

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



СМАИЛОВ АТАБЕК КАДИРБАЕВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ ТИПОВ КАРКАСНЫХ ФОСФОНАТОВ И
ДИАРИЛЭТИЛФОСФОНАТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ
2-ЭТОКСИВИНИЛДИХЛОРОФОСФОНАТА, 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-5,7,8-
ТРИМЕТИЛБЕНЗО[*E*][1,2]ОКСАФОСФИНИН 2-ОКСИДА С РАЗЛИЧНЫМИ
С-НУКЛЕОФИЛАМИ**

1.4.3. Органическая химия

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

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ РЕАКЦИИ.....	11
1.1 Алкилирование аренов.....	12
1.1.1 Синтез алкилбензолов	12
1.1.2 Алкилирование фенолов и нафтолов	23
1.1.3 Фосфоралкилирование ароматических углеводородов, фенолов	28
1.2 Ацилирование (гетеро)ароматических соединений.....	31
1.3 Внутримолекулярная реакция Фриделя-Крафтса	35
ГЛАВА 2. Реакции фосфоралкилирования 2-этоксивинилдихлорфосфонатом, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксидом, различных С-нуклеофилов в синтезе новых типов каркасных фосфонатов и диарилэтилфосфонатов	45
2.1 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с С-нуклеофилами.....	51
2.1.1 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре.....	52
2.2 Реакции 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами и ароматическими соединениями	71
2.3 Синтез гидразонов на основе функционализированных фосфанеофлавоноидов, содержащих альдегидную группу.....	81
2.4 Синтез гидразонов на основе несимметричного какркасного фосфоната.....	85
2.5 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с ароматическими и гетероциклическими соединениями.....	88
2.6 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами в воде	98
2.7 Фосфониевые соли на основе каркасных фосфонатов, содержащие терминальные галогенметильные группы	105
2.8 К вопросу о механизме реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с С-нуклеофилами в присутствии трифторуксусной кислоты	109
2.9 Результаты биологических исследований.....	111
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	115
3.1 Физико-химические методы исследования.....	115
3.2 Используемые вещества и материалы	116

3.3 Экспериментальная часть к главе 2	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В последние годы одним из приоритетных направлений в области органической химии является разработка нового типа пространственно-организованных структур. Особое внимание уделяется фосфорорганическим каркасным соединениям. Наиболее перспективными для синтеза данных соединений являются производные четырех координированного атома фосфора, важными свойствами которых является способность к формированию строго ориентированных в пространстве каркасных структур. Разработка новых, оригинальных методов синтеза различных типов пространственно-организованных фосфорорганических соединений является важной и актуальной задачей современной химии органических соединений. Это направление исследований имеет значительный потенциал для создания новых материалов с уникальными свойствами. Практический интерес к фосфорсодержащим каркасным структурам обусловлен возможностью их использования в качестве комплексообразователей, лигандов в металлокомплексном катализе, органокатализаторов, а также в качестве лекарственных средств широкого спектра действия, включая противовирусные и противоопухолевые препараты.

Создание каркасных соединений, содержащих атом фосфора и реакционноспособные функциональные группы, открывает перспективы для целенаправленной модификации и разработки новых лекарственных препаратов различного типа. Это является ключевой задачей в области органической и медицинской химии. Ранее в лаборатории элементоорганического синтеза имени А.Н. Пудовика ИОФХ имени А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН был разработан оригинальный одностадийный метод синтеза новых каркасных фосфонатов симметричного строения. В основе этого синтетического подхода лежит реакция Фриделя-Крафтса – фосфоралкилирование 2-этоксивинилдихлорфосфонатом резорцина и его производных в среде дихлорметана в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты, с последующей внутримолекулярной циклизацией. В продолжении этих работ, сотрудниками этой лаборатории была обнаружена новая реакция: фосфоралкилирование 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксидом некоторых фенолов, реализуемая в условиях реакции Фриделя-Крафтса, позволяющая синтезировать неизвестные ранее классы каркасных фосфонатов несимметричного строения. Однако структурные характеристики этих соединений, наличие гидроксильной группы, ароматического ядра, ограничивают возможности для целенаправленного синтеза биологически активных веществ. Для решения этой задачи необходимо наличие реакционноспособных функциональных групп, ковалентно связанных с ароматическим ядром. Таким образом, разработка и исследование новых подходов к синтезу фосфорорганических каркасных

соединений, содержащих функционально замещенные группы, является **важной и актуальной** задачей в области органической химии.

Степень разработанности темы исследования. К началу проведения диссертационной работы в литературе было накоплено большое количество публикаций, посвященных ранее неизвестным каркасным фосфонатам симметричного и несимметричного типа, а также фосфанофлавоноидам, которые являются платформой для синтеза несимметричных каркасных фосфонатов. Основные исследования по синтезу каркасных фосфонатов и фосфанофлавоноидов были проведены в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика и нашли свое отражение в диссертационных работах Н.В. Далматовой, Л.М. Садиковой, А.В. Залалтдиновой и В.В. Сенниковой. Основным недостатком ранее синтезированных каркасных фосфонатов и фосфанофлавоноидов является отсутствие на периферии реакционноспособных функциональных групп, что не позволяет осуществлять их целенаправленную модификацию для создания большой библиотеки биологически активных веществ широкого спектра действия. В работе В.В. Сенниковой были отражены исследования, направленные на выявление экспериментальных условий, позволяющих вводить в реакции с фосфанофлавоноидами фенолы с акцепторными заместителями в ароматическом ядре. Неожиданной экспериментальной находкой было использование трифторуксусной кислоты, в качестве катализатора и растворителя. Однако, практически отсутствовали данные о реакциях конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими акцепторные группы, позволяющие синтезировать каркасные фосфонаты, содержащие на периферии функциональные группы, а также сложные фосфорорганические молекулы с заданными свойствами. Таким образом, дальнейшие исследования в данной области представляются весьма актуальными и перспективными.

Целью данной работы является синтез новых типов каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения, диарилэтилфосфонатов взаимодействием 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными С-нуклеофилами в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Исследовать влияние трифторуксусной кислоты на протекание реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, содержащими на периферии молекулы алкильные, альдегидные, карбоксильные, сульфонильные, галогенметильные группы, атомы хлора, брома, а также с ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-ксилолом, *m*-ксилолом, 1,3,5-триметилбензолом);

2. Изучить влияние трифторуксусной кислоты на реакцию 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами и ароматическими углеводородами (толуол, *o*-, *m*-ксилолы);

3. Изучить реакции синтезированных симметричных каркасных фосфонатов, фосфанофлавоноидов, содержащих альдегидную группу, с производными гидразина с целью получения новых типов гидразонов;

4. Изучить реакции, синтезированных симметричных каркасных фосфонатов, содержащих терминальные галогенметильные группы, с трифенилфосфином с целью получения новых типов фосфониевых структур;

5. Исследовать полученные соединения на антимикробную и противоопухолевую активности.

Научная новизна. Впервые найдено, что при использовании трифторуксусной кислоты в качестве растворителя и катализатора в реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими акцепторные группы (карбонильную, карбоксильную, сульфатную, хлор(бром)ацетамидную), образуются новые функционально замещенные каркасные фосфонаты симметричного строения.

Впервые изучено взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната с гетероциклическими соединениями (1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3*H*-пиразол-3-оном – лекарственным препаратом Антипирин, 2-гидрокси-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксидом), ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-, *m*-ксилолами, 1,3,5-триметилбензолом), осуществляемое в трифторуксусной кислоте, которая использовалась в качестве растворителя и катализатора. Обнаружено, что в зависимости от природы используемого субстрата образуются либо диарилфосфоновые кислоты, либо арилвинилфосфоновая кислота (в случае 1,3,5-триметилбензола). Важно отметить, что фосфоралкилирование ароматических углеводородов в трифторуксусной кислоте осуществляется легко, при комнатной температуре.

Впервые найдено, что в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната в водной среде в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты с 4,6-диметилрезорцином и сезамолом образуются диарилэтилфосфониевые кислоты, а в случае с 4-этил- и 4-гексилрезорцинами – фосфанофлавоноиды.

Разработан оригинальный одностадийный метод синтеза новых фосфанофлавоноидов, основанный на использовании трифторуксусной кислоты в качестве растворителя и катализатора, в реакции 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами: 1,2-дигидроксибензолом, 4-гидроксикумарином, 2-нафтолом, 2,3-

дигидроксинафталином, 5-этил-2,4-дигидроксibenзальдегидом, а также ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-ксилолом, *m*-ксилолом).

Показано, что в результате реакции фосфанофлавоноида или несимметричного каркасного фосфоната, содержащих альдегидную группу, с различными соединениями, содержащими гидразиновый фрагмент (фенилгидразином, бензоилгидразидом, изониазидом, гидразидом никотиновой кислоты), был получен ряд новых гидразонов. Установлено, что все синтезированные гидразоны существуют только в виде одного *E*-изомера.

Найдено, что реакции каркасных фосфонатов, содержащих терминальную хлорметильную группу, с трифенилфосфином протекают с образованием новой дифосфониевой соли, а в случае с бромметильной группой – новой монофосфониевой соли. Образование монофосфоний бромида обусловлено более низкой растворимостью и, как следствие, выпадением в осадок и выводом из сферы реакции.

Теоретическая и практическая значимость. Разработан новый метод фосфоралкилирования 2-этоксивинилдихлорфосфонатом, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксидом, различных *C*-нуклеофилов, реализуемый в присутствии трифторуксусной кислоты, которая используется в качестве растворителя и катализатора и позволяет получать широкий ряд новых типов каркасных фосфонатов, фосфанофлавоноидов, содержащих на периферии функциональные группы, а также диарилэтилфосфоновых кислот. В результате проведенного исследования синтезировано 46 новых соединений.

Предложенный нами синтетический прием расширяет границы реакции Фриделя-Крафтса, как в части использования реагентов, так и в создании новой каталитической системы.

В результате тестирования противоопухолевой активности всех синтезированных веществ было выявлено соединение-лидер – каркасный фосфонат симметричного строения на основе 2-хлор-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамида **14a**, цитотоксичность которого в отношении клеточной линии M-Hela равна 17.3 μ M, что в 2 раза превосходит по активности препарат сравнения Сорафениб.

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

На защиту выносятся следующие положения:

- Синтез новых каркасных фосфонатов симметричного типа, основанный на реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, содержащими функциональные

группы в ароматическом ядре, осуществляемый в трифторуксусной кислоте, которая является, одновременно, растворителем и катализатором;

- Синтез новых фосфанофлавоноидов, базирующийся на реакции 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами, содержащими функциональные группы на периферии молекулы, и ароматическими углеводородами, реализуемый в трифторуксусной кислоте, выступающей в качестве растворителя и катализатора;
- Синтез диарилэтилфосфоновых кислот, осуществляемый в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, ароматическими углеводородами, гетероциклическими соединениями, реализуемый в трифторуксусной кислоте, выступающей в качестве растворителя и катализатора;
- Синтез гидразонов на основе фосфанофлавоноида или несимметричного каркасного фосфоната, содержащих альдегидную группу;
- Синтез фосфониевых солей на основе каркасных фосфонатов, содержащих терминальные бромметильные или хлорметильные группы.

Апробация работы. Материалы работы докладывались и обсуждались на научных конференциях различного уровня: III Научная конференция с международным участием «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 145-летию со дня рождения академика А.Е. Арбузова (2022, Казань); Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (2023, Санкт-Петербург); Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (2023 и 2024, Казань); Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (2023, Иркутск); XXII Менделеевский Съезд по общей и прикладной химии, федеральная территория «Сириус» (2024, Сочи); Итоговая конференция Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки ФИЦ КазНЦ РАН (2020, Казань) и Итоговая конференция Казанского национального исследовательского технологического университета (2023, 2024 и 2025, Казань).

Публикации. По материалам работы опубликовано 4 научные статьи (одна из них – в издании первого квартала (Q1)) в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для размещения материалов диссертации, входящих в реферативную базу Web of Sciences, Scopus, а также 10 тезисах 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, в том числе высокого разрешения, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, а также элементного анализа и рентгеноструктурного анализа (РСА).

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» (ФГБОУ ВО «КНИТУ») и в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика 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 153 страницах, содержит 4 таблицы, 62 рисунка, 90 схем и состоит из введения, трех глав, списка сокращений, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 126 наименований. В первой главе представлен литературный обзор по теме «Современные тенденции развития реакции Фриделя-Крафтса в органической химии», обобщающий материалы по основным методам реакции Фриделя-Крафтса. Во второй главе приведены результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов, третья глава содержит описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

Личный вклад автора. Автор диссертационной работы самостоятельно осуществлял поиск, анализ и систематизацию литературных данных по теме диссертации, а также планирование и проведение исследований с последующей интерпретацией полученных экспериментальных данных. Соискатель принимал участие в обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов.

Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору А.Р. Бурилову за чуткое руководство, профессиональную помощь, советы и ценные замечания в проведении диссертационного исследования. Автор выражает глубокую благодарность к.х.н, с.н.с. Ю.М. Садыковой и к.х.н, м.н.с. А.В. Залалтдиновой за повседневное внимание, неустанную поддержку, ценные советы и помощь в проведении исследований и обсуждении полученных результатов, а также коллективу лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за помощь и поддержку в ходе выполнения диссертационной 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 благодарит сотрудников лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за проведенные ЯМР исследования, лично, к.х.н., с.н.с. В.В. Сякаева за проведение 2D экспериментов и обсуждение полученных результатов. Автор выражает благодарность сотрудникам лаборатории физико-химического анализа за помощь в проведении исследований методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ESI-TOF), ИК-спектроскопии и элементного анализа. Автор благодарит к.б.н., с.н.с. лаборатории микробиологии А.Д. Волошину за проведение биологических исследований. Автор также выражает благодарность сотрудникам лаборатории дифракционных методов исследований: к.х.н., н.с А.Б. Добрынину и м.н.с. Д.П. Герасимовой, а также к.х.н. с.н.с Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета Д.Р. Исламову за проведенные рентгеноструктурные исследования (РСА).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ РЕАКЦИИ ФРИДЕЛЯ-КРАФТСА В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ (Литературный обзор)

Реакции электрофильного ароматического замещения представляют собой важнейший метод для функционализации ароматических соединений и играют ключевую роль в химической промышленности [1,2]. Впервые описанная Чарльзом Фриделем и Джеймсом Крафтсом в 1877 году, реакция Фриделя-Крафтса позволяет вводить углеродные заместители в арены без необходимости предварительной функционализации [3-5]. Она широко используется для синтеза различных органических соединений, включая фармацевтические, агрохимические препараты, красители и промежуточные продукты для различных химических процессов. Несмотря на широкий спектр возможностей для селективной сборки углеродных заместителей, реакция Фриделя-Крафтса отличается простотой в применении. Тем не менее, при введении алкильных заместителей в ароматическое ядро по реакции Фриделя-Крафтса исследователи сталкиваются с рядом проблем [6]. Одной из сложных задач является регулирование региоселективности, присущей субстрату, с помощью катализатора, что зачастую осложняется жесткими условиями реакции. Кроме того, использование реакции Фриделя-Крафтса ограничивается нуклеофильными свойствами арена, что особенно ярко проявляется при формировании бензиловых стереоцентров. В последние десятилетия асимметричные каталитические реакции Фриделя-Крафтса стали объектом активных исследований [7-9]. Тщательный анализ указанных методов показывает, что разнообразие ароматических молекул представлено в области асимметричных каталитических реакций Фриделя-Крафтса небольшим числом публикаций. Следует отметить, что реакционноспособные гетероциклические арены, такие как индолы [10,11] и пирролы [12], изучены достаточно хорошо, а менее нуклеофильные арены, например нафтолы и фенолы [13], применяются реже. Тем не менее, реакция Фриделя-Крафтса остается одним из основных методов синтеза органических соединений и продолжает развиваться и совершенствоваться. В настоящем литературном обзоре мы попытались обобщить некоторые современные тенденции в развитии реакции Фриделя-Крафтса: введение в эту реакцию новых типов субстратов, оптимизация условий реакции и использование новых типов катализаторов (каталитических систем), способных формировать суперэлектрофильные частицы, которые взаимодействуют с мало реакционноспособными ароматическими углеводородами. Используемые в мировой химической практике синтетические приемы этой реакции позволяют целенаправленно получать новые, разнообразные органические соединения, которые находят применение в различных областях жизнедеятельности человека: в создании новых типов материалов, компонентов поверхностно-активных веществ (ПАВ), в медицине для получения

Прямое алкилирование ароматических соединений **1** является эффективным методом получения замещенных ароматических молекул **2** (схема 1.1), которые широко используются в качестве исходных веществ для производства фармацевтических препаратов, материалов и компонентов поверхностно-активных веществ (ПАВ).

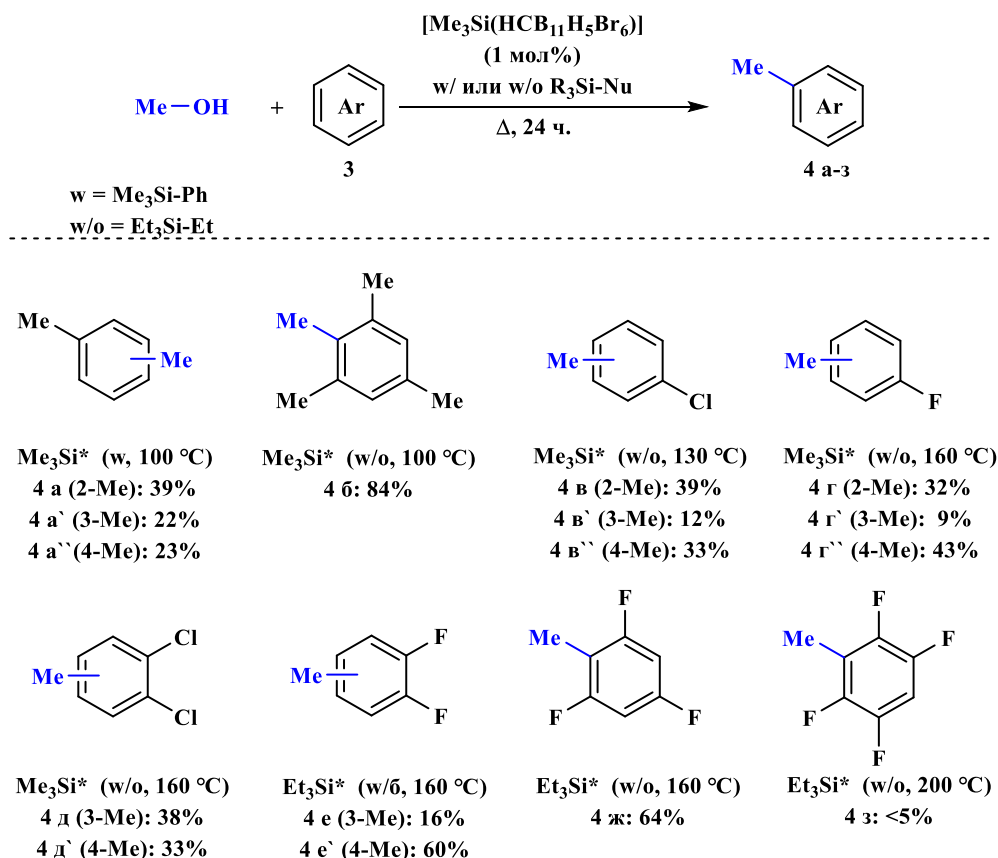
$\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$
 $\text{R} = \text{-алкил}$

На сегодняшний день алкилирование по методу Фриделя-Крафтса остается наиболее распространенным способом получения ароматических и гетероароматических соединений с алкильными радикалами. В течение прошедших лет было обнаружено, что помимо традиционных катализаторов, таких как AlCl_3 , ряд других кислот Льюиса, в том числе BF_3 , BeCl_2 , TiCl_4 , SbCl_5 или SnCl_4 , также эффективно катализируют эту реакцию. Кроме того, было установлено, что сильные кислоты Бренстеда, к которым относятся серная кислота, плавиковая кислота или суперкислоты, такие как $\text{HF} \cdot \text{SbF}_5$ и $\text{HSO}_3\text{F} \cdot \text{SbF}_5$, способствуют ускорению данного процесса. Несмотря на широкое применение метода Фриделя-Крафтса в органическом синтезе, он характеризуется существенными недостатками. В частности, для проведения реакции требуется использование стехиометрических или сверх стехиометрических количеств кислот Льюиса или Бренстеда, а также токсичных алкил галогенидов, что приводит к образованию большого количества побочных продуктов в виде солей.

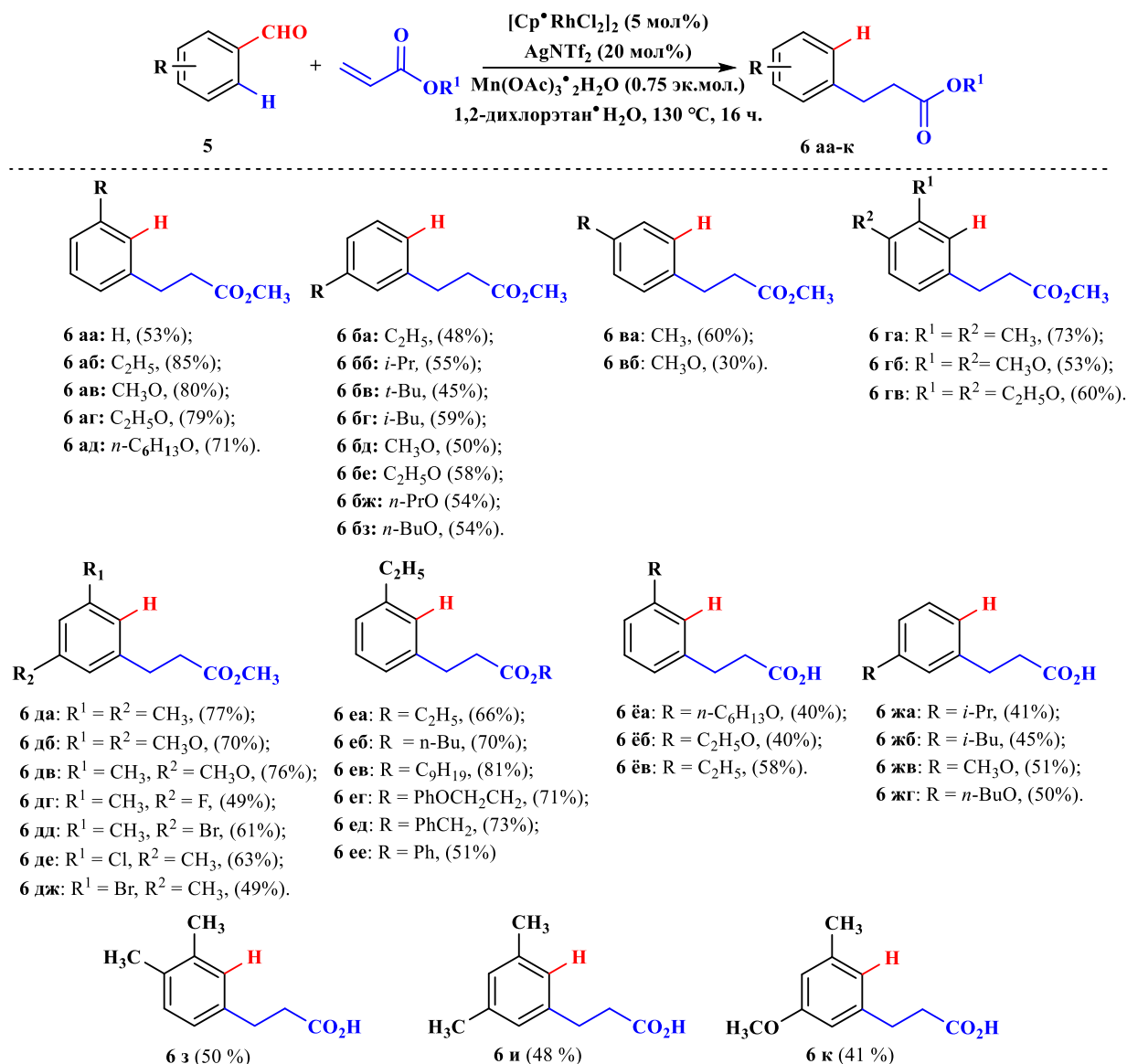
В последние годы исследования реакции Фриделя-Крафтса активно развиваются, что связано с расширением круга субстратов, оптимизацией условий реакции и поиском новых катализаторов. Эти достижения открывают новые возможности для органического синтеза.

Разработан каталитический метод прямого метилирования ароматических соединений методом Фриделя-Крафтса с использованием метанола (схема 1.2) [14]. Реакция инициируется противоионно-стабилизированными ионами кремния или аренов, которые образуют солеподобные оксониевые катионы Мейервейна в реакции с метанолом, выступающим в роли активного метилирующего агента. Кремневые катионы метилоксония обладают более высокой электрофильной активностью по сравнению с их протонированными аналогами, что способствует повышению эффективности алкилирования реакции Фриделя-Крафтса и при более низкой температуре. Регенерация суперэлектрофилов в каталитическом цикле осуществляется за счет добавления тетраорганосилановых соединений, таких как триметил(фенил)силан или тетраэтилсилан. Предложенный метод применим к метилированию как электронно дезактивированных арилгалогенидов, так и неактивированных первичных и π -активированных бензиловых спиртов.

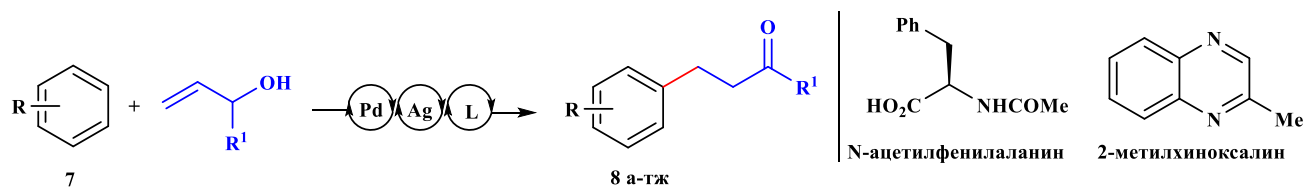
Схема 1.2



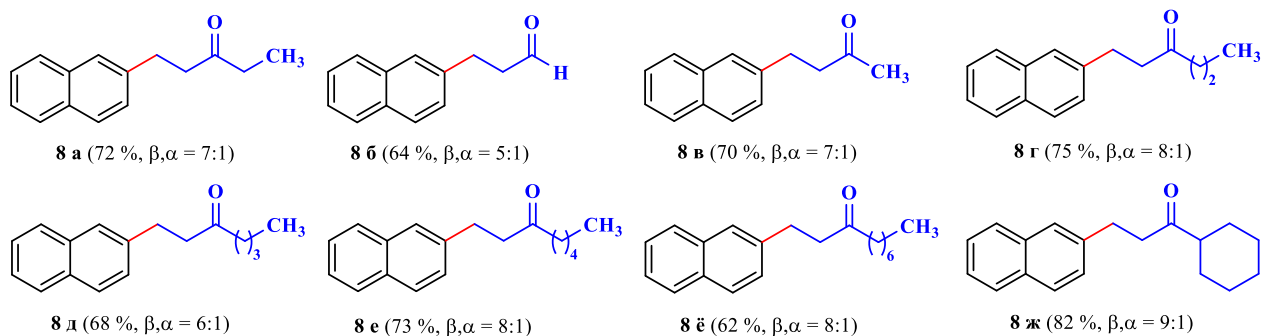
В работе [15] авторами было предложено использовать ароматический альдегид **5** в качестве синтетической платформы для селективного алкилирования C–H связи с использованием катализатора на основе Rh(III) (схема 1.3). В качестве алкилирующего электрофильного реагента авторы использовали акриловые кислоты и их эфиры. В условиях реакции осуществляется декарбоксилирование промежуточного соединения с образованием эфиров арилкарбоновых кислот **6 аа-к** с высокими выходами.



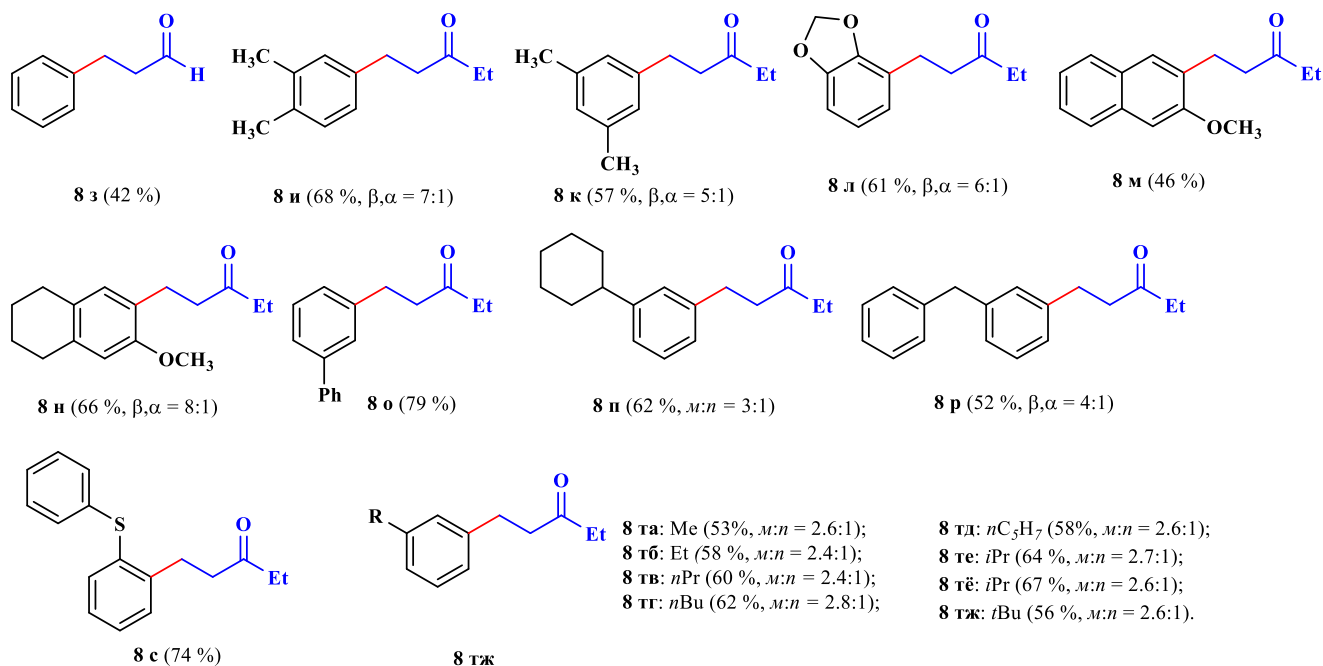
Новый метод синтеза β -арилкетонов **8 а-гж**, основанный на катализируемом Pd(II) C–H алкилировании, с использованием аренов **7** был описан в работе (схема 1.4) [16]. В качестве ограничивающего реагента применяются лиганды, содержащие ароматическое и гетероароматическое ядро. Этот подход позволяет эффективно синтезировать β -арилкетоны с минимальным образованием побочных продуктов. Синергический эффект лигандов 2-метилхиноксалина и *N*-ацетилфенилаланина существенно повышает селективность реакции. Это открывает новые возможности для модификации лекарственных препаратов и природных соединений путем C–H алкилирования.



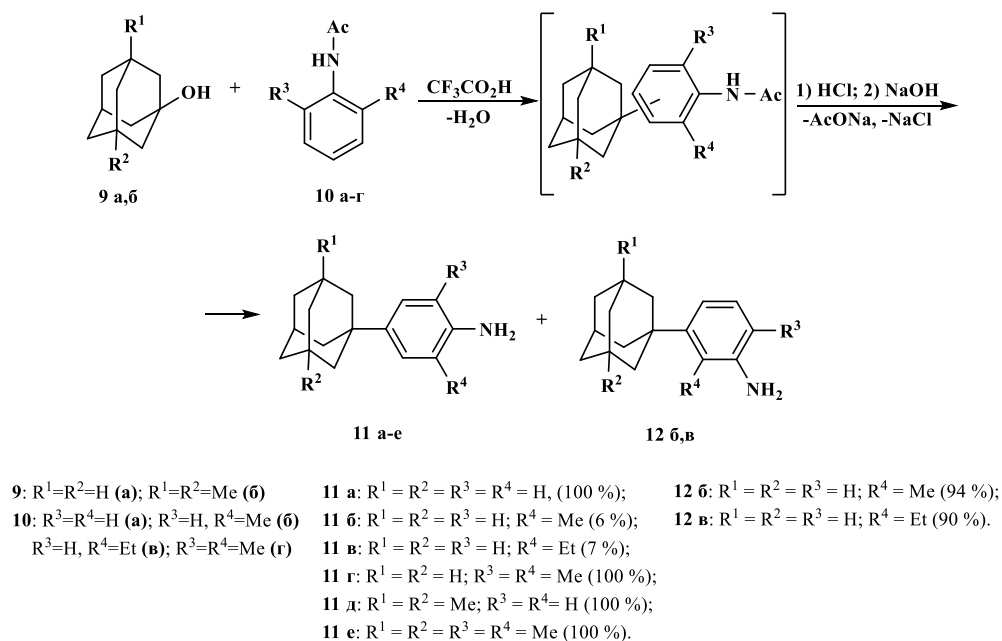
Вариации аллиловых спиртов



Вариации аренов



Алкилирование *N*-ариловых и *N*-арилалкилацетамидов **10 а-г** производными гидроксиадамантана **9 а,б** в среде трифторуксусной кислоты было описано в работе (схема 1.5) [17]. Авторы установили, что трифторуксусная кислота оказывает дифференцированное влияние на региоселективность процесса адамантирования *o*-алкилзамещенных ацетанилидов. Это приводит к преимущественному образованию энергетически более стабильных продуктов, в которых адамантильная группа вводится в *пара* положение относительно алкильной группы (содержание *пара*-алкильных изомеров составляет 93-94%). Данный эффект позволил осуществить синтез адамантиламиноаренов **11 а-е** и **12 б,в** с высокими выходами (83-99%) и степенями чистоты (95-99%).



Среди многочисленных реакций, приводящих к образованию углерод-углеродной связи, реакции модификации аренов и гетероаренов с получением 1,1-диарилалканов занимают особое место, ввиду их широкого применения в качестве компонентов фармацевтических препаратов и промышленных химических соединений [18-25]. Фактически, структурный мотив 1,1-диарилметана (Рисунок 1.1) присутствует во многих молекулах с различными биологически активными свойствами и каталитической активностью [26]. Активация связи С–Н и формирование углерод-углеродной связи являются важными методами в органической химии для синтеза сложных молекул [27-29]. Приведенные структуры являются частью различных препаратов и химических соединений, таких как противоопухолевый препарат митотан, антихолинергическое средство необенодин, макроциклические каликс[4]- и пиллар[5]-арены, хиральное вспомогательное семейство таддолов и органокатализатор Кори-Бакши-Шибата.

