°C с постепенным повышением температуры реакции до комнатной и выдерживанием в течение 1 часа приводит к образованию фосфонамида **8a** с выходом 92 % (схема 2.1, реакция В).

Схема 2.1

Таблица 2.1 – Оптимизация условий получения соединения **8a**

Номер опыта	Температура $^{\circ}\text{C}$	Время реакции	NEt_3	Растворитель	Выход, %
1	60	30мин.	1(экв.)	Толуол	35
2	60	15мин.	1(экв.)	Толуол	50
3	$T_{\text{ком}}$	1ч.	1(экв.)	Толуол	63
4	$-50, T_{\text{ком}}$	30мин. 1ч.	1(экв.)	Толуол	92

Разработанные условия реакции мы использовали для синтеза ряда фосфонамидов **8б-г** и **9а-г** (схема 2.1, В). Нами было обнаружено, что выход целевых продуктов **8а-г**, **9а-г** варьируется в зависимости от алкильного заместителя у атома фосфора (рисунок 2.6). Для соединений, содержащих метильный заместитель, выход оказался наименьшим. При этом на выход реакции длина алкильного спейсера между атомами азота не оказывает существенного влияния.

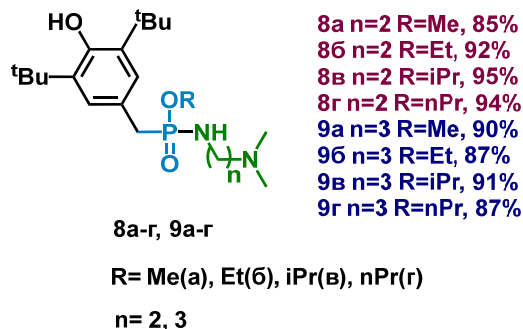


Рисунок 2.6 – Структуры синтезированных фосфонамидов **8 а-г**, **9 а-г**

Синтезированный ряд новых фосфонамидов **8 а-г**, **9 а-г** соединений был охарактеризован на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (ESI-TOF).

Введение аминной составляющей к атому фосфора делает его хиральным. Анализ спектральных характеристик указывает, что во всех случаях фосфонамиды **8а-г**, **9а-г** были получены в виде рацемической смеси энантиомеров. На **рисунке 2.7** представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P соединения **9б**. В спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов у атома фосфора (H^9) в виде триплета в области 1.29 м.д. ($^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), сигнал протонов *трет-*бутильной группы (H^6) в виде синглета в области 1.41 м.д. Сигнал протонов $-\text{CH}_2-$ группы наблюдается у атома фосфора (H^7) в виде дублета в области 3.03 м.д. ($J_{\text{PC}} = 20.3$ Гц). Сигнал протонов ароматического кольца ПЗФ (H^3) наблюдается в виде дублета в области 6.75 м.д. Сигналы протонов в виде мультиплетов, относящиеся к алкильному спейсеру между атомами азота ($\text{H}^{12,13,11}$) в области 1.55 м.д., 2.28 м.д., 2.94 м.д., соответственно. Сигналы протонов метильных групп (H^{14}) терминального атома азота в виде синглета в области 2.14 м.д., сигнал протона атома азота (H^{10}) в виде уширенного синглета в области 3.27 м.д. – наличие данных сигналов доказывает образование продукта. ^{31}P сигнал для продукта **9б** наблюдается в области 30.4 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы углерода *трет-*бутильной группы (C^6) в области 30.32 м.д., сигналы углерода, относящиеся к ароматическому фрагменту ПЗФ ($\text{C}^{4,3,2,1}$) в области 123.1 м.д., 126.30 м.д., 135.93 м.д., 152.5 м.д. Сигнал углерода метильных групп терминального атома азота (C^{14}) в области 45.4 м.д.

(C^{11,13}) сигналы углерода в спейсере м/у аминогруппами в области 40.3 м.д. и 58.0 м.д. соответственно, наличие данных сигналов подтверждает образование продукта **96**.

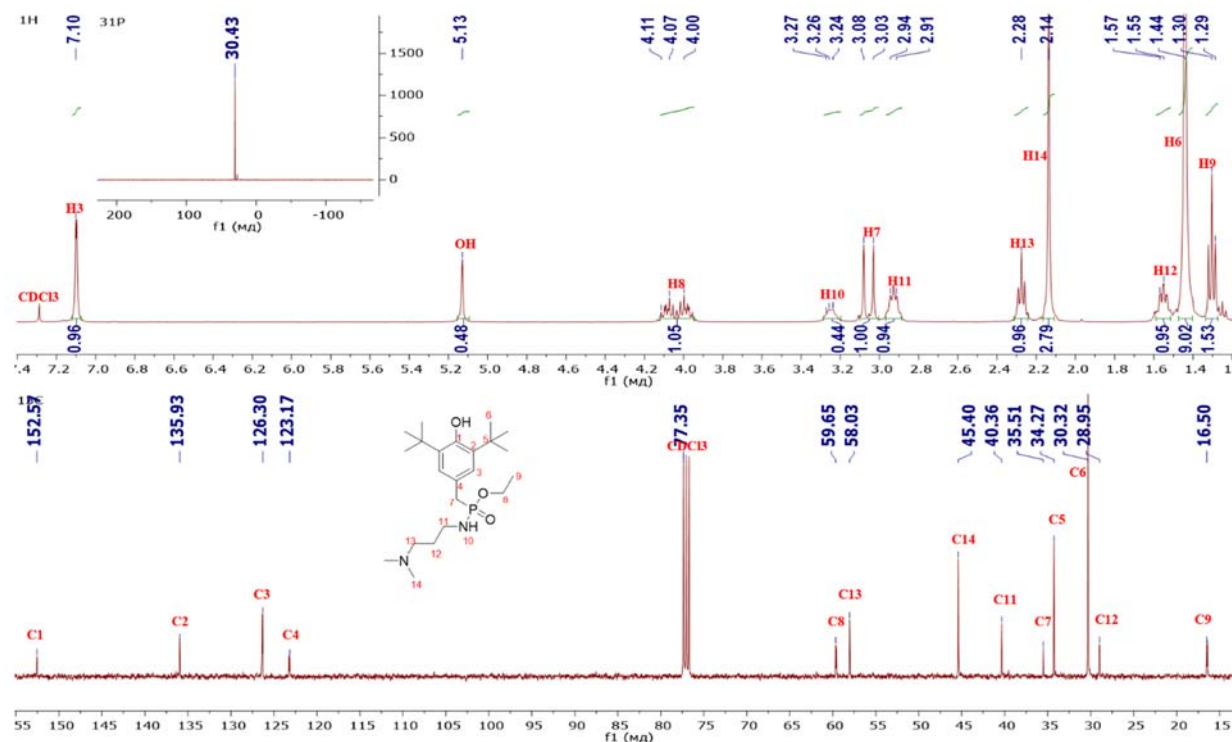
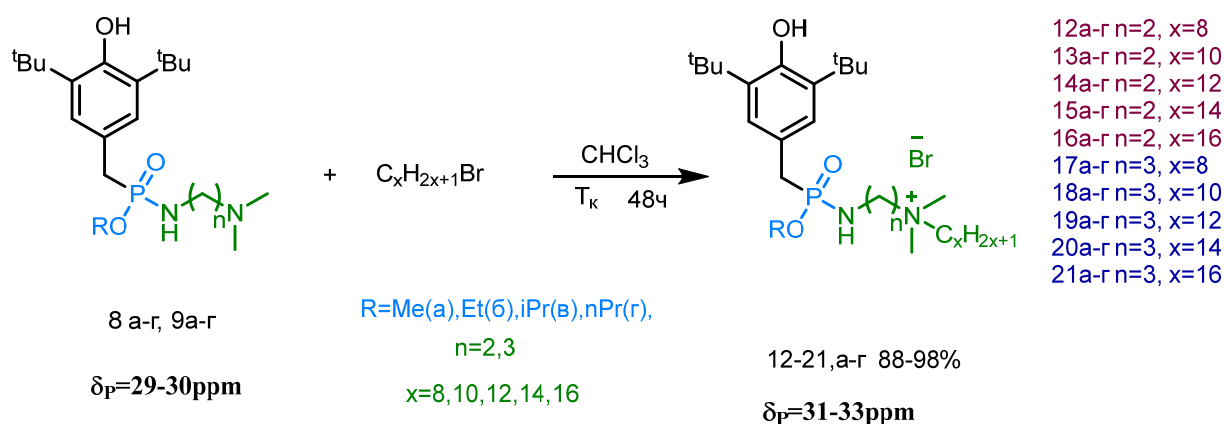


Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P для соединения **96** (400 МГц, CDCl₃)

Дальнейшая модификация соединений с целью введения аммониевого фрагмента была осуществлена реакцией кватернизации фосфонамида бромалканами с различной длиной алкильной цепи (схема 2.2). В работе Р.Р. Стародубцевой [122] описана методика получения ЧАС (четвертичные аммониевые соли) аминфосфоната, содержащего ПЗФ-фрагмент, который мы взяли за основу при оптимизации получения аммониевых солей на основе амидофосфонатов. Оптимизацию проводили на примере взаимодействия соединения **96** и 1-бромоктана в хлороформе при комнатной температуре, варьируя количество вводимого алкильного реагента и время реакции (таблица 2.2).



В результате нами было обнаружено, что для получения аммониевых солей с выходами, близкими к количественным в реакции алкилирования амидофосфоната **9б** с 1-бромоктаном в хлороформе при комнатной температуре, необходимо добавлять 4 экв. последнего и увеличить время реакции до 48 часов. Избыток применяемого бромалкана можно удалять промыванием гексаном.

Таблица 2.2 - Условия получения ЧАС фосфонамидов на примере соединения **9б**

Номер опыта	Время реакции, ч.	Температура, °C	экв. бромалкана	Растворитель	Выход, %
1	12	$T_{\text{ком}}$	1.1	CHCl_3	20
2	24	$T_{\text{ком}}$	2	CHCl_3	50
3	24	$T_{\text{ком}}$	3	CHCl_3	50
4	24	$T_{\text{ком}}$	4	CHCl_3	70
5	48	$T_{\text{ком}}$	4	CHCl_3	92

Далее в аналогичных условиях был расширен ряд используемых бромалканов с длиной алкильной цепи: ($\text{C}_8, \text{C}_{10}, \text{C}_{12}, \text{C}_{14}, \text{C}_{16}$) для синтеза новых аммониевых солей в реакции Меншуткина. В результате кватернизации фосфонамидов были получены аммониевые соли **12а-г** - **21а-г** с высокими выходами. Синтезированный ряд из 40 соединений был охарактеризован на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (ESI-TOF). На **рисунке 2.8** представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P соединения **17б**. В спектре ЯМР ^1H соединения **17б**, в котором кроме основных сигналов, описанных выше для соединения **9б** (рисунок 2.6), наблюдаются сигналы, относящиеся к октановому фрагменту. Сигнал протона (H^{22}) в виде уширенного синглета в области 0.85 м.д., сигнал протонов, относящийся к (H^{18-21}) в виде уширенного

мультиплета в области 1.23 м.д., сигналы протонов (H^{16-17}) в области 3.97 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы углерода октанового фрагмента: (C^{22}) в области 14.5 м.д., (C^{20}) в области 38.2 м.д., (C^{18-19}) в области 29.52-29.64 м.д. Наличие описанных сигналов 1H и ^{13}C подтверждает образование продукта.

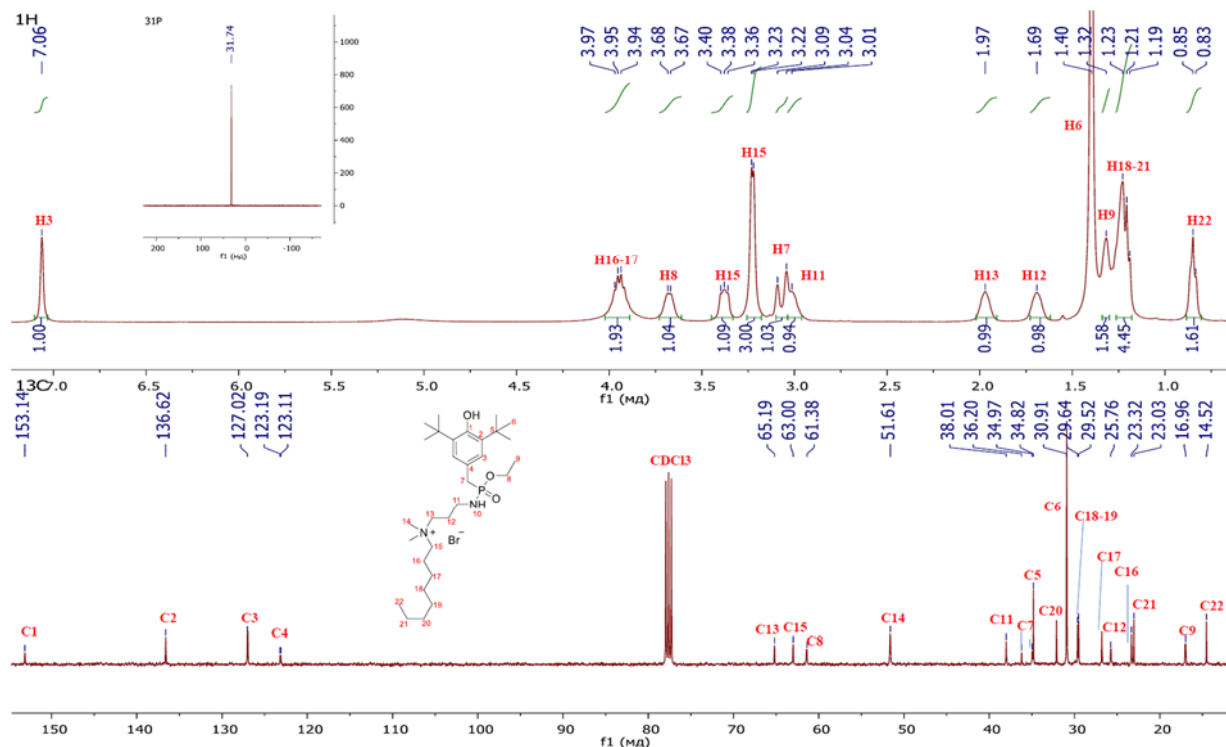


Рисунок 2.8 – Спектр ЯМР 1H , ^{13}C , ^{31}P для соединения **176** (400 МГц, $CDCl_3$)

Таким образом, был синтезирован ряд из 8 соединений фосфонамидов и 40 соединений аммониевых солей фосфонамидов, содержащих в своей структуре ПЗФ-фрагмент, были разработаны оптимальные условия получения фосфонамидов, исключающие дополнительные манипуляции с очисткой целевых продуктов с помощью хроматографии.

2.1.1 Антимикробная активность фосфонамидов, содержащих в своей структуре аммониевый и ПЗФ-фрагменты

Поиск новых агентов для борьбы с резистентными бактериями является одним из наиболее важных направлений развития современной органической и медицинской химии. Стоит отметить особое влияние ПЗФ на антимикробную активность, например, относительно золотистого стафилококка. Редокс-активность ПЗФ позволяет превратиться в реакционно-активный хинонметид при повышенных конвертациях АФК в организме. Золотистый стафилококк оснащен регуляторами окислительно-восстановительных процессов [133,134], например, регулирование избытка АФК, вызванных макрофагами

[135] для воздействия на белки стафилококка [136]. Однако данная антиоксидантная защита бактерии не позволяет окислить свои фрагменты. ПЗФ под воздействием АФК превращается в реакционно-способный хинонметид. На **рисунке 2.9** представлен возможный механизм проявления антибактериальной активности соединений, содержащих ПЗФ.

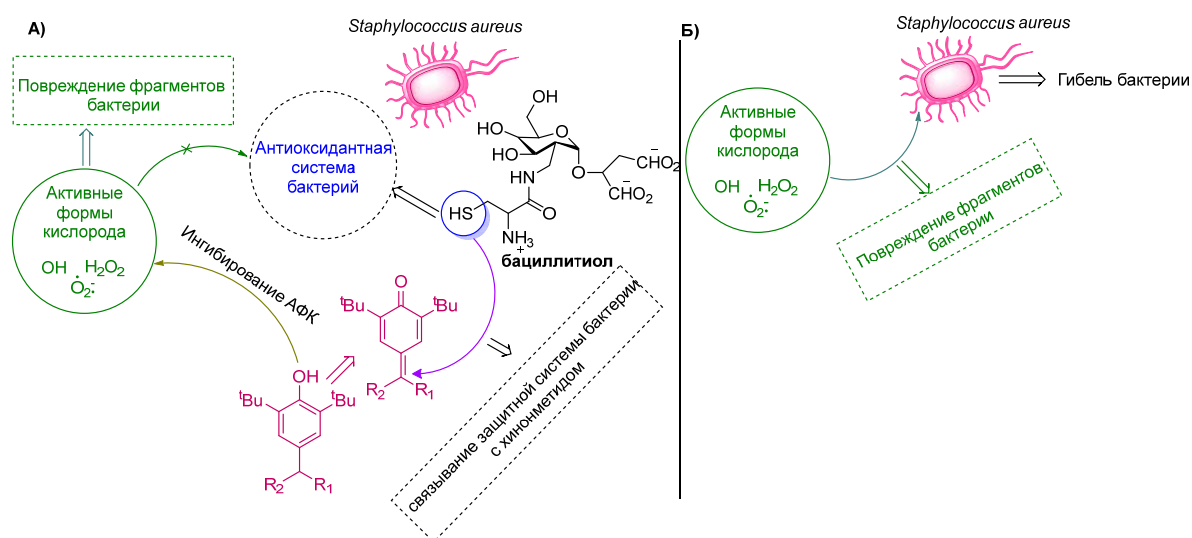


Рисунок 2.9 – Возможный механизм проявления антибактериальной активности ПЗФ

Реакционно-активный хинонметид реагирует с тиоловым бациллитиолом связанного с ним бациллиредоксина (Brx)/BSH/бациллитиола, разрушая его, тем самым лишая бактерию регуляторной способности, оставляя чувствительной к воздействию АФК. Наличие длинноцепных аммониевых солей способствует лучшему проникновению через мембраны клеток: молекулы ЧАС адсорбируются на клеточной стенке, в дальнейшем проникая в нее. Предполагается, что ЧАС вступает в реакцию с липидами и белками клеточной мембраны, что приводит к изменению ее структуры и вытеканию низкомолекулярных компонентов из клетки. Затем белки и нуклеиновые кислоты деградируют внутри клетки. Высвобождение аутолитических ферментов приводит к лизису компонентов клеточной стенки, и наблюдается полная деградация структурной организации клетки [137,138]. Вероятно, совместное действие приведет к синергизму антимикробной активности.

Как указывалось выше, в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Э.М. Гибадуллиной были синтезированы ПЗФ, содержащие аминифосфонатные и аммониевые фрагменты и их бесфосфорные аналоги. Антимикробная активность *in vitro* синтезированных аммониевых солей показала, что максимальная активность наблюдалась для структур в случае децильного радикала у аммониевого атома азота. Опираясь на результаты исследований кватернизированных аминифосфонатов, мы

изучили антимикробную активность впервые синтезированных фосфоамидов **12а-г** - **21а-г**, содержащих аммониевые фрагменты (значения антимикробной активности представлены в приложении).

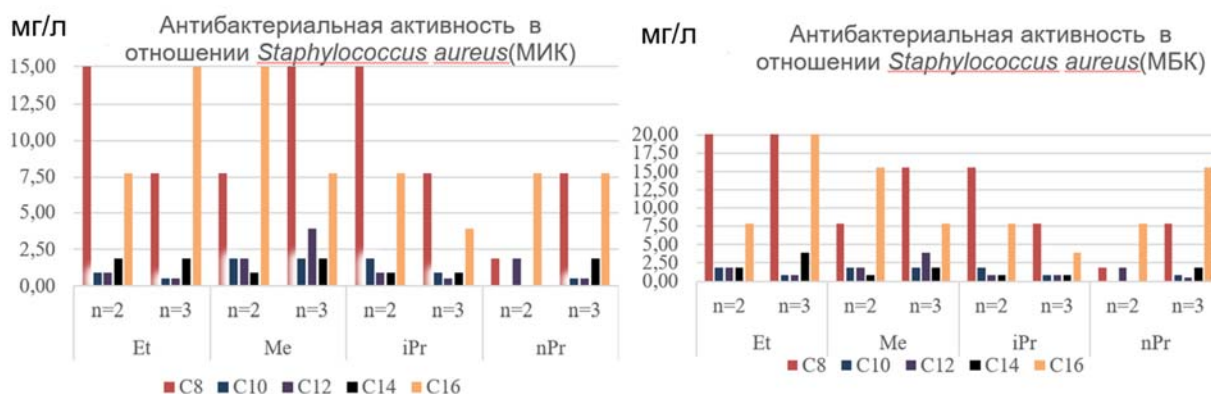
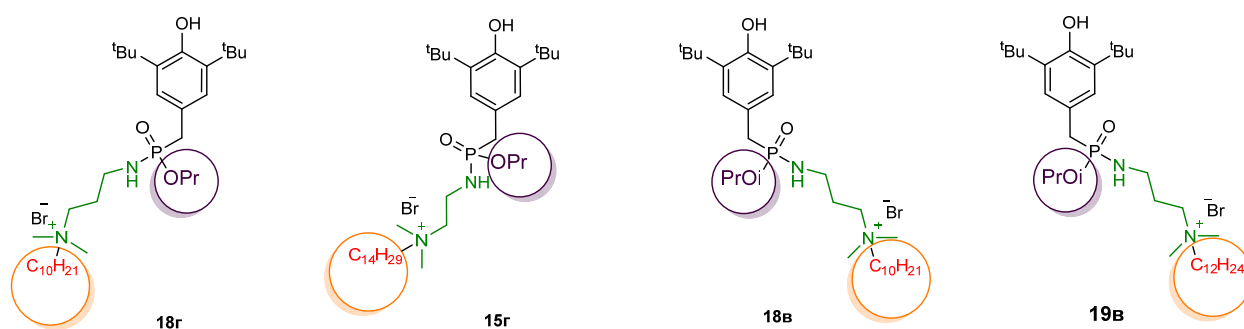


Рисунок 2.10 – Антимикробная активность аммониевых солей, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент

Гистограмма антимикробной активности аммониевых солей, содержащих ПЗФ (рисунок 2.10), убедительно показывает активность синтезированных соединений. Наилучшую активность, сопоставимую с активностью Ципрофлоксацина, демонстрируют соединения, содержащие децильный, додецильный, тетрадецильный радикалы. Влияние длины алкильной цепи активно изучается в работах по изучению ЧАС, где указывается, что оптимальная алкильная цепь для синтеза антимикробных соединений варьируется от C₁₀ до C₁₄ [139,140], и наши данные подтверждают литературные. Нами обнаружено, что в зависимости от заместителей у атома фосфора изменяется антимикробная активность: соединения с Me заместителем у атома фосфора проявили более низкую активность в сравнении с Et, iPr, nPr. Длина спейсера между атомами азота незначительно влияет на антимикробную активность. На **рисунке 2.11** представлены соединения-лидеры в отношении золотистого стафилококка и его резистентных штаммов. Также были представлены соединения, проявившие наименьшую токсичность относительно клеток крови (HC₅₀). Рассчитан индекс селективности воздействия на *Staphylococcus aureus* по отношению к *здоровым* клеткам печени.



IC ₅₀ (μM)	МИК/МБК	18r	15r	Ципрофлоксацин	18b	19b
Sa		0.5/0.9	1.9/1.9	0.5/0.5	0.9/1.9	0.5/0.9
MRSA-1		0.5/0.9	1.9/3.9	125/250	1.9/3.9	1.9/1.9
MRSA-2		1.9/1.9	0.9/1.9	0.9/0.9	1.9/3.9	1.9/1.9
HC₅₀		43	43		42	45
IC₅₀/МИКСa		87	13		47	90

Рисунок 2.11 – Анализ зависимости структура-активность аммониевых солей фосфонамидов, содержащих ПЗФ-фенольный фрагмент относительно золотистого стафилококка и его резистентных штаммов

Таким образом, исследованные соединения показали высокую антимикробную активность, в особенности относительно золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*). *Staphylococcus aureus* - разновидность стафилококка, которая обычно связана с высокой устойчивостью бактерий к антибиотикам. В настоящее время он включен в группу ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter*) - группу важнейших бактерий, вызывающих инфекции и резистентных ко множеству лекарственных препаратов.

Для дальнейшего исследования на ингибирующую способность резистентно-устойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* были выбраны аммониевые соли амидов с длиной алкильной цепи: C₁₀, C₁₂, C₁₄. На **рисунке 2.12** представлена гистограмма активности в отношении штаммов резистентного стафилококка MRSA-1 и MRSA-2. Метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) были выделены из организма больных хроническим тонзиллитом (MRSA-1) и синуситом (MRSA-2) в бактериологической лаборатории Республиканской клинической больницы (Казань, Россия).

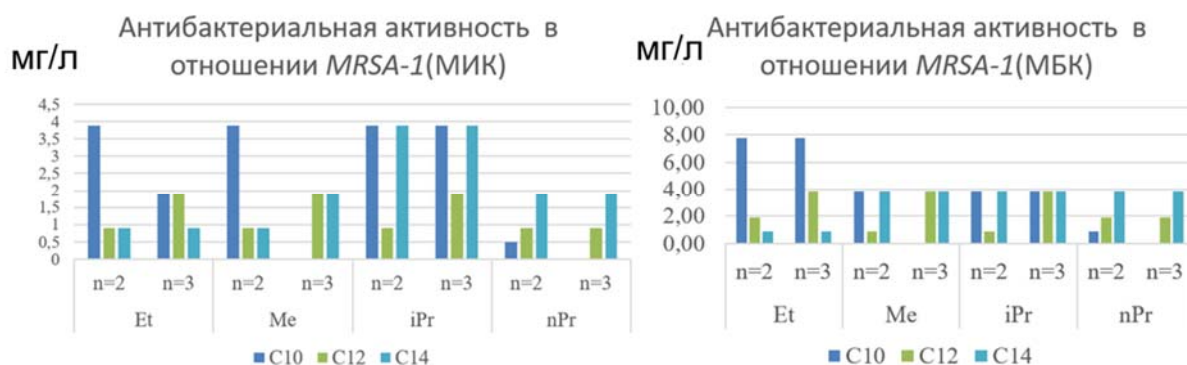


Рисунок 2.12 – Антимикробная активность аммониевых солей фосфонамидов, содержащих ПЗФ-фрагмент, относительно резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*

Обнаружено, что наименьшую активность проявляли аммонийные соли фосфонамидов с Me заместителем у атома фосфора, а также можно заметить четкое влияние длины спейсера между атомами азота на активность. Соединения с длиной спейсера n=2 статически проявляют более низкую активность, чем с n=3. Сильнейший ингибирующий и бактерицидный эффект демонстрируют соединения с заместителями iPr, nPr. Наиболее предпочтительная длина алкильной цепи C₁₀ и C₁₄.

На **рисунке 2.13** приведено сравнение новых аммонийных фосфонамидов, содержащих ПЗФ, и аналогичных им аминоксифонатов, полученных ранее в лаборатории ЭОС ИОФХ им. А.Е. Арбузова [129].

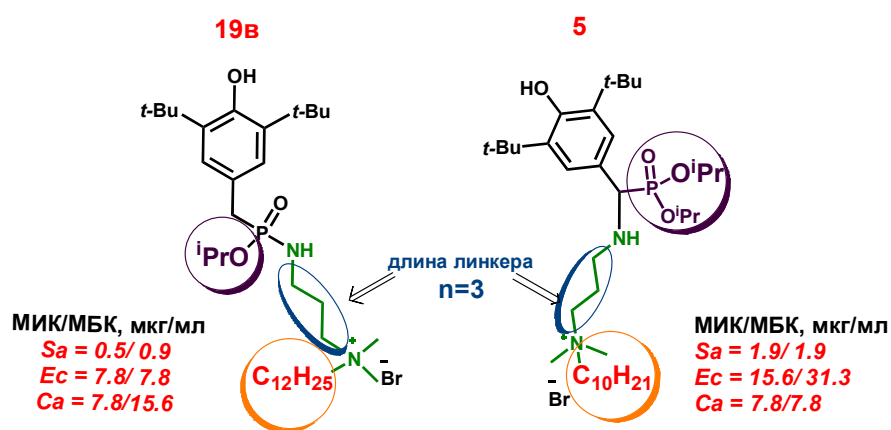


Рисунок 2.13 – Сравнение структур-активности аммонийных солей фосфонамидов и аминоксифонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент

При сравнении соединений разных структур нами выявлено, что фосфонамиды показывают более высокую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, чем аминофосфонаты.

2.1.2 Цитотоксичность фосфонамидов, содержащих в своей структуре аммониевый и ПЗФ-фрагменты

Для всей линейки синтезированных соединений была изучена цитотоксичность по отношению к опухолевым линиям и нормальной клеточной линии легкого эмбриона WI38 (значения представлены в Приложении). Полученные данные цитотоксичности позволили выявить соединения-лидеры в ряду синтезированных соединений (**рисунок 2.14**). Обнаружено, что большая часть соединений проявляют высокую эффективность в ингибировании опухолевых клеток. Лучший результат показали соединения **18г** и **15г**. Эти соединения показали эффективность, в 5 раз превышающую значения эффективности для препарата сравнения Сорафениб относительно опухолевых клеток аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека HuTu80. Цитотоксичность относительно здоровых клеток печени ChangLiver в два раза ниже, чем у Сорафениба. Эффективность полученных соединений незначительно отличается от эффективности ЦТАБом [141]. Наибольшую активность проявляют соединения, содержащие у атома фосфора заместитель nPr по отношению к опухолевой клеточной линии HuTu-80 с высоким индексом селективности SI, 18г (SI =14) и 15г (SI =7).

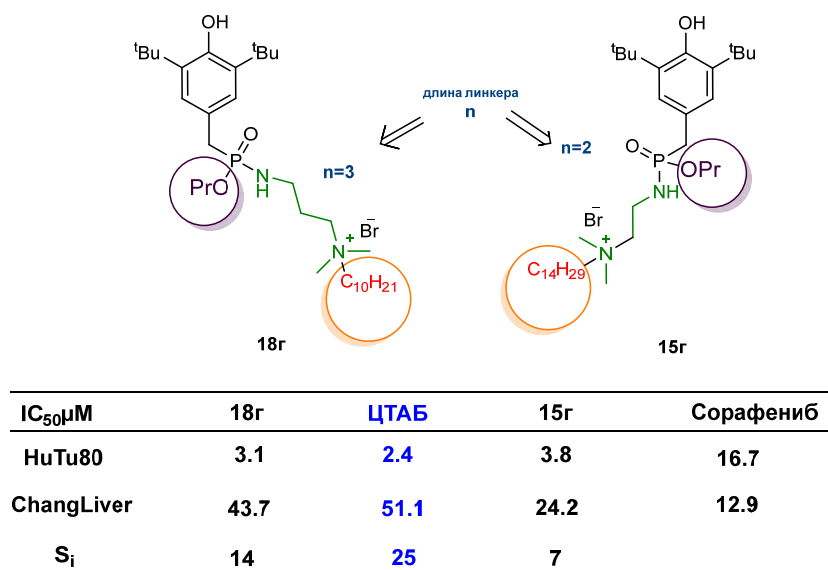


Рисунок 2.14 – Соединения-лидеры среди ряда полученных фосфонамидов, содержащих аммониевый и ПЗФ-фрагменты

На **рисунке 2.15** представлена гистограмма зависимости «структура-активность» аммониевых солей фосфонамидов, где показана связь между противоопухолевой активностью и заместителем у атома фосфора, длиной спейсера между вторичным и четвертичным атомами азота, длиной алкильной цепи.

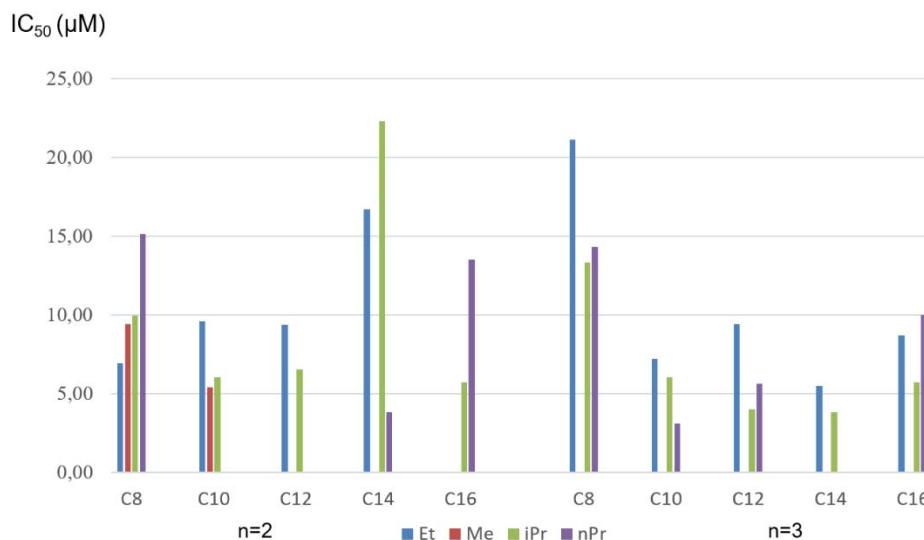


Рисунок 2.15 – Гистограмма зависимости противоопухолевой активности аммониевых солей фосфонамидов, содержащих в своей структуре ПЗФ-фрагмент. Значения основывались на данных по активности в отношении опухолевых клеточных линий HuTu80

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы по противоопухолевой активности аммониевых солей амидофосфонатов:

- наибольшей активностью обладают соединения, в структуре которых у четвертичного атома азота находятся алкильные цепи длиной C_{10} и C_{14} , соединения с алкильной цепью C_{12} проявляют умеренную активность;
- наименьшей активностью обладают соединения, в структуре которых у четвертичного атома азота находятся алкильные цепи длиной C_8 и C_{16} ;
- более высокую эффективность демонстрируют соединения с заместителями iPr, nPr у атома фосфора, соединения с заместителями Me и Et проявляют умеренную активность;
- соединения с длиной спейсера $n=3$ между атомами азота проявляют более высокую цитотоксичность в сравнении с $n=2$.

На **рисунке 2.16** представлено сравнение цитотоксической активности аммониевой соли амидофосфоната **19в** с ранее полученной аммониевой солью аминоксифосфоната **5**.

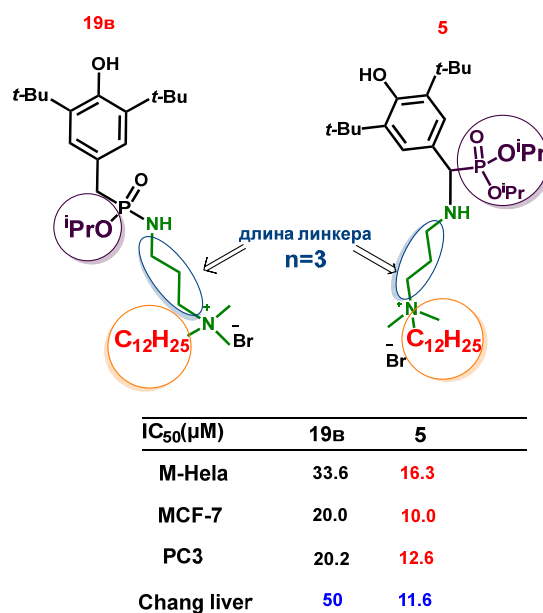


Рисунок 2.16 – Сравнение структур-активности аммонийных амидо- и аминфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент

Как видно из рисунка 2.16, сравнивая цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам двух схожих аммониевых солей, различающихся каркасом **19b** (-C-P-N-) и (-N-C-P-), можно заметить, что цитотоксичность соединения **5** в два раза выше, чем у соединения **19b**, однако токсичность также проявляется по отношению к здоровым клеткам. Сложно сказать о перспективности дальнейшего развития исследования соединений с такой высокой токсичностью по отношению к здоровым клеткам. Соединение **19b** продемонстрировало более низкий результат относительно трех клеточных линий, однако не было проведено сравнения эффективности в отношении ингибирования клеточных линий двенадцатиперстной кишки HuTu80, где **19b** показало результат в 4 μM. Из отношения значений HuTu80 к Chang liver можно узнать индекс селективности (50μM/4μM). Индекс селективности (S_i) будет равен примерно 12.5, что превышает значение соединения **5**.

Таким образом, нами впервые предложен подход к синтезу новых фосфонамидов, содержащих ПЗФ и аммониевые фрагменты. В ряду синтезированных соединений были выявлены соединения-лидеры, показавшие высокую антимикробную активность в отношении бактерий *Staphylococcus aureus*.

2.2 Взаимодействие α -фосфорилированных 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилен-2,5-циклогексadiensенонов и О-алкил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилхлорфосфонатов с аминами, содержащими N-гетероциклические фрагменты

Разработка соединений, которые заведомо нацелены на селективность действия и способны к переориентации за счет окислительно-восстановительных свойств, в последние годы набирает все большие обороты. Усиленный энергетический метаболизм и повышенное содержание лизосом раковых клеток можно использовать для их одновременного воздействия в противораковой терапии. [142]. Лизосомы являются уникальной мишенью действия противораковых препаратов [143, 144]. Использование преимуществ относительно низкого pH от 3,5 до 5,5 в лизосомах позволяет найти привлекательный подход к разработке инновационных методов лечения рака [142, 145]. Известно, что АФК могут эффективно разрушать лизосомальные мембраны. Нами предложен синтез соединений, которые, накапливаясь в лизосомах и образуя редокс-активные соединения, могли бы индуцировать лизосомальное повреждение и последующую гибель лизосомальных клеток. Подход к созданию таких систем известен. Например, в работе [146] известное пролекарство пинаколовый эфир 4-(N -ферроценил- N -бензиламинокарбонил-оксиметил)фенилбороновой кислоты было превращено в его лизосомоспецифичный аналог. Работы, проведенные в этом направлении, позволяют нам надеяться на перспективность используемой стратегии. Обычно нацеливание на лизосомы достигается введением остатка основного алифатического третичного амина в активную структуру. Такие остатки действуют как лизосом-специфичные переносчики, поскольку они протонируются в кислой среде лизосомы, что приводит к накоплению груза внутри этой органеллы. В синтезе новых противоопухолевых агентов для повышения аффинности связывания с ингибиторами для точной настройки всей структуры малых молекул обычно применяются различные линкеры с двумя-тремя длинами метиленовых звеньев, содержащих лизосомально-целевые третичные амины или N-гетероциклические фрагменты (например, морфолиновые, пиримидиновые, пирролидиновые). Введение таких фрагментов в молекулу ПЗФ основывается на разработанном нашей исследовательской группой подходе к синтезу соединений, содержащих amino- и амидофосфонатные фрагменты.

Модификация молекул N-гетероциклическими соединениями является перспективной по причине того, что по составу реализованных противоопухолевых препаратов они являются часто встречающимися фрагментами. Исследования Ньярдарсона

показали, что *N*-гетероциклы входят в состав более чем 59% низкомолекулярных лекарственных препаратов, одобренных FDA [147, 148]. Наличие этих фрагментов при атоме фосфора может улучшить фармакокинетические свойства получаемых соединений. Таким образом, конструирование новых потенциальных противоопухолевых агентов в drug дизайне возможно за счет введения различных привилегированных структурных фрагментов в молекулу пространственно-затрудненного фенола.

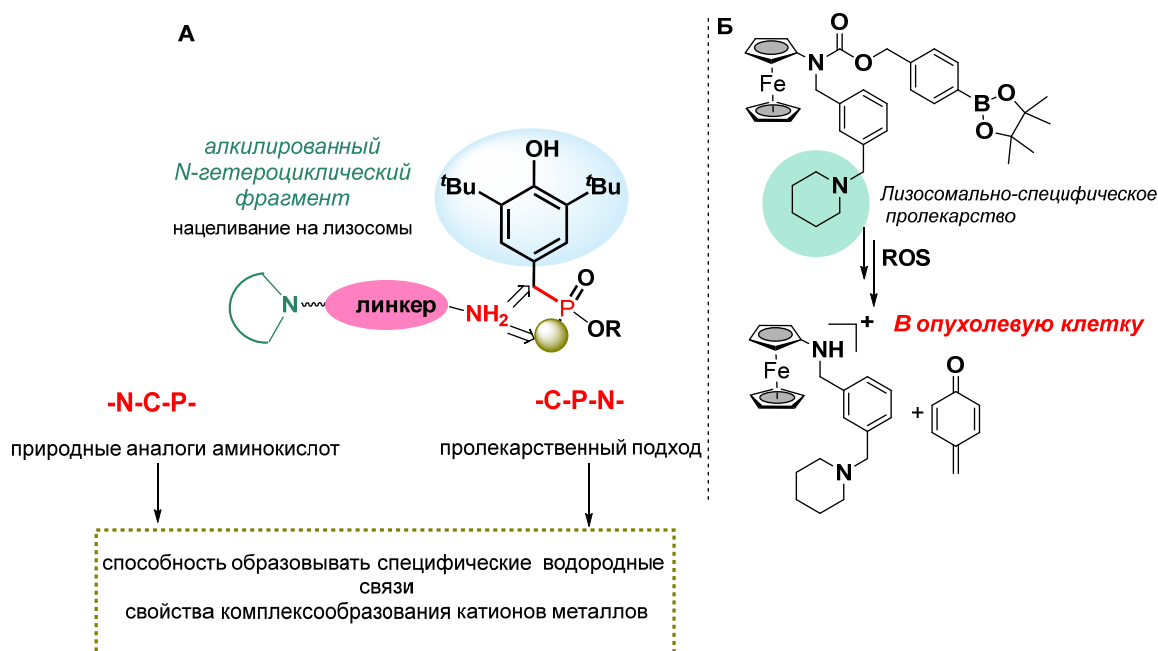
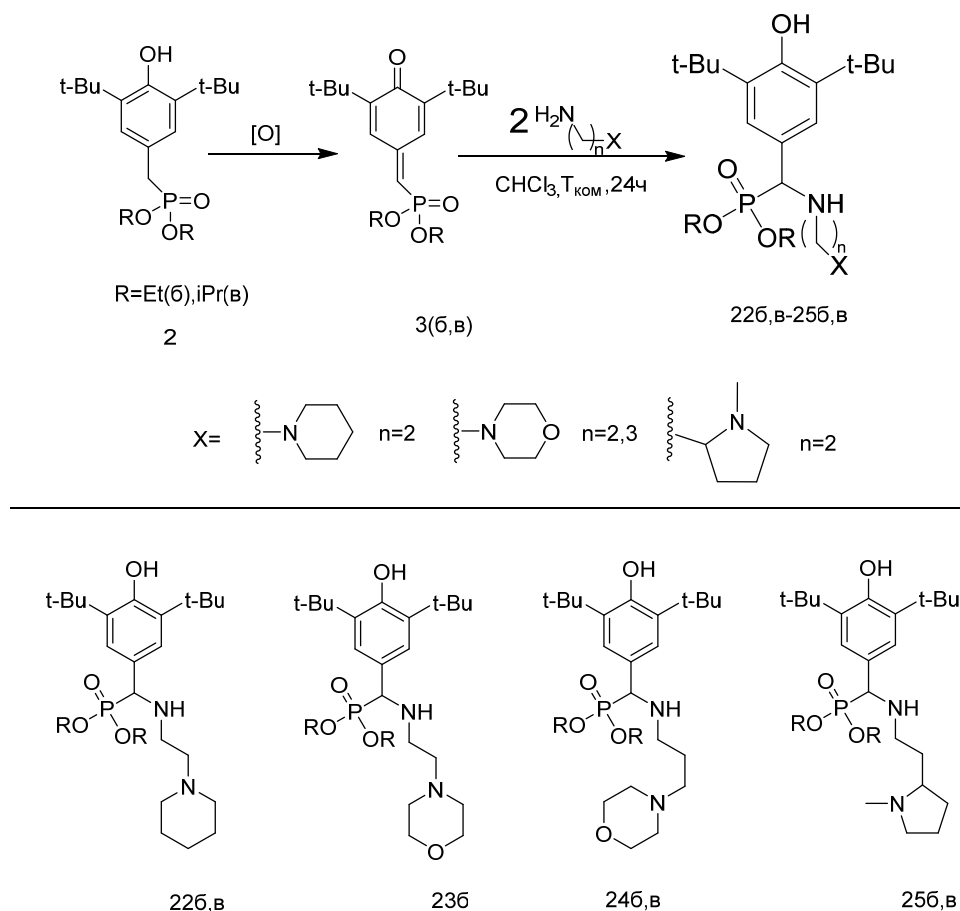


Рисунок 2.17 – Общий подход к созданию новых аминоксфонатов на основе пространственно-затрудненных фенолов и *N*-гетероциклов

Для синтеза целевых «гибридов» **22б,в-25б,в** использовали разработанную нашей исследовательской группой синтетическую схему. Производные хинонметида **3б,в** были синтезированы путем окисления исходных диалкил (3,5-ди-*терт*-бутил-4-гидроксibenзил)фосфонатов [40]. Далее осуществили синтез аминоксфонатов по реакции нуклеофильного 1,6-присоединения 2,6-ди-*терт*-бутил-4-метилден-2,5-циклогексадиенонов **3б,в** с NH-нуклеофилами – алифатическими аминами с различной длиной алкильного спейсера (2 и 3), содержащими морфолиновый, пиперидиновый, пирролидиновый фрагменты (схема 2.3). В ходе оптимизации условий реакции было обнаружено, что взаимодействие хинонметида **3б,в** в хлороформе необходимо осуществлять с 2 молями соответствующего амина при комнатной температуре в течение 24 часов. Использование избытка приводит к увеличению выхода продукта. Полученные соединения представляют собой маслообразные вещества, хорошо растворимые в органических растворителях.

Схема 2.3



Структура и состав синтезированных аминфосфонатов **226,в-256,в** установлены на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии. Реакция является нестереоселективной, продукты по данным ЯМР спектров представляют собой эквимольные смеси двух энантиомеров – рацематы. На **рисунке 2.18** представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P соединения **22в**. В спектре ЯМР ^1H соединения **22в** наблюдались сигналы протонов: *i*Pr заместителя у атома фосфора (H^9) в виде дублетов в области 0.91 м.д. ($J_{\text{HH}} 4.0$), 1.19 м.д. ($J_{\text{HH}} 4.0$), 1.24 м.д. ($J_{\text{HH}} 4.0$), *трет*-бутильной группы (H^6) в виде синглета в области 1.47 м.д., сигналы протонов метильных групп гетероциклического фрагмента: уширенный мультиплет в области 1.52 м.д. ($\text{H}^{13,14}$, $\text{CH}_{2\text{пипер}}$), уширенный мультиплет в области 2.29 м.д. ($\text{H}^{15,16}$, CH_2), метильные фрагменты алкильного спейсера в области 2.38 (H^{12} , NCH_2CH_2) – уширенный мультиплет, 2.62-2.67 м.д. (H^{11} , CH_2NH) – уширенный мультиплет, сигнал протона метильной группы фосфонатного фрагмента (H^7) в виде дублета в области 3.81 м.д. ($J_{\text{PH}} 16.0$), *i*Pr заместителя у атома фосфора (H^8) в виде мультиплетов в области 4.45 м.д. и 4.62 м.д., сигнал протонов ароматического кольца ПЗФ (H^3) наблюдается в виде дублета в области 7.15 м.д. В спектре ЯМР ^{31}P сигнал продукта находится в области 22.9 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы атомов углерода

iPr заместителя у атома фосфора (C⁹) в области 22.2 м.д., гетероциклического фрагмента (C^{13,14}) в области 67.2 м.д. и (C^{12,15}) в области 53.7 м.д., сигнал углерода метильной группы фосфонатного фрагмента (C⁷) в области 62.3 м.д. Наличие описанных сигналов ¹H, ¹³C, ³¹P подтверждает образование продукта.

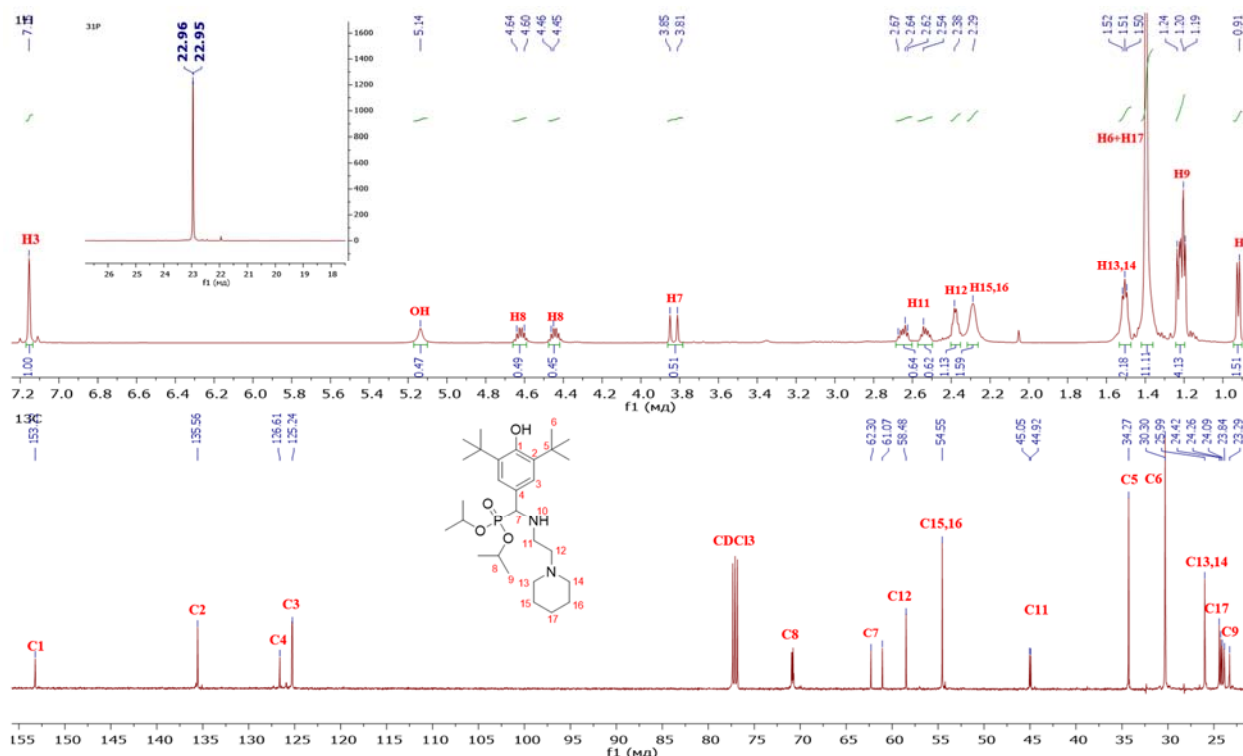
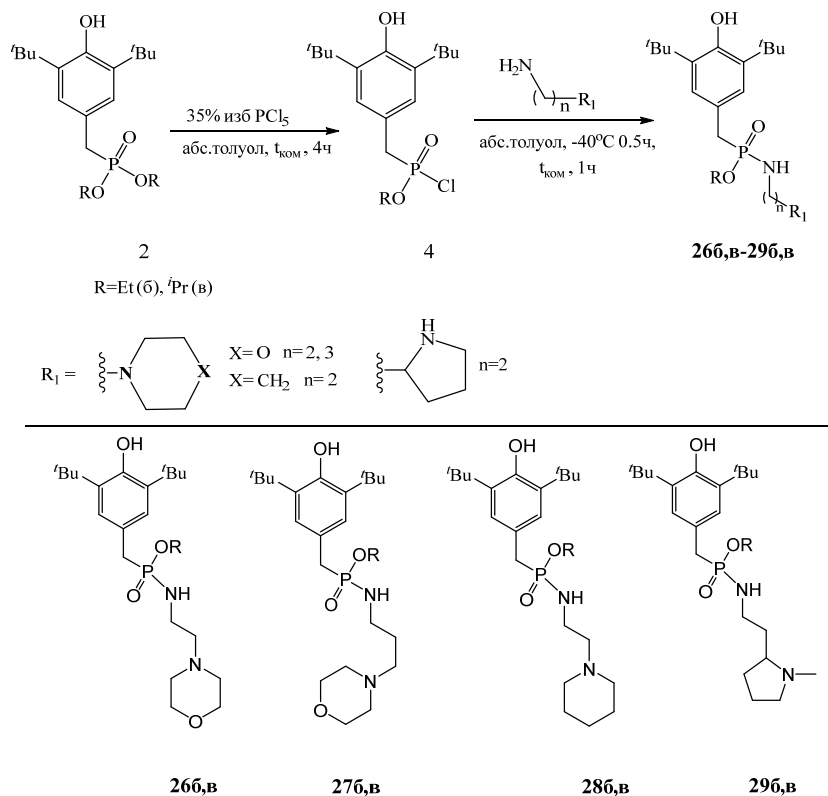


Рисунок 2.18 – Спектр ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P соединения **22в** (400 МГц, CDCl₃)

Получен ряд из 7 аминоксфонатов и исследована их цитотоксичность [149]. Однако вызывает интерес и введение алифатических аминов, содержащих гетероциклический фрагмент, непосредственно к атому фосфора с целью установления эффективности биологического действия amino- и фосфонамидов. Синтез новых фосфонамидов в работе основан на нуклеофильном замещении атома хлора *O*-алкил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилхлорфосфонатов с NH-нуклеофилами – алифатическими аминами с различной длиной алкильного спейсера (2 и 3), содержащими морфолиновый, пиперидиновый, пирролидиновый фрагменты (схема 2.4). При их получении использовали условия, которые были разработаны для фосфонамидов **8а-г-9а-г** (раздел 2.1, стр. 50). При взаимодействии *O*-алкил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилхлорфосфонатов с алифатическими аминами в абс. толуоле в присутствии триэтиламина при использовании отрицательных температур до -50° С образуются с высокими выходами амидофосфонаты **26б,в-29б,в**.