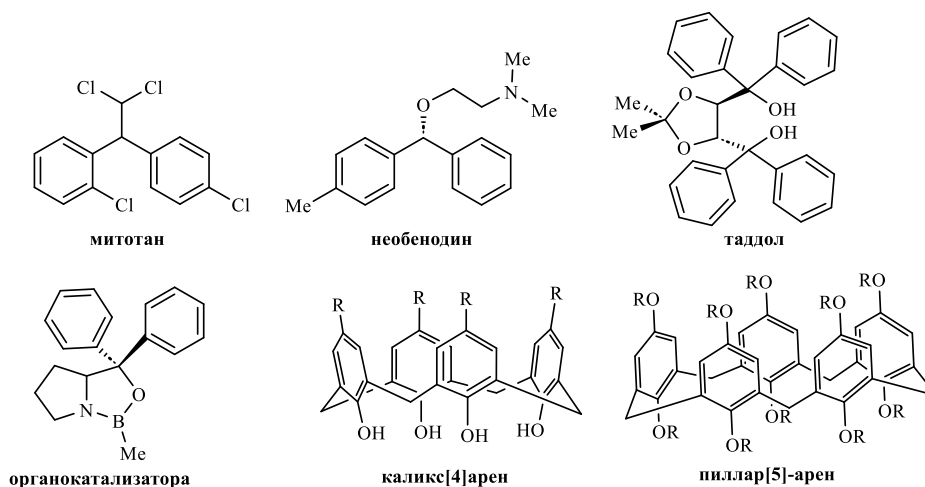
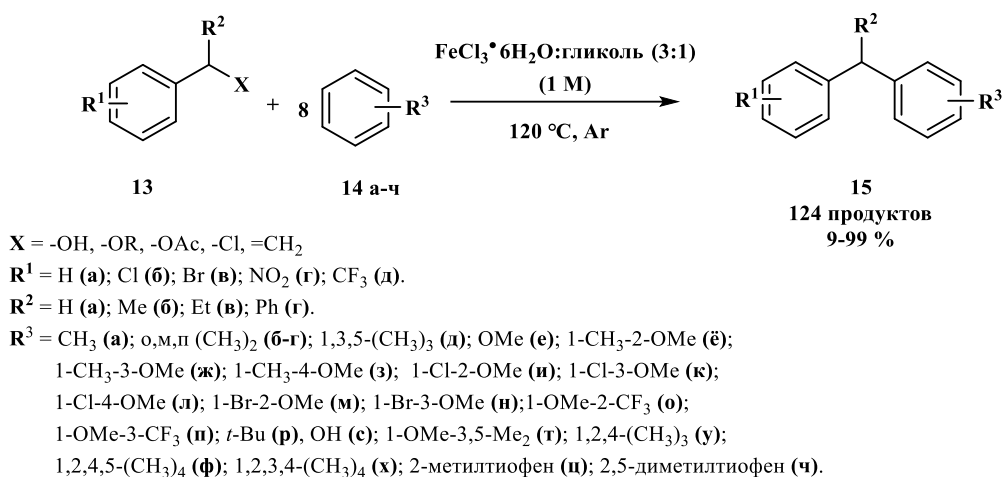


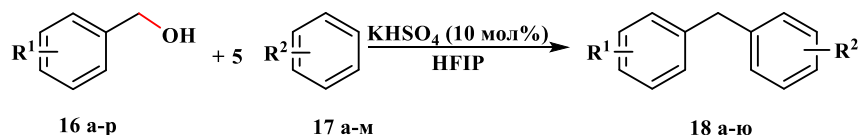
Рисунок 1.1 – Примеры биологически активных диарилметановых и диарилалкановых соединений.

В работе Рамос-Мартина [30] было показано, что гексагидрат хлорида железа (III) в сочетании с глицерином может эффективно использоваться в качестве растворителя и катализатора для проведения различных реакций алкилирования по типу Фриделя-Крафтса (схема 1.6). Данный метод применим к широкому спектру бензилирующих агентов, включая стиролы, спирты, ацетаты, простые эфиры и хлориды, что позволяет получать 1,1-диарилалканы **15** (до 124 примеров) с высокой степенью выхода, даже при использовании ароматических соединений с дезактивирующими группами. В экспериментах использовали избыток нуклеофильного арена **14 а-ч**, что приводило к образованию двух различных жидких фаз, легко разделяемых без дополнительной обработки растворителями. Очистка продукта осуществлялась методом дистилляции.

Схема 1.6

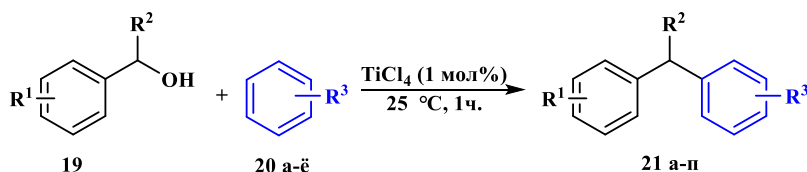


Мягкий, эффективный и экологически безопасный метод прямого бензилирования аренов **17 а-м** по реакции Фриделя-Крафтса с использованием бензиловых спиртов **16 а-р** и недорогой, легко доступной бисульфатной соли в качестве катализатора в гексафторизопропанол (HFIP) был разработан в исследовательской группе Рэнь-Дзинь Танга (схема 1.7) [31]. Эта мощная каталитическая система позволяет работать с разнообразными функционализированными аренами и бензиловыми спиртами. Мягкие условия синтеза обеспечивают получение различных несимметричных диарилметанов **18 а-ю** с высоким выходом и региоселективностью, варьирующейся от средней до высокой.

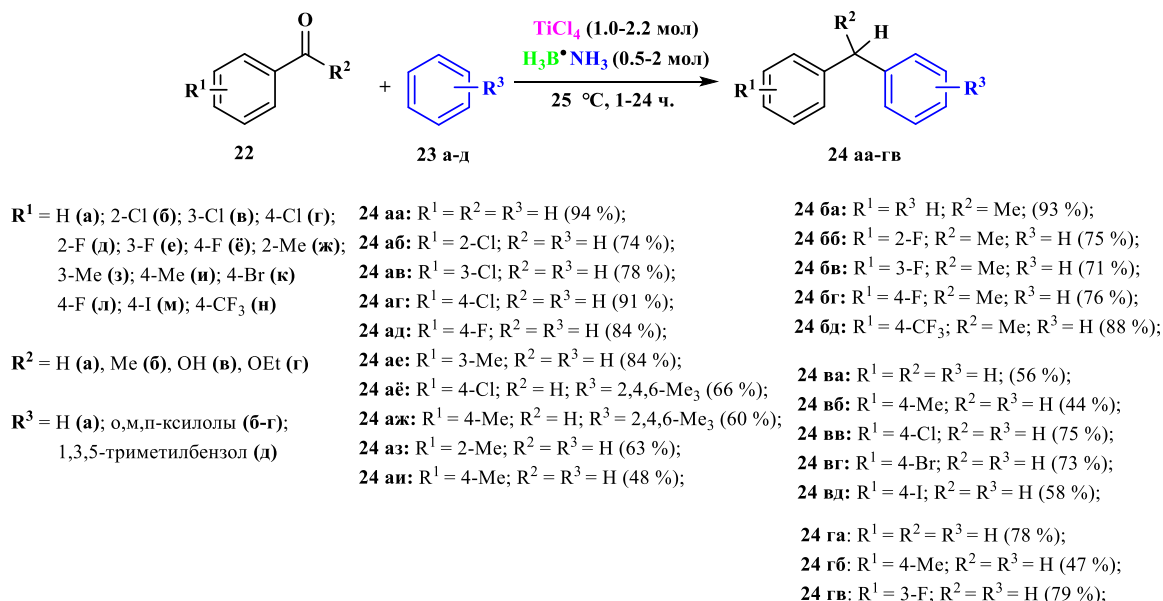


$\text{R}^1 = \text{H}$ (а); 3-Me (б); 2-OH (в); 2-OMe (г); 3-OMe (д); 3,5-OMe ₂ (е); 4-OEt (ё); OBn (ж); 4-NO ₂ (з); 2-F (и); 3-F (к); 2-I (л); 3-Cl (м); 3-OCF ₃ (н); 3-CF ₃ (о); 4-CF ₃ (п); тиофен (р).	$\text{R}^2 = \text{H}$ (а); Me (б); <i>t</i> -Bu (в); <i>i</i> -Pr (г); F (д); 1,2-Me ₂ (е); 1,3-Me ₂ (ё); 1,4-Me ₂ (ж); 1,3,5-Me ₃ (з); 1-OMe-2-F (и); 1-OMe-4- <i>i</i> -Pr (к); нафталин (л); 2-бромтиофен (м).	$\text{18 а: R}^1 = 3\text{-Me; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (86 %); $\text{18 б: R}^1 = 2\text{-OH; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (87 %); $\text{18 в: R}^1 = 2\text{-OMe; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (85 %); $\text{18 г: R}^1 = 3\text{-OMe; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (77 %); $\text{18 д: R}^1 = 3\text{-OMe}_2; \text{R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (74 %); $\text{18 е: R}^1 = 4\text{-OEt; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (56 %); $\text{18 ё: R}^1 = 4\text{-OBn; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (72 %); $\text{18 ж: R}^1 = 2\text{-F; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (77 %); $\text{18 з: R}^1 = 3\text{-F; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (77 %); $\text{18 и: R}^1 = 3\text{-Cl; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (84 %); $\text{18 к: R}^1 = 2\text{-I; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (73 %); $\text{18 л: R}^1 = 3\text{-OCF}_3; \text{R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (61 %); $\text{18 м: R}^1 = 3\text{-CF}_3; \text{R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (75 %); $\text{18 н: R}^1 = 4\text{-CF}_3; \text{R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (51 %); $\text{18 о: R}^1 = 4\text{-NO}_2; \text{R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (15 %);	$\text{18 п: R}^1 = \text{тиофен; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (82 %); $\text{18 р: R}^1 = \text{H; R}^2 = 3,4\text{-Me}_2$ (87 %); $\text{18 с: R}^1 = \text{H; R}^2 = 2,5\text{-Me}_2$ (85 %); $\text{18 т: R}^1 = \text{H; R}^2 = 2,4,6\text{-Me}_3$ (87 %); $\text{18 у: R}^1 = \text{H; R}^2 = 4\text{-}i\text{-Bu}$ (72 %); $\text{18 х: R}^1 = \text{H; R}^2 = 4\text{-}i\text{-Bu}$ (85 %); $\text{18 ц: R}^1 = \text{H; R}^2 = 4\text{-Me}$ (85 %); $\text{18 ч: R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (77 %); $\text{18 ш: R}^1 = \text{H; R}^2 = 4\text{-F}$ (55 %); $\text{18 щ: R}^1 = 2\text{-OMe; R}^2 = 3\text{-F-4-OMe}$ (81 %); $\text{18 ъ: R}^1 = 2\text{-OMe; R}^2 = 2\text{-OMe-5-}i\text{-Pr}$ (78 %); $\text{18 ы: R}^1 = 2\text{-OMe; R}^2 = 4\text{-Me}$ (88 %); $\text{18 ь: R}^1 = \text{H; R}^2 = 2\text{-нафталин}$ (87 %); $\text{18 ю: R}^1 = 2\text{-OMe; R}^2 = 2\text{-бромтиофен}$ (80 %);
--	---	---	--

Бензилирование и алкилирование по методу Фриделя-Крафтса с использованием первичных, третичных бензиловых спиртов, ариальдегидов, арилкетонів и сложных арилкарбоновых кислот и их эфиров в качестве проэлектрофилов было достигнуто с использованием $\text{BH}_3 \cdot \text{NH}_3$ и TiCl_4 в качестве катализаторов, что значительно расширило спектр используемых субстратов [32]. Это позволяет синтезировать разнообразные ди- и триарилалкановые соединения (схема 1.9, схема 1.10). Двухступенчатые протоколы позволяют использовать как стандартные нуклеофильные растворители (бензол, толуол и др.) или добавлять в стехиометрических количествах более ценные нуклеофилы, в том числе фураны, тиофены и бензодиоксола.

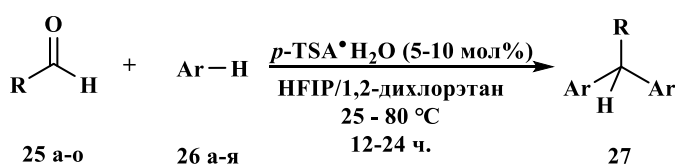


$\text{R}^1 = \text{H}$ (а); 4-Me (б); 3,5-Me ₂ (в); 4-Cl (г); 4-Br (д); 4-NO ₂ (е).	$\text{R}^2 = \text{H}$ (а); Me (б); Et (в); Ph (г).	$\text{R}^3 = \text{H}$ (а); 1,4-Me ₂ (б); 1,3,5-Me ₃ (в); OMe (г); бензофуран (д); тиофен (е); 1,3-бензодиоксол (ё).	$\text{21 а: R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (89 %); $\text{21 б: R}^1 = 4\text{-Me; R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (52 %); $\text{21 в: R}^1 = 3,5\text{-Me}_2; \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (42 %); $\text{21 г: R}^1 = 4\text{-Cl; R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (93 %); $\text{21 д: R}^1 = \text{R}^2 = \text{H; R}^3 = 2,5\text{-Me}_2$ (64 %); $\text{21 е: R}^1 = \text{R}^2 = \text{H; R}^3 = 2,4,6\text{-Me}_3$ (62 %); $\text{21 ё: R}^1 = \text{R}^3 = \text{H; R}^2 = \text{Me}$ (88 %); $\text{21 ж: R}^1 = \text{R}^3 = \text{H; R}^2 = \text{Et}$ (98 %);	$\text{21 з: R}^1 = 4\text{-Br; R}^2 = \text{Me; R}^3 = \text{H}$ (69 %); $\text{21 и: R}^1 = \text{R}^3 = \text{H; R}^2 = \text{Ph}$ (99 %); $\text{21 к: R}^1 = 4\text{-Br; R}^2 = \text{Ph; R}^3 = \text{H}$ (98 %); $\text{21 л: R}^1 = 4\text{-NO}_2; \text{R}^2 = \text{Ph; R}^3 = \text{H}$ (98 %); $\text{21 м: R}^1 = \text{H; R}^2 = \text{Ph; R}^3 = \text{бензофуран}$ (83 %); $\text{21 п: R}^1 = \text{H; R}^2 = \text{Ph; R}^3 = \text{тиофен}$ (94 %); $\text{21 о: R}^1 = \text{H; R}^2 = \text{Ph; R}^3 = 4\text{-OMe}$ (86 %); $\text{21 н: R}^1 = \text{H; R}^2 = \text{Ph; R}^3 = 1,3\text{-бензодиоксол}$ (56 %);
--	--	---	---	--



Алкилирование электронодефицитных аренов альдегидами по реакции Фриделя-Крафтса посредством «активации катализатора» описано в работе [33]. Благодаря образованию водородных связей между растворителем гексафторизопропанолом (HFIP) и кислотным катализатором Бренстеда $p\text{TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$, повышается его кислотность. Этот активированный катализатор позволил проводить алкилирование по методу Фриделя-Крафтса как электронейтральных, так и электронодефицитных аренов. В качестве эффективных нуклеофилов в этой реакции выступали сильно электроноакцепторные группы, в том числе арены с несколькими атомами галогена, NO₂, CO, CO₂- и CN-группами. В результате этой реакции образуются симметричные и несимметричные диарилметаны (схема 1.11, схема 1.12).

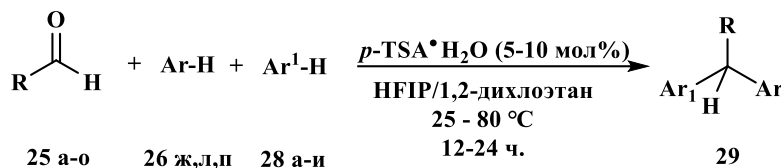
Схема 1.11



$\text{R} = \text{H}$ (**а**); Me (**б**); гексан (**в**); Ph-CH-Me (**г**); Ph (**д**); 4-OMe(C₆H₄) (**е**); 4-NO₂(C₆H₄) (**ё**); 4-CN(C₆H₄) (**ж**); 4-CHO(C₆H₄) (**з**); 2-CHO(C₆H₄) (**и**); 2,6-Cl₂(C₆H₄) (**к**); 4-CO₂Me(C₆H₄) (**л**); 2,3,4,5,6-F₅(C₆H₄) (**м**); пиридин (**н**); хромон (**о**).

$\text{Ar} = 1\text{H-индол}$ (**а**); 1-метил-1H-индол (**б**); 2-фенил-1H-индол (**в**); 5-метокси-1H-индол (**г**); 1H-индол-5-карбонитрил (**д**); N,N-диметиламинобензол (**е**); 2,6-диизопропиламин (**ё**); 2,6-диметилфенол (**ж**); 2-метилфенол (**з**); 4-нитрофенол (**и**); 2,6-ди-трет-бутилфенол (**к**); 2-нафтол (**л**); 4-гидроксикумарин (**м**); метоксибензол (**н**); 1,3-диметоксибензол (**о**); 1,2,3-триметоксибензол (**п**); 1,3,5-триметоксибензол (**р**); бензол (**с**); трет-бутилбензол (**т**); толуол (**у**); п-ксилол (**ф**); мезитилен (**и**); тиофен (**ч**); м,о бромбензол (**ш,ш'**); 1,3,5-трибромбензол (**ш**); 1,4-дихлорбензол (**ь**); 1-фтор-4-бромбензол (**ы**); 1-метил-4-хлорбензол (**ь**); 1-трет-4-бромбензол (**ю**); 4-метоксибензальдегид (**я**).

Схема 1.12



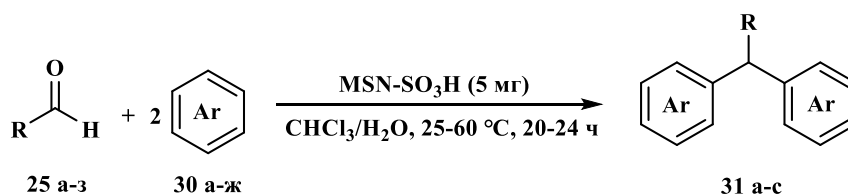
R = H (**а**); Me (**б**); *n*-Pr (**в**); Ph-CH-Me (**г**); Ph (**д**); 4-Me(C₆H₄) (**е**); 4-CF₃(C₆H₄) (**ё**); 4-NO₂(C₆H₄) (**ж**); 4-CN(C₆H₄) (**з**); 4-CHO(C₆H₄) (**и**); 2-CHO(C₆H₄) (**к**); 2,6-Cl₂(C₆H₄) (**л**); 3,5-Cl₂(C₆H₄) (**м**); 2,3,4,5,6-F₅(C₆H₄) (**н**); пиридин (**о**).

Ar = 2,6-диметилфенол (**ж**); 2-нафтол (**л**); 1,3,5-триметоксибензол (**и**).

Ar¹ = 2,6-диметилфенол (**а**); 2-метилтиофен (**б**); метоксибензол (**в**); 1,3-диметоксибензол (**г**); 4-гидроксикумарин (**д**); 5-метил-1Н-индол (**е**); 5-метокси-1Н-индол (**ё**); 1Н-индол-5-карбонитрил (**ж**); 2-фенил-1Н-индол (**з**); фенол (**и**).

Устойчивый гетерогенный катализ для алкилирования доступного карбонильного электрофила и аренов, а также применение двух различных ареновых нуклеофилов в одном реакторе для получения 1,1-диарилалканов и триарилметанов является важнейшей задачей. Авторы [34] предлагают решение этих вопросов путем разработки и применения мезопористого кремнеземного катализатора, функционализированного сульфоновой кислотой (MSN-SO₃H) (схема 1.13). Кроме того, катализатор был успешно извлечен и переработан в течение восьми циклов, что продемонстрировало высокую экологичность и экономическую эффективность этого протокола как для научных, так и для промышленных применений.

Схема 1.13



R = H (**а**); CH₃ (**б**); CHO (**в**); *n*-гексан (**г**); *n*-Pr (**д**); Ph (**е**); 4Н-хромен-4-он (**ё**); индолин-2-он (**ж**); 5-хлорандолин-2-он (**з**).

Ar = N,N-диметиланилин (**а**); 2,6-диметилфенол (**б**); 4-гидроксикумарин (**в**); 1,3,5-триметоксибензол (**г**); 1,2,4-триметоксибензол (**д**); 1Н-индол (**е**); 5-метокси-1Н-индол (**ё**); 1-метил-1Н-индол (**ж**).

31 а: R=H; Ar = N,N-диметиланилин (72 %);

31 б: R=H; Ar = 2,6-диметилфенол (83 %);

31 в: R=H; Ar = 4-гидроксикумарин (85 %);

31 г: R=H; Ar = 1,2,4-триметоксибензол (78 %);

31 д: R=H; Ar = 1Н-индол (80 %);

31 е: R=Me; Ar = 1Н-индол (74 %);

31 ё: R = *n*-гексан; Ar = 5-метокси-1Н-индол (76 %);

31 ж: R=CHO; Ar = 1,2,4-триметоксибензол (72 %);

31 з: R=Et; Ar = 1Н-индол (70 %);

31 и: R=Ph; Ar = 1,3,5-триметоксибензол (82 %)

31 к: R=Ph; Ar = 1-метил-1Н-индол (87 %)

31 л: R = 1-Ph-4-CHO; Ar = 1,3,5-триметоксибензол (76 %);

31 л': R = 1-Ph-4-CHO; Ar = 1,2,4-триметоксибензол (74 %);

31 м: R = 1-Ph-4-NO₂; Ar = 2,6-диметилфенол (74 %);

31 м': R = 1-Ph-4-CO₂Me; Ar = 2,6-диметилфенол (75 %);

31 н: R = 1-Ph-4-CN; Ar = 1,3,5-триметоксибензол (77 %);

31 н': R = 1-Ph-4-OMe; Ar = 1,3,5-триметоксибензол (62 %);

31 о: R = 1-Ph-2,3,4,5,6-F₅; Ar = 2,6-диметилфенол (72 %);

31 п: R = 4Н-хромен-4-он; Ar = 1,3,5-триметоксибензол (74 %);

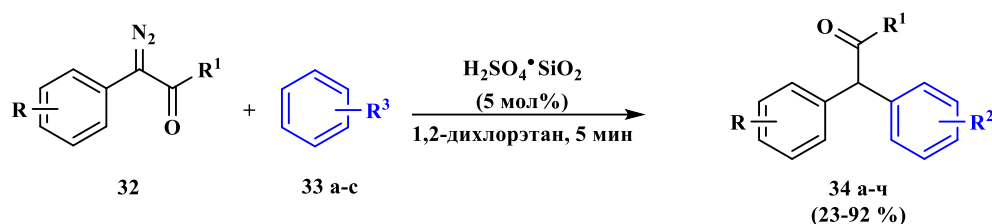
31 р: R = индолин-2-он; Ar = 2,6-диметилфенол (74 %);

31 с: R = 5-хлорандолин-2-он; Ar = 2,6-диметилфенол (77 %);

Процесс каталитического протонирования арилдиазоацетатов **32** с использованием сильных кислот Бренстеда (H₂SO₄-SiO₂) и последующей реакцией алкилирования Фриделя-Крафтса с ароматическими соединениями **33 а-с**, обладающими высокой электропроводностью,

был описан в работе (схема 1.14) [35]. В результате данной реакции было синтезировано 24 гоминальных диарилацета **34 а-ч** с выходами 23-92%.

Схема 1.14



$\text{R} = 2\text{-OMe (а)}; 4\text{-OMe (б)}$.

$\text{R}^1 = \text{OMe (а)}; \text{OEt (б)}; i\text{-Pr (в)}; \text{OCH}_2\text{CF}_3 \text{ (г)}$.

$\text{R}^2 = \text{OH (а)}; \text{NHCOMe (б)}; 2\text{-OMe-1-OH (в)}; 3\text{-OMe-1-OH (г)}; 2\text{-OMe-6-Me-1-OH (д)}; 2\text{-OMe-4-Me-1-OH (е)}$;

$2,6\text{-OMe}_2\text{-1-OH (ё)}; 1,3\text{-OMe}_2 \text{ (ж)}; 2\text{-Me-1-OH (з)}; 4\text{-Me-1-OH (и)}; 2,6\text{-Me}_2\text{-1-OH (к)}; 2,4\text{-Me}_2\text{-1-OH (л)}$;

$3,5\text{-Me}_2\text{-1-OH (м)}; 4\text{-}n\text{-Bu-1-OH (н)}; 2\text{-нафтол (о)}; 1,3\text{-бензодиоксол (п)}; \text{бензотиол (р)}; 6\text{-бром-1Н-индол (с)}$.

34 а: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = \text{OH}$ (83 %);

34 б: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = \text{бензотиол}$ (92 %);

34 в: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = \text{NHCOMe}$ (41 %);

34 г: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-OMe-4-OH}$ (84 %);

34 д: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 2\text{-OMe-4-OH}$ (48 %);

34 е: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 4\text{-OMe-2-OH}$ (23 %);

34 ё: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-Me}_2\text{-4-OH}$ (73-88 %);

34 ж: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-Me-3-OMe-2-OH}$ (80 %);

34 з: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-OMe}_2\text{-4-OH}$ (42-84 %);

34 и: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 2\text{-Me}_2\text{-4-OH}$ (67 %);

34 к: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-}n\text{-Bu-2-OH}$ (75 %);

34 л: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 2,4\text{-OMe}_2$ (84 %);

34 м: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-Me}_2\text{-4-OH}$ (73-88 %);

34 н: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-Me}_2\text{-2-OH}$ (82 %);

34 о: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 2\text{-нафтол}$ (60 %);

34 п: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 6\text{-бром-1Н-индол}$ (62-77 %);

34 р: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OEt}; \text{R}^2 = 3\text{-Me}_2\text{-4-OH}$ (88 %);

34 с: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = i\text{-Pr}; \text{R}^2 = 3\text{-Me}_2\text{-4-OH}$ (86 %);

34 т: $\text{R} = 4\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{CF}_3; \text{R}^2 = 3\text{-Me}_2\text{-4-OH}$ (73 %);

34 у: $\text{R} = 2\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-OMe}_2\text{-4-OH}$ (66 %);

34 ф: $\text{R} = 2\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-Me}_2\text{-4-OH}$ (53-61 %);

34 х: $\text{R} = 2\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 2,4\text{-OMe}_2$ (70 %);

34 ц: $\text{R} = 2\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 1,3\text{-бензодиоксол}$ (58 %);

34 ч: $\text{R} = 2\text{-OMe}; \text{R}^1 = \text{OMe}; \text{R}^2 = 3\text{-Me-2-OH}$ (73 %);

Механизм реакций диарилацетатов **34 а-ч**, катализируемый $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$, предполагает, что первым этапом является протонирование сложного диазоэфира **32** с образованием соединения **I**, с последующим элиминированием N_2 , приводящим к образованию промежуточного соединения **II** хинонового типа. Затем промежуточное соединение **II** вступает в реакцию Фриделя-Крафтса с 2,6-диметилфенолом, восстанавливая ароматическую систему диазоэфира (Рисунок 1.2).

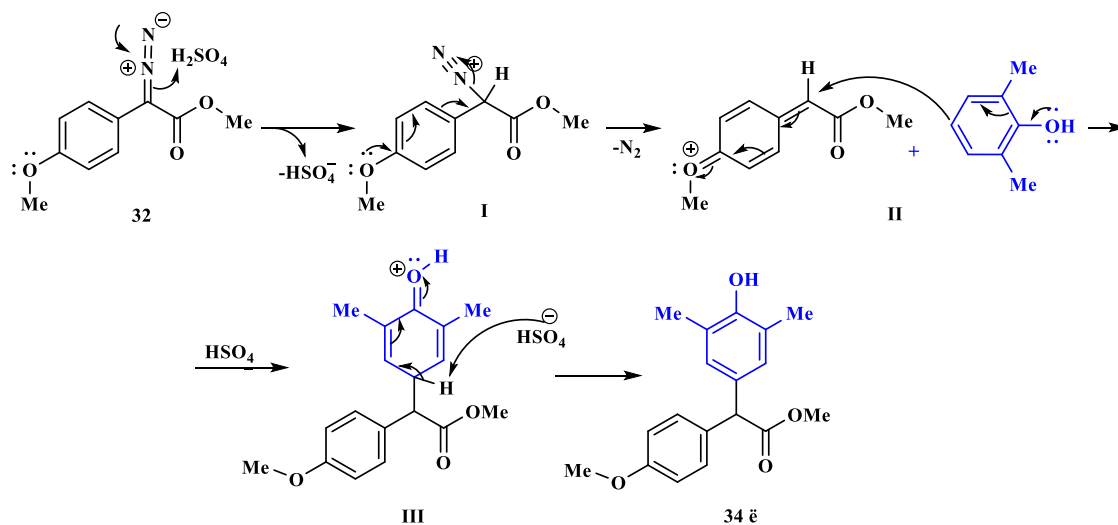
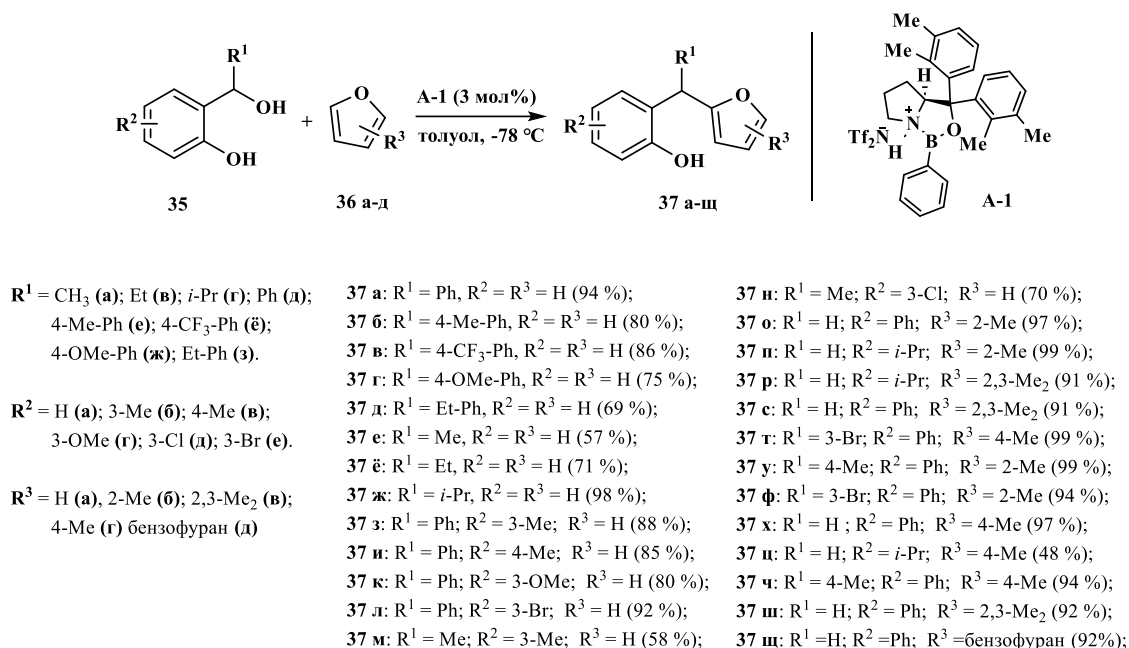


Рисунок 1.2 – Механизм реакций

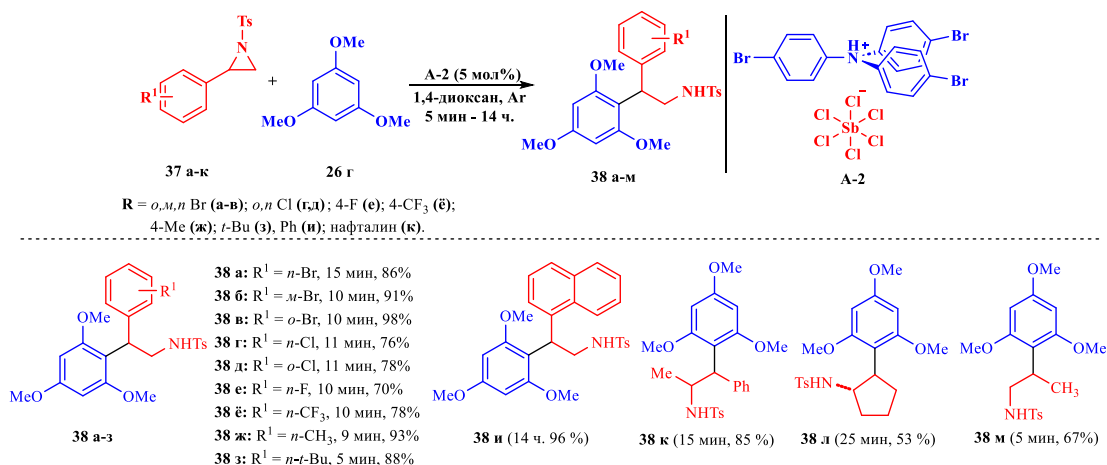
Разработан новый стереоспецифический метод алкилирования фурана **36 а-д** по реакции Фриделя-Крафтса, катализируемый хиральной кислотой Льюиса [36]. В данной реакции используются метиды *o*-хинона, которые генерируются *in situ*. При использовании хирального оксазаборолдиниевого катализатора (**A-1**), реакция протекает с высоким выходом (до 99%) и превосходной энантиоселективностью (до >99%) (схема 1.15).

Схема 1.15



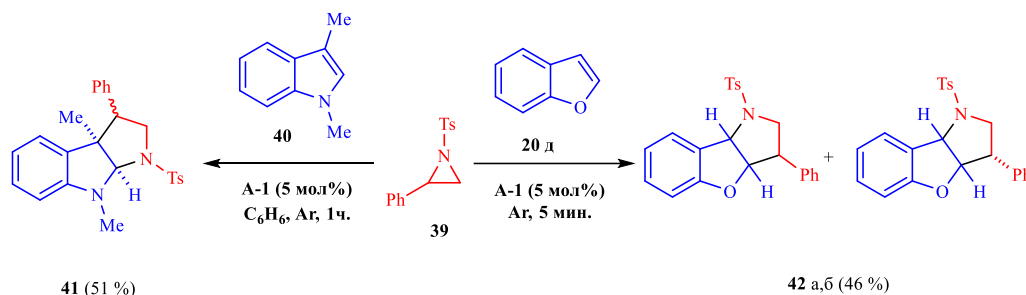
Стратегия двойного каталитического синтеза, инициируемого трис(4-бромфенил)аммоний-ил гексахлорантимонатом (**A-2**), для получения разнообразных диарилэтиламин **38 а-м**, была разработана в научной группе Манаса К. Горая (схема 1.16) [37]. Данный метод реализует алкилирование по методу Фриделя-Крафтса с высоким выходом (до 99%) и хорошей энантиоселективностью (до 85% для нерацемических соединений). Синтез осуществляется путем S_N2-типа раскрытия нуклеофильного цикла активированных азиридинов **37 а-к** электронно-богатыми аренами, при комнатной температуре.