На рисунке 2.19 представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P соединения **266**. В спектре ЯМР ^1H соединения **266** наблюдаются сигналы протонов Et заместителя у атома фосфора (H^9) в виде триплета в области 1.23 м.д. ($J_{\text{HH}} = 6.8 \text{ Гц}$), сигналы протонов *трет*-бутильной группы в виде синглета в области 1.37 м.д. (H^6), фрагмент метильной группы фосфонатного фрагмента в области 3.02 м.д. в виде дублета (H^7 $J_{\text{PH}} = 19.0 \text{ Гц}$), сигналы протонов Et заместителя у атома фосфора (H^8) в виде мультиплета в области 4.03 м.д., сигналы протонов ароматического кольца ПЗФ в виде синглета в области 7.03 м.д. (H^3), наблюдаются уширенные мультиплеты протонов ($\text{H}^{12,15}$) в области 2.26 м.д., сигналы протонов ($\text{H}^{13,14}$) – уширенные мультиплеты в области 3.56 м.д. – данные сигналы относятся к $-\text{CH}_2-$ гетероциклического фрагмента. Сигнал протона (H^{11}) в области 2.26 м.д. относится к спейсеру между вторичным и гетероциклическим атомами азота, сигнал протона атома азота, находящегося непосредственно у атома фосфора (H^{17}) – в виде уширенного синглета в области 3.08 м.д. В спектре ЯМР ^{31}P присутствует сигнал в области 29.4 м.д., соответствующий продукту **266**. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы углерода Et заместителя у атома фосфора (C^9) в области 16.9 м.д., сигналы углерода (C^7) в области 36.0, сигналы углерода ($\text{C}^{13,14}$) в области 67.2 м.д. и ($\text{C}^{12,15}$) в области 53.7 м.д. – данные сигналы относятся к метильной группе гетероциклического фрагмента. Наличие описанных сигналов ^1H , ^{13}C , ^{31}P подтверждает образование продукта.

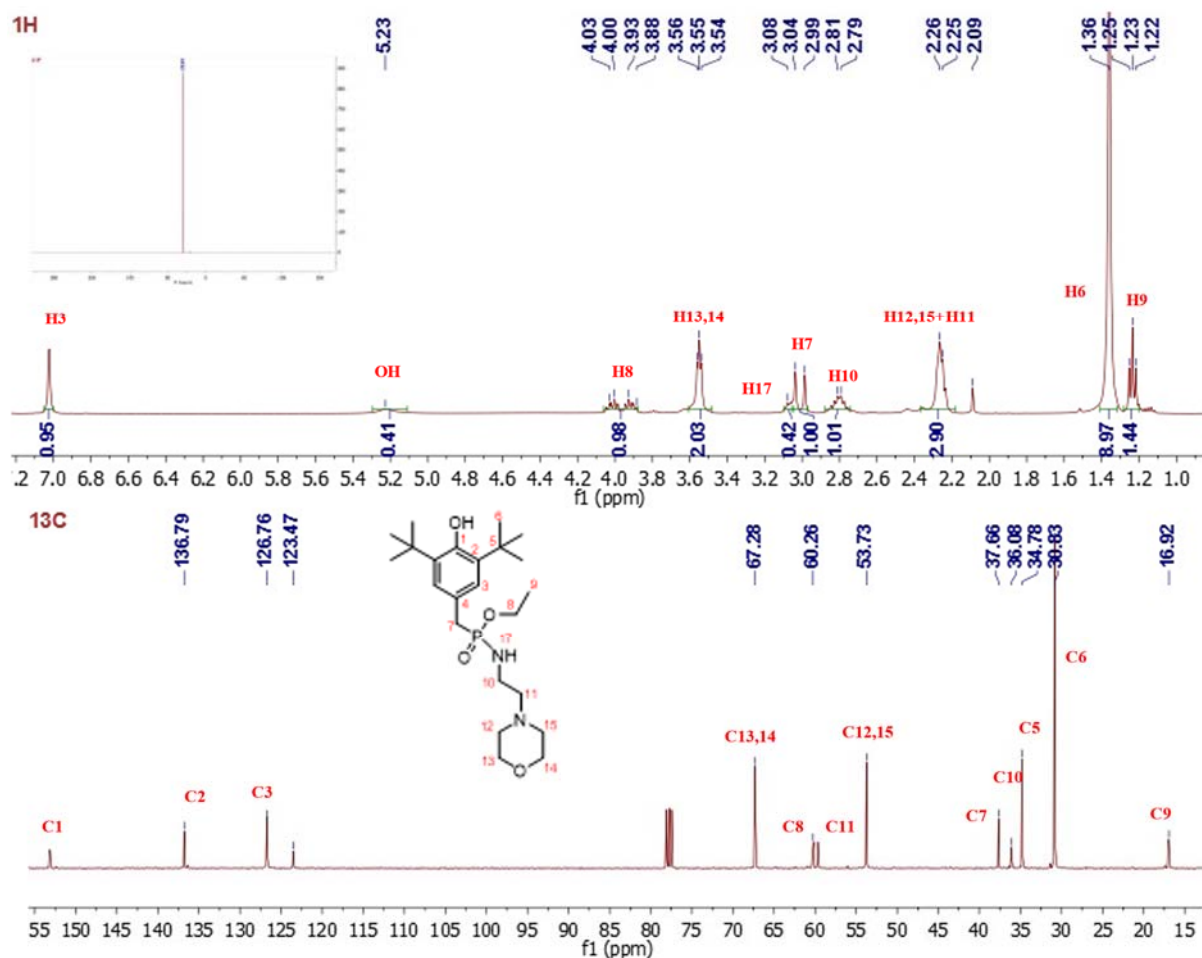


Рисунок 2.19 – Спектр ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P амидофосфоната **266** (400 МГц, CDCl₃)

Был получен ряд из 8 новых фосфонамидов [150], и проведены исследования их цитотоксичности в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий (значения представлены в Приложении). Нами обнаружено, что все тестируемые соединения проявляли умеренную активность против опухолевых линий, использованных в экспериментах, в сочетании с низкой цитотоксичностью против нормальных линий клеток печени человека (Chang liver) и клеток эмбриона легкого человека (WI38). Следует отметить, что новые амидофосфонаты, содержащие ПЗФ-фрагменты, проявили цитотоксичность в отношении клеток глиобластомы человека T98G. Соединение **27a** показало умеренные значения цитотоксичности с IC₅₀ = 41.6 μM с высоким индексом селективности SI=4 в отношении клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF7. На **рисунке 2.20** приведено сравнение цитотоксичности относительно опухолевых и здоровых клеток среди наиболее активных соединений ряда amino-, амидофосфонатов, содержащих ПЗФ и гетероциклические фрагменты.

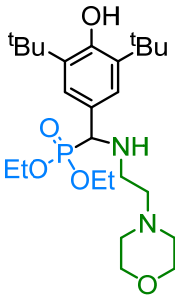
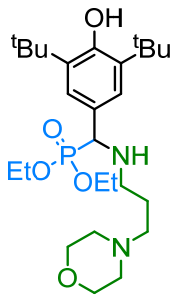
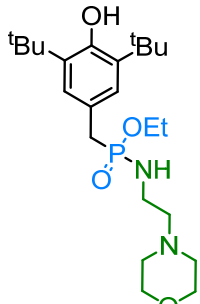
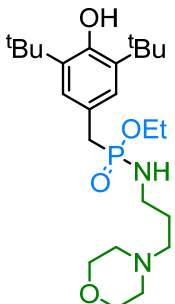
 236  246  266  276					
IC ₅₀ μM	236	246	Сорафениб	266	276
HuTu80	17.4	30.2	16.7	31.25	78.6
T98G	19.8	45.8	12.9	70.45	79.7
Chang liver	31	120 SI=4	35.0	31.22	122

Рисунок 2.20 – Соединения-лидеры по цитотоксичности среди amino- и амидофосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ и N-гетероциклический фрагменты

Как видно из **рисунка 2.20**, наибольшую активность, сравнимую с препаратом сравнения Сорафенибом, проявляют аминоксфонаты **236** с О-Ет заместителем у атома фосфора.

Таким образом, нами предложен эффективный подход к синтезу α-аминоксфонатов, фосфонамидов, содержащих ПЗФ и алкил-N-гетероциклические фрагменты. Показано, что аминоксфонаты проявляют лучшую активность по сравнению с амидофосфонатами. Наиболее активные соединения **236** и **246** можно рассматривать как перспективные вещества для дальнейшей химической оптимизации с целью создания на их основе перспективных противоопухолевых средств с улучшенными характеристиками.

2.3 Биспидины, как каркасы в создании противоопухолевых агентов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагменты

3,7-Диазабикло [3.3.1] нонаны (обобщенное название – биспидины), алкалоиды, бициклические амины, часто встречающиеся в органической и медицинской химии, как «привилегированные структуры» [151,152]. Этот факт объясняется их структурными особенностями. Оба атома азота, входящие в каркасную структуру биспидина, способны

модифицироваться избирательно и независимо друг от друга. В работах С.З. Вацадзе были показаны соединения на базе биспидина, которые проявляют высокие противовирусные свойства SARS-Cov-2 [153,154]. Известны работы, показавшие перспективность биспидинового каркаса в разработке высокоэффективных противоопухолевых агентов, нацеленных на рецепторы раковых клеток [155]. Конформационные свойства биспидинов позволяют им взаимодействовать с различными химическими структурами, такими как биологические рецепторы, или осуществлять внутриклеточное хелатирование металлов [156]. Способность к различным структурным конформациям позволяет биспидину связываться с пептидными фрагментами, получая различные структуры β -цепей или везикул для транспортировки лекарственных препаратов. Кроме того, изменяя конформацию биспидина, можно селективно создавать металлокомплексы с определенными катионами металлов. [92,157]. Например, биспидин прочно связывается с биологическими векторами, образуя металлокомплекс с медью, проявляя весьма интересные противоопухолевые свойства [158]. Разрабатываются новые радиофармпрепараты для таргетной альфа-терапии опухолевых клеток, где используются металлокомплексы на основе биспидина [159].

Таким образом, способность биспидинов к хелатированию и их конформационные возможности вызывают интерес в направлении разработок противораковых препаратов. На **рисунке 2.21** представлена стратегия дизайна новых редокс-активных гибридов ПЗФ/биспидин, проявляющих противоопухолевую активность. Мы предполагаем, например, что при хелатировании в клетке таких металлов, как Cu, Zn, Fe [160,161], будет происходить накопление большого количества АФК, а при его высоких концентрациях ПЗФ, проявляя редокс-свойства, превращаясь в реакционно-способный хинонметид, будет способен на уничтожение опухолевых клеток, вызывая апоптоз. В условиях, где количество АФК находится на уровне, характерном для здоровых клеток гибрид ПЗФ из-за своих антиоксидантных свойств, будет выступать в качестве естественной защиты клеток [162].

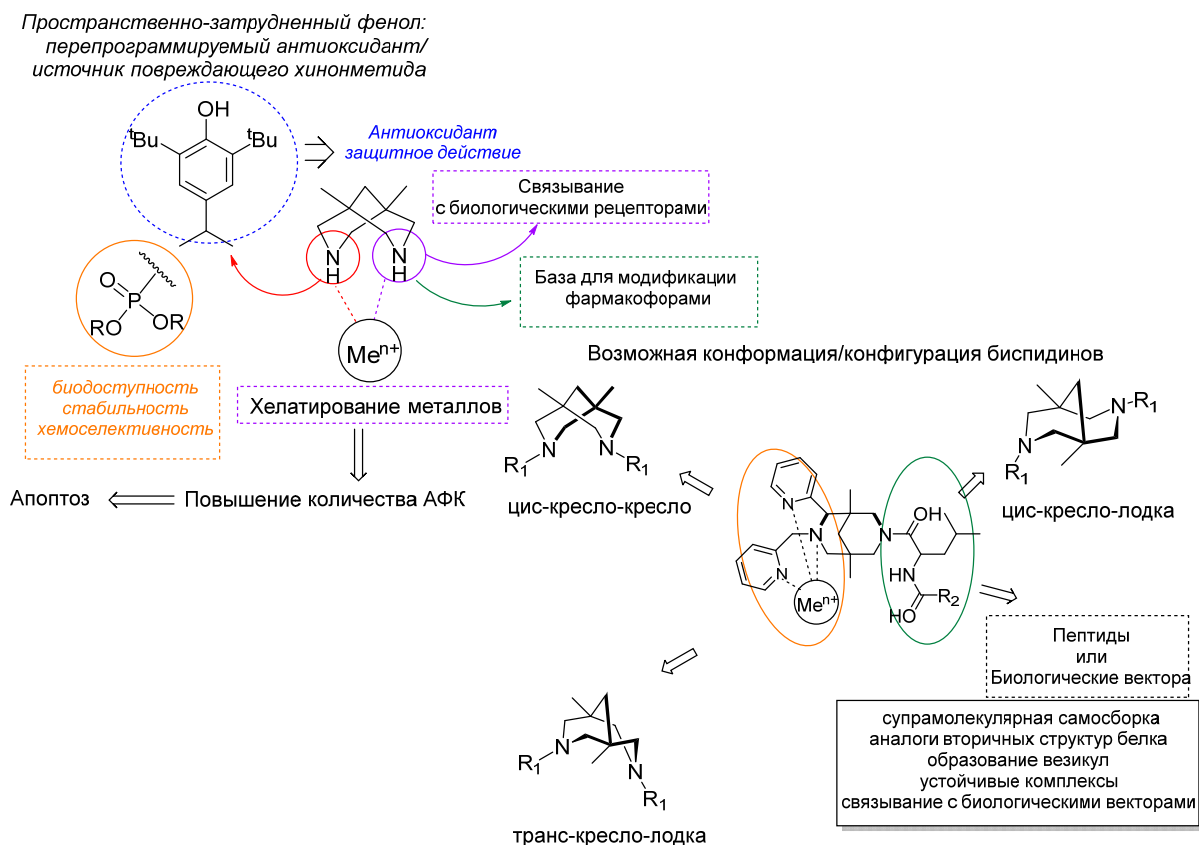


Рисунок 2.21 – Подход к созданию противоопухолевых агентов на основе гибридов ПЗФ/биспидин и ПЗФ/ окислительно-восстановительного цикла фенол-хинонметид

Все используемые в диссертационной работе биспидины (рисунок 2.22) были предоставлены д.х.н, профессором РАН, заведующим лабораторией супрамолекулярной химии ИОХ им Н.Д. Зелинского С.З. Вацадзе.

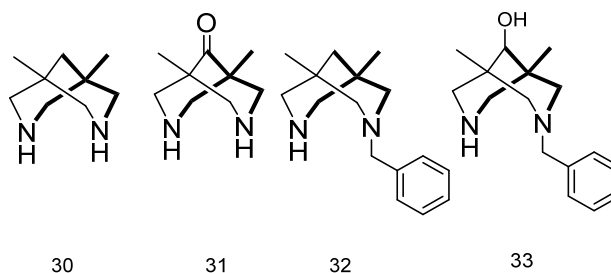
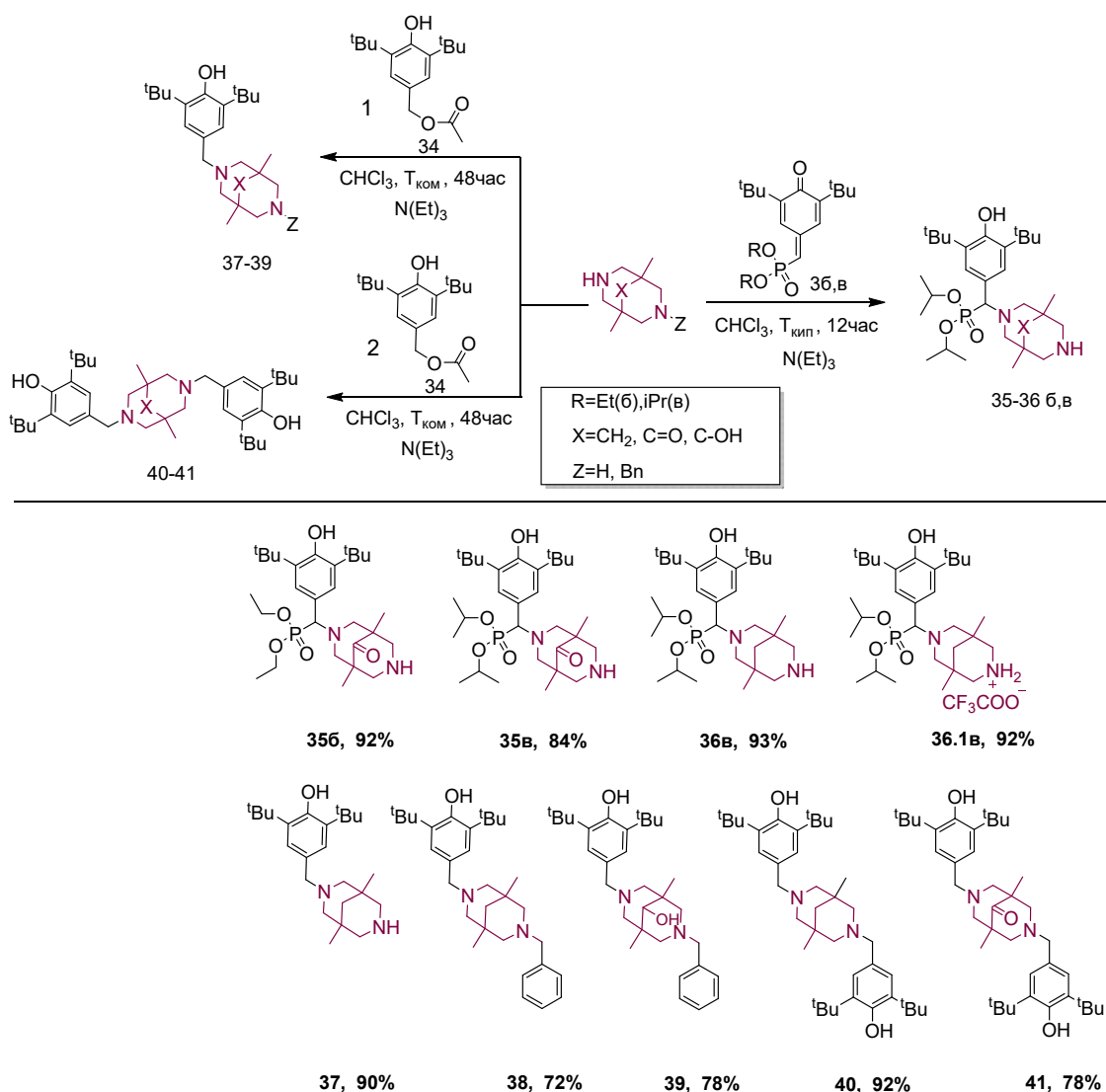


Рисунок 2.22 – Исходные биспидины, использованные в диссертационной работе

Нами была исследована реакция нуклеофильного 1,6-присоединения диизопропи/диэтил (3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксо-2,5-циклогексаденилиден)метилфосфонатов **36**, в с 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном **30** и 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном **31** в различных соотношениях используемых реагентов. Оптимизация условий реакции приведена в таблице 2.3. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ЯМР ^{31}P -спектроскопии.



В ходе отработки условий реакции нами было показано, что взаимодействие фосфорилированного *n*-хинометида **3в** с биспидином **30** при соотношении реагентов 1:1 при комнатной температуре не приводит к образованию продуктов присоединения (таблица 2.3), в спектрах ЯМР ^{31}P наблюдается сигнал в области $\delta_r = 12.1$ м.д., соответствующий значению исходного *n*-хинонметида. Нагревание реакционной смеси в хлороформе, толуоле или диоксане показало, что продукт присоединения образуется по данным ЯМР ^{31}P с незначительными выходами (рисунок 2.23). Чтобы исключить инертность нуклеофила в реакции присоединения аза-Михаэля биспидина по отношению к фосфорсодержащему хинону, мы использовали 1 экв. Триэтиламина, при температуре кипения хлороформа, в реакции, и это обеспечило нам образование продукта присоединения **36в** по одной аминогруппе.

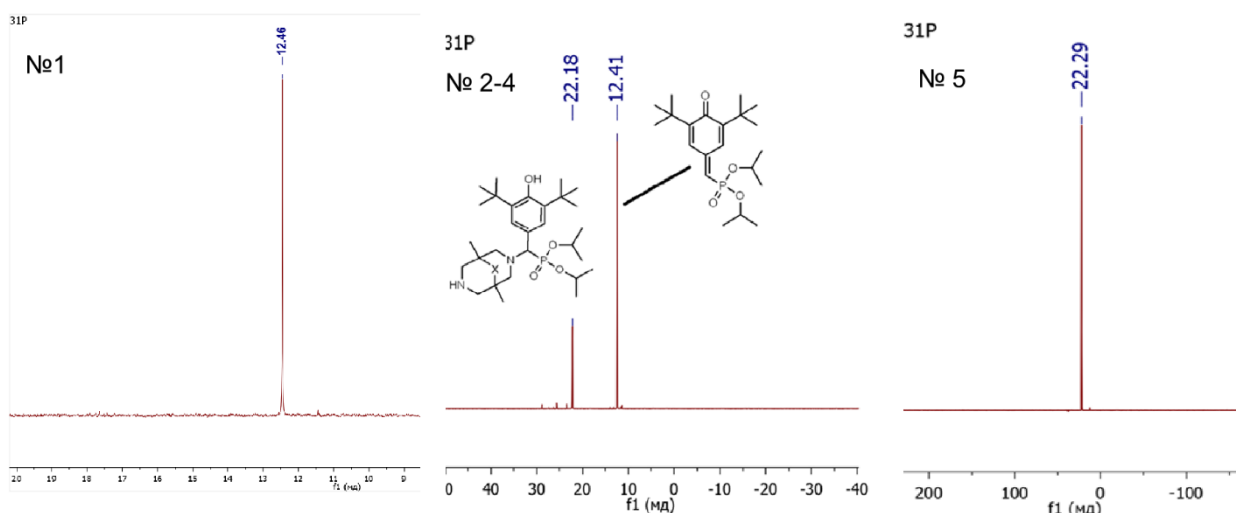


Рисунок 2.23 – Спектр ЯМР ^{31}P реакционной смеси соединения **36в** в опытах № 2-5

Таблица 2.3 – Оптимизация условий синтеза соединения **36в**

№ опыта	Время, ч.	Растворитель	Температура, °С	Катализатор $\text{N}(\text{Et})_3$	Выход, %
1	12	Хлороформ	Комнатная	-	0
2	12	Хлороформ	Кипение	-	25-30
3	24	Толуол	Кипение	-	25-30
4	24	Диоксан	Кипение	-	20-30
5	12	Хлороформ	Кипение	1 экв.	93
6	24	Хлороформ	Комнатная	1 экв.	40

Используя найденные экспериментальные условия, мы получили ряд из трех аминоксфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ и 3,7-Диазабицикло [3.3.1] нонановый фрагменты. Структура и состав синтезированных производных биспидина и биспидинона **35б,в-36,в** установлены на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии. На **рисунке 2.24** представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P соединения **36в**. В спектре ЯМР ^1H соединения **36в** наблюдаются сигналы протонов (H^9) -iPr заместителя у атома фосфора в виде четырех дублетов 0.61 м.д., 1.16 м.д., 1.17 м.д., 1.29 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), сигнал протонов ($\text{H}^{12,17}$), относящийся к 3,7-диметильным группам, проявляющийся в двух синглетах ($^3J_{\text{HH}}$ 15.0 Гц), сигнал протонов *трет*-бутильной группы (H^6) – синглет в области 1.40 м.д., сигнал протона в виде дублета (H^7) 3.63 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J_{\text{PH}} = 20.1$ Гц., сигнал протонов ароматического кольца пространственно-затрудненного фенола (H^3) – дуплет в области 7.15 м.д., сигналы протонов (H^8) мультиплеты 4.28, 4.67 м.д. Дуплеты в области 2.81-2.91 м.д., относящиеся к метильным

группам биспидинового фрагмента (H^{13}) ($^3J_{HH}$ 11.0 Гц). В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются: сигнал углерода $-iPr$ заместителя у атома фосфора (C^9) два дуплета в области с константой спин-спинового взаимодействия $J_{PC}=8.5$ Гц, $-CH-$ группа у атома фосфора (C^7) в области 70.3 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J_{PC}=139.3$ Гц, сигналы 3,7-диметильных групп фрагментов биспидина: ($C^{12,17}$) в области 26.0 м.д., сигналы углерода метильных групп биспидинового фрагмента ($C^{13,10,18}$) в области 58.1 – 60.4 м.д.

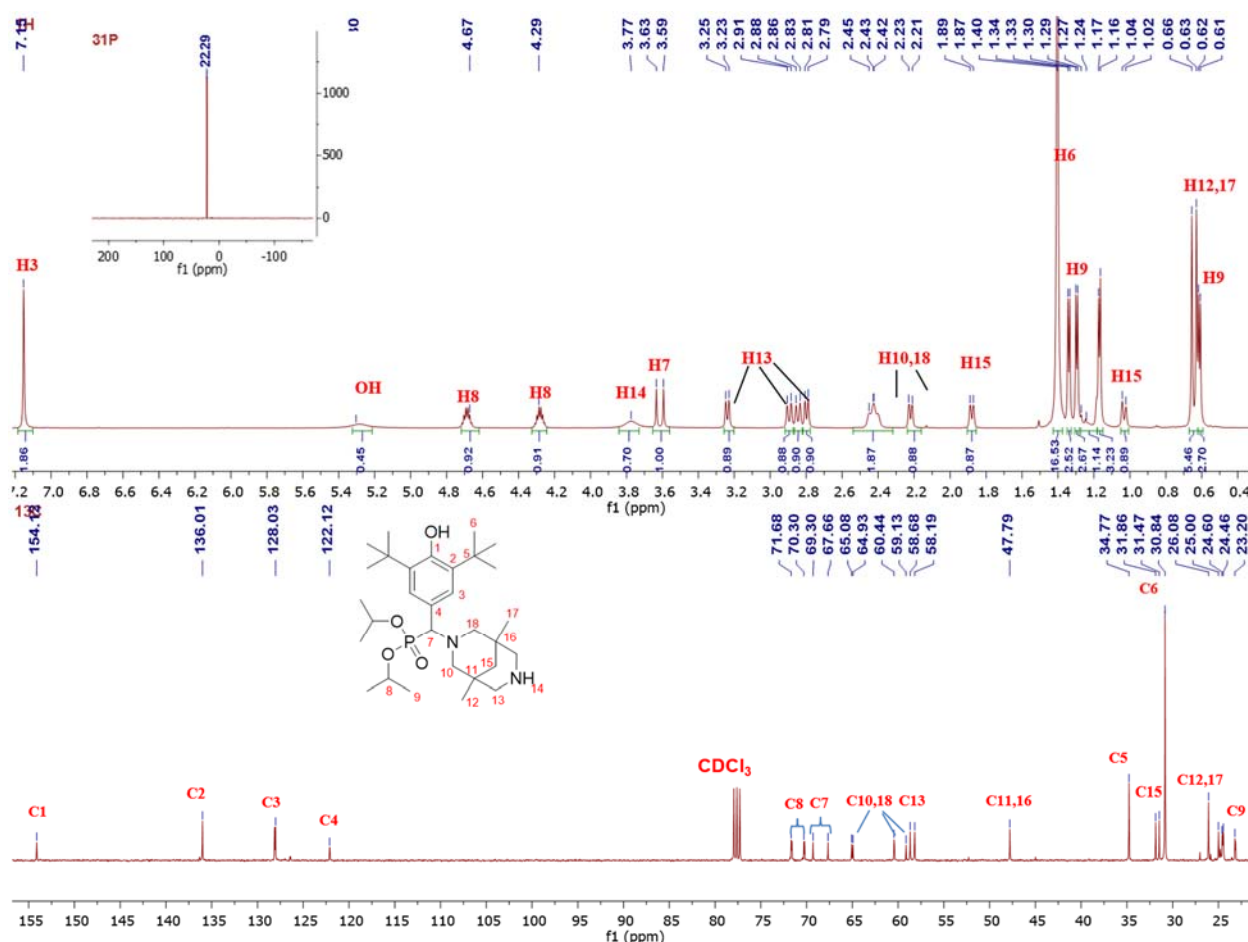


Рисунок 2.24 – Спектры ЯМР 1H , ^{13}C (400 МГц, $CDCl_3$) соединения **36v**

На рисунке 2.25 приведена геометрия соединений в кристалле по данным рентгеноструктурного анализа. Биспидиновые фрагменты в соединениях находятся в конформации кресло-кресло, о чем свидетельствуют соответствующие торсионные углы. В структуре **36v** эта конформация стабилизируется внутримолекулярной водородной связью $N-H...O$ с участием атома кислорода фосфорильной группы. Длины связей находятся в пределах стандартных значений для данного типа связей.

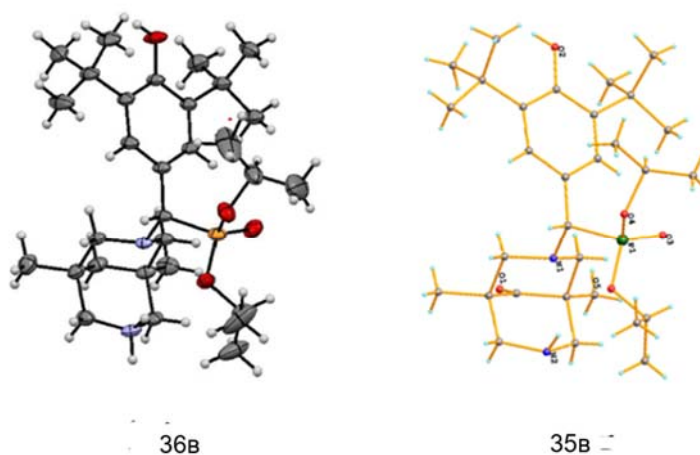


Рисунок 2.25 – Геометрия соединений **36в** и **35в** в кристалле по данным РСА

Проведение реакции 1,6-присоединения биспидинов с фосфорилированными хинонметидами в соотношении реагентов 1:2 в присутствии 2 экв. триэтиламина не привело к получению дизамещенных продуктов реакции. Контроль осуществляли методом ЯМР ^{31}P . Изменяя эквивалент вводимого основания в сторону увеличения и избыток хинонметида по отношению к нуклеофилу, длительное время выдерживания реакционной смеси – все это также не привело к образованию дизамещенного продукта реакции (спектры ЯМР ^{31}P представлены на **рисунке 2.26**). Использование в реакции присоединения хинонметидов **36,в** с биспидинами **32, 33**, содержащими защитные бензильные группы, также не привело к положительному результату.

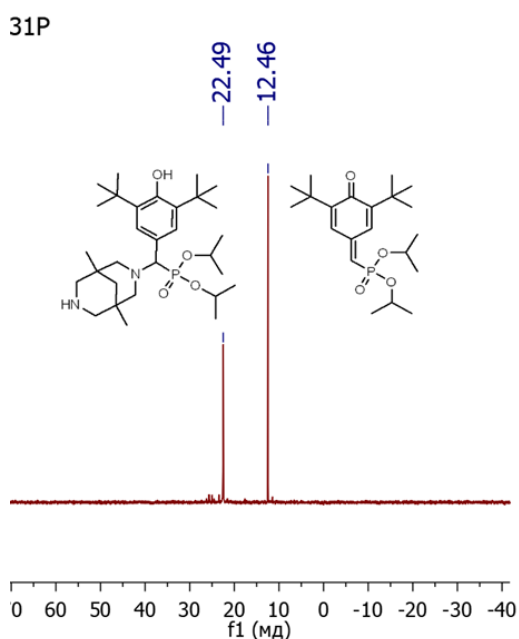
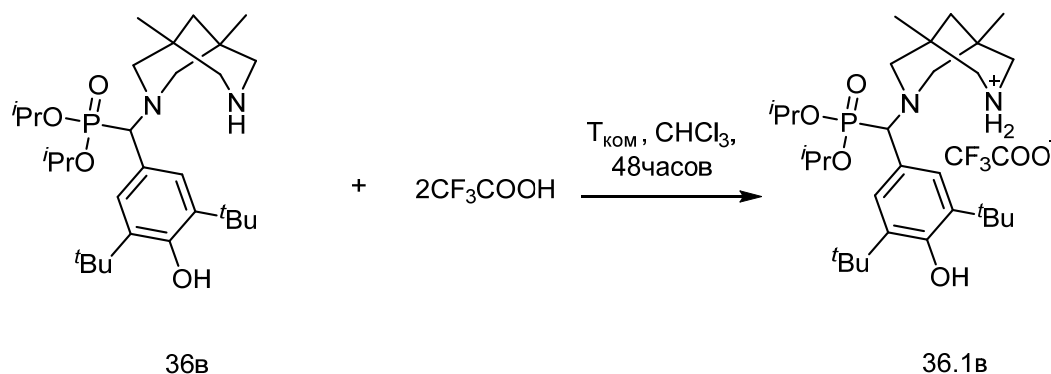


Рисунок 2.26 – Спектр ЯМР ^{31}P , (400 МГц, хлороформ) смеси соединений **3в** и **36в**

Для оценки влияния свободной аминогруппы биспидина на цитотоксичность нами была получена солевая форма соединения **36в** действием на него двухкратного избытка трифторуксусной кислоты. На **схеме 2.6** представлена схема получения солевой формы соединения **36.1в**.

Схема 2.6



На **рисунке 2.27** представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C соединения **36.1в**. В спектре ЯМР ^1H соединения **36.1в**, помимо основных сигналов протонов, соответствующих соединению **36в**, наблюдаются два уширенных синглета в области 9.23 м.д. Данные сигналы (H^{14}) соответствуют катиону солевого азота $-\text{NH}_2^+$. В спектре ЯМР ^{13}C , помимо основных сигналов углерода аминоксфоната, наблюдаются сигналы (C^{19}) в области 112.1 м.д., (C^{20}) в области 160.3 м.д. - относящиеся к анионному фрагменту трифторуксусной кислоты. Наличие данных сигналов подтверждает образование солевой формы, соединение **36.1в**.

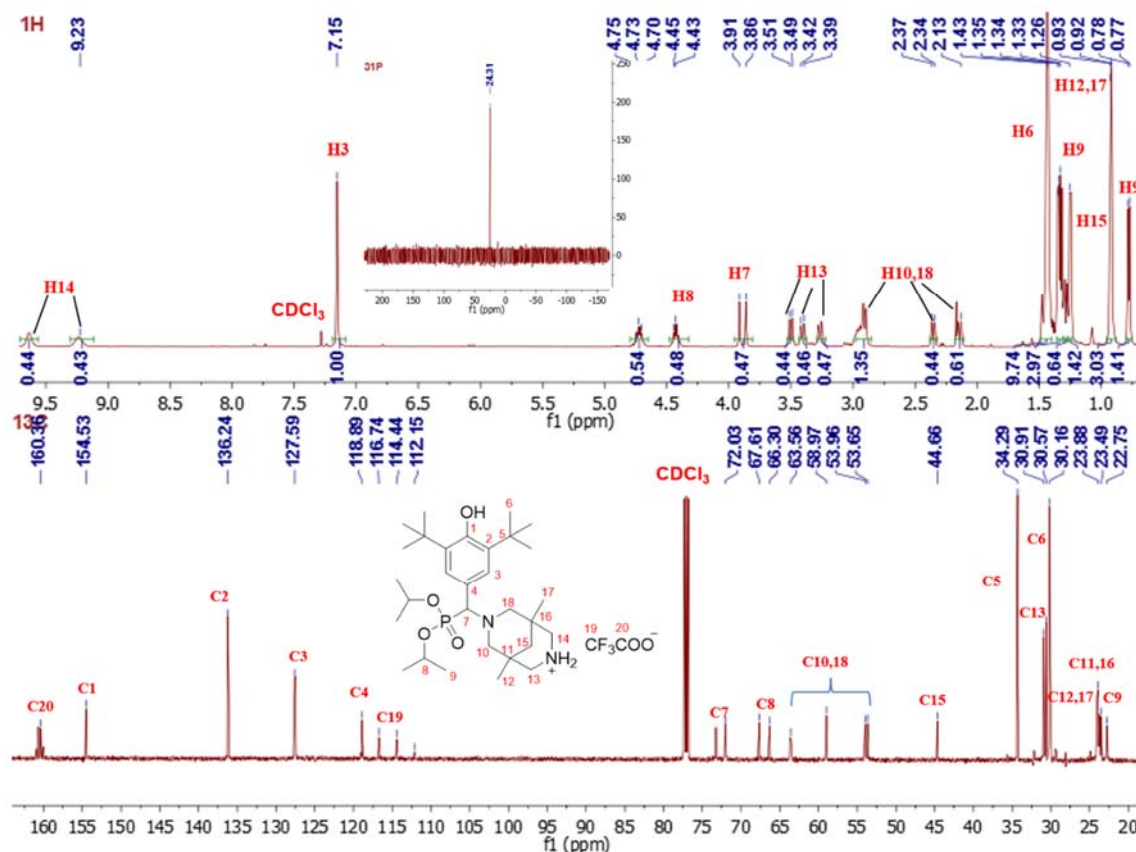
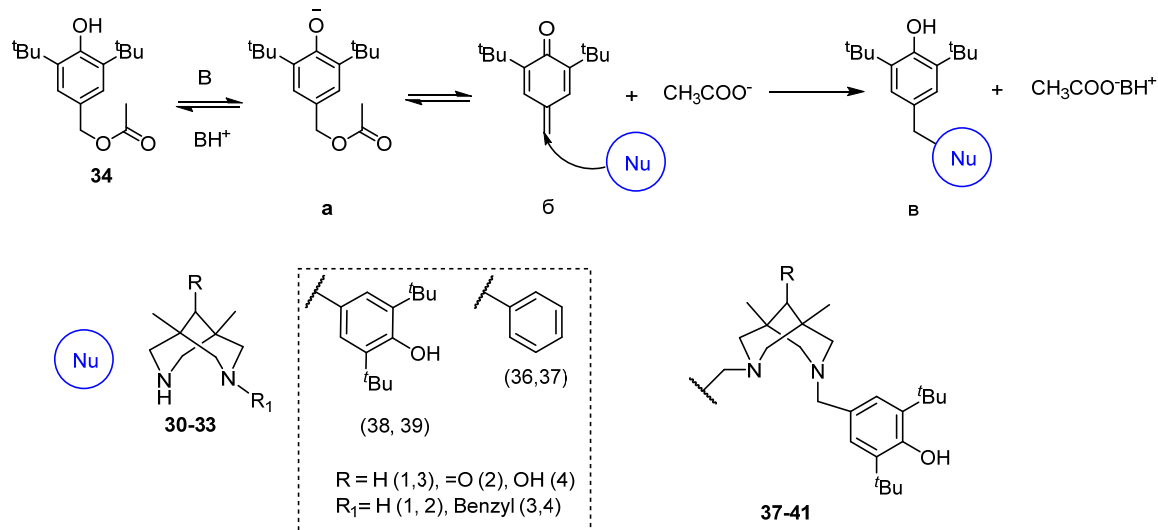


Рисунок 2.27 – Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C (400 МГц, CDCl_3) соединения **36.1v**

Для оценки влияния фосфоэфирной группы на биологическую активность и реакционную способность биспидаина в реакции бензилирования было решено ввести в биспидин ПЗФ-фрагменты. В качестве бензилирующего агента нами был использован ,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилацетат. В работах С.В. Бухарова [163] были описаны реакции бензилацетата **34** с различными нуклеофилами. Взаимодействие производных биспидаина с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилацетатом **34** проводили в присутствии триэтиламина (схема 2.7).

Схема 2.7



Известно, что при воздействии на соединение **34** сильным основанием, в нашем случае NEt_3 , в качестве промежуточного соединения на стадии (**a**), происходит образование аниона на атоме кислорода. Молекула соединения **34** имеет хорошо уходящую ацетатную группу, что в результате дает нам высокореакционный хинонметид (**6**). Видимо, отсутствие электроноакцепторного фосфорильного фрагмента позволило получить соединения **37-41** в мягких условиях за 48 часов. Можно было бы ускорить реакцию повышением температуры, однако автор указывает, что соединение **34** на стадии (**6**) настолько высокореакционно способно, что без активного нуклеофила димеризуется.

Для получения монобензилзамещенного биспирина нами было проведено взаимодействие двух эквивалентов биспирина **30** с бензилацетатом. В результате соединения **37** было получено в мягких условиях при комнатной температуре.

Таким образом, нами был синтезирован ряд из 5 бесфосфорных бензиламинов с высокими выходами. Замещение проходило в мягких условиях, получены продукты моно- и ди-замещения (схема 2.7).

На рисунке 2.31 представлены спектры ЯМР ^1H соединения **41**. В спектре ЯМР ^1H соединения **41** наблюдаются сигналы протонов ($\text{H}^{10,11}$) 1,5-диметильных групп

биспидинового фрагмента в виде двух синглетов 0.98 м.д., сигнал протонов *трет-*бутильной группы (H^6) – синглет в области 1.46 м.д., сигнал протона атома (H^7) 3.70 м.д., сигнал протонов ароматического кольца пространственно-затрудненного фенола (H^3) – синглет в области 7.11 м.д., дублеты в области 2.50–2.52 м.д., относящиеся к CH_2 биспидина ($H^{14,15}$) ($^3J_{HH}$ 11.0 Гц), соответствующие им ($H^{8,9}$) ($^3J_{HH}$ 11.1 Гц).

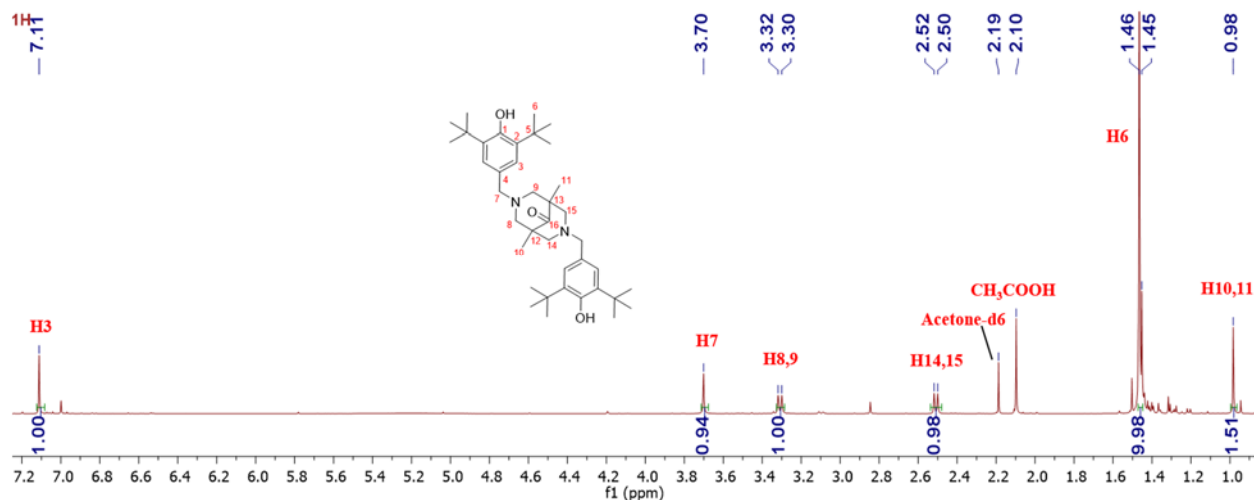


Рисунок 2.28 – Спектры ЯМР 1H , (400 МГц, $CDCl_3$) соединения **41**

Структуры соединений **38**, **39**, **40** были охарактеризованы методом РСА. На **рисунке 2.29** приведена геометрия соединений в кристалле по данным рентгеноструктурного анализа (РСА). Биспидиновые фрагменты в соединениях находятся в конформации кресло-кресло, о чем свидетельствуют соответствующие торсионные углы.

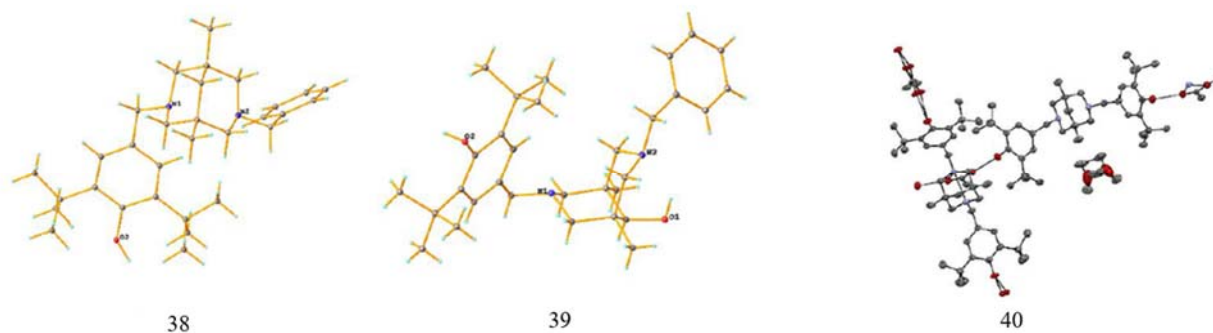
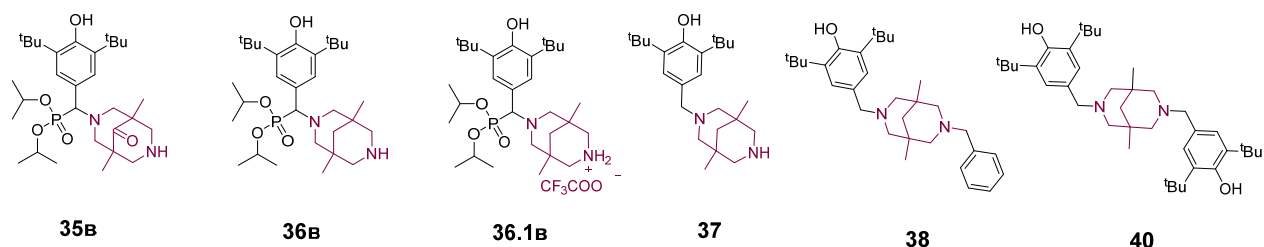


Рисунок 2.29 – Геометрия соединений **38**, **39**, **40** в кристалле по данным РСА

Таким образом, на платформе биспидинов были получены новые аминоксфосфонаты и бензиламины и изучена их цитотоксичность в отношении опухолевых и здоровых клеток (значения цитотоксичности указаны в Приложении).

2.3.1 Цитотоксичность аминоксифонатов, содержащих в своей структуре 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонаны и ПЗФ-фрагменты

На рисунке 2.30 представлена цитотоксическая активность некоторых аминоксифонатов и бензиламинов, содержащих в своей структуре ПЗФ и биспидновый фрагменты. Проведен анализ структура-активность.



IC ₅₀ μM	35b	36b	36.1b	37	40	38	Сорафениб
IC ₅₀ HuTu80	11.2	16.3	-	-	20.3	26.2	5.0
IC ₅₀ M-Hela	84.4	43.0	48.5	29.7	54.0	43.0	35.6
IC ₅₀ MCF-7	45.0	25.8	35.6	26.9	68.6	86.8	14.3
IC ₅₀ ChangLiver	47.3	57.3	39.0	21.9	62.3	57.9	35.0
S _i	4	3.5			3	3.5	7

Рисунок 2.30 – Значения противоопухолевой активности соединений **35-36b, 37-40**

Как видно из рисунка 2.30 аминоксифонаты проявляют себя в два раза эффективнее в ингибировании опухолевых клеточных линий аденокарциномы двенадцатиперстной кишки HuTu80, чем их бесфосфорные аналоги. Цитотоксичность в отношении здоровых клеток печени Chang liver у всех соединений примерно на одном уровне, кроме **36.1b**, возможно, негативную роль сыграл трифторацетатный фрагмент. Противораковая активность в отношении опухолевых клеточных линий шейки матки M-Hela и молочной железы MCF-7 проявилась у всех аминоксифонатов. Отдельно надо отметить, что у соединения **37** выше активность в отношении опухолевых клеточных линий, чем у его дизамещенного аналога **40** и монозамещенного бензильной группой **38**, и даже выше, чем у соединения **35b**. Исходя из представленных на рисунке 2.30 структур, можно сделать вывод о влиянии замещения второй аминогруппы на противоопухолевую активность. Но, вместе с этим, у соединения **37** усиливается воздействие на здоровые клетки организма. Аминоксифонаты – однозначные лидеры в цитотоксичности в отношении опухолевых и здоровых клеток. Однако соединение **36.1b** проявляет активность чуть меньшую, чем **36b**, несмотря на наличие солевого атома азота и гораздо более высокую токсичность в

отношении здоровых клеток. Развитие в направлении создания таких аминоксифонатов кажется весьма привлекательным, соединения **35в** и **36в** продемонстрировали свою эффективность на хорошем уровне. Следовательно, имеется возможность модернизировать вторую аминоксифонную группу различными фармакофорами.

В ряду полученных биспидинов наилучший результат показало соединение **35в**, которое проявляло низкую селективность в отношении нормальных клеточных линий печени, при этом демонстрируя хорошую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток HuTu 80 ($IC_{50} = 11.2$ мкМ). Таким образом, был получен ряд из девяти новых биспидинов, содержащих в структуре ПЗФ, четыре из которых содержат фосфорильные фрагменты. Исследование биологической активности этих соединений показало, что наличие фосфоэфирного фрагмента в молекуле повышает цитотоксичность.

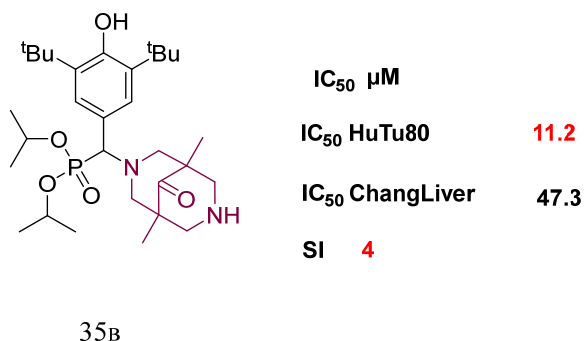


Рисунок 2.31 – Соединение-лидер по цитотоксичности в отношении опухолевых и здоровых клеток **35в**

2.4 Синтез α -аминоксифонатов и фосфонамидов, в структуру которых входят 2,6-ди-*трет*-бутил-4-этилфенольный и аминоксифонный фрагменты

Важной группой в органическом синтезе является ацетальная. Она выполняет защитную функцию, защищая карбонильную группу в химических реакциях, кроме того, этот класс соединений используется в синтезе широкого круга органических структур, в том числе, обладающих высокой биологической активностью. Обычно ацетали используются в качестве защитных групп для спиртов в органическом синтезе или же для конъюгации соединений с лекарственным средством [164]. Ацетальные фрагменты используются как платформы для дальнейшей функционализации различными фармакофорами [165]. Введение фрагментов, содержащих терминальную ацетальную группу в изучаемые в диссертационной работе системы, основано на способности образовывать альдегид из ацетала, и этот факт, несомненно, может быть применен при разработке противоопухолевых соединений. Для остановки развития опухолевой клетки

необходим путь ингибирования функциональности лизосом. Достигнуть этого можно перекрестным связыванием ферментов альдегидом [166], что приведет к остановке деградации поступивших в лизосому молекул. Высокое количество H^+ , присутствующее в опухолевой клетке [167], воздействует на ацетальные группы, превращая их в альдегид. Также можно воспользоваться способностью фенолов хеллатировать металлы, находящиеся в больших количествах в лизосомах [168]. Способность металлов менять степень окисления позволяет активировать или деактивировать ферменты [169]. Дополнительно, металлы, которые являются составной частью некоторых антиоксидантов [170], не смогут выполнять свою функцию, что увеличит концентрацию АФК в клетке, которая может привести к апоптозу [171]. Повышенные концентрации АФК способствуют превращению ПЗФ в реакционный хинонметид, который также приведет к уничтожению опухолевой клетки. На рисунке 2.32 представлена стратегия синтеза противоопухолевых amino- и фосфонамидов, содержащих ПЗФ и аминокетальный фрагменты.