Схема 1.16



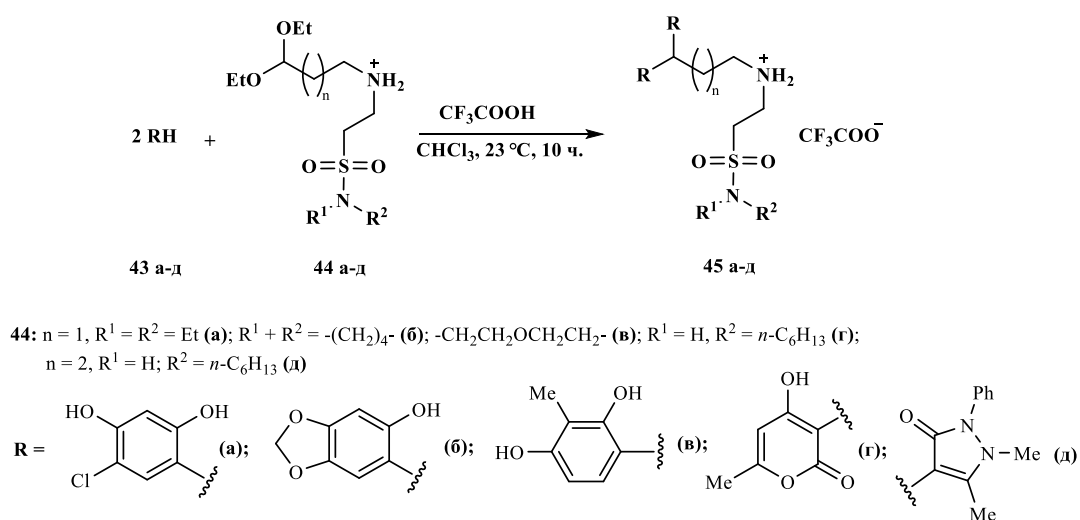
Кроме того, при взаимодействии с 1,3-диметилиндолом **40** и бензофураном **20** д азиридины подвергаются циклизации с раскрытием кольца для получения различных биологически значимых гетероциклических каркасных соединений **41**, **42 а,б** (схема 1.17).

Схема 1.17



Новый метод синтеза производных диарилметанов **45 а-д**, содержащих фрагмент таурина был описан в работе [38]. Синтез осуществлялся посредством кислотно-катализируемой реакции функционализированных аминокеталей с С-нуклеофилами **43 а-д** (схема 1.18).

Схема 1.18



1.1.2 Алкилирование фенолов и нафтолов

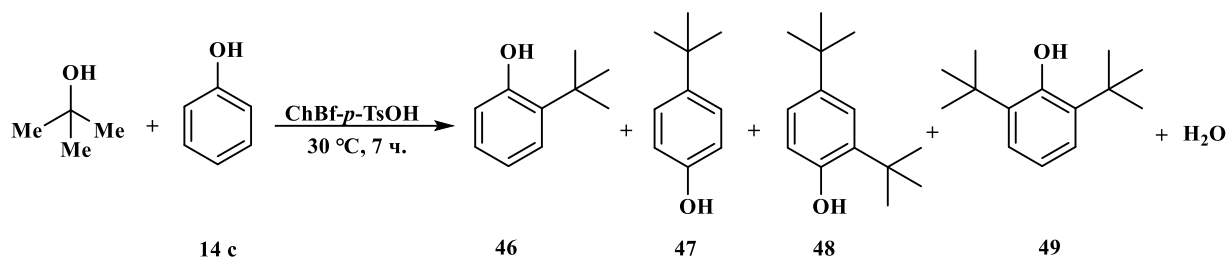
Алкилирование фенола играет важную роль в промышленном синтезе органических соединений. Алкил фенолы с достаточно длинными алкильными цепями используются в различных отраслях промышленности. Они служат промежуточными продуктами для получения неионогенных поверхностно-активных веществ (ПАВ), присадок к маслам, вспомогательных веществ в полимерной химии, пестицидов, фунгицидов, экстрагентов и других химических продуктов.

Алкилирование фенола *трет*-бутиловым спиртом с образованием *трет*-бутилфенола является одной из наиболее значимых реакций Фриделя-Крафтса в химической промышленности

[39]. В качестве важного сырья *трет*-бутилфенол обычно использовался для получения высокодисперсных химикатов, поглотителей ультрафиолета, антиоксидантов, стабилизаторов топлива, агрохимикатов, фунгицидов, термостабилизаторов для полимеров, промежуточных красителей, смол и т.д.

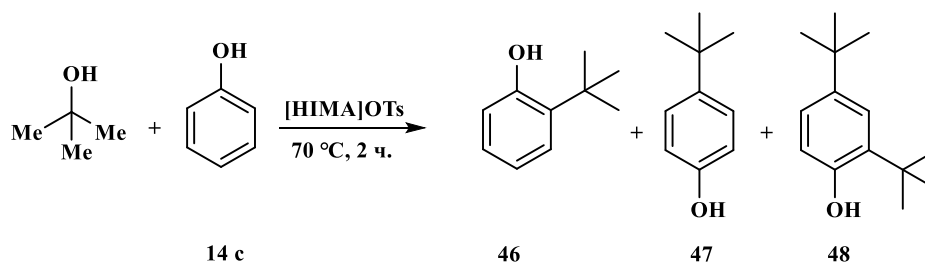
При получении *трет*-бутилфенолов использовали смеси бисульфата холина (ChBf) и *n*-толуолсульфоновой кислоты (*p*-TsOH) в мольном соотношении 1:1 (схема 1.19) [40]. Реакцию проводили в мягких условиях (30 °C) в течение 7 часов.

Схема 1.19



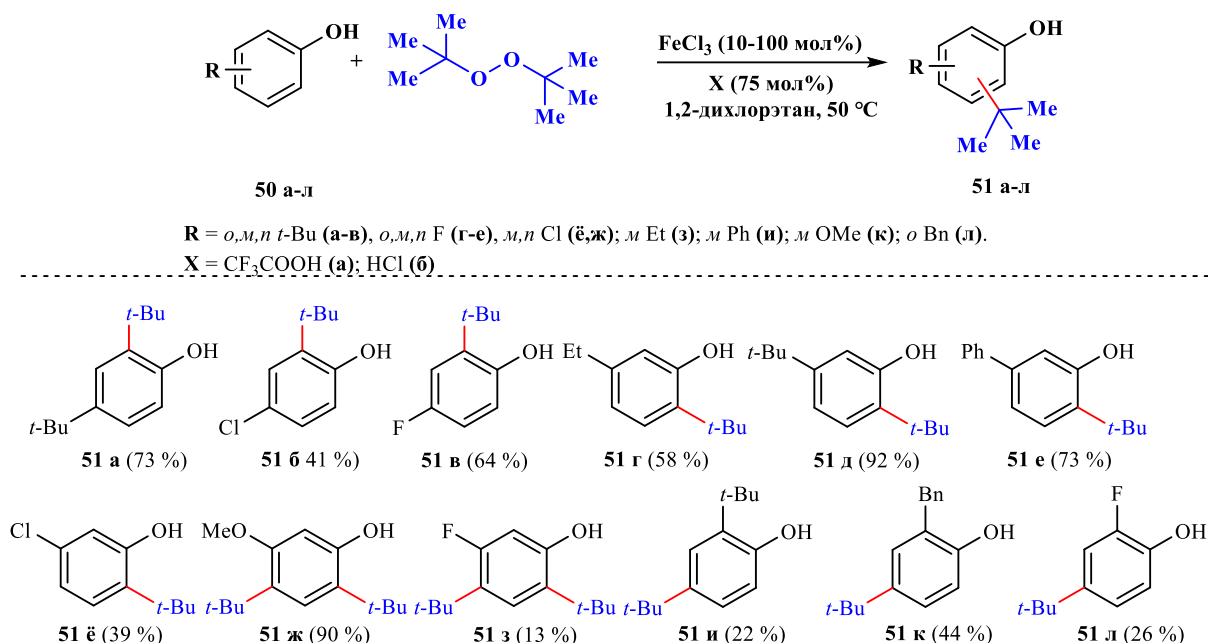
В другой работе авторами была создана новая и легко перерабатываемая каталитическая система из ионной жидкости ([HIMA]OTs), состоящей из имидазол-1-ил-уксусной кислоты и *n*-толуолсульфоновой кислоты (схема 1.20) [41]. Реакцию проводили при 70 °C в течение 2 часов.

Схема 1.20



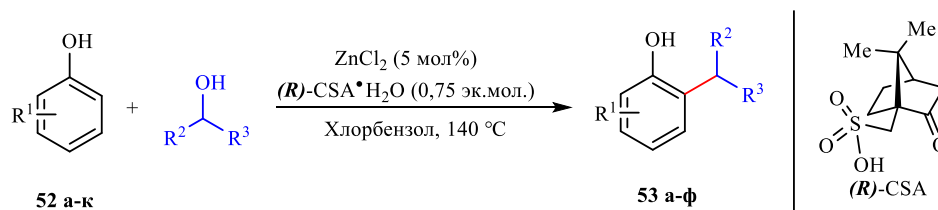
В научной группе Аарона Пэна [42] разработан метод селективного *трет*-бутирования электрон избыточных ароматических соединений, использующий двойной катализ по Бренстеду и Льюису (схема 1.21). Данный метод реализуется с применением экологически безопасной и доступной Бренстедовской кислоты в сочетании с железом, как катализатором, и *ди-трет*-бутилпероксидом в качестве алкилирующего агента. Этот метод позволяет использовать неактивированные третичные спирты в качестве алкилирующих агентов, что открывает новые возможности для синтеза четвертичных углеродных центров и заполняет пробел в классической реакции Фриделя-Крафтса.

Схема 1.21



Совместное использование каталитических систем ZnCl_2 и камфора-10-сульфонокислоты (CSA) открывает новые возможности для селективного алкилирования производных фенола по реакции Фриделя-Крафтса с применением неактивированных вторичных спиртов (схема 1.22) [43]. Данный каталитический комплекс обеспечивает *орто*-селективность даже в отсутствие дополнительных активирующих факторов. На основе кинетических исследований и расчетов методом функционала плотности предложен механизм, в котором ZnCl_2 и CSA действуют как связующие агенты для фенольных и спиртовых компонентов.

Схема 1.22



R¹ = 2-Et (а); 2-MeC₆H₄ (б); 2-Ph (в); 3-*t*Bu (г); 3-*i*Pr (д); 3-Ph (е); 4-Et (ё); 4-F (ж); 4-Cl (з); 4-Br (и); 5-Me-2-*i*Pr (к).
R² = H (а); Me (б).
R³ = Me (а); Et (б), циклогексан (в); циклогептан (г); тетралин (д); адамантан (е)

53 а: R¹ = 4-*t*-Bu, R² = H, R³ = циклогексан (74 %);
53 б: R¹ = 4-*t*-Bu, R² = H, R³ = циклогептан (69 %);
53 в: R¹ = 4-*t*-Bu, R² = H, R³ = тетралин (81 %);
53 г: R¹ = 4-*t*-Bu, R² = Me, R³ = Me (70 %);
53 д: R¹ = 4-*t*-Bu, R² = Me, R³ = Et (54 %);
53 е: R¹ = 4-*t*-Bu, R² = Me, R³ = адамантан (87 %);
53 ё: R¹ = 4-*t*-Bu, R² = H, R³ = адамантан (76 %);
53 ж: R¹ = 4-*t*-Bu, R² = H, R³ = циклогексан (49 %);
53 з: R¹ = 4-*i*-Pr, R² = H, R³ = адамантан (85 %);
53 и: R¹ = 4-Ph, R² = H, R³ = циклогексан (32 %);
53 к: R¹ = 4-Ph, R² = H, R³ = адамантан (64 %);
53 л: R¹ = 2-Et, R² = H, R³ = циклогексан (16 %);
53 м: R¹ = 2-Et, R² = H, R³ = адамантан (33 %);
53 н: R¹ = 2-MeC₆H₄, R² = H, R³ = адамантан (60 %);
53 о: R¹ = 2-Ph, R² = H, R³ = адамантан (55 %);
53 п: R¹ = 4-Et, R² = H, R³ = циклогексан (32 %);
53 р: R¹ = 4-F, R² = H, R³ = адамантан (31 %);
53 с: R¹ = 4-Cl, R² = H, R³ = адамантан (35 %);
53 т: R¹ = 4-Br, R² = H, R³ = адамантан (41 %);
53 у: R¹ = 5-Me-2-*i*-Pr, R² = H, R³ = циклогексан (31 %);
53 ф: R¹ = 4,5-Me₂, R² = H, R³ = адамантан (52 %);

Хемо- и стереоселективная функционализация фенолов представляет собой эффективную стратегию для синтеза производных фенола с разнообразной структурой. В работе авторов [44] описан Pd катализируемый региоселективный метод аллильного алкилирования фенолов по С–Н связи с использованием 1,3-диенов. Данный метод демонстрирует высокую активность в отношении *орто* положения С–Н связи 2-нафтолов, 1-нафтолов и фенолов (схема 1.23, схема 1.24). Реакция протекает с ускорением за счет использования дифосфинового лиганда, не требует дополнительных добавок и характеризуется широким спектром возможных субстратов, а также хорошей хемо- и региоселективностью.

Схема 1.23

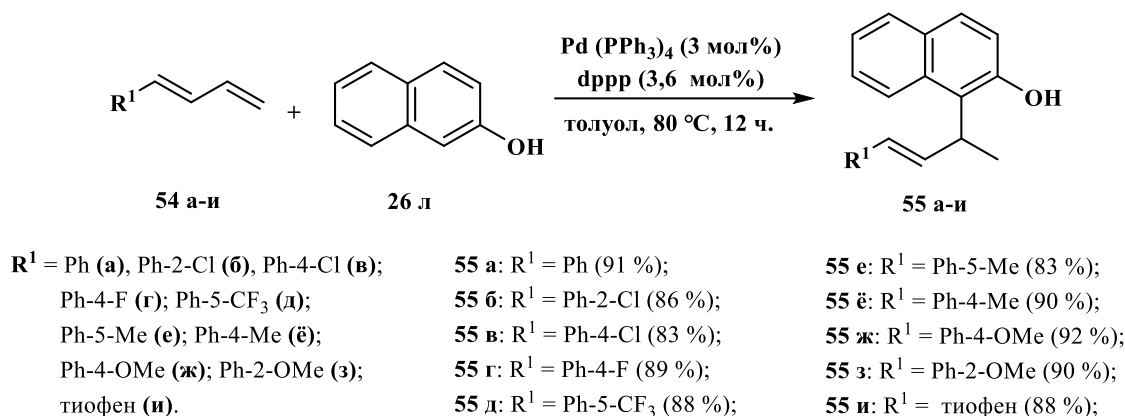
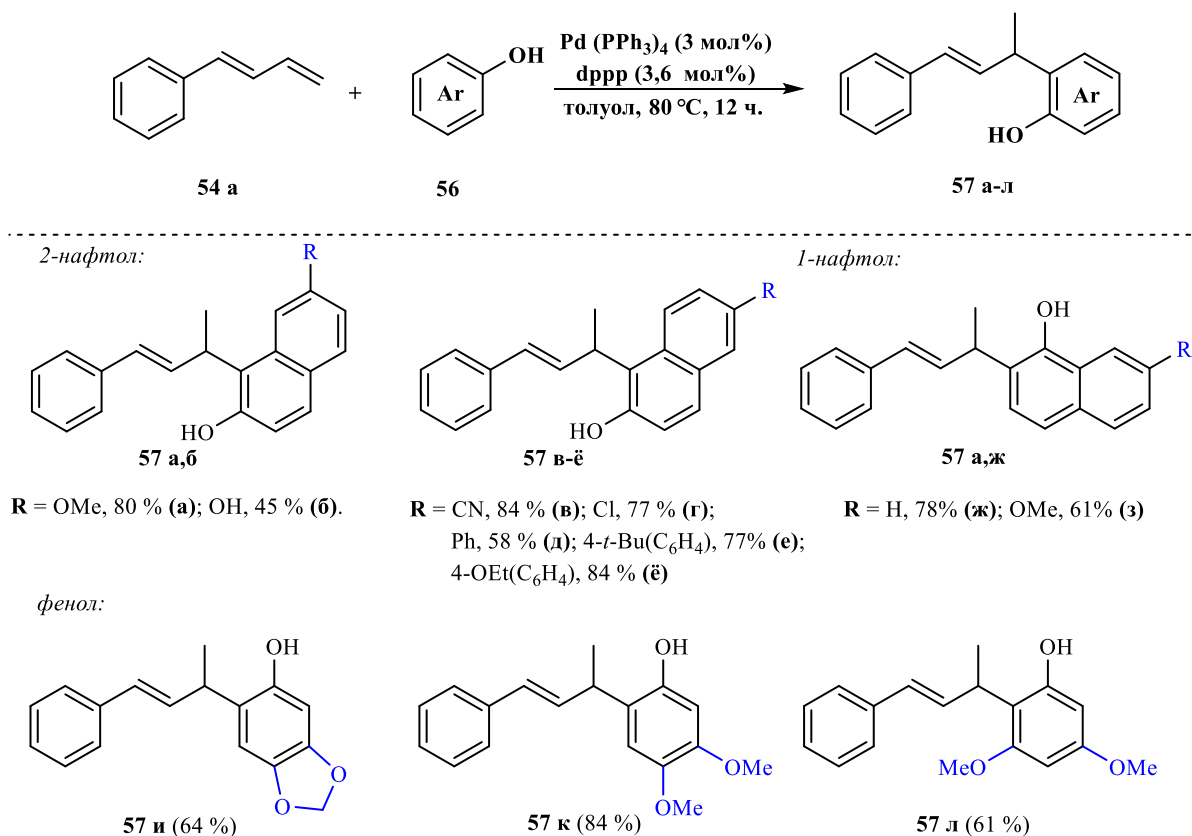
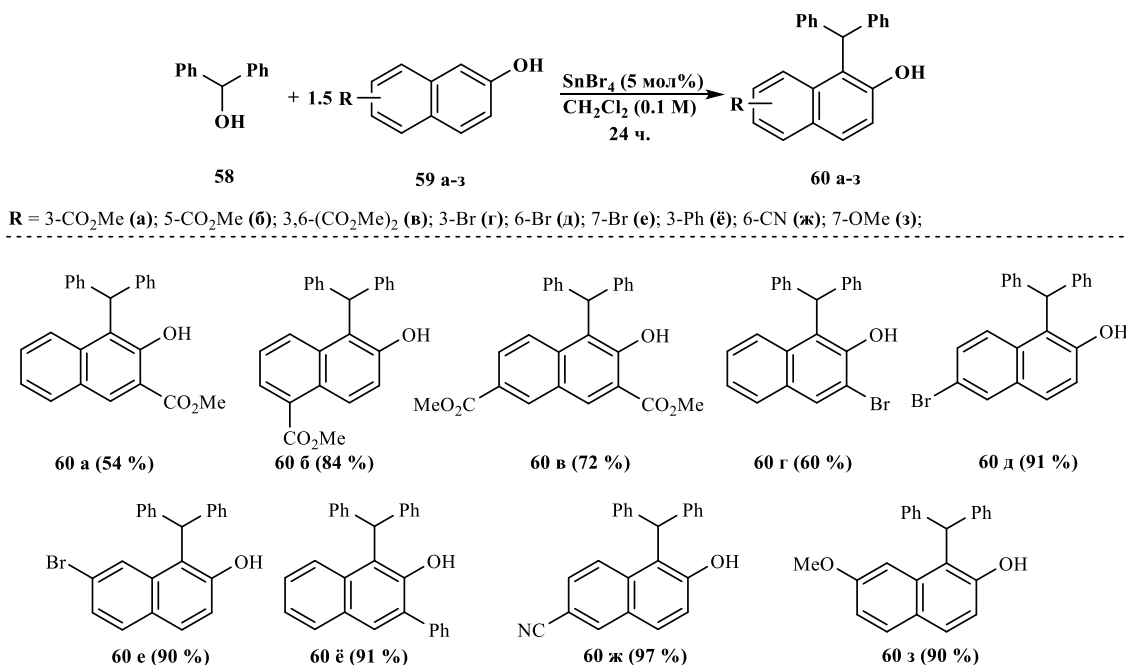


Схема 1.24



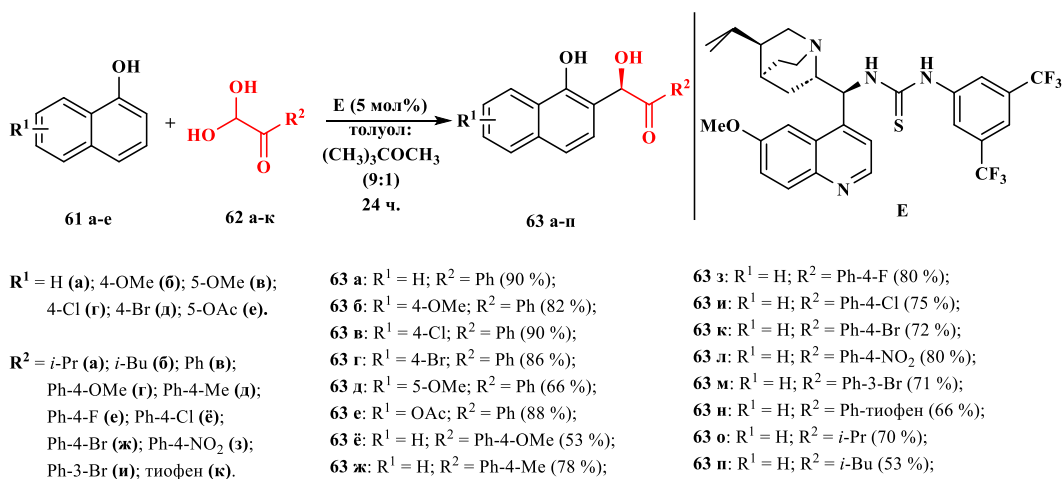
Бромид олова (IV) оказался эффективным катализатором Льюиса для реакции алкилирования диарилметанолами производных 2-нафтола по типу Фриделя-Крафтса в мягких условиях (схема 1.25) [45]. Систематическое изучение влияния заместителей на субстраты позволило выявить возможность применения данной реакции к широкому спектру субстратов.

Схема 1.25



Разработан эффективный органокаталитический асимметрический синтез α-гидроксикетонов **63 а-п** (схема 1.26) [46]. Полученная из хинина тиомочевина катализировала энантиоселективное алкилирование по Фриделю-Крафтсу нафтолов **61 а-е** с арил- и алкилглиоксалями **62 а-к**, обеспечивая получение соответствующих хиральных α-гидроксикетонов **63 а-п** с высокими выходами (до 97%) и превосходной энантиоселективностью (до 99%).

Схема 1.26

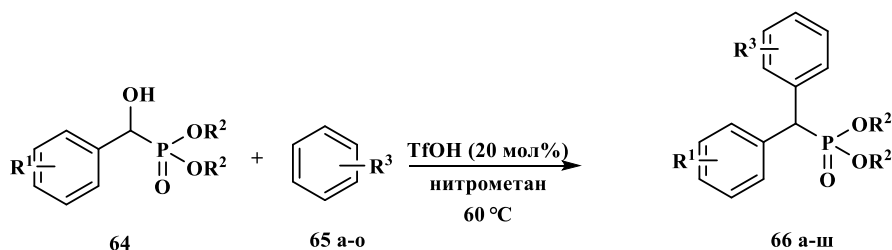


1.1.3 Фосфоралкилирование ароматических углеводов, фенолов

Фосфоновые кислоты и их сложные эфиры нашли широкое применение в научных исследованиях, охватывающих области медицины, сельского хозяйства, материаловедения и асимметрического синтеза. Возможность создания молекулярных структур с фосфоновыми функциональными группами способствовала разработке новых лекарственных препаратов и каталитических систем для органического и металлоорганического катализа.

Эффективный каталитический метод арилирования по Фриделю-Крафтсу α -арил α -гидроксифосфонатов различными (гетеро)ароматическими соединениями был описан в работе (схема 1.27) [47]. Экспериментальные исследования показали, что трифторметансульфоновая кислота (TfOH) является наиболее эффективным кислотным катализатором Бренстеда для данной реакции. С ее использованием удалось синтезировать целевые α -диарилметилфосфонаты с выходами от 41 до 95%.

Схема 1.27



R^1 = 4-OMe (**a**); 4-OEt (**б**); 4-SMe (**в**); 4-NMe₂ (**г**); 4-OMe-2-Me (**д**); 3,4,5-OMe₃ (**е**); 3,5-Me₂-4-OH (**ё**).

R^2 = Me (**a**); Et (**б**); *i*-Pr (**в**); *n*-Bu (**г**).

R^3 = 4-OMe (**a**); 2,4-OMe₂ (**б**); 4-SMe (**в**); 2,5-OMe₂ (**г**); 2,4,6-OMe₃ (**д**); 2,4,6-Me₃ (**е**); 4-*t*-Bu-4-OH (**ё**);

3,5-Me-4-OH (**ж**); 4-*t*-Bu (**з**); нафталин (**и**); 2-метилнафталин (**к**); 1-метил-1Н-индол (**л**);

1-метил-1Н-пиррол (**м**); 2-метил-тиофен (**н**); бензофуран (**о**).

66 а: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 2,4-OMe₂ (95 %);

66 б: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 4-OMe (80 %);

66 в: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 4-SMe (87 %);

66 г: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 2,5-OMe₂ (81 %);

66 д: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 2,4,6-OMe₃ (90 %);

66 е: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 2,4,6-Me₃ (89 %);

66 ё: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 4-*t*-Bu-6-OH (63 %);

66 ж: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 3,5-Me₂-4-OH (86 %);

66 з: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 4-*t*-Bu (50 %);

66 и: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = нафталин (80 %);

66 к: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 2-метилнафталин (85%);

66 л: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 1-метил-1Н-индол (53 %);

66 м: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 1-метил-1Н-пиррол (86 %);

66 н: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = 2-метил-тиофен (86 %);

66 о: R^1 = 4-OMe, R^2 = Et, R^3 = бензофуран (91 %);

66 п: R^1 = 4-OMe, R^2 = Me, R^3 = 2,4-OMe₂ (70 %);

66 р: R^1 = 4-OMe, R^2 = *i*-Pr, R^3 = 2,4-OMe₂ (71 %);

66 с: R^1 = 4-OMe, R^2 = *t*-Bu, R^3 = 2,4-OMe₂ (70 %);

66 т: R^1 = 4-OEt, R^2 = Et, R^3 = 2,4-OMe₂ (88 %);

66 у: R^1 = 4-SMe, R^2 = Et, R^3 = 2,4-OMe₂ (80 %);

66 ф: R^1 = 4-NMe₂, R^2 = Et, R^3 = 2,4-OMe₂ (56 %);

66 х: R^1 = 4-Me, R^2 = Et, R^3 = 2,4-OMe₂ (50 %);

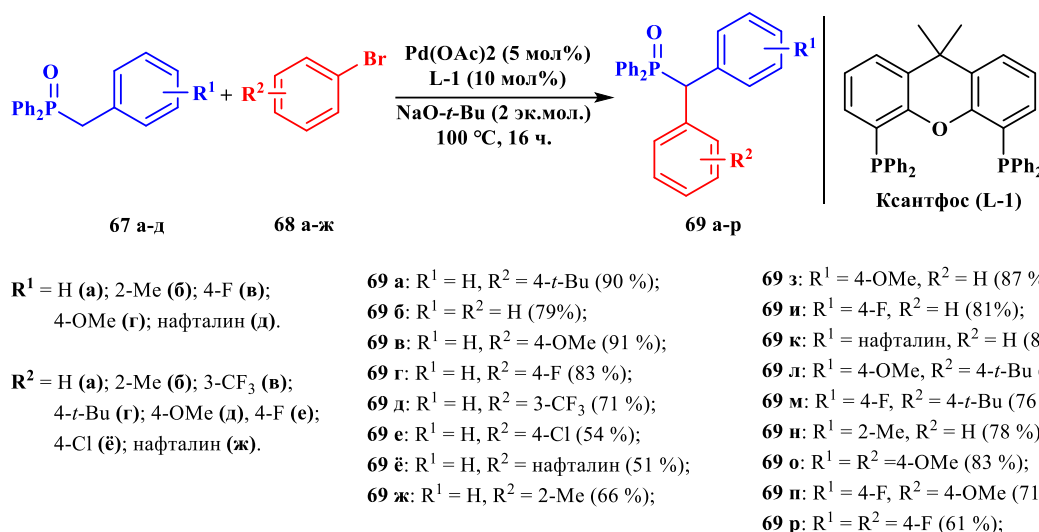
66 ц: R^1 = 2-OMe, R^2 = Et, R^3 = 2,4-OMe₂ (53 %);

66 ч: R^1 = 3,4,5-OMe₃, R^2 = Et, R^3 = 2,4-OMe₂ (80 %);

66 ш: R^1 = 3,5-Me₂-4-OH, R^2 = Et, R^3 = 2,4-OMe₂ (85 %);

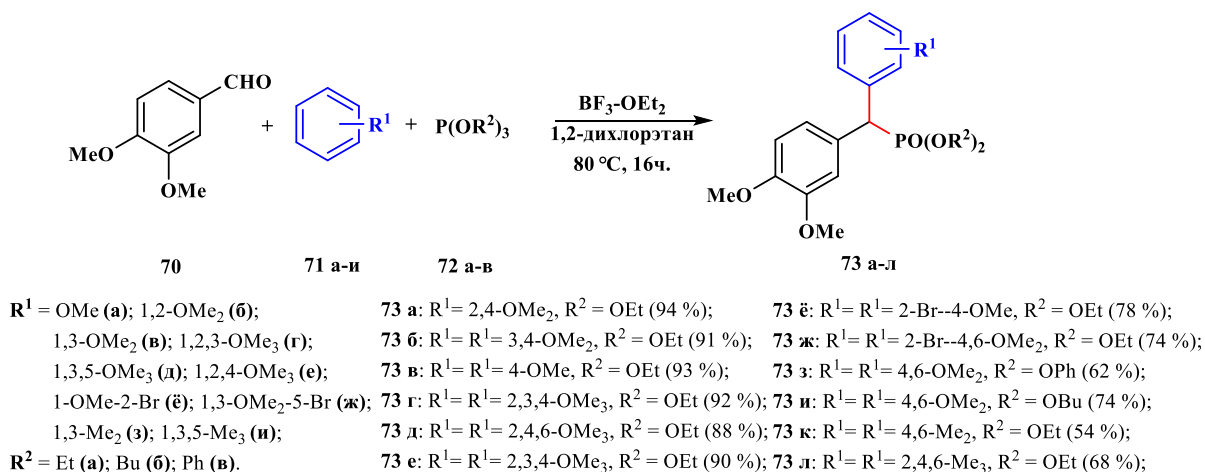
Новый метод синтеза диарилметилфосфиноксидов **69 а-р** из бензилфосфиноксидов **67 а-д** представлен в работе [48]. Использование катализатора, состоящего из Pd(OAc)₂/Ксантфоса, позволило успешно провести реакцию между производными бензилдифенилфосфиноксида **67 а-ж** и арилбромиды **68 а-д** (схема 1.28). При этом выход целевых продуктов составил 51-91%, что свидетельствует о высокой эффективности предложенного метода.

Схема 1.28

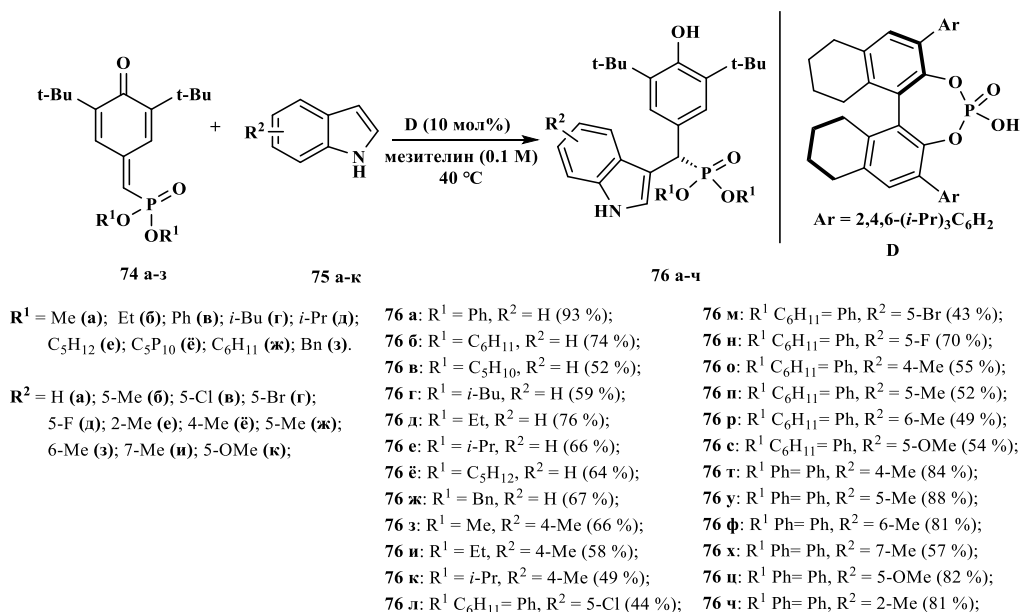


В результате трехкомпонентной реакции, включающей альдегид **70**, ароматические соединения **71 а-и** и триалкилфосфиты **72 а-в**, разработан новый метод синтеза диарилметилфосфонатов **73 а-л** (схема 1.29) [49]. Данная реакция протекает в мягких условиях и позволяет получить широкий спектр целевых соединений с высокой степенью эффективности. Дальнейшая модификация полученных диарилметилфосфонатов с помощью простых одно- или двухшаговых синтетических процедур позволила успешно синтезировать разнообразные полициклические (гетеро)ароматические системы.

Схема 1.29

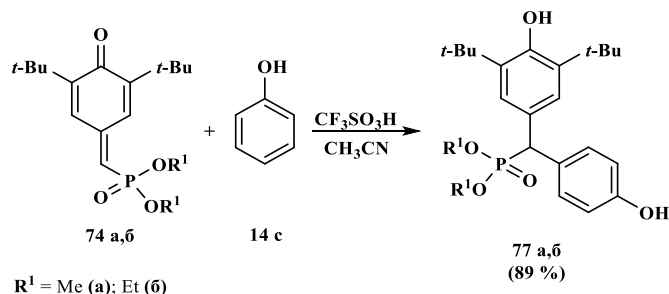


Каталитический метод энантиоселективного синтеза арил-метилфосфорорганических соединений представлен в работе (схема 1.30) [50]. Использование хиральной фосфорной кислоты в качестве катализатора, приводит к высоким выходам и отличной энантиоселективности при взаимодействии широкого спектра производных индола с фосфорилированными хинометанами. Данное исследование является первым примером использования фосфорилированных хинометанов в асимметрическом синтезе.



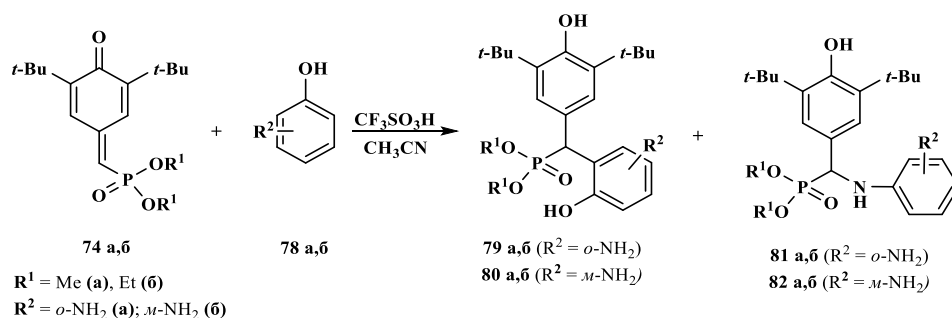
Взаимодействие диалкил [(3,5-ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)метил]фосфонатов **74 а,б** с фенолом **14с** в условиях кислотного катализа при комнатной температуре приводит к образованию продуктов электрофильного замещения **77 а,б** с высокими выходами (схема 1.31) [51].

Схема 1.31



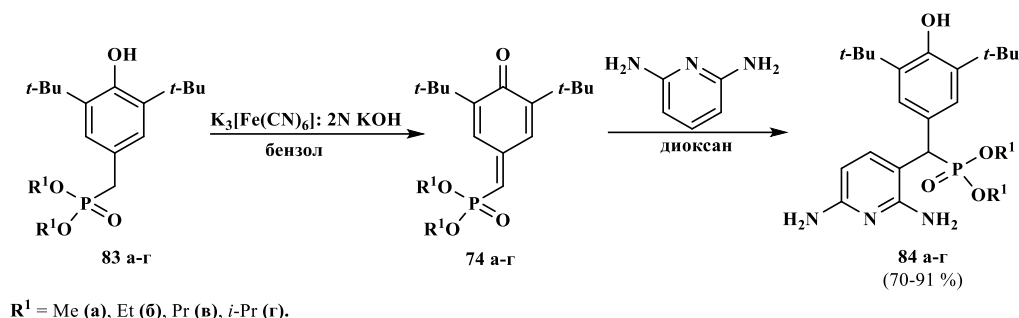
В диссертационной работе Шаехова Т.Р. [52] был описан синтез фосфорсодержащих диарилметанов. В результате кислотно катализируемой реакции фосфорилированных метиленхинонов **74 а,б** с *орто*- и *мета*-аминофенолами **78 а,б** при комнатной температуре образуются продукты электрофильного замещения **79 а,б** и **80 а,б** в минорных количествах (схема 1.32).

Схема 1.32



Новые [(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил] фосфонаты **84 а-г** были получены в результате оригинальной реакции электрофильного замещения в ароматическое ядро 2,6-диаминопиридина диалкил (3,5-ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)метилфосфонатами **74 а-г** реализуемое в диоксане при комнатной температуре без использования катализаторов (схема 1.33) [53].

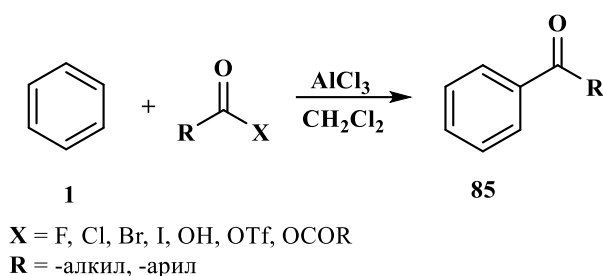
Схема 1.33



1.2 Ацилирование (гетеро)ароматических соединений

Ацилирование по методу Фриделя-Крафтса представляет собой один из ключевых подходов к синтезу ароматических кетонов, применяемых в синтетической, промышленной и фармацевтической областях [54-56]. Традиционно в этой реакции в качестве ацилирующего агента используется ацилхлорид или ангидрид в присутствии кислоты Льюиса, такой как AlCl_3 или BF_3 , в качестве катализатора (схема 1.34). Условия, при которых проводится ацилирование Фриделя-Крафтса, аналогичны тем, что применяются для алкилирования.

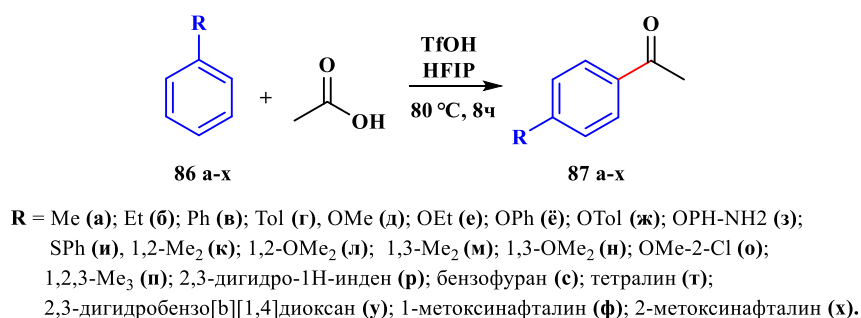
Схема 1.34



Карбоновые кислоты считаются одними из наиболее эффективных ацилирующих агентов для реакции Фриделя-Крафтса. Однако, их низкая электрофильность и способность побочного продукта – воды – к дезактивации кислот Льюиса и Бренстеда, существенно ограничивают их применение в этой реакции. Универсальный и региоселективный метод ацилирования по реакции Фриделя-Крафтса с использованием карбоновых кислот, позволяющий применять как неактивированные, так и активированные арены, а также различные ароматические и алифатические карбоновые кислоты разработан авторами в работе [57]. Ключевым фактором

успеха является применение кластеров трифторметансульфоновой кислоты и гексафтордиизопроанола (HFIP) (схема 1.35).

Схема 1.35



Авторы предлагают новую методику ацилирования по реакции Фриделя-Крафтса с использованием трифлатов металлов в среде глубоких эвтектических растворителей (ГЭР III) (схема 1.36, схема 1.37) [58]. Проведенные эксперименты показали, что различные трифлаты металлов демонстрируют высокую эффективность в синтезе соответствующих кетонов. Важно отметить, что трифлат металла, растворенный в глубоком эвтектическом растворителе, может быть эффективно выделен и использован повторно с незначительной потерей каталитической активности.

Схема 1.36

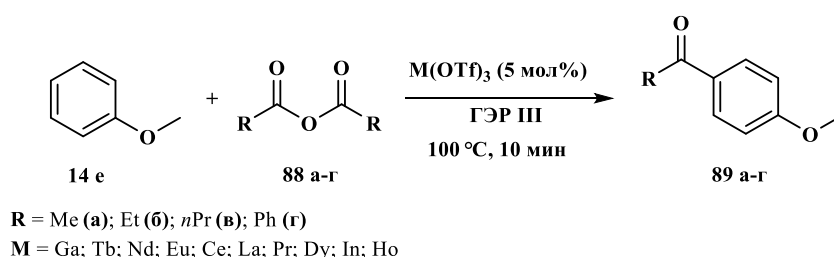
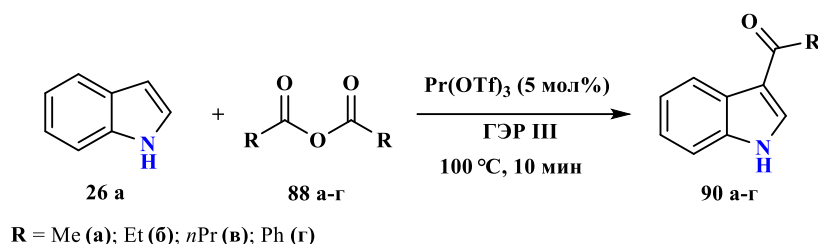
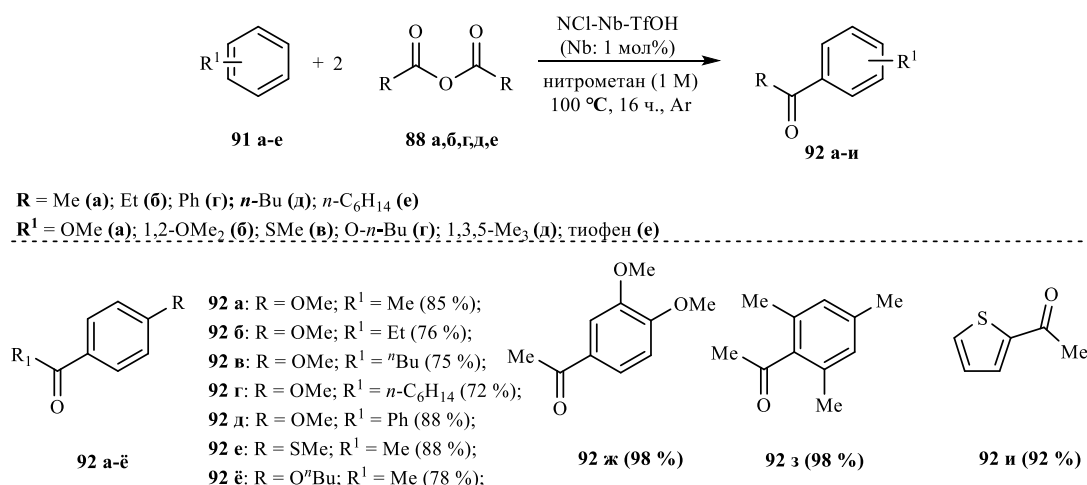


Схема 1.37

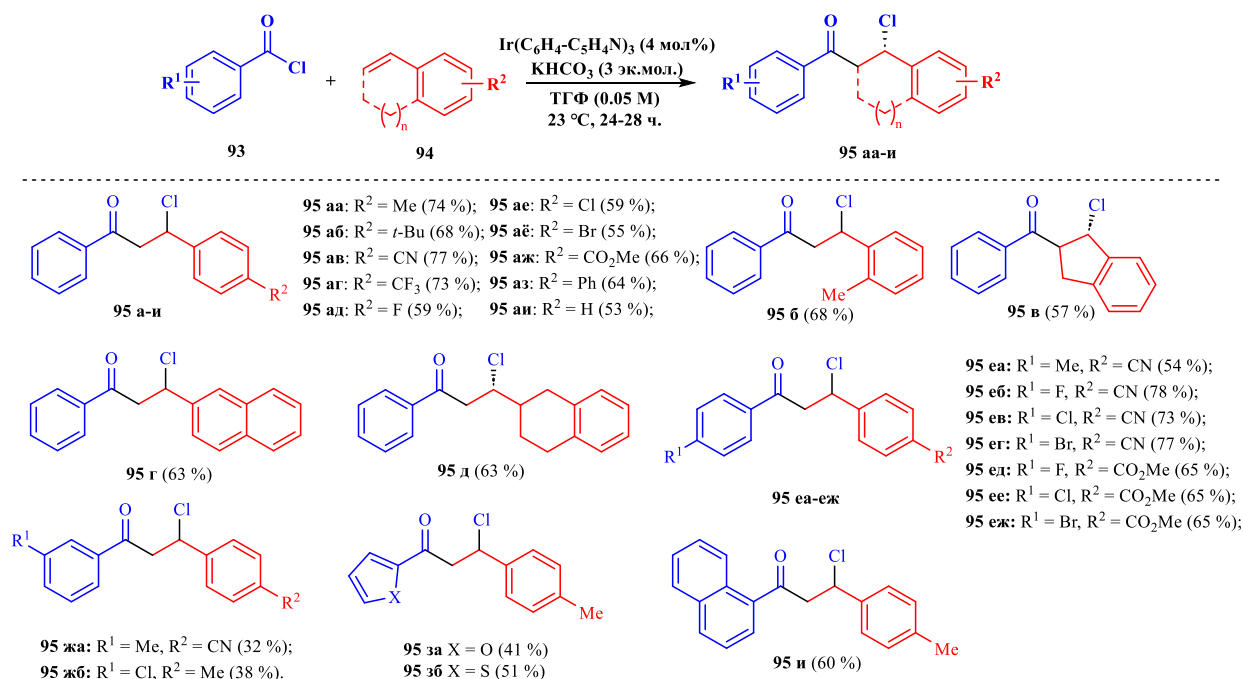


Новые гетерогенные катализаторы, основанные на наночастицах ниобия, иммобилизованных с использованием трифторметансульфоновой кислоты и легированных азотом и углеродом (NCI-Nb-TfOH), были разработаны авторами в работе [59]. Эти катализаторы показывают выдающиеся каталитические свойства при ацилировании аренов **91 а-е** по методу Фриделя-Крафтса даже при низком содержании ниобия (1 мол. %) (схема 1.38).

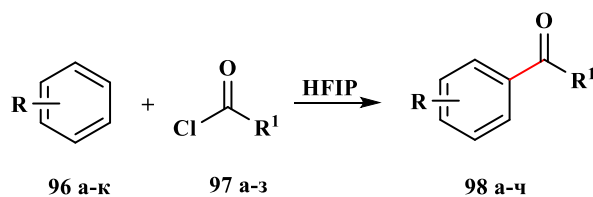


Фоторедокс-хлорацилирование алкенов было предложено как альтернативный метод ацилирования алкенов для получения β-хлоркетонов **95 аа-и**, традиционно осуществляемого по реакции Фриделя-Крафтса (схема 1.39) [60]. В данном методе прямое образование ацильных радикалов из кислотных хлоридов в условиях фоторедоксации позволяет синтезировать β-хлоркетоны без дегидрохлорирования с использованием КНСО₃.

Схема 1.39



Межмолекулярное ацилирование по методу Фриделя-Крафтса проводили в гексафторпропаноле (HFIP) [61]. Процесс осуществлялся при комнатной температуре и не требовал использования дополнительных реагентов, что привело к образованию арил- и гетероарилкетонов (схема 1.40).



R = OMe (**a**); 1,2-OMe₂ (**б**);
 1,3-OMe₂ (**в**); 1,2,4-OMe₃ (**г**);
 1,3,5-OMe (**д**); пиррол (**е**);
 1Н-индол (**ё**);
 1-метил-1Н-индол (**ж**);
 2-метил-1Н-индол (**з**);
 2-метил-бензотиофен (**и**);
 ферроцен (**к**).

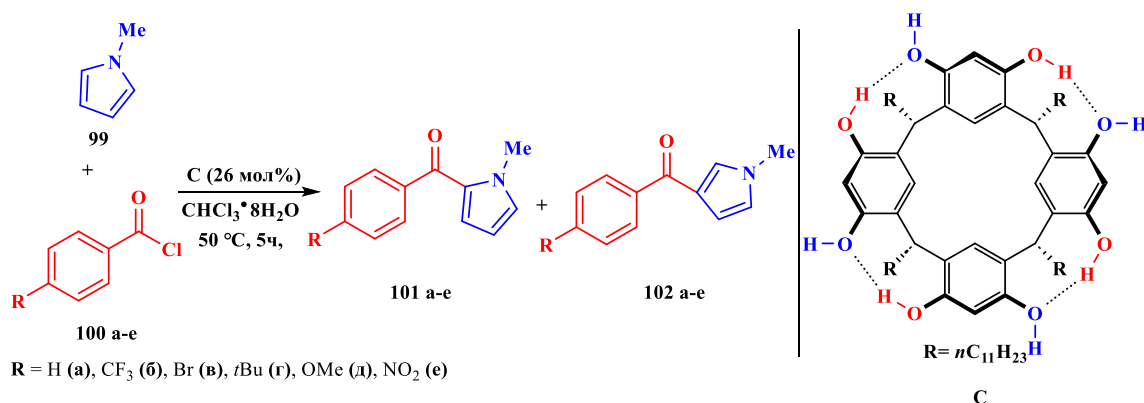
R¹ = Me (**a**); Me₂ (**б**); Me₃ (**в**); Ph (**г**);
 4-OMeC₆H₄ (**д**); 4-MeC₆H₄ (**е**);
 4-ClC₆H₄ (**ё**); 4-BrC₆H₄ (**ж**);
 4-FC₆H₄ (**з**);

98 a: R = 2,4-OMe₂, R¹ = Ph (84 %);
98 б: R = 2,4-OMe₂, R¹ = Me (81 %);
98 в: R = 3,4,6-OMe₃, R¹ = Ph (54 %);
98 г: R = 3,4,6-OMe₃, R¹ = Me (60 %);
98 д: R = 2,4-OMe₂, R¹ = Me₂ (61 %);
98 е: R = 2,4,6-OMe₃, R¹ = Ph (86 %);
98 ё: R = 2,4,6-OMe₃, R¹ = Me (92 %);
98 ж: R = 2,4,6-OMe₃, R¹ = MeC₆H₄ (84 %);
98 з: R = 3,4-OMe₂, R¹ = Ph (36 %);
98 и: R = 4-OMe, R¹ = Ph (34 %);
98 к: R = пиррол, R¹ = Ph (58 %);
98 л: R = 1Н-индол, R¹ = Ph (72 %);

98 м: R = 2-метил-1Н-индол, R¹ = Ph (82 %);
98 н: R = 1-метил-1Н-индол, R¹ = Ph (86 %);
98 о: R = 1Н-индол, R¹ = 4-OMeC₆H₄ (53 %);
98 п: R = 1Н-индол, R¹ = Me₃ (91 %);
98 р: R = 2-метил-бензотиофен, R¹ = Ph (64 %);
98 с: R = 2-метил-бензотиофен, R¹ = Me (47 %);
98 т: R = ферроцен, R¹ = Ph (62 %);
98 у: R = 2,4,6-OMe₃, R¹ = 4-MeC₆H₄ (93 %);
98 ф: R = 2,4,6-OMe₃, R¹ = 4-OMeC₆H₄ (83 %);
98 х: R = 2,4,6-OMe₃, R¹ = 4-FC₆H₄ (79 %);
98 ц: R = 2,4,6-OMe₃, R¹ = 4-ClC₆H₄ (69 %);
98 ч: R = 2,4,6-OMe₃, R¹ = 4-BrC₆H₄ (74 %);

В исследовательской группе Кармина Газты [62] было описано бензоилирование по реакции Фриделя-Крафтса *N*-метилпиррола с бензоилхлоридом в смеси насыщенного водой хлороформа в присутствии *S*-ундецилрезорцин[4]арена (**C**) в качестве катализатора. В данном методе молекулы воды – образующие мостик, находящиеся в углу (**C**) действуют как группы доноров водородных связей для поляризации связи C–Cl бензоилхлоридов **100 a-e**. Синтез осуществляется, при взаимодействии *N*-метилпиррола **99** с бензоилхлоридами **100 a-e** в присутствии катализатора (**C**) в среде насыщенного водой хлороформа, что приводит к образованию региоизомеров **101 a-e** и **102 a-e** в соотношении 40:60 и с выходом 99% (схема 1.41).

Схема 1.41



Новый метод ацилирования ароматических соединений с использованием высокоэлектрофильных солей ацилфосфония представлен в работе [63]. Было установлено, что алкилирование атома фосфора в ацилфосфинах приводит к образованию нейтрального трехвалентного фосфина, который служит эффективной уходящей группой и повышает электрофильность соли ацилфосфония. С помощью этого подхода было успешно проведено

ацилирование 38 различных субстратов, включая арены (схема 1.42), спирты, фенолы, амины, тиоспирты и даже полистирол (схема 1.43).

Схема 1.42

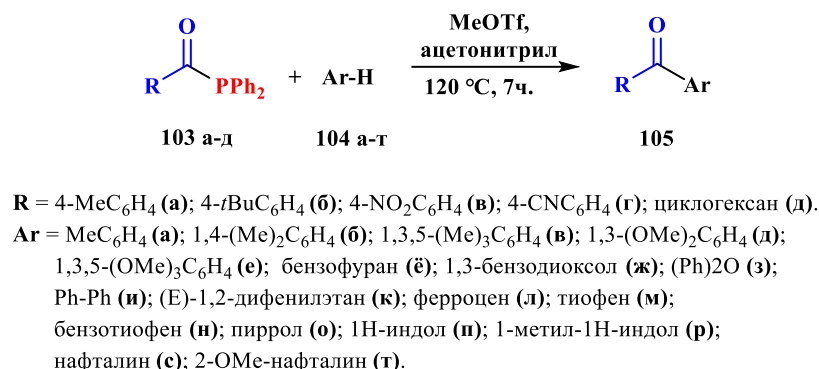
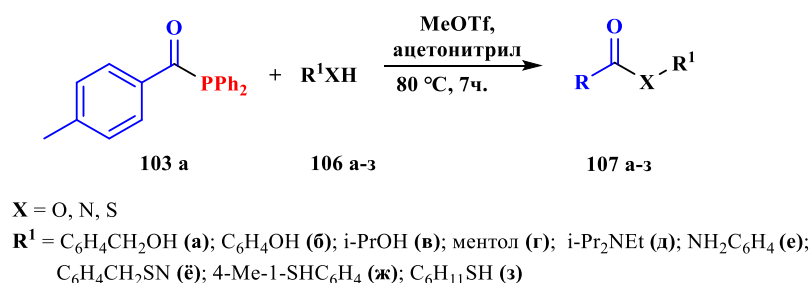


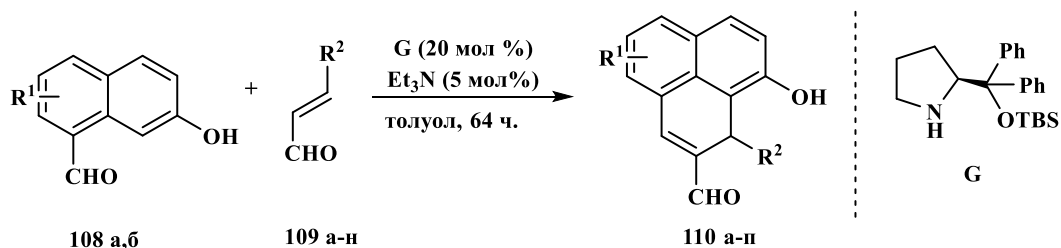
Схема 1.43



1.3 Внутримолекулярная реакция Фриделя-Крафтса

Внутримолекулярные реакции Фриделя-Крафтса находят применение в органическом синтезе для получения сложных циклических структур, которые могут быть использованы в фармацевтической, агрохимической и других отраслях промышленности.

Используя стратегию Фриделя-Крафтса/циклизацию, был синтезирован ряд полициклических соединений на основе производных нафтола **110 а-п** (схема 1.44) [64]. При этом, начиная с α,β-ненасыщенных альдегидов **109 а-н** и производных 2-нафтола **108 а,б**, были достигнуты высокие уровни энантиоселективности посредством иминий-енаминового катализа. Для этого была применена каталитическая система, состоящая из органокатализатора — дифенилпропинолсилилового эфира и триэтиламина в качестве основания. Данная система позволила получить широкий спектр субстратов с различными функциональными группами. Синтезированные на основе феналена структуры представляют собой перспективные строительные блоки для получения природных соединений, обладающих флуоресцентными свойствами.



$R^1 = \text{H}$ (**a**), OH (**б**).

$R^2 = \text{Ph}$ (**a**); 4-*i*-Pr-Ph (**б**); 4- NO_2 -Ph (**в**);

4-F-Ph (**г**); 4-Br-Ph (**д**); 3-Cl-Ph (**е**);

3-Cl-Ph (**ё**); 4-Cl-Ph (**ж**); 2-MeO-Ph (**з**);

3-MeO-Ph (**и**); 4-MeO-Ph (**к**);

нафталин (**л**); тиофен (**м**); Me (**н**).

110 а: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph}$ (60 %)

110 б: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-4-}i\text{-Pr}$ (60 %)

110 в: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-4-NO}_2$ (60 %)

110 г: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-4-F}$ (48 %)

110 д: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-4-Br}$ (51 %)

110 е: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-4-Cl}$ (51 %)

110 ё: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-3-Cl}$ (53 %)

110 ж: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-2-Cl}$ (41 %)

110 з: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-2-MeO}$ (58 %)

110 и: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-3-MeO}$ (64 %)

110 к: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Ph-4-MeO}$ (42 %)

110 л: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = \text{нафталин}$ (32 %)

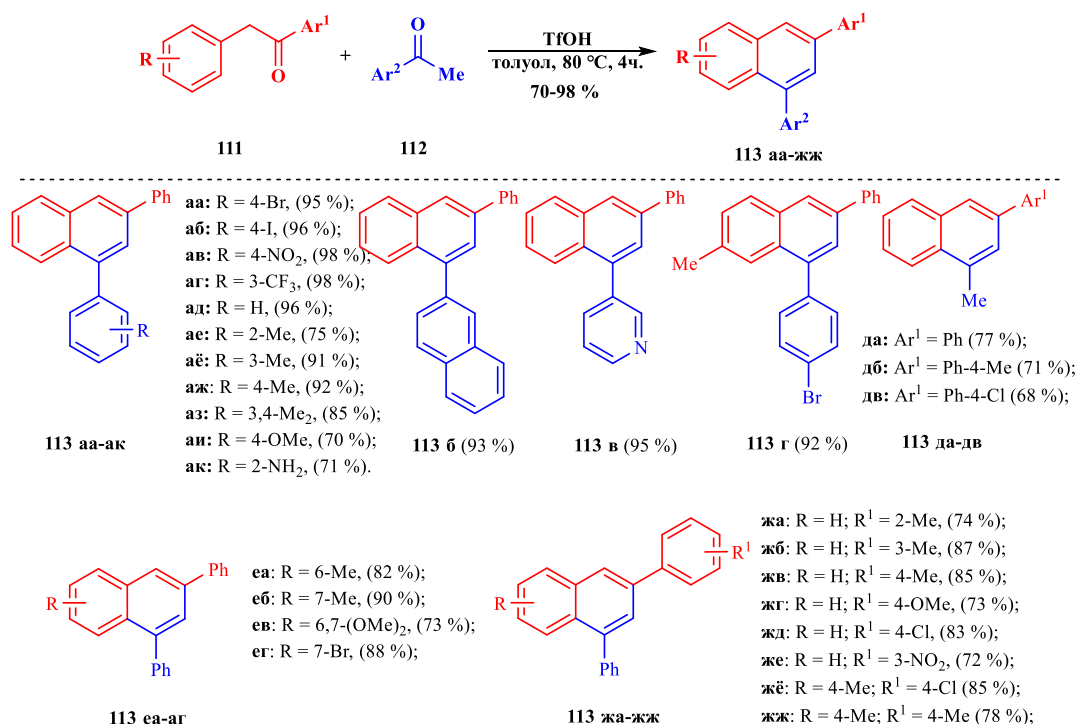
110 м: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = \text{тиофен}$ (36 %)

110 н: $R^1 = 4\text{-OH}$, $R^2 = 1\text{-Me}$ (32 %)

110 о: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 1\text{-Ph}$ (78 %)

110 п: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 1\text{-Ph-4-MeO}$ (34 %)

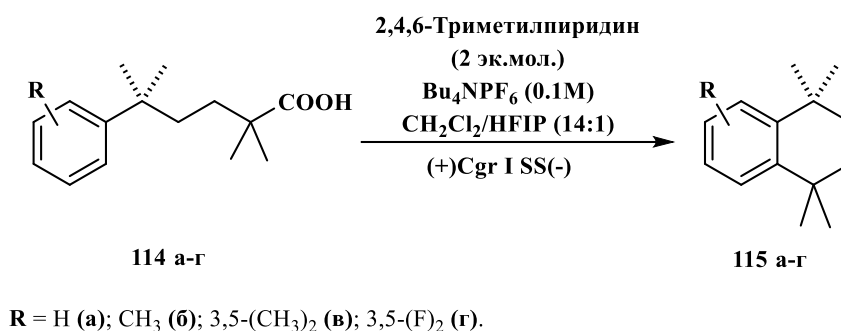
Синтез 1,3-дизамещенных нафталинов **113 аа-дж** методом тандемной реакции, катализируемой трифторметансульфоновой кислотой (TfOH), осуществляется посредством комбинирования направленной альдольной конденсации и реакции Фриделя–Крафтса (схема 1.45) [65]. Данный метод позволяет эффективно образовывать две новые связи C–C и одно новое бензольное кольцо в единой реакционной среде. Ключевым элементом является открытие высокохемоселективной направленной альдольной реакции между двумя различными кетонами, содержащими α -водороды, катализируемой TfOH.



Успешное применение электрохимических методов для реализации высокоэффективной внутримолекулярной реакции алкилирования по типу Фриделя–Крафтса продемонстрировано в

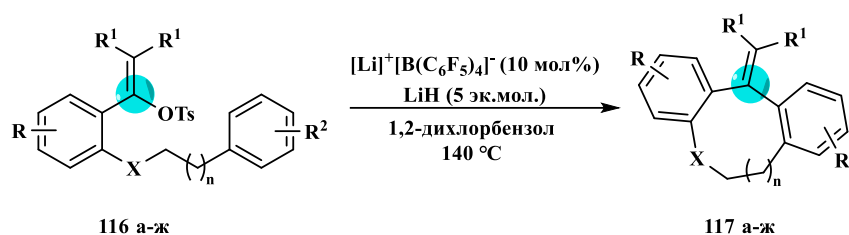
работе авторов (схема 1.46) [66]. Данный процесс протекает в мягких условиях, с использованием карбоновых кислот в качестве субстратов. Примечательно, что электрохимический процесс, выполняемый в режиме периодического действия, был адаптирован к устройству для электролиза с непрерывным потоком, что значительно улучшило его качество. Предложенный бескаталитический электрохимический подход открывает возможности для получения разнообразных тетрагидронафталинов **115 а-г**, являющихся ценными соединениями для синтеза фармацевтических препаратов.

Схема 1.46



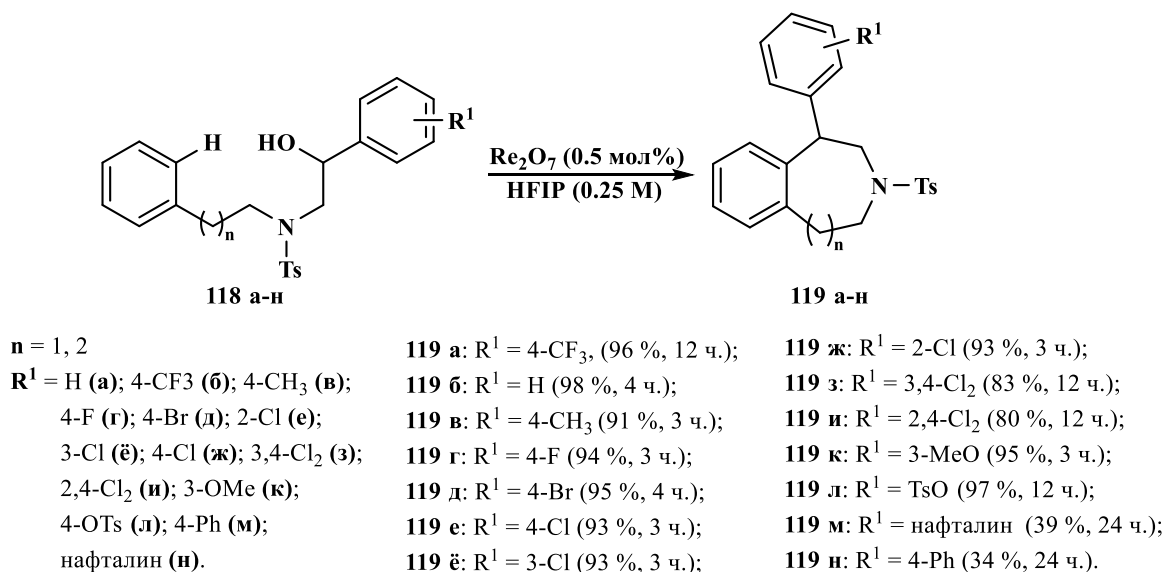
Синтез средних циклических соединений (8-11-членные кольца) представляет собой сложную задачу, в основном из-за возникновения деформаций в кольцевой структуре. Каталитический метод синтеза 8-9-членных колец **117 а-ж**, основанный на внутримолекулярных реакциях Фриделя-Крафтса с участием промежуточных винилкарбокатионных соединений **116 а-ж** представлен в работе авторов (схема 1.47) [67]. Образование этих высокореакционных соединений происходит каталитически за счет ионизации винилтолуолсульфонатов с использованием кислой соли лития Льюиса, содержащей слабо координированный анион.

Схема 1.47



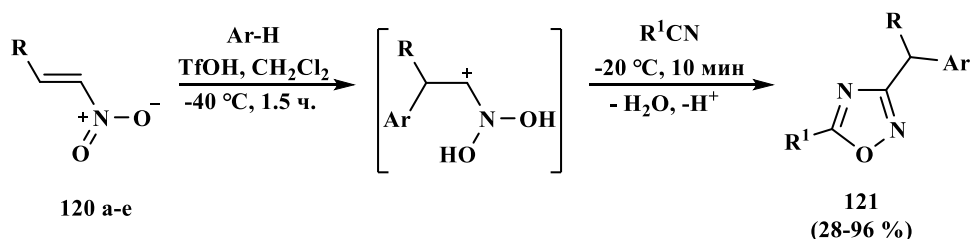
X = -TsN, -S, -O, -CH₂ **117 а:** R=R²= H, R¹=Me, X= TsN, n=8 (56 %) **117 д:** R=R²= H, R¹=Me, X= O, n=9 (65 %)
 n = 8, 9 **117 б:** R=R²= H, R¹=Me, X= TsN, n=9 (82 %) **117 е:** R=H, R¹=Me, R²= 4-OTBs X= TsN, n=8 (79 %)
117 в: R=R²= H, R¹=Me, X= S, n=8 (42 %) **117 ж:** R= 4-MeO, R²= H, R¹=Me, X= TsN, n=8 (78 %)
117 г: R=R²= H, R¹=Me, X= CH₂, n=8 (81 %)

Внутримолекулярная дегидратация, катализируемая Re₂O₇ по механизму Фриделя-Крафтса, как эффективный метод синтеза разнообразных гетероциклов, связанных с бензолом, таких как бензазепины и бензацины, была описана в работе (схема 1.48) [68]. Данный подход характеризуется широким кругом применимых субстратов, мягкими условиями проведения реакции, высокой селективностью и атомарной экономичностью.



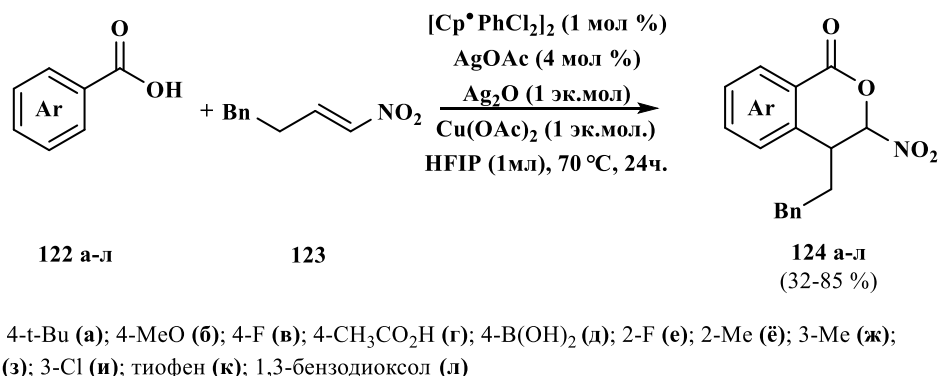
Тандемная реакция нитроалкенов **120 а-е** с аренами и нитрилами в присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (TfOH) приводит к образованию производных 1,2,4-оксадиазола **121** с выходом до 96% (схема 1.49) [69]. Данный процесс осуществляется через последовательное взаимодействие аренов и нитрилов, выступающих в роли нуклеофилов, с промежуточными катионными соединениями, образующимися в результате протонирования нитроалкенов в TfOH . Это представляет собой новый и универсальный синтетический метод для получения 1,2,4-оксадиазолов, которые имеют большое значение в области медицинской химии.