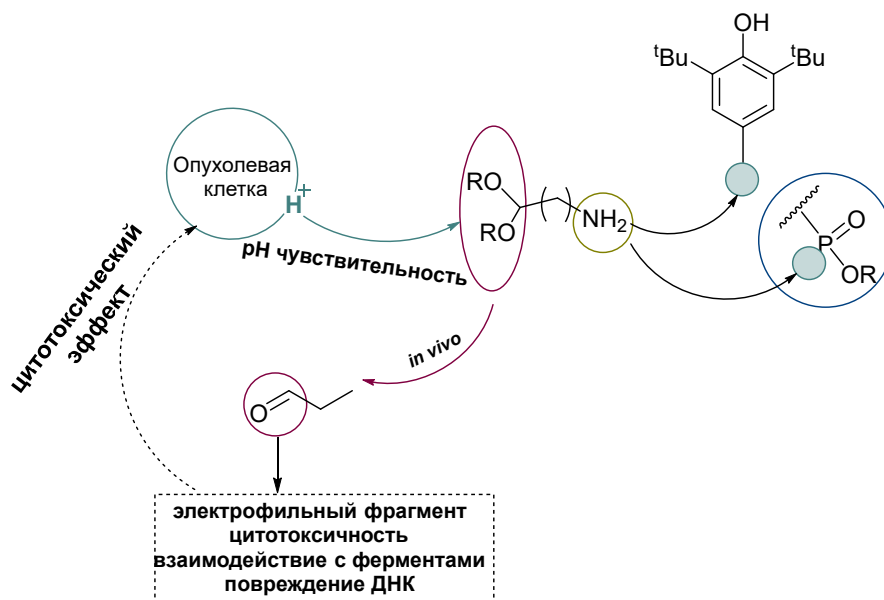


Рисунок 2.32 – Подход к созданию противоопухолевых агентов на основе гибридов ПЗФ/аминоацеталь

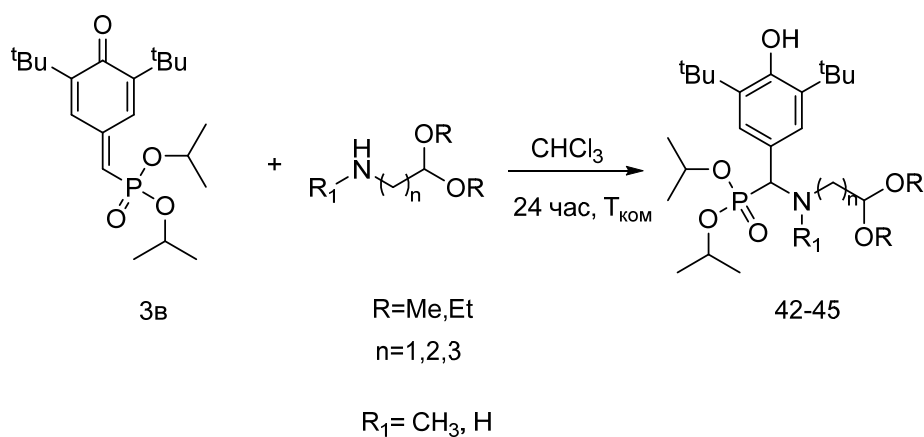
Известно, что альдегиды превращаются в карбоновые кислоты под воздействием фермента альдегид дегидрогеназа [172]. Аминокислоты используются как регуляторы метаболизма опухолевых клеток, либо помогая развитию опухолевых клеток, либо подавляя его [173], используя лизосомальный путь [174]. Синтез аминифосфонатов и фосфонамидов, содержащих ПЗФ и ацетальные фрагменты, вероятно, поможет контролировать токсическое действие на опухолевые клетки, избегая при этом уничтожения здоровых. В связи с этим в этой части наших исследований необходимо было осуществить:

1. Синтез α -амино и фосфонамидов, содержащих в своей структуре ПЗФ и ацетальный фрагменты.
2. Модификацию синтезированных α -аминофосфонатов введением в их структуру хлорметиламидного фрагмента.
3. Исследование полученных соединений на противоопухолевую активность и проведение анализа полученных результатов.

Впервые представители α -аминофосфонатов, содержащие в своей структуре ПЗФ и ацетальный фрагменты, были получены в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Л.И. Вагаповой. Однако эти исследования носили поисковый характер, и не была изучена их противоопухолевая активность. Следует отметить, что в этой работе были получены только α -аминофосфонаты, содержащие у атома фосфора метоксильные или этоксильные заместители. Ранее нами было показано, что в ряду аминокфосфонатов и фосфонамидов наилучший результат по противоопухолевой активности показывают соединения, содержащие у атома фосфора изопропилокси фрагмент. Поэтому все дальнейшие исследования по созданию новых аминокфосфонатов и фосфонамидов, содержащих ацетильный фрагмент, были осуществлены с использованием соответствующих базовых структур, содержащих у атома фосфора изопропилокси фрагмент. Согласно протоколу синтеза аминокфосфонатов, представленному в статье Л.И. Вагаповой [175], реакцию необходимо проводить при комнатной температуре в течение 2-3 часов при использовании эквимольного количества реагентов.

В соответствии с этим протоколом, первоначально нами была исследована реакция нуклеофильного присоединения α -, β -, γ -аминоацеталей к диизопропил (3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксо-2,5-циклогексадиенилиден) метилфосфонату **3в** в хлороформе при комнатной температуре (схема 2.8).

Схема 2.8



Контроль за ходом реакции проводился с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P -реакционной смеси. Однако через 2-3 часа после начала реакции в спектре ^{31}P реакционной смеси наблюдался сигнал исходного хинона и продукта реакции в соотношении 7:3. При выдерживании реакционной смеси в течение 24 часов по данным спектра ^{31}P реакционной смеси для соединений **42-45** наблюдался только один сигнал в области 23.3-23.9 м.д., который соответствует продукту реакции. Возможно, такая разница в скорости реакции могла проявиться из-за различия заместителей при атоме фосфора. В результате оптимизации экспериментальных условий нами получены производные аминоксифонатов, содержащие ПЗФ и ацетальный фрагменты с высокими выходами. Расширяя круг аминоксифонатов в реакции с фосфорилированным метиленихиноном, мы ввели α -аминоксифон, содержащий у атома азота метильную группу. Было показано, что наличие метильной группы у атома азота не влияет на высокий выход целевого продукта. Полученный ряд соединений представлен на **рисунке 2.33**.

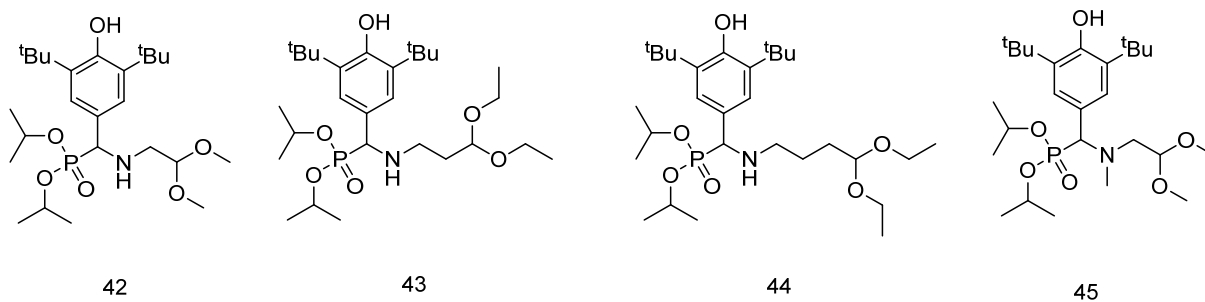


Рисунок 2.33 – Аминоксифонаты, содержащие ПЗФ и аминоксифонный фрагменты

Структура соединений **42-45** была доказана спектральными методами. На **рисунке 2.34** представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P соединения **44**. В спектре ЯМР ^1H соединения **44** наблюдаются сигналы протонов (H^9) -iPr группы фосфоэфирного фрагмента в виде трех дублетов 0.82 м.д., 1.08 м.д., 1.10 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), сигнал протона (H^{16}), относящийся к ацетальной группе, наблюдаемый в виде триплета ($^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц) в области 1.06 м.д., мультиплет в области 4.57 м.д. относящийся к протонам -CH- iPr заместителя (H^8), дублет (H^7) в области 3.77 м.д. ($^2J_{\text{PH}} = 19.0$ Гц.), сигнал протонов ароматического кольца пространственно-затрудненного фенола (H^3) – дублет в области 7.15 м.д. Наблюдаются сигналы протонов метильных групп аминоксифона в виде мультиплетов в области 1.46 м.д., относящиеся к (H^{12}) ($^3J_{\text{HH}}$ 20.9 Гц), (H^{13}) в области 1.55 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 21.9 Гц), (H^{11}) в области 2.51 м.д., триплет (H^{14}) в области 4.35 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C , помимо основных сигналов, можно наблюдать сигналы углерода (C^{16}) в области 15.7 м.д., (C^{15}) в области 62.2 м.д., (C^{14})

в области 103.2 м.д., относящиеся к аминокетальному фрагменту. Наличие вышеописанных сигналов подтверждает образование целевого продукта.

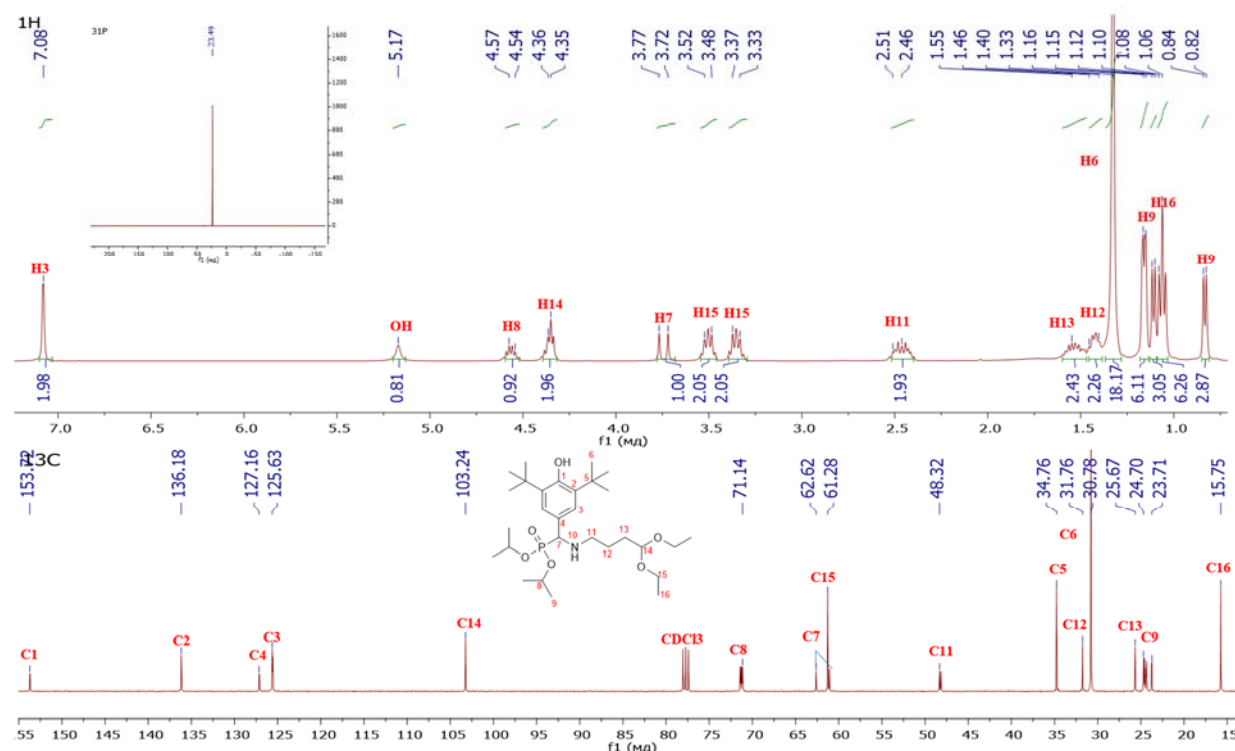
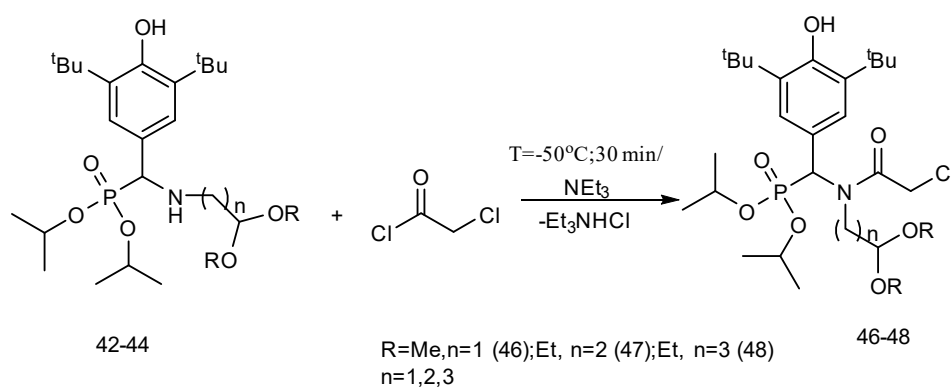


Рисунок 2.34 – Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P (400 МГц, хлороформ- d) соединения **44**

Увеличение эффективности противоопухолевой активности молекулы возможно при целенаправленной функционализации, например, введение в молекулу хлорметильной группы. С этой целью соединения **42-44** были ацилированы хлорацетил хлоридом (схема 2.9).

Схема 2.9



Реакцию проводили в (абс.) толуоле в присутствии триэтиламина, предварительно охладив реакционную массу до температуры -50°C , и затем постепенно повышали температуру до комнатной. В результате нами были синтезированы аминокеталы, содержащие ПЗФ, хлорацетильный и ацетальный фрагменты. В ЯМР спектре ^{31}P соединений

46-48 наблюдается единственный сигнал в области 19.2-19.8 м.д. На **рисунке 2.35** представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P соединения **46**. В спектре ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов (H^9) -iPr группы фосфоэфирного фрагмента в виде трех дублетов 0.95 м.д., 1.22 м.д., 1.23 м.д., сигнал протона (H^{13}), относящийся к ацетальной группе, наблюдаемый в виде двух синглетов в области 3.06 м.д. и 3.17 м.д., два мультиплета в области 4.65 м.д. и 4.75 м.д., относящийся к протонам -CH- заместителя iPr (H^8), дублет (H^7) в области 6.19 м.д. ($^2J_{\text{PH}} = 20.0$ Гц.), сигнал протонов ароматического кольца пространственно-затрудненного фенола (H^3) – дублет в области 7.47 м.д. Наблюдаются сигналы протонов метильной группы аминокетала в виде мультиплетов в области 3.29 м.д., относящиеся к (H^{10}), триплет, относящийся к -CH-OCH₃- группе (H^{12}) в области 7.21 м.д. В соединении **46**, помимо всех основных сигналов, наблюдается появление двух дублетов (H^{15}) метиленовой группы в области 4.23 м.д. и 4.65 м.д. Такое неожиданное проявление сигналов метиленовой группы (вместо синглета) может быть объяснено неэквивалентностью протонов, которые формируют спиновую систему АВ. Неэквивалентность протонов появляется из-за внутримолекулярного взаимодействия протонов метиленовой группы с атомом кислорода ацетильного фрагмента, тормозящее свободное вращение вокруг углерод-углеродной связи. В спектре ^{13}C наблюдаются сигналы углерода, характерные для ацетального фрагмента – OCH₃ в области 53.3 м.д., -CH-OCH₃ в области 105.0 м.д. в области 42.5 м.д. наблюдается появление сигнала (C^{15}), а также (C^{14}) в области 205.2 м.д. Описанные сигналы позволяют предположить об успешном проведении реакции.

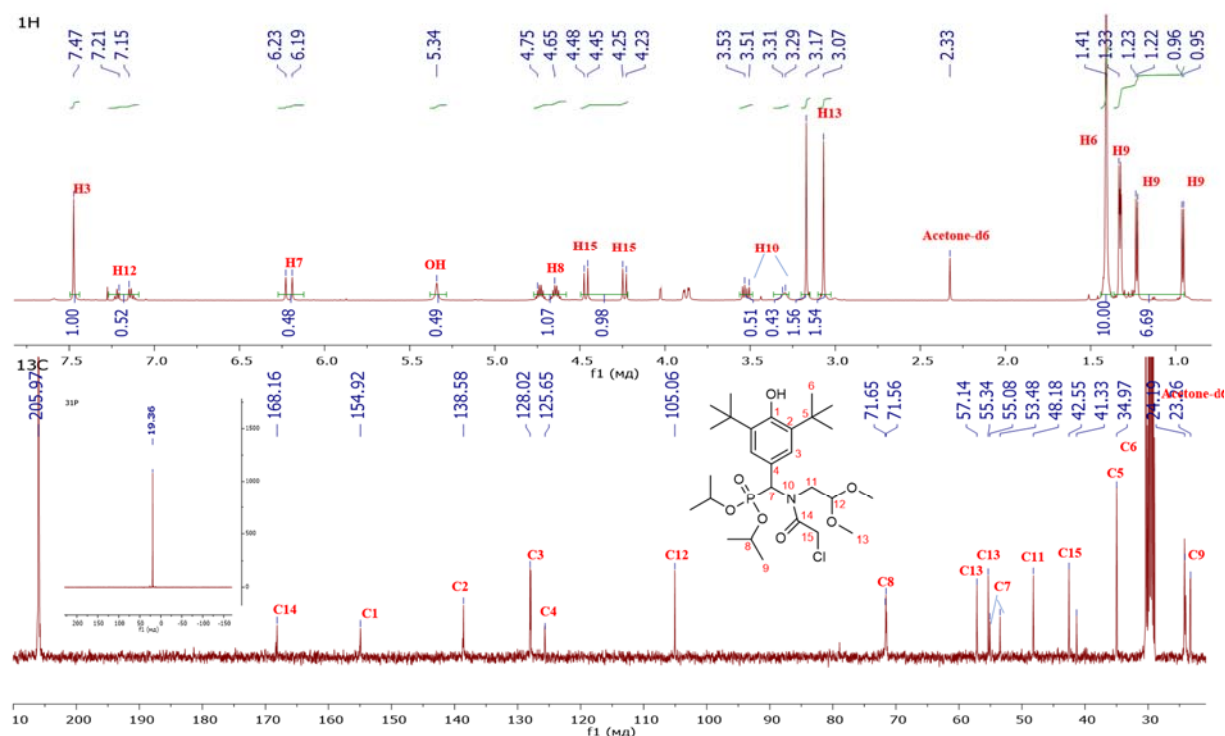
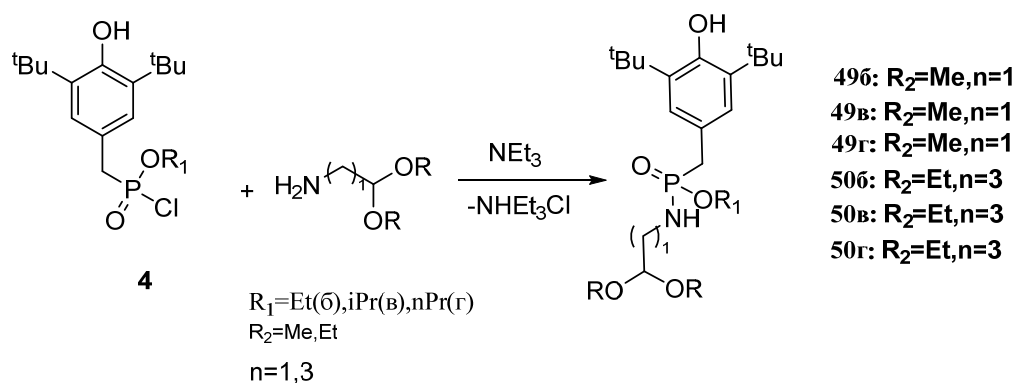


Рисунок 2.35 – Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C (400 МГц, ацетон- d_6) соединения 46

По завершении данного этапа работы был получен ряд из трех соединений **46-48**.

В продолжении наших исследований мы осуществили синтез фосфонамидов, содержащих в молекуле ацетальный фрагмент. Фосфонамиды были получены нами по отработанным экспериментальным условиям, описанным выше в разделе **2.1** и **2.2**. Для синтеза соответствующих фосфонамидов необходимо было осуществить взаимодействие 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилхлорфосфонатов **4 б, в, г** с первичными α -, γ -аминоацетальями. Реакция проходила в течение 1 часа при пониженной температуре жидкого азота, а затем в течение 3 часов при комнатной температуре и сопровождалась выпадением осадка солянокислого триэтиламина. Был получен ряд из шести фосфонамидов (схема 2.10).



Структура соединений была доказана спектральными методами. На рисунке 2.36 представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C соединения 49г. В спектре ЯМР ^1H , ^{13}C соединения 49б наблюдаются сигналы протонов пропильного фрагмента (H^{14}) триплетом в области 0.57 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия ($^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), сигнал протонов *трет*-бутильной группы (H^6) синглет в области 1.09 м.д., сигналы протонов пропильного фрагмента (H^9) в виде мультиплета в области 1.31 м.д., сигнал протонов фосфонатного фрагмента в виде дублета (H^7) в области 2.70 м.д. $J_{\text{PC}} = 20.3$ Гц), сигнал протонов, относящихся к алкильному спейсеру ацетала (H^{11}) в виде мультиплета в области 2.57 м.д., сигнал протонов, соответствующий ацетальному фрагменту $-\text{OCH}_3$ (H^{13}) синглет в области 2.96 м.д. ($^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Гц), мультиплеты в области 3.60 м.д., относящиеся к (H^8) пропильного $-\text{CH}_2-$, сигнал протонов ароматического кольца пространственно-затрудненного фенола (H^3) – дублет в области 6.75 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сигнал углерода *трет*-бутильной группы (C^6) в области 29.69 м.д, сигналы ($\text{C}^{4,3,2,1}$), относящиеся к ПЗФ в области 122.6 м.д, 125.9 м.д., 136.0 м.д., 152.0 м.д. Сигнал углерода фрагмента пропильного заместителя у атома фосфора (C^{14}) в области 9.5 м.д., сигнал протона метильной группы ацетального фрагмента (C^{13}) 53.3 м.д. Наличие данных сигналов подтверждает образование продукта 49г.

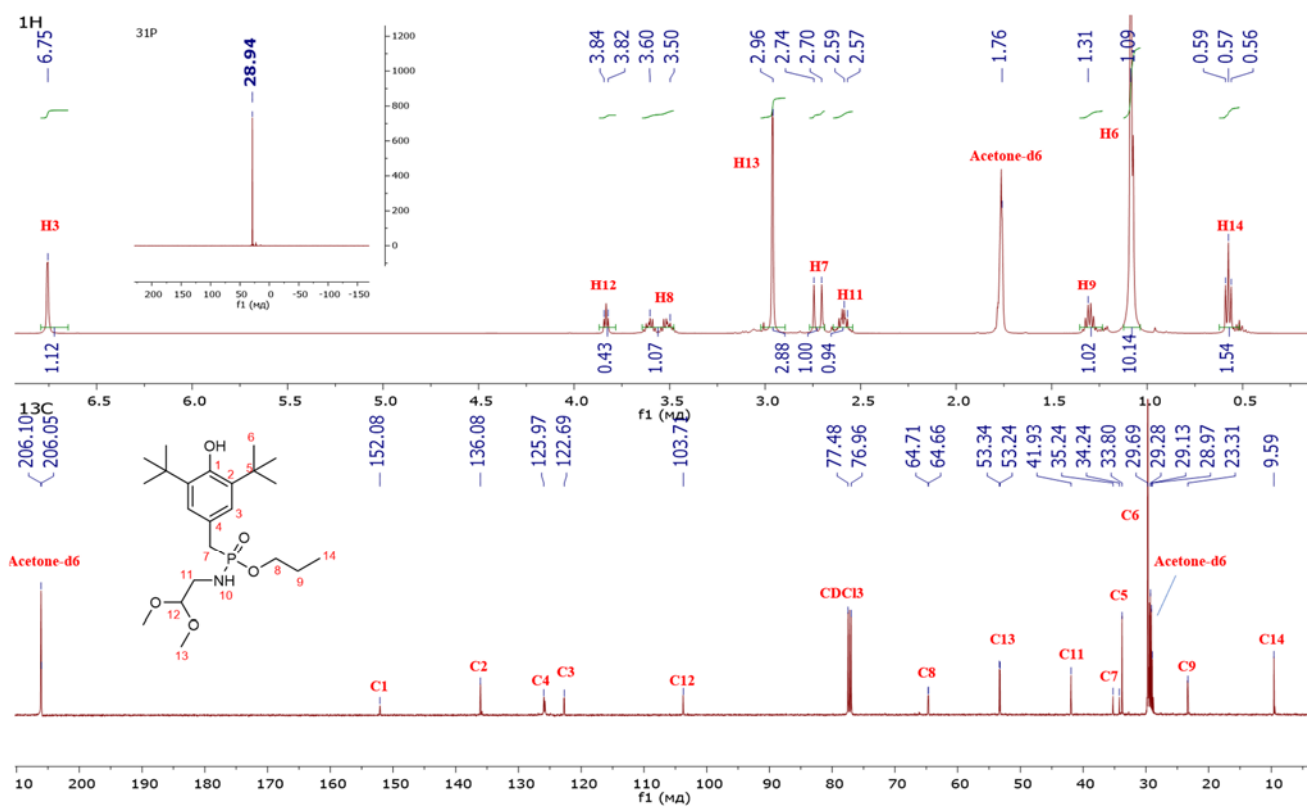
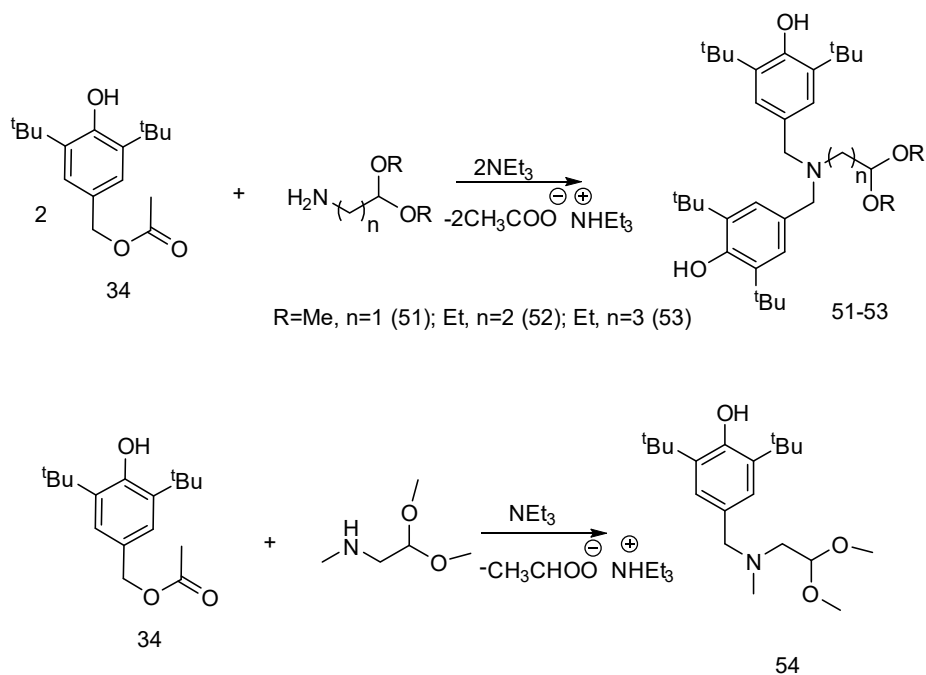


Рисунок 2.36 – Спектры ЯМР ¹H, ¹³C (400 МГц, ацетон-d₆) соединения **49г**

Для оценки влияния фосфоэфирной группы на биологическую активность взаимодействием с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилацетата **34** с α, β, γ-аминоацетальями в присутствии триэтиламина нами были получены бесфосфорные аналоги (схема 2.11).

Схема 2.11



Высокая нуклеофильность аминоацеталей не позволила нам получить монозамещенные бензиламины, даже при использовании избытка ацеталей. Реакцию

проводили в (абс.) хлороформе в течение 24 часов при комнатной температуре. С высокими выходами были получены производные аминокеталей, содержащие два бензильных фрагмента у одного атома азота. Структура соединений **51-53** была доказана различными спектральными методами. На **рисунке 2.37** представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C соединения **53**. В спектре ЯМР ^1H , ^{13}C соединения **53**, помимо основных сигналов, соответствующих фрагментам групп ПЗФ, наблюдаются сигналы протонов (H^{13}) уширенным триплетом в области 0.62 м.д., сигнал протона *трет*-бутильной группы (H^6) сигналы протонов, соответствующих метильному фрагменту алкильного спейсера ацетала: (H^{10}) – уширенный синглет в области 1.09 м.д., (H^9) – уширенный синглет в области 1.91 м.д., (H^8) – уширенный мультиплет в области 2.89 м.д. Также наблюдаются сигналы протонов метильных групп ацетального фрагмента (H^{12}) в виде мультиплета и (H^{11}) в области 3.08 м.д., уширенный мультиплет в области 3.89 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сигнал углерода метильной группы ацетального фрагмента (C^{13}) в области 14.8 м.д. и (C^{11}) в области 102.3 м.д., сигналы углерода метильной группы алкильного спейсера ацетала (C^{10}) в области 30.9 м.д., (C^9) в области 21.4 м.д., (C^8) в области 102.3 м.д., метильная группа бензильного фрагмента (C^7) в области 57.6 м.д.

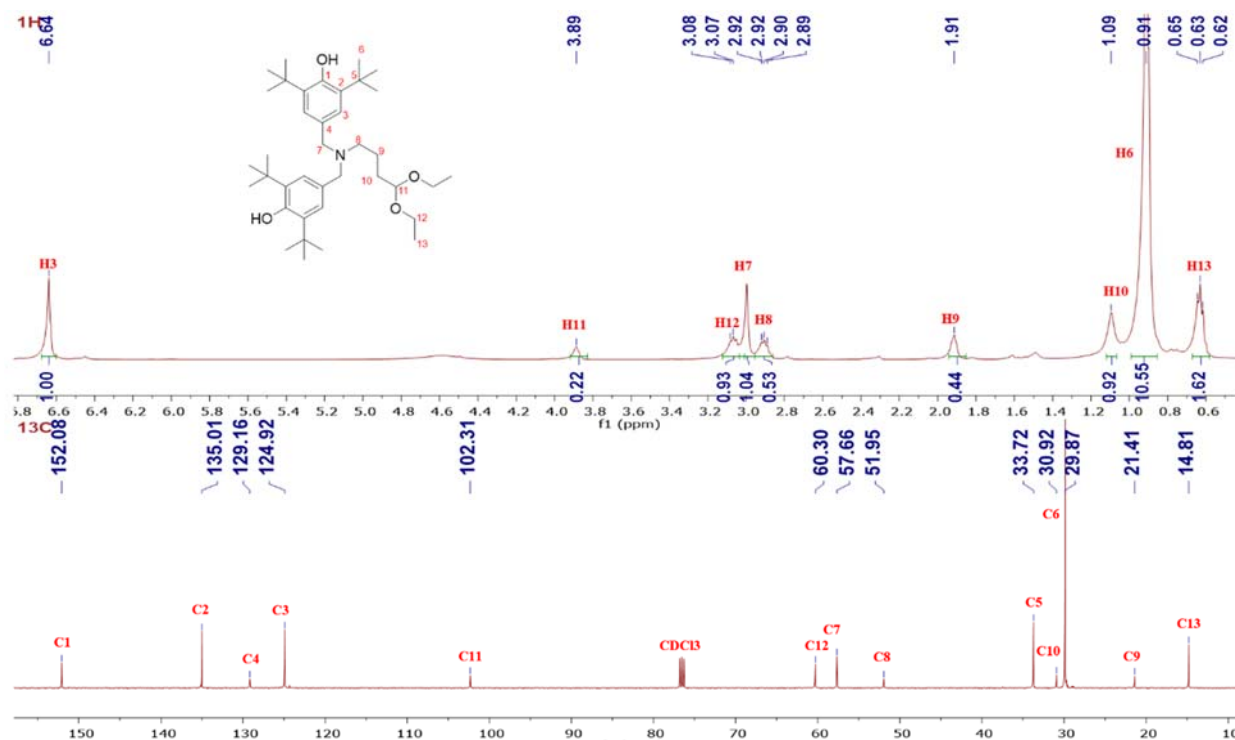


Рисунок 2.37 – Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C (400 МГц, CDCl_3) соединения **53**

Продукт монобензилирования **54** был получен в аналогичных экспериментальных условиях в результате реакции 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата **34** с α -аминокеталем, содержащим у атома азота метильную группу (схема 2.11). Структура

соединения **54** установлена на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектрометрии (MALDI).

Таким образом, был получен ряд из 4 новых соединений, содержащих в своей структуре ПЗФ и аминокетальные фрагменты. Все полученные соединения были тестированы на противоопухолевую активность (рисунок 2.38).

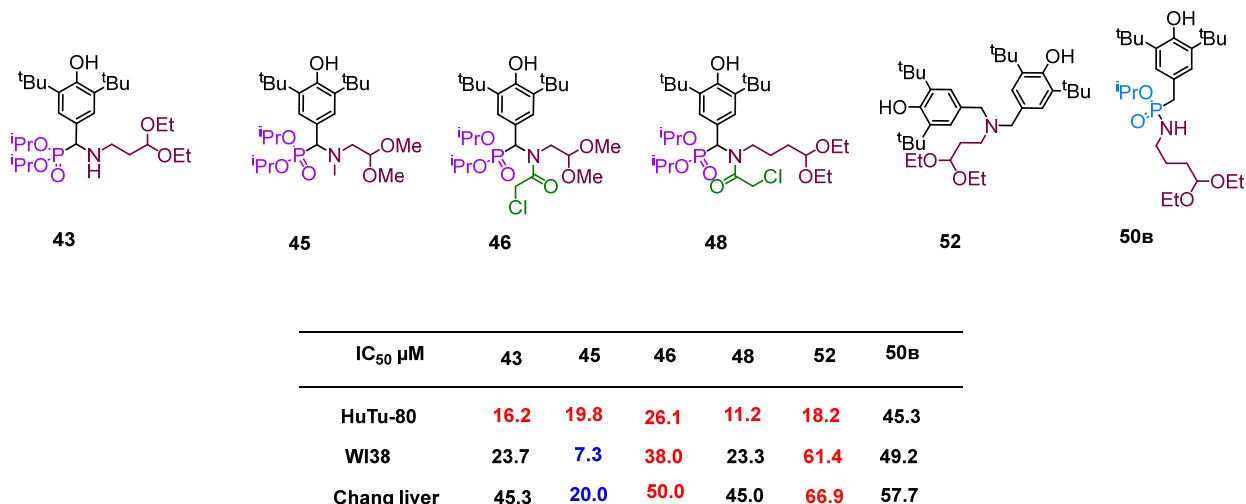


Рисунок 2.38 – Цитотоксичность по отношению к опухолевым и здоровым клеткам amino-, фосфонамидов, бензиламинов, структура которых содержит ПЗФ и ацетальный фрагменты

На **рисунке 2.38** представлены соединения, показавшие лучшие результаты в ряду аминокетонатов, фосфонамидов и бензиламинов, большая часть соединений проявила активность в отношении опухолевых линий аденокарциномы двенадцатиперстной кишки HuTu80. По данным рисунка 2.38 можно сделать несколько выводов. Наибольшую активность проявили аминокетонаты **45**, **46** и **48**, однако они показали высокую токсичность в отношении клеток печени Chang liver и эмбриона легкого WI38. Чуть менее эффективными оказались аминокетонаты **43**. На основании этих данных можно сделать предположение, что наличие хлорметильной группы увеличивает цитотоксичность соединения, однако вместе с этим увеличивает его токсичность в отношении здоровых клеток, то есть снижается селективность. На основании полученных данных можно сделать вывод, что наличие в молекуле фосфонамида и аминокетоната наряду с ПЗФ, фосфорильной группой аминокетального фрагмента приводит к появлению высокой противоопухолевой активности. Следует отметить, что наибольшей активностью среди ряда полученных бензилированных аминокеталей обладает соединение **52**, проявляя при этом низкую токсичность в отношении здоровых клеток.

Таким образом, нами был получен ряд из семи аминокетонатов и шести фосфонамидов, четырех бензиламинов, содержащих ацетальные и ПЗФ-фрагменты,

обладающие высокой противоопухолевой активностью. Причем наибольшую активность проявляют аминифосфонаты и его хлорамидные модификации, а низкое токсическое воздействие на здоровые клетки демонстрируют бензилированные аминацетали с двумя фрагментами ПЗФ.

Таким образом, в ходе выполнения диссертационной работы была синтезирована широкая библиотека фосфонамидов, аминифосфонатов и их бесфосфорных аналогов, содержащих ПЗФ и различные функциональные фрагменты. Определены оптимальные условия реакций, позволяющие в ряде случаев получать соединения с высокими выходами, установлена структура соединений на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (ESI-TOF). Проведен скрининг цитотоксичности библиотеки соединений в отношении опухолевых и клеточных линий, и на основании полученных результатов проведен анализ «структура-активность». Выявлены наиболее активные соединения, которые представляют интерес для дальнейших исследований биологической активности. Предложен подход к синтезу новых фосфонамидов и аминифосфонатов, содержащих ПЗФ и аммониевый фрагменты, которые показали высокую эффективность как противоопухолевые и антимикробные агенты.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Физико-химические методы исследования

Структура и состав синтезированных соединений установлены методами ЯМР ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P -, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ESI-TOF), элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , были записаны на импульсных спектрометрах ЯМР высокого разрешения Bruker Avance-400 (^1H , 399.93 МГц; ^{13}C , 100.57 МГц; ^{31}P , 161.90 МГц), Bruker Avance-500 (^1H , 500.13 МГц; ^{13}C , 125.76 МГц; ^{31}P , 202.46 МГц) и Bruker Avance-600 (^1H , 600.13 МГц; ^{13}C , 150.92 МГц; ^{31}P , 242.94 МГц) в лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C измерялись относительно остаточных сигналов растворителей CDCl_3 , ацетон- d_6 , $\text{DMCO-}d_6$, метанол- d_4 шкала δ относительно ТМС с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов остаточных протонов или ядер углерода CDCl_3 или ацетона или DMCO . Химический сдвиг сигнала фосфора измерялся относительно сигнала стандарта H_3PO_4 (δ р 0.0 м.д.).

Масс-спектры матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI) получены на время пролетном масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF фирмы Bruker Daltonics, Германия. Измерения проводились в режиме положительной моды (фиксируются положительно заряженные ионы) в диапазоне m/z от 100 до 5000. Лазер Nd:YAG, $\lambda = 355$ нм. Использовалась пластиковая и металлическая мишень. В качестве матриц применяли 2,5-дигидроксibenзойную кислоту (DHB) и *para*-нитроанилин (*p*-NA). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ESI) получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия) с ионной ловушкой. Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне m/z от 100 до 2800. Напряжение на капилляре -4500 В. В качестве газа-осушителя использовался азот с температурой 250 °С и расходом 8 л/мин. В качестве элюента использовали раствор состава метанол/вода (70:30), скорость элюента 0.2 мл/мин (хроматограф Agilent 1260, США). Соединение растворяли в метаноле в концентрации 10^{-6} г/л. Объем вкалываемой пробы 20 мкл. Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400-4000 cm^{-1} . Кристаллические образцы исследовались в таблетках KBr.

Элементный анализ выполнен на приборе «Carlo-Erba» марки EA 1108. Элементный анализ соединений был выполнен на C, H, N-анализаторе. Содержание

галогенов определяли по классическому методу Шенигера [176], а содержание фосфора методом пиролиза в токе кислорода.

Температуры плавления полученных соединений определялись на нагревательном столике SGW-X4 с микроскопом.

Реакционные смеси анализировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol UV-254. Колоночная хроматография проводилась на коммерческом силикагеле 60, 0.040-0.063 мм (230-400 mesh) фирмы Alfa Aesar.

3.2 Используемые вещества и материалы

Используемые растворители очищали и обезвоживали по известным методикам. Триэтиламин, 2-(пиперидин-1-ил)этил-1-амин, 2-(пирролидин-1-ил)этил-1-амин, 2-морфолиноэтил-1-амин, 3-морфолинопропил-1-амин, N,N-диметилен-1,2-диамин, N,N-диметилпропилен-1,3-диамин, 2,2-диметоксиэтил-1-амин, 3,3-диэтоксипропил-1-амин, 4,4-диэтоксипропан-1-амин, 1-бром(октан, декан, додекан, тетрадекан, гексадекан), гексацианоферрат калия, карбонат калия, гидроксид калия, использовались в виде коммерческих реактивов. 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он, 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан, 3-бензил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан, 3-бензил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол предоставлены для совместных исследований заведующим лабораторией «Супрамолекулярной химией» ИОХ им. Н.Д. Зелинского (Москва) Вацадзе Сергеем Зурабовичем. 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксипропан-1-илхлорфосфонат синтезировали по методике [67,123,150], диалкил (3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиденметил) фосфонаты [177,178], 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксипропан-1-илфосфонаты [179], диалкил [(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил) (2,4-фенил)метил]фосфонаты [122]. Для тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовались пластинки Silufol UV-254.

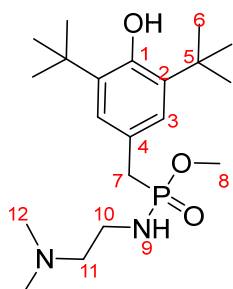
3.3 Экспериментальная часть к главе 2

Общая методика получения соединений 8а-г – 9а-г: к раствору 0.27 ммоль соответствующего амина, в 2 мл. абс. толуола в атмосфере сухого аргона добавляли 0.27 ммоль триэтиламина. Далее в течение 15 минут при температуре -40°C – -30°C прикапывали 0.27 ммоль хлорфосфоната, растворенного в 2 мл абс. толуола. Реакционную массу перемешивали в атмосфере сухого аргона 30 минут, постепенно повышая температуру до комнатной, и выдерживали в течение 1 часа при комнатной температуре. Выпавший осадок

триэтиламина гидрохлорида отфильтровывали, из фильтрата удаляли растворитель, промывали продукт дистиллированной водой, затем гексаном. Сушили в вакууме масляного насоса (2 часа, 20°C, 1 мм рт. ст). Соединения **8а-г** – **9а-г** представляют собой желтоватые и прозрачные маслообразные продукты, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

Метил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(3-

(диметиламино)этил)фосфоамидат(8а): Выход 0.08 г (85%). 1061 (P–O–C_{alk}), 1353

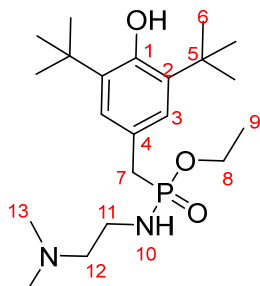


(P=O), 1624 (C=Carom), 3772 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.44 с (18H, CH₃), 2.18 с (3H, N(CH₃)₂), 2.35 м (2H, CH₂CH₂N), 2.92 м (2H, CH₂CH₂N), 3.06 д (2H, CH₂, J_{PH} 19), 3.45 уш. с (1H, NH), 3.66 м (3H, O-CH₃), 5.2 с (1H, OH), 7.1 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 31.45. Найдено, %: C, 62.53; H 9.31; N 7.45; P 8.11. C₂₀H₃₇N₂O₃P. Вычислено, %: C, 62.48; H, 9.70; N, 7.29; P,

8.06. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 385.1 [M+H]⁺.

Этил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(3-

(диметиламино)этил)фосфоамидат (8б): Выход 0.11 г (92%). ИК-спектр (Вазелин), ν, см⁻¹:

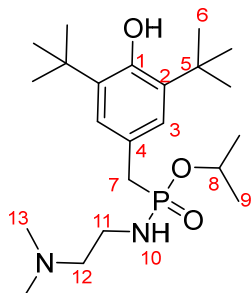


¹: 1079 (P–O–C_{alk}), 1323 (P=O), 1601 (C=Carom), 3628 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.27 т (3H, O-CH₂-CH₃, J_{NH} 6.8), 1.41 с (18H, CH₃), 2.13 с (3H, N(CH₃)₂), 2.6 м (2H, CH₂CH₂N), 2.87 м (2H, CH₂CH₂N), 3.03 д (2H, CH₂, J_{PH} 19), 3.13 уш. с (1H, NH), 3.96-4.05 м (2H, O-CH₂-CH₃), 5.13 с (1H, OH), 7.10 с (2H, CH_{arom}).

Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 16.4 (C⁹), 30.3 (C⁶), 34.2 (C⁵), 35.6 (C⁷), 38.1 (C¹¹), 44.9 (C¹⁴), 59.7 (C¹²), 59.9 (C⁸), 123.1 (C⁴), 126.1 (C³), 136.0 (C²), 152.5 (C¹). Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 30.72. Найдено, %: C, 63.21; H 10.07; N 7.15; P 7.41. C₂₁H₃₉N₂O₃P. Вычислено, %: C, 63.29; H, 9.86; N, 7.03; P, 7.77. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 400.1 [M+H]⁺.

Изопропил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(2-

(диметиламино)этил)фосфоамидат(8в): Выход 0.095 г (95%). ИК-спектр (Вазелин), ν,



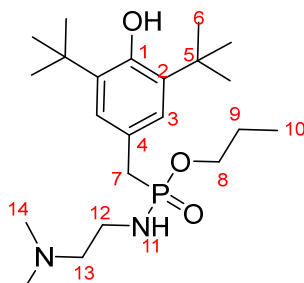
см⁻¹: 1119 (P–O–C_{alk}), 1418 (P=O), 1589 (C=Carom), 36332 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.29 дд (3H, O-CH-(CH₃)₂), 1.42 с (18H, CH₃), 2.14 с (3H, N(CH₃)₂), 2.29 м (2H, CH₂CH₂N), 2.91 м (2H, CH₂CH₂N), 3.01 д (2H, CH₂, J_{PH} 19.0), 3.15 уш. с (1H, NH), 3.96-4.05 м (1H, O-CH-(CH₃)₂), 5.14 с (1H, OH), 7.09 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ¹³C

(126 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 24.1-24.3 (C⁹), 30.3 (C⁶), 34.2 (C⁵), 35.1-36.3 (C⁷), 38.1 (C¹¹), 44.9 (C¹⁴), 59.9 (C¹²), 68.0 (C⁸), 123.1 (C⁴), 126.3 (C³), 136.0 (C²), 152.5

(C¹). Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 29.61. Найдено, %: C, 64.12; H 10.09; N 6.33; P 7.29. C₂₂H₄₁N₂O₃P. Вычислено, %: C, 64.05; H, 10.02; N, 6.79; P, 7.51. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 413.15 [M+H]⁺.

Пропил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(2-

(диметиламино)этил)фосфоамидат (8г): Выход 0.12 г (94%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1078 (P–



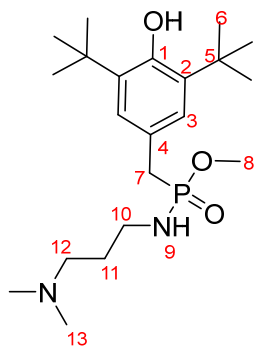
O–C_{alk}), 1121 (C–O–C), 1304 (P=O), 1595 (C=C_{arom}), 3628 (OH).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.87 т (3H, OCH₂CH₂CH₃), 1.33 с (18H, CH₃), 1.53 м (2H, OCH₂CH₂CH₃), 2.18 с (3H, N(CH₃)₂), 2.26 м (2H, CH₂CH₂N), 2.84 уш. м (CH₂CH₂N), 3.03 д (2H, CH₂), 3.52 уш. с (1H, NH), 3.85 м (2H, OCH₂CH₂CH₃), 5.26 с (1H, OH), 7.03 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц,

CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 9.6 (C¹⁰), 23.2 (C⁹), 29.8 (C⁶), 33.7 (C⁵), 35.2 (C⁷), 37.2 (C¹²), 44.0 (C¹⁴), 59.2 (C¹³), 64.6 (C⁸), 122.5 (C⁴), 125.7 (C³), 135.6 (C²), 152.0 (C¹). Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 31.20. Найдено, %: C, 64.44; H 10.05; N 5.89; P 7.12. C₂₂H₄₁N₂O₃P. Вычислено, %: C, 64.05; H, 10.02; N, 6.79; P, 7.51. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 413.5 [M+H]⁺.

Метил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(3-

(диметиламино)пропил)фосфоамидат(9а): Выход 0.1 г (90%). ИК-спектр (Вазелин), ν,

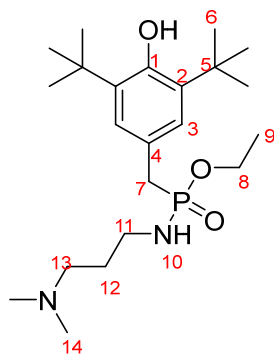


см⁻¹: 1053 (P–O–C_{alk}), 1304 (P=O), 1598 (C=C_{arom}), 3678 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.41 с (18H, CH₃), 1.53 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.11 с (3H, N(CH₃)₂), 2.28 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.89 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.00 д (2H, CH₂, J_{PH} 19), 3.32 уш. с (1H, NH), 3.62–3.65 м (3H, O–CH₃), 5.11 с (1H, OH), 7.06 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 30.3 (C¹¹), 30.3 (C⁶), 34.8 (C⁵), 35.3 (C⁷), 37.8 (C¹²), 44.6 (C¹³), 50.6 (C⁸), 59.7(C¹⁰), 122.8 (C⁴), 126.2 (C³),

136.3 (C²), 152.6 (C¹). Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 30.72. Найдено, %: C, 62.61; H 9.14; N 7.12; P 7.213. C₂₁H₃₉N₂O₃P. Вычислено, %: C, 62.39; H, 9.86; N, 7.03; P, 7.77. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 400.3 [M+H]⁺.

Этил P-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(3-

(диметиламино)пропил)фосфонамидат (9б): Выход 0.08 г (87%). ИК-спектр (Вазелин), ν ,



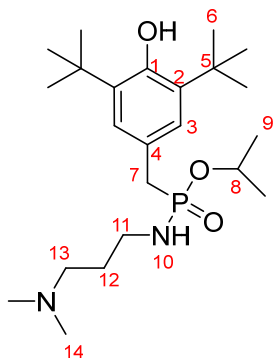
cm^{-1} : 1074 (P–O–C_{alk}), 1257 (P=O), 1566 (C=C_{arom}), 3711 (OH).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.29 т (3H, O–CH₂–CH₃, J_{HH} 6.8), 1.41 с (18H, CH₃), 1.57 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.14 с (3H, N(CH₃)₂), 2.28 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.91 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.03 д (2H, CH₂, J_{PH} 19), 3.23 уш. с (1H, NH), 4.00–4.11 м (2H, O–CH₂–CH₃), 5.13 с (1H, OH), 7.10 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.5 (C⁹), 28.9 (C¹²), 30.3 (C⁶), 34.2 (C⁵), 35.5 (C⁷),

40.3 (C¹¹), 45.4 (C¹⁵), 58.0 (C¹³), 59.6 (C⁸), 123.1 (C⁴), 126.3 (C³), 135.9 (C²), 152.5 (C¹). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.43. Найдено, %: C, 64.21; H 10.14; N 6.19; P 7.27. C₂₂H₄₁N₂O₃P. Вычислено, %: C, 64.05; H, 10.02; N, 6.79; P, 7.51. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 413.1 [M+H]⁺.

Изопропил P-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(3-

(диметиламино)пропил)фосфонамидат (9в): Выход 0.11 г (91%). ИК-спектр (Вазелин), ν ,



cm^{-1} : 1078 (P–O–C_{alk}), 1304 (P=O), 1595 (C=C_{arom}), 3628 (OH).

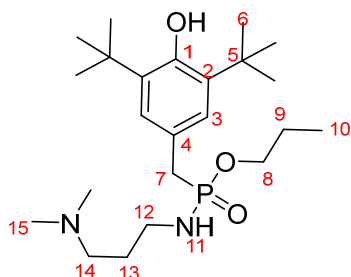
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32 дд (3H, O–CH–(CH₃)₂, J_{HH} 6.8), 1.45 с (18H, CH₃), 1.55 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.14 с (3H, N(CH₃)₂), 2.28 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.93 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.02 д (2H, CH₂, J_{PH} 19), 3.24 уш. с (1H, NH), 4.64–4.72 м (1H, O–CH–(CH₃)₂), 5.11 с (1H, OH), 7.11 с (2H, CH_{arom}).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.2 (C⁹), 28.8 (C¹²),

30.3 (C⁶), 34.2 (C⁵), 34.8–36.1 (C⁷), 40.4 (C¹¹), 45.3 (C¹⁵), 58.0 (C¹³), 68.3 (C⁸), 123.4 (C⁴), 126.3 (C³), 135.8 (C²), 152.4 (C¹). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.43. Найдено, %: C, 64.93; H 10.21; N 6.39; P 7.31. C₂₃H₄₃N₂O₃P. Вычислено, %: C, 64.76; H, 10.16; N, 6.57; P, 7.26. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 427.34 [M+H]⁺.

Пропил P-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(2-

(диметиламино)этил)фосфонамидат (9г): Выход 0.08 г (87%). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.,



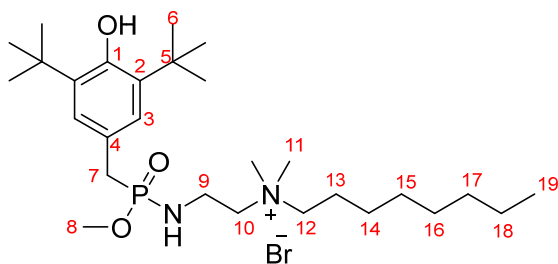
$J/\text{Гц}$: 0.91 т (3H, OCH₂CH₂CH₃), 1.40 с (18H, CH₃), 1.51 м (2H, OCH₂CH₂CH₃), 1.63 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.11 с (3H, N(CH₃)₂), 2.31 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.89 уш. м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.01 д (2H, CH₂), 3.30 уш. с (1H, NH), 3.80 м (2H, OCH₂CH₂CH₃), 5.17 с (1H, OH), 7.12 с (2H, CH_{arom}).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.67 (C¹⁰), 23.3 (C⁹), 28.2 (C¹³), 29.7 (C⁶),

33.7 (C⁵), 34.9 (C⁷), 39.5 (C¹²), 44.6 (C¹⁵), 57.2 (C¹⁴), 64.6 (C⁸), 122.6 (C⁴), 125.7 (C³), 135.5 (C²), 152.7 (C¹). Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 31.20. Найдено, %: С, 64.44; Н 10.05; N 5.89; Р 7.12. C₂₃H₄₃N₂O₃P. Вычислено, %: С, 64.76; Н, 10.16; N, 6.57; Р, 7.26. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 428.3 [M+H]⁺.