Схема 1.49



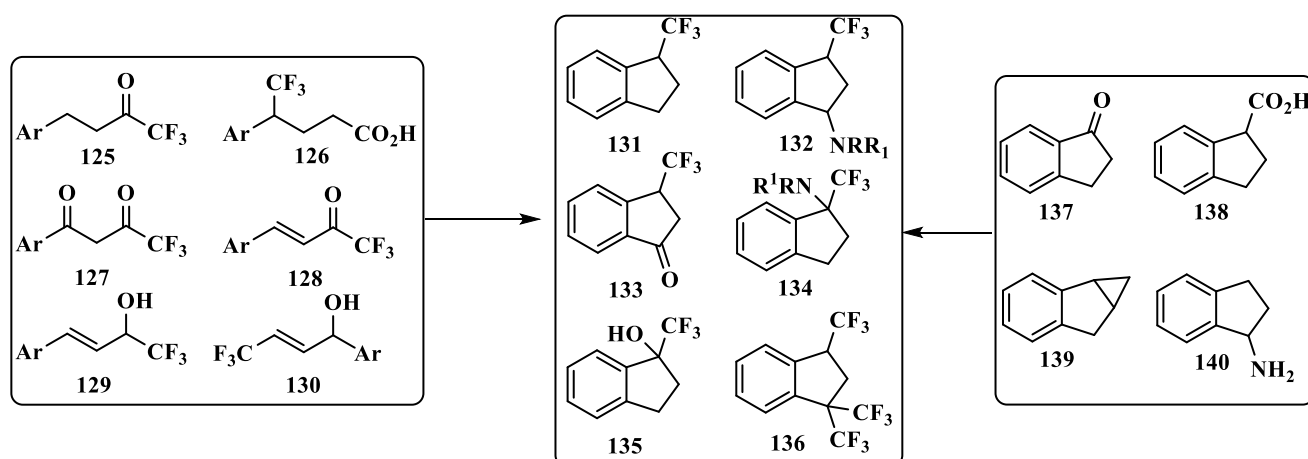
$R = \text{Cl}_3 \text{ (а)}; \text{Ph (б)}; 4\text{-Me(C}_6\text{H}_4) \text{ (в)}; 4\text{-F(C}_6\text{H}_4) \text{ (г)}; 4\text{-Cl(C}_6\text{H}_4) \text{ (д)}; 4\text{-Br(C}_6\text{H}_4) \text{ (е)}$
 $R^1 = \text{Me (а)}; \text{Et (б)}; \text{Ph (в)}; \text{CH}_2\text{Cl (г)}$
 $\text{Ar} = \text{Ph (а)}; 4\text{-Me(C}_6\text{H}_4) \text{ (б)}; 2,4\text{-Me}_2\text{(C}_6\text{H}_4) \text{ (в)}; 3,4\text{-Me}_2\text{(C}_6\text{H}_4) \text{ (г)}; 2,5\text{-Me}_2\text{(C}_6\text{H}_4) \text{ (д)};$
 $2,4,5\text{-Me}_3\text{(C}_6\text{H}_4) \text{ (е)}; 2,4,6\text{-Me}_3\text{(C}_6\text{H}_4) \text{ (ё)}; 2,3,5,6\text{-Me}_4\text{(C}_6\text{H}_4) \text{ (ж)}; 4\text{-OMe(C}_6\text{H}_4) \text{ (з)};$
 $4,5\text{-OMe}_2\text{(C}_6\text{H}_4) \text{ (и)}$

Использование катализатора на основе Rh(III) в реакции циклизации бензойных кислот **122 а-л** с нитроалкенами **123** позволяет получать разнообразные 3,4-дизамещенные изохроман-1-оны **124 а-л** с высокой степенью региоселективности и хорошей каталитической активностью (схема 1.50) [70]. В данной реакции успешно участвуют как ароматические, так и алифатические нитроалкены.



В обзоре А.В. Васильева [71] рассмотрены методы синтеза 1-трифторметилинданов **131-136** и структурно сходных соединений, которые до сих пор остаются редко встречающимися и труднодоступными. Существуют два основных подхода к получению 1-CF₃-инданов (схема 1.51). Первый подход основан на индановой системе из CF₃-содержащих предшественников **125-129**. К основным методам этого подхода относятся кислотно-каталитическая циклизация Фриделя-Крафтса, [3+2]-циклообразование с использованием катализаторов на основе переходных металлов и свободнорадикальные реакции. Второй подход заключается в трифторметилировании уже имеющегося инданового ядра **137-140** с помощью различных источников CF₃, таких как реагенты Рупперта-Пракаша или Тогни. Многие из описанных методов синтеза обладают высокой регио- и стереоселективностью, что позволяет получать 1-CF₃-инданы с уникальными структурами. В последние годы синтез 1-CF₃-инданов привлекает повышенное внимание в связи с открытием важных биологически активных свойств этих соединений.

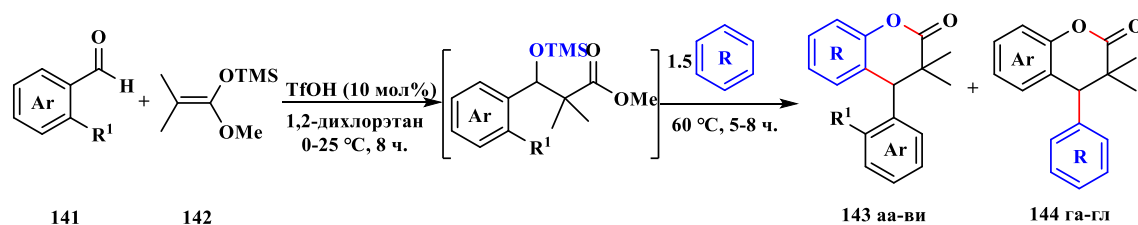
Схема 1.51



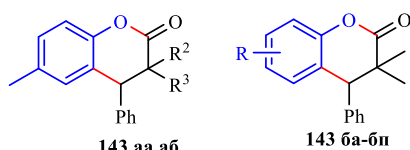
Новый эффективный метод синтеза 4-арил-гидрокумаринов **143 аа-вн**, **144 га-гл**, представляющих собой ценный класс соединений с широким спектром применения в медицинской химии и биологии, был представлен в работе (схема 1.52) [72]. Авторы впервые разработали многокомпонентный каталитический подход с использованием кислот Бренстеда

для получения разнообразных производных 4-арил-кумарина. Доступность исходных реагентов позволяет синтезировать широкий спектр производных 2-хроманона с высокими выходами в мягких условиях.

Схема 1.52



Область применения фенолов



аа: R²=R³=Me, а (85 %)

аб: R²=R³=H, а' (74 %)

ба: R = 6-*t*-Bu (85 %);

бб: R = 6-Ph (80 %);

бв: R = 5-Me (52 %);

бг: R = 6-OMe (83 %);

бд: R = 4,5-(OH)₂-7-CO₂Me (72 %);

бе: R = 6-Cl (49 %);

бё: R = 6-CF₃ (45 %);

бж: R = 6-OH (82 %);

бз: R = 7-OH (79 %);

би: R = 4,5-(OH)₂ (90 %);

бк: R = 6-NH₂ (78 %);

бл: R = 6-CH₃CO-7-OH (40 %);

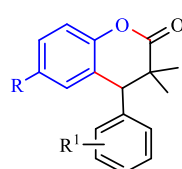
бм: R = 5-OH-6-CH₃CO (45 %);

бн: R = 1-нафтол (70 %);

бо: R = 2-нафтол (82 %);

бп: R = 4-гидроксикумарин (45 %).

Область применения бензальдегидов



143 ва-ви

ва: R = OH, R¹ = 2-Me (86 %);

вб: R = OH, R¹ = 3-Me (88 %);

вв: R = OH, R¹ = 4-Me (89 %);

вг: R = OH, R¹ = 4-OMe (73 %);

вд: R = OH, R¹ = 4-SMe (72 %);

ве: R = OH, R¹ = 3-OH (76 %);

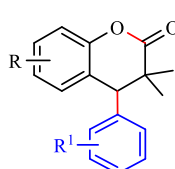
вё: R = OH, R¹ = 4-F (72 %);

вж: R = OH, R¹ = 4-Cl (85 %);

вз: R = OH, R¹ = 2-Br (76 %);

ви: R = Me, R¹ = 4-CO₂Me (67 %).

Область применения салициловых альдегидов



144 га-гл

га: R = H, R¹ = 3,5-Me₂-4-OH (79 %);

гб: R = H, R¹ = 2,4,6-OMe₃ (75 %);

гв: R = H, R¹ = 2-метилтиофен (72 %);

гг: R = H, R¹ = бензофуран (80 %);

гд: R = H, R¹ = 1-S-4-Br(C₆H₄) (71 %);

ге: R = 6-Cl, R¹ = 2,4,6-OMe₃ (74 %);

гё: R = 6-Br, R¹ = 2,4,6-OMe₃ (62 %);

гж: R = 4,6-Cl₂, R¹ = 2,4,6-OMe₃ (75 %);

гз: R = 6-NO₂, R¹ = 3,5-Me₂-4-OH (70 %);

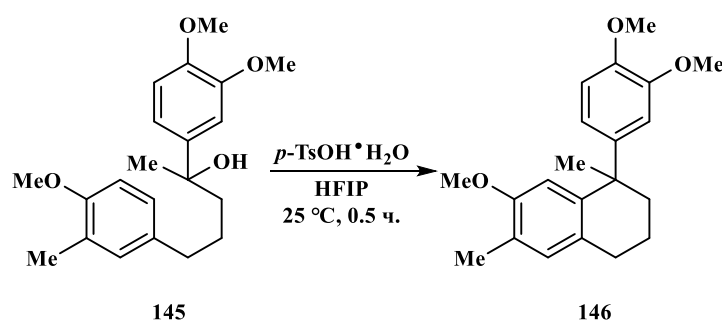
ги: R = 4-OMe, R¹ = 3,5-Me₂-4-OH (75 %);

гк: R = 5-Et₂N, R¹ = 2,4,6-OMe₃ (71 %);

гл: R = H, R¹ = 4-OH (68 %);

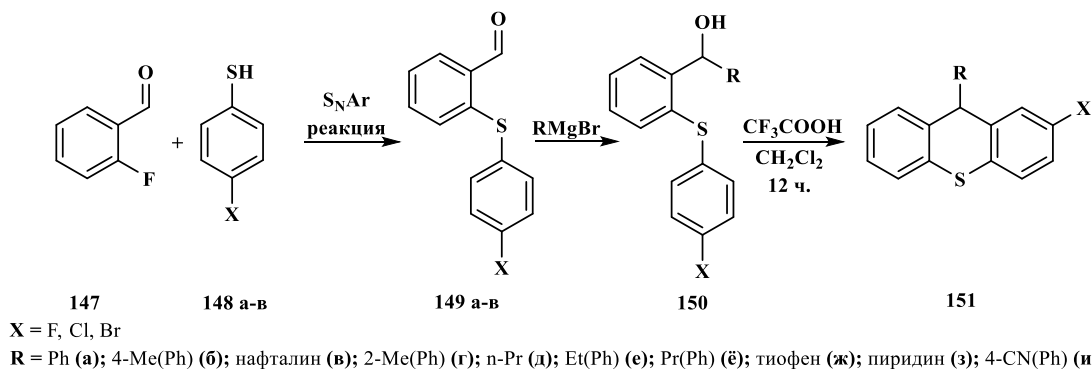
Успешное получение сесквитерпеноида кадинана *alanense* A в лабораторных условиях было описано в работе [73]. Ключевым этапом синтеза является внутримолекулярная реакция гидратирующего алкилирования 2,5-диарил-2-пентанола **145**, осуществляемая по методу Фриделя-Крафтса (схема 1.53). Использование *p*-TsOH·H₂O в качестве катализатора и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола (HFIP) в качестве растворителя позволило добиться высокой степени выхода (97%) 1,1-дизамещенного тетрагидронафталена.

Схема 1.53



Для получения новых тиоксантенов вначале были синтезированы исходные молекулы с использованием соответствующих двустадийных реакций. Циклизация ароматических 3-замещенных спиртовых соединений в соответствующие им тиоксантены была проведена методом внутримолекулярного алкилирования Фриделя-Крафтса (схема 1.54) [74]. В качестве катализаторов алкилирования Фриделя-Крафтса для внутримолекулярной реакции вторичных спиртов **150** вместо традиционных галогенидных реагентов с коррозионными свойствами использовались органические кислоты Бренстеда, что позволило создать более простые и подходящие условия для реакции. Это позволило осуществить более инновационные, простые и эффективные условия проведения реакции. Было установлено, что трифторуксусная кислота является наиболее эффективным органокатализатором. С использованием оптимизированного алкилирования Фриделя-Крафтса был синтезирован ряд оригинальных производных 9-арил и алкилтиоксантена **151**.

Схема 1.54



Сультамы являются ценными гетероциклами, имеющими множество применений, в частности, в качестве фармакофоров. Предыдущие синтезы этих соединений обычно требовали катализируемой металлами циклизации или многостадийных процессов. Простой и эффективный метод получения сультамов **153 а-я** посредством внутримолекулярной циклизации сульфамойлфторидов **152 а-я** по реакции Фриделя-Крафтса в мягких условиях представлен в работе (схема 1.55) [75].

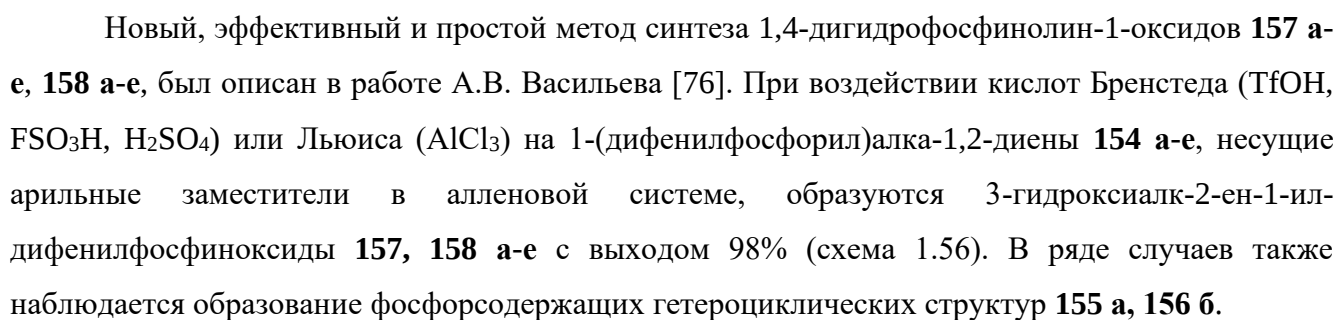
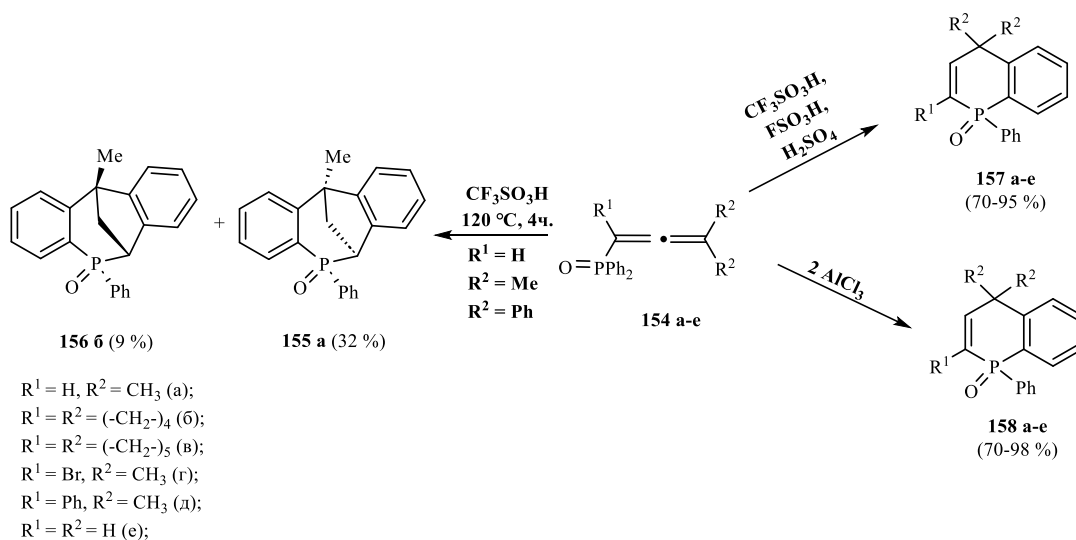


Схема 1.56



* * *

Таким образом, в результате анализа современных литературных данных можно сделать вывод о том, что реакция Фриделя-Крафтса по-прежнему является одним из важных методов синтеза разнообразных органических соединений. В литературном обзоре показано, что в современной синтетической практике получило дальнейшее развитие использование в реакции Фриделя-Крафтса различных типов катализаторов и каталитических систем, включающих комбинацию кислот Льюиса, Бренстеда, ряда фторорганических растворителей, мезопористого кремнезема и т.д. Наиболее часто применяемые катализаторы и каталитические системы в реакции Фриделя-Крафтса: $Me_3Si(HCB_{11}H_5Br_6)$, катализатор Хаяши-Йоргенсена, $[Cr \cdot PhCl_2]_2$, $[Li]^+[B(C_6F_5)_4]^-$, Bu_4NPF_6 , $MeOTf$, бисульфат холин ($ChBf$) и *n*-толуолсульфоновая кислота (*p*-TsOH) в соотношении 1:1, хиральный оксазаборолдиниевый катализатор, Камфора-10-сульфо кислота (CSA), бисульфатная соль в гексафторизопропанол, мезопористый кремнезем, функционализированный сульфоновой кислотой (MSN-SO₃H), гексагидрат хлорида железа (III) в сочетании с глицерином, ионная жидкость ([HIMA]OTs) (смесь имидазол-1-ил-уксусной кислоты и *n*-толуолсульфоновой кислоты), смесь трифторметансульфоновой кислоты и гексафторизопропанола, трифлаты металлов в среде глубоких эвтектических растворителей (ГЭР III). Приведенный внушительный, но далеко, не полный список каталитических систем показывает, что конечной их целью является существенное усиление кислотных свойств, которые во многом зависят от экспериментальных условий проведения реакции и сильно влияют на формирование реакционноспособной электрофильной частицы. Другим важным результатом анализа литературных данных по реакции Фриделя-Крафтса является тот факт, что в настоящее

время наблюдается большой пробел в изучении реакции фосфоралкилирования ароматических соединений.

Данная диссертационная работа является продолжением исследования, обнаруженной в лаборатории элементоорганического синтеза (ЭОС) им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, новой реакции фосфоралкилирования ароматических соединений (реакция Фриделя-Крафтса) с использованием 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида, в синтезе новых типов каркасных фосфонатов и диарилэтилфосфонатов, с целью расширения границ применимости этой оригинальной реакции в ряду различных по природе ароматических соединений.

ГЛАВА 2. Реакции фосфоралкилирования 2-этоксивинилдихлорфосфонатом, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксидом, различных С-нуклеофилов в синтезе новых типов каркасных фосфонатов и диарилэтилфосфонатов (Обсуждение результатов)

Как было отмечено в литературном обзоре данной диссертационной работы, реакция Фриделя-Крафтса, несмотря на 148-летний период ее изучения, имеет большой синтетический потенциал при формировании новых типов органических, элементоорганических структур.

Ранее в лаборатории элементоорганического синтеза имени А.Н. Пудовика ИОФХ имени А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (ЭОС им.А.Н. Пудовика, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, ОСП ФИЦ КазНЦ РАН) был разработан оригинальный одностадийный метод синтеза новых каркасных фосфонатов симметричного строения. В основе этого синтетического подхода лежит реакция Фриделя-Крафтса – фосфоралкилирование 2-этоксивинилдихлорфосфонатом резорцина и его производных в среде дихлорметана в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты, с последующей внутримолекулярной циклизацией [77]. В продолжении этих работ, сотрудниками этой лаборатории была обнаружена новая реакция: фосфоралкилирование 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксидом некоторых фенолов, реализуемая в условия реакции Фриделя-Крафтса, позволяющая синтезировать неизвестные ранее классы каркасных фосфонатов несимметричного строения. Полученные структуры дополнили библиотеку каркасных фосфорсодержащих соединений, которые имеют большую историю и нашли практическое использование в различных областях жизнедеятельности человека: в качестве лигандов в металлокомплексном катализе [78], комплексообразователей [79], органокатализаторов, препаратов широкого спектра действия [80] для диагностики и лечения различных заболеваний человека.

Главным недостатком синтезированных каркасных фосфонатов является отсутствие на периферии реакционноспособных функциональных групп, что не позволяет осуществлять их целенаправленную модификацию для создания большой библиотеки биологически активных веществ широкого спектра действия. Таким образом, дальнейшее введение 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксида в реакции с функционально замещенными фенолами, гетероциклическими соединениями, направленное на синтез новых типов каркасных фосфонатов, фосфорсодержащих диарилметанов с использованием реакции Фриделя-Крафтса является актуальной и важной задачей органической, элементоорганической химии и будет решаться в настоящей диссертационной работе.

Ранее нами было отмечено, что в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ КазНЦ РАН были получены неизвестные бициклические каркасные фосфонаты симметричного и несимметричного строения. Оригинальный синтетический подход базируется на реакциях 2-этоксивинилдихлорфосфоната (схема 2.1 в общем виде), 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксида (схема 2.2) с фенолами, не содержащими электроноакцепторных заместителей в ароматическом ядре и осуществляется в неполярных растворителях в присутствии каталитического количества трифторуксусной кислоты [81-93].

Схема 2.1

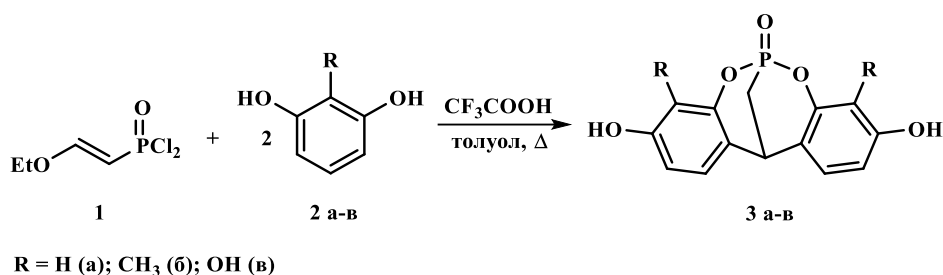
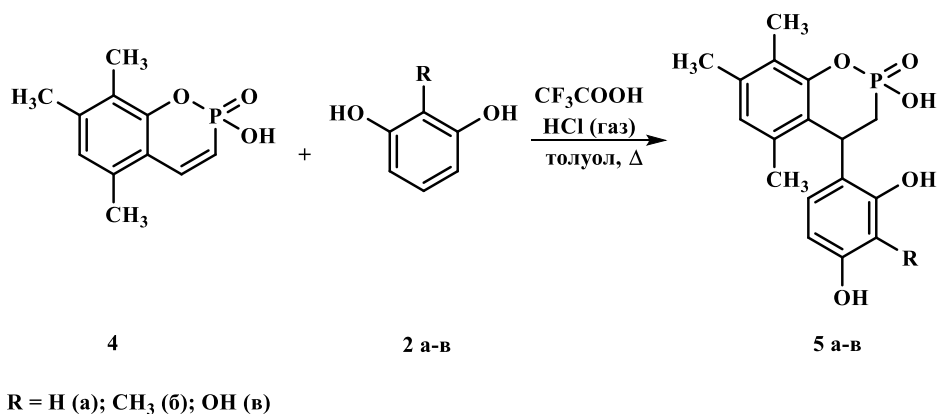


Схема 2.2



В диссертационных работах Далматовой Н.В. [94], Садиковой Л.М. [95], Залалтдиновой А.В. [96], Сенниковой В.В. [97] были продемонстрированы синтетические возможности 2-этоксивинилдихлорфосфоната в реакциях с фенолами.

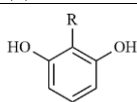
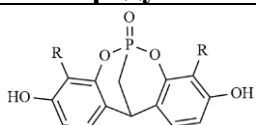
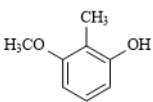
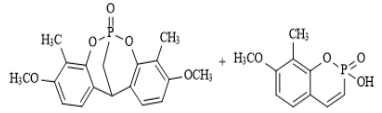
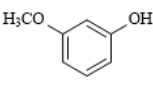
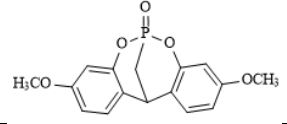
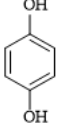
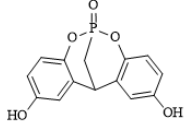
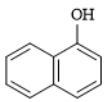
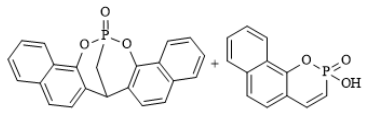
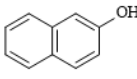
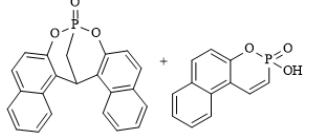
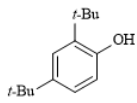
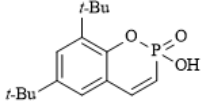
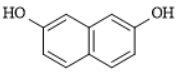
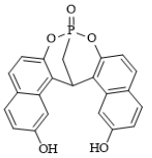
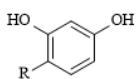
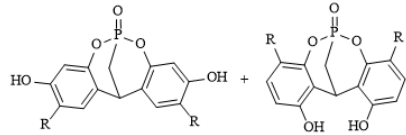
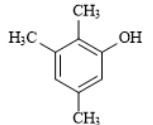
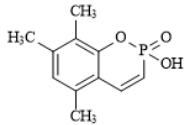
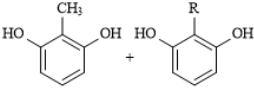
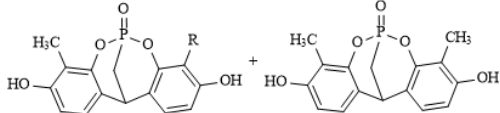
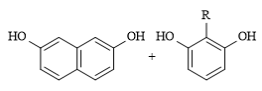
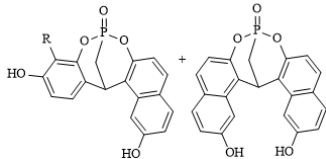
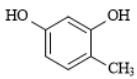
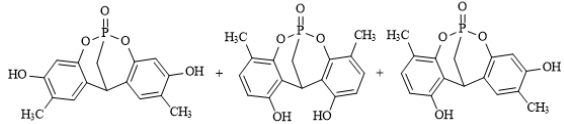
В работе Далматовой Н.В. [94] и Садиковой Л. М. [95] была проведена оптимизация разработанной методики синтеза бициклических каркасных фосфонатов симметричного строения в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с резорцином и его производными в неполярных растворителях: дихлорметане, диоксане и толуоле. Целью оптимизации было повышение выхода целевого продукта и сокращение времени реакций. В ходе исследования было выявлено, что замена дихлорметана на диоксан в качестве растворителя не оказывает существенного влияния на выход целевого продукта, но значительно увеличивает продолжительность реакции. В то же время, проведение реакции конденсации в кипящем

толуоле приводит к более быстрому образованию каркасных фосфонатов с одновременным получением продуктов, практически не требующих дополнительной очистки. В диссертационной работе Залалтдиновой А.В. [96] впервые была представлена неизвестная ранее реакция 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с некоторыми фенолами, позволяющая получать первые представители бициклических каркасных фосфонатов несимметричного строения. В диссертационной работе Сенниковой В.В. [97] эти исследования были продолжены и направлены на выявление экспериментальных условий, позволяющих вводить в эти реакции фенолы, содержащие акцепторные заместители в ароматическом ядре. Неожиданной экспериментальной находкой было использовать трифторукусную кислоту, в качестве катализатора и растворителя, что позволило успешно решить эту задачу. Таким образом на момент начала данной диссертационной работы в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ КазНЦ РАН был накоплен большой опыт по синтезу новых типов бициклических каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения, однако оставались нерешенными некоторые связанные с этим проблемы:

- 1) Отсутствовали данные о возможности осуществления реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре;
- 2) В литературе представлены единичные примеры реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с гетероциклическими соединениями. Для определения синтетических возможности этой реакции нужно было расширить ряд различных по природе гетероциклических соединений;
- 3) Необходимо изучить границы использования 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида в реакциях с ароматическими нуклеофилами. К началу данной диссертационной работы в литературе были представлены лишь единичные примеры этих реакций;
- 4) Несмотря на большое количество исследований этих реакций, имеющиеся гипотезы о механизме их протекания не проливали свет на пути их реализации и не объясняли ее стадийность.

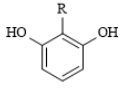
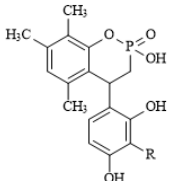
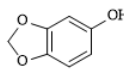
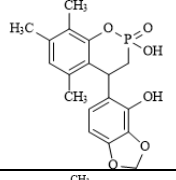
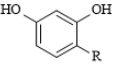
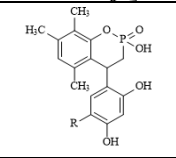
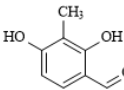
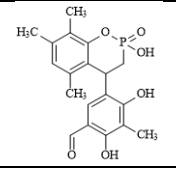
Для обоснования использования в данной диссертационной работе новых C-нуклеофилов в таблицах 2.1, 2.2 приведены фенолы и соответствующие продукты реакции (бициклические каркасные фосфонаты или фосфакумарины, фосфорсодержащие диарилметаны), которые ранее были получены в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ КазНЦ РАН.

Таблица 2.1 – Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами

№	Исходное вещество	Продукт	Лит.
1	 $R = H \text{ (a); } CH_3 \text{ (б); } OH \text{ (в)}$		[77]
2			[82]
3			[96]
4			[83]
5			[84]
6			[84]
7			[95]
8			[95]
9	 $R = Cl \text{ (a); } Br \text{ (б)}$		[88]
10			[86]
11	 $R = H \text{ (a); } OH \text{ (б)}$		[87]
12	 $R = H \text{ (a); } OH \text{ (б)}$		[87]
13			[89]

№	Исходное вещество	Продукт	Лит.
14			[93]
15			[96]
16			[96]
17			[96]
18			[96]
19			[91]
20			[96]
21			[91]
22			[92]
23			[92]
24			[92]
25			[92]

Таблица 2.2 – Реакции 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксида с фенолами

№	Исходное вещество	Продукт	Лит.
1	 $R = H \text{ (a)}; CH_3 \text{ (б)}; OH \text{ (в)}$		[90]
2			[90]
3	 $R = COOH \text{ (a)}; Cl \text{ (б)}; Br \text{ (в)}$ $Me \text{ (г)}; Et \text{ (д)}; n-C_6H_{13} \text{ (е)}$		[97]
4			[97]

Наличие в этих соединениях нескольких реакционных центров (гидроксильных групп, ароматического ядра) позволяет осуществлять целенаправленную модификацию с целью создания на их основе сложных фосфорорганических молекул с заданными свойствами. Однако, основным ограничением разработанного метода является невозможность введения в реакцию с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом фенолов, содержащих в ароматическом ядре акцепторные заместители, что существенно снижает ценность данного подхода.

Обобщая полученные ранее экспериментальные данные по реакциям 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксида с фенолами, мы обнаружили, что среди различных типов кислотных катализаторов наиболее удобной оказалась трифторуксусная кислота, использование которой в качестве катализатора и растворителя позволяет осуществить реакции с некоторыми фенолами, содержащими акцепторные заместители. Этот оригинальный подход открывает путь к синтезу новых типов структур, содержащих в молекуле карбонильную, карбоксильную, амидные фрагменты, что важно в дальнейшем для молекулярного дизайна соединений на этих платформах.

Целью данной работы являлся синтез новых типов каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения, диарилэтилфосфонатов взаимодействием 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными С нуклеофилами в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Исследовать влияние трифторуксусной кислоты на протекание реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, содержащими на периферии молекулы алкильные, альдегидные, карбоксильные, сульфонильные, галогенметильные группы, атомы хлора, брома, а также с ароматическими соединениями (т.е. толуолом, *орто*-, *мета*-ксилолами);
2. Изучить влияние трифторуксусной кислоты на реакцию 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами и ароматическими соединениями (такими как толуол, *о*-,*м*-ксилолы);
3. Изучить реакции, полученных симметричных каркасных фосфонатов, фосфанофлавоноидов, содержащих альдегидную группу с гидразидами карбоновых кислот;
4. Изучить реакции, полученных симметричных каркасных фосфонатов, содержащих терминальные галогенметильные группы, с трифенилфосфином с целью получения новых типов фосфониевых структур;
5. Исследовать полученные соединения на антимикробную активность и цитотоксичность.

2.1 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с С-нуклеофилами

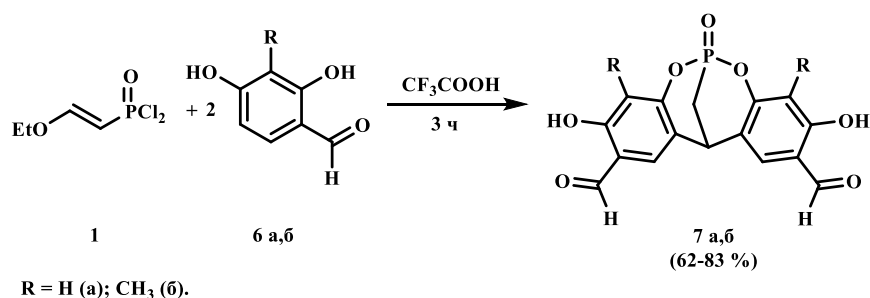
В ранних исследованиях было показано, что 2-этоксивинилдихлорфосфонат, фосфоринины различного строения реагируют с некоторыми фенолами в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора с образованием новых структур – каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения, диарилэтилфосфоновых кислот, неофосфафлавоноидов. Однако, при переходе к фенолам, содержащим в ароматическом ядре акцепторные заместители, этот подход не реализовался. Проведя работы по оптимизации экспериментальных условий, мы обнаружили, что использование трифторуксусной кислоты в качестве растворителя позволяет осуществить реакции с различными фенолами, содержащими акцепторные заместители. С целью синтеза нового ряда каркасных фосфонатов и исследования влияния трифторуксусной кислоты на синтетический результат нами были изучены реакции с фенолами: 2,4-дигидроксибензальдегидом, 2,4-дигидрокси-3-метилбензальдегидом, 2,4-дигидроксибензойной кислотой, 6-гидрокси-2-нафтойной кислотой, 6-бром-2-нафтолом, 4-гидроксинафталин-1-сульфонатом, 4,6-дихлоррезорцином, 2,3,5-триметилфенолом, *пара*-третбутилфенолом, 2,3-дигидро-1*H*-инден-5-олом (4-гидроксиинданом), 1,3,5-тригидроксибензолом, 2-изопропил-5-метилфенолом (тимолом), 5-изопропил-2-метилфенолом (карвакролом), 2*H*-1,3-бензодиоксол-5-олом (сезамолом), 4,6-диметилрезорцином, 4-этилрезорцином, 4-гексилрезорцином.

2.1.1 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре

На первом этапе работы нами была изучена реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с фенолами, содержащими терминальные альдегидные группы. Так, при взаимодействии 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 2,4-дигидроксибензальдегидом **6a** или 2,4-дигидрокси-3-метилбензальдегидом **6b** в трифторуксусной кислоте были получены первые представители симметричных каркасных фосфонатов **7 a,б** с выходами 62-83 % (схема 2.3). Наличие альдегидных групп в этих каркасных фосфонатах открывает широкие возможности для дальнейшего молекулярного дизайна. Следует отметить, что реакция протекает при комнатной температуре в течение 3 часов.

Структура и состав каркасных фосфонатов **7 a,б** были установлены с помощью данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Схема 2.3



В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **7b** наблюдается один сигнал в области 14 м.д. В спектре ЯМР ^1H фосфоната **7b**, представленном на рисунке 2.1, присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде синглета при 2.06 м.д., метиленовой группы, связанной с атомом фосфора в виде дублета дублетов при 2.84 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 16.6 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц), метиновый протон – в виде дублета триплетов при 4.95 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 36.6 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц). Атомы протонов ароматической системы, карбонильной и гидроксильной групп представлены в виде синглетов при 7.82 м.д., 9.94 м.д. и 11.07 м.д. соответственно.