Общая методика получения соединений 12а-г – 21а-г: к раствору 0.27 ммоль соответствующего амидафосфоната 8-9, а-г в 4 мл абс. толуола прикапали 0.108 ммоль алифатических бром бромидов. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре, 36 часов. Удаляли растворитель, промывали продукт гексаном. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст.). Соединения **12 – 21, а-г**, представляют собой прозрачные маслообразные продукты, хорошо растворимые в полярных органических растворителях, частично растворимые в воде.

N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилоктан-1-амоний бромид(12а): Выход 0.11 г (87%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

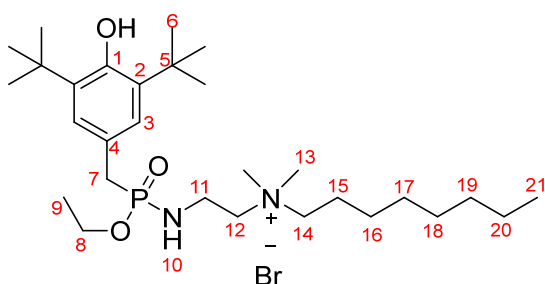


CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.74 т (3H, CH₃), 1.20 уш д (10H, CH₂), 1.30 с (18H, CH₃), 1.55 уш м (2H, CH₂CH₂N), 2.95 уш м (2H, CH₂CH₂N), 3.06 уш д (2H, CH₂), 3.24 уш с (6H, N(CH₃)₂), 3.40 уш м (4H, CH₂), 3.51 д (6H, (OCH₃)₂), 4.90 уш м (1H,

ОН), 7.00 с (2H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 13.9 (C¹⁹), 22.4 (C¹⁸), 22.6 (C¹³), 26.1 (C¹⁴), 29.2 (C^{15,16}), 30.3 (C⁶), 31.4 (C¹⁷), 34.1 (C⁵), 34.7 (C⁷), 35.1 (C⁹), 51.4 (C¹¹), 51.6 (C⁸), 64.4 (C¹²), 65.3 (C¹⁰), 122.2 (C⁴), 126.5 (C³), 136.4 (C²), 152.8 (C¹).

Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 32.15. Найдено, %: С, 58.13; Н, 9.37; Br, 13.67; N, 4.12; P, 5.44. C₂₈H₅₄N₂O₃PBr. Вычислено, %: С, 58.22; Н, 9.42; Br, 13.83; N, 4.83; P, 5.36. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): Найдено, 498.4 [M-Br]⁺.

N-(2-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(этокси)фосфорил)амино)этил)-N,N-диметилоктан-1-амоний бромид(12б): Выход 0.12 г (91%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 924 (P-N),

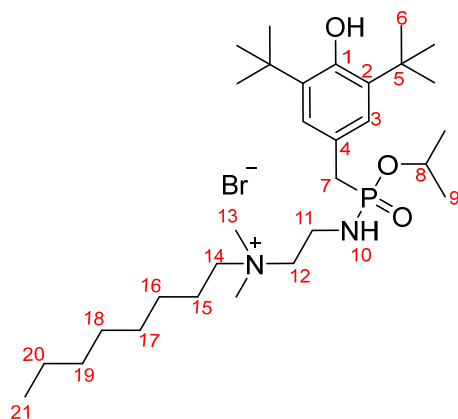


1014 (P-O-C_{alk}), 1321 (P=O), 1391-1467 (C₈H₁₇), 1621 (C=C_{аром}), 3633 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.87 т (3H, CH₃, J_{HH} 7.0), 1.21 м (12H, CH₂), 1.25 уш т (3H, CH₃), 1.44 с (18H, CH₃), 1.67 уш м (2H, CH₂CH₂N), 3.03 уш м (2H, CH₂CH₂N), 3.08 д (2H, CH₂), 3.21 с (6H, N(CH₃)₂),

3.38 уш м (2H, CH₂), 3.53 уш м (2H, CH₂), 3.99 м (2H, CH₂), 4.85 уш с (1H, NH), 5.17 с (1H, ОН), 7.14 с (2H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 14.5 (C²¹), 16.9

(C⁹), 23.1 (C²⁰), 23.4 (C¹⁵), 26.7 (C¹⁶), 29.8 (C¹⁷⁻¹⁸), 30.9 (C⁶), 32.3 (C¹⁹), 34.8 (C⁵), 36.4 (C⁷), 43.9 (C¹¹), 52.1 (C¹³), 61.4 (C⁸), 65.5 (C¹⁴), 66.4 (C¹²), 123.0 (C⁴), 127.2 (C³), 136.6 (C²), 153.2 (C¹). Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 31.47. Найдено, %: C, 59.12; H, 10.21; Br, 12.47; N, 4.84; P, 5.33. C₂₉H₅₆N₂O₃PBr. Вычислено, %: C, 58.87; H, 9.54; Br, 13.51; N, 4.73; P, 5.24. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): Найдено, 512.7 [M-Br]⁺.

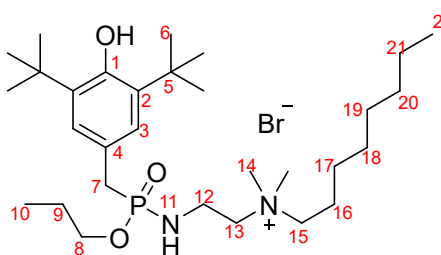
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(изопропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилоктан-1-амоний бромид(12в): Выход 0.09 г (80%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 998 (P-N), 1257 (P-O-C_{alk}), 1377 (P=O), 1629 (C=C_{arom}), 3611 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.86



уш т (3H, CH₃), 1.25 уш д (3H, CH₃), 1.25 уш м (8H, CH₂), 1.25 уш д (3H, CH₃), 1.43 с (18H, CH₃), 1.68 уш м (2H, CH₂CH₂N), 2.72 уш м (2H, CH₂CH₂N), 3.02 уш д (2H, CH₂), 3.09 уш с (6H, N(CH₃)₂), 3.55 м (4H, CH₂), 4.58 (1H, CH), 7.13 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 14.6 (C²¹), 23.1 (C²⁰), 24.6 (C⁹), 26.7 (C¹⁵), 29.6

(C¹⁶), 29.8 (C¹⁷⁻¹⁸), 30.9 (C⁶), 32.3 (C¹⁹), 34.8 (C⁵), 35.5 (C⁷), 44.0 (C¹¹), 51.9 (C¹³), 65.4 (C¹²), 66.2 (C¹⁴), 69.8 (C⁸), 123.3 (C⁴), 127.2 (C³), 136.6 (C²), 153.1 (C¹). Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 31.28. Найдено, %: C, 59.77; H, 10.01; Br, 12.81; N, 4.72; P, 5.54. C₃₀H₅₈N₂O₃PBr. Вычислено, %: C, 59.47; H, 9.64; Br, 13.18; N, 4.62; P, 5.10. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): Найдено, 525.3 [M-Br]⁺.

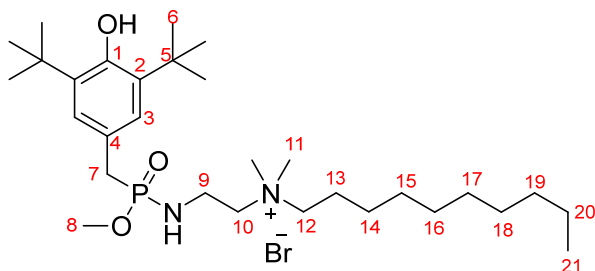
N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилоктан-1-амоний бромид (12г): Выход 0.13 г (90%). Спектр ЯМР ¹H (400



МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.84 уш т (3H, CH₃), 0.84 уш т (3H, CH₃CH₂), 1.29 уш д (8H, CH₂), 1.38 с (18H, CH₃), 1.58 м (2H, 3H, CH₃CH₂CH₂), 1.65 м (2H, CH₂CH₂N), 2.90 м (2H, CH₂CH₂N), 3.02 уш д (2H, CH₂), 3.12 уш с (6H, N(CH₃)₂), 3.38 уш м (2H, CH₂), 3.56 м (2H, (CH₂)₂),

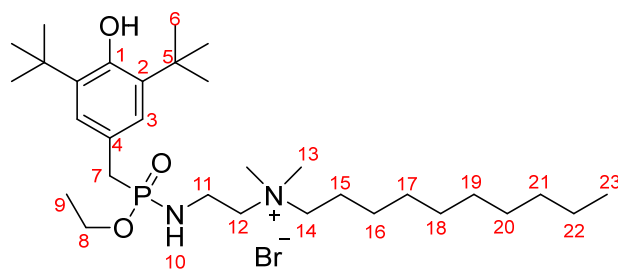
3.83 (2H, CH₃CH₂CH₂), 4.82 уш м (1H, NH), 4.82 уш с (1H, OH), 7.08 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 9.5 (C¹⁰), 13.4 (C²²), 21.9 (C⁹), 23.3 (C²¹), 25.6 (C¹⁶), 28.4 (C¹⁷), 28.4 (C¹⁸⁻¹⁹), 29.7 (C⁶), 31.0 (C²⁰), 33.7 (C⁵), 35.2 (C⁷), 36.1 (C¹²), 43.2 (C¹⁴), 50.9 (C¹³), 65.3 (C⁸), 122.0 (C⁴), 126.1 (C³), 135.7 (C²), 152.1 (C¹). Спектр ЯМР ³¹P (243 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 31.68. Найдено, %: C, 59.94; H, 10.12; Br, 12.85; N, 4.63; P, 5.31. C₃₀H₅₈N₂O₃PBr. Вычислено, %: C, 59.49; H, 9.65; Br, 13.19; N, 4.63; P, 5.11. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (I_{отн}, %): Найдено, 526.5 [M-Br]⁺.

N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдекан-1-амоний бромид(13а): Выход 0.11 г (87%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,



CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 уш т (3H, CH_3), 1.21 уш д (12H, CH_2), 1.39 с (18H, CH_3), 1.62 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.04 уш д (2H, CH_2), 3.10 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.15 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 уш м (4H, CH_2), 3.6 д (6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 7.09 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.5 (C^{21}), 23.1 (C^{20}), 23.2 (C^{13}), 26.7 (C^{14}), 29.6 (C^{15-18}), 30.9 (C^6), 32.2 (C^{19}), 34.7 (C^5), 34.9 (C^7), 35.4 (C^9), 52.0 (C^{11}), 52.2 (C^8), 65.2 (C^{12}), 66.1 (C^{10}), 122.8 (C^4), 127.2 (C^3), 136.8 (C^2), 153.2 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 33.02. Найдено, %: С, 59.21; Н, 9.71; Br, 13.23; N, 4.54; P, 5.23. $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: С, 59.52; Н, 9.69; Br, 13.22; N, 4.61; P, 5.21. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 526.4 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

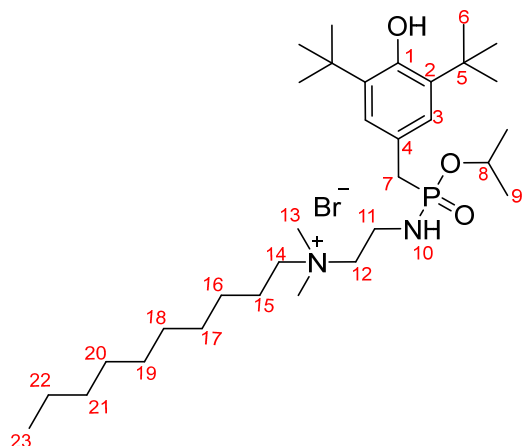
N-(2-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(этокси)фосфорил)амино)этил)-N,N-диметилдекан-1-аминий (13б): Выход 0.15 г (95%). ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} : 981 (P-N), 1044 (P-O-C_{alk}), 1323 (P=O), 1394-1412 ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}$), 1662 (C=Carom), 3632 (OH).



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.79 т (3H, CH_3), 1.18 м (16H, CH_2), 1.25 уш т (3H, CH_3), 1.34 с (18H, CH_3), 1.60 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.93 д (2H, CH_2), 3.04 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.27 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.32 уш м (2H, CH_2), 3.35 уш м (2H, CH_2), 3.90 м (2H, CH_2), 4.89 с (1H, OH), 7.02 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.6 (C^{25}), 17.0 (C^9), 23.0 (C^{24}), 23.1 (C^{15}), 26.7 (C^{16}), 29.6 (C^{17-22}), 30.0 (C^6), 31.0 (C^{23}), 35.0 (C^5), 35.3 (C^7), 36.0 (C^{11}), 51.8 (C^{13}), 61.0 (C^8), 64.8 (C^{14}), 65.6 (C^{12}), 123.2 (C^4), 127.0 (C^3), 137.9 (C^2), 153.2 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.39. Найдено, %: С, 63.14; Н, 9.02 Br, 12.61; N, 4.73; P, 4.17. $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: С, С, 63.58; Н, 9.39; Br, 11.13; N, 3.90; P, 4.31. %:С, Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 540.4 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(2-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)(изопропокси)фосфорил)амино)этил)-

N,N-диметилдекан-1-амоний бромид(13в): Выход 0.12 г (93%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 991

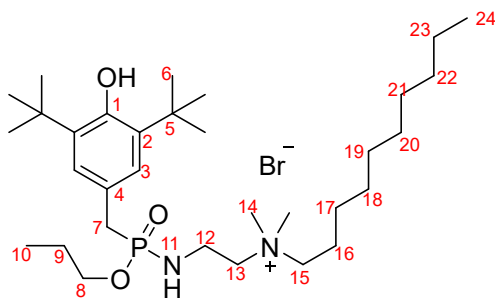


(P-N), 1317 (P-O-C_{alk}), 1372 (P=O), 1635 (C=C_{arom}), 3644 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.65 т (3H, CH_3 , J_{HH} 6.9), 1.02 уш д (3H, CH_3), 1.02 м (8H, CH_2), 1.03 уш д (3H, CH_3), 1.20 с (18H, CH_3), 1.67 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.72 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.03 уш д (2H, CH_2 , J_{PH} 19.3), 3.21 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 5.4), 3.4 уш м (2H, CH_2 , J_{HH} 12.8), 4.55 (1H, CH), 7.13 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.6 (C^{23}), 23.1 (C^{22}),

23.4 (C^{16}), 26.7 (C^9), 27.0 (C^{16}), 29.6 (C^{15}), 29.9 (C^{17-20}), 30.9 (C^6), 32.4 (C^{21}), 34.8 (C^5), 35.6 (C^7 , J_{PC} 125.1), 44.0 (C^{11}), 52.0 (C^{13}), 65.5 (C^{12}), 66.2 (C^{15}), 70.1 (C^8), 123.1 (C^4), 127.0 (C^3), 136.6 (C^2), 167.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.41. Найдено, %: C, 60.23; H, 10.24; Br, 12.95; N, 4.52; P, 4.34. $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 60.67; H, 9.82; Br, 12.39; N, 4.44; P, 4.81. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 553.4 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-

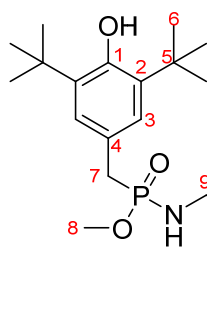
N,N-диметилдекан-1-амоний бромид (13г): Выход 0.10 г (85%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,



CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 уш т (3H, CH_3), 0.88 уш т (3H, CH_3CH_2), 1.26 уш д (12H, CH_2), 1.43 с (18H, CH_3), 1.61 м (2H, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.69 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.82 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.04 уш д (2H, CH_2), 3.14 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.34 уш м (2H, CH_2), 3.52 м (2H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.80 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.85 уш

м (1H, NH), 5.17 уш с (1H, OH), 7.12 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.6 (C^{10}), 13.5 (C^{24}), 22.0 (C^9), 23.2 (C^{23}), 25.7 (C^{16}), 28.6 (C^{17}), 28.4 (C^{18-21}), 29.7 (C^6), 31.0 (C^{22}), 33.7 (C^5), 34.6 (C^7), 35.7 (C^{12}), 42.9 (C^{14}), 50.9 (C^{13}), 65.8 (C^8), 122.0 (C^4), 126.0 (C^3), 135.5 (C^2), 152.0 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.68. Найдено, %: C, 60.59; H, 9.91; Br, 12.74; N, 4.12; P, 5.11. $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 60.65; H, 9.86; Br, 12.61; N, 4.42; P, 4.89. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 554.6 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдодекан-1-амоний бромид(14a): Выход 0.14 г (92%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

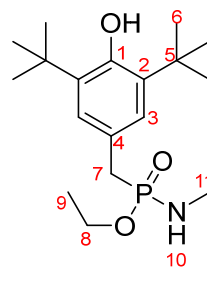


CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.89 уш т (3H, CH_3), 1.25 уш д (18H, CH_2), 1.43 с (18H, CH_3), 1.66 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.06 уш д (2H, CH_2), 3.13 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.18 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.40 уш м (4H, CH_2), 3.65 м (6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 7.15 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C

(101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.6 (C^{23}), 23.1 (C^{22}), 23.5 (C^{13}), 26.8 (C^{14}), 29.9 (C^{15-20}), 30.9 (C^6), 32.4 (C^{21}), 33.3 (C^5), 34.5 (C^7), 35.4 (C^9), 52.0 (C^{11}), 52.3 (C^8), 65.4 (C^{12}), 66.3 (C^{10}), 122.8 (C^4), 127.2 (C^3), 136.7 (C^2), 153.2 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 32.27. Найдено, %: C, 59.90; H, 9.53; Br, 12.88; N, 4.61; P, 4.74. $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$.

Вычислено, %: C, 60.12; H, 9.79; Br, 12.44; N, 4.51; P, 4.89. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 556.6 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

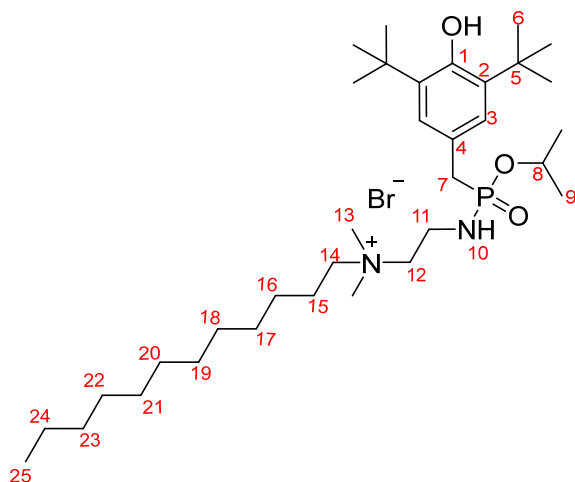
N-(2-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(этокси)фосфорил)амино)этил)-N,N-диметилдодекан-1-амоний бромид(14b): Выход 0.13 г (94%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 979 (P-N), 1071 (P-O-C_{alk}), 1323 (P=O), 1424 ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}$), 1648 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 3645 (OH).).



Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.79 т (3H, CH_3 , J_{HH} 7.2), 1.18 м (10H, CH_2), 1.22 уш т (3H, CH_3), 1.35 с (18H, CH_3), 1.77 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.97 д (2H, CH_2), 3.11 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.33 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.43 уш м (2H, CH_2), 3.53 уш м (2H, CH_2), 3.93 м (2H, CH_2), 4.84 уш с (1H, NH), 5.10 с (1H, OH), 7.07 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.5 (C^{23}), 17.0 (C^9), 23.0 (C^{22}), 23.3 (C^{15}), 25.7 (C^{16}), 29.6 (C^{17-20}), 30.9 (C^6), 32.1 (C^{21}), 34.9 (C^5), 36.2 (C^7), 38.0 (C^{11}), 51.6 (C^{14}), 61.3 (C^8), 63.0 (C^{14}), 65.1 (C^{12}), 123.1 (C^4), 127.0 (C^3), 136.6 (C^2), 153.1 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.6. Найдено, %: C, 59.91; H, 10.01; Br, 12.44; N, 4.81; P, 5.14. $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 60.08; H, 9.76; Br, 12.89; N, 4.52; P, 5.00. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 568.8 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(2-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(изопропокси)фосфорил)амино)этил)-

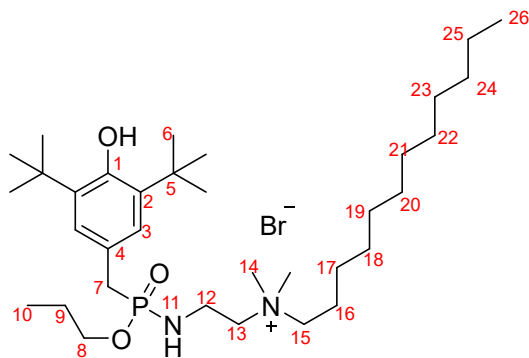
N,N-диметилдодекан-1-амоний бромид(14в): Выход 0.15 г (94%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 979



(P-N), 1311 (P-O-C_{alk}), 1358 (P=O), 1612 (C=C_{arom}), 3656 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.65 т (3H, CH_3 , J_{HH} 6.2), 1.04 уш д (3H, CH_3 , J_{HH} 6.0), 1.04 м (12H, CH_2), 1.04 уш д (3H, CH_3), 1.2 с (18H, CH_3), 1.46 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.94 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.97 уш д (2H, CH_2), 3.06 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.17 уш м (2H, CH_2), 3.18 м (2H, CH_2), 3.30 м (2H, CH_2), 4.33 уш с (1H, NH), 4.55 уш с

(1H, CH), 6.90 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.4 (C^{25}), 22.9 (C^{24}), 24.4 (C^{16}), 24.8 (C^9), 28.4 (C^{17}), 29.0 (C^{18-22}), 30.8 (C^6), 32.1 (C^{23}), 34.7 (C^5), 35.5 (C^7 , J_{PC} 130), 44.2 (C^{11}), 52.0 (C^{13}), 65.5 (C^{12}), 66.4 (C^{14}), 70.1 (C^8), 123.1 (C^4), 127.2 (C^3), 136.9 (C^2), 152.9 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.36. Найдено, %: C, 61.36; H, 10.14; Br, 12.23; N, 4.34; P, 5.12. $\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 61.71; H, 10.05; Br, 12.07; N, 4.23; P, 4.68. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): Найдено, 582.4 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

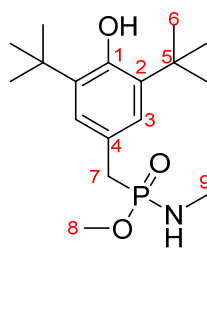
N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдодекан-1-амоний бромид (14г): Выход 0.12 г (91%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,



CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 уш т (3H, CH_3), 0.88 уш т (3H, CH_3CH_2), 1.25 уш д (12H, CH_2), 1.41 с (14H, CH_3), 1.60 м (2H, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.86 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.85 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.96 уш д (2H, CH_2), 3.13 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.38 уш м (2H, CH_2), 3.44 м (2H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.88 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7.13 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ ,

м.д., $J/\text{Гц}$): 9.6 (C^{10}), 13.5 (C^{26}), 23.2 (C^9), 23.3 (C^{25}), 25.8 (C^{16}), 27.6 (C^{17}), 29.05 (C^{18-23}), 29.9 (C^6), 31.4 (C^{24}), 33.7 (C^5), 34.4 (C^7), 35.7 (C^{12}), 42.88 (C^{14}), 51.0 (C^{13}), 59.0 (C^8), 122.1 (C^4), 126.0 (C^3), 135.6 (C^2), 152.1 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.74. Найдено, %: C, 61.35; H, 10.04; Br, 12.05; N, 4.25; P, 4.72. $\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 61.78; H, 10.06; Br, 12.09; N, 4.25; P, 4.71. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): Найдено, 582.5 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

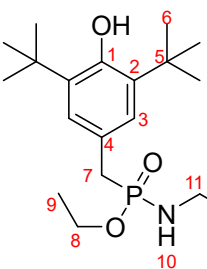
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилтетрадекан-1-амоний бромид(15a): Выход 0.1 г (90%). Спектр ЯМР ^1H (400



МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75 уш т (3H, CH_3), 1.13 уш д (24H, CH_2), 1.30 с (18H, CH_3), 1.55 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.93 уш д (2H, CH_2), 3.05 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.15 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.38 уш м (4H, CH_2), 3.70 м (6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 7.00 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

13.9 (C^{25}), 22.5 (C^{24}), 22.6 (C^{13}), 26.1 (C^{14}), 29.5 (C^{15-22}), 30.3 (C^6), 31.7 (C^{23}), 32.7 (C^5), 33.7 (C^7), 34.7 (C^9), 51.4 (C^{11}), 51.6 (C^8), 64.4 (C^{12}), 65.2 (C^{10}), 122.3 (C^4), 126.5 (C^3), 136.4 (C^2), 152.8 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 32.27. Найдено, %: С, 61.38; Н, 10.13; Br, 11.88; N, 4.33; P, 4.51. $\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: С, 61.74; Н, 10.08; Br, 12.02; N, 4.29; P, 4.53. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): Найдено, 582.3 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

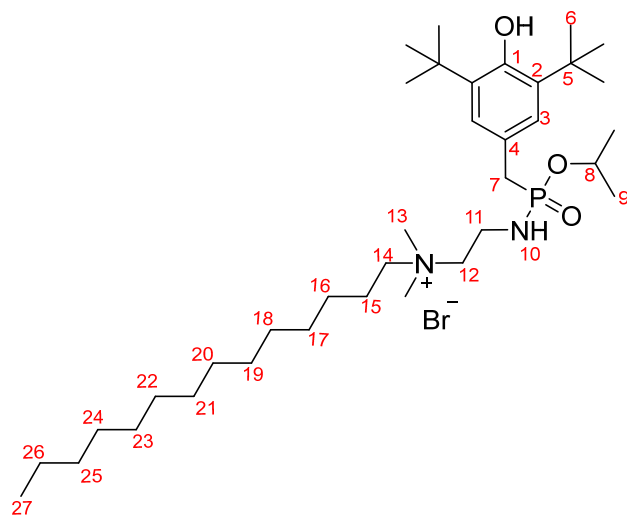
N-(2-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(этокси)фосфорил)амино)этил)-N,N-диметилтетрадекан-1-амоний бромид(15b): Выход 0.09 г (88%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 984



(P-N), 1093 (P-O-C_{alk}), 1298 (P=O), 1615 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 3628 (OH). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д., $J/\text{Гц}$: 0.77 т (3H, CH_3), 1.15 м (20H, CH_2), 1.22 уш т (3H, CH_3), 1.33 с (18H, CH_3), 1.57 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.94 д (2H, CH_2), 3.10 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.29 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.37 уш м (2H, CH_2), 3.43 уш м (2H, CH_2), 3.88 м (2H, CH_2), 4.77 с (1H, NH), 5.07 с (1H, OH), 7.02 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.0 (C^{27}), 16.4 (C^9), 22.5 (C^{26}), 22.6 (C^{15}), 26.2 (C^{16}), 29.6 (C^{17-24}), 30.3 (C^6), 31.8 (C^{25}), 33.9 (C^7), 34.9 (C^5), 35.7 (C^{11}), 51.5 (C^{13}), 60.7 (C^8), 64.86 (C^{14}), 65.6 (C^{12}), 122.4 (C^4), 126.6 (C^3), 136.2 (C^2), 152.6 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.60. Найдено, %: С, 61.74; Н, 10.04; Br, 11.74; N, 4.42; P, 4.61. $\text{C}_{35}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: С, 62.20; Н, 10.14; Br, 11.82; N, 4.15; P, 4.58. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): Найдено, 596.6 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(2-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(изопропокси)фосфорил)амино)этил)-

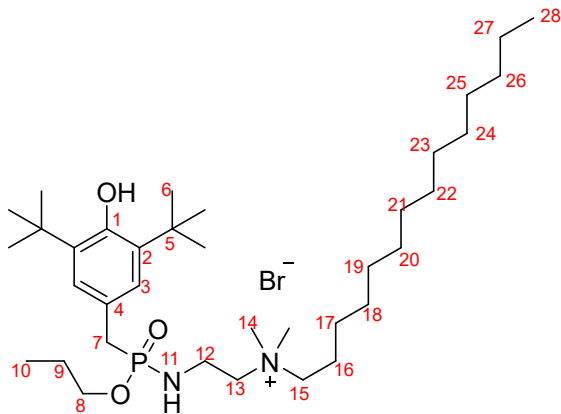
N,N-диметилтетрадекан-1-амоний бромид(15в): Выход 0.13 г (91%). ИК спектр, ν , cm^{-1} :



995 (P-N), 1045 (P-O-C_{alk}), 1317 (P=O), 1634 (C=C_{arom}), 3645 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 уш т (3H, CH_3), 1.14 уш д (3H, CH_3 , 6.1), 1.24 м (18H, CH_2), 1.31 уш д (3H, CH_3), 1.40 с (18H, CH_3), 1.67 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.95 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.02 уш д (2H, CH_2), 3.21 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.34 уш м (2H, CH_2), 3.50 м (2H, CH_2), 4.50 (1H, CH), 5.12 (1H, OH), 7.06 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.5 (C^{27}), 23.1 (C^{26}), 24.6 (C^{16}), 26.7 (C^9), 29.6 (C^{15}), 29.8 (C^{18-24}), 30.9 (C^6), 32.4 (C^{25}), 34.8 (C^5), 35.6 (C^7), 44.2 (C^{11}), 52.0 (C^{13}), 62.9 (C^{12}), 65.0 (C^{14}), 69.8 (C^8), 123.4 (C^4), 127.0 (C^3), 136.6 (C^2), 153.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.28.

Найдено, %: C, 63.2; H, 10.44; Br, 11.32; N, 4.21; P, 4.23. $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 62.28; H, 10.23; Br, 11.58; N, 4.06; P, 4.49. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 610.5 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

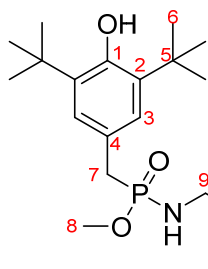
N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилтетрадекан-1-амоний бромид (15г): Выход 0.13 г (86%). Спектр ЯМР ^1H (400



МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 уш т (3H, CH_3), 0.89 уш т (3H, CH_3CH_2), 1.26 уш д (18H, CH_2), 1.42 с (18H, CH_3), 1.62 м (2H, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.84 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.85 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.92 уш д (2H, CH_2), 3.13 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.39 уш м (2H, CH_2), 3.48 м (2H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.88 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.74 уш м (1H, NH), 5.09 уш с (1H, OH), 7.14 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР

^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.5 (C^{10}), 13.5 (C^{28}), 22.1 (C^9), 23.3 (C^{27}), 27.6 (C^{16}), 28.2 (C^{17}), 29.08 (C^{18-25}), 29.8 (C^6), 31.3 (C^{26}), 33.8 (C^5), 34.7 (C^7), 35.6 (C^{12}), 42.8 (C^{14}), 50.9 (C^{13}), 65.4 (C^8), 122.1 (C^4), 126.0 (C^3), 135.5 (C^2), 152.1 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.71. Найдено, %: C, 62.54; H, 10.12; Br, 11.62; N, 4.08; P, 4.89. $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 62.55; H, 10.17; Br, 11.51; N, 4.12; P, 4.64. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 610.2 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилгексадекан-1-амоний бромид(16a): Выход 0.07 г (79%). Спектр ЯМР ^1H (400

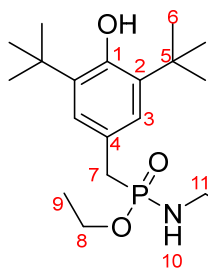


МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 уш т (3H, CH_3), 1.26 уш д (24H, CH_2), 1.42 с (18H, CH_3), 1.85 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.95 уш д (2H, CH_2), 3.15 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.29 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.39 уш м (4H, CH_2), 3.63 м (6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 7.12 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.0 (C^{27}), 22.6 (C^{26}), 23.1 (C^{13}), 26.2 (C^{14}), 29.4 (C^{15-24}), 30.4 (C^6), 31.9 (C^{21}), 32.7 (C^5), 36.0 (C^7), 43.2 (C^9), 51.4 (C^{11}), 51.6 (C^8), 64.9 (C^{12}), 65.7 (C^{10}), 122.3 (C^4), 126.5 (C^3), 136.2 (C^2), 152.6 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 32.27. Найдено, %: C, 62.44; H, 10.05; Br, 11.95; N, 4.12; P, 4.54.

$\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 62.66; H, 10.37; Br, 11.55; N, 4.14; P, 4.59. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 610.8 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(2-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(этокси)фосфорил)амино)этил)-N,N-диметилгексадекан-1-амоний бромид(16b): Выход 0.12 г (93%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 972

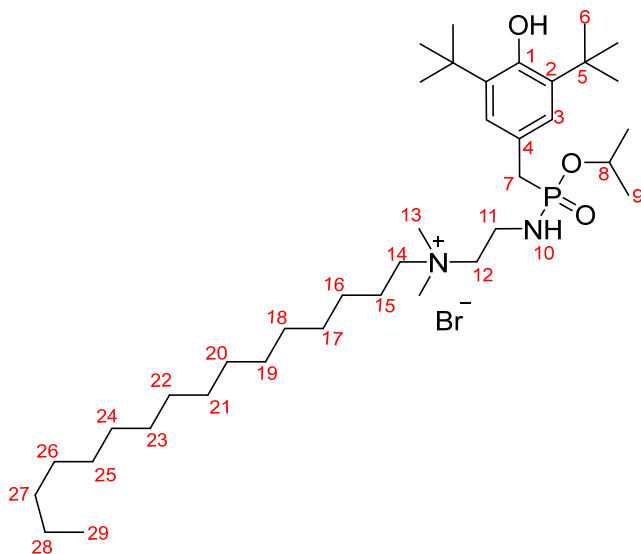


(P-N), 1089 (P-O-C_{alk}), 1341 (P=O), 1612 (C=C_{аром}), 3674 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 т (3H, CH_3), 1.20 м (24H, CH_2), 1.25 уш т (3H, CH_3),

1.42 с (18H, CH_3), 1.66 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.99 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.06 д (2H, CH_2), 3.11 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.20 уш м (2H, CH_2), 3.34 уш м (2H, CH_2), 3.97 м (2H, CH_2), 5.07 с (1H, OH), 7.12 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.0 (C^{29}), 16.4 (C^9), 22.6 (C^{28}), 22.9 (C^{15}), 26.2 (C^{16}), 29.3 (C^{17-26}), 30.4 (C^6), 31.8 (C^{25}), 34.2 (C^5), 35.0 (C^7), 35.7 (C^{11}), 51.4 (C^{13}), 60.8 (C^8), 64.8 (C^{14}), 65.7 (C^{12}), 122.5 (C^4), 126.7 (C^3), 136.1 (C^2), 152.6 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.74. Найдено, %: C, 63.45; H, 10.18; Br, 11.77; N, 4.23; P, 4.45. $\text{C}_{37}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 63.14; H, 10.31; Br, 11.35; N, 3.98; P, 4.40. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 624.1 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(2-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(изопропокси)фосфорил)амино)этил)-

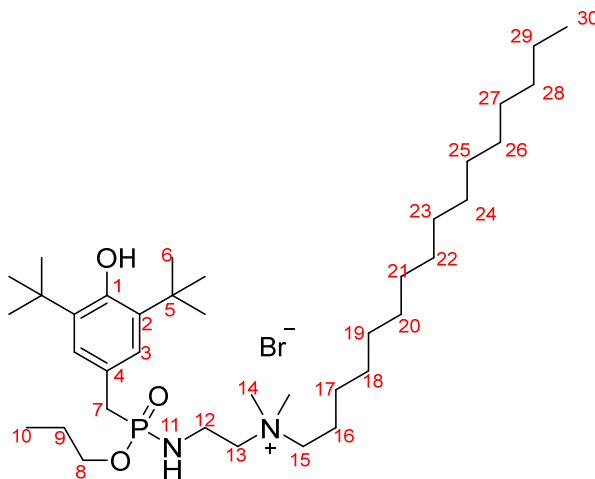
N,N-диметилгексадекан-1-амоний бромид(16в): Выход 0.14 г (90%). ИК спектр, ν , см^{-1} :



953 (P-N), 1031 (P-O-C_{alk}), 1288 (P=O), 1600 (C=C_{arom}), 3590 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.77 т (3H, CH_3 , J_{HH} 6.4), 1.11 уш д (3H, CH_3 , J_{HH} 6.3), 1.24 уш д (22H, CH_2), 1.22 уш д (3H, CH_3), 1.35 с (18H, CH_3), 1.65 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.69 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.01 уш д (2H, CH_2 , J_{PH} 19.6 Гц), 3.29 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 5.4), 3.46 уш м (2H, CH_2 , J_{HH} 12.8), 4.45 (1H, CH), 4.66 (1H, NH), 4.66 (1H, OH), 7.05 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР

^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.6 (C^{29}), 24.9 (C^{28}), 25.2 (C^{16}), 24.6 (C^9), 26.7 (C^{15}), 29.8 (C^{18-26}), 30.9 (C^6), 32.3 (C^{27}), 34.8 (C^5), 36.9 (C^7 , J_{PC} 124.8), 44.0 (C^{11}), 51.9 (C^{13}), 65.4 (C^{12}), 66.2 (C^{14}), 70.1 (C^8), 123.3 (C^4), 127.0 (C^3), 136.6 (C^2), 153.1 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.08. Найдено, %: C, 63.21; H, 9.44; Br, 11.23; N, 3.74; P, 5.32. $\text{C}_{38}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 63.58; H, 9.39; Br, 11.13; N, 3.90; P, 5.11. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Ион, %): Найдено, 638.1 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилгексадекан-1-амоний бромид (16г): Выход 0.1 г (89%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

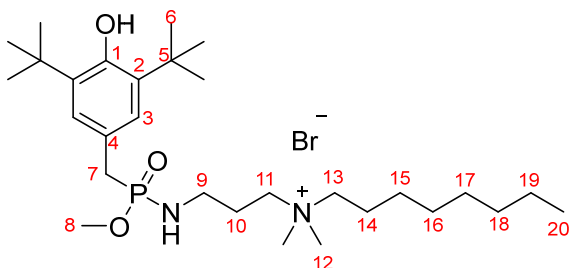


CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.89 уш т (3H, CH_3), 0.89 уш т (3H, CH_3CH_2), 1.26 уш д (22H, CH_2), 1.44 с (18H, CH_3), 1.62 м (2H, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.87 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.83 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.05 уш д (2H, CH_2), 3.15 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.39 уш м (2H, CH_2), 3.48 м (2H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.87 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.67 уш м (1H, NH), 5.13 уш с (1H, OH), 7.13 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.6 (C^{10}), 13.6 (C^{30}), 22.1 (C^9), 23.3 (C^{29}), 25.6 (C^{16}), 27.6 (C^{17}), 28.8 (C^{18-27}), 29.9 (C^6), 31.3 (C^{28}), 33.7 (C^5), 34.3 (C^7), 35.5 (C^{12}), 42.9 (C^{14}), 51.0 (C^{13}), 65.4 (C^8), 122.1 (C^4), 126.1 (C^3), 135.5 (C^2), 152.1 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 32.11. Найдено, %: C, 63.62; H, 10.22; Br, 11.31; N, 4.05; P, 4.52. $\text{C}_{38}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C,

63.61; H, 10.41; Br, 11.17; N, 3.98; P, 4.27. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 638.3 $[M-Br]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилоктан-1-амоний бромид(17а): Выход 0.13 г (92%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 982 (P—O—



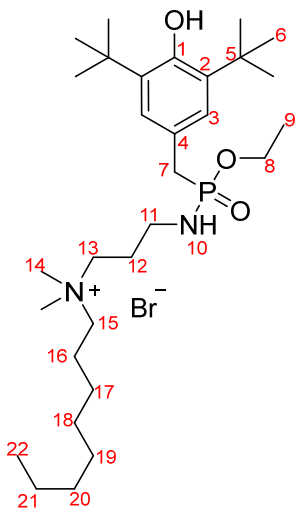
C_{alk}), 1288 (P=O), 1641 (C=C_{аром}), 3656 (OH).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

0.86 т (3H, CH₃), 1.23 уш д (12H, CH₂), 1.39 с (18H, CH₃), 1.67 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 1.95 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.96 уш м (2H,

CH₂CH₂CH₂N), 3.06 уш д (2H, CH₂), 3.19 уш с (6H, N(CH₃)₂), 3.30 уш м (2H, CH₂), 3.57 д (6H, (OCH₃)₂), 7.05 с (2H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.0 (C²⁰), 22.5 (C¹⁹), 22.7 (C¹⁴), 25.2 (C¹⁰), 26.2 (C¹⁵), 29.1 (C^{16,17}), 30.4 (C⁶), 31.5 (C¹⁸), 34.1 (C⁵), 35.1 (C⁷), 37.4 (C⁹), 51.1 (C¹²), 51.6 (C¹⁸), 62.4 (C¹³), 64.5 (C¹¹), 122.3 (C⁴), 126.1 (C³), 138.0 (C²), 152.8 (C¹). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 33.23. Найдено, %: C, 58.91; H, 9.66; Br, 13.11; N, 4.66; P, 5.31. C₂₉H₅₆N₂O₃PBr. Вычислено, %: C, 58.87; H, 9.54; Br, 13.51; N, 4.73; P, 5.24. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 512.3 $[M-Br]^+$.

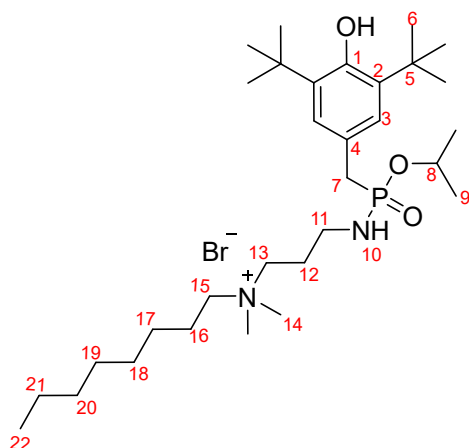
N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(этокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилоктан-1-амоний бромид(17б): Выход 0.1 г (92%). ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} :



1160 (P—O—C_{alk}), 1316 (P=O), 1377-1459 (C₈H₁₇), 1658 (C=C_{аром}), 3648 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85 т (3H, CH₃, J_{HH} 6.2), 1.27 – 1.15 м (8H, CH₂), 1.32 уш т (3H, CH₃), 1.40 с (18H, CH₃), 1.69 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 1.97 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.01 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.07 д (2H, CH₂, J_{PH} 19.5), 3.23 с (6H, N(CH₃)₂, J_{HH} 4.4), 3.41 уш м (2H, CH₂), 3.68 уш м (2H, CH₂), 3.94 м (4H, (CH₂)₂), 7.06 с (2H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.5 (C²²), 16.9 (C⁹), 23.0 (C²³), 23.3 (C¹⁶), 25.7 (C¹²), 29.5 (C¹⁷), 29.5 (C¹⁸⁻¹⁹, J_{PC} 12.1 Гц), 30.9 (C⁶), 34.8 (C²⁰), 34.9 (C⁵), 35.5 (C⁷, J_{PC} 124.1), 38.0 (C¹¹), 51.6 (C¹⁴), 61.3 (C⁸),

63.0 (C¹³), 65.1 (C¹³), 123.1 (C⁴, J_{PC} 8.6), 127.0 (C³), 136.6 (C²), 153.1 (C¹). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.74. Найдено, %: C, 59.77; H, 10.01; Br, 12.81; N, 4.72; P, 5.54. C₃₀H₅₈N₂O₃PBr. Вычислено, %: C, 59.49; H, 9.65; Br, 13.19; N, 4.63; P, 5.11. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 525.8 $[M-Br]^+$.

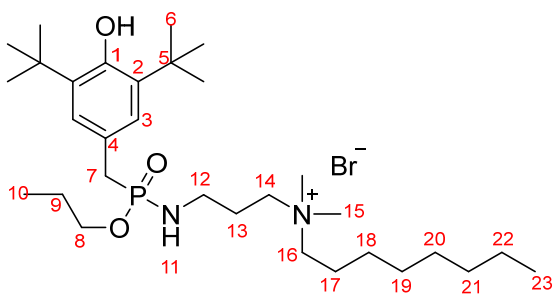
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(изопропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилоктан-1-амоний бромид(17в): Выход 0.14 г (95%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 993



(P-N), 1112 (P-O-C_{alk}), 1319 (P=O), 1632 (C=C_{arom}), 3644 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85 т (3H, CH_3 , J_{HH} 6.0), 1.16 д (3H, CH_3 , J_{HH} 6.0), 1.25 м (8H, CH_2), 1.26 уш д (3H, CH_3), 1.41 с (18H, CH_3), 1.69 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.97 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J_{HH} 17.6), 3.02 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.04 уш д (2H, CH_2 , J_{PH} 19.4), 3.24 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 6.6), 3.37 уш м (4H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.61 уш м (2H, CH_2), 4.38 м (1H, CH), 4.55 м (1H, OH), 7.07 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.0 (C^{22}), 22.5 (C^{21}), 22.7 (C^{16}), 24.4 (C^9 , J_{PC} 4.1), 26.2 (C^{17}), 29.1 (C^{18-19}), 30.4 (C^6), 31.6 (C^{20}), 34.3 (C^5), 35.6 (C^7 , J_{PC} 124.5), 37.5 (C^{11}), 51.2 (C^{14}), 62.3 (C^{13}), 64.5 (C^{15}), 69.3 (C^8), 122.9 (C^4), 126.5 (C^3), 136.0 (C^2), 152.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.84. Найдено, %: C, 60.1; H, 9.75; Br, 12.83; N, 4.66; P, 5.34.

$\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 60.08; H, 9.76; Br, 12.89; N, 4.52; P, 5.00. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 525.8 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

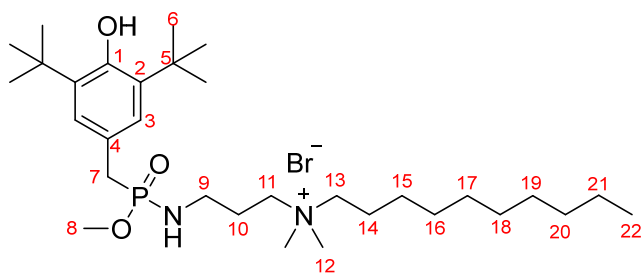
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилоктан-1-амоний бромид (17г): Выход 0.11 г (88%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 уш т (3H, CH_3), 0.84 уш



т (3H, CH_3), 0.84 уш т (3H, CH_3), 0.84 уш т (3H, CH_3), 1.21 уш д (24H, CH_2), 1.39 с (18H, CH_3), 1.52 м (2H, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.67 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.94 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.98 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.06 уш д (2H, CH_2 , J_{PH} 20.2), 3.19 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 6.8), 3.36 уш

м (2H, CH_2), 3.60 м (2H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.82 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7.04 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.1 (C^{10}), 14.0 (C^{23}), 22.5 (C^{22}), 22.7 (C^{17}), 23.8 (C^9), 25.9 (C^{13}), 26.7 (C^{18}), 29.3 (C^{19-22}), 30.3 (C^6), 31.7 (C^{23}), 34.2 (C^5), 35.5 (C^7), 37.4 (C^{12}), 51.1 (C^{15}), 62.3 (C^{14}), 64.5 (C^{16}), 66.2 (C^8), 122.7 (C^4), 126.4 (C^3), 136.1 (C^2), 152.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.68. Найдено, %: C, 59.94; H, 10.12; Br, 12.85; N, 4.63; P, 5.31. $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 60.11; H, 9.79; Br, 12.81; N, 4.47; P, 5.10. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 540.1 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдекан-1-амоний бромид(18a): Выход 0.13 г (92%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 982 (P—O—



Calk), 1288 (P=O), 1641 (C=Carom), 3656

(OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

Метанол- d_4 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.93 т (3H,

CH_3), 1.32 уш д (14H, CH_2), 1.44 с (18H,

CH_3), 1.77 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.90

уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.99 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.10 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.13 уш д

(2H, CH_2), 3.36 уш м (4H, CH_2), 3.68 д (6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 7.13 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C

(101 МГц, Метанол- d_4 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.1 (C^{22}), 22.2 (C^{21}), 22.3 (C^{14}), 25.0 (C^{10}), 26.0 (C^{15}),

29.2 (C^{16-19}), 29.5 (C^6), 31.6 (C^{20}), 33.4 (C^5), 34.3 (C^7), 37.3 (C^9), 50.1 (C^{12}), 50.6 (C^8), 61.8

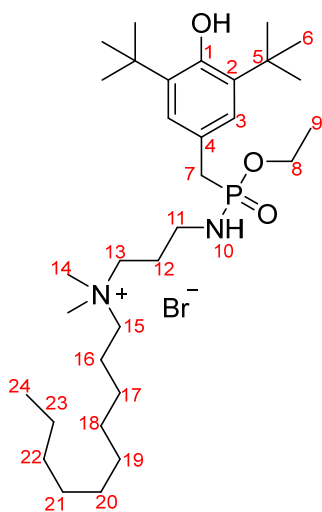
(C^{13}), 64.3 (C^{11}), 122.3 (C^4), 126.1 (C^3), 138.0 (C^2), 152.8 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц,

Метанол- d_4 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 32.15. Найдено, %: C, 60.11; H, 9.88; Br, 12.21; N, 4.47; P, 4.95.