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **7b**, представленном на рисунке 2.2 содержится 10 сигналов атомов углерода. Атом углерода метильной группы проявляется в виде синглета при 8.0 м.д., углерода метиленовой группы C^{10} , связанной с атомом фосфора, представлен в виде дублета (δ_{C} 19.2 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 109.7 Гц), метиновой группы C^9 в виде синглета (δ_{C} 40.0 м.д.). Атомы углерода ароматической системы, испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 115.3 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.8 Гц), C^8 (δ_{C} 120.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 11.5 Гц), C^3 (δ_{C} 154.2 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.5 Гц). Остальные атомы углерода в виде

синглета C^6 (δ_c 117.7 м.д.), C^7 (δ_c 129.9 м.д.), C^5 (δ_c 159.2 м.д.). Углерод карбонильной группы представлен в виде синглета при 194.6 м.д.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $P=O$ (1280 см^{-1}), $C=C_{\text{аром}}$ (1601 см^{-1}), CHO (1654 см^{-1}), CH_3 (2929 см^{-1}), OH (3443 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) фосфоната **76** содержится пик молекулярного иона с m/z 397 $[M+Na]^+$.

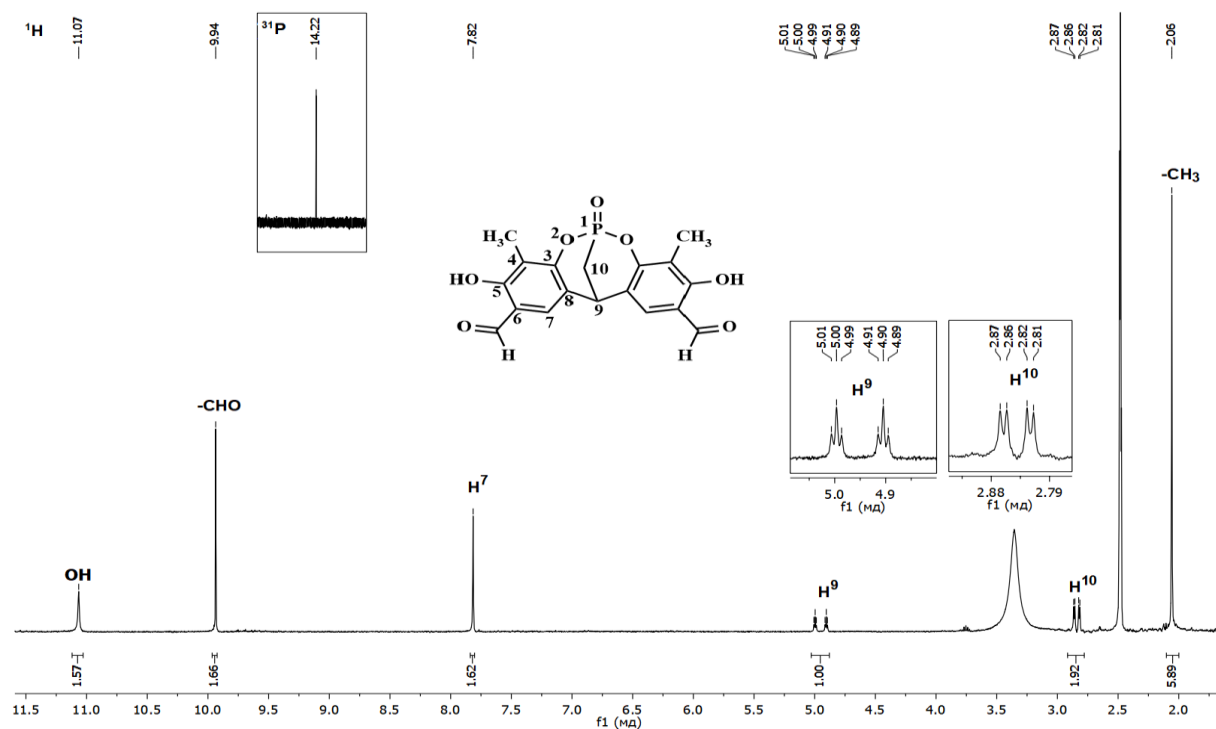


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР ^{31}P - $\{^1H\}$ (399.93 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **76**

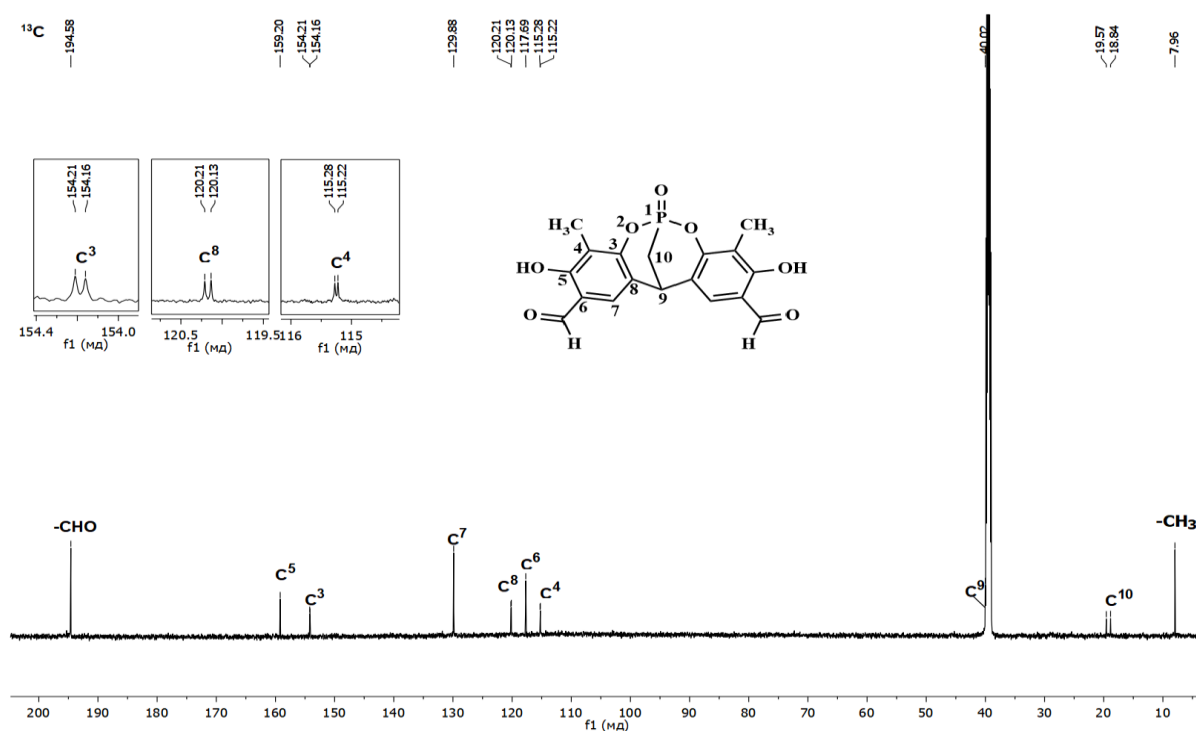
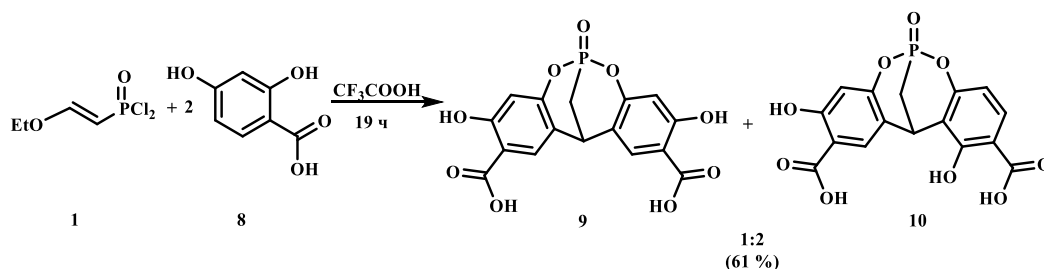


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ (100.57 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **76**

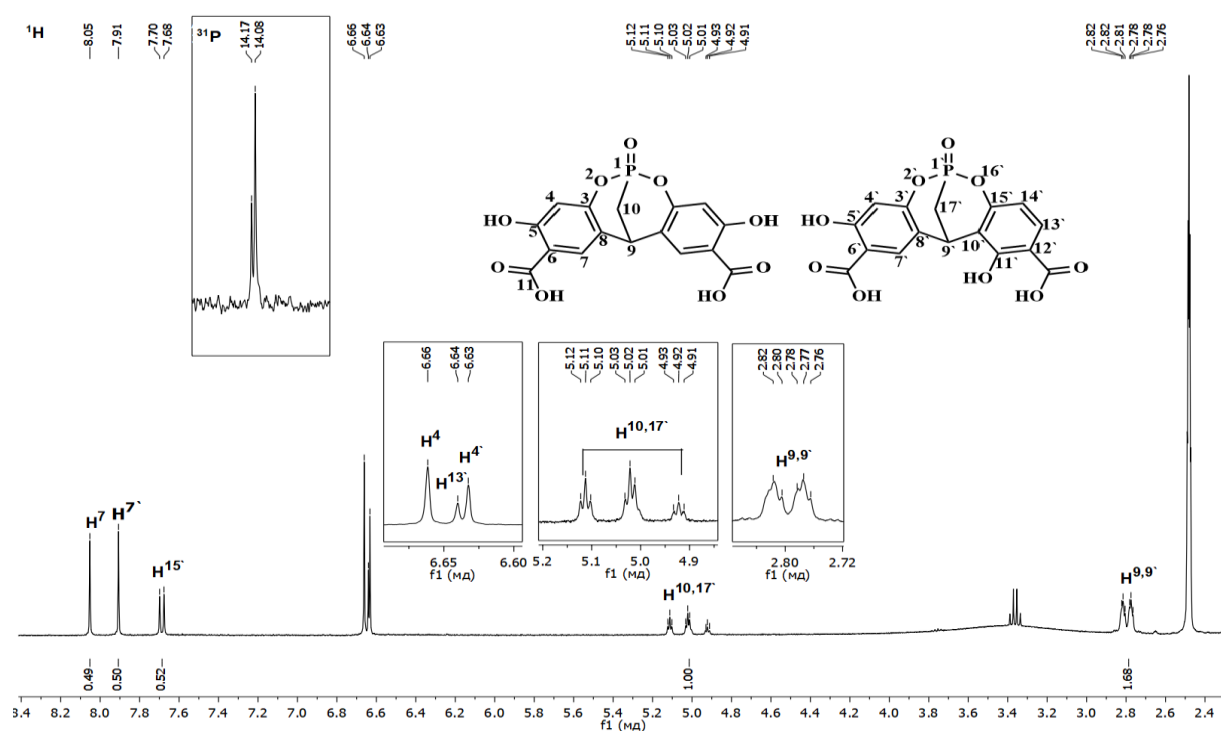
Смесь двух структурных изомеров симметричного и несимметричного фосфонатов **9** и **10** с выходом 61 % была получена при взаимодействии 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 2,4-дигидроксibenзойной кислотой **8** в среде трифторуксусной кислоты (схема 2.4). Из-за близкой хроматографической подвижности выделить каждый из изомеров в индивидуальном виде не удалось. Реакция осуществлялась при комнатной температуре и завершалась через 19 часов.

Образование смеси фосфонатов **9** и **10** и их соотношение 1:2 было определено на основании данных ЯМР ^1H и ^{31}P .

Схема 2.4



В спектрах ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ смеси соединений **9** и **10** наблюдаются два сигнала в области 14 м.д. В спектре ЯМР ^1H представленном на рисунке 2.3, присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде мультиплета в области 2.76–2.82 м.д. (для соединений **9** и **10**), метинового протона – в виде двух дублета триплетов при 4.97 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 40.2 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.3 Гц) и 5.07 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 36.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц). Протоны ароматической системы, для соединения **9**, представлены в виде двух синглетов при 6.66 м.д. и 8.05 м.д., для соединения **10** – тремя синглетами при 6.63 м.д., 6.64 м.д., 7.91 м.д. и дублетом при 7.69 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц).

Рисунок 2.3 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) смеси соединений **9** и **10**

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения P=O (1221 см^{-1}), C=C_{аром} (1628 см^{-1}), C=O (1680 см^{-1}), OH (3252 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) фосфонатов **9** и **10** содержится пик молекулярного иона с m/z 379 $[M+H]^+$.

Строение каркасного фосфоната **10**, который выкристаллизовался из смеси продуктов, было доказано методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.4). Соединение **10** кристаллизуется с изопропиловым спиртом. Кристаллическая структура соединения **10** расшифрована в моноклинной пространственной группе *P*-1, асимметрическая часть ячейки представлена единственной молекулой ($Z' = 1$).

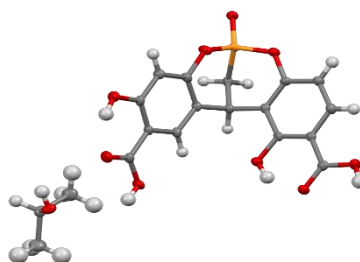
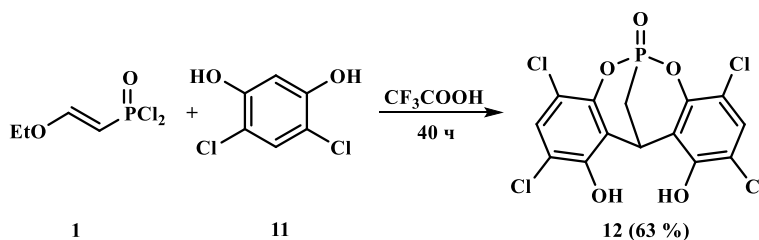


Рисунок 2.4 – Геометрия молекулы **10** в кристалле

Взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 4,6-дихлоррезорцином **11**, содержащим два акцепторных заместителя в *орто*-положении относительно гидроксильных групп, привело в аналогичных условиях к симметричному каркасному фосфонату **12** с выходом 63% (схема 2.5). Важно отметить, что из-за низкой реакционной способности фенола время реакции увеличивается до 40 часов. Структура и состав каркасного фосфоната **12** были определены методами ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Схема 2.5



В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **12** наблюдается один сигнал в области 14 м.д. В спектре ЯМР ^1H фосфоната **12**, представленном на рисунке 2.5, присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета дублетов при 2.87 м.д. ($^2J_{\text{PH}} 16.1\text{ Гц}$, $^3J_{\text{HH}} 4.1\text{ Гц}$), протон метиновой группы – в виде дублета триплетов при 5.56 м.д. ($^3J_{\text{PH}} 36.3\text{ Гц}$, $^3J_{\text{HH}} 4.1\text{ Гц}$), протоны ароматической системы – в виде синглета при 7.55 м.д.

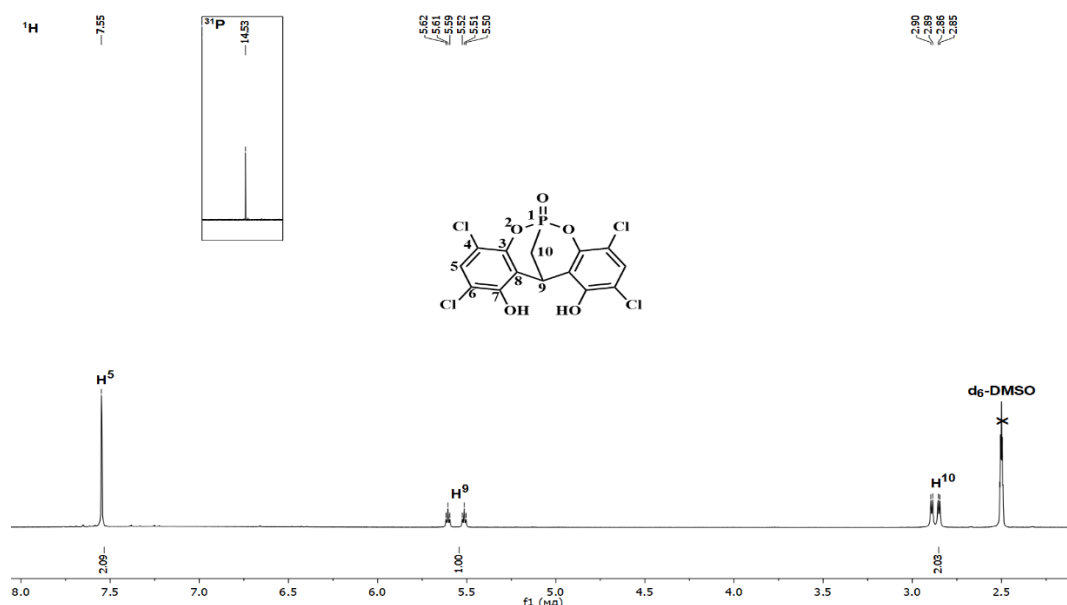


Рисунок 2.5 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **12**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ карбасного фосфоната **12**, представленном на рисунке 2.6 содержится 8 сигналов атомов углерода. Атом углерода метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, представлен в виде дублета C^{10} (δ_{C} 18.7 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 110.9 Гц), а метиновой группы в виде дублета C^9 (δ_{C} 31.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 10.6 Гц). Атомы углерода ароматической системы, которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 112.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), C^8 (δ_{C} 118.5 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 10.3 Гц), C^3 (δ_{C} 146.7 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 6.9 Гц). Остальные атомы углерода ароматической системы C^6 (δ_{C} 117.3 м.д.), C^5 (δ_{C} 129.1 м.д.), C^7 (δ_{C} 151.1 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1261 cm^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1622 cm^{-1}), OH (3252 cm^{-1}) групп.

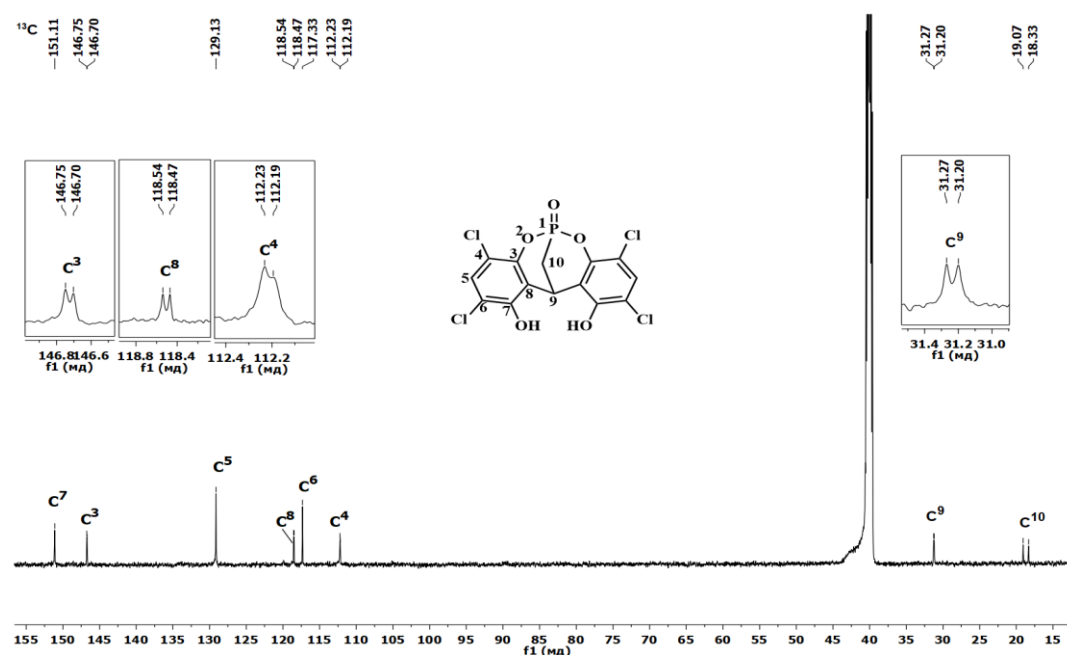
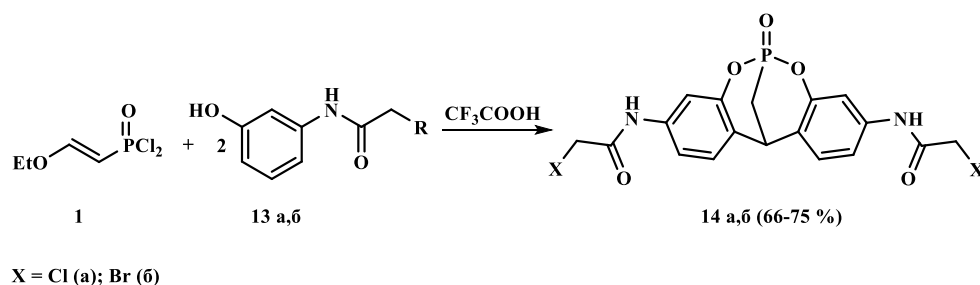


Рисунок 2.6 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **12**

Исходные галоген-*N*-(3-гидроксифенил) ацетамида **13 а,б** были получены нами по известной методике [98]. Наличие в этих соединениях электрофильной ацетильной и нуклеофильной гидроксильной группы, делает их ценными реагентами для различных реакций нуклеофильного замещения или циклизации. Взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с галоген-*N*-(3-гидроксифенил) ацетамидами **13 а,б** в трифторуксусной кислоте проводили при комнатной температуре (схема 2.6). Время проведения реакции зависело от природы галогена. В случае с хлор-*N*-(3-гидроксифенил) ацетамидом **14а** реакция протекает в течение 3-х часов, в то время как его бромистый аналог реагирует существенно дольше – 63 часа. Целевые каркасные фосфонаты **14 а,б**, были получены с выходами 66% и 75 % соответственно. Наличие на периферии активных галогенметильных групп открывает большие синтетические возможности для их целенаправленной модификации.

Структура и состав каркасных фосфонатов **14 а,б** были установлены с помощью данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Схема 2.6



В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **14а** наблюдается один сигнал в области 14 м.д. В спектре ЯМР ^1H фосфоната **14а**, представленном на рисунке 2.7, присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета дублетов при 2.75 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 16.4 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.9 Гц), метиновый протон – в виде дублета триплетов при 4.78 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 35.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.9 Гц), протон метиленовой группы, связанной с атомом хлора в виде синглета при 4.23 м.д. Протоны ароматической системы проявляются в виде двух дублетов при 7.25 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.46 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц) и в виде синглета при 7.34 м.д. Атом водорода амидной группы проявляется в виде синглета при 10.39 м.д.

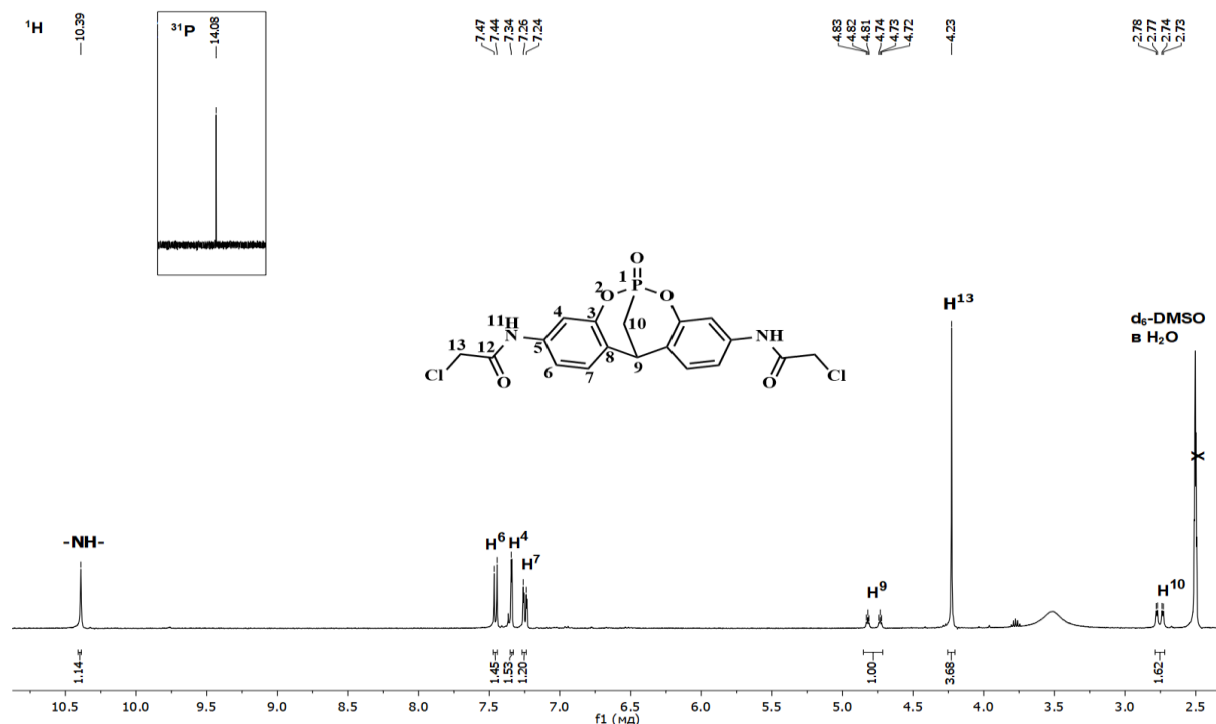


Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **14a**

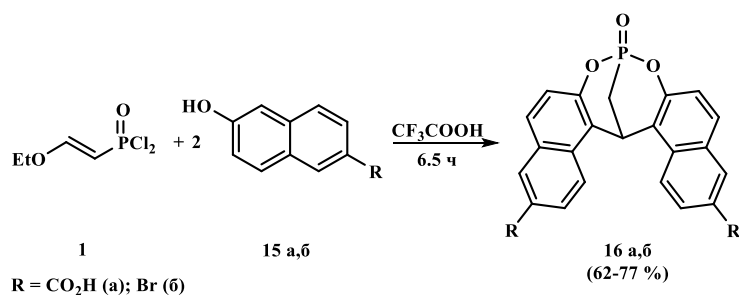
В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **14a** представленном на рисунке 2.8 наблюдается 10 сигналов атомов углерода. Углерод метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляется в виде дублета C^{10} (δ_{C} 20.0 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 110.0 Гц), метиновой группы в виде синглета C^9 (δ_{C} 25.9 м.д.). Атом углерода метиленовой группы, связанной с атомом хлора представлен в виде синглета при 43.9 м.д. Атомы углерода ароматической системы, которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 109.6 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 9.0 Гц), C^8 (δ_{C} 123.8 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 12.1 Гц), C^3 (δ_{C} 150.7 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц). Остальные атомы углерода ароматической системы C^6 (δ_{C} 115.7 м.д.), C^7 (δ_{C} 129.3 м.д.) и C^5 (δ_{C} 139.3 м.д.) проявляются в виде синглетов. В наиболее слабом поле при 165.3 м.д. находится сигнал карбонильного атома углерода C^{12} в виде синглета.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1248 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1617 см^{-1}), $\text{C}=\text{O}$ (1677 см^{-1}), NH (3450 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (MALDI-TOF) каркасного фосфоната **14a** содержится пик молекулярного иона с m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Наличие функциональных групп в исходных производных нафтола, открывает возможность модификации новых симметричных каркасных фосфонатов и получение на их основе веществ с полезными свойствами. Нами была исследована реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с производными 2-нафтола, содержащими акцепторные заместители. При взаимодействии 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 6-гидрокси-2-нафтойной кислотой **15a** и 6-бром-2-нафтолом **15б** в трифторуксусной кислоте были получены каркасные фосфонаты **16 а,б** с выходами 62% и 77% соответственно (схема 2.7). Следует отметить, что реакция протекает при комнатной температуре в течение 6,5 часов.

Схема 2.7



В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **166**, наблюдается один сигнал в области 15 м.д. В спектре ЯМР ^1H фосфоната **166**, представленном на рисунке 2.9 присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета дублетов при 3.05 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 15.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц), метиновый протон – в виде дублета триплетов при 6.44 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$

33.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.2 Гц). Протоны ароматической системы представлены в виде пяти дублетов при 7.35 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 7.86 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 8.17 м.д. ($^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц), 8.69 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц) и дублета дублетов при 7.74 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2 Гц).

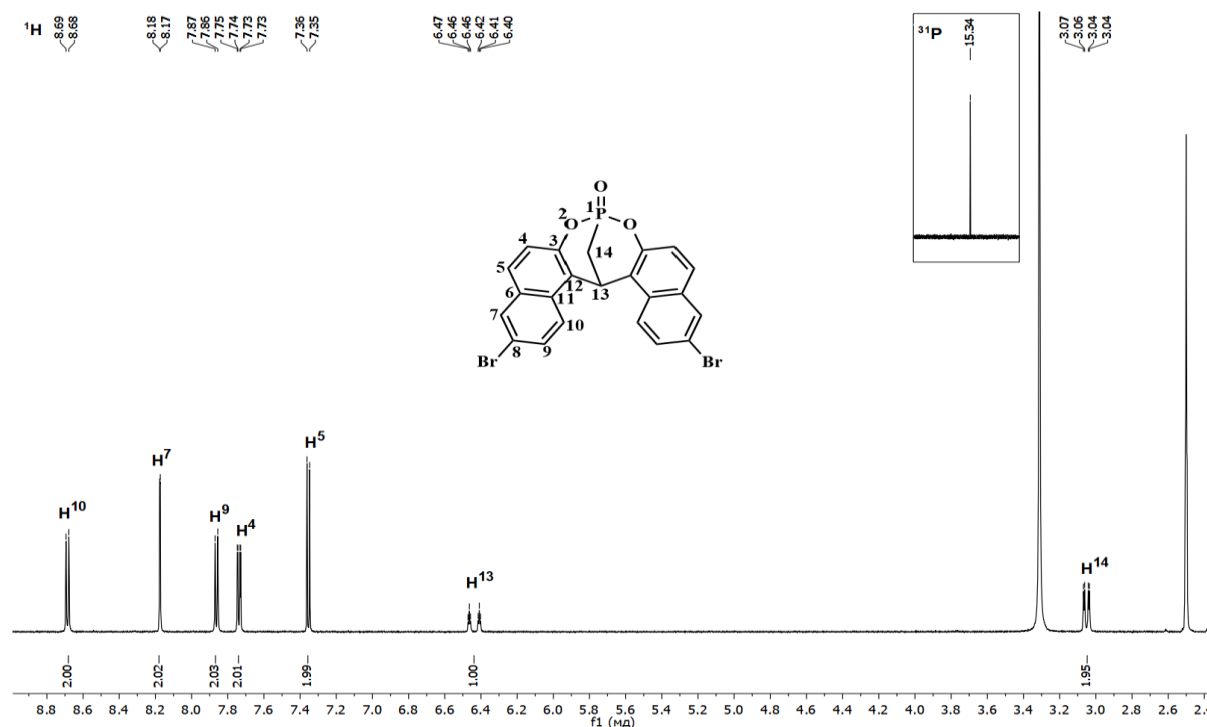


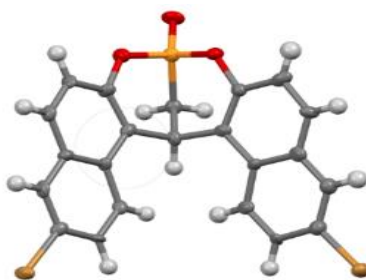
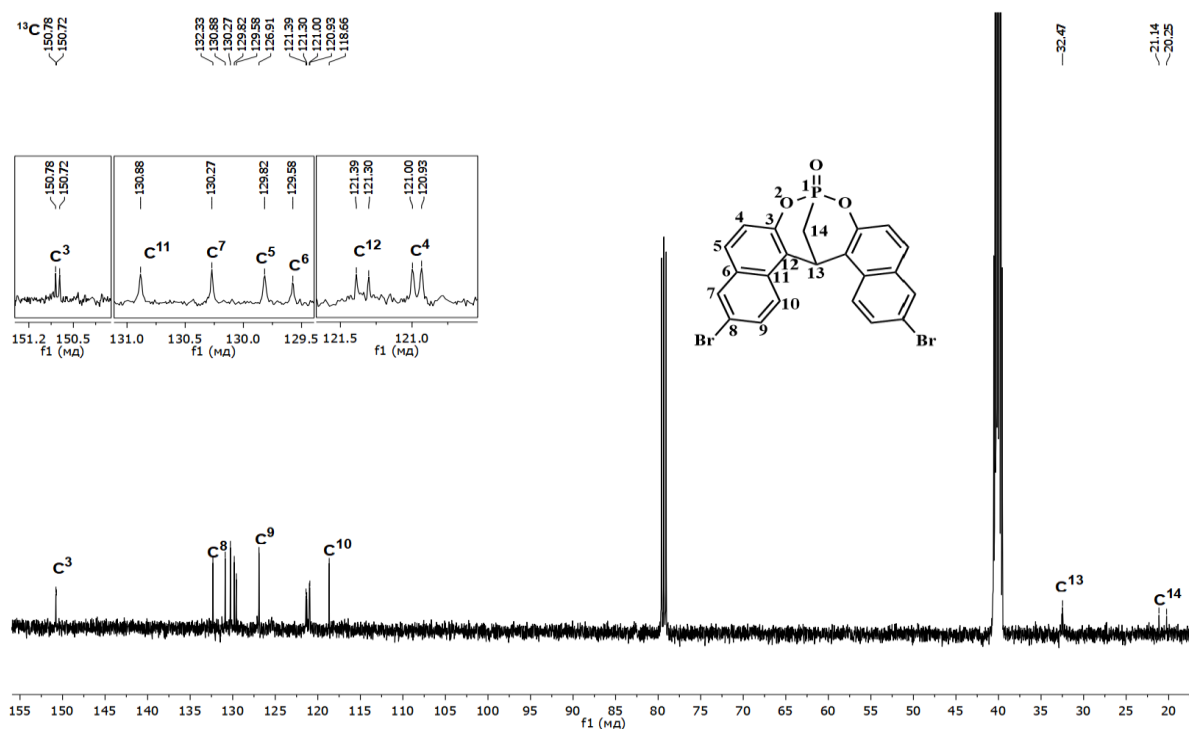
Рисунок 2.9 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (600.13 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **166**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **166**, представленном на рисунке 2.11 содержится 12 сигналов атомов углерода. Углерод метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, представлен в виде дублета C^{14} (δ_{C} 20.7 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 112.1 Гц), метиновой группы в виде синглета C^{13} (δ_{C} 32.5 м.д.). Атомы углерода ароматической системы, которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 121.0 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 9.0 Гц), C^{12} (δ_{C} 121.3 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 11.3 Гц), C^3 (δ_{C} 150.8 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц). Остальные атомы углерода ароматической системы C^{10} (δ_{C} 118.7 м.д.), C^9 (δ_{C} 126.9 м.д.), C^6 (δ_{C} 129.6 м.д.), C^5 (δ_{C} 129.8 м.д.), C^7 (δ_{C} 130.3 м.д.), C^{11} (δ_{C} 130.9 м.д.), C^8 (δ_{C} 132.3 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1232 cm^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1591 cm^{-1}) групп.

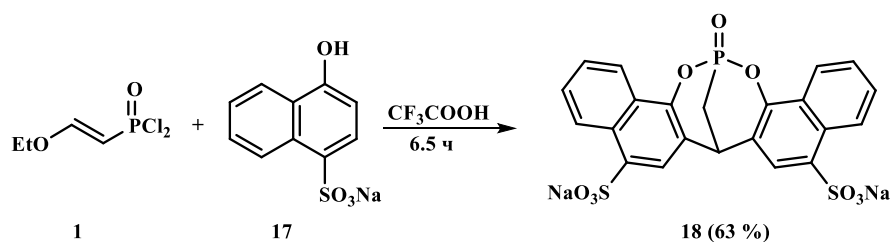
В масс-спектре (ESI) каркасного фосфоната **166** содержится пик молекулярного иона с m/z 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Строение каркасного фосфоната **166**, который выкристаллизовался из реакционной смеси, было доказано методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.10). Соединение **166**, несмотря на симметричное химическое строение, геометрически молекула не совсем симметрична. Так, длины связей атома фосфора с атомами кислорода O1 и O2 составляют 1.577(2)Å и 1.604(8)Å соответственно, длина связи с атомом O3 - 1.446(9)Å.

Рисунок 2.10 – Геометрия молекулы **166** в кристаллеРисунок 2.11 – Спектр ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **166**

Введение сульфонатного фрагмента в ароматическое ядро каркасного фосфоната позволит значительно увеличить его растворимость. В результате реакции конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** и 4-гидроксиафталин-1-сульфонатом натрия **17**, приводит к образованию каркасного фосфоната **18** с выходом 63% (схема 2.8). Реакцию проводили в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре в течение 6,5 часов. Полученный новый каркасный фосфонат **17**, в отличие от других каркасных фосфонатов легко растворяется в воде, ацетоне и этиловом спирте.

Схема 2.8



Структура и состав каркасного фосфоната **18** были установлены на основании данных спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **18**, наблюдается один сигнал в области 15 м.д. В спектре ЯМР ^1H фосфоната **18**, представленном на рисунке 2.12 присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета дублетов при 2.98 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 16.5 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.1 Гц), метиновый протон – в виде дублета триплетов при 5.28 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 35.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц). Протоны ароматической системы проявляются в виде мультиплета в области 7.52-7.59 м.д., двух дублетов при 8.08 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 8.80 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц) и синглета при 8.10 м.д.

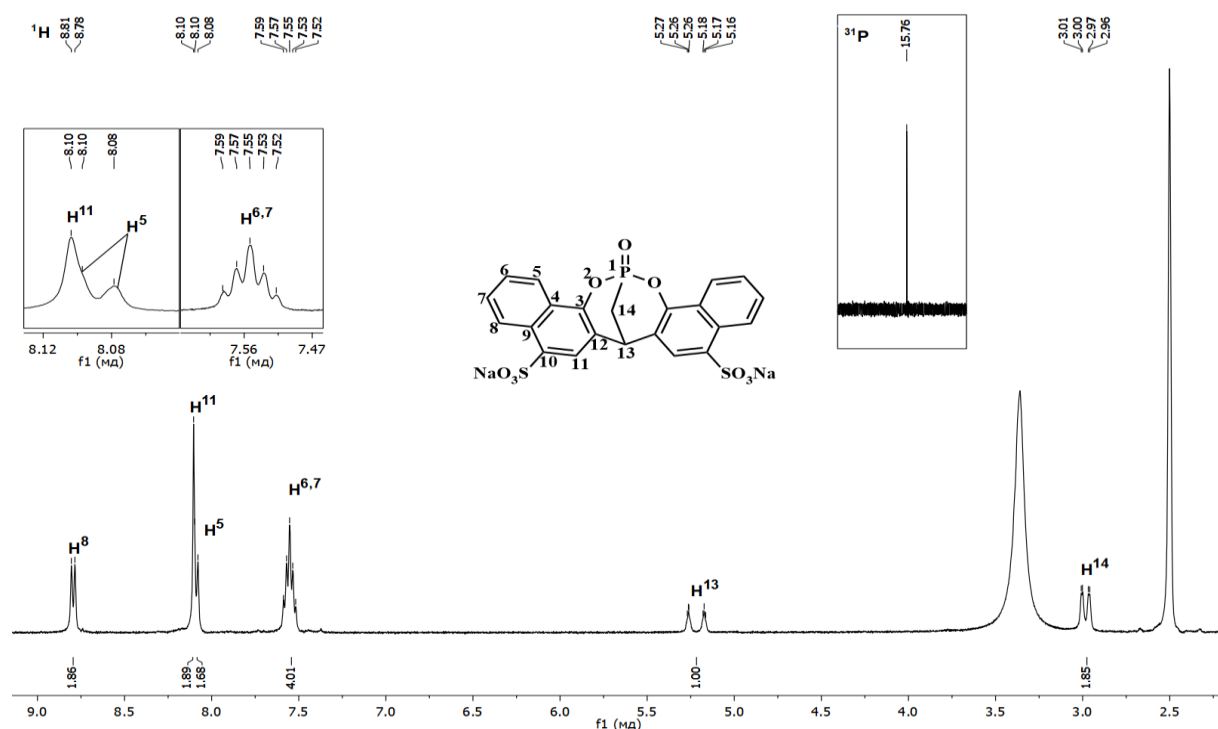


Рисунок 2.12 – Спектр ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **18**

В спектре ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **18** представленном на рисунке 2.13 содержится 12 сигналов атомов углерода. Углерод метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, представлен в виде дублета C^{14} (δ_{C} 20.7 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 109.9 Гц), метиновой группы в виде дублета C^{13} (δ_{C} 41.6 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 10.6 Гц). Атомы углерода ароматической системы, испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^{12} (δ_{C} 125.7 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц), C^3 (δ_{C} 146.9 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 8.0 Гц). В виде синглетов проявляются оставшиеся атомы углеродов ароматической системы C^5 (δ_{C} 121.4 м.д.), C^8 (δ_{C} 122.1 м.д.), C^{11} (δ_{C} 122.2 м.д.), C^7 (δ_{C} 125.4 м.д.), C^4 (δ_{C} 127.4 м.д.), C^6 (δ_{C} 128.8 м.д.), C^9 (δ_{C} 130.2 м.д.), C^{10} (δ_{C} 141.4 м.д.).

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1225 см^{-1}), SO_3Na (1371 см^{-1}) $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1573 см^{-1}) групп.

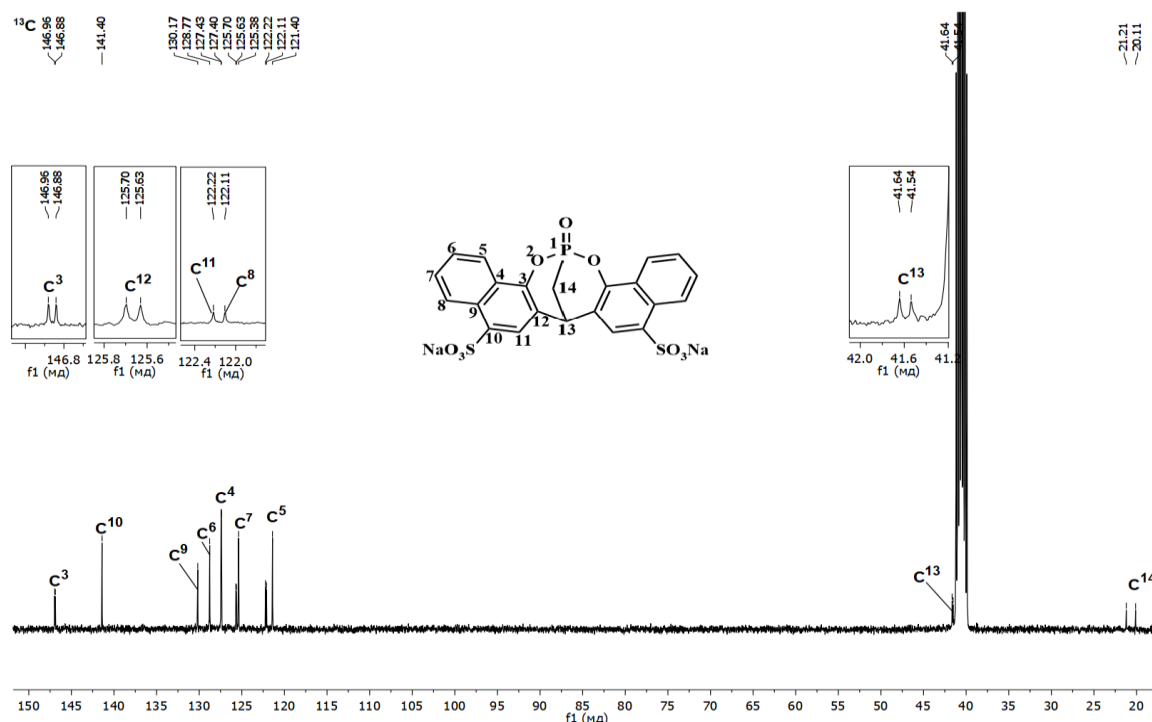


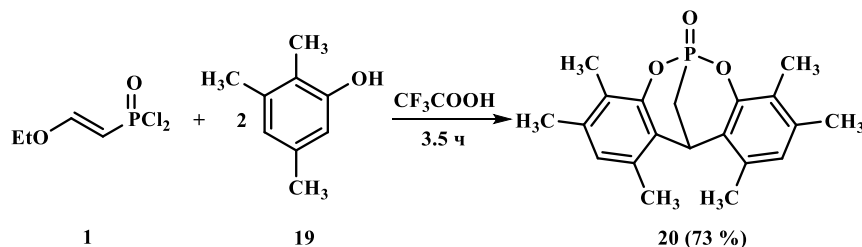
Рисунок 2.13 – Спектр ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **18**

Для установления границ применимости этой реакции и расширения круга фенолов, мы исследовали взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с рядом фенолов, которые ранее в стандартных условиях не удавалось ввести в эти реакции.

Взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 2,3,5-триметилфенолом **19** в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре, приводит к образованию единственного продукта реакции с выходом 73% (схема 2.9).

Структура и состав каркасного фосфоната **20** были подтверждены методами ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

Схема 2.9



В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **20** наблюдается один сигнал в области 15 м.д. В спектре ЯМР ^1H фосфоната **20**, представленном на рисунке 2.14 присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде трех синглетов при 2.08 м.д., 2.15 м.д. и 2.37 м.д., протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета дублетов при 2.48 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 10.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц), протоны метиновой группы – в виде дублета триплетов при 4.99 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 33.8 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц). Протоны ароматической системы проявляются в виде синглета при 6.79 м.д.

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **20** представленном на рисунке 2.16 наблюдается 11 сигналов атомов углерода. Атомы углерода метильных групп наблюдаются в сильнополюной области в виде трех синглетов при 12.0 м.д., 19.6 м.д. и 20.6 м.д. Углерод метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, представлен в виде дублета C^{10} (δ_{C} 21.9 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 114.4 Гц), метиновой группы – в виде дублета C^9 (δ_{C} 34.8 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 10.2 Гц). Атомы углерода ароматической системы, испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 123.4 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 10.5 Гц), C^8 (δ_{C} 123.6 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц), C^3 (δ_{C} 150.7 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 8.0 Гц). Остальные ароматические атомы углерода C^6 (δ_{C} 127.8 м.д.), C^5 (δ_{C} 133.4 м.д.), C^7 (δ_{C} 137.1 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1271 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1617 см^{-1}), CH_3 (2973 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (MALDI-TOF) каркасного фосфоната **20** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 343.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 365.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 382.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

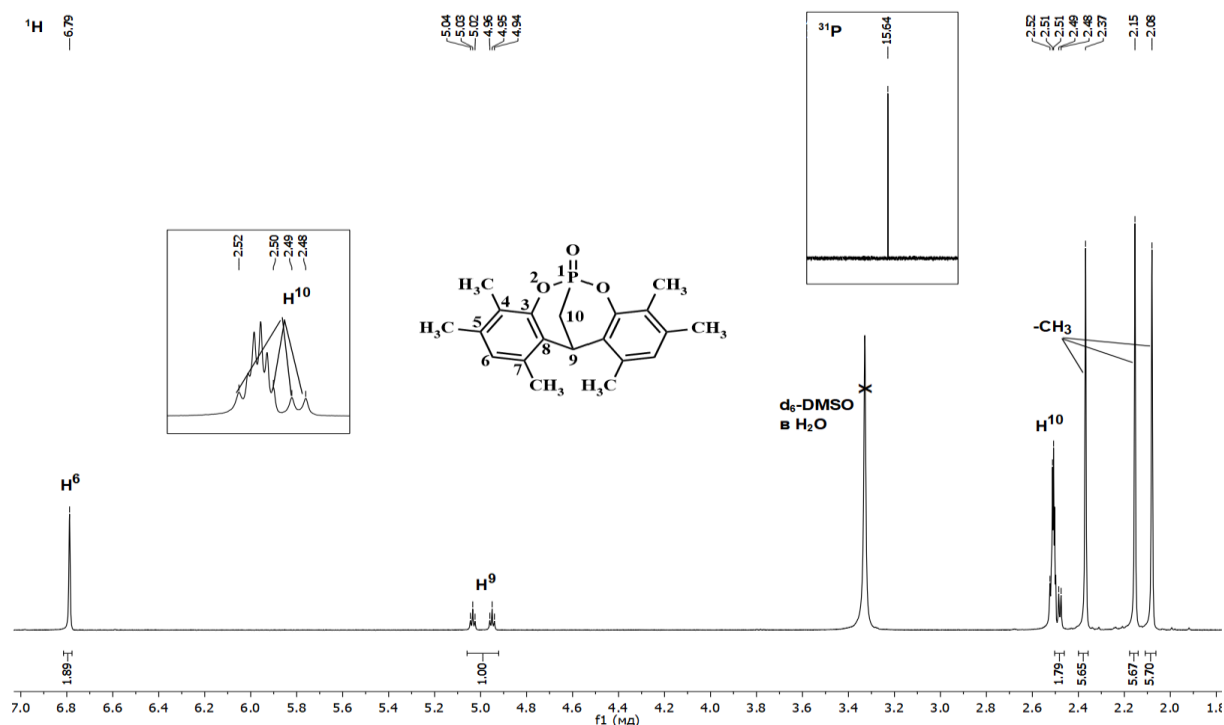


Рисунок 2.14 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **20**

Структура каркасного фосфоната **20** была дополнительно подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.15). Несмотря на симметричное химическое строение, соединения **20**, так же как и соединения **16б**, геометрически не совсем симметрична. Так, длины связей атома фосфора с атомами кислорода O1 и O2 составляют $1.586(0)\text{Å}$ и $1.603(3)\text{Å}$ соответственно, длина связи с атомом O3 - $1.461(2)\text{Å}$.

Ранее нам не удавалось получить каркасный фосфонат на основе *пара-трет*-бутилфенола. Однако, используя трифторуксусную кислоту в качестве катализатора и растворителя, при взаимодействии 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с *пара-трет*-бутилфенолом **21**, которое осуществлялось при комнатной температуре в течение 26 часов, нам удалось получить симметричный каркасный фосфонат **22** с выходом 69% (схема 2.10). Структура и состав каркасного фосфоната **22** были установлены на основании данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

$$\text{EtO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{P}(=\text{O})\text{Cl}_2 + 2 \text{ 21} \xrightarrow[26 \text{ ч}]{\text{CF}_3\text{COOH}} \text{22 (69\%)}$$

В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **22** наблюдается один сигнал в области 12 м.д. В спектре ЯМР ^1H фосфоната **22**, представленном на рисунке 2.17 присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде синглета при 1.29 м.д., протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета дублетов при 2.56 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 16.8 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц), протоны метиновой группы – в виде дублета триплетов при 4.56 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 34.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц). Протоны ароматической системы проявляются в виде двух дублетов при 6.98 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.23 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц) и в виде синглета при 7.27 м.д.

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **22** представленном на рисунке 2.19 наблюдаются сигналы атома углерода метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета C^{10} (δ_{C} 20.8 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 112.1 Гц), атомы углеродов метильных групп – в виде синглета при 31.4 м.д., атом углерода *трет*-бутильной группы – в виде синглета C^{11} (δ_{C} 34.4 м.д.), углерод метиновой группы – в виде дублета C^9 (δ_{C} 43.1 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц). Атомы углерода ароматической системы, испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 118.8 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 8.5 Гц), C^8 (δ_{C} 126.5 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 10.9 Гц), C^3 (δ_{C} 148.4 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.9 Гц). Остальные ароматические атомы углерода C^5 (δ_{C} 124.8 м.д.), C^7 (δ_{C} 125.9 м.д.), C^6 (δ_{C} 147.5 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ($939\text{--}1237\text{ см}^{-1}$), $\text{P}=\text{O}$ (1237 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1617 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) каркасного фосфоната **22** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 371.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 741.25 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

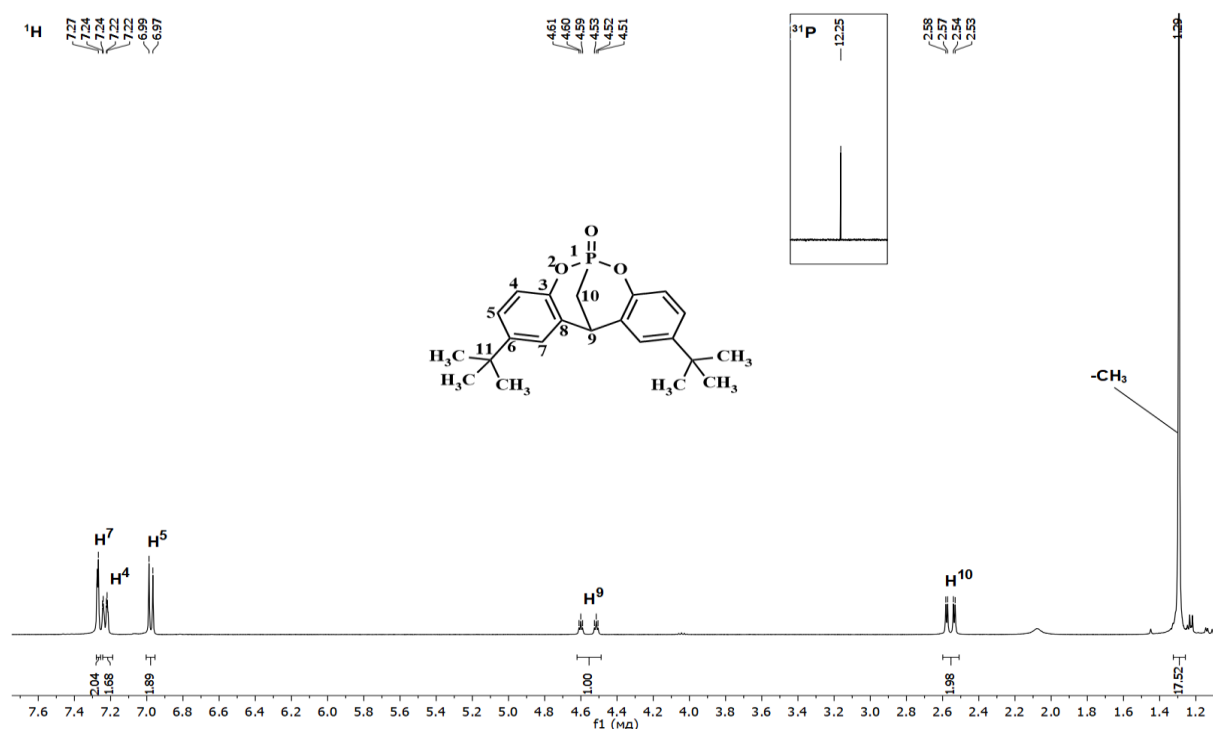


Рисунок 2.17 – Спектр ЯМР ^1H и ^{31}P (399.93 МГц, CDCl_3) для соединения **22**

Окончательная структура соединения **22** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. Соединение **22** в кристалле симметрично и находится на плоскости зеркального отражения (Рисунок 2.18). Атом кислорода O2 разупорядочен по двум положениям. Длины связей фосфор-кислород составляют 1.458(5)Å с атомом O1 и 1.591(9)Å и 1.591(9)Å с разупорядоченными частями атома O2 соответственно.

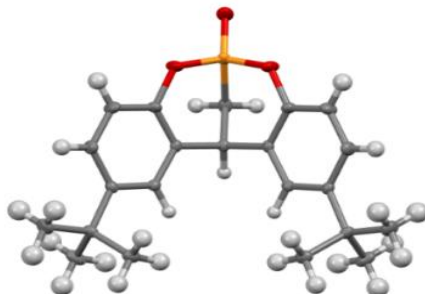


Рисунок 2.18 – Геометрия молекулы **22** в кристалле

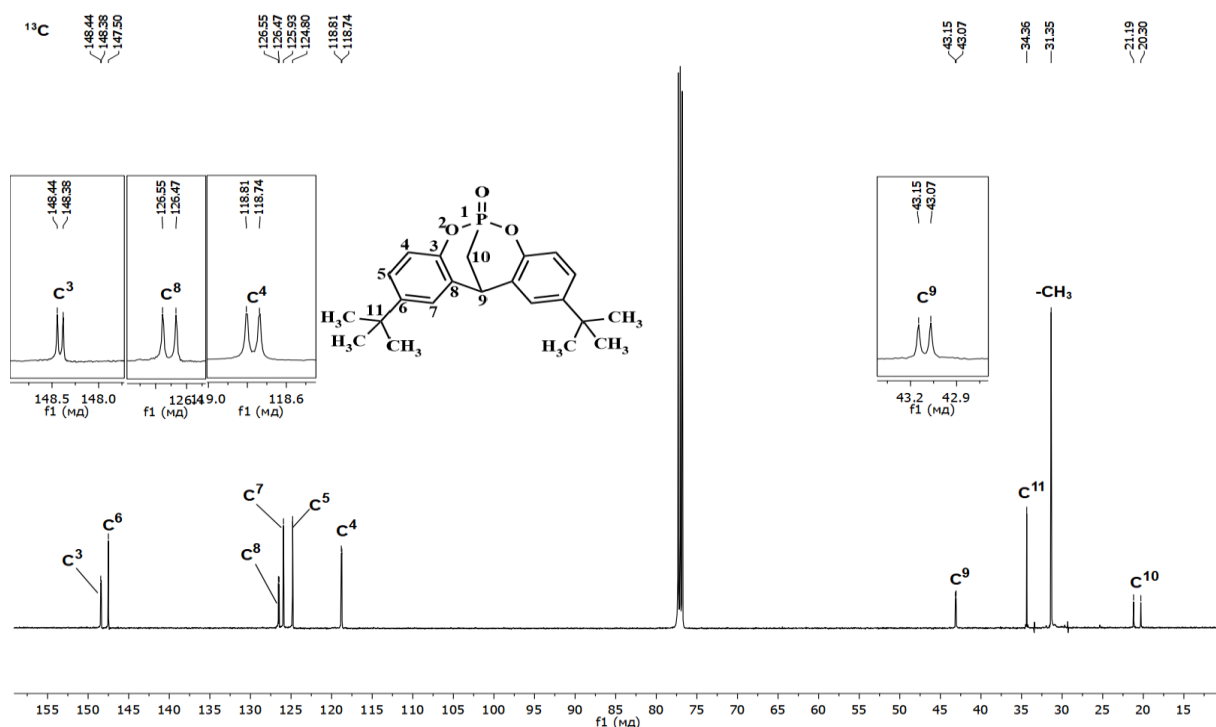
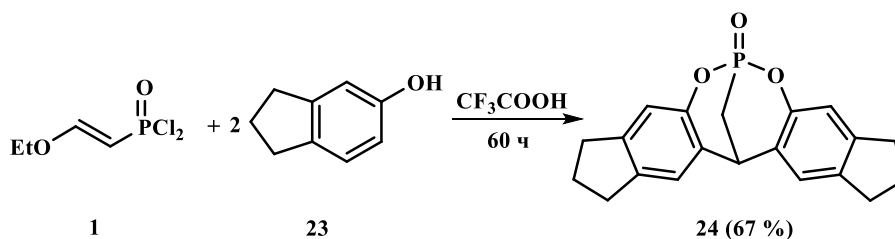


Рисунок 2.19 – Спектр ЯМР ¹³C-{¹H} (100.57 МГц, CDCl₃) для соединения **22**

Расширяя круг фенолов, мы исследовали в реакции конденсации с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом **1** 3-дигидро-1*H*-инден-5-ол **23** (5-гидроксииндан), который находит широкое применение в сельском хозяйстве в качестве фунгицида для защиты растений, а также в фармацевтической промышленности. В результате был получен симметричный каркасный фосфонат **24**. Реакция осуществлялась при комнатной температуре в течение 60 часов и с выходом 67%. Строение каркасного фосфоната **24** было установлено с помощью методов ЯМР ³¹P, ¹H, ¹³C, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.



В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **24** наблюдается один сигнал в области 12 м.д. В спектре ЯМР ^1H фосфоната **24**, представленном на рисунке 2.20 присутствуют сигналы протонов метиленовой группы – в виде мультиплета при 2.05 м.д. и 2.84 м.д., протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета дублетов при 2.49 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 16.7 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц), метиновый протон представлен в виде дублета триплетов при 4.48 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 34.4 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0 Гц). Протоны ароматической системы проявляются в виде двух синглетов при 6.90 м.д. и 7.09 м.д.

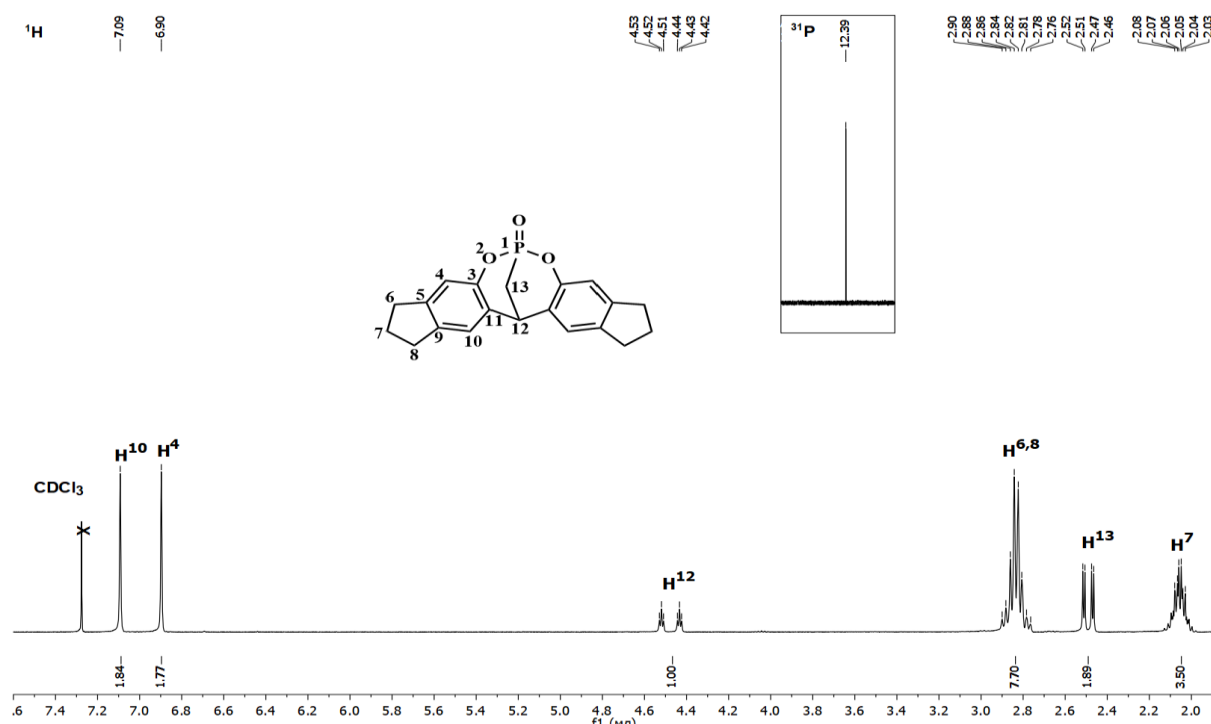


Рисунок 2.20 – Спектр ЯМР ^1H и ^{31}P (399.93 МГц, CDCl_3) для соединения **24**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **24** представленном на рисунке 2.21 наблюдаются 11 сигналов. Углерод метиленовой группы, связанной с атомом фосфора и метиновой группы представлены в виде дублетов C^{13} (δ_{C} 21.3 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 112.9 Гц) и C^{12} (δ_{C} 43.0 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 10.2 Гц) соответственно. Атомы углерода ароматической системы, испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 115.7 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 8.3 Гц), C^{11} (δ_{C} 125.5 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 10.8 Гц), C^3 (δ_{C} 149.9 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.9 Гц). Остальные атомы углерода ароматической системы C^7 (δ_{C} 26.3 м.д.), C^6 (δ_{C} 32.6 м.д.), C^8 (δ_{C} 33.2 м.д.), C^{10} (δ_{C} 123.8 м.д.), C^5 (δ_{C} 140.8 м.д.), C^9 (δ_{C} 146.1 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $P=O$ (1252 см^{-1}), $C=C_{\text{аром}}$ (1619 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) каркасного фосфоната **24** содержится пик молекулярного иона с m/z 361 $[M+Na]^+$.

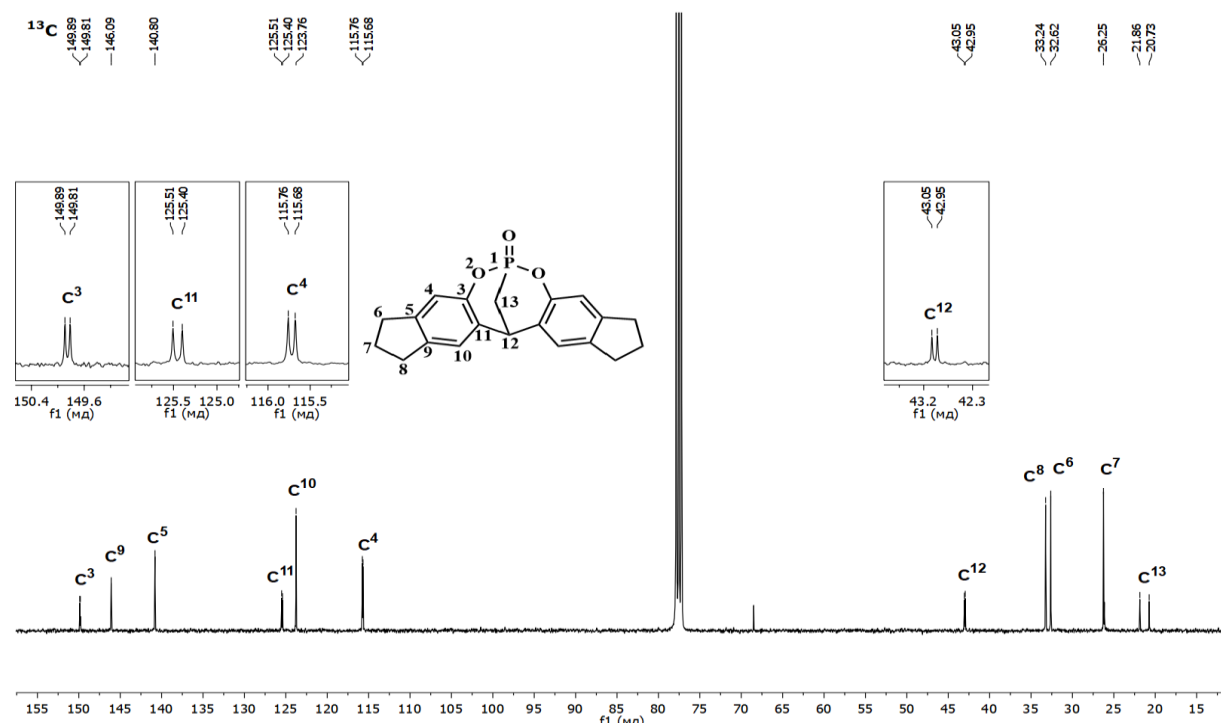
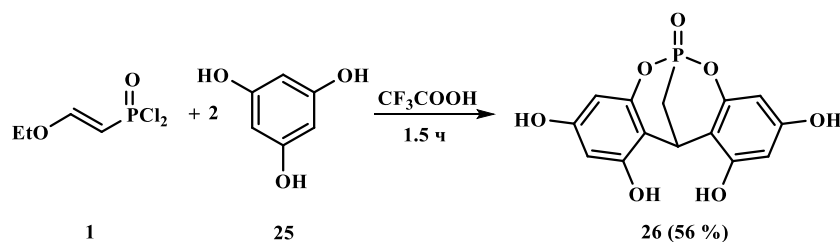


Рисунок 2.21 – Спектр ЯМР $^{13}C\{-^1H\}$ (100.57 МГц, $CDCl_3$) для соединения **24**

Продолжая изучение синтетической возможности нового подхода, мы вовлекли в реакцию с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом **1** 1,3,5-тригидроксибензол **25** (флороглюцин), применяемый в промышленности как исходный компонент для синтеза эпоксидных смол, полупродуктов в синтезе красителей, антиокислительных присадок для топлива, а также лекарственных препаратов против гепатита С. В результате реакции с выходом 56% был получен каркасный фосфонат **26** (схема 2.12).

Структура и состав каркасного фосфоната **26** были установлены на основании данных методов ЯМР ^{31}P , 1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Схема 2.12



В спектре ЯМР $^{31}P\{-^1H\}$ каркасного фосфоната **26**, наблюдается один сигнал в области 13 м.д. В спектре ЯМР 1H фосфоната **26**, представленном на рисунке 2.22 присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета дублетов при 2.60

м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 15.8 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.2 Гц). Метинный протон представлен в виде дублета триплетов при 5.10 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 35.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.3 Гц). Протоны ароматической системы проявляются в виде двух синглетов 6.10 м.д. и 6.25 м.д. Протоны гидроксильной группы в виде двух синглетов при 9.82 м.д. и 10.02 м.д.