$\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 60.12; H, 9.75; Br, 12.84; N, 4.59; P, 5.12. Масс-спектр

(ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 539.8 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(этокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдекан-1-амоний бромид(18б): Выход 0.2 г (97%). ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} :



1042 (P—O—Calk), 1318 (P=O), 1391-1467 ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}$), 1630 (C=Carom),

3645 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 т (3H,

CH_3 , J_{HH} 6.1), 1.20 м (14H, CH_2), 1.29 уш т (3H, CH_3), 1.37 с (18H,

CH_3), 1.66 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.92 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$),

2.74 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.04 д (2H, CH_2 , J_{PH} 19.0), 3.19 с (6H,

$\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.34 уш м (2H, CH_2), 3.62 уш м (2H, CH_2), 3.92 м (4H,

$(\text{CH}_2)_2$, J_{HH} 8.7), 4.09 уш с (1H, NH), 5.11 с (1H, OH), 7.04 с (2H, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.9 (C^{24}), 17.0 (C^9 ,

J_{PC} 6.1), 23.0 (C^{23}), 23.3 (C^{16}), 25.7 (C^{12}), 26.7 (C^{17}), 29.6 (C^{18-21}), 30.9

(C^6), 34.8 (C^{22}), 35.0 (C^5), 35.6 (C^7 , J_{PC} 123.8), 37.9 (C^{11}), 51.6 (C^{14}),

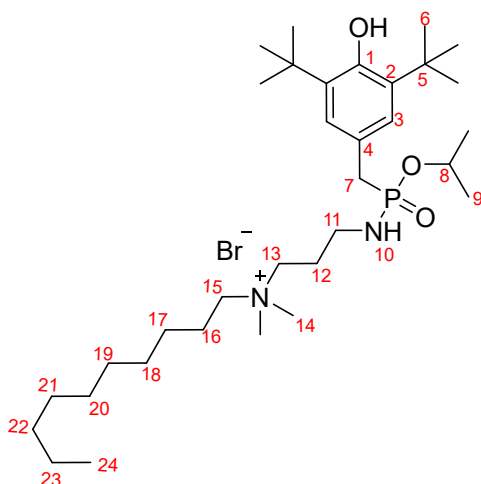
61.1 (C^8), 62.9 (C^{13}), 65.1 (C^{13}), 123.3 (C^4), 126.9 (C^3), 136.6 (C^2), 153.0 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P

(243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.32. Найдено, %: C, 59.94; H, 10.12; Br, 12.74; N, 4.48; P,

4.93. $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 60.65; H, 9.86; Br, 12.61; N, 4.42; P, 4.89. Масс-спектр

(ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 553.8 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

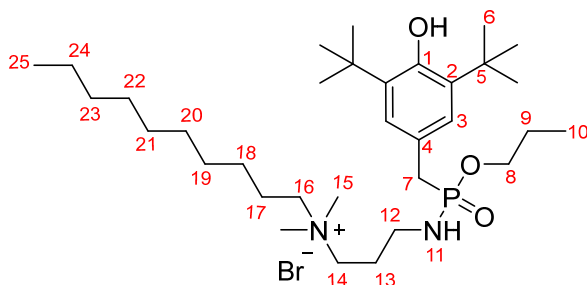
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(изопропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдекан-1-амоний бромид(18в): Выход 0.12 г (81%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 993 (P-N), 1111 (P-O-C_{alk}), 1318 (P=O), 1633 (C=C_{arom}), 3645 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):



0.91 т (3H, CH_3 , J_{HH} 6.1), 1.26 уш д (3H, CH_3 , J_{HH} 5.9), 1.26 м (2H, CH_2), 1.32 уш д (3H, CH_3), 1.45 с (18H, CH_3), 1.8 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.92 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.98 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.06 уш д (2H, CH_2 , J_{PH} 19.2), 3.11 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 4.8), 3.39 уш м (2H, CH_2 , J_{HH} 13.36), 3.42 м (2H, CH_2), 4.61 (1H, CH), 7.05 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

13.9 (C^{24}), 22.9 (C^{23}), 24.0 (C^9), 25.5 (C^{12}), 26.6 (C^{16}), 27.6 (C^{18-21}), 30.3 (C^6), 32.2 (C^{22}), 34.7 (C^5), 36.3 (C^7 , J_{PC} 124.8), 37.9 (C^{11}), 50.8 (C^{14}), 62.4 (C^{13}), 64.8 (C^{15}), 69.8 (C^8), 123.3 (C^4), 126.7 (C^3), 138.4 (C^2), 153.3 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 33.02. Найдено, %: C, 61.19; H, 9.96; Br, 12.34; N, 4.32; P, 4.78. $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 61.23; H, 9.71; Br, 13.11; N, 4.41; P, 4.91. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 586.8 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

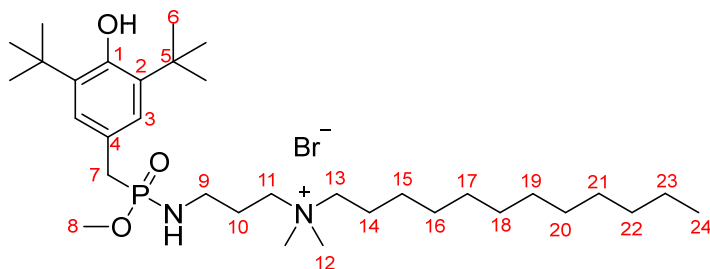
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдекан-1-амоний бромид(18г): Выход 0.13 г (98%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):



0.82 уш т (3H, CH_3), 0.82 уш т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.21 уш д (24H, CH_2), 1.39 с (18H, CH_3), 1.52 м (2H, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.67 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.94 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.98 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.06 уш д (2H, CH_2 , J_{PH} 20.2), 3.19 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 6.8), 3.36 уш м (2H, CH_2), 3.60 м (2H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.82 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7.04 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

10.1 (C^{10}), 14.0 (C^{25}), 22.5 (C^{24}), 22.7 (C^{16}), 23.8 (C^9), 25.9 (C^{12}), 26.7 (C^{17}), 29.3 (C^{18-22}), 30.3 (C^6), 31.7 (C^{23}), 34.2 (C^5), 35.5 (C^7), 37.4 (C^{11}), 51.1 (C^{14}), 62.3 (C^{13}), 64.5 (C^{15}), 66.2 (C^8), 122.7 (C^4), 126.4 (C^3), 136.1 (C^2), 152.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.26. Найдено, %: C, 60.5; H, 9.71; Br, 12.26; N, 4.74; P, 5.54. $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 61.19; H, 9.96; Br, 12.34; N, 4.32; P, 4.78. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 567.8 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

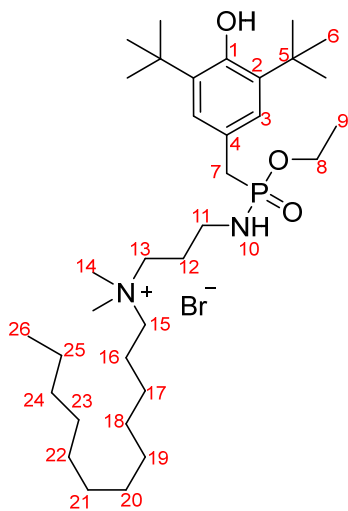
N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдодекан-1-амоний бромид(19a): Выход 0.12 г (89%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1112 (P–



O–C_{alk}), 1295 (P=O), 1644 (C=C_{аром}), 3634 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 т (3H, CH_3), 1.23 уш д (18H, CH_2), 1.40 с (18H, CH_3), 1.68 уш м (2H,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.95 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.99 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.03 уш д (2H, CH_2 J_{PH} 19.1), 3.27 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.55 уш м (2H, CH_2 , J_{HH} 12.8), 3.60 (6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 7.07 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.5 (C^{24}), 23.1 (C^{23}), 23.3 (C^{14}), 25.7 (C^{10}), 26.8 (C^{15}), 29.9 (C^{16-21}), 30.9 (C^6), 32.3 (C^{22}), 34.5 (C^5), 35.7 (C^7 , J_{PC} 124.8), 38.0 (C^9), 51.7 (C^{12}), 52.1 (C^8), 63.0 (C^{13}), 65.1 (C^{11}), 122.4 (C^4), 128.1 (C^3), 135.8 (C^2), 153.1 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 34.48. Найдено, %: C, 62.14; H, 10.11; Br, 12.01; N, 4.34; P, 4.22. $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 61.19; H, 10.21; Br, 11.86; N, 4.22; P, 4.44. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 568.4 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

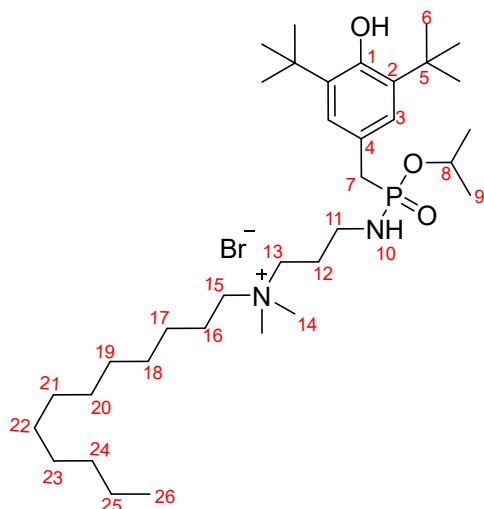
N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(этокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдодекан-1-амоний бромид(19b): Выход 0.09 г (89%). ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} :



1: 951 (P–N), 1043 (P–O–C_{alk}), 1318 (P=O), 1391–1467 ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}$), 1634 (C=C_{аром}), 3645 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76 т (3H, CH_3 , J_{HH} 7.0), 1.14 м (10H, CH_2), 1.23 уш т (3H, CH_3), 1.31 с (18H, CH_3), 1.68 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.94 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.93 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.97 д (2H, CH_2 , J_{PH} 23.7), 3.12 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.28 уш м (2H, CH_2), 3.55 уш м (2H, CH_2), 3.83 м (2H, CH_2), 4.10 уш с (1H, NH), 5.09 с (1H, OH), 6.97 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.5 (C^{26}), 16.9 (C^9), 23.0 (C^{25}), 23.2 (C^{16}), 25.6 (C^{12}), 25.7 (C^{17}), 29.6 (C^{18-23}), 30.8 (C^6), 32.3 (C^{24}), 34.7 (C^5), 36.2 (C^7 , J_{PC}

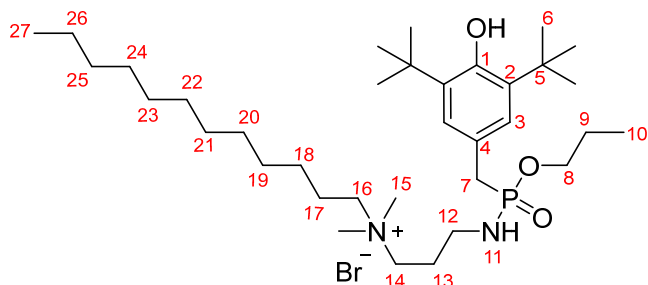
123.6), 37.9 (C^{11}), 51.5 (C^{14}), 61.0 (C^8), 62.8 (C^{13}), 65.0 (C^{15}), 123.3 (C^4), 126.8 (C^3), 136.6 (C^2), 153.0 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.21. Найдено, %: C, 61.74; H, 10.01; Br, 12.11; N, 4.25; P, 4.62. $\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 61.71; H, 10.05; Br, 12.07; N, 4.23; P, 4.68. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 582.3 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(изопропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдодекан-1-амоний бромид(19в): Выход 0.13 г (90%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 997



(P-N), 1116 (P-O-C_{alk}), 1321 (P=O), 1644 (C=C_{аром}), 3640 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, Метанол- d_4 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 уш т (3H, CH₃), 1.23 уш д (3H, CH₃), 1.23 м (12H, CH₂), 1.32 уш д (3H, CH₃), 1.42 с (18H, CH₃), 1.69 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 1.93 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.98 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.02 уш д (2H, CH₂), 3.23 уш с (6H, N(CH₃)₂), 3.37-3.63 уш м (6H, (CH₂)₃), 4.55 м (1H, CH), 7.07 с (2H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, Метанол- d_4 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.0 (C²⁶), 22.6 (C²⁵), 22.7 (C¹⁶), 24.1 (C⁹), 25.2 (C¹²), 26.2 (C¹⁷), 28.8 (C¹⁸⁻²³), 30.3 (C⁶), 31.8 (C²⁴), 34.3 (C⁵), 36.1 (C⁷, J_{PC} 123.2), 37.5 (C¹¹), 51.2 (C¹⁴), 62.3 (C¹³), 64.5 (C¹⁵), 69.4 (C⁸), 122.8 (C⁴), 126.5 (C³), 136.0 (C²), 152.5 (C¹). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, Метанол- d_4 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$). 30.68. Найдено, %: C, 62.10; H, 10.05; Br, 11.12; N, 4.21; P, 4.74. C₃₅H₆₈N₂O₃PBr. Вычислено, %: C, 62.20; H, 10.14; Br, 11.82; N, 4.15; P, 4.58. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 582.1 [M-Br]⁺.

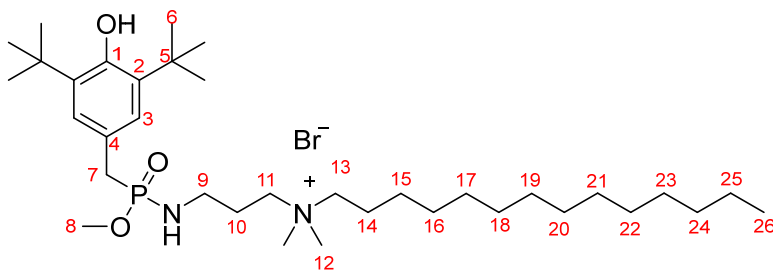
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилдодекан-1-амоний бромид(19г): Выход 0.13 г (98%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,



CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 уш т (3H, CH₃), 0.88 уш т (3H, CH₃CH₂CH₂), 1.27 уш д (28H, CH₂), 1.43 с (18H, CH₃), 1.55 м (2H, 3H, CH₃CH₂CH₂), 1.66 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 1.88 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.01 м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.05 уш д (2H,

CH₂, J_{PH} 19.5), 3.24 уш с (6H, N(CH₃)₂), 3.37 уш м (2H, CH₂), 3.66 м (2H, (CH₂)₂), 3.85 (2H, CH₃CH₂CH₂), 7.12 с (2H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.1 (C¹⁰), 14.0 (C²⁷), 22.5 (C²⁶), 22.7 (C¹⁶), 23.8 (C⁹), 25.9 (C¹²), 26.7 (C¹⁷), 29.3 (C¹⁸⁻²⁴), 30.3 (C⁶), 31.7 (C²⁵), 34.2 (C⁵), 35.5 (C⁷), 37.4 (C¹¹), 51.1 (C¹⁴), 62.3 (C¹³), 64.5 (C¹⁵), 66.2 (C⁸), 122.7 (C⁴), 126.4 (C³), 136.1 (C²), 152.5 (C¹). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.26. Найдено, %: C, 62.30; H, 9.91; Br, 11.94; N, 4.33; P, 4.12. C₃₅H₆₈N₂O₃PBr. Вычислено, %: C, 62.22; H, 10.15; Br, 11.79; N, 4.17; P, 4.61. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 595.4 [M-Br]⁺.

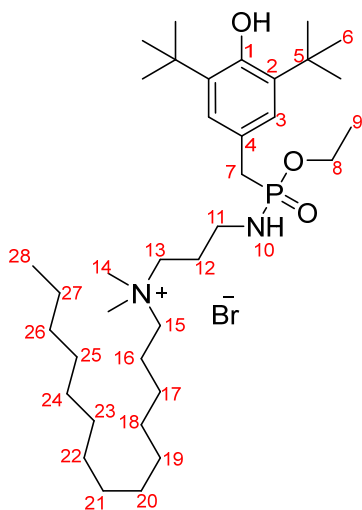
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилтетрадекан-1-амоний бромид(20a): Выход 0.14 г (95%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1078



(P–O–C_{alk}), 1304 (P=O), 1595 (C=C_{arom}), 3628 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 т (3H, CH_3), 1.23 уш д (22H, CH_2), 1.40 с (18H, CH_3), 1.68 уш м (2H,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.97 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.08 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.06 уш д (2H, CH_2), 3.20 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.45 уш м (4H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.60 д (6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 4.35 уш с (1H, NH), 5.20 уш с (1H, OH), 7.07 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.3 (C^{26}), 22.7 (C^{25}), 25.2 (C^{14}), 26.3 (C^{10}), 29.2 (C^{15}), 29.3 (C^{16-23}), 29.4 (C^6), 32.4 (C^{24}), 34.1 (C^5), 35.1 (C^7), 37.4 (C^9), 51.8 (C^{12}), 52.3 (C^8), 62.4 (C^{13}), 64.6 (C^{11}), 122.5 (C^4), 126.4 (C^3), 136.1 (C^2), 152.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 33.63. Найдено, %: C, 62.14; H, 10.11; Br, 12.01; N, 4.34; P, 4.22. $\text{C}_{35}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 62.25; H, 10.19; Br, 11.88; N, 4.65; P, 4.19. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 595.9 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

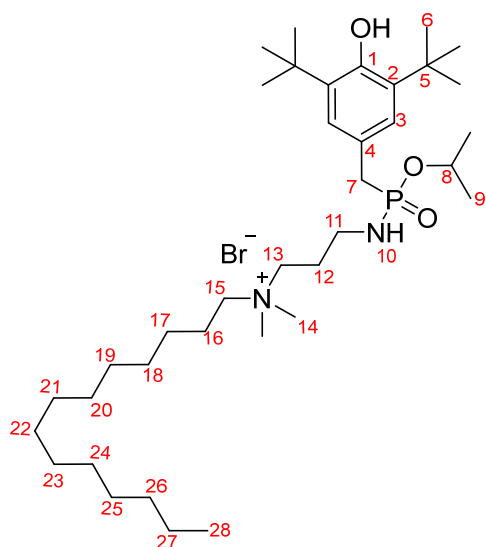
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(этокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилтетрадекан-1-амоний бромид(20b): Выход 0.12 г (93%). ИК-спектр (Вазелин), ν ,



см^{-1} : 934 (P–N), 1011 (P–O–C_{alk}), 1389–1462 ($\text{C}_{14}\text{H}_{29}$), 1312 (P=O), 1615 (C=C_{arom}), 3633 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 т (3H, CH_3 , J_{HH} 7.0), 1.17 м (22H, CH_2), 1.29 уш т (3H, CH_3), 1.37 с (18H, CH_3), 1.66 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J_{HH} 15.6), 1.93 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J_{HH} 13.3), 2.97 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.02 д (2H, CH_2 , J_{PH} 24.4), 3.19 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 9.7), 3.3 уш м (2H, CH_2), 3.6 уш м (2H, CH_2), 3.91 м (2H, CH_2 , J_{HH} 7.3), 4.10 уш с (1H, NH), 5.09 с (1H, OH), 7.04 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.0 (C^{28}), 16.4 (C^9 , J_{PC} 6.6), 22.6 (C^{27}), 22.7 (C^{16}), 25.2

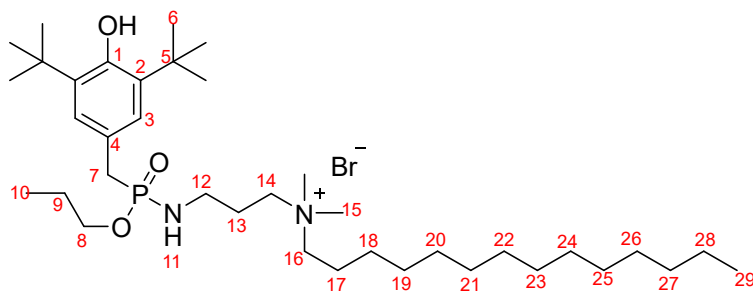
(C^{12}), 26.2 (C^{17}), 29.2 (C^{18-25}), 30.3 (C^6), 32.8 (C^{26}), 33.9 (C^5), 35.6 (C^7 , J_{PC} 123.8), 37.4 (C^{11}), 51.0 (C^{14}), 60.6 (C^8), 62.4 (C^{13}), 64.6 (C^{15}), 122.9 (C^4), 126.4 (C^3), 136.0 (C^2), 152.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.36. Найдено, %: C, 62.31; H, 10.17; Br, 11.44; N, 4.08; P, 4.53. $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 62.68; H, 10.23; Br, 11.58; N, 4.06; P, 4.49. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 610.8 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(изопропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилтетрадекан-1-амоний бромид(20в): Выход 0.13 г (92%). ИК спектр, ν , см^{-1} :



1000 (P-N), 1124 (P-O-C_{alk}), 1320 (P=O), 1645 (C=C_{arom}), 3631 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.7 уш т (3H, CH_3), 1.09 уш д (3H, CH_3), 1.09 м (18H, CH_2), 1.26 с (18H, CH_3), 1.54 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.78 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.85 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.89 уш д (2H, CH_2), 3.06 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.24 уш м (2H, CH_2), 3.43 м (2H, CH_2), 4.34 (1H, CH), 6.92 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.4 (C^{28}), 22.6 (C^{25}), 22.7 (C^{16}), 24.4 (C^9), 25.2 (C^{12}), 28.1 (C^{17}), 29.5 (C^{18-23}), 30.3 (C^6), 31.8 (C^{24}), 34.3 (C^5), 36.0 (C^7 , J_{PC} 126), 37.5 (C^{11}), 51.2 (C^{14}), 62.3 (C^{13}), 64.5 (C^{15}), 69.4 (C^8), 122.8 (C^4), 126.5 (C^3), 136.0 (C^2), 152.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.39. Найдено, %: C, 63.21; H, 10.21; Br, 11.24; N, 4.44; P, 5.54. $\text{C}_{37}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 63.14; H, 10.31; Br, 11.35; N, 3.98; P, 4.40. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 624.5 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

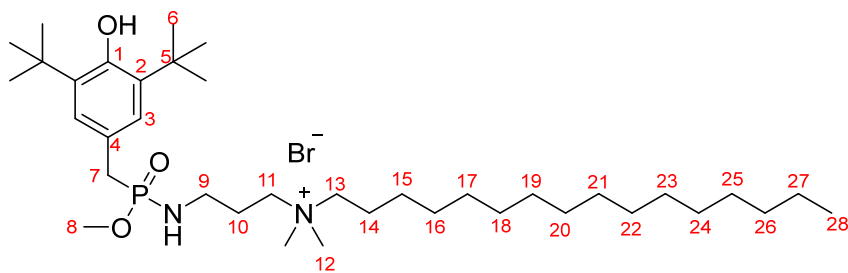
N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилтетрадекан-1-амоний бромид(20г): Выход 0.09 г (84%). Спектр ЯМР ^1H (500



МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 уш т (3H, CH_3)(3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.24 уш д (24H, CH_2), 1.41 с (18H, CH_3), 1.59 м (2H, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.71 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.98 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.01 м (2H,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.07 уш д (2H, CH_2 , J_{PH} 19.2), 3.25 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 6.8), 3.38 уш м (2H, CH_2), 3.69 м (2H, CH_2), 3.85 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7.07 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.1 (C^{10}), 14.0 (C^{29}), 22.6 (C^{28}), 22.8 (C^{16}), 23.8 (C^9), 25.2 (C^{12}), 26.4 (C^{17}), 29.8 (C^{18-26}), 30.3 (C^6), 31.8 (C^{27}), 34.8 (C^5), 35.0 (C^7 , J_{PC} 124.1), 37.5 (C^{11}), 51.1 (C^{14}), 62.4 (C^{13}), 64.6 (C^{15}), 66.4 (C^8), 122.5 (C^4), 126.4 (C^3), 136.0 (C^2), 152.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 32.15. Найдено, %: C, 63.21; H, 10.14; Br, 11.54; N, 3.76; P, 4.81. $\text{C}_{37}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 63.20; H, 10.22; Br, 11.31; N, 3.95; P, 4.44. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 624.1 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(метокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилгексадекан-1-амоний бромид(21a): Выход 0.05 г (79%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 980



(P-N), 1041 (P-O-C_{alk}),

1318 (P=O), 1635

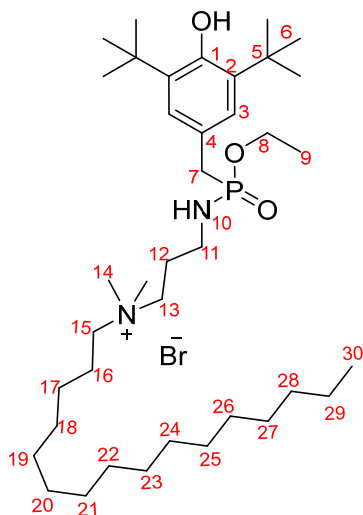
(C=C_{arom}), 3644 (OH).

ЯМР ^1H (400 МГц,

Хлороформ-д), δ , м.д.,

$J/\text{Гц}$: 0.79 т (3H, CH₃, J_{HH} 6.5), 1.19 уш м (26H, CH₂), 1.34 с (18H, CH₃), 1.63 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 1.89 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.93 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.02 уш д (2H, CH₂, J_{PH} 19.3), 3.15 уш с (6H, N(CH₃)₂), 3.4 уш м (6H, (OCH₃)₂), 7.01 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.0 (C²⁸), 22.5 (C²⁷), 22.7 (C¹⁴), 26.2 (C¹⁰), 28.0 (C¹⁵), 29.5 (C¹⁶⁻²⁵), 30.3 (C⁶), 31.8 (C²⁶), 34.0 (C⁵), 35.0 (C⁷), 37.4 (C⁹), 51.1 (C¹²), 51.6 (C⁸), 62.3 (C¹³), 64.4 (C¹¹), 122.6 (C⁴), 126.4 (C³), 136.2 (C²), 152.5 (C¹). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 33.0. Найдено, %: C, 63.11; H, 10.21; Br, 11.11; N, 4.08; P, 4.45. C₃₇H₇₂N₂O₃PBr. Вычислено, %: C, 63.13; H, 10.23; Br, 11.12; N, 3.97; P, 4.42. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 624.3 [M-Br]⁺.

N-(3-(((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)(этоксифосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилгексадекан-1-амоний бромид(21b): Выход 0.11 г (89%). ИК-спектр (Вазелин), ν ,



см^{-1} : 977 (P-N), 1014 (P-O-C_{alk}), 1385-1463 (C₁₆H₃₃), 1321

(P=O), 1617 (C=C_{arom}), 3633 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85 уш т (3H, CH₃), 1.23 уш м (26H, CH₂),

1.24 уш т (3H, CH₃), 1.39 с (18H, CH₃), 1.68 уш м (2H,

CH₂CH₂CH₂N), 1.94 уш м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.02 уш м (2H,

CH₂CH₂CH₂N), 3.07 уш д (2H, CH₂), 3.2 уш с (6H, N(CH₃)₂), 3.3

уш м (2H, CH₂), 3.75 уш м (4H, (CH₂)₂), 3.93 м (2H, CH₂), 7.05 с

(2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

14.5 (C³⁰), 16.9 (C⁹, J_{PC} 6.7), 23.1 (C²⁹), 23.4 (C¹⁶), 25.7 (C¹²), 26.8

(C¹⁷), 29.8 (C¹⁸⁻²⁷), 30.9 (C⁶), 32.4 (C²⁸), 33.3 (C⁵), 35.5 (C⁷, J_{PC}

123.7), 37.9 (C¹¹), 51.7 (C¹⁴), 61.3 (C⁸), 62.8 (C¹³), 65.0 (C¹⁵), 123.3 (C⁴), 126.9 (C³), 136.6 (C²),

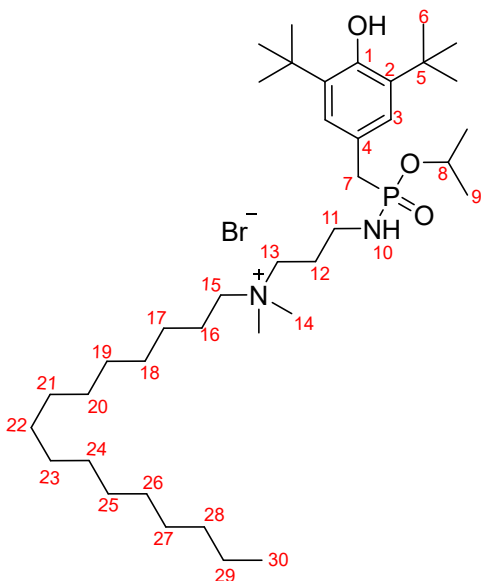
153.0 (C¹). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.84. Найдено, %: C, 63.23; H,

9.41; Br, 11.23; N, 4.12; P, 4.89. C₃₈H₇₄N₂O₃PBr. Вычислено, %: C, 63.58; H, 9.39; Br, 11.13;

N, 3.90; P, 4.31. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): Найдено, 638.1 [M-Br]⁺.

N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(изопропокси)фосфорил)амино)пропил)-

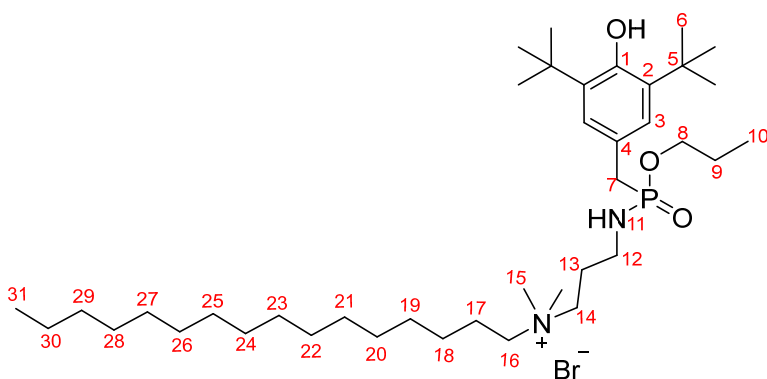
N,N-диметилгексадекан-1-амоний бромид(21в): Выход 0.15 г (89%). ИК спектр, ν , см^{-1} :



ИК спектр, ν , см^{-1} : 1000 (P-N), 1124 (P-O-C_{alk}), 1320 (P=O), 1645 (C=C_{arom}), 3631 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 уш т (3H, CH_3), 1.12 уш д (3H, CH_3), 1.14 м (22H, CH_2), 1.22 уш д (3H, CH_3), 1.38 с (18H, CH_3), 1.68 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.92 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.96 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.04 уш д (2H, CH_2), 3.20 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.38 уш м (2H, CH_2), 3.59 м (2H, CH_2), 4.48 (1H, CH), 7.05 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.5 (C^{30}), 23.1 (C^{29}), 23.3 (C^{16}), 24.6 (C^9), 24.9 (C^{12}), 25.0 (C^{17}), 29.9 (C^{18-27}), 30.9

(C^6), 32.3 (C^{28}), 34.8 (C^5), 35.5 (C^7 , J_{PC} 124.4), 38.0 (C^{11}), 51.7 (C^{14}), 62.8 (C^{13}), 65.0 (C^{15}), 69.8 (C^8), 123.4 (C^4), 127.0 (C^3), 136.5 (C^2), 153.0 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.04. Найдено, %: C, 64.21; H, 10.35; Br, 11.01; N, 3.79; P, 4.21. $\text{C}_{39}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_3\text{PBr}$. Вычислено, %: C, 64.00; H, 10.47; Br, 10.92; N, 3.83; P, 4.23. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Ион, %): Найдено, 653.4 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

N-(3-(((3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксибензил)(пропокси)фосфорил)амино)пропил)-N,N-диметилгексадекан-1-амоний бромид(21г): Выход 0.1 г (95%). ИК спектр, ν , см^{-1} :



(P-O-C_{alk}), 1124 (C-O-C), 1305 (P=O), 1598 (C=C_{arom}), 3628 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, Метанол- d_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.8 уш т (3H, CH_3), 0.81 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.19 уш д (26H, CH_2), 1.34 с (18H, CH_3), 1.52 м

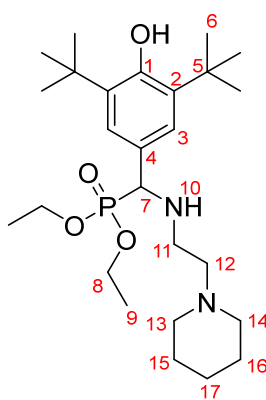
(2H, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, J_{HH} 7.0), 1.55 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.78 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.89 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.95 уш д (2H, CH_2 , J_{PH} 19.5), 3.02 уш с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.23 уш м (2H, CH_2), 3.35 м (2H, CH_2), 3.77 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.55 с (1H, OH), 6.97 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, Метанол- d_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.3 (C^{10}), 14.2 (C^{31}), 22.4 (C^{30}), 22.5 (C^{16}), 23.8 (C^9), 25.1 (C^{12}), 26.3 (C^{17}), 29.5 (C^{18-28}), 30.6 (C^6), 31.7 (C^{29}), 33.5 (C^7), 34.6 (C^5), 37.5 (C^{11}), 50.7 (C^{14}), 61.7 (C^{13}), 64.1 (C^{15}), 65.5 (C^8), 123.5 (C^4), 123.5 (C^3), 138.4 (C^2), 152.6 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, Метанол- d_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.38. Найдено, %: C, 63.97; H, 10.34;

Br, 11.05; N, 3.44; P, 4.54. $C_{39}H_{76}N_2O_3PBr$. Вычислено, %: C, 64.24; H, 10.49; Br, 10.98; N, 3.81; P, 4.37. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Iотн, %): Найдено, 652.4 $[M-Br]^+$.

Общая методика получения соединений 22б,в – 25б,в: К раствору 0.27 ммоль соответствующего амина в 2 мл хлороформа добавляли 0.54 ммоль диакил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) метилфосфоната. Реакционную массу перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Удаляли растворитель, промывали продукт дистиллированной водой, затем гексаном гексаном. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст). Соединения 22б,в – 25б,в представляют собой маслообразные продукты оранжевого цвета, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

О,О-Диэтил((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((2-(пиперидин-1-

ил)этил)амино)метил)фосфонат(22б) : Выход 0.11 г (87%). ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} :

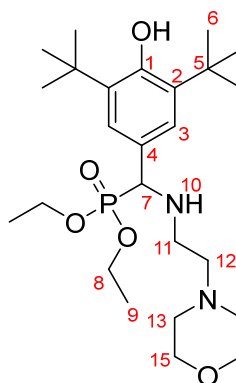


1010 (P–O–C_{alk}), 1122 (C–O–C), 1375 (P=O), 1645 (C=C_{arom}), 3302 (NH), 3639 (OH). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.07 т (3H, CH_3 , J_{HH} 8.0), 1.25 т (3H, CH_3 , J_{HH} 8.0), 1.41 с (18H, *t*-Bu), 1.43 м (2H, CH_2 _{пипер}), 1.71 м (4H, NCH_2CH_2), 2.42 м (4H, NCH_2CH_2), 2.60 м (4H, CH_2N _{пипер}), 2.63 м (2H, $NHCH_2$), 3.77 м (OCH_2CH_3), 3.92 д (1H, $POCH$, J_{PH} 24.0), 4.03 м (2H, OCH_2CH_3), 5.16 с (OH), 7.16 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 16.6 (C^9), 16.7 (C^9), 23.9 ($C^{15,16}$), 30.8 (C^6), 34.8 (C^5), 47.1 (C^{11} J_{PC} 20.0), 54.5 ($C^{13,14}$), 56.2

(C^{12}), 61.0 (C^7 , J_{PC} 192.0), 63.0 (OCH_2), 125.5 (C^3), 126.8 (C^4), 136.2 (C^2), 153.3 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 24.3. Найдено, %: C, 64.66; H 9.77; N 5.88; P 6.51. $C_{26}H_{47}N_2O_4P$. Вычислено, %: C, 64.70; H, 9.82; N, 5.80; P, 6.42. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Iотн, %): 482.9 $[M+H]^+$

О,О-Диэтил((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((2-

морфолиноэтил)амино)метил)фосфонат (23б): Выход 0.12 г (93 %). ИК-спектр (Вазелин),

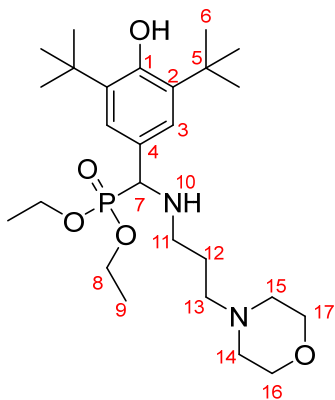


ν , cm^{-1} : 998 (P–O–C_{alk}), 1135 (C–O–C), 1375 (P=O), 1629 (C=C_{arom}), 3283 (NH), 3461 (OH). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.12 т (3H, CH_3 , J_{HH} 6.8), 1.26 т (3H, CH_3 , J_{HH} 7.0), 1.44 с (18H, *t*-Bu), 2.39 м (4H, CH_2 _{морф}), 2.50 -2.60 м (2H, CH_2CH_2N), 2.60, 2.68 два м (2H, $NHCH_2$), 3.68 м (4H, CH_2 _{морф}), 3.82 м (2H, OCH_2CH_3), 3.92 д (1H, CH , J_{PH} 18.0), 4.05 м (2H, OCH_2CH_3), 5.18 с (OH), 7.19 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 16.2 (C^9),

16.5 (C^9), 30.3 (C^6), 34.3 (C^5), 44.3 (C^{11} , J_{PC} 16.0), 44.4 (C^{11}), 53.5 ($C^{13,14}$), 58.1 (C^{12}), 60.6 (C^7 , J_{PC} 154.0), 62.5 (C^8), 67.04 ($C^{15,16}$), 125.0 (C^3), 126.2 (C^4), 135.8 (C^2), 153.4 (C^1). Спектр ЯМР

^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.2. Найдено, %: С, 62.04; Н 9.58; N 5.86; Р 6.54. $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Рассчитано, %: С, 61.96; Н, 9.36; N, 5.78; Р, 6.39. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 485.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

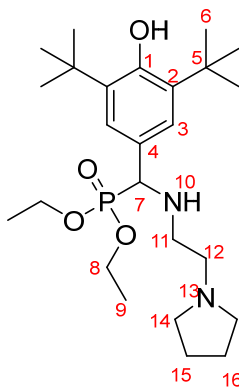
О,О-Диэтил ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((3-морфолинопропил)амино) метил) фосфонат (246): Выход, 0.13 г (96%). ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} 992 (P–O–C_{alk}),



1123 (C–O–C), 1361 (P=O), 1666 (C=C_{arom}), 3275 (NH), 3644 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.11 т (3Н, CH_3 , J_{HH} 6.8), 1.27 т (3Н, CH_3 , J_{HH} 6.8), 1.43 с (18Н, $t\text{-Bu}$), 1.64 м (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.32 м (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.40 м (4Н, CH_2 _{морф}), 2.59 м (2Н, CH_2NH), 3.67 м (4Н, CH_2 _{морф}), 3.79 м (2Н, OCH_2CH_3), 3.89 д (1Н, PCH , J_{PH} 20.0), 4.02 м (2Н, OCH_2CH_3), 5.17 с (ОН), 7.16 с (2Н, $\text{CH}_{\text{аром}}$). 24.92. Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.7 (C^9), 27.1 (C^{12}), 30.8 (C^6), 34.8 (C^5), 47.1

(C^{11}), 54.2 ($\text{C}^{16,17}$), 60.8 (C^{13}), 62.3 (C^7 , J_{PC} 192.0), 63.1 (C^8), 67.4 ($\text{C}^{14,15}$), 125.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): Найдено, %: С, 62.71; Н 9.51; N 5.65; Р 6.25. $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Рассчитано, %: С, 62.63; Н, 9.50; N, 5.62; Р, 6.21. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 499.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

О,О-Диэтил((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)метил)фосфонат(256): Выход 0.11 г (92%). ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} :

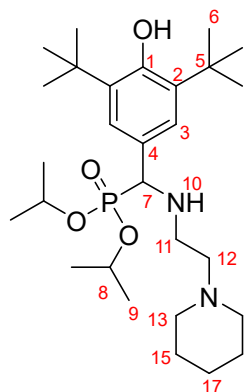


1011 (P–O–C_{alk}), 1109 (C–O–C), 1375 (P=O), 1645 (C=C_{arom}), 3319 (NH), 3645 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.08 т (3Н, CH_3 , J_{HH} 8.0), 1.22 т (3Н, CH_3 , J_{HH} 8.0), 1.40 с (18Н, $t\text{-Bu}$), 1.52 м (4Н, CH_2 _{пир}), 2.29 м (4Н, CH_2 _{пир}), 2.41 м (2Н, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пир}}$), 2.54 и 2.63 м (2Н, CH_2NH), 3.75 м (2Н, OCH_2), 3.89 д (1Н, PCH , J_{PH} 16.0), 4.01 м (2Н, OCH_2), 5.18 уш.с (ОН), 7.15 с (2Н, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.1 (C^9), 16.4 (C^9), 25.9 ($\text{C}^{16,17}$), 30.3 (C^6), 34.2 (C^5), 44.7 (C^{11} $^3J_{\text{PC}}$ 16.0), 54.5 ($\text{C}^{14,15}$), 58.4 (C^{12}), 60.5 (C^7 , J_{PC} 154.0), 62.5 (C^8), 125.0

(C^3), 126.0 (C^4), 135.7 (C^2), 153.3 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.3. Найдено, %: С, 64.66; Н 9.77; N 5.88; Р 6.51. $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Рассчитано %: С, 64.08; Н, 9.68; N, 5.98; Р, 6.61. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 469.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

О,О-Ди-изопропил((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((2-(пиперидин-1-

ил)этил)амино)метил)фосфонат(22в): Выход 0.12 г (94%). ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} :

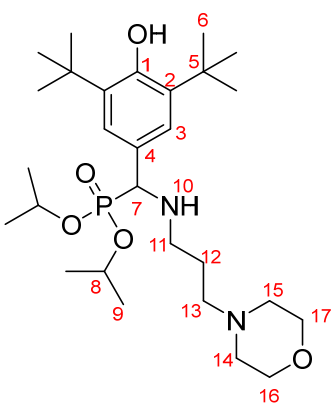


1006 (P–O–C_{alk}), 1121 (C–O–C), 1378 (P=O), 1646 (C=C_{аром}), 3628 (NH), 3644 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.91 д (3H, CH_3 , J_{HH} 4.0), 1.19 д (3H, CH_3 , J_{HH} 4.0), 1.24 д (3H, CH_3 , J_{HH} 4.0), 1.47 с (18H, *t*-Bu), 1.50 м (2H, CH_2 _{пипер}), 1.52 м (4H, NCH_2CH_2), 2.29 м (4H, NCH_2CH_2) 2.38 м (2H, CH_2N _{пипер}), 2.62, 2.67 м (2H, CH_2NH), 3.81 д (1H, PCH , J_{PH} 16.0), 4.45 м (2H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.62 м (2H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 5.14 с (OH), 7.15 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.3, 23.8, 24.0, 24.2 (C^9), 24.4 (C^{17}), 25.9

($\text{C}^{13,14}$), 30.3 (C^6), 34.2 (C^5), 44.9 (C^{11} J_{PC} 20.0), 54.5 ($\text{C}^{15,16}$), 58.4 (C^{12}), 61.0 (C^7 , J_{PC} 154.0), 71.2(C^8), 125.2(C^3), 126.6 (C^4), 135.5 (C^2), 153.3 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 22.96. Найдено %: C, 66.10; H 10.10; N 5.62; P 5.98. $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Рассчитано %:C, 65.85; H, 10.07; N, 5.49; P, 6.06. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 511.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

О,О-ди-изопропил((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((3-

морфолинопропил)амино)метил)фосфонат(24в): Выход 0.13 г (93%). ИК-спектр

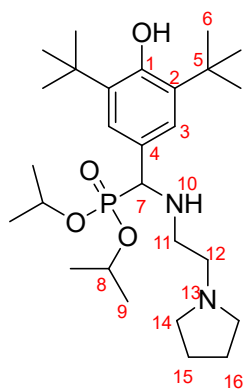


(Вазелин), ν , см^{-1} : 992 (P–O–C_{alk}), 1119 (C–O–C), 1371 (P=O), 1638 (C=C_{аром}), 3312 (NH), 3638 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.90 (3H, CH_3 , J_{HH} 4.0), 1.17 (3H, CH_3 , J_{HH} 4.0), 1.22 (3H, CH_3 , J_{HH} 4.0), 1.24 д (3H, CH_3 , J_{HH} 4.0), 1.40 с (18H, *t*-Bu), 1.62 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.30 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.32 уш.м (4H, CH_2 _{морф}), 2.55, 2.58 м (2H, CH_2NH), 3.66 м (4H, CH_2 _{морф}), 3.78 д (1H, PCH , J_{PH} 16.0), 4.42 м (2H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.61 м (2H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 5.12 с (OH), 7.15 с (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.4, 24.5, 24.7, 24.8 (C^9), 27.2 (C^{12}), 30.8 (C^6), 34.8 (C^5), 47.1 (C^{11} , $^3J_{\text{PC}}$ 20.0), 54.3 ($\text{C}^{14,15}$), 57.8 (C^{13}), 61.2 (C^7 , J_{PC} 193.0), 67.4 ($\text{C}^{16,17}$), 71.5 (C^8), 71.6 (C^8), 125.7 (C^3), 127.2 (C^4), 136.0 (C^2), 153.7 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.05 Найдено, %: C, 63.92; H 9.71; N 5.31; P 5.77. $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %:C, 63.85; H, 9.76; N, 5.32; P, 5.88. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 527.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

О,О-ди-изопропил((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((2-(пирролидин-2-

ил)этил)амино)метил)фосфонат(25в): Выход 0.11 г (77%). ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} :



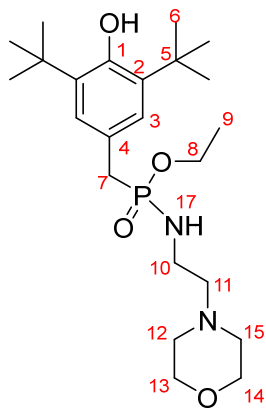
1011 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{alk}}$), 1121 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1369 ($\text{P}=\text{O}$), 1632 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 3302 (NH), 3641 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.94, 1.22, 1.25, 1.28 д (3H, CH_3 , J_{HH} 4.0), 1.40 с (18H, *t*-Bu), 1.74 м (4H, $\text{CH}_{\text{пир}}$), 2.45 м (2H, $\text{CH}_2_{\text{пир}}$), 2.54 м (1H, $\text{CH}_{\text{пир}}$), 2.7 м (2H, CH_2NH), 3.89 д (1H, PCH J_{PH} 20.0), 4.45 м (1H, OCH), 4.65 м (1H, OCH), 5.13 с (OH), 7.16 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.7 (C^9), 23.9 ($\text{C}^{16,17}$), 24.4 (C^9), 24.8 (C^9), 30.8 (C^6), 34.8 (C^5), 47.2 (C^{11} J_{PC} 20.0), 54.5 ($\text{C}^{14,15}$), 56.2 (C^{12}), 61.4 (C^7 , J_{PC} 154.0), 71.5 (C^8), 125.7 (C^3), 126.5 (C^4),

136.1 (C^2), 153.7 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.05. Найдено %: C, 65.62; H 9.98; N 5.63; P 6.12. $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Рассчитано %: C, 65.85; H, 10.07; N, 5.49; P, 6.06. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 497.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Общая методика получения соединений 26б,в – 29б,в: К раствору 0.27 ммоль соответствующего амина в 2 мл абс. толуола в атмосфере сухого аргона добавили 0.27 ммоль триэтиламина. Далее в течение 15 минут при температуре -40°C – -30°C прикапывали 0.27 ммоль хлорфосфоната, растворенного в 2 мл абс. толуола. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере сухого аргона 30 мин. постепенно повышая температуру до комнатной, и выдерживали 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок триэтиламина гидрохлорида отфильтровывали, из фильтрата удаляли растворитель, промывали продукт дистиллированной водой, затем гексаном. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20°C , 1 мм рт. ст). Соединения **26а,в – 29а,в:** представляют собой маслообразные продукты красно-коричневого цвета, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

Этил *P*-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-*N*-(2-

морфолиноэтил)амидофосфонат(26б) : Выход 0.11 г (85%). ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} :

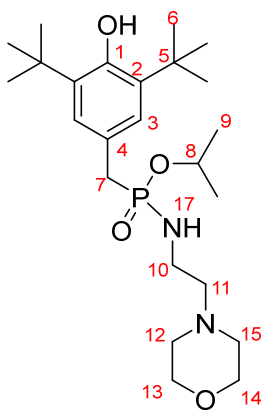


1078 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{alk}}$), 1121 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1304 ($\text{P}=\text{O}$), 1595 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 3628 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.23 т (3H, CH_3 , J_{HH} 6.8), 1.37 с (18H, CH_3), 2.25 м (4H, CH_2), 2.28 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.79 м (2H, CH_2NH), 3.02 д (2H, CH_2P , J_{HH} 19.0), 3.09 уш. с (1H, NH), 3.55 м (4H, CH_2), 5.14 с (1H, OH), 7.03 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.9 (C^9), 30.8 (C^6), 34.7 (C^5), 36.0 (C^7), 37.6 (C^{10}), 53.7 ($\text{C}^{12,15}$), 60.2 (C^{11}), 60.6 (C^8), 67.2 ($\text{C}^{13,14}$), 123.4 (C^4), 126.6 (C^3), 136.79 (C^2), 154.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ ,

м.д., $J/\text{Гц}$): 29.5. Найдено, %: С, 65.92; Н 9.68; N 6.19; Р 7.27. $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %:С, 65.72; Н, 9.88; N, 6.39; Р, 7.06. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 440.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Изо-пропил *P*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-*N*-(2-

морфолиноэтил)амидофосфонат(26в) : Выход 0.1 г (77%), ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} :

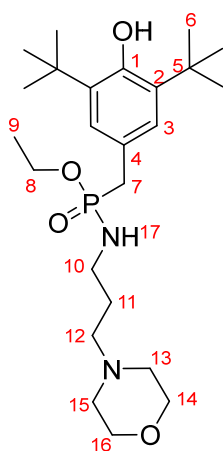


1078 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{alk}}$), 1120 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1303 ($\text{P}=\text{O}$), 1595 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 3630 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.23 м (6H, CH_3), 1.37 с (18H, CH_3), 2.25 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.28 м (4H, CH_2), 2.82 м (2H, CH_2NH), 3.02 д (2H, CH_2 , J_{PH} 20), 3.09 уш. с (1H, NH), 3.55 м (4H, CH_2), 4.60 м (1H, CH), 5.19 с (1H, OH), 7.03 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.6 (C^9), 24.9 (C^9), 30.8 (C^6), 34.8 (C^5), 35.36 (C^7), 39.6 (C^{10}), 53.5 ($\text{C}^{12,15}$), 59.5 (C^{11}), 67.2 ($\text{C}^{13,14}$), 69.1 (C^8), 123.6 (C^4), 126.8 (C^3), 136.6 (C^2), 153.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 29.5. Найдено, %: С, 63.40; Н 9.45; N 6.34; Р 6.61. $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %:С, 63.41; Н, 9.53; N, 6.16; Р, 6.81. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 455.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил *P*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-*N*-(3-

морфолинопропил)амидофосфонат(27б) : Выход 0.12 г(93%), ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} :

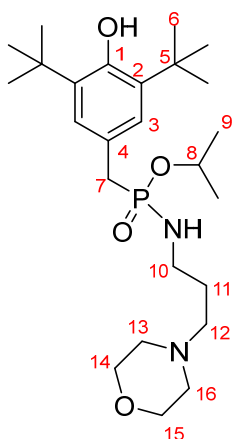


1 : 1081 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{alk}}$), 1119 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1304 ($\text{P}=\text{O}$), 1595 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 3627 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.26 т (3H, CH_3 , J_{HH} 8.2), 1.39 с (18H, CH_3), 1.53 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.13 м (2H, CH_2N), 2.30 м (4H, CH_2), 2.91 м (2H, CH_2NH), 2.99 д (2H, CH_2 , J_{PH} 21.9), 3.25 уш. с (1H, NH), 3.57(4H, CH_2), 4.03 м (2H, CH_2CH_3), 5.19 с (1H, OH) 7.03 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.9 (C^9), 28.3 (C^{11}), 30.8 (C^6), 34.8 (C^5), 35.43 (C^7), 39.6 (C^{10}), 53.6 ($\text{C}^{13,15}$), 57.5 (C^{12}), 60.1 (C^8), 67.2 ($\text{C}^{14,16}$), 123.6 (C^4), 126.8 (C^3), 136.6 (C^2), 153.0 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.5. Найдено, %: С 63.61; Н 9.33; N

6.22; Р 7.04. $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %:С, 63.41; Н, 9.53; N, 6.16; Р, 6.81. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 454.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Изо-пропил *P*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)-*N*-(3-морфолинопропил)

амидофосфонат(27в) : Выход 0.12 г (90%), ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 1078 (P–O–C_{alk}),

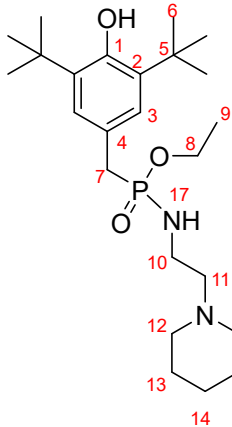


1121 (C–O–C), 1303 (P=O), 1595 (C=C_{arom}), 3625 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.18 м (6H, CH_3), 1.31 с (18H, CH_3), 1.46 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.24 м (2H, CH_2N), 2.38 м (4H, CH_2), 2.82 м (2H, CH_2NH), 2.89 д (2H, CH_2 , J_{PH} 20.0), 3.52 м (4H, CH_2), 4.53 м (1H, CH), 5.23 с (1H, OH), 6.97 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.7 (C^9), 24.8 (C^9), 28.1 (C^{12}), 30.8 (C^6), 34.7 (C^5), 35.3 (C^7), 40.7 (C^{10}), 54.1 ($\text{C}^{13,16}$), 57.5 (C^{11}), 67.1 ($\text{C}^{14,15}$), 68.9 (C^8), 123.80 (C^4), 126.8 (C^3), 136.5 (C^2), 153.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 29.7. Найдено, %: C, 64.49; H, 9.46; N, 6.07; P, 6.47. $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$

Вычислено, %: C, 64.08; H, 9.68; N, 5.98; P, 6.61. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 469.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил *P*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)-*N*-(2-(пиперидин-1-ил)этил)

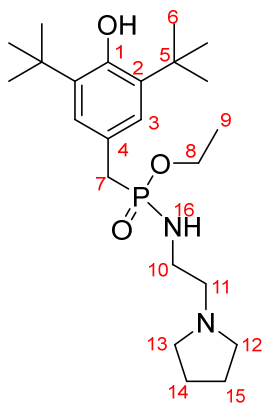
амидофосфонат(28б) : Выход 0.1 г (78%). ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 1049 (P–O–C_{alk}),



1268 (P=O), 1595 (C=C_{arom}), 3628 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.23 т (3H, CH_3 , J_{HH} 10), 1.37 с (18H, CH_3), 1.46 м (6H, CH_2), 2.25 м (2H, CH_2N), 2.27 м (4H, CH_2), 2.84 с (2H, CH_2NH), 2.92 д (2H, CH_2 , J_{PH} 23), 3.29 уш.с (1H, NH), 4.03 м (2H, CH_2CH_3), 7.03 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.7 (C^9), 24.8 (C^9), 28.1 (C^{12}), 30.8 (C^6), 34.7 (C^5), 35.3 (C^7), 40.7 (C^{10}), 54.1 ($\text{C}^{13,16}$), 57.5 (C^{11}), 67.1 ($\text{C}^{14,15}$), 68.9 (C^8), 123.80 (C^4), 126.8 (C^3), 136.5 (C^2), 153.5 (C^1). 16.9 (C^9), 24.6 (C^{14}), 26.1 ($\text{C}^{13,15}$), 30.8 (C^6), 34.8 (C^5),

36.1 (C^7), 38.8 (C^{10}), 54.6 ($\text{C}^{12,16}$), 57.6 (C^{11}), 60.1 (C^8), 123.5 (C^4), 126.8 (C^3), 136.6 (C^2), 153.0 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.5. Найдено, %: C, 65.73; H 10.08; N 6.19; P 7.04. $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C, 65.72; H, 9.88; N, 6.39; P, 7.06. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 439.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

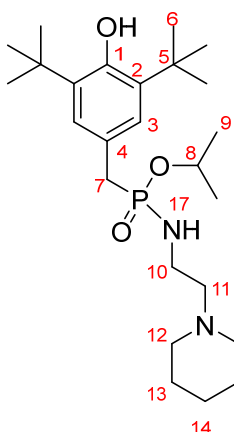
Этил *P*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-*N*-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил) амидофосфонат(29б) : Выход 0.12 г (94%), ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} : 1111 (P–O–Calk),



1257 (P=O), 3628 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.23 т (3H, CH_3 , J_{HH} 10), 1.36 с (18H, CH_3), 1.39 с (2H, CH_2), 1.66 с (3H, CH_3N), 2.39 м (2H, CH_2CH), 2.40 м (4H, CH_2), 2.84 м (2H, CH_2NH), 2.99 д (2H, CH_2 , J_{PH} 20.0), 3.19 уш.с (1H, NH), 3.93 м (2H, CH_2CH_3), 4.03 м (1H, CH), 5.19 уш.с (1H, OH), 7.03 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.8 (C^9), 23.8 (C^{12}), 30.8 (C^6), 34.7 (C^5), 36.1 (C^7), 39.9 (C^{10}), 54.1 ($\text{C}^{13,14}$), 57.37 (C^{11}), 60.1 (C^8), 123.53 (C^4), 26.8 (C^3), 136.7 (C^2), 153.0 (C^1).

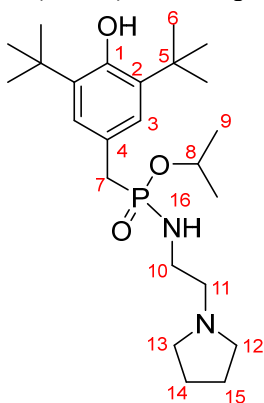
Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 29.1. Найдено, %: C, 62.71; H, 9.57; N, 6.16; P, 7.23. $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C, 62.70; H, 9.38; N, 6.36; P, 7.03. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 439.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Изо-пропил *P*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-*N*-(2-(пиперидин-1-ил)этил) амидофосфонат(28в) : Выход 0.09 г (77%), ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} : 1069 (P–O–Calk),



1275 (P=O), 1595 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 3628 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.25 м (6H, CH_3), 1.38 с (18H, CH_3), 1.44 м (6H, CH_2), 2.23 м (2H, CH_2N), 2.24 м (4H, CH_2), 2.78 м (2H, CH_2NH), 2.98 д (2H, CH_2 , J_{PH} 17.0), 3.20 уш. с (1H, NH), 4.59 м (1H, CH), 5.14 с (1H, OH), 7.05 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.1 (C^9), 24.2 (C^{14}), 26.0 ($\text{C}^{14,15}$), 30.8 (C^6), 34.2 (C^5), 34.1 (C^7), 37.7 (C^{10}), 54.1 ($\text{C}^{12,16}$), 59.5 (C^{11}), 68.2 (C^8), 69.0 (C^8), 123.8 (C^4), 126.9 (C^3), 136.0 (C^2), 153.5 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.5. Найдено, %: C, 66.53; H, 9.81; N, 6.4; P, 6.49. $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C, 66.34; H, 10.02; N, 6.19; P, 6.84. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 452.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Изо-пропил *P*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)-*N*-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил) амидофосфонат(29в) : Выход 0.12 г (93%), ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} : 1100 (P–O–Calk), 1267 (P=O), 1595 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 3628 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.23 м (6H, CH_3), 1.37 с (18H, CH_3), 1.38 с (2H, CH_2), 1.64 м (3H, CH_3), 2.20 м (1H, CH), 2.37 – 2.38 м (4H, CH_2 и 2H, CH_2N), 2.85 м (2H, CH_2NH), 2.99 д (2H, CH_2 , J_{PH} 19.9), 3.17 уш.с (1H, NH), 5.17 с (1H, OH), 7.05 с (2H, CH_{arom}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.9 (C^{15}), 24.6 (C^{14}), 24.8 (C^9), 29.8 (C^{13}), 30.8 (C^6), 34.7 (C^5), 36.7 (C^7), 39.9 (C^{10}), 54.2 (C^{12}), 57.3 (C^{11}), 68.9 (C^8),



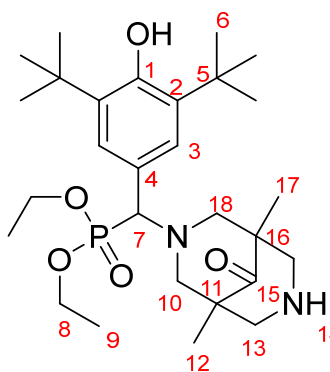
70.8 (C¹²), 123.7 (C⁴), 126.8 (C³), 136.5 (C²), 153.0 (C¹). Спектр ЯМР ³¹P (202.46 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 29.4. Найдено, %: С, 66.2; Н, 10.17; N, 6.27; Р, 6.79. C₂₅H₄₅N₂O₃P. Вычислено, %: С, 66.34; Н, 10.02; N, 6.19; Р, 6.84. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 452.8 [M+H]⁺.

Общая методика получения соединений 35б,в. 36в. К раствору 0.26 ммоль соответствующего 3,7-Диазабицикло [3.3.1]нонана в 5 мл хлороформа присыпали 0.26 ммоль диэтил (или диизопропил) ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксигекса-2,5-диен-1-илиден) метил) фосфонат. Реакционную массу перемешивали при кипении хлороформа 12 часов. По окончании реакции удаляли растворитель и получали маслообразный продукт. Полученное вещество промывали гексаном, при промывке выпадает осадок белого цвета. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст). Соединения представляют собой порошкообразные продукты белого цвета, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

Общая методика получения соединений 36.1в. К раствору 0.26 ммоль соединения 2, в 5 мл хлороформа прикапали 0.52 ммоль трифторуксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 48 часов. По окончании реакции удаляли растворитель и получали маслообразный продукт. Полученное вещество промывали гексаном, при промывке выпадает осадок желтого цвета. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст). Соединения **36.1в** представляет собой порошкообразный продукт желтого цвета, хорошо растворимый в полярных органических растворителях.

Диэтил((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)(1,5-диметил-9-оксо-3,7-

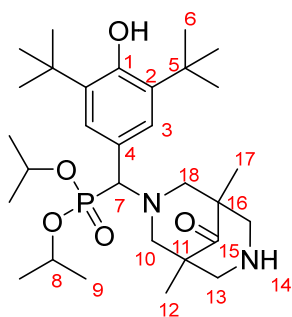
диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)метил)фосфонат(35б). Выход 0.13 г (92%), Т.пл. 95–



98°С. ИК-спектр (Вазелин), ν, см⁻¹: 1108 (P-O-C_{alk}), 1249 (P=O), 1598 (C=C_{ar}), 1669 (C=O), 2905 (N-CH₂-C), 3180 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.83 д (6H, (CH₃)₂, J_{HH} 9.1), 0.87 т (3H, (OCH₂CH₃)₂), 1.32 с (18H, C(CH₃)₃), 2.26 д (2H, CH₂, J_{HH} 11.3), 2.64 д (2H, CH₂), 2.77 м (2H, CH₂), 3.16 д (2H, CH₂), 3.31 т (2H, CH₂), 3.58 м (2H, CH₂), 3.77 д (1H, CHP, J_{PH} 24.2), 3.79 м (2H, OCH₂CH₃), 4.23 м (2H, OCH₂CH₃), 5.38 с (1H, OH), 7.07 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 15.9, 16.0, 16.4 (C⁹), 17.0 (C^{12,17}), 30.2 (C⁶), 34.2 (C⁵), 48.7 49.2 (C¹¹), 61.4 (C⁸), 61.6 (C^{бисп}), 62.8 (C⁸, J_{PC} 4.0 Hz), 62.9 (C^{бисп}), 63.2 (C^{бисп}), 66.1 (C^{бисп}), 66.2 (C^{бисп}), 66.3 (CHP J_{PC} 132.7 Hz), 66.9 (C^{бисп}), 120.9 (C⁴), 126.9 (C³), 136.0 (C³), 153.93 (C²), 214.6 (C¹⁵). Спектр ЯМР ³¹P (202.46 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 22.91. Вычислено (%): С, 64.34; Н, 9.06; N, 5.36; Р, 5.93. C₂₈H₄₇N₂O₅P. Найдено (%): С, 64.75; Н, 9.21; N, 5.21; Р, 5.88. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 524.1 [M+H]⁺.

Диизопропил((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)(1,5-диметил-9-оксо-3,7-

диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)метил)фосфонат(35в). Выход 0.12 г (84%), Т. пл. 100–



103°C. ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 1100 (P-O-C_{alk}), 1200 (P=O), 1577 (C=C_{ar}), 1660 (C=O), 2924 (N-CH₂-C), 3166 (OH).

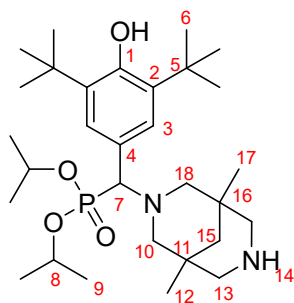
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.61 д (3H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.2), 0.83 д (6H, (CH₃)₂, J_{HH} 9.0), 1.21 д (2H, CH₂, J_{HH} 6.1), 1.35 д (3H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.2), 1.40 с (18H, C(CH₃)₃), 2.37 д (2H, CH₂, J_{HH} 11.1), 2.69 д (2H, CH₂), 2.84 м (

2H, CH₂, J_{HH} 11.2), 3.20 д (2H, CH₂, J_{HH} 11.0), 3.38 т (2H, CH₂, J_{HH} 14.6), 3.71 д (2H, CH₂), 3.77 д (1H, CHP, J_{PH} 20.1), 4.29 м (1H, CH(CH₃)₂), 4.77 м (1H, CH(CH₃)₂), 7.15 с (2H, CH_{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 17.6 (C^{12,17}), 22.6, 24.5, 25.8 (C⁹), 30.7 (C⁶), 34.7 (C⁵), 49.8 49.2 (C^{11,16}, J_{PC} 53.8), 61.9 (C^{бисп}), 63.3 (C^{бисп}), 63.8 (C^{бисп}), 66.9 (C¹⁰, J_{PC} 17.1 Hz), 67.4 (C⁷, J_{PC} 166.6 Hz), 70.6 (C⁸, J_{PC} 8.1 Hz), 72.2 (C⁸, J_{PC} 8.1 Hz), 121.2 (C⁴), 127.8 (C³, J_{PC} 8.8), 136.8 (C³), 154.4 (C²), 215.3 (C¹⁵). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 22.17. Найдено (%): C, 65.80; H, 9.15; N, 5.25; P, 5.85. C₃₀H₅₁N₂O₅P. Вычислено (%): C, 65.43; H, 9.33; N, 5.09; P, 5.62. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 551.28 [M+H]⁺.

Диизопропил((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)(1,5-диметил-3,7-

диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)метил)фосфонат(36в). Выход 0.13 г (93%), Т.пл. 98–



101°C. ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 1106 (P-O-C_{alk}), 1244 (P=O),

1576 (C=C_{ar}), 2926 (N-CH₂-C), 3305 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.61 д (3H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.3), 0.66 д (6H, C(CH₃)₂, J_{HH} 15.0), 1.01 д (2H, CH₂), 1.17 д (3H, CH(CH₃)₂, J_{HH}

6.1), 1.29 д (3H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.2), 1.34 д (3H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.2), 1.40 с (18H, C(CH₃)₃), 1.87 д (2H, CH₂, J_{HH} 11.3), 2.22 д (2H, CH₂, J_{HH} 13.3), 2.43 д (2H, CH₂, J_{HH} 15.8), 2.79 д (2H, CH₂), 2.88 м (2H, CH₂, J_{HH} 11.2), 3.24 д

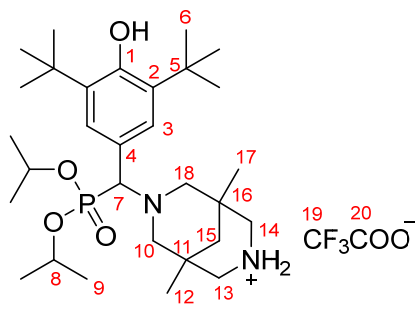
(2H, CH₂, J_{HH} 10.9), 3.63 д (1H, CHP, J_{PC} 20.1), 4.28 м (1H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.4), 4.67 м (1H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.3), 7.15 д (2H, CH_{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.4 (C⁹, J_{PC} 4.0 Hz), 24.6 (C⁹, J_{PC} 4.0 Hz), 25.0 (C⁹, J_{PC} 2.0 Hz), 26.1 (C¹², C¹⁷), 30.8 (C⁶), 31.4 (C¹⁵), 31.8 (C¹⁵), 34.7 (C⁵), 47.8 (C¹¹, C¹⁶), 58.1 (C^{бисп}), 58.6 (C^{бисп}), 59.1 (C^{бисп}), 60.4 (C^{бисп}), 65.0 (C^{бисп}, J_{PC} 15.1), 68.4 (C⁷, J_{PC} 165.6 Hz), 70.3 (C⁸, J_{PC} 7.0), 71.6 (C⁸, J_{PC} 8.0), 122.1 (C⁴), 128.0 (C³, J_{PC} 9.0), 136.0 (C³), 154.1 (C²). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 22.29.

Найдено (%): C, 67.21; H, 9.88; N, 5.27; P, 5.83. C₃₀H₅₃N₂O₄P. Вычислено (%): C, 67.13; H, 9.95; N, 5.22; P, 5.79. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 537.3 [M+H]⁺.

7-((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)(диизопропоксифосфорил)метил)-1,5-

диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ий 2,2,2- трифторацетат(36.1в). Выход 0.13 г



(98%), Т.пл. 120–125°C. ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 1093 (P-O-C_{alk}), 1215 (P=O), 1542 (C=C_{ar}), 2310 (NH₂⁺CF₃COO⁻), 2727 (N-CH₂-C), 3643(OH). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.77 д (3H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.2), 0.92 д (6H, C(CH₃)₂, J_{HH} 4.5), 1.26 д (3H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.2), 1.33 с (2H, CH₂), 1.34 д (3H, CH(CH₃)₂), 1.35 д (3H, CH(CH₃)₂),

1.43 с (18H, C(CH₃)₃), 2.13 д (2H, CH₂), 2.37 д (2H, CH₂, J_{HH} 14.2), 2.95 м (2H, CH₂, J_{HH} 34.6), 3.39 д (2H, CH₂, J_{HH} 12.7), 3.42 д (2H, CH₂), 3.49 д (2H, CH₂, J_{HH} 11.4), 3.51 д (2H, CH₂), 3.86 д (1H, CHP, J_{PC} 26.0), 4.43 м (1H, CH(CH₃)₂, J_{HH} 6.3 Гц), 4.73 м (1H, CH(CH₃)₂), 7.15 с (2H, CH_{Ar}), 9.23, 9.65 (2H, NH₂⁺CF₃COO⁻). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 22.7 (C^{9'}, J_{PC} 4.0 Hz), 23.3 (C⁹, J_{PC} 4.0 Hz), 23.3 (C^{9'}, J_{PC} 2.0 Hz), 23.7 (C¹², C¹⁷), 30.1 (C⁶), 30.9 (C¹⁵), 34.4 (C¹⁵), 34.2 (C⁵), 44.6 (C¹¹, C¹⁶), 53.6 (C^{бисп}), 53.9 (C^{бисп}), 66.3 (C^{бисп}), 60.4 (C^{бисп}), 66.3 (C^{бисп}, J_{PC} 15.1), 66.3 (C⁸, J_{PC} 8.0), 72.0 (C⁷, J_{PC} 165.6 Hz), 118.9 (C⁴), 127.5 (C³), 136.2 (C²), 154.5 (C¹), 160.3 (C²⁰). Спектр ЯМР ³¹P (202.46 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 24.31. Вычислено (%): C, 59.06; H, 8.36; F, 8.76; N, 4.30; P, 4.76. C₃₂H₅₄F₃N₂O₆P. Найдено (%): C, 59.11; H, 8.47; F, 8.31 N, 4.11; P, 4.33. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 652 [M+H]⁺.

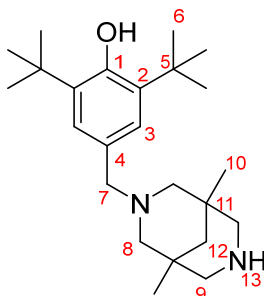
Общая методика получения соединений 37. К раствору 0.78 ммоль соответствующего 3,7-Диазабицикло [3.3.1]нонана в 5 мл хлороформа присыпали 0.26 ммоль 3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси бензил ацетат, далее прикапывали 0,78 ммоль триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 48 часов. По окончании реакции удаляли растворитель и получали маслообразный продукт. Полученное вещество промывали водой, чтобы смыть соль триэтиламина уксуснокислого, а затем диэтиловым эфиром. При промывке диэтиловым эфиром выпадает осадок желтого цвета. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20 °C, 1 мм рт. ст). Соединение 37 представляет собой порошкообразные продукт желтого цвета, хорошо растворимый в полярных органических растворителях.

Общая методика получения соединений 38,39. К раствору 0.26 ммоль соответствующего 3,7-Диазабицикло [3.3.1]нонана в 5 мл хлороформа присыпали 0.26 ммоль 3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси бензил ацетат, далее прикапывали 0,52 ммоль триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 48 часов. По окончании реакции удаляли растворитель и получали маслообразный продукт. Полученное вещество промывали водой, чтобы смыть соль триэтиламина уксуснокислого, а затем

гексаном. При промывке гексаном выпадает осадок желтого цвета. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст.). Соединения **38,39** представляют собой порошкообразные продукты желтого цвета, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

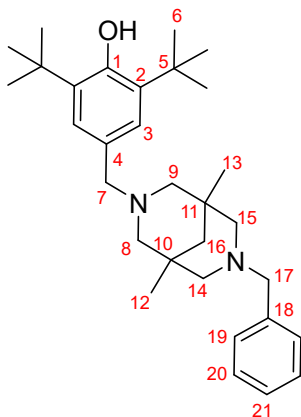
Общая методика получения соединений 40-41. К раствору 0.26 ммоль соответствующего 3,7-Диазабицикло [3.3.1] нонана в 5 мл хлороформа присыпали 0.26 ммоль 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси бензил ацетат, далее прикапывали 0,52 ммоль триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при кипении хлороформа 48 часов. По окончании реакции удаляли растворитель и получали маслообразный продукт. Полученное вещество промывали водой, чтобы смыть соль триэтиламина уксуснокислого, а затем гексаном. При промывке гексаном выпадает осадок желтого цвета. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст.). Соединения **40,41** представляют собой порошкообразные продукты желтого цвета, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

2,6-ди-трет-бутил-4-((1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-



ил)метил)фенол(37). Выход 0.33 г (90%), Т.пл.: 94–98°С. ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 1461 ($\text{CH}_2\text{-C}_{\text{ar}}$), 1662 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$), 2728 ($\text{N-CH}_2\text{-C-CH}_3$), 3249 ($\text{NH-CH}_2\text{-C-CH}_3$), 3649 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.73 с (6H, $(\text{C-CH}_3)_2$), 1.22 дд (2H, $\text{C-CH}_2\text{-C}$), 1.47 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.85 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2$, J_{HH} 13.6), 2.49 д (2H, $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2$), 2.79 д (2H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$, J_{HH} 26.6, 11.7), 2.88 д (2H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.26 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.71 м (1H, NH), 5.16 с (1H, OH), 7.07 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 25.6 (C^{10}), 30.38 (C^6), 31.43 (C^5), 34.33 (C^{12}), 48.24 (C^{11}), 58.30 (C^8), 63.59 (C^7), 65.22 (C^9), 124.76 (C^3), 129.30 (C^4), 135.81 (C^2), 152.60 (C^1). Вычислено (%): C, 77.37; H, 10.82; N, 7.52. $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}$. Найдено (%): C, 77.44; H, 10.36; N, 7.81. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 373.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-((7-бензил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)метил)-2,6-ди-трет-бутилфенол (38). Выход 0.12 г (72%), Т.пл. 98–100°С. ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 1105

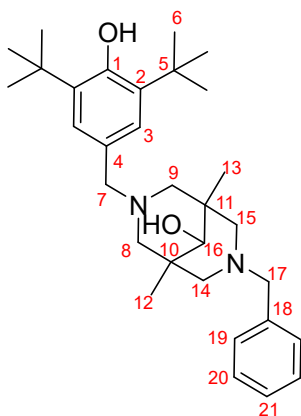


(CH_{ph}), 1443 ($\text{CH}_2\text{-C}_{\text{ar}}$), 1615 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$), 2935 ($\text{N-CH}_2\text{-C-CH}_3$), 3641 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 с (6H, CH_3), 1.17 с (2H, C^{16}H_2), 1.47 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.92 дд (4H, $\text{C}^{\text{бисп}}\text{H}_2$, J_{HH} 11.5 Гц), 2.75 д (2H, CH_2 , J_{HH} 12.0 Гц), 2.82 с (2H, CH_2 , J_{HH} 12.0 Гц), 3.50 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.53 с (2H, $\text{CH}_2\text{-A}_{\text{арил}}$), 7.23 м (1H, CH-пара), 7.29 м (2H, CH-мета), 7.30 с (2H, $\text{CH}_{\text{Арил}}$), 7.49 д (2H, CH-орто , J_{HH} 12.0 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 27.1 ($\text{C}^{12,13}$), 31.0 (C^6), 32.9 (C^{16}), 34.9 (C^5), 47.4 ($\text{C}^{10,11}$), 63.3 (C^{17}), 63.6 (C^7), 64.2 ($\text{C}^{\text{бисп}}$), 125.8, 127.0, 128.6, 129.2, 136.2, 139.9, 153.0 (для $\text{C}_{\text{аром}}$ Бензил и $\text{C}_{\text{аром}}$ Арил). Вычислено (%): С, 80.47; Н, 10.02; N, 6.05. $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}$. Найдено (%): С, 81.11; Н, 9.89; N, 5.89. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 473.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-бензил-7-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-1,5-диметил-3,7-

диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (39). Выход 0.25 г (78%), Т.пл. 105–110°C. ИК-спектр



(Вазелин), ν , cm^{-1} : 1100 (CH_{ph}), 1121 ($\text{C}_2(\text{CH}-\text{OH})$), 1445 ($\text{CH}_2-\text{C}_{\text{ar}}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$), 2935 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3$), 3168 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.99 с (6Н, CH_3), 1.49 с (18Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.03 м (2Н, $\text{C}^{\text{бисп}}\text{H}_2$), 2.75 с (6Н, $\text{C}^{\text{бисп}}\text{H}_2$), 3.05 (1Н, $\text{CH}-\text{OH}$), 3.53 с (2Н, CH_2-Ph), 3.73 с (2Н, $\text{CH}_2-\text{Арил}$), 7.17 с (2Н, $\text{CH}_{\text{Арил}}$), 7.32 м (5Н $\text{C}_{\text{аром}}$ для Бензила). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 22.6 (C^{12} , C^{13}), 30.4 (C^6), 34.3 (C^5), 36.7 (C^{16}), 46.7 (C^{10} , C^{11}), 58.5 ($\text{CH}-\text{OH}$), 61.5 (C^{17}), 61.7 (C^7), 64.2 ($\text{C}^{8,9,14,15}$), 125.7 (C^4), 128.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$ для

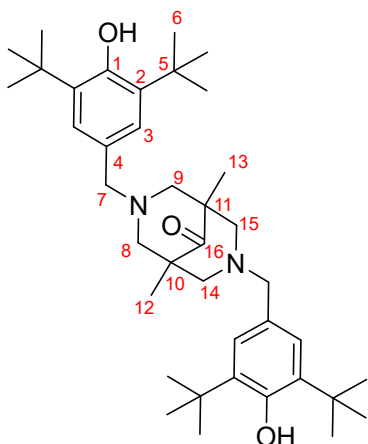
Бензила), 129.0 (C^3), 135.9 (C^2), 153.1 (C^1). 129.0 ($\text{CH}-\text{Арил}$) $_2$, 135.9 [$(\text{C}_{\text{Арил}}-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3)_2$], 153, 176.35 [$(\text{C}_{\text{Арил}}-\text{OH})$]. Вычислено (%): С, 77.78; Н, 9.69; N, 5.85. $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено (%): С, 78.06; Н, 9.71; N, 5.63. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 479.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4,4'-((1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(метилен))бис(2,6-ди-

трет-бутилфенол) (40). Выход 0.35 г (92%), Т.пл.: 103–104°C. ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 1440 ($\text{CH}_2-\text{C}_{\text{ar}}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$), 2935 ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3$), 3631 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): .86 с (6Н, CH_3), 1.19 с (2Н, CH_2), 1.44 с (36Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.11 д (4Н, $\text{C}^{\text{бисп}}\text{H}_2$, J_{HH} 10.3), 2.94 д (4Н, $\text{C}^{\text{бисп}}\text{H}_2$, J_{HH} 10.9), 3.72 с (4Н, $\text{CH}_2-\text{Арил}$), 5.03 с (1Н, ОН), 7.18 с (4Н, $\text{CH}_{\text{Арил}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 25.7 ($\text{C}^{10}-\text{CH}_3$, $\text{C}^{11}-\text{CH}_3$), 30.4 (C^6), 32.0 (C^{16}), 34.3 (C^5), 45.6 ($\text{C}^{\text{бисп}}$), 53.7 ($\text{C}^{\text{бисп}}$), 61.8 (C^7), 62.2 (C^{bis}), 125.4 (C^4), 126.0 (C^3), 135.7 (C^2), 153.0 (C^1). Вычислено (%): С, 79.27; Н, 10.58; N, 4.74. $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено (%): С, 79.38; Н, 9.98; N, 4.93. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 592.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3,7-бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-1,5-диметил-3,7-

диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (41). Выход 0.25 г (78%), Т.пл. 105–110°C. ИК-спектр



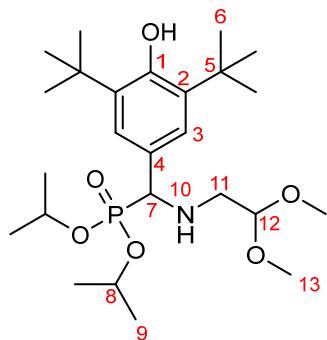
(Вазелин), ν , cm^{-1} : 1445 ($\text{CH}_2\text{-C}_{\text{ar}}$), 1603 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$), 1671 ($\text{C}=\text{O}$), 2923 ($\text{N-CH}_2\text{-C-CH}_3$), 3640 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.99 с (3H, CH_3), 0.99 с (3H, CH_3), 1.47 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.5 д (2H, CH_2 , J_{HH} 11.0), 3.30 д (2H, CH_2 , J_{HH} 11.1), 3.59 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.15 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 20.0 ($\text{C}^{10,11}$), 30.9 (C^6), 34.8 (C^5), 47.1 ($\text{C}^{12,13}$), 61.6 (C^7), 65.2 ($\text{C}^{8-9,14-15}$), 126.0 (C^4), 128.3 (C^3), 136.5 (C^2), 153.5 (C^1), 215.3 (C^{16}). Вычислено (%): C, 77.44; H, 10.00; N, 4.63. $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_3$ Найдено (%): C, 78.05; H, 9.75; N,

4.74. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 607.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общая методика получения соединений 42 – 45: К раствору 0.27 ммоль соответствующего аминокетала в 2 мл хлороформа добавляли 0.27 ммоль диакил(3,5-ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) метилфосфоната. Реакционную массу перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Удаляли растворитель, промывали его дистиллированной водой и гексаном. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20 °C, 1 мм рт. ст.). Соединения 42 – 45 представляют собой маслообразные продукты, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

Диизопропил ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)((2,2-

диметоксиэтил)амино)метил)фосфонат(42): Выход 0.12 г (92%), ИК-спектр (Вазелин), ν ,

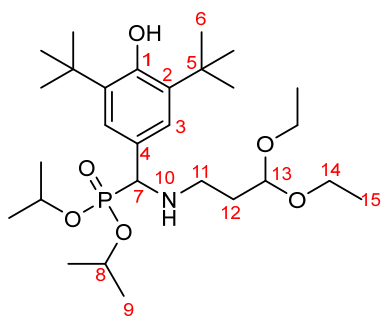


cm^{-1} : 1081 ($\text{P-O-C}_{\text{alk}}$), 1121 (C-O-C), 1303 (P=O), 1602 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 3625 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.01 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.1), 1.26 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.0), 1.32 дд (6H, (OCHCH_3)₂, J_{HH} 6.4), 1.51 с (18H, CH_3), 2.7 м (2H, NHCH_2CH , J_{HH} 17.2), 3.34 м (6H, OCH_3 , J_{HH} 13.4), 3.97 д (1H, CHP , J_{PH} 19.4), 4.48 м (2H, (OCHCH_3)₂, J_{HH} 9.1), 4.74 т (1H, CHOCH_3 , J_{HH} 12.5), 6.12 с (1H, OH), 7.33 с (2H, CH_{ar} , J_{HH} 2.4). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.3 (C^9), 23.9 (C^9), 24.5 (C^9), 30.4 (C^6), 34.9 (C^5), 49.5 (C^{11} , J_{PC} 16.7) 53.3 (C^{13} , J_{PC} 57.3), 61.6 (C^7 , J_{PC} 155.7), 71.5 (C^8 , J_{PC} 35.1), 104.3 (C^{12}), 125.8 (C^3), 127.5 (C^4), 137.1 (C^2), 153.7 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.5. Найдено, %: C,

62.02; H 9.67; N 2.54; P 5.94. $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C, 61.58; H, 9.51; N, 2.87; P, 6.35. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 488.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диизопропил ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((3,3-

диэтоксипропил)амино)метил)фосфонат(43): Выход 0.1 г (91%), ИК-спектр (Вазелин), ν ,

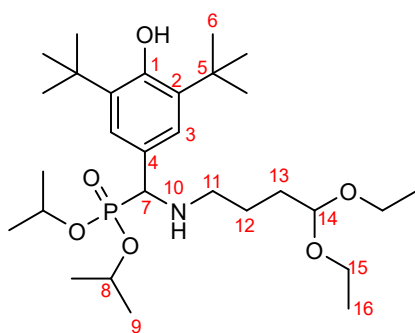


cm^{-1} : 1035 (P–O–C_{alk}), 1133 (C–O–C), 1311 (P=O), 1576 (C=C_{arom}), 3644 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.2), 1.11 т (3H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 7.1), 1.2 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.2), 1.16 дд (6H, $(\text{OCHCH}_3)_2$, J_{HH} 6.3), 1.38 с (18H, CH_3), 1.74 м (2H, NHCH_2CH_2 , $J = 20.5$ Гц), 2.6 м (2H, NHCH_2CH_2 , $J = 28$ Гц), 3.40 м (2H, OCH_2CH_3),

3.54 м (2H, OCH_2CH_3), 3.81 д (1H, CHP , J_{PH} 19.1), 4.41 м (1H, OCHCH_3 , J_{HH} 5.6), 4.56 т (1H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, J_{HH} 12.9), 4.62 м (1H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.8), 5.14 с (1H, OH), 7.13 с (2H, $\text{CH}_{\text{ар}}$, J_{HH} 2.4). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.8 (C^{15}), 23.7 (C^9), 24.4 (C^9), 24.7 (C^9), 30.8 (C^6), 34.4 (C^{12}), 34.8 (C^5), 44.4 (C^{11}), 61.5 (C^{16}), 62.7 (C^7 , J_{PC} 149.9), 71.5 (C^8 , J_{PC} 35.1), 102.1 (C^{13}), 125.8 (C^3), 127.5 (C^4), 136.1 (C^2), 153.7 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.5. Найдено, %: C, 63.36; H 10.23; N 2.41; P 5.75. $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C, 63.49; H, 9.90; N, 2.64; P, 5.85. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 531.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диизопропил ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((4,4-

диэтоксипропил)амино)метил)фосфонат(44) : Выход 0.09 г (85%), ИК-спектр (Вазелин),

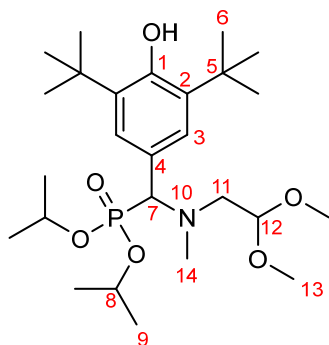


ν , cm^{-1} : 1094 (P–O–C_{alk}), 1099 (C–O–C_{ацеталь}), 1304 (P=O), 1612 (C=C_{arom}), 3634 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.2), 1.06 т (3H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 7.1), 1.11 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.2), 1.16 дд (6H, $(\text{OCHCH}_3)_2$, J_{HH} 6.3), 1.33 с (18H, CH_3), 1.46 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J_{HH} 20.9), 1.55 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J_{HH} 20.9), 2.47 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J_{HH} 24.5),

3.37 м (2H, OCH_2CH_3), 3.49 м (2H, OCH_2CH_3), 3.74 д (1H, CHP , J_{PH} 19.0), 4.31 т (2H, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 4.57 к (1H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 6.4), 5.17 с (1H, OH), 7.08 с (2H, $\text{CH}_{\text{ар}}$, J_{HH} 2.2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.7 (C^{16}), 23.1 (C^9), 23.7 (C^9), 24.7 (C^9), 25.6 (C^{13}), 30.7 (C^6), 31.7 (C^{12}), 34.7 (C^5), 48.3 (C^{11}), 61.2 (C^{15}), 62.6 (C^7 , J_{PC} 155.5), 71.1 (C^8 , J_{PC} 27.2), 103.2 (C^{14}), 125.6 (C^3), 127.1 (C^4), 136.1 (C^2), 153.7 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.9. Найдено, %: C, 64.06; H 10.01; N 2.58; P 5.70. $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C, 64.10; H, 9.69; N, 2.71; P, 5.53. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 544.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диизопропил ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)((2,2-

диметоксиэтил)(метил)амино)метил)фосфонат(45): Выход 0.1 г (95%), ИК-спектр



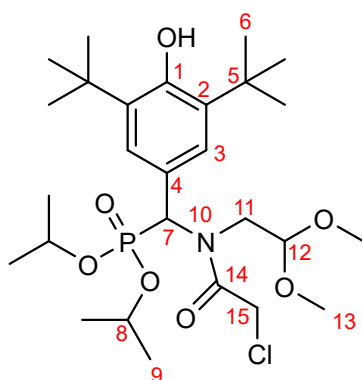
(Вазелин), ν , cm^{-1} : 1115 (P–O–C_{alk}), 1144 (C–O–C), 1037 (P=O), 1602 (C=C_{arom}), 3629 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.1), 1.16 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.2), 1.20 дд (6H, $(\text{OCHCH}_3)_2$, J_{HH} 6.4), 1.37 с (18H, CH_3), 2.25 м (2H, NCH_3), 2.6 м (2H, NCH_2CH), 3.25 м (6H, OCH_3 , J_{HH} 18.5), 3.80 д (1H, CHP , J_{PH} 18.9), 4.39 м (2H, $(\text{OCHCH}_3)_2$, J_{HH} 5.6), 4.60 т (1H, CHOCH_3 , J_{HH} 6.2), 5.18 с (1H, OH), 7.13 с (2H, $\text{CH}_{\text{ар}}$). Спектр

ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.3. Найдено, %: C, 61.85; H 9.71; N 2.77; P 6.31. $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C, 62.25; H, 9.65; N, 2.79; P, 6.17. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Iотн, %): 502.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общая методика получения соединений 46 – 48: К раствору 0.27 ммоль соответствующего аминфосфоната (22-24) в 2 мл абс. толуола в атмосфере сухого аргона и охлаждения с помощью бани с использованием жидкого азота до -50°C добавляли 0.54 ммоль триэтиламина. Далее в течение 15 минут при температуре -40°C – -30°C добавляли 0.54 ммоль монохлоруксусной кислоты хлорангидрид, растворенного в 2 мл абс. толуола. Реакционную массу перемешивали, постепенно повышая температуру до комнатной, и выдерживали 2 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок триэтиламина гидрохлорида отфильтровывали, из фильтрата удаляли растворитель, промывали дистиллированной водой и гексаном. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20°C , 1 мм рт. ст). Соединения 46 – 48 представляют собой маслообразные продукты, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

Диизопропил ((2-хлор-N-(2,2-диметоксиэтил)ацетамидо)(3,5-ди-трет-бутил-4-

гидроксифенил)метил)фосфонат (46): Выход 0.16 г (98%), ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} :



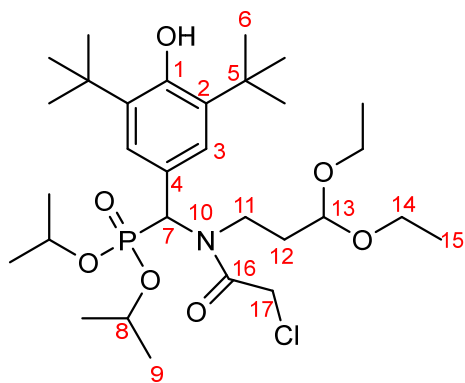
1078 (P–O–C_{alk}), 1115 (C–O–C), 1322 (P=O), 1495 (C=C_{arom}), 3628 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.96 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.2), 1.23 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.2), 1.35 дд (6H, $(\text{OCHCH}_3)_2$, J_{HH} 6.2), 1.41 с (18H, CH_3), 3.12 м (6H, OCH_3 , J_{HH} 61.0), 3.29-3.53 м (2H, NCH_2CH), 4.22-4.47 д (2H, NC=O), 4.63 м (2H, $(\text{OCHCH}_3)_2$, J_{HH} 6.2), 5.34 с (1H, OH), 6.23 д (1H, CHP , J_{PH} 20.0) 7.28 т (1H, CHOCH_3), 7.47 с (2H, $\text{CH}_{\text{ар}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.23 (C^9), 23.4 (C^9), 24.3 (C^9), 30.3 (C^6),

34.9 (C^5), 41.3 (C^{15}) 48.1 (C^{11}), 55.3 (C^7 , J_{PC} 161.6), 56.1 (C^{13} , J_{PC} 181.8), 71.5 (C^8), 105.0 (C^{12}), 125.0 (C^4), 128.0 (C^3), 138.5 (C^2), 154.9 (C^1), 168.1 (C^{14}). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ ,

м.д., $J/\text{Гц}$): 19.8. Найдено, %: C, 57.10; H 8.33; Cl 6.31; N 2.66; P 5.74. $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{PCl}$. Вычислено, %: C, 57.49; H, 8.40; Cl, 6.28; N, 2.48; P, 5.49. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 564.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диизопропил ((2-хлор-N-(3,3-диэтоксипропил)ацетамидо)(3,5-ди-трет-бутил-4-

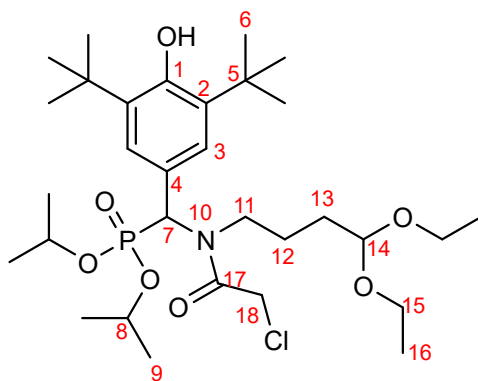
гидроксифенил)метил)фосфонат(47): Выход 0.08 г (83%), ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} :



1100 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{alk}}$), 1091 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1305 ($\text{P}=\text{O}$), 1585 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 3623 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.2 Гц), 1.26 т (3H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 7.1), 1.31 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.1), 1.42 с (18H, CH_3), 1.91 м (2H, NHCH_2CH_2 , J_{HH} 20.9), 2.55 м (2H, NHCH_2CH_2 , J_{HH} 20.9), 3.88 м (2H, OCH_2CH_3), 4.10 м (2H, OCH_2CH_3), 4.55 д (1H, CHP , J = 19.0 Hz), 4.81 м (2H, $\text{O}(\text{CHCH}_3)_2$), 5.11 к (1H, OCH_2CH_3 , J = 6.4 Hz), 5.17 с (1H, OH), 7.08 с (2H, CH_{ar} , J = 2.2 Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum (101 МГц, CDCl_3), δ , ppm, J , Hz: 23.23 (C^{15}), 23.8 (C^9), 24.6 (C^9), 30.1 (C^6), 34.9 (C^5), 42.1 (C^{12}), 49.6 (C^{13}), 56.1 (C^{17}), 56.8 (C^7 , J_{PC} 192.1), 72.7 (C^8), 121.3 (C^{14}), 127.0 (C^4), 136.0 (C^3), 154.2 (C^2), 168.3 (C^1), 199.2 (C^{14}). ЯМР ^{31}P (243 МГц CDCl_3 δ , м.д.): 19.2. Найдено, %: C, 59.90; H 8.93; Cl 5.31; N 2.28; P 4.42. $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{NO}_7\text{PCl}$. Вычислено, %: C, 59.44; H, 8.81; Cl, 5.85; N, 2.31; P, 5.11. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 606.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диизопропил ((2-хлор-N-(4,4-диэтоксипропил)ацетамидо)(3,5-ди-трет-бутил-4-

гидроксифенил)метил)фосфонат (48) : Выход 0.07 г (79%), ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} :



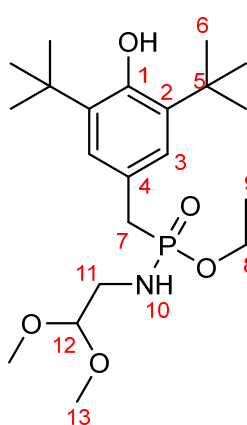
1078 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{alk}}$), 1124 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1329 ($\text{P}=\text{O}$), 1598 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 3611 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.89 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 8.6, 6.4), 1.18-1.26 т (3H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 7.1), 1.32 д (3H, OCHCH_3 , J_{HH} 6.1), 1.41 с (18H, CH_3), 1.48 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J_{HH} 20.9), 1.56 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J_{HH} 20.9), 2.47 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J_{HH} 24.5), 3.37 м (2H, OCH_2CH_3), 3.64 м (2H, OCH_2CH_3), 3.82 д (1H, CHP , J_{HH} 19.0), 4.42 м (2H, $\text{O}(\text{CHCH}_3)_2$), 4.57 к (1H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 6.4), 5.23 с (1H, OH), 7.12 с (2H, CH_{ar} , J_{HH} 2.2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.7 (C^{16}), 23.23 (C^9), 23.4 (C^9), 24.3 (C^9), 30.3 (C^6), 34.7 (C^5), 41.2 (C^{12}), 48.1 (C^{13}), 55.4 (C^7 , J_{PC} 161.8 Гц), 56.1 (C^{11} , J_{PC} 181.9), 71.2 (C^8), 104.2 (C^{12}), 124.0 (C^4), 127.0 (C^3), 139.5 (C^2), 155.8 (C^1), 167.6 (C^{14}). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 19.7. Найдено, %: C, 60.20; H 8.74; Cl 6.11; N 2.34; P 4.24.

$C_{31}H_{55}NO_7PCl$. Вычислено, %: C, 60.04; H, 8.94; Cl, 5.72; N, 2.26; P, 4.99. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 620.5 $[M+H]^+$.

Общая методика получения соединений 49б-г – 50б-г: к раствору 0.27 ммоль соответствующего аминокетала в 2 мл абс. толуола в атмосфере сухого аргона и добавляли 0.27 ммоль триэтиламина. Далее в течение 15 минут при температуре $-40^{\circ}C - -30^{\circ}C$ добавляли 0.27 ммоль хлорфосфоната, растворенного в 2 мл абс. толуола. Реакционную массу перемешивали в атмосфере сухого аргона 30 мин. постепенно повышая температуру до комнатной, и выдерживали 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок триэтиламина гидрохлорида отфильтровывали, из фильтрата удаляли растворитель, промывали его дистиллированной водой и гексаном. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, $20^{\circ}C$, 1 мм рт. ст.). Соединения 49б-г – 50б-г представляют собой маслообразные продукты, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

Этил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(2,2-

диметоксиэтил)фосфонамидат(49б) Выход 0.11 г (93%), ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 992

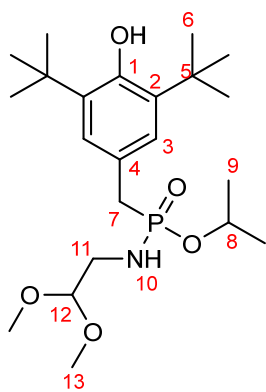


(P–O–C_{alk}), 1276 (P=O), 1601 (C=C_{arom}), 3613 (OH). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.26 т (3H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 7.1), 1.40 с (18H, CH_3), 2.91 м (2H, $NHCH_2CH$, J_{HH} 2.3), 3.04 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.2), 3.27 д (6H, $(OCH_3)_2$), 4.0 м (2H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 30.9), 4.12 м (1H, $CHOCH_3$, J_{HH} 10.9), 7.05 с (2H, CH_{ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 16.8 (C^9), 30.8 (C^6), 34.8 (C^5), 35.7 (C^7 , J_{PC} 126.5), 43.01 (C^{11}), 54.5 (C^{13}), 60.6 (C^8), 104.5 (C^{12}), 123.3 (C^4), 126.7 (C^3), 136.7 (C^2), 153.2 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 29.5.

Найдено, %: C, 61.30; H 9.19; N 3.43; P 7.41. $C_{21}H_{38}NO_5P$. Вычислено, %: C, 60.70; H, 9.22; N, 3.37; P, 7.45. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 416.2 $[M+H]^+$.

Изопропил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(2,2-диметоксиэтил)

фосфонамидат(49в) Выход 0.07 г (83%), ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 988 (P–O–C_{alk}), 1123



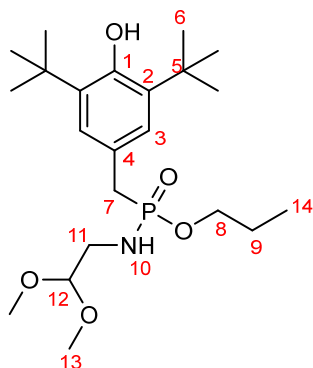
(C–O–C), 1201 (P=O), 1531 (C=C_{arom}), 3598 (OH). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.26 дд (6H, $(OCHCH_3)_2$, J_{HH} 6.1), 1.40 с (18H, CH_3), 2.55 м уширенный (1H, NH), 2.90 м (2H, $NHCH_2CH$), 3.03 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.0), 3.26 д (6H, $(OCH_3)_2$), 4.11 м (1H, $OCHCH_3$, J_{HH} 5.4), 4.62 м (1H, $CHOCH_3$, J_{HH} 13.1), 7.05 с (2H, CH_{ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 24.1 (C^9), 24.3 (C^9), 30.2 (C^6), 34.2 (C^5), 36.3 (C^7 , J_{PC} 130), 42.5 (C^{11}), 54.0 (C^{13}), 68.6 (C^8 , J_{PC} 7,68), 104.0 (C^{12}), 123.0 (C^4), 126.2 (C^3), 136.1 (C^2), 152.6 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц,

$CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 29.4. Найдено, %: C, 62.10; H 9.11; N 3.31; P 7.14. $C_{22}H_{40}NO_5P$.

Вычислено, %:C, 61.52; H, 9.39; N, 3.26; P, 7.21. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 432 $[M+H]^+$.

Пропил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-N-(2,2-

диметоксиэтил)фосфонамидат(49г) Выход 0.12 г (91%), ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} : 976

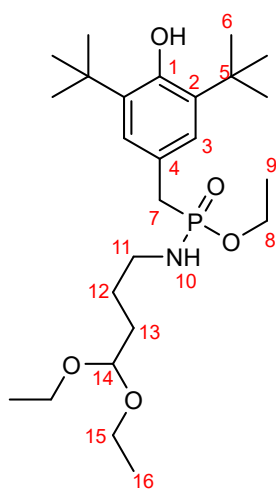


(P–O–C_{alk}), 1112 (C–O–C), 1221 (P=O), 1401 (C=C_{arom}), 3576 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 +Ацетон- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.57 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J_{HH} 7.4), 1.09 с (18H, CH_3), 1.31 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.58 м (2H, NHCH_2CH_3 , J_{HH} 8.5), 2.72 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.3), 2.96 д (6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 3.6 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.83 м (1H, CHOCH_3 , J_{HH} 10.7), 6.75 с (2H, CH_{ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.5 (C^{14}), 23.3 (C^9), 29.6 (C^6), 33.8 (C^5), 34.7

(C^7 , J_{PC} 126.7), 41.93 (C^{11}), 53.2 (C^{13} , J_{PC} 12.7), 64.6 (C^8 , J_{PC} 7.1), 103.7 (C^{12}), 122.6 (C^4), 125.9 (C^3), 136. (C^2), 152. (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.4. Найдено, %: C, 61.15; H 9.29; N 3.44; P 7.24. $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %:C, 61.52; H, 9.39; N, 3.26; P, 7.21. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 431.4 $[M+H]^+$.

Этил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-N-(4,4-

диэтоксибутил)фосфонамидат(50б) Выход 0.13 г (96%), ИК-спектр (Вазелин), ν , см^{-1} : 1074

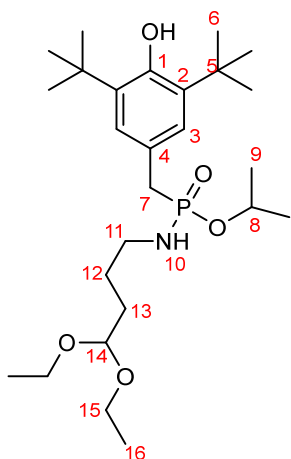


(P–O–C_{alk}), 1132 (C–O–C), 1321 (P=O), 1621 (C=C_{arom}), 3644 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.14 т (6H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 7.0), 1.26 т (3H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 7.1), 1.38 с (18H, CH_3), 1.47 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.55 дт (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J_{HH} 12.2, 6.7), 2.83 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.04 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.2), 3.42 д (2H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 3.65 д (2H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 3.92 м (2H, OCH_2CH_3), 4.43 м (1H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$, J_{HH} 5.4), 7.04 с (2H, CH_{ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.6 (C^{16}), 10.7 (C^9), 21.7 (C^{13}), 24.6 (C^6), 25.2 (C^{12}), 28.6 (C^5), 29.8 (C^7), 35.2 (C^{11}), 54.0 (C^8), 55.5 (C^8), 96.6 (C^{14}),

117.3 (C^4), 120.6 (C^3), 130.4 (C^2), 146.9 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.4. Найдено, %: C, 64.05; H 9.45; N 2.56; P 6.83. $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %:C, 63.67; H, 9.83; N, 2.97; P, 6.57. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z (Иотн, %): 471.2 $[M+H]^+$.

Изопропил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(4,4-

диэтоксибутил)фосфоамидат(50в) Выход 0.07 г (85%), ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 1053

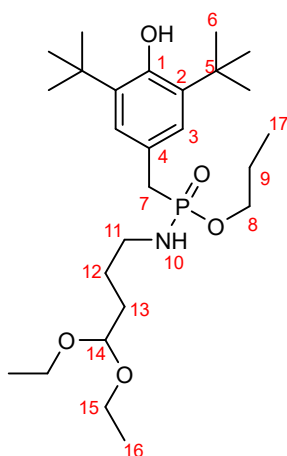


(P–O–C_{alk}), 1351 (P=O), 1674 (C=C_{arom}), 3674 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.10 т (6H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 7.0), 1.21 т (3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, J_{HH} 10.1), 1.40 с (18H, CH_3), 1.45 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.55 дт (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.80 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.95 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.4), 3.37 д (2H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 3.56 д (2H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 4.6 м (1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.61 м (1H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$, J_{HH} 5.3), 7.00 с (2H, $\text{CH}_{\text{ар}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.7 (C^{16}), 24.6 (C^9 , J_{PC} 21.7), 27.7 (C^{13}), 30.8 (C^6), 31.3 (C^{12}), 34.7 (C^5), 36.1 (C^7 , J_{PC} 126.4), 41.4

(C^{11}), 61.6 (C^{15}), 68.8 (C^8), 103.0 (C^{14}), 123.7 (C^4), 126.8 (C^3), 136.5 (C^2), 153.0 (C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.6. Найдено, %: С, 63.80; Н 9.77; N 2.93; Р 6.24. $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: С, 64.30; Н, 9.96; N, 2.88; Р, 6.38. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 485.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пропил Р-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-N-(4,4-

диэтоксибутил)фосфоамидат(50г): Выход 0.1 г (95%), ИК-спектр (Вазелин), ν , cm^{-1} : 992



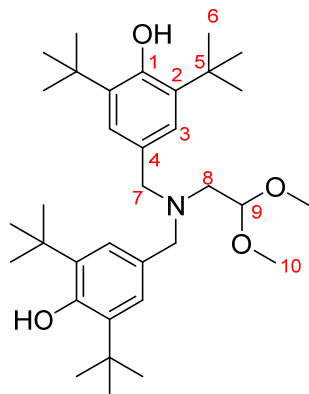
(P–O–C_{alk}), 1118 (C–O–C), 1211 (P=O), 1534 (C=C_{arom}), 3512 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.99 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J_{HH} 7.4), 1.15 т (6H, OCH_2CH_3 , J_{HH} 7.1), 1.47 с (18H, CH_3), 1.48 т (3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.63 дт (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.91 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.03 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.2), 3.44 д (2H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$, J_{HH} 8.8), 3.50 д (2H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 3.60 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.42 м (1H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 7.07 с (2H, $\text{CH}_{\text{ар}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.5 (C^{10}), 9.6 (C^{17}), 18.1 (C^{14}), 24.6 (C^6), 28.6 (C^{13}), 28.9 (C^5), 29.4 (C^7 , J_{PC} 126.1), 35.3 (C^{12}), 55.5 (C^{16}), 59.5 (C^8), 96.9 (C^{15}), 117.4 (C^4), 120.6 (C^3), 130.4 (C^2), 146.9

(C^1). Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.9. Найдено, %: С, 63.85; Н 9.79; N 3.09; Р 6.81. $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: С, 64.30; Н, 9.96; N, 2.88; Р, 6.38. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 485.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общая методика получения соединений 51-54. К раствору 0.26 ммоль соответствующего аминокетала в 5 мл хлороформа присыпали 0.26 ммоль 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил ацетата, далее прикапывали 0,52 ммоль триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре хлороформа 24 часа. По окончании реакции удаляли растворитель и получали маслообразный продукт. Полученный продукт

промывали водой, чтобы смыть соль триэтиламина уксуснокислого, а затем гексаном. При промывке гексаном выпадает осадок желтого цвета. Сушили в вакууме масляного насоса (2 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст). Соединения **49-51** представляют собой порошкообразные продукты желтого цвета, хорошо растворимые в полярных органических растворителях.

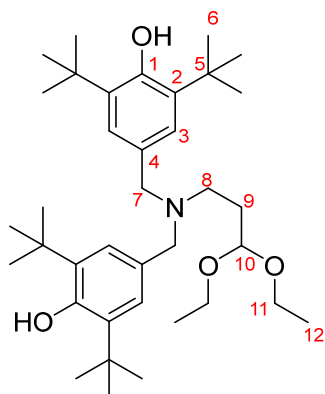
4,4'-((1,5-диметил-3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(метилен))бис(2,6-ди-



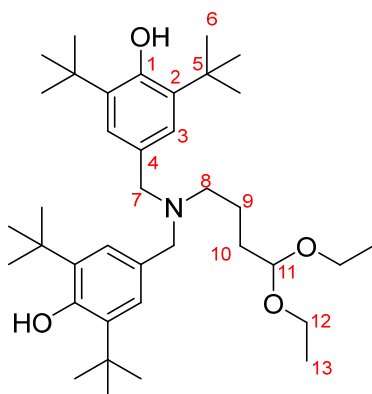
трет-бутилфенол) (51). Выход 0.29 г (89%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.49 с (36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_4$), 2.12 д (2H, NCH_2 , J_{HH} 5.3), 3.34 с (6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 3.49 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.49 т (2H, NCH_2CH , J_{HH} 5.4), 7.21 уш с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 25.2 (C^6), 29.0 (C^5), 48.3 (C^{10}), 59.1 (C^9), 54.0 (C^7), 98.9 (C^9), 120.2 (C^3), 125.3 (C^4), 130.1 (C^2), 147.2 (C^1). Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 543.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4,4'-(((3,3-диэтоксипропил)азандиил)бис(метилен))бис(2,6-ди-трет-бутилфенол) (52).

Выход 0.35 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.17 уш т (6H, $(\text{CH}_3)_2$), 1.54 с (36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_4$), 1.93 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.62 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.42 уш м (4H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.61 уш д (4H, $(\text{CH}_2)_2$), 4.61 уш м (1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7.25 с (4H, $(\text{CH}_{\text{аром}})_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.9 (C^{12}), 29.8 (C^6), 32.0 (C^9), 34.8 (C^5), 49.2 (C^8), 59.1 (C^{12}), 61.8 (C^7), 102.4 (C^{11}), 126.2 (C^3), 130.3 (C^4), 136.1 (C^2), 153.2 (C^1). Найдено (%): C, 76.27; H, 10.47; N, 2.51. $\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{NO}_4$. Вычислено (%): C, 76.11; H, 10.53; N, 2.40. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 584.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

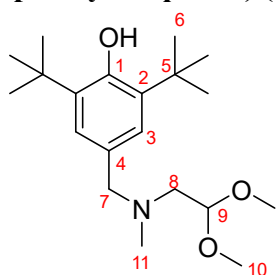


4,4'-(((4,4-диэтоксипропил)азандиил)бис(метилен))бис(2,6-ди-трет-бутилфенол) (53).



Выход 0.3 г (91%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.63 уш т (6H, $(\text{CH}_3)_2$), 1.44 с (36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_4$), 0.9 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.91 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.91 уш м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.99 уш д (4H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.06 уш м (4H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.91 уш м (1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6.64 с (4H, $(\text{CH}_{\text{аром}})_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.8 (C^{13}), 21.4 (C^8), 29.8 (C^6), 30.9 (C^{10}), 33.7 (C^5), 51.9 (C^8), 57.6 (C^{12}), 60.3 (C^7), 102.3 (C^{11}), 124.9 (C^3), 129.1 (C^4), 135.0 (C^2), 152.0 (C^1). Найдено (%): C, 79.27; H, 10.58; N, 4.74. $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{NO}_4$. Вычислено (%): C, 76.33; H, 10.62; N, 2.34. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 598.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4,4'-((1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(метилен))бис(2,6-дигрет-бутилфенол) (54). Выход 0.35 г (92%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):



1.46 с (18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.34 д (3H, NCH_3), 2.54 д (2H, NCH_2 , J_{HH} 5.4), 3.32 с (6H, (OCH_3)), 3.6 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.51 т (2H, NCH_2CH , J_{HH} 5.4), 7.12 уш с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 25.1 (C^6), 28.9 (C^5), 38.3 (C^{11}), 47.1 (C^{10}), 52.6 (C^7), 58.6 (C^8), 97.6 (C^9), 120.5 (C^3), 123.8 (C^4), 130.1 (C^2), 147.5 (C^1). Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z Найдено 338.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.4 Биологическая активность

3.4.1 Цитотоксичность синтезированных соединений

Исследования цитотоксичности синтезированных соединений проведены сотрудниками лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН Сапуновой А.С., Волошиной А.Д., Любиной А.П. Синтезированные соединения были исследованы на цитотоксичность в отношении нормальных и опухолевых клеточных линий человека. Оценку их цитотоксического действия проводили путем подсчета жизнеспособных клеток с помощью многофункциональной системы Cytell Cell Imaging (GE Helthcare Life Science, Швеция), используя приложение Cell Viability BioApp, которое позволяет точно подсчитать количество клеток, оценить их жизнеспособность на основании интенсивности флуоресценции [180]. Для экспериментов использовали опухолевые культуры клеток М-Hela клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния Hela, клон М-Hela), MCF7 (аденокарцинома молочной железы (плевральная жидкость)), А-549 (человек, карцинома легкого), РС-3 (рак предстательной железы человека), HuTu 80 (аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека), PANC-1 (рак поджелудочной железы человека) и нормальной клеточной линии (клетки печени (Chang liver)). Клеточные линии были получены из коллекций Института цитологии РАН (Санкт-Петербург) и НИИ вирусологии РАМН (Москва).

Степень подавления роста клеток под влиянием тестируемого агента вычисляли по формуле:

$$\text{N}\% = (1 - \text{Опыт/Контроль}) \times 100$$

Затем по кривой зависимости роста культуры клеток от концентрации соединения определяли IC_{50} , то есть концентрацию препарата, вызывающего торможение роста клеток на 50%.

Антимикробную активность тестируемых соединений определяли методом серийных микроразведений в 96-луночных планшетах. Разведения готовили в бульоне Мюллера-Хинтона для культивирования бактерий и в бульоне Сабуро для грибных патогенов. Для эксперимента использовали культуры грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P FDA 209P (*Sa*), *Bacillus cereus* ATCC 10702 NCTC 8035 (*Bc*); *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (*Ef*); грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli* ATCC 25922 (*Ec*), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (*Pa*) и грибов: *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* 1773 (*Tm*) и *Candida albicans* ATCC 10231 (*Ca*) из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболensk». Метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) были выделены из организма больных хроническим тонзиллитом (MRSA-1) и синуситом (MRSA-2) в бактериологической лаборатории Республиканской клинической больницы (Казань, Россия). Концентрация бактерий в опыте составляла 3.0×10^5 КОЕ/мл, грибов – 2.0×10^3 КОЕ/мл. Результаты регистрировались каждые 24 часа в течение 5 дней. Культуры бактерий и грибов инкубировали при 37°C и 25°C соответственно. Эксперимент был повторен трижды. Для лучшей растворимости веществ в питательную среду добавляли 5% диметилсульфоксида (ДМСО), тестируемые штаммы не теряли жизнеспособности при этой концентрации. Для определения минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации (МБК, МФК) аликвоту суспензии тест-микроорганизмов переносили на агаризованную питательную среду и инкубировали при 37°C либо 25°C соответственно. МБК либо МФК представляют собой минимальные концентрации, при которой отсутствовали колонии микроорганизмов, что свидетельствует об их гибели с эффективностью > 99.9% [181].

Клетки и материалы

Для экспериментов использовали культуру клеток печени человека (Chang liver) из коллекции НИИ вирусологии РАМН (Москва).

МТТ-анализ

Цитотоксическое действие на клетки определяли с помощью колориметрического метода клеточной пролиферации – МТТ-теста. НАДФ-Н-зависимые ферменты клеточной оксидоредуктазы при определенных условиях могут отражать количество жизнеспособных клеток. Эти ферменты способны восстанавливать тетразолиевый краситель (МТТ) - 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолий бромид до нерастворимого сине-фиолетового формазана, который кристаллизуется внутри клетки. Количество

образовавшегося формазана пропорционально количеству клеток с активным метаболизмом. Клетки высевали на 96-луночный планшет Nunc в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C до образования монослоя. Затем питательную среду удаляли и в лунки, приготовленные непосредственно в питательной среде с добавлением 5% ДМСО для улучшения растворимости, добавляли по 100 мкл растворов испытуемого препарата в заданных разведениях. Через 48 часов инкубации клеток с тестируемыми соединениями питательную среду удаляли из чашек и добавляли по 100 мкл питательной среды без сыворотки с МТТ в концентрации 0,5 мг/мл и инкубировали 4 часа при 37°C. С. В каждую лунку к кристаллам формазана добавляли по 100 мкл ДМСО. Оптическую плотность регистрировали при длине волны 540 нм на микропланшетном ридере Invitrologic (Россия). Эксперименты для всех соединений повторяли трижды.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящей диссертации использованы следующие сокращения:

АФК – активные формы кислорода

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ПЗФ – пространственно затрудненный фенол

ЧАС – четвертичная аммониевая соль

ДМСО-*d*₆ – дейтерированный диметилсульфоксид

ДМФА – N,N-диметилформамид

CDCl₃ – дейтерированный хлороформ

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ИК – инфракрасная спектроскопия

м.д. – миллионные доли

РСА – рентгеноструктурный анализ

J – константа спин-спинового взаимодействия (Гц)

ν – частота

δ – химический сдвиг

MALDI – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

ESI – ионизация электроспрея

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Впервые получены амидофосфонаты, содержащие в своей структуре ПЗФ и диаминовый фрагменты в результате реакции соответствующих хлорфосфонатов с N,N-диметилэтан-1,2-диамином, N,N-диметилпропан-1,2-диамином. Алкилированием терминального атома азота в этих соединениях алкилгалогенидами, с различной длиной алифатической цепи, синтезированы новые аммониевые соли.
2. Установлено, что реакция диалкил (3,5-ди-трет-бутил-4-оксо-2,5-циклогексидиенилиден) метилфосфоната с рядом алифатических аминов, содержащих в структуре гетероциклический фрагмент, приводит к образованию новых α -аминофосфонатов, содержащих ПЗФ и N-гетероциклические фрагменты. Взаимодействием гидроксибензилхлорфосфонатов с различными алифатическими с соответствующими алифатическими аминами, содержащие N-гетероциклические фрагменты, получены новые фосфонамиды, содержащие в своей структуре ПЗФ и N-гетероциклические фрагменты.
3. Синтезированы первые представители производных биспирина, содержащие один или два ПЗФ фрагмента. Обнаружено, что при взаимодействии производных биспирина с диалкил (3,5-ди-трет-бутил-4-оксо-2,5-циклогексидиенилиден) метилфосфонатом образуются исключительно продукты монозамещения. Реакция 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилацетата с биспирином, в зависимости от его природы, приводит к образованию моно или дизамещенных продуктов.
4. Получена серия новых α -аминофосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ и ацетальные фрагменты в результате реакции 1, 6 нуклеофильного присоединения α -, β -, γ -аминоацеталей к фосфорилированным метиленихинонам. Ацилированием α -аминофосфонатов хлорацетил хлоридом получены новые α -амидофосфонаты, содержащие терминальную хлорметильную группу.
5. Взаимодействием хлорфосфонатов с соответствующими α -, β -, γ -аминоацетальными получены новые фосфонамиды, содержащие в структуре ПЗФ и ацетальные фрагменты. Чтобы оценить влияние фосфорильной группы на биологическую активность в ряду синтезированных соединений в результате реакции 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилацетата с α -, β -, γ -аминоацетальными получены новые соединения, содержащие в структуре только один или два ПЗФ фрагмента.
6. Изучена *in vitro* цитотоксичность полученных соединений, в отношении опухолевых клеточных линий и в нормальной клетке Chang liver. Обнаружено, что аммониевые соли

амидофосфонатов проявляют более высокую активность в сравнении с лекарственным препаратом сравнения сорафенибом. Соединение, проявившее наибольшую активность – аммониевая соль с длиной спейсера между атомами азота $n=3$ и с алкильным фрагментом у катиона азота C14, содержащее пропильный заместитель у атома фосфора. Наибольшая активность проявилась относительно клеточной линии NuTu80- IC50 3.8 μM с высоким индексом селективности SI=22. Установлено, что аминоксифонаты, содержащие ПЗФ и N-гетероциклические фрагменты демонстрирует хорошую противоопухолевую активность. Показано, что соединения, полученные введением гетероциклического амина непосредственно к атому фосфора (фосфонамиды), показывают меньшую эффективность относительно опухолевых клеток. Исследована цитотоксичность α -аминоксифонатов, содержащих в своей структуре производные 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан, соединения показали высокий противоопухолевую активность, с наилучшим значением относительно опухолевых клеток NuTu80- IC50 11.2 μM . Исследована цитотоксичность аминоксифонатов, содержащих ацетальные и ПЗФ фрагменты. Соединениями, проявившими наибольшую активность, являются аминоксифонаты, в структуру которых введен ацетальный и хлорамидные, ПЗФ фенольные фрагменты.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее развитие научного направления, представленного в настоящей диссертационной работе, позволит создать большую библиотеку новых α -аминоксифонатов, фосфонамидов, содержащих в структуре ПЗФ, различные функциональные группы, обладающие высокой противоопухолевой и антимикробной активностями. Можно отметить наиболее перспективные направления: на основе полученных соединений лидеров в ряду фосфонамидов, содержащих аммониевый и ПЗФ фрагменты, в будущем могут быть получены новые эффективные, малотоксичные лекарственные противомикробные, противоопухолевые препараты; аминоксифонаты, в структуре которых присутствует биспидиновый фрагмент, могут быть использованы в качестве органокатализаторов, лигандов металлокомплексов для проведения стереоселективного органического синтеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krečmerová, M. Phosphonates and Phosphonate Prodrugs in Medicinal Chemistry: Past Successes and Future Prospects / M. Krečmerová, P. Majer, R. Rais, S.B. Slusher // *Front. Chem.* - 2022. – Vol .10. – P. 1625-1634.
2. Heidel, K.M. Phosphonate prodrugs: an overview and recent advances / K.M. Heidel, C.S. Dowd // *Future Medicinal Chemistry.* - 2019. – Vol. 13. - P. 1625–1643.
3. Huang, X. Anticancer Platinum (IV) Prodrugs Containing Monoaminophosphonate Ester as a Targeting Group Inhibit Matrix Metalloproteinases and Reverse Multidrug Resistance/ X. Huang, R. Huang, S. Gou, Z. Wang, H. Wang // *Bioconjug Chem.* - 2017. – Vol. 28, N 4. - P. 1305–1323.
4. Yu, Y.C. Design, synthesis and pharmacological evaluation of new 2-oxo-quinoline derivatives containing α -aminophosphonates as potential antitumor agents / Y.C. Yu, W.B. Kuang, R. Z. Huang, Y. L. Fang, Y. Zhang Z. F. Chen, X. L. Ma // *Medchemcomm.* - 2017. – Vol. 8, N 6. - P. 1158–1172.
5. Aita, S. Novel α -Aminophosphonates of imatinib Intermediate: Synthesis, anticancer Activity, human Abl tyrosine kinase Inhibition, ADME and toxicity prediction / S. Aita, V. N. Badavath, M. Gundluru, M. Sudileti, B. R. Nemallapudi, S. Gundala, G. V. Zyryanov, N. R. Chamarti, S. R. Cirandur // *Bioorg Chem.* - 2021. – Vol. 109. – P. 104718.
6. Kaboudin, B. Hydroxy- and Amino-Phosphonates and -Bisphosphonates: Synthetic Methods and Their Biological Applications/ B. Kaboudin, P. Daliri, F. Samaneh, E. Hesam // *Front Chem.* - 2022. - Vol. 10. – P. 890696.
7. Baer, K.N. Glyphosate / K.N. Baer, B.J. Marcel // *Encyclopedia of Toxicology.* - 2014. - P. 767–769.
8. Qureshi, A. Synthesis and Evaluation of Anti-HIV Activity of Mono- and Di-Substituted Phosphoramidate Conjugates of Tenofovir / A. Qureshi, A. O. Louise, N. Salem El-Sayed, A. Verma, G. F. Doncel, M. I. Choudhary, H. Siddiqui // *Molecules.* - 2022. – Vol. 27, N 14. – P. 4447.
9. Kadri, H. Aryloxy Diester Phosphoramidate Prodrugs of Phosphoantigens (ProPAgens) as Potent Activators of V γ 9/V δ 2 T-Cell Immune Responses / T. E. Taher, Q. Xu, M. Sharif, E. Ashby, R. T. Bryan, B. E. Willcox, Y. Mehellou // *J Med Chem.* - 2020. – Vol. 63, N 19. - P. 11258–11270.

10. Zhang, Q. An O-Benzyl Phosphoramidate Prodrug of Tenofovir for the Treatment of Hepatitis B Virus Infection / Q. Zhang, Y. Peng, J. Hou, Y. Chen, B. Liu, P. Z., W. Yu, J. Chang // *J Med Chem.* - 2022. – Vol. 65, N 13. - P. 9493–9505.
11. Palica, K. Metallo- β -Lactamase Inhibitor Phosphoramidate Monoesters / K. Palica, M. Voráčová, S. Skagseth, A. A. Rasmussen, L. Allander, M. Hubert, L. Sandegren, H. Leiros, H. Andersson, M. Erdélyi // *ACS Omega.* - 2022. – Vol. 7, N 5. - P. 4550–4562.
12. Tsurusaki, T. Development of a new synthetic method for oligodeoxynucleotides using 3'-H-phosphoramidate derivatives / T. Tsurusaki, K. Sato, T. Wada // *Org Biomol Chem.* - 2023. – Vol. 21, N 12. - P. 2486–2492.
13. Yu, H. Development and Clinical Application of Phosphorus-Containing Drugs / H. Yu, H. Yang, E. Shi, W. Tang // *Med Drug Discov.* - 2020. - Vol. 8. - P. 100063.
14. Arora, M. Evaluation of NUC-1031: a first-in-class ProTide in biliary tract cancer / A M. Bogenberger, J.M. Abdelrahman // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2020. – Vol. 65, N 6. - P. 1063–1078.
15. McKissock, F.G. Abstract 1848: NUC-3373 induces ER stress and the release of damage associated molecular patterns in colorectal cancer cells/ F.G. McKissock, O.J. Read, D.J. Harrison // *Cancer Res.* - 2020. - Vol. 80, N 16. - P. 1848.
16. Mucha, A. Remarkable potential of the α -aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry / A. Mucha, P. Kafarski, Ł. Berlicki // *Journal of Medicinal Chemistry.* - 2011. - Vol. 54, N 17. - P. 5955–5980.
17. Elliott, T.S. The use of phosphate bioisosteres in medicinal chemistry and chemical biology / T.S. Elliott, A. Slowey, Y. Ye. S. J. Conway // *Med. Chem. Commun.* - 2012. – Vol. 3, N 7. - P. 735–751.
18. Macchiarulo, A. Exploring the other side of biologically relevant chemical space: Insights into carboxylic, sulfonic and phosphonic acid bioisosteric relationships / A. Macchiarulo, R. Pellicciari // *J Mol Graph Model.* - 2007. - Vol. 26, N 4. - P. 728–739.
19. Chen, Y.-Y. Design and synthesis of novel 20(S)- α -aminophosphonate derivatives of camptothecin as potent antitumor agents / Y. Y. Chen, Y. P. Bai, B. Li, X. Bo Zhao, C. J. Yang, Y. Q. Liu, J. M. Gao, C. Li, J. W. Peng, Z. M. Zhao, Z. Zhang, C. R. Xu // *Bioorg Chem.* - 2021. – Vol. 114. - P. 105065.

20. Du, Q. Discovery of phosphoramidate IDO1 inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer / Q. Du, X. Feng, Y. Wang, Xi Xu, Y. Zhang, X. Qu, Z. Li, J. Bian // *Eur J Med Chem.* - 2019. - Vol. 182. - P. 111629.
21. Xu, Y. Molecules Synthesis and Antiviral Bioactivities of α -Aminophosphonates Containing Alkoxyethyl Moieties / Y. Xu, K. Yan, Song, G. Xu, S. Yang, W. Xue, D. Hu, P. Lu, G. Ouyang, L. Jin, Z. Chen // *Molecules.* - 2006. - Vol. 11. – P. 666–676.
22. Kerkour, R. Novel α -aminophosphonate derivatives synthesis, theoretical calculation, Molecular docking, and in silico prediction of potential inhibition of SARS-CoV-2 / R. Kerkour, N. Chafai, O. Moumeni, S. Chafaa // *J Mol Struct.* - 2023. - Vol. 1272. - P. 134196.
23. Orsini, F. Aminophosphonic Acids and Derivatives. Synthesis and Biological Applications / F Orsini, G Sello, M Sisti // *Current Medicinal Chemistry.* - 2010. - Vol. 17. – P. 264–289.
24. Lejczak, B. Biological Activity of Aminophosphonic Acids and Their Short Peptides. / B. Lejczak, P. Kafarski // *Phosphorous Heterocycles I.* - 2009. – Vol. 20 - P. 31–63.
25. Schweiker, S.S. α -Aminophosphonates as Potential PARP1 Inhibitors / S. S. Schweiker, A. L. Tauber, C. M. Kam, D. J. Eyckens, L. C. Henderson, S. M. Levonis// *ChemistrySelect.* - 2020. - Vol. 5, N 14. - P. 4205–4209.
26. Makhaeva, G.F. Kinetics and mechanism of inhibition of serine esterases by fluorinated aminophosphonates / G. F. Makhaeva, A. Y. Aksinenko, V. B. Sokolov, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov, N. D. Hein, J. W. Kampf, S. J. Wijeyesakere, R. J. Richardson // *Chem Biol Interact.* - 2010. - Vol. 187, N 1. - P. 177–184.
27. Kocsis, D. Transdermal Delivery of α -Aminophosphonates as Semisolid Formulations—An In Vitro-Ex Vivo Study / D. Kocsis, P. Regina Varga, R. Keshwan, M. Nader, M. Lengyel, P. Szabó, I. Antal, K. Kánai, G. Keglevich, F. Erdő // *Pharmaceutics.* - 2023. - Vol. 15, N 5. – P. 1464.
28. Hkiri, S. Synthesis of Novel 1,3,4-Oxadiazole-Derived α -Aminophosphonates/ α -Aminophosphonic Acids and Evaluation of Their In Vitro Antiviral Activity against the Avian Coronavirus Infectious Bronchitis Virus / S. Hkiri, M. Mekni-Toujani, E. Üstün, K. Hosni, A. Ghram, S. Touil, A. Samarat, D. Sémeril // *Pharmaceutics.* - 2023. - Vol. 15, N 1. – P. 114.
29. Bowler, M.W. Why did Nature select phosphate for its dominant roles in biology? / M. W. Bowler, M. J. Cliff, J. P. Wallt, G. M. Blackburn // *New Journal of Chemistry.* - 2010. - Vol. 34, N 5. - P. 784–794.

30. Horsman, G.P. Phosphonate Biochemistry. / G.P. Horsman, D.L Zechel // Chem Rev. 2017. - Vol. 117. - P. 5704–5783.
31. Wörsdörfer, B. Organophosphonate-degrading PhnZ reveals an emerging family of HD domain mixed-valent diiron oxygenases / B. Wörsdörfer, M. Lingaraju, N. Yennawar, A. Boal, C. Krebs, J. M. Bollinger Jr, M. Pandelia // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2013. - Vol. 110, N 47. - P. 18874–18879.
32. Naydenova, E.D. Synthesis and biological activity of novel small peptides with aminophosphonates moiety as NOP receptor ligands / E. Naydenova, P. Todorov, P. Mateeva, R. Zamfirova, N. Pavlov, S. Todorov // Amino Acids. - 2010. - Vol. 39, N 5. - P. 1537–1543.
33. Allen, M.C. Renin inhibitors. Synthesis of transition-state analog inhibitors containing phosphorus acid derivatives at the scissile bond / M. C. Allen, W. Fuhrer, B. Tuck, R. Wade, J. M. Wood // J Med Chem. - 1989. - Vol. 32, N 7. - P. 1652–1661.
34. Bourdin, C. Synthesis and evaluation against hepatitis C virus of 7-deaza analogues of 2'-C-methyl-6-O-methyl guanosine nucleoside and l-Alanine ester phosphoramidates / C. Bourdin, C. McGuigan, A. Brancale, S. Chamberlain, J. Vernachio, J. Hutchins, E. Gorovits, A. Kolykhalov, J. Muhammad, J. Patti, G. Henson, B. Bleiman, K. D. Bryant, B. Ganguly, D. Hunley, A. Obikhod, C. R. Walters, J. Wang, C. V S Ramamurty, S. K Battina, C. S. Rao // Bioorg Med Chem Lett. - 2013. - Vol. 23, N 7. - P. 2260–2264.
35. Lee, W.A. Selective Intracellular Activation of a Novel Prodrug of the Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase Inhibitor Tenofovir Leads to Preferential Distribution and Accumulation in Lymphatic Tissue / W. A. Lee, G. He, E. Eisenberg, T. Cihlar, S. Swaminathan, A. Mulato, K. C Cundy // Antimicrob Agents Chemother. - 2005. - Vol. 49, N 5. - P. 1898–1906.
36. Ray, A.S. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus / A.S. Ray, M.W. Fordyce, M.J.M. Hitchcock // Antiviral Res. - 2016. - Vol. 125. - P. 63–70.
37. Slusarczyk, M. Phosphoramidates and phosphonamidates (ProTides) with antiviral activity / M. Slusarczyk, M. Serpi, F. Pertusati // Antivir Chem Chemother. - 2018. - Vol. 26. - P. 2040206618775243.
38. Jiang, Y. Pharmacokinetics of a weekly transdermal delivery system of tenofovir alafenamide in hairless rats / Y. Jiang, X. Gao, O. N. Singh, W. Zhang, V. Agrahari, M. M. Peet, M. R. Clark // Int J Pharm. - 2020. - Vol. 582. - P. 119342.

39. Tamuzi, J.L. Tenofovir Alafenamide versus Tenofovir Disoproxil Fumarate: Systematic Review and Meta-Analysis / J.L. Tamuzi // *International Journal of Pulmonary & Respiratory Sciences*. - 2018. - Vol. 2, N 5. – P. 555600.
40. Gibadullina, E.M. Synthesis of new α -aminophosphonates containing sterically hindered phenol fragments based on the reaction of 3,5-di(tert-butyl)-4-oxo-2,5-cyclohexadienylidenemethylphosphonates with aliphatic amines / E. Gibadullina, T. Shaekhov, A. K. Badrtdinov, Y. K. Voronina, A. Burilov // *Russian Chemical Bulletin*. - 2013. - Vol. 62, N 7. - P. 1609–1613.
41. Sobanov, A.A. Kinetics and mechanism of the Pudovik reaction in the azomethine series: III. Acid-catalyzed hydrophosphorylation of imines / A. A. Sobanov, A. V. Zolotukhin, I. V. Galkina, V. I. Galkin, R. A. Cherkasov // *Russ J Gen Chem*. - 2006. - Vol. 76, N 3. - P. 421–429.
42. Смолобочкин, А.В. Синтез новых α -аминофосфонатов на основе циклогексиламина/ А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, К.А. Досжанова, А.Б. Куандыкова, Б.Ж. Джиембаев, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, Р.А. Черкасов // *Журнал общей химии*. - 2020. - Т. 90, № 6. - С. 980–984.
43. Vagapova, L.I. New aminophosphonates (aminophosphine oxides) containing acetal groups in reactions with polyatomic phenols / L. I. Vagapova, A. R. Burilov, M.A. Pudovik // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. - 2016. - Vol. 191, N 11–12. - P. 1527–1529.
44. Sravya, G. Synthesis of α -aminophosphonates by the Kabachnik-Fields reaction / G. Sravya A. Balakrishna, N.B.Reddy // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. - 2021. - Vol. 196, N 4. - P. 353–381.
45. Varga, P.R. Synthesis of α -aminophosphonates and related derivatives; the last decade of the kabachnik–fields reaction / P.R. Varga, G. Keglevich // *Molecules*. - 2021. - Vol. 26, N 9. – P. 2511.
46. Keglevich, G. The Kabachnik-Fields reaction: Mechanism and synthetic use / G. Keglevich, E. Bálint // *Molecules*. - 2012. - Vol. 17, N 11. - P. 12821–12835.
47. Amira, A. Recent Advances in the Synthesis of α -Aminophosphonates: A Review / A. Amira, A. Zineb, K. Hacène, Y. Chemam // *ChemistrySelect*. - 2021. - Vol. 6, N 24. - P. 6137–6149.
48. Zlotin, S.G. The green chemistry paradigm in modern organic synthesis // *Russian Chemical Reviews*. - 2023. - Vol. 92, N 12. - P. RCR5104.

49. Boza, A.F. Synthesis of α -aminophosphonates using a mesoporous silica catalyst produced from sugarcane bagasse ash / A. F. Boza, V. L. Kupfer, A. R. Oliveira, E. Radovanovic, A. W. Rinaldi, J. G. Meneguín, N. L. C. Domingues, M. P. Moisésad, S. L. Favaro // RSC Adv. - 2016. Vol. 6, N 29. - P. 23981–23986.
50. Chandrasekhar, S. Three component coupling catalyzed by TaCl₅–SiO₂: synthesis of α -amino phosphonates / S. Chandrasekhar, S. J. Prakash, V. Jagadeshwar, C. Narsihmulu // Tetrahedron Lett. - 2001. - Vol. 42, N 32. - P. 5561–5563.
51. Dake, S.A. Ionic liquid promoted synthesis, antibacterial and in vitro antiproliferative activity of novel α -aminophosphonate derivatives / S. A. Dake, D. S. Raut, K. R. Kharat, R. S. Mhaske, S. U. Deshmukh, R. P. Pawar // Bioorg Med Chem Lett. - 2011. - Vol. 21, N 8. - P. 2527–2532.
52. Azizi, K. A catalyst-free synthesis of α -aminophosphonates in glycerol / K. Azizi, M. Karimi, A. Heydari // Tetrahedron Lett. - 2014. - Vol. 55, N 52. - P. 7236–7239.
53. Rashid, Z. Highly efficient one-pot four-component Kabachnik–Fields synthesis of novel α -amino phosphonates under solvent-free and catalyst-free conditions / Z. Rashid, H. Naeimi, R. Ghahremanzadeh // RSC Adv. - 2015. - Vol. 5, N 120. - P. 99148–99152.
54. Gábor, D. Catalyst- and Solvent-Free Room Temperature Synthesis of α -Aminophosphonates: Green Accomplishment of the Kabachnik–Fields Reaction / D. Gábor, P. Pollák, B. Volk, A. Dancsó, G. Simig, M. Milen // ChemistrySelect. - 2023. - Vol. 8, N 26. - P. e202301460.
55. Kaboudin, B. A catalyst-free, three-component decarboxylative coupling of amino acids with aldehydes and H-dialkylphosphites for the synthesis of α -aminophosphonates / B. Kaboudin, L. Karami, J. Kato, H. Aoyama, T. Yokomatsu // Tetrahedron Lett. - 2013. - Vol. 54, N 36. - P. 4872–4875.
56. Keglevich, G. Eco-Friendly Accomplishment of the Extended Kabachnik–Fields Reaction; a Solvent- and Catalyst-Free Microwave-Assisted Synthesis of Aminophosphonates and Aminophosphine Oxides / G. Keglevich, A. Szekrényi // Letters in Organic Chemistry. - 2008. - Vol. 5. - P. 616–622.
57. Tajti, Á. Microwave-assisted kabachnik–fields reaction with amino alcohols as the amine component / Á. Tajti, E. Szatmári, F. Perdih, G. Keglevich, E. Bálint // Molecules. - 2019. - Vol. 24, N 8. – P. 1640.
58. Chinthaparthi, R.R. Green Synthesis of α -Aminophosphonate Derivatives on a Solid Supported TiO₂–SiO₂ Catalyst and Their Anticancer Activity / R. Chinthaparthi, I. Bhatnagar, C. S. R.

- Gangireddy, S. C. Syama, S. R. Cirandur // Arch Pharm (Weinheim). - 2013. - Vol. 346, N 9. - P. 667–676.
59. Long, Z. Ultrasonic-assisted Kabachnik-Fields reaction for rapid fabrication of AIE-active fluorescent organic nanoparticles / Z. Long, M. Liu, R. Jiang, G. Zeng, Q. Wan, H. Huang, F. Deng, Y. Wan, X. Zhang, Y. Wei // Ultrason Sonochem. - 2017. - Vol. 35. - P. 319–325.
 60. Shinde, P. An organocatalyzed facile and rapid access to α -hydroxy and α -amino phosphonates under conventional/ultrasound technique / P. Shinde // Tetrahedron Lett. - 2011. - Vol. 52, N 22. - P. 2889–2892.
 61. Ismagilov, R.K. Reaction of phosphorylated 2,6-di-tert-butyl-4-methylene-2,5-cyclohexadienones with nucleophilic reagents / R. K. Ismagilov, V. V. Moskva, T. Zykova, V. P. Arkhipov // Zhurnal Obshchei Khimii. - 1994. - Vol. 65, N 9. - P. 1472–1474.
 62. Исмагилов, Р.К. Синтез и свойства фосфорилированных 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилгидразинов / Р.К. Исмагилов, В.В. Москва, В.П., Иванцов // Журнал общей химии. - 2000. - Т. 70, № 1. - С. 49–50.
 63. Исмагилов, Р.К. Синтез и свойства фосфорилированных 2,6-ди-трет-бутил-4-метилен-2,5-циклогексадиенонов / Р.К. Исмагилов, В.В. Москва, А.Е. Архипов, В.П., Иванцов, Л.Ю. Копылова // Журнал общей химии. - 1991. - Т. 61, № 2. - С. 387–391.
 64. Исмагилов, Р.К. Синтез и свойства α -замещенных 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилфосфонатов / Р.К. Исмагилов // Журнал общей химии. - 1995. - Т. 65, № 9. - С. 1479–1481.
 65. Vagapova, L.I. Synthesis and structure of new phosphorylated β - And γ -amino acetals containing a sterically hindered phenol group / L. I. Vagapova, L. R. Amirova, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, O.G. Sinyashin // Russian Journal of Organic Chemistry. - 2015. - Vol. 51, N 9. - P. 1268–1271.
 66. Vagapova, L.I. Synthesis and Structure of Aminophosphonates Containing 3,5-Di-Tert-Butyl-4-Hydroxyphenyl and Acetal Groups / L. Vagapova, L. R. Amirova, V. V. Syakaev, J. K. Voronina, D. B. Krivolapov, A. R. Burilov // Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem. - 2015. - Vol. 190, N 12. - P. 2283–2290.
 67. Gibadullina, E.M. Novel O-alkyl (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)phosphonochloridates: Synthesis and properties / E. M. Gibadullina, R. R. Azmukhanova, M. A. Pudovik, A. R. Burilov // Heteroatom Chemistry. - 2017. - Vol. 28, N 3. - P. e21366.

68. Fu, N. Facile synthesis of phosphoramidate- and phosphonate-linked phosphonopeptides / N. Fu, Q. Zhang, L. Duan, J. Xu // *Journal of Peptide Science*. - 2006. - Vol. 12, N 4. - P. 303–309.
69. Zhang, Z. Advances in the study of P(O)-N bond construction / Z. Zhang, Q. Yan, R. Gao, H. Wang // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. - 2023. - Vol. 198, N 10. - P. 789–799.
70. Backx, S. Synthesis of Mixed Phosphonate Esters and Amino Acid-Based Phosphoramidates, and Their Screening as Herbicides / S. Backx, W. Desmedt, A. Dejaegere, A. Simoens, J. V. de Poel, D. Krasowska, K. Audenaert, C. V Stevens, S. Mangelinckx // *Int J Mol Sci*. - 2024. - Vol. 25, N 9. – P. 4739.
71. Wilkening, I. Synthesis of phosphoramidate peptides by Staudinger reactions of silylated phosphinic acids and esters / I. Wilkening, G. del Signore, C.P.R. Hackenberger // *Chemical Communications*. - 2011. - Vol. 47, N 1. - P. 349–351.
72. Focken, T. Application of cyclic phosphoramidate reagents in the total synthesis of natural products and biologically active molecules / T. Focken, S. Hanessian // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. - 2014. - Vol. 10. - P. 1848–1877.
73. Palacios, F. A simple route to novel 2,5-dihydro-1,5,2-diazaphosphinines from primary enamine phosphonates / F. Palacios, A. M. O. de Retana, Sergio Pascual, R. L. de Munain, J. Oyarzabal, J. M. Ezpeleta // *Tetrahedron Lett*. - 2002. - Vol. 43, N 34. - P. 5917–5919.
74. Palacios, F. Synthesis of novel 2,5-dihydro-1,5,2-diazaphosphinines from primary enamine phosphonates and from alkyl phosphonates / F. Palacios, A. M. O. de Retana, S. Pascual, R. L. de Munain, Julen Oyarzabal, José M. Ezpeleta // *Tetrahedron*. - 2005. - Vol. 61, N 5. - P. 1087–1094.
75. Costa Da, D. Novel methods for the synthesis of 1,5,2-diazaphosphinines as potential inhibitors of HCV polymerase / D. Da Costa, A. Roland, C.B. Dousson // *Tetrahedron Lett*. - 2017. - Vol. 58, N 3. - P. 194–196.
76. Xu, J. Synthetic Methods of Phosphonopeptides / J. Xu // *Molecules*. 2020. - Vol. 25, N 24. – P. 5894.
77. Hailes, H.C. 1,4-Addition of chiral 2-propenylphosphoramidate anions to α -substituted cyclopentenones: use in enantioselective syntheses of methyl dihydrojasmonates and methyl jasmonates / H.C. Hailes, B. Isaac, M.H. Javaid // *Tetrahedron Lett*. - 2001. - Vol. 42, N 41. - P. 7325–7328.

78. Hariharan, M.S.C. Synthesis of Phosphonopeptide Derivatives / S.C. M. Hariharan, A.E. Martell // *Synth Commun.* - 1973. - Vol. 3, N 5. - P. 375–379.
79. Kafarski, P. Phosphonopeptides containing free phosphonic groups: recent advances / P. Kafarski // *RSC Adv.* - 2020. - Vol. 10, N 43. - P. 25898–25910.
80. Shan, H. J. Retention of Configuration in Displacement Reactions of 2-Chloro-1,3,2-oxazaphospholidin-2-one. Stereoselective 1,4-Addition Reaction of the Anion of Chiral 2-Propenylphosphonamide / H. J. Shan, S. Shankar, W. Hui, R. Didier, B. S. Narasimha, C. Roch, R. Paul, I. D.H.C. Sadahiko // *Synlett.* - Vol. 1992, N 10. - P. 817–820.
81. Terraneo, G. Stacked Aryl Groups in P-Resolved Cyclic Phosphonamides as a new conformational constrain / A. M. Capozzi, C. Pigliacelli, G. Terraneo, C. Cardellicchio // *CrystEngComm.* - 2019. - Vol. 21. – P. 7224-7232.
82. Bouchareb, F. Ultrasound-promoted, rapid and green synthesis of phosphonamide derivatives under catalyst and solvent-free conditions / F. Bouchareb, M. Berredjem, A. Bouzina, M. Guerfi // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* - 2020. - Vol. 196, N 4. - P. 422–430.
83. Bouchareb, F. Efficient Method for the Synthesis of Diazaphospholidines: Toxicological Evaluation / F. Bouchareb, S. Hessainia, M. Berredjem, H. Benbouzid, H. Djebbar, Nour. E. Aouf // *American Journal of Organic Chemistry.* - 2012. - Vol. 2, N 1. - P. 14–17.
84. Wu, Y. Redox-Neutral P(O)–N Coupling between P(O)–H Compounds and Azides via Dual Copper and Photoredox Catalysis / Y. Wu, K. Chen, X. Ge, P. Ma, Z. Xu, H. Lu, G. Li // *Org Lett.* - 2020. - Vol. 22, N 15. - P. 6143–6149.
85. Szweda, M. Significance of cyclooxygenase-2 in oncogenesis / M. Szweda, A. Rychlik, I. Babińska, A. Pomianowski // *Journal of Veterinary Research (Poland).* - 2019. - Vol. 63, N 2. - P. 215–224.
86. Psurski, M. Novel phosphonate analogs of sulforaphane: Synthesis, in vitro and in vivo anticancer activity / M. Psurski, Ł. Janczewski, M. Świtalska, A. Гайда, T. Goszczyński, J. Oleksyszyn, J. Wietrzyk, T. Gajda // *Eur J Med Chem.* - 2017. - Vol. 132. - P. 63–80.
87. Huang, X.-C. Synthesis and antitumor activities of novel thiourea α -aminophosphonates from dehydroabietic acid / X.-C. Huang, M. Wang, Y.-M. Pan, G.-Y. Yao, H.-S. Wang, X.-Y Tian, J.-K. Qin, Y. Zhang // *Eur J Med Chem.* - 2013. - Vol. 69. - P. 508–520.

88. Zhang, B. Discovery of novel aminophosphonate derivatives containing pyrazole moiety as potential selective COX-2 inhibitors / B. Zhang, X.-T. Hu, K.-M. Zhou, Y.-S. Yang, H.-L. Zhu // *Bioorg Chem.* - 2020. - Vol. 102. – P. 104096.
89. Abu-Bakr, S.M. Synthesis of furo[3,2-g]chromones under microwave irradiation and their antitumor activity evaluation / S. M. Abu-Bakr, M. D. Khidre, M. A. Omar, S. A. Swelam, H. M. Awad // *J Heterocycl Chem.* - 2020. - Vol. 57, N 2. - P. 731–743.
90. Martens, S. Flavones and flavone synthases / S. Martens, A. Mithöfer // *Phytochemistry.* - 2005. - Vol. 66, N 20. - P. 2399–2407.
91. Akkol, E.K. Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer / E. K. Akkol, Y. Genç, B. Karpuz, E. Sobarzo-Sánchez, R. Capasso // *Cancers.* - 2020. - Vol. 12, N 7. - P. 1–25.
92. Li, Y.J. Coumarin-containing aminophosphonates bridged with chiral side chain: Synthesis and influence of chirality on cytotoxicity and DNA binding / Y.-J. Li, M.-Y. Ye, R.-Z. Huang, G.-Y. Yao, Y.-M. Pan, Z.-X. Liao, H.-S. Wang // *Medicinal Chemistry Research.* - 2014. - Vol. 23, N 6. - P. 3144–3156.
93. Chen, Y.-Y. Design and synthesis of novel 20(S)- α -aminophosphonate derivatives of camptothecin as potent antitumor agents / Yu-Yuan Chen 1, Yin-Peng Bai 2, Bin Li 1, Xiao-Bo Zhao 2, Cheng-Jie Yang 2, Y.-Q. Liu, J.-M. Gao, J. Guo, C. Li, J.-W. Peng, Z.-M. Zhao, Z.-J. Zhang, C.-R. Xu // *Bioorg Chem.* - 2021. - Vol. 114. - P. 105065.
94. Liu, Y.-Q. Perspectives on Biologically Active Camptothecin Derivatives / Y.-Q. Liu, W.-Q. Li, S. L Morris-Natschke, K. Qian, L. Yang, G.-X. Zhu, X.-B. Wu, A.-L. Chen, S.-Y. Zhang, X. Nan, K.-H. Lee // *Med Res Rev.* - 2015. - Vol. 35, N 4. - P. 753–789.
95. Baren, M.H. A new class of anticancer activity with computational studies for a novel bioactive aminophosphonates based on pyrazole moiety / M. H. Baren, S. A. Ibrahim, M. M. Al-Rooqi, S. A. Ahmed, M. M. El-Gamil, H. A. Hekal // *Sci Rep.* - 2023. - Vol. 13, N 1. - P. 14680.
96. Storek, K.M. Inhibitors targeting BamA in gram-negative bacteria / K.M. Storek, D. Sun, S.T. Rutherford // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* - 2024. - Vol. 1871, N 1. - P. 119609.
97. Elsherbiny, D.A. Synthesis, antimicrobial activity, and sustainable release of novel α -aminophosphonate derivatives loaded carrageenan cryogel / D. A. Elsherbiny, A. M.

- Abdelgawad, M. E. El-Naggar, R. A. El-Sherbiny, M. H. El-Rafie, I. E.-T. El-Sayed // *Int J Biol Macromol.* - 2020. - Vol. 163. - P. 96–107.
98. Elsherbiny, D.A. Synthesis, antimicrobial activity, and sustainable release of novel α -aminophosphonate derivatives loaded carrageenan cryogel / D. A. Elsherbiny, A. M. Abdelgawad, M. E. El-Naggar, R. A. El-Sherbiny, M. H. El-Rafie, I. E.-T. El-Sayed // *Int J Biol Macromol.* - 2020. - Vol. 163. - P. 96–107.
 99. Sreelakshmi, P. Green synthesis, antibacterial, antiviral and molecular docking studies of α -aminophosphonates / P. Sreelakshmi, S. Nagaripati, S.R. Cirandu // *Synth Commun.* - 2020. - Vol. 50, N 17. - P. 2655–2672.
 100. Galkina, I. V. The Pudovik reaction: the synthesis of bioactive α -aminophosphonates with long alkyl chains / I. V. Galkina, R. K. Khasan, R. D. Rustam, A. Z. Gaynullin, A. V. Gerasimov, M. P. Shulaeva, O. K. Pozdeev, S. N. Egorova, L. M. Usupova, V. I. Galkin // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* - 2019. - Vol. 194. - P. 1–4.
 101. Bustelo, M. Monocatenary histidine-based surfactants: Role of the alkyl chain length in antimicrobial activity and their selectivity over red blood cells / A. Pinazo, M.A. Manresa, M. Mitjans, M.P. Vinardell, L. Pérez // *Colloids Surf a Physicochem Eng Asp.* - 2017. - Vol. 532. - P. 501–509.
 102. McGuigan, C. Aryl phosphate derivatives of AZT retain activity against HIV1 in cell lines which are resistant to the action of AZT / C. McGuigan, R. N. Pathirana, N. Mahmood, K. G. Devine, A. J. Hay // *Antiviral Res.* - 1992. - Vol. 17, N 4. - P. 311–321.
 103. Angeli, A. Chapter 2.2 - Reverse transcriptase // *Metalloenzymes* / Supuran C.T. - 2024. - P. 23–34.
 104. Heidel, K.M. Phosphonate prodrugs: an overview and recent advances / K.M. Heidel, C.S. Dowd // *Future Med Chem.* - 2019. - Vol. 11, N 13. - P. 1625–1643.
 105. Nawasreh, M. Progress in Chemo- and Regioselective Transformations of Symmetrical Cephalostatin Analogues / M. Nawasreh // *Lett Org Chem.* - 2017. - Vol. 15, N 2. – P. 155-161.
 106. Schwenzer, H. The Novel Nucleoside Analogue ProTide NUC-7738 Overcomes Cancer Resistance Mechanisms In Vitro and in a First-In-Human Phase I Clinical Trial / H. Schwenzer, E. D. Zan, M. Elshani, R. Stiphout, M. Kudsy, J. Morris, V. Ferrari, I. H. Um, J. Chettle, F. Kazmi, L. Campo, A. Easton, S. Nijman, M. Serpi, S. Symeonides, R. Plummer, D. J. Harrison, G. Bond, S. P. Blagden // *Clinical Cancer Research.* - 2021. - Vol. 27, N 23. - P. 6500–6513.

107. Serpi, M. An overview of ProTide technology and its implications to drug discovery / M. Serpi, F. Pertusati // *Expert Opin Drug Discov.* - 2021. - Vol. 16, N 10. - P. 1149–1161.
108. Mehellou, Y. The ProTide Prodrug Technology: From the Concept to the Clinic / Y. Mehellou, H.S. Rattan, J. Balzarini // *J Med Chem.* - 2018. - Vol. 61, N 6. - P. 2211–2226.
109. Kandil, S. ProTides of BVdU as potential anticancer agents upon efficient intracellular delivery of their activated metabolites / S Kandil, J. Balzarini, S. Rat, A. Brancale, A. D. Westwell, C. McGuigan // *Bioorg Med Chem Lett.* - 2016. - Vol. 26, N 23. - P. 5618–5623.
110. Qureshi, A. Synthesis and Evaluation of Anti-HIV Activity of Mono- and Di-Substituted Phosphoramidate Conjugates of Tenofovir / A. Qureshi, L. A. Ouattara, N. Salem El-Sayed, A. Verma, G. F. Doncel, M. I. Choudhary, H. Siddiqui, K. Parang // *Molecules.* - 2022. - Vol. 27, N 14. – P. 4447.
111. Papanin, J.L. Discovery of benzophosphadiazine drug candidate IDX375: A novel hepatitis C allosteric NS5B RdRp inhibitor / J.-L. Papanin, A. Amador, E. Badaroux, S. Bot, C. Caillet, T. Convard, D. D. Costa, D. Dukhan, L. Griffe, J.-F. Griffon, M. LaColla, F. Leroy, M. Liuzzi, A. G. Loi, J. McCarville, V. Mascia, J. Milhau, L. Onidi, C. Pierra, R. Rahali, E. Rosinsky, E. Sais, M. Seifer, D. Surleraux, D. Standring, C. B. Dousson // *Bioorg Med Chem Lett.* - 2017. - Vol. 27, N 11. - P. 2634–2640.
112. Margolis, D.A. Unexpected finding of delayed-onset seizures in HIV-positive, treatment-experienced subjects in the phase IIb evaluation of fosdevirine (GSK2248761) / D. A. Margolis, J. J. Eron, E. DeJesus, S. White, P. Wannamaker, B. Stancil, M. Johnson // *Antivir Ther.* - 2014. - Vol. 19, N 1. - P. 69–78.
113. Gao, L.J. L-Aspartic and l-glutamic acid ester-based ProTides of anticancer nucleosides: Synthesis and antitumoral evaluation / L.-J. Gao, S. D. Jonghe, D. Daelemans, P. Herdewijn // *Bioorg Med Chem Lett.* - 2016. - Vol. 26, N 9. - P. 2142–2146.
114. McGuigan, C. Phosphoramidate protides of the anticancer agent fudr successfully deliver the preformed bioactive monophosphate in cells and confer advantage over the parent nucleoside / C. McGuigan, P. Murziani, M. Slusarczyk, B. Gonczy, J. V. Voorde, S. Liekens, J. Balzarini // *J Med Chem.* - 2011. - Vol. 54, N 20. - P. 7247–7258.
115. Slusarczyk, M. et al. Application of ProTide technology to gemcitabine: A successful approach to overcome the key cancer resistance mechanisms leads to a new agent (NUC-1031) in clinical development / M. Slusarczyk, M. H. Lopez, J. Balzarini, M. Mason, W. G. Jiang, S. Blagden, E. Thompson, E. Ghazaly, C. McGuigan // *J Med Chem.* - 2014. - Vol. 57, N 4. - P. 1531–1542.

116. Toschi, L. Drug Evaluation Role of gemcitabine in cancer therapy / L. Toschi, G. Finocchiaro, S. Bartolini, V. Gioia, F. Cappuzzo // *Future Oncology*. - 2005. - Vol. 1, N 1. - P. 7–17.
117. Peters, G.J. Novel developments in the use of antimetabolites / G.J. Peters // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. - 2014. - Vol. 33, N 4–6. - P. 358–374.
118. Somarelli, J.A. The Hallmarks of Cancer as Ecologically Driven Phenotypes / J.A. Somarelli // *Frontiers in Ecology and Evolution*. - 2021. - Vol. 9. – P. 661583.
119. Chugunova, E. Diverse Biological Activity of Benzofuroxan/Sterically Hindered Phenols Hybrids / E, Chugunova, E. Gibadullina, K. Matylitsky, B. Bazarbayev, M. Neganova, K. Volcho, A. Rogachev, N. Akylbekov, H. B. T. Nguyen, A. Voloshina, A. Lyubina, S. Amerhanova, V. Syakaev, A. Burilov, N. Appazov, M. Zhanakov, L. Kuhn, O. Sinyashin, I. Alabugin // *Pharmaceuticals*. - 2023. - Vol. 16, N 4. – P. 499.
120. Gibadullina, E. Hybrids of Sterically Hindered Phenols and Diaryl Ureas: Synthesis, Switch from Antioxidant Activity to ROS Generation and Induction of Apoptosis / E. Gibadullina, M. Neganova, Y. Aleksandrova, H. B. T. Nguyen, A. Voloshina, M. Khrizanforov, T. T. Nguyen, E. Vinyukova, K. Volcho, D. Tsypyshev, A. Lyubina, S. Amerhanova, A. Strelnik, J. Voronina, D. Islamov, R. Zhapparbergenov, N. Appazov, B. Chabuka, K. Christopher, A. Burilov, N. Salakhutdinov, O. Sinyashin, I. Alabugin // *Int J Mol Sci*. - 2023. - Vol. 24, N 16. – P. 12637.
121. Gibadullina, E. New 2,6-diaminopyridines containing a sterically hindered benzylphosphonate moiety in the aromatic core as potential antioxidant and anti-cancer drugs / E. Gibadullina, T. T. Nguyen, Anna Strelnik, A. Sapunova, A. Voloshina, I. Sudakov, A. Vyshtakalyuk, J. Voronina, M. Pudovik, A. Burilov // *Eur J Med Chem*. - 2019. - Vol. 184. – P. 111735
122. Gibadullina, E.M. α -Phosphorylated 2,6-di-tert-butyl-4-methylenecyclohexadienones in the reactions with meta-phenylenediamine / E.M. Gibadullina, T. R. Shaekhov A. K. Badrtdinov A. R. Burilov // *Russian Chemical Bulletin*. - 2014. - Vol. 63, N 6. - P. 1455–1456.
123. Azmukhanova, R.R. Synthesis of O-ethyl-P-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)-N,N-diethylphosphonamide—the first representative of mixed α -phosphorylated 2,6-Di-tert-butyl-4-methylenecyclohexa-2,5-dienones / R. R. Azmukhanova, E. M. Gibadullina, M. A. Pudovik, A. R. Burilov // *Russian Journal of General Chemistry*. - 2016. - Vol. 86, N 9. - P. 2138–2140.
124. Golubovskaya, V.M. A Small Molecule Inhibitor, 1,2,4,5-Benzenetetraamine Tetrahydrochloride, Targeting the Y397 Site of Focal Adhesion Kinase Decreases Tumor Growth / V. M. Golubovskaya, C. Nyberg, M. Zheng, F. Kweh, A. Magis, D. Ostrov, W. G. Cance // *J Med Chem*. - 2008. - Vol. 51, N 23. - P. 7405–7416.

125. Li, Q. Phenolic-containing chitosan quaternary ammonium derivatives and their significantly enhanced antioxidant and antitumor properties / Q. Li, Q. Li, W. Tan, J. Zhang, Z. Guo // Carbohydr Res. - 2020. - Vol. 498. – P. 108169.
126. Sha, D. Synthesis and antibacterial activities of quaternary ammonium salts with different alkyl chain lengths grafted on polyvinyl alcohol-formaldehyde sponges / D. Shaac, J. Xuac, X. Yangac, Y. Xue, X. Liu, C. Li, M. Wei, Z. Liang, K. Shi, B. Wang, Y. Tang, X. Ji // React Funct Polym. - 2021. - Vol. 158. - P. 104797.
127. Bapat, R.A. Recent Update on Applications of Quaternary Ammonium Silane as an Antibacterial Biomaterial: A Novel Drug Delivery Approach in Dentistry / R. A. Bapat, A. Parolia, T. Chaubal, H. J. Yang, P. Kesharwani, K. S. Phaik, S. L. Lin, U. Daood // Front Microbiol. - 2022. - Vol. 13. – P. 927282.
128. Buffet-Bataillon, S. Emergence of resistance to antibacterial agents: The role of quaternary ammonium compounds - A critical review / S. Buffet-Bataillon, P. Tattevin, M. Bonnaure-Mallet, A. Jolivet-Gougeon // International Journal of Antimicrobial Agents. - 2012. - Vol. 39, N 5. - P. 381–389.
129. Starodubtseva, R.R. Design, synthesis, and biological activity of novel ammonium salts containing sterically hindered phenolic fragment and phosphoryl group / R. R. Starodubtseva, E. M. Gibadullina, N. B. Pazilova, A. S. Sapunova, A. D. Voloshina, I. A. Sudakov, A. B. Vyshtakalyuk, M. A. Pudovik, A. R. Burilov, S. V. Bukharov // Med. Chem. Commun. - 2018. - Vol. 9, N 12. - P. 2106–2120.
130. Williamson, G. A two-lane mechanism for selective biological ammonium transport / G. Williamson, G. Tamburrino, A. Bizior, M. Boeckstaens, G. D. Mirandela, M. G. Bage, A. Pislakov, C. M. Ives, E. Terras, P. A. Hoskisson, A. M. Marini, U. Zachariae, A. Javelle // Elife ed. Ben-Tal N. - 2020. - Vol. 9. - P. e57183.
131. Mollinedo, F. Mitochondrial targeting involving cholesterol-rich lipid rafts in the mechanism of action of the antitumor ether lipid and alkylphospholipid analog edelfosine / F. Mollinedo, C. Gajate // Pharmaceutics. - 2021. - Vol. 13, N 5. – P. 763.
132. Bureš, F. Quaternary Ammonium Compounds: Simple in Structure, Complex in Application / F. Bureš // Topics in Current Chemistry. - 2019. - Vol. 377, N 3. – P. 377.
133. Van L. V. Redox regulation by reversible protein S-thiolation in bacteria / L. V. Van, M. Rossius, H. Antelmann // Frontiers in Microbiology. - 2015. - Vol. 6, N MAR. – P. 187.

134. Vila, T. *Candida albicans* quorum-sensing molecule farnesol modulates staphyloxanthin production and activates the thiol-based oxidative-stress response in *Staphylococcus aureus* / T. Vila, E. F. Kong, A. Ibrahim, K. Piepenbrink, A. C. Shetty, C. McCracken, V. Bruno, M. A. Jabra-Rizk // *Virulence*. - 2019. - Vol. 10, N 1.- P. 625–642.
135. Slauch, J.M. How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question / J.M. Slauch // *Mol Microbiol*. - 2011. - Vol. 80, N 3. - P. 580–583.
136. Linzner, N. Thiol-based redox switches in the major pathogen *Staphylococcus aureus* / N. Linzner, V. V. Loi, V. N. Fritsch, H. Antelmann // *Biological Chemistry*. - 2021. - Vol. 402, N 3. - P. 333–361.
137. Kwaśniewska, D. Biological Activity of Quaternary Ammonium Salts and Their Derivatives / D. Kwaśniewska, Y.-L. Chen, D. Wieczorek // *Pathogens*. - 2020. - Vol. 9, N 6. – P. 459.
138. Tischer, M. Quaternary ammonium salts and their antimicrobial potential: Targets or nonspecific interactions? / M. Tischer, G. Pradel, K. Ohlsen, U. Holzgrabe // *ChemMedChem*. - 2012. - Vol. 7, N 1. - P. 22–31.
139. Zhang, H. Design, Synthesis, Antibacterial, and Antitumor Activity of Linear Polyisocyanide Quaternary Ammonium Salts with Different Structures and Chain Lengths / H. Zhang, L. Liu, P. Hou, J. Liu, S. Fu // *Molecules*. - 2021. - Vol. 26, N 18. – P. 5686.
140. Kopiasz, R.J. Hydrophilic Quaternary Ammonium Ionenenes—Is There an Influence of Backbone Flexibility and Topology on Antibacterial Properties? / R. J. Kopiasz, W. Tomaszewski, A. Kuźmińska, K Chreptowicz, J. Mierzejewska, T. Ciach, D. Jańczewski // *Macromol Biosci*. - 2020. - Vol. 20, N 7.- P. e2000063.
141. Ito, E. Potential use of cetrimonium bromide as an apoptosis-promoting anticancer agent for head and neck cancer / E. Ito, K. W. Yip, D. Katz, S. B Fonseca, D. W Hedley, S. Chow, G Wei Xu, T. E Wood, C. Bastianutto, A. D Schimmer, S. O Kelley, Fei-Fei Liu // *Mol Pharmacol*. - 2009. - Vol. 76, N 5. - P. 969–983.
142. Paunovic, V. Dual targeting of tumor cell energy metabolism and lysosomes as an anticancer strategy / V. Paunovic, M. Kosic, M. Misirkic-Marjanovic, V. Trajkovic, L. Harhaji-Trajkovic // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. - 2021. - Vol. 1868, N 4. - P. 118944.
143. Xiao, X. A racemosin B derivative, C25, suppresses breast cancer growth via lysosomal membrane permeabilization and inhibition of autophagic flux / X. Xiao, P. Chung, M. Xu, A.

- Hu, Y. Ju, X. Yang, J. Song, J. Song, C. Wang, E. Zacksenhaus, S. Liu, Z. He, Y. Ben-David // *Biochem Pharmacol.* - 2022. - Vol. 201. - P. 115060.
144. Geisslinger, F. Targeting Lysosomes in Cancer as Promising Strategy to Overcome Chemoresistance—A Mini Review / F. Geisslinger, M Müller, A. M. Vollmar, K. Bartel // *Front Oncol.* - 2020. - Vol. 10. – P. 1156.
 145. Trybus, W. Lysosomes as a Target of Anticancer Therapy / W. Trybus, E. Trybus, T Król // *International Journal of Molecular Sciences.* - 2023. - Vol. 24, N 3. – P. 2176.
 146. Daum, S. Lysosome-Targeting Amplifiers of Reactive Oxygen Species as Anticancer Prodrugs / S. Daum, V. Reshetnikov, M. Sisa, T. Dumych, M. D. Lootsik, R. Bilyy, E. Bila, C. Janko, C. Alexiou, M. Herrmann, L. Sellner, A. Mokhir // *Angewandte Chemie International Edition.* - 2017. - Vol. 56, N 49. - P. 15545–15549.
 147. Vitaku, E. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals / E. Vitaku, D.T. Smith, J.T. Njardarson // *J Med Chem.* - 2014. - Vol. 57, N 24. - P. 10257–10274.
 148. Tzara, A., Morpholine As a Scaffold in Medicinal Chemistry: An Update on Synthetic Strategies / A. Tzara, D. Xanthopoulos, A.P. Kourounakis // *ChemMedChem.* - 2020. - Vol. 15, N 5. - P. 392–403.
 149. Shakirov, A.M. α -Aminophosphonates Containing Sterically Hindered Phenolic and N-Heterocyclic Fragments as Potential Antitumor Agents / A.M. Shakirov, E.M. Gibadullina, D.R. Islamov, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, A.R. Burilov // *Russian Journal of General Chem* - 2024.- Vol. 94, N 2. – P. 488–496.
 150. Shakirov, A.M. *O*-Alkyl-3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylchlorophosphonates in the Synthesis of New Phosphoramidates Containing Sterically Hindered Phenolic and N-Heterocyclic Fragments / A.M. Shakirov, E.M. Gibadullina, E.A. Chugunova, A.R. Burilov // *Russian Journal of General Chem* - 2023.- Vol. 93, N 2. - P. 577–582.
 151. Tomassoli, I., Bispidine as a Privileged Scaffold / I. Tomassoli, D. Gündisch // *Curr Top Med Chem.* - 2015. - Vol. 16. – P. 1314-1342.
 152. Medvedev, A.G. Dioxygen–halogen bonding exemplified by crystalline peroxosolvates of N, N'-bis(haloacetyl) bispidines / A. G. Medvedev, A. V. Medved'ko, M. V. Vener, A. V. Churakov, P. V. Prikhodchenko, S.Z. Vatsadze // *Physical Chemistry Chemical Physics.* - 2024. - Vol. 26, N 6. - P. 5195–5206.

153. Shcherbakov, D. Design and Evaluation of Bispidine-Based SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors / D. Shcherbakov, D. Baev, M. Kalinin, A. Dalinger, V. Chirkova, S. Belenkaya, A. Khvostov, D. Krut'ko, A. Medved'ko, E. Volosnikova, E. Sharlaeva, D. Shanshin, T. Tolstikova, O. Yarovaya, R. Maksyutov, N. Salakhutdinov, S. Vatsadze // *ACS Med Chem Lett.* - 2022. - Vol. 13, N 1. - P. 140–147.
154. Dalinger, A.I. Synthesis of non-symmetric N-benzylbispidinol amides and study of their inhibitory activity against the main protease of the SARS-CoV-2 virus / A. I. Dalinger, D. S. Baev, O. I. Yarovaya, V. Y. Chirkova, E. A. Sharlaeva, S. V. Belenkaya, D. N. Shcherbakov, N. F. Salakhutdinov, S. Z. Vatsadze // *Russian Chemical Bulletin.* - 2023. - Vol. 72, N 1. - P. 239–247.
155. Antignani, A. Targeting receptors on cancer cells with protein toxins / A. Antignani, E. C. H. Ho, M. T. Bilotta, R. Qiu, R. Sarnvosky, D. J. FitzGerald // *Biomolecules.* - 2020. - Vol. 10, N 9. - P. 1–20.
156. Sacchetti, A., Synthesis of Natural Compounds Based on the [3,7]-Diazabicyclo[3.3.1]nonane (Bispidine) Core / A. Sacchetti, A. Rossetti // *European J Org Chem.* - 2021. - Vol. 2021, N 10. - P. 1491–1507.
157. Comba, P. Bispidines for radiopharmaceuticals / P. Comba, M. Kerscher, K. Rück, M. Starke // *Dalton Transactions.* - 2018. - Vol. 47, N 28. - P. 9202–9220.
158. Juran, S. Hexadentate bispidine derivatives as versatile bifunctional chelate agents for copper(II) radioisotopes / S. Juran, M. Walther, H. Stephan, R. Bergmann, J. Steinbach, W. Kraus, F. Emmerling, P. Comba // *Bioconjug Chem.* - 2009. - Vol. 20, N 2. - P. 347–359.
159. Kovács, A. Metal-ligand bonding in bispidine chelate complexes for radiopharmaceutical applications // *Struct Chem.* - 2023. - Vol. 34, N 1.- P. 5–15.
160. Li, X. Metal Complexes or Chelators with ROS Regulation Capacity: Promising Candidates for Cancer Treatment / X. Li, Y. Wang, M. Li, H. Wang, X. Dong // *Molecules.* - 2022. - Vol. 27, N 1. – P. 148.
161. Serra, M. Understanding Metal Dynamics Between Cancer Cells and Macrophages: Competition or Synergism? / M. Serra, A. Columbano, U. Ammarah, M. Mazzone, A. Menga // *Front Oncol.* - 2020. - Vol. 10. – P. 646.
162. Gaur, K. Iron and copper intracellular chelation as an anticancer drug strategy / K. Gaur, A. M. Vázquez-Salgado, G. Duran-Camacho, I. Dominguez-Martinez, J. A Benjamín-Rivera, L.

- Fernández-Vega, L. Carmona Sarabia, A. C. García, F. Pérez-Deliz, J. A Méndez Román, M. Vega-Cartagena // *Inorganics*. - 2018. – Vol. 6, N 4. – P. 48-58.
163. Bukharov, S.V Synthesis of Sterically Hindered Phenols on the Basis of 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl Acetate / S.V. Bukharov, G.N. Nagumanova, N.A. Mukmeneva, A.R. Burilov // *Cheminform*. - 2004. - Vol. 35. – P. 293-300.
 164. Gillies, E.R. Acetals as pH-Sensitive Linkages for Drug Delivery / E.R. Gillies, A.P. Goodwin, J.M.J. Fréchet // *Bioconjug Chem*. - 2004. - Vol. 15, N 6. - P. 1254–1263.
 165. Smolobochkin, A.V. Reactions of Aminoacetals with C-Nucleophiles as a New Method for the Synthesis of Di(het)arylmethane Derivatives with a Taurine Fragment / A.V. Smolobochkin, L.J. Yakhshilikova, D.D. Bekrenev, A. S. Gazizov, A. R. Burilov, M. A. Pudovik // *Russ J Gen Chem*. - 2022. - Vol. 92, N 2. - P. 161–165.
 166. Oka, Y. Endogenous aldehyde-induced DNA–protein crosslinks are resolved by transcription-coupled repair / Y. Oka, Y. Nakazawa, M. Shimada, T. Ogi // *Nat Cell Biol*. - 2024. - Vol. 26, N 5. - P. 784–796.
 167. Steffan, J.J. Na⁺/H⁺ Exchangers and RhoA Regulate Acidic Extracellular pH-Induced Lysosome Trafficking in Prostate Cancer Cells / J. J. Steffan, J. L. Snider, O. Skalli, T. Welbourne, J. A. Cardelli // *Traffic*. - 2009. - Vol. 10, N 6. - P. 737–753.
 168. Lovejoy, D.B. Antitumor Activity of Metal-Chelating Compound Dp44mT Is Mediated by Formation of a Redox-Active Copper Complex That Accumulates in Lysosomes / D. B Lovejoy, P. J Jansson, U. T Brunk, J. Wong, P. Ponka, D. R Richardson // *Cancer Res*. - 2011. - Vol. 71, N 17. - P. 5871–5880.
 169. Gohara, D.W., Di Cera E. Molecular mechanisms of enzyme activation by monovalent cations / D. W. Gohara, E. D. Cera // *Journal of Biological Chemistry*. - 2016. - Vol. 291, N 40. - P. 20840–20848.
 170. Gulcin, İ. Metal Ions, Metal Chelators and Metal Chelating Assay as Antioxidant Method / İ. Gulcin, S.H. Alwasel // *Processes*. - 2022. - Vol. 10, N 1. – P. 132.
 171. Li, X. Metal Complexes or Chelators with ROS Regulation Capacity: Promising Candidates for Cancer Treatment / Y. Wang, M. Li, H. Wang, X. Dong // *Molecules*. - 2022. - Vol. 27, N 1. – P. 148.
 172. Rwere, F. Aldehydes, Aldehyde Metabolism, and the ALDH2 Consortium / F. Rwere, X. Yu, C. H. Chen, E. R Gross // *Biomolecules*. - 2022. - Vol. 12, N 6. – P. 763.

173. Lieu, E.L. Amino acids in cancer / E. L Lieu, T. Nguyen, S. Rhyne, J. Kim // *Exp Mol Med.* - 2020. - Vol. 52, N 1. - P. 15–30.
174. Zeng, J. Modulating lysosomal pH: a molecular and nanoscale materials design perspective / J. Zeng, O.S. Shirihai, M.W. Grinstaff // *Journal of Life Sciences JoLS.* - 2020. - Vol. 2, N 4. – P. 25-37.
175. Vagapova, L.I. Synthesis and structure of new phosphorylated β - And γ -amino acetals containing a sterically hindered phenol group / L. I. Vagapova, L. R. Amirova, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, O. G. Sinyashin // *Russian Journal of Organic Chemistry.* - 2015. - Vol. 51, N 9. - P. 1268–1271.
176. Климова, В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений / В.А. Климова. – Москва: Химия, 1967. – 223 с.
177. Исмагилов, Р.К. Синтез и свойства фосфорилированных 2, 6-ди-трет-бутил-4-метилен-2, 5-циклогексадиенонов / Р.К. Исмагилов, В.В. Москва, В.П. Архипов, А.Е. Иванцов, Л. Ю. Копылова // *Журнал общей химии.* - 1991. - Т. 61, № 2. - С. 387–391.
178. Bakhtiyarova, Y.V. New phosphorus ylides in reactions of tertiary phosphines with phosphorylated quinone methide / Y. V. Bakhtiyarova, M. S. Bondar, V. Andriyashin, O. Kataeva, I. Galkina, V. Galkin // *Mendeleev Communications.* - 2009. -Vol. 19, N 1. - P. 37–38.
179. Bukharov, S.V. (3, 5-Di-tert-Butyl-4-hydroxybenzyl) acetate as a Benzylating Agent in the Synthesis of Sterically Conjested Phenols / S. V Bukharov, G.N. Nugumanova, N.A. Mukmeneva // *Russ J Gen Chem.* - 1998. - Vol. 68, N 12. - P. 1894–1898.
180. Voloshina, A.D. Synthesis and antimicrobial and toxic properties of novel 1,3-bis(alkyl)-6-methyluracil derivatives containing 1,2,3- and 1,2,4-triazolium fragments / A. D. Voloshina, V. E. Semenov, A. S. Strobykina, N. V. Kulik, E. S. Krylova, V. V. Zobov, V. S. Reznik // *Russ J Bioorg Chem.* 2017. - Vol. 43, N 2. - P. 170–176.
181. Voloshina, A.D. Antimicrobial and cytotoxic effects of ammonium derivatives of diterpenoids steviol and isosteviol / A. D. Voloshina, A. S. Sapunova, N. V. Kulik, M. G. Belenok, I. Y. Strobykina, A. P. Lyubina, S. K. Gumerova, V. E. Kataev // *Bioorg Med Chem.* - 2021. - Vol. 32. - P. 115974.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 - Оценка цитотоксического действия дикарбаматных ПАВ в отношении эритроцитов крови и клеток печени (Chang liver) и их селективность против *Sa*

Соединения	R	n	R ₁	HC ₅₀ , мкг/мл	HC ₅₀ /МИК _{Sa}	IC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ /МИК _{Sa}
18б	Et	3	C ₁₀ H ₂₁	68.0	36	37.3	20
19б	Et	3	C ₁₂ H ₂₅	39.0	78	39.1	78
20б	Et	3	C ₁₄ H ₂₈	35.0	18	39.3	21
13б	Et	2	C ₁₀ H ₂₁	7.0	8	35.9	40
14б	Et	2	C ₁₂ H ₂₅	45.0	50	48.0	53
15б	Et	2	C ₁₄ H ₂₈	30.0	16	40.6	21
13а	Me	2	C ₁₂ H ₂₅	25.0	13	41.7	22
14а	Me	2	C ₁₄ H ₂₈	175	92	38.8	20
15а	Me	3	C ₁₀ H ₂₁	37.0	41	41.5	46
18а	Me	3	C ₁₂ H ₂₅	95.0	50	35.9	19
19а	Me	3	C ₁₄ H ₂₈	56.0	14	34.3	9
20а	Me	2	C ₁₂ H ₂₅	55.0	29	45.3	24
18в	iPr	3	C ₁₀ H ₂₁	42.0	47	42.1	47
19в	iPr	3	C ₁₂ H ₂₅	31.0	62	44.9	90
20в	iPr	3	C ₁₄ H ₂₈	27.1	30	25.8	29
21в	iPr	3	C ₁₆ H ₃₃	30.0	8	40.3	10
13в	iPr	2	C ₁₀ H ₂₁	112.4	59	42.1	22
14в	iPr	2	C ₁₂ H ₂₅	40.0	44	46.3	51
15в	iPr	2	C ₁₄ H ₂₈	39.1	21	49.0	26
18г	nPr	3	C ₁₀ H ₂₁	43.0	86	43.7	87
19г	nPr	3	C ₁₂ H ₂₅	18.0	36	33.8	68
20г	nPr	3	C ₁₄ H ₂₈	23.0	12	47.2	25
12г	nPr	2	C ₈ H ₁₇	133	70	41.8	22
15г	nPr	2	C ₁₄ H ₂₈	27.0	14	24.2	13
ЦТАБ*	nPr	3	C ₁₀ H ₂₁	2.6±0.3	3.5±0.6	5.2	7.0

Таблица 2 – Антибактериальная активность протестированных соединений в отношении метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* соединений **12-21,а-г**

Шифр соединения	R	n	R ₁	МИК/МБК– мкг/мл		
				<i>Sa</i>	MRSA-1	MRSA-2
Бактериостатическая активность						
18б	Et	3	C ₁₀ H ₂₁	1.9	1.9	15.6
19б	Et	3	C ₁₂ H ₂₅	0.5	0.9	15.6
20б	Et	3	C ₁₄ H ₂₈	1.9	7.8	15.6
13б	Et	2	C ₁₀ H ₂₁	0.9	3.9	1.9
14б	Et	2	C ₁₂ H ₂₅	0.9	0.9	15.6
15б	Et	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	0.9	31.3
13a	Me	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	7.8
14a	Me	2	C ₁₂ H ₂₅	1.9	0.9	7.8
15a	Me	2	C ₁₄ H ₂₈	0.9	0.9	31.3
18a	Me	3	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	7.8
19a	Me	3	C ₁₂ H ₂₅	3.9	1.9	15.6

20a	Me	3	C ₁₄ H ₂₈	1.9	1.9±	15.6
18a	iPr	3	C ₁₀ H ₂₁	0.9	1.9	0.9
17B	iPr	3	C ₁₂ H ₂₅	0.5	1.9	1.9
18B	iPr	3	C ₁₄ H ₂₈	0.9	3.9	7.8
19B	iPr	3	C ₁₆ H ₃₃	3.9	31.3	62.5
11B	iPr	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	7.8
12B	iPr	2	C ₁₂ H ₂₅	0.9	0.9	1.9
13B	iPr	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	62.5
16Г	nPr	3	C ₁₀ H ₂₁	0.5	0.5	1.9
17Г	nPr	3	C ₁₂ H ₂₅	0.5	0.9	3.9
18Г	nPr	3	C ₁₄ H ₂₈	1.9	1.9	3.9
10Г	nPr	2	C ₈ H ₁₇	1.9	7.8	15.6
13Г	nPr	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	1.9	0.9
Ципрфлоксацин				0.5	125	0.9
Аммоксициллин				0.5	31.3	31.3

Бактериостатическая активность						
186	Et	3	C ₁₀ H ₂₁	3.9	3.9	15.6
196	Et	3	C ₁₂ H ₂₅	0.9	1.9	15.6
206	Et	3	C ₁₄ H ₂₈	3.9	7.8	15.6
136	Et	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	7.8	1.9
146	Et	2	C ₁₂ H ₂₅	1.9	1.9	15.6
156	Et	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	0.9	125
13a	Me	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	31.3
14a	Me	2	C ₁₂ H ₂₅	1.9	0.9	31.3
15a	Me	2	C ₁₄ H ₂₈	0.9	3.9	31.3
18a	Me	3	C ₁₀ H ₂₁	1.9	7.8	15.6
19a	Me	3	C ₁₂ H ₂₅	3.9	1.9	15.6
20a	Me	3	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	15.6
18a	iPr	3	C ₁₀ H ₂₁	0.9	3.9	3.9
17B	iPr	3	C ₁₂ H ₂₅	0.9	1.9	1.9
18B	iPr	3	C ₁₄ H ₂₈	0.9	3.9	15.6

19В	iPr	3	C ₁₆ H ₃₃	3.9	125	125
11В	iPr	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	7.8
12В	iPr	2	C ₁₂ H ₂₅	0.9	0.9	7.8
13В	iPr	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	125
16Г	nPr	3	C ₁₀ H ₂₁	0.9	0.9	1.9
17Г	nPr	3	C ₁₂ H ₂₅	0.5	1.9	7.8
18Г	nPr	3	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	15.6
10Г	nPr	2	C ₈ H ₁₇	1.9	7.8	62.5
13Г	nPr	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	1.9
Ципрфлоксацин				0.5	250	0.9
Аммоксициллин				0.9	31.3	31.3

Таблица 3 - Антимикробная активность протестированных соединений **12-21,а-г**

Шифр соединения	R	n	R ₁	МИК,мг/л						
				<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ef</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
Бактериостатическая активность										
176	Et	3	C ₈ H ₁₇	7.8	15.6	31.3	62.5	-	-	-
186	Et	3	C ₁₀ H ₂₁	1.9	1.9	1.9	31.3	62.5	62.5	62.5
196	Et	3	C ₁₂ H ₂₅	0.5	1.9	0.9	7.8	125	250	15.6
206	Et	3	C ₁₄ H ₂₈	1.9	7.8	1.9	31.3	-	-	31.3
216	Et	3	C ₁₆ H ₃₃	31.3	31.3	31.3	-	-	-	-
126	Et	2	C ₈ H ₁₇	15.6	15.6	15.6	125	-	-	-
136	Et	2	C ₁₀ H ₂₁	0.9	1.9	1.9	31.3	62.5	-	62.5
146	Et	2	C ₁₂ H ₂₅	0.9	3.9	0.9	15.6	125	-	15.6
156	Et	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	1.9	3.9	-	-	250	62.5
166	Et	2	C ₁₆ H ₃₃	7.8	62.5	31.3	-	-	-	-
12a	Me	2	C ₈ H ₁₇	7.8	15.6	31.3	125	-	-	-
13a	Me	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	7.8	7.8	31.3	125	-	125
14a	Me	2	C ₁₂ H ₂₅	1.9	1.9	0.9	15.6	62.5	125	15.6
15a	Me	2	C ₁₄ H ₂₈	0.9	1.9	0.9	31.3	-	-	15.6
16a	Me	2	C ₁₆ H ₃₃	15.6	125	125	-	-	-	-
17a	Me	3	C ₈ H ₁₇	15.6	31.3	31.3	125	-	-	-
18a	Me	3	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	3.9	15.6	125	125	125

19a	Me	3	C ₁₂ H ₂₅	3.9	3.9	1.9	31.3	125	125	31.3
20a	Me	3	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	3.9	31.3	-	-	31.3
21a	Me	3	C ₁₆ H ₃₃	7.8	7.8	7.8	125	-	-	250
15B	iPr	3	C ₈ H ₁₇	7.8	7.8	15.6	62.5	-	-	-
16B	iPr	3	C ₁₀ H ₂₁	0.9	0.9	1.9	15.6	62.5	-	31.3
17B	iPr	3	C ₁₂ H ₂₅	0.5	3.9	0.9	7.8	250	-	7.8
18B	iPr	3	C ₁₄ H ₂₈	0.9	1.9	0.9	31.3	-	-	31.3
19B	iPr	3	C ₁₆ H ₃₃	3.9	31.3	7.8	-	-	-	-
10B	iPr	2	C ₈ H ₁₇	15.6	62.5	62.5	250	-	-	-
11B	iPr	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	3.9	15.6	250	-	125
12B	iPr	2	C ₁₂ H ₂₅	0.9	0.9	0.9	7.8	250	-	31.3
13B	iPr	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	3.9	62.5	-	-	62.5
14B	iPr	2	C ₁₆ H ₃₃	7.8	15.6	31.3	-	-	-	-
15Γ	nPr	3	C ₈ H ₁₇	7.8	15.6	31.3	250	-	-	-
16Γ	nPr	3	C ₈ H ₁₇	0.5	1.9	0.9	15.6	31.3	250	31.3
17Γ	nPr	3	C ₈ H ₁₇	0.5	1.9	1.91	7.8	250	-	7.8
18Γ	nPr	3	C ₈ H ₁₇	1.9	7.8	1.9	250	-	-	62.5
19Γ	nPr	3	C ₈ H ₁₇	7.8	15.6	3.9	-	-	-	-
10Γ	nPr	2	C ₈ H ₁₇	1.9	3.9	3.9	62.5	250	-	250
13Γ	nPr	2	C ₈ H ₁₇	1.9	3.9	1.9	62.5	-	250	62.5
14Γ	nPr	2	C ₈ H ₁₇	7.8	15.6	7.8	-	-	-	-

Норфлоксацин				2.4	7.8	3.9	1.5	3.9		
Кетоконазол									3.9	3.9
				МБК,мг/л						
				<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ef</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
Бактериостатическая активность										
176	Et	3	C ₈ H ₁₇	31.3	31.3	31.3	62.5	-	-	-
186	Et	3	C ₁₀ H ₂₁	3.9	7.8	3.9	31.3	125	125	125
196	Et	3	C ₁₂ H ₂₅	0.9	3.9	1.9	7.8	125	250	15.6
206	Et	3	C ₁₄ H ₂₈	3.9	15.6	1.9	31.3	-	-	31.3
216	Et	3	C ₁₆ H ₃₃	31.3	31.3	31.3	-	-	-	-
126	Et	2	C ₈ H ₁₇	31.3	15.6	31.3	125	-	-	-
136	Et	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	1.9	31.3	62.5	-	125
146	Et	2	C ₁₂ H ₂₅	0.9	7.8	1.9	15.6	250	-	15.6
156	Et	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	3.9	-	-	250	250
166	Et	2	C ₁₆ H ₃₃	7.8	250	31.3	-	-	-	-
12a	Me	2	C ₈ H ₁₇	7.8	31.3	31.3	125	-	-	-
13a	Me	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	7.8	7.8	31.3	125	-	250
14a	Me	2	C ₁₂ H ₂₅	1.9	1.9	1.9	15.6	125	125	15.6
15a	Me	2	C ₁₄ H ₂₈	0.9	1.9	0.9	31.3	-	-	15.6
16a	Me	2	C ₁₆ H ₃₃	15.6	250	250	-	-	-	-
17a	Me	3	C ₈ H ₁₇	15.6	31.3	31.3	125	-	-	-
18a	Me	3	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	3.9	31.3	125	125	125

19a	Me	3	C ₁₂ H ₂₅	3.9	3.9	3.9	31.3	250	125	62.5
20a	Me	3	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	3.9	31.3	-	-	62.5
21a	Me	3	C ₁₆ H ₃₃	7.8	15.6	7.8	125	-	-	250
15B	iPr	3	C ₈ H ₁₇	7.8	15.6	15.6	62.5	-	-	-
16B	iPr	3	C ₁₀ H ₂₁	0.9	0.9	1.9	15.6	62.5	-	62.5
17B	iPr	3	C ₁₂ H ₂₅	0.9	3.9	1.9	77.8	250	-	15.6
18B	iPr	3	C ₁₄ H ₂₈	0.9	1.9	0.9	31.3	-	-	62.5
19B	iPr	3	C ₁₆ H ₃₃	3.9	31.3	7.8	-	-	-	-
10B	iPr	2	C ₈ H ₁₇	15.6	62.5	62.5	250	-	-	-
11B	iPr	2	C ₁₀ H ₂₁	1.9	3.9	3.9	15.6	250	-	250
12B	iPr	2	C ₁₂ H ₂₅	0.9	0.9	0.9	7.8	250	-	62.5
13B	iPr	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	3.9	62.5	-	-	62.5
14B	iPr	2	C ₁₆ H ₃₃	7.8	31.3	31.3	-	-	-	-
15Г	nPr	3	C ₈ H ₁₇	7.8	15.6	31.3	250	-	-	-
16Г	nPr	3	C ₁₀ H ₂₁	0.5	1.9	0.9	15.6	31.3	250	31.3
17Г	nPr	3	C ₁₂ H ₂₅	0.5	1.9	1.9	15.6	250	-	7.8
18Г	nPr	3	C ₁₄ H ₂₈	1.9	7.8	1.9	250	-	-	125
19Г	nPr	3	C ₁₆ H ₃₃	15.6	15.6	3.9	-	-	-	-
10Г	nPr	2	C ₈ H ₁₇	1.9	3.9	3.9	62.5	250	-	250
13Г	nPr	2	C ₁₄ H ₂₈	1.9	3.9	1.9	62.5	-	250	62.5
14Г	nPr	2	C ₁₆ H ₃₃	7.8	15.6	7.8	-	-	-	-
Норфлоксацин				2.4	7.8	3.9	7.8	15.6		

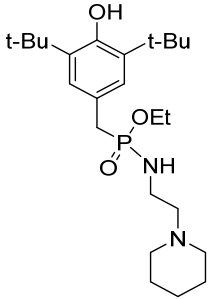
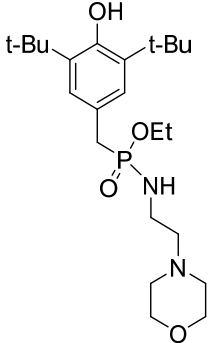
Кетоконазол									3.9	3.9
-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	-----	-----

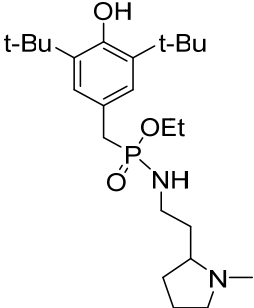
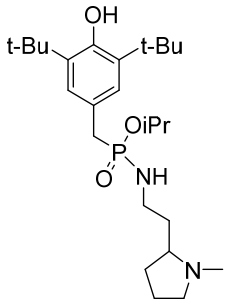
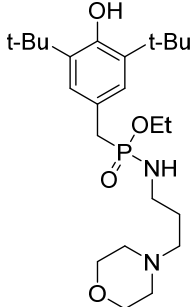
Таблица 4 - Цитотоксическое действие тест-соединений на раковые и нормальные клеточные линии человека для соединений **12-21 ,а-г**

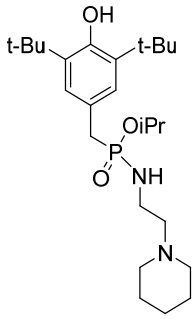
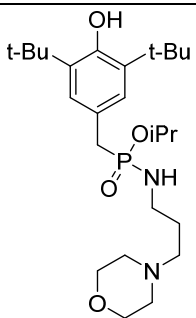
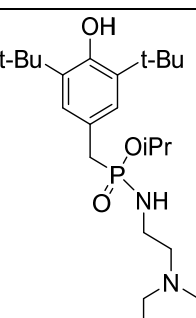
Соединение	R	n	R ₁	IC ₅₀ (μM)								
				Опухолевые клеточные линии								Нормальные клеточные линии
				M-HeLa	MCF-7	HuTu 80	A375	Hep G2	A549	PC3	T98G	WI38
176	Et	3	C ₈ H ₁₇	100	37.84	21.1	46.43	92.25	100	67.6	98.5	61.27
186	Et	3	C ₁₀ H ₂₁	26.05	11.87	7.2	10.46	29.92	31.17	13.5	82.4	20.9
196	Et	3	C ₁₂ H ₂₅	49.0	26.5	9.4	67.1	34.5	57.0	28.0	75.1	15.0
206	Et	3	C ₁₄ H ₂₈	34.7	15.2	5.5	36.4	26.7	31.2	13.6	39.0	27.0
216	Et	3	C ₁₆ H ₃₃	19.6	16.53	8.69	11.77	13.4	41.8	15.6	24.2	11.26
126	Et	2	C ₈ H ₁₇	76.21	47.95	31.53	53.47	86.16	96.78	59.5	76.9	59.36
136	Et	2	C ₁₀ H ₂₁	64.8	25.1	6.9	45	46.1	47.0	30.0	70.4	21.0
146	Et	2	C ₁₂ H ₂₅	22.51	11.2	9.57	11.33	25.05	29.87	12.8	75.8	12.32
156	Et	2	C ₁₄ H ₂₈	20.21	17.31	9.34	11.96	13.84	35.31	15.0	23.6	12.74
176	Et	2	C ₁₆ H ₃₃	15.93	15.1	16.7	11.27	15.94	18.99	9.0	23.2	10.95

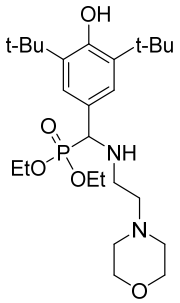
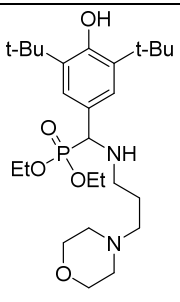
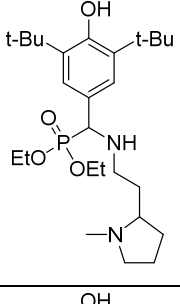
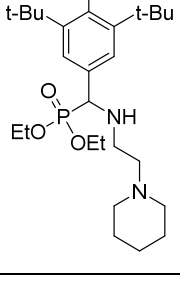
14a	Me	2	C ₁₂ H ₂₅	71.7	25.8	9.4	51.2	42.2	48.4	27.0	37.4	37.0
15a	Me	2	C ₁₄ H ₂₈	86.0	19.1	5.4	96.7	23.8	59.0	24.2	33.0	27.0
15B	iPr	3	C ₈ H ₁₇	90.18	28.5	13.3	30.92	89.68	70.26	50	96.2	50.2
16B	iPr	3	C ₁₀ H ₂₁	51.4	15.6	6.0	45.2	39.2	28.1	23.5	39.5	30
17B	iPr	3	C ₁₂ H ₂₅	33.6	20.0	4.0	34.0	29.4	32.3	20.2	28.8	14.0
18B	iPr	3	C ₁₄ H ₂₈	19.4	8.5	3.8	33.2	21.0	33.4	13.8	40.0	16.4
19B	iPr	3	C ₁₆ H ₃₃	19.24	6.27	5.72	18.4	14.12	35.44	12.1	20.2	6.91
10B	iPr	2	C ₈ H ₁₇	62.86	28.05	9.95	24.61	58.66	86.15	39	46.2	27.47
11B	iPr	2	C ₁₀ H ₂₁	30.0	19.0	6.0	27.7	31.4	29.3	26.6	39.0	28.0
12B	iPr	2	C ₁₂ H ₂₅	28.8	23.4	6.5	36.4	20.0	41.0	23.2	32.4	28.0
13B	iPr	2	C ₁₄ H ₂₈	21.4	12.22	22.3	11.79	21.6	34.06	15.0	27.0	13.45
14B	iPr	2	C ₁₆ H ₃₃	21.94	14.1	5.72	9.93	15.06	45.6	14.0	28.0	11.47
15Г	nPr	3	C ₈ H ₁₇	54.91	15.92	14.32	27.73	65.06	69.05	100	74.3	52.57
16Г	nPr	3	C ₁₀ H ₂₁	14.8	8.5	3.1	16.1	34.0	15.4	13.5	21.6	22.0
17Г	nPr	3	C ₁₂ H ₂₅	34.1	16.5	5.6	65.5	27.7	52.3	24.5	33.7	28.0
19Г	nPr	3	C ₁₆ H ₃₃	24.54	15.5	10.0	21.0	21.5	30.7	12.6	19.7	12.09
10Г	nPr	2	C ₈ H ₁₇	57.14	27.92	15.1	22.9	55.8	59.9	37.5	84.5	46.25
13Г	nPr	2	C ₁₄ H ₂₈	19.7	18.2	3.8	34.5	21.0	34.3	11.0	25.0	26.0
14Г	nPr	2	C ₁₆ H ₃₃	8.75	10.0	13.5	12.08	14.86	36.67	12.4	20.0	15.7
Сорафениб				35.6	14.3	5.0	16.7	15.0	22.3	11.3	12.9	35.0

Таблица 5 - Цитотоксическое действие тест-соединений на раковые и нормальные клеточные линии человека для соединений **22-29, а,в**

Соединение	Структура	IC ₅₀ (μM)										
		Опухолевые клеточные линии									Нормальные клеточные линии	
		M-HeLa	MCF-7	HuTu 80	A375	Hep G2	A549	PC3	T98G	PANC-1	WI38	Chang liver
286		94.7	74.2	93.95	73.1	>100	78.6	97.0	121.3	94.5	98.7	79.5
266		69.5	68.3	31.25	59.6	97.9	68.9	81.3	92.7	72.9	99.3	68.0

296		77.5	83.6	>100	82.5	>100	90.9	89.2	95.2	81.7	90.8	90.3
29B		79.3	74.1	69.7	66.2	>100	69.9	78.4	76.4	71.5	110.4	95.0
276		78.7	78.0	79.1	63.7	>100	84.2	83.9	106.2	73.5	>100	79.7

28 _B		84.9	71.0	75.2	75.9	97.4	101.3	77.6	81.8	89.9	81.6	90.2
27 _B		85.8	79.6	90.5	63.4	100.7	105.1	94.6	88.7	67.3	94.2	85.3
26 _B		92.6	72.0	94.1	64.9	92.0	107.8	88.9	117	79.7	94.8	94.2

236		72.0	86.5	17.4	91.6	89.3	61.2	68.1	19.2	77.2	11.0	31.0
246		>200	46.8	30.0 <i>SI-4</i>	96.2	98.0	>100	>100	70.3	58.7	37.2	120
256		70.5	68.8	71.7	81.0	68.5	87.9	67.4	71.7	81.0	75.3	nd
226		>200	51.0	46.4	103.0	>100	>100	53.6	58.6	70.0	61.0	108

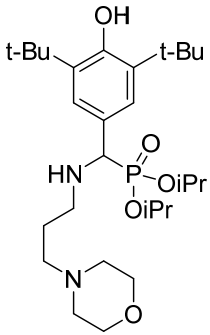
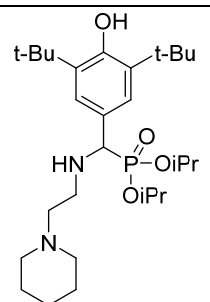
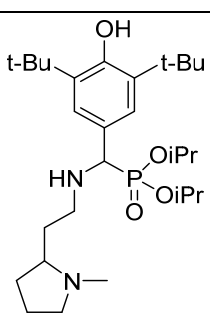
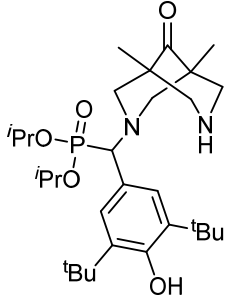
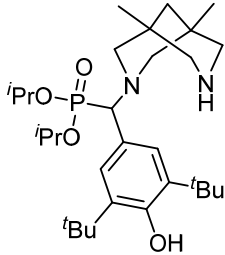
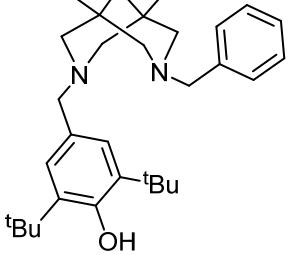
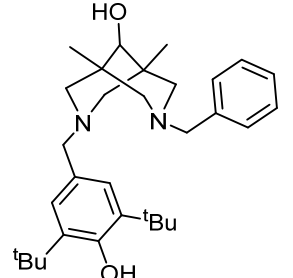
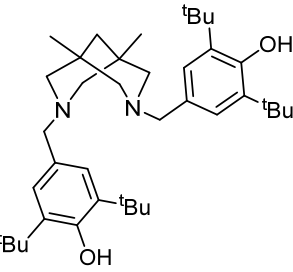
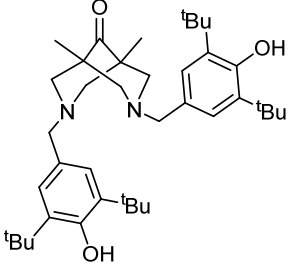
24В		65.0	66.7	63.4	37.7	52.3	86.4	72.7	80.9	92.0	68.1	nd
22В		>200	34.0	31	88.6	95.0	88.9	>100	45.8	81.8	40.0	31.0
25В		66.6	84.4	65.8	88.5	64.2	60.8	78.2	67.5	95.3	82.0	nd
Сорафениб		35.6	14.3	5.0	16.7	15.0	22.3	11.3	12.9	35.0	17.13	35.0
5-FU		75.4	54.1	12.3	16.7	88.0	108	11.3	76.5	45.0	78.0	83.1

Таблица 6 - Цитотоксическое действие тест-соединений на раковые и нормальные клеточные линии человека для соединений **35в,36-36.1в,49-50 б- ,37-41**

Соединение	Структура	IC ₅₀ (μM)										
		Опухолевые клеточные линии									Нормальные клеточные линии	
		M-HeLa	MCF-7	HuTu 80	A375	Hep G2	A549	PC3	T98G	PANC-1	WI38	Chang liver
25в		84.4	45.0	11.2 SI-4	86.3	78.2	75.0	66.1	55.4	52.7	24.0	47.3
36в		43	25.8	16.3 S=3.5	54.6	55.8	48.8	37.6	51.0	60.0	24.0	57.3

38		43.0	86.8	26.2	49.4	58.4	49.4	58.8	54.2	66.9	35.9	57.9
39		56.7	85.2	55.8	54.2	79.4	54.2	53.2	65.0	89.8	58.7	88.4
40		54.0	68.6	20.3 <i>S=3</i>	62.1	61.9	62.1	61.4	54.7	60.3	56.7	62.3
41		46.5	70.4	38.6	57.1	46.1	57.1	55.5	54.8	65.6	56.3	67.0

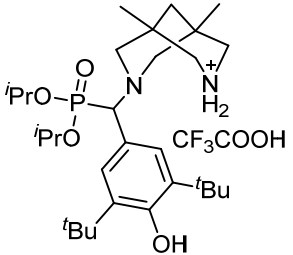
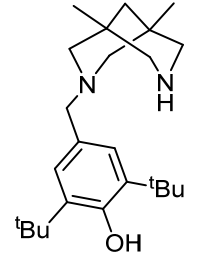
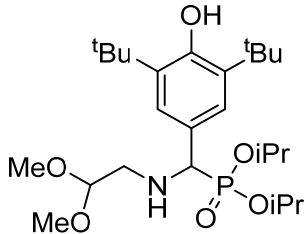
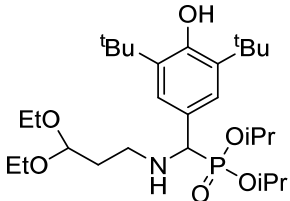
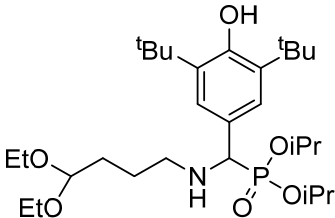
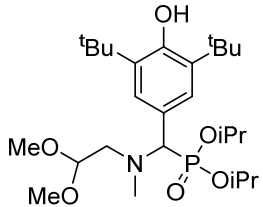
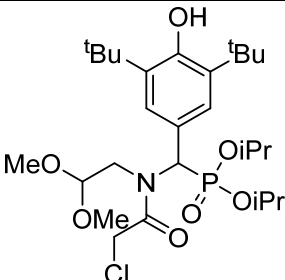
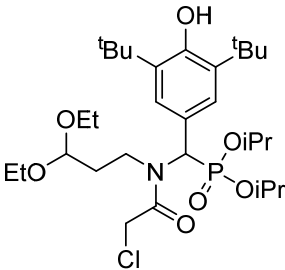
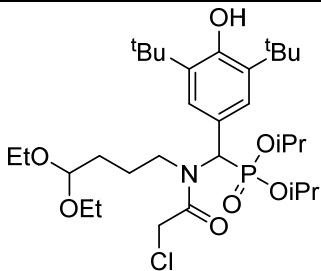
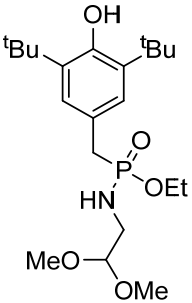
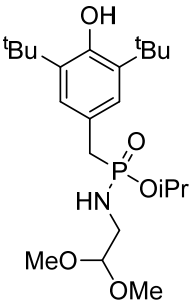
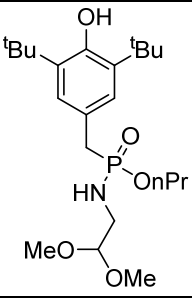
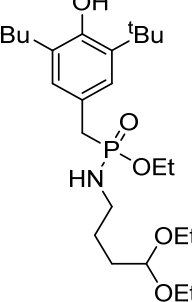
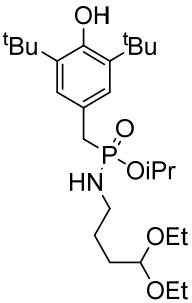
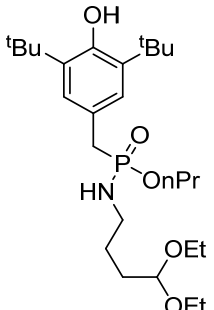
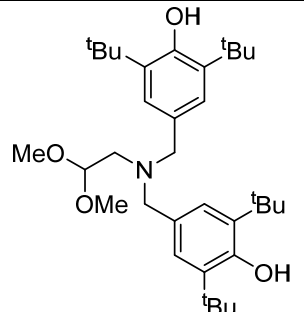
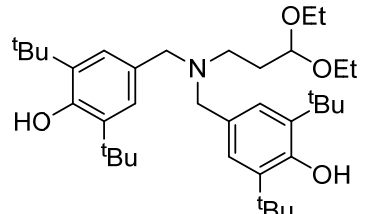
36.1в		48.5	35.6	-	-	-	40.3	38.7	38.1	35.4	-	39.0
37		29.7	26.9	-	-	-	39.7	24.1	21.9	29.4	-	21.9
Сорафениб		35.6	14.3	5.0	16.7	15.0	22.3	11.3	12.9	35.0	17.13	35.0
5-FU		75.4	54.1	12.3	16.7	88.0	108	11.3	76.5	45.0	78.0	83.1

Таблица 7 - Цитотоксическое действие тест-соединений на раковые и нормальные клеточные линии человека для соединений **43-48, 51-53, 49-50 б,в,г.**

Соединение	Структура	IC ₅₀ (μM)										
		Опухолевые клеточные линии									Нормальные клеточные линии	
		M-HeLa	MCF-7	HuTu 80	A375	Hep G2	A549	PC3	T98G	PANC-1	WI38	Chang liver
42		39.4	54	24.4	47.7	51.0	56.4	35.4	62.2	66.4	22.6	62.3
43		45.0	43.0	16.2	44.4	46.2	43.5	40.0	55.9	65.7	23.7	45.3
44		57.7	77.3	25.6	37.5	50.3	47.0	48.8	72.2	61.3	28.1	60.3

45		19.7	18.6	19.8	23.0	16.9	25.7	31.7	30.0	31.8	7.3	20.0
46		14.4	32.4	26.1	20.0	16.7	34.7	39.5	21.2	32.2	37.1	49.0
47		23.4	23.0	26.0	39.5	24.8	31.7	39.5	32.0	36.3	15.0	34.0
48		28.1	58.8	11.2	27.0	16.8	21.4	27.0	24.0	44.0	15.3	40.0

496		72.4	>100	86.3	103	96.9	60.0	96.2	88.8	72.5	71.0	65.0
49B		70.0	91.7	74.0	107	71.0	81.0	96.1	90.0	75.8	77.4	54.3
49r		62.0	76.3	93.7	97.8	90.2	61.2	83.2	69.5	65.5	76.8	68.3
506		66.2	78.1	73.5	111	63.8	64.0	88.2	62.6	67.6	93.5	>100

50B		54.5	68.5	45.3	70.1	53.5	54.6	63.5	51.0	66.1	49.2	57.7
50r		51.5	63.3	52.6	85.3	54.2	58.0	54.6	63.7	65.3	59.3	58.0
51		65.2	71.4	74.5	82.7	95.1	82.7	76.6	65.1	80.8	60.7	65.2
52		51.1	83.9	18.2	55.1	54.1	55.1	66.0	59.9	74.1	61.4	66.8

53		62.3	87.1	45.9	68.4	91.9	68.4	100.5	67.3	89.4	65.8	69.3
54		62.4	83.9	34.2	57.1	86.8	57.1	84.4	62.8	89.7	69.0	75.8
Сорафениб		35.6	14.3	5.0	16.7	15.0	22.3	11.3	12.9	35.0	17.13	35.0
5-FU		75.4	54.1	12.3	16.7	88.0	108	11.3	76.5	45.0	78.0	83.1