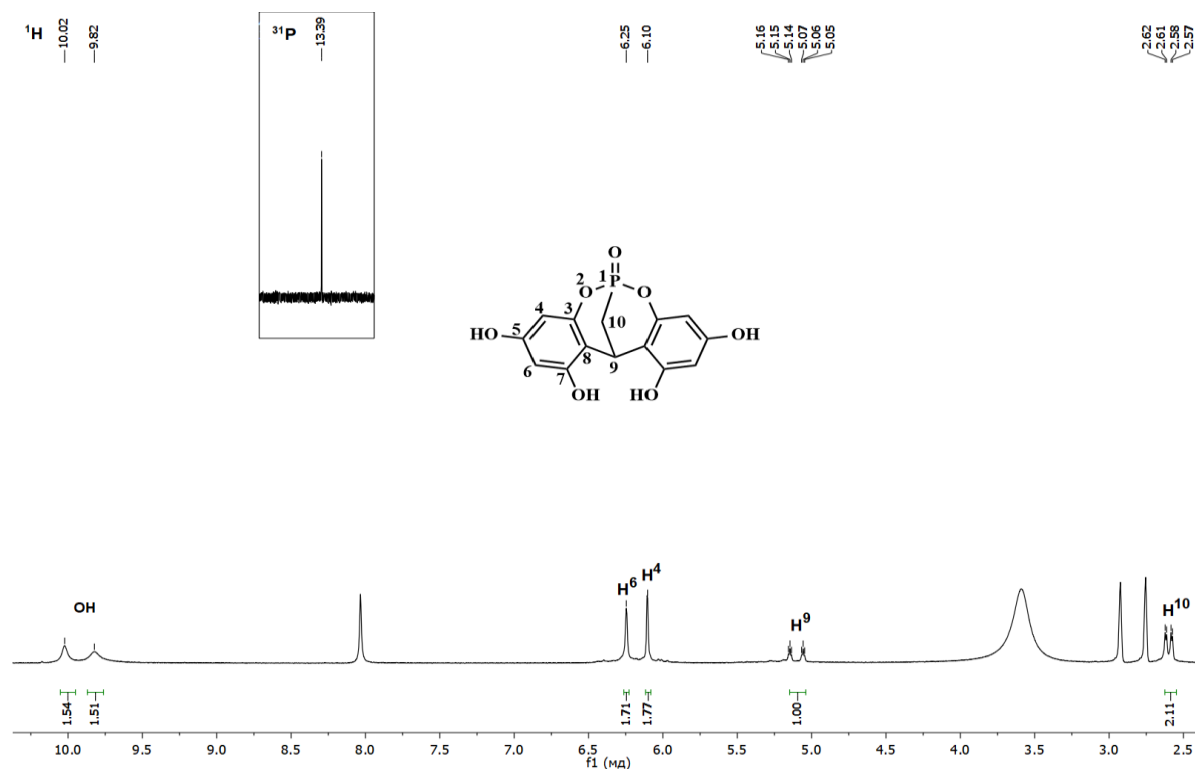


Рисунок 2.22 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, d_7 -ДМФА) для соединения **26**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ каркасного фосфоната **26** представленном на рисунке 2.23 присутствуют атомы углерода, метиленовой группы, связанной с атомом фосфора в виде дублета C^{10} (δ_{C} 15.2 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 111.5 Гц), метиновой группы в виде дублета C^9 (δ_{C} 22.4 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц). Атомы углерода ароматической системы, испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 92.7 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.9 Гц), C^8 (δ_{C} 102.0 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 10.1 Гц) и C^3 (δ_{C} 147.6 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц). Остальные атомы углерода ароматической системы C^6 (δ_{C} 94.1 м.д.), C^7 (δ_{C} 149.5 м.д.), C^5 (δ_{C} 153.4 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1234 cm^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1607 cm^{-1}), OH (3475 cm^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) каркасного фосфоната **26** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 322.89 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 667 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

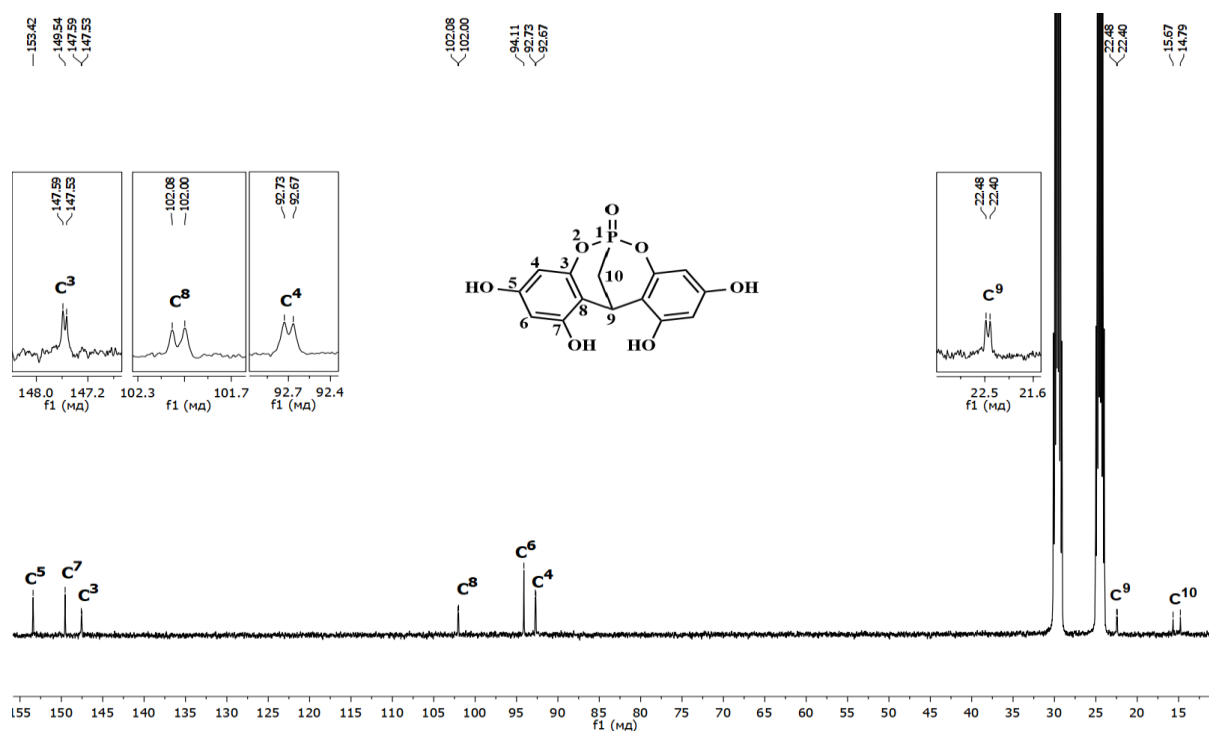


Рисунок 2.23 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, d_7 -ДМФА) для соединения **26**

2.2 Реакции 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами и ароматическими соединениями

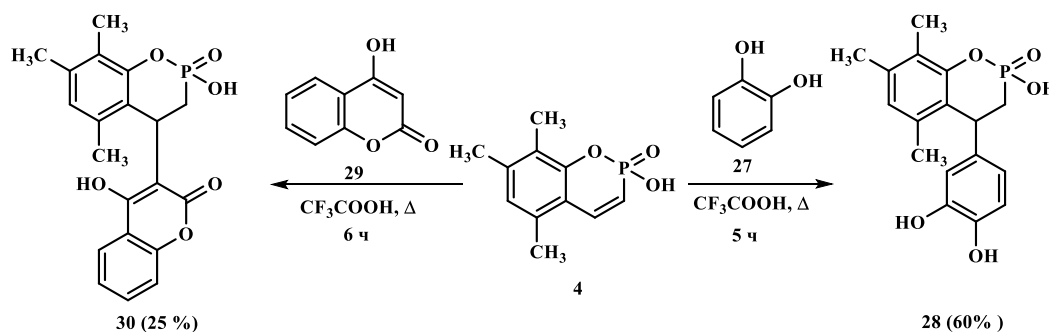
Ранее в лаборатории ЭОС имени А.Н. Пудовика была разработана методика получения гетероциклических соединений ряда 2*H*-бензо[*e*]-1,2-оксафосфоринина путем конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 2,3,5-триметилфенолом в кипящем толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты, с последующим введением второй молекулы фенола (резорцина или его производных) [86]. Основной синтетической проблемой данного подхода является невозможность ввести в реакцию с 2*H*-бензо[*e*]-1,2-оксафосфорининами фенолы, содержащие акцепторные заместители в ароматическом ядре. Недавно, нами было обнаружено, что использование в этой реакции трифторуксусной кислоты [99] в качестве катализатора и растворителя позволяет решить проблему, существенно расширив перечень фенолов.

На втором этапе работы нами была изучена реакция 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами и ароматическими углеводородами.

Взаимодействие 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида **4** с 1,2-дигидроксибензолом **27** (пирокатехином) и 4-гидроксикумарином **29** в трифторуксусной кислоте при кипячении в течение 5-6 часов привело к образованию фосфанофлавоноидов **28** и **30** с

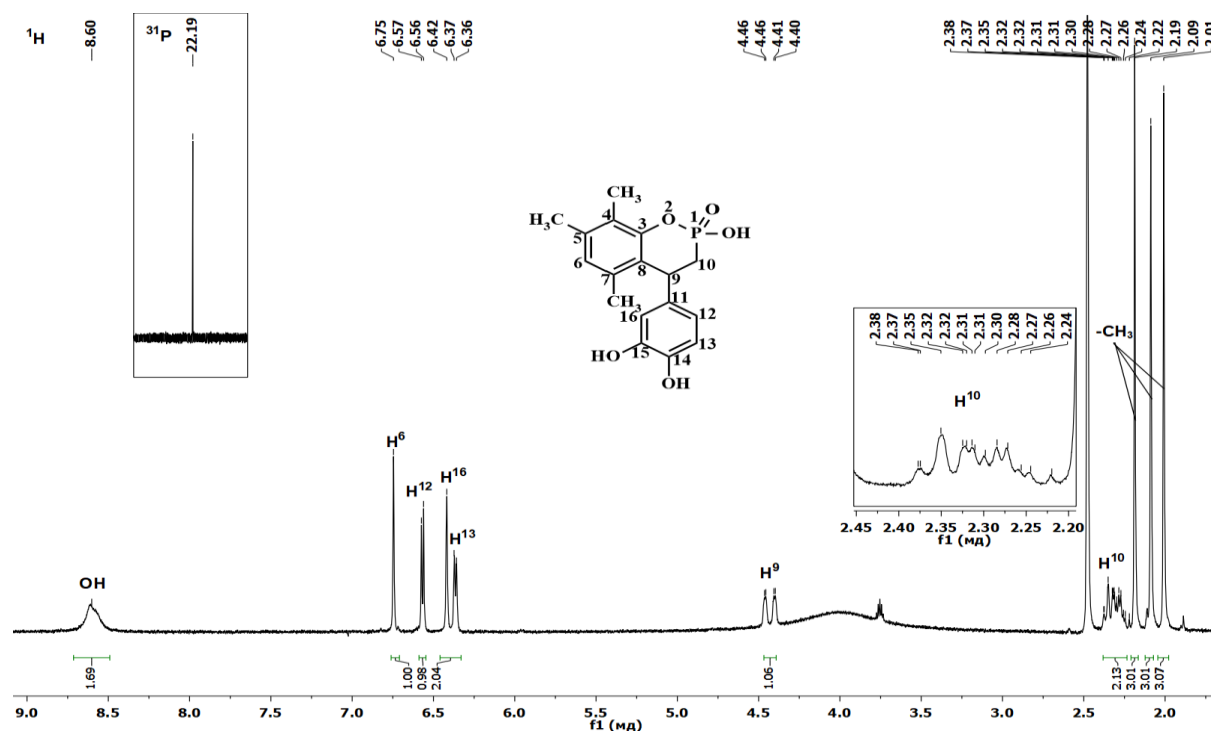
выходами 25% и 60 % соответственно (схема 2.13). Небольшой выход фосфанофлавоноида **30** связан с трудностью его выделения.

Схема 2.13



Структура и состав фосфанофлавоноидов **28** и **30** были установлены с помощью данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ фосфанофлавоноида **28** наблюдается один сигнал в области 22 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **28**, представленном на рисунке 2.24, присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде трех синглетов в при 2.01 м.д., 2.09 м.д. и 2.19 м.д., протонов метиленовой группы при атоме фосфора в виде мультиплета в области 2.22-2.40 м.д., метинового протона - в виде двух дублета дублетов при 4.40 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 34.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц) и 4.46 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 34.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц). Протоны ароматических ядер представлены в виде двух дублетов при 6.37 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 9.1 Гц) и 6.57 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц) и двух синглетов при 6.42 м.д. и 6.75 м.д. Протоны гидроксильных групп наблюдаются в виде синглета при 8.60 м.д.



В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ фосфанофлавоноида **28**, который представлен на рисунке 2.25, в наиболее сильнополюной области зафиксированы сигналы атомов углерода метильных групп в виде синглетов при 12.6 м.д., 19.9 м.д. и 20.4 м.д. Атом углерода метиленовой группы при атоме фосфора, проявляется в виде дублета C^{10} (δ_{C} 30.6 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 128.0 Гц), метиновой группы в виде дублета C^9 (δ_{C} 39.0 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц). Углероды ароматических систем, которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора представлены в виде дублетов C^4 (δ_{C} 124.7 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 4.8 Гц), C^8 (δ_{C} 125.7 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 11.2 Гц), C^{11} (δ_{C} 134.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 3.1 Гц), C^3 (δ_{C} 151.0 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц). Остальные атомы углерода в ароматическом кольце C^6 (δ_{C} 115.8 м.д.), C^{16} (δ_{C} 116.3 м.д.), C^{13} (δ_{C} 119.2 м.д.), C^{12} (δ_{C} 127.6 м.д.), C^5 (δ_{C} 134.5 м.д.), C^7 (δ_{C} 136.9 м.д.), C^{15} (δ_{C} 144.6 м.д.), C^{14} (δ_{C} 145.8 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1209 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1618 см^{-1}), CH_3 ($2868, 2922, 2969\text{ см}^{-1}$), OH (3352 см^{-1}) групп.

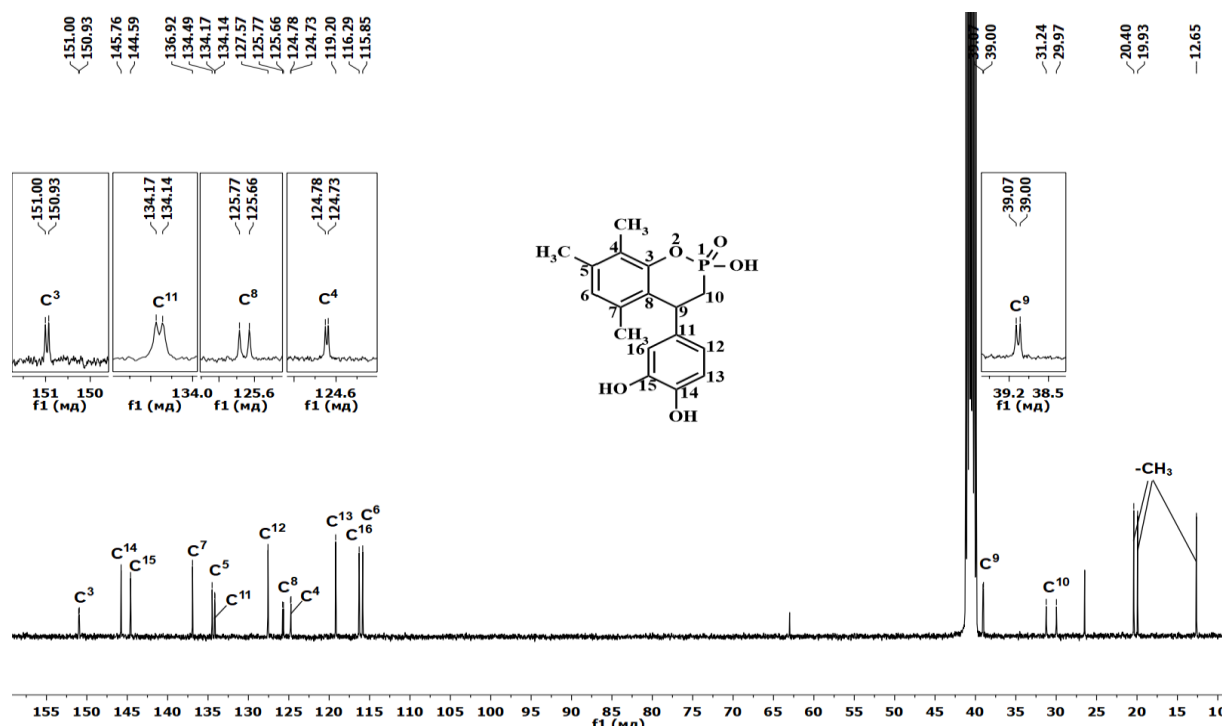


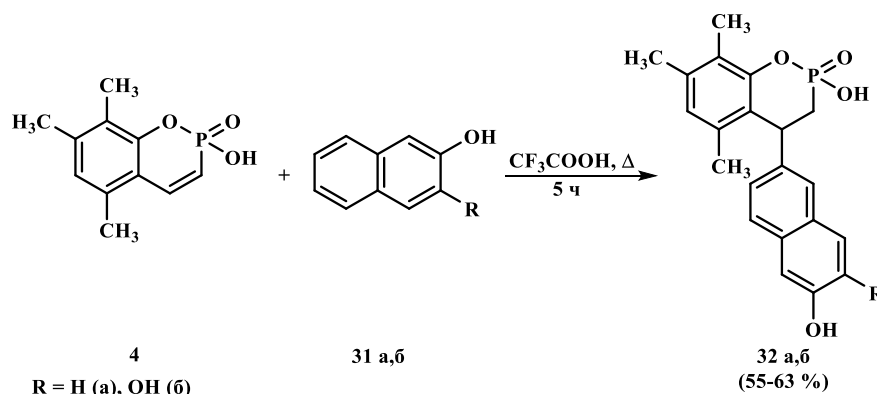
Рисунок 2.25 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) для соединения **28**

Производные 2-нафтола легко вступают во взаимодействие с фосфакумарином **4**. Нами была проведена реакция 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида **4** с 2-нафтолом **31a** и нафталин-2,3-дионом **31б**. Реакция протекает в течение 5 часов в кипящей трифторуксусной кислоте. В результате реакции были получены фосфанофлавоноиды **32 а,б** с выходами 55% и 63%, соответственно (схема 2.14). Важно отметить, что в этом случае электрофильное замещение происходит в 6-е положение нафтольного кольца.

Это неожиданный результат, поскольку обычно считается, что наиболее реакционноспособным является *орто*-положение ароматического кольца по отношению к гидроксильной группе. Заинтересовавшись этим противоречием, мы изучили литературу о

реакциях 2-нафтола с С-электрофилами, обращая особое внимание на условия реакций. Проведенный литературный анализ показал, что обычные кислотные катализаторы способствуют замещению в положении 1 нафтольного фрагмента 2-нафтола [100]. Однако, когда реакция проводится в присутствии суперкислот или в растворе серной кислоты, электрофильная атака преимущественно происходит в шестое положение нафтольного фрагмента.

Схема 2.14



Структура и состав фосфанофлавоноидов **32 а,б** были установлены с помощью данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ фосфанофлавоноида **32б** наблюдается один сигнал в области 21 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **32б**, представленном на рисунке 2.26, присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде трех синглетов в при 2.03 м.д., 2.14 м.д. и 2.23 м.д., протонов метиленовой группы при атоме фосфора в виде двух дублета дублетов при 2.34 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 16.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц) и 2.54 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 16.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), метинового протона - в виде двух дублета дублетов при 4.65 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 35.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц) и 4.74 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 35.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц). Протоны ароматических ядер представлены в виде двух дублетов при 6.98 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц) и 7.44 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц) и четырех синглетов при 6.79 м.д., 6.91 м.д., 7.02 м.д. и 7.18 м.д.

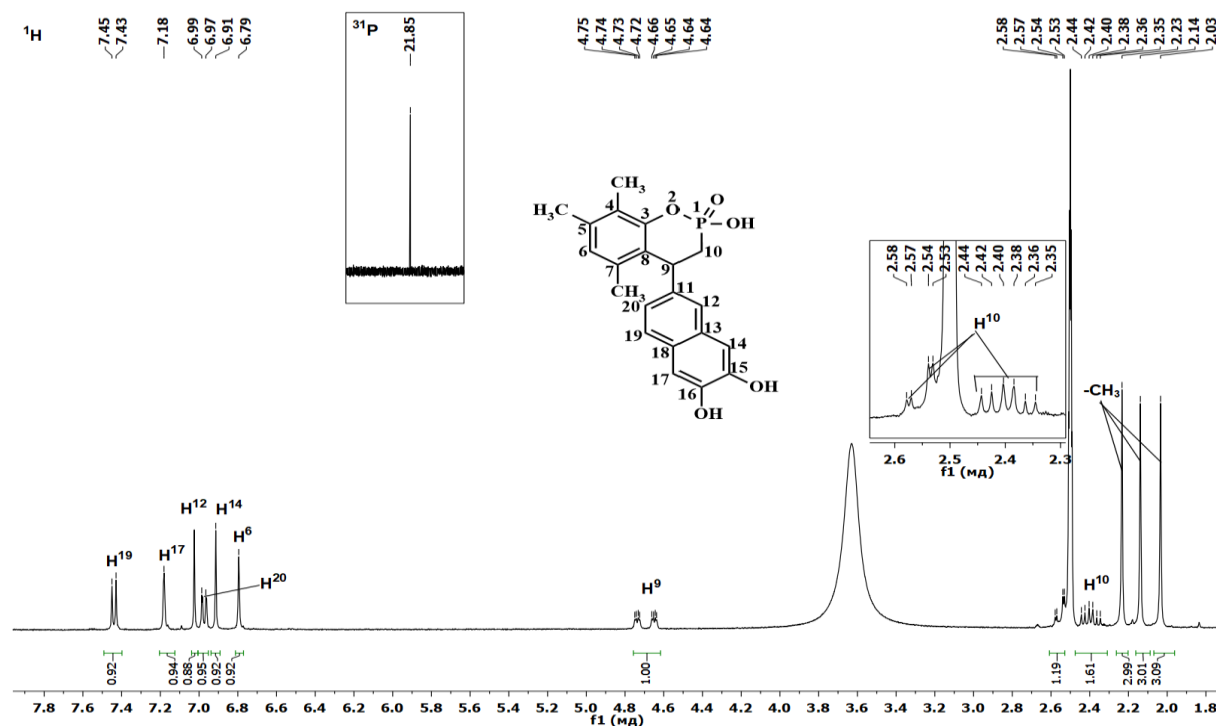


Рисунок 2.26 – Спектр ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (600.13 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **326**

В спектре ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ фосфанофлавоноида **326**, который представлен на рисунке 2.27, в наиболее сильнополюной области зафиксированы сигналы атомов углерода метильных групп в виде синглетов при 11.7 м.д., 19.0 м.д. и 19.4 м.д. Атомы углерода метиленовой группы при атоме фосфора, проявляются в виде дублета C^{10} (δ_{C} 29.3 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 128.1 Гц), метиновой группы в виде дублета C^9 (δ_{C} 38.7 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц). Углероды ароматических систем представлены в виде дублетов C^4 (δ_{C} 123.8 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 4.6 Гц), C^8 (δ_{C} 124.4 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 11.8 Гц), C^3 (δ_{C} 150.1 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.3 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора. Остальные атомы углерода ароматической системы C^{17} (δ_{C} 109.2 м.д.), C^{14} (δ_{C} 109.4 м.д.), C^{12} (δ_{C} 123.0 м.д.), C^{20} (δ_{C} 123.4 м.д.), C^6 (δ_{C} 125.6 м.д.), C^{18} (δ_{C} 126.6 м.д.), C^7 (δ_{C} 127.4 м.д.), C^{19} (δ_{C} 128.5 м.д.), C^5 (δ_{C} 133.6 м.д.), C^{13} (δ_{C} 136.1 м.д.), C^{11} (δ_{C} 136.6 м.д.), C^{16} (δ_{C} 146.5 м.д.), C^7 (δ_{C} 146.9 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1226 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром.}}$ ($1562, 1612\text{ см}^{-1}$), CH_3 ($2918, 2977\text{ см}^{-1}$), OH (3517 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) фосфанофлавоноида **326** содержится пик молекулярного иона с m/z 385.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

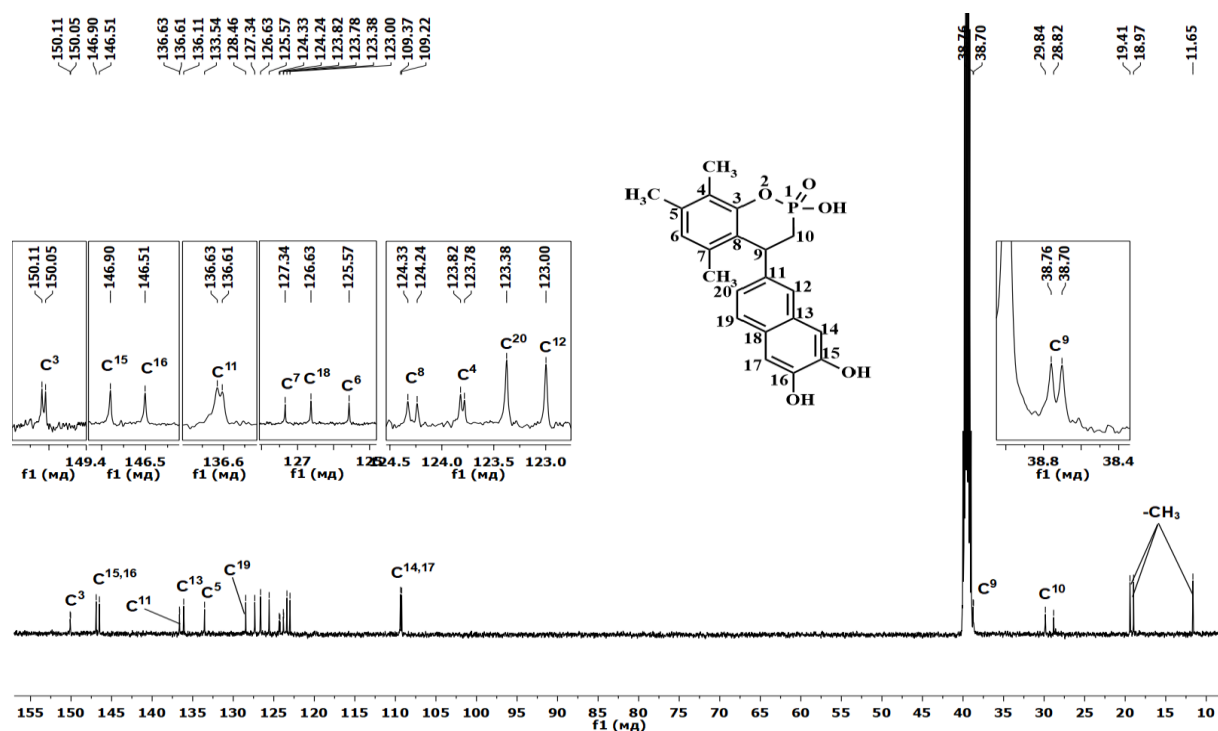


Рисунок 2.27 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **326**

Для окончательного определения структуры фосфанофлавоноида **326** был проведен ряд экспериментов, использующих двумерную корреляционную ЯМР-спектроскопию (Рисунок 2.28). В рамках этих экспериментов применялись методы ($^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ COSY), ($^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HSQC) и ($^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HMBC). Анализ спектра ($^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HSQC) позволил однозначно идентифицировать углеродные атомы, непосредственно связанные с протонами. В спектре ($^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HMBC) были выявлены корреляции между протонами и углеродными атомами с химическими сдвигами (4.64/124.0, 4.67/136.6). Это доказывает то, что замещение идет в 6-е положение нафтольного кольца по отношению к гидроксильной группе.

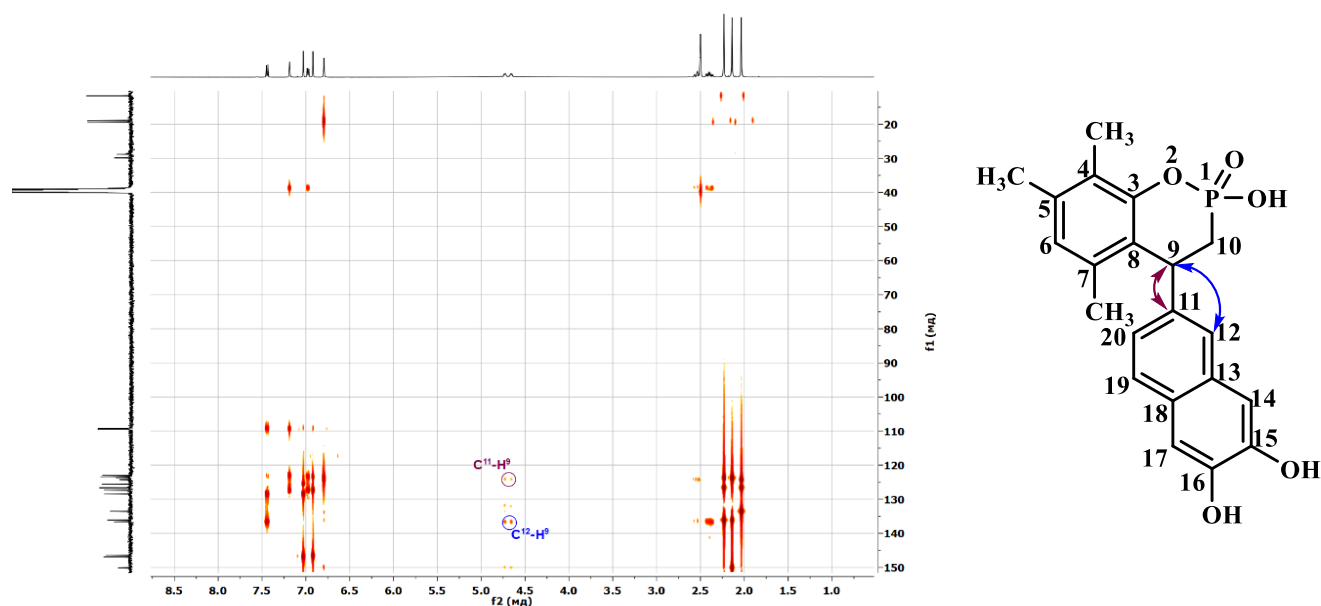


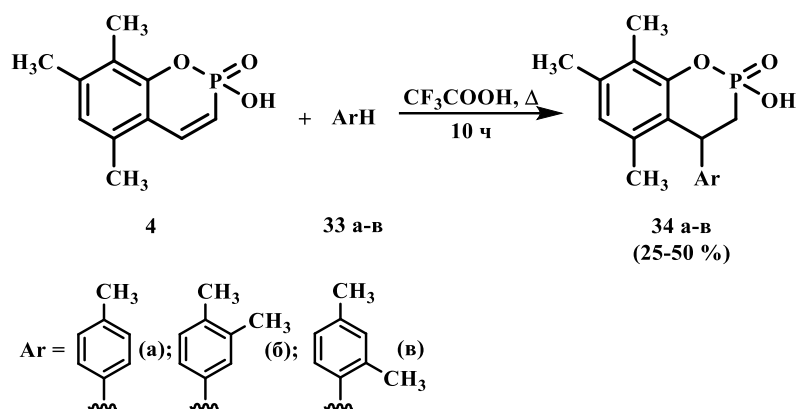
Рисунок 2.28 – $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC спектр соединения **326**

Однако, область применимости, обнаруженной нами реакции, была ограничена только наиболее реакционноспособными фенолами, имеющими в ароматическом цикле несколько сильных донорных заместителей, что значительно сужало ее синтетические возможности. Отметим, что исходные фосфакумарины являются, фактически, фосфовыми кислотами. В то же время, хорошо известен феномен увеличения силы одних кислот Бренстеда в присутствии других. Опираясь на эти данные, мы предположили, что использование в качестве реакционной среды трифторуксусной кислоты может способствовать увеличению кислотности фосфакумаринов, их дипротонированию и, как следствие, увеличению их реакционной способности в реакциях с более слабыми нуклеофилами.

Ключевым фактором успешной реакции является высокая способность фосфорильной группы к образованию водородных связей, что облегчает ее взаимодействие с трифторуксусной кислотой. Это приводит к повышению кислотности фосфорильной группы и образованию суперэлектрофильных соединений. В результате такой двойной активации даже слабые нуклеофилы могут вступать в реакцию в мягких условиях.

Взаимодействие 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида **4** с ароматическими соединениями **33 а-в** в кипящей трифторуксусной кислоте, осуществляемое в течение 10 часов, привело к образованию целевых фосфанофлавоноидов **34 а-в** с выходами 25-50% (схема 2.15).

Схема 2.15



Структура и состав фосфанофлавоноидов **34 а-в** были установлены с помощью данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ фосфанофлавоноида **34а** наблюдается один сигнал в области 21 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **34а**, представленном на рисунке 2.29, присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде четырех синглетов при 2.02 м.д., 2.11 м.д., 2.21 м.д. и 2.24 м.д., протонов метиленовой группы при атоме фосфора в виде мультиплета в области 2.32-2.50 м.д., метинового протона – в виде двух дублета дублетов при 4.56 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 36.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5 Гц) и 4.62

м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 36.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5 Гц). Протоны ароматических ядер представлены в виде синглета при 6.78 м.д. и двух дублетов при 6.97 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц) и 7.04 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц).

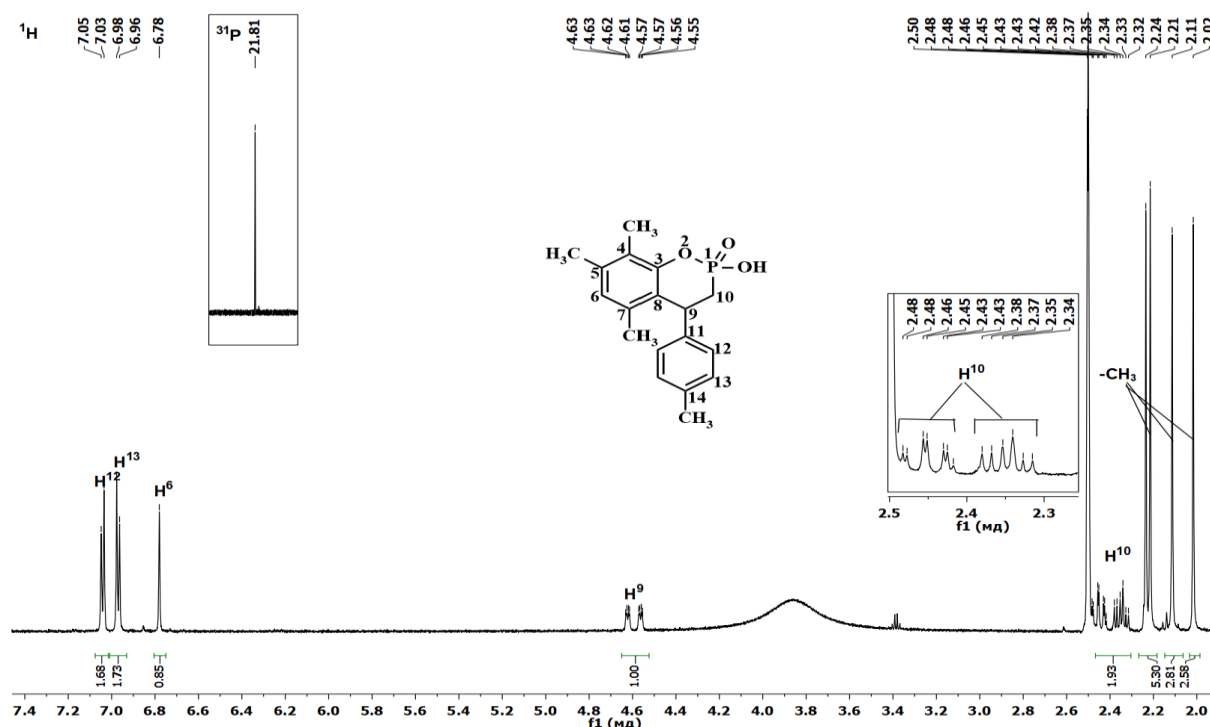


Рисунок 2.29 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (600.13 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **34a**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ фосфаноофлавоноида **34a**, который представлен на рисунке 2.30, в наиболее сильнополюной области зафиксированы сигналы атомов углерода метильных групп в виде четырех синглетов при 12.6 м.д., 19.9 м.д., 20.4 м.д. и 21.5 м.д. Атом углерода метиленовой и метиновой групп при атоме фосфора, проявляются в виде дублета C^{10} (δ_{C} 30.3 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 128.5 Гц) и C^9 (δ_{C} 39.3 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.3 Гц). Углероды ароматических систем представлены в виде дублетов C^4 (δ_{C} 124.8 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 4.9 Гц), C^8 (δ_{C} 125.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 11.1 Гц), C^{11} (δ_{C} 140.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 3.1 Гц), C^3 (δ_{C} 151.0 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.4 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора. Остальные ароматические атомы углеродов C^6 (δ_{C} 127.6 м.д.), C^{13} (δ_{C} 128.3 м.д.), C^{12} (δ_{C} 129.8 м.д.), C^{14} (δ_{C} 134.4 м.д.), C^5 (δ_{C} 136.2 м.д.), C^7 (δ_{C} 137.2 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1215 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1616 см^{-1}), CH_3 ($2866, 2919, 2943\text{ см}^{-1}$), OH (3429 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) фосфаноофлавоноида **34a** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 317.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 339.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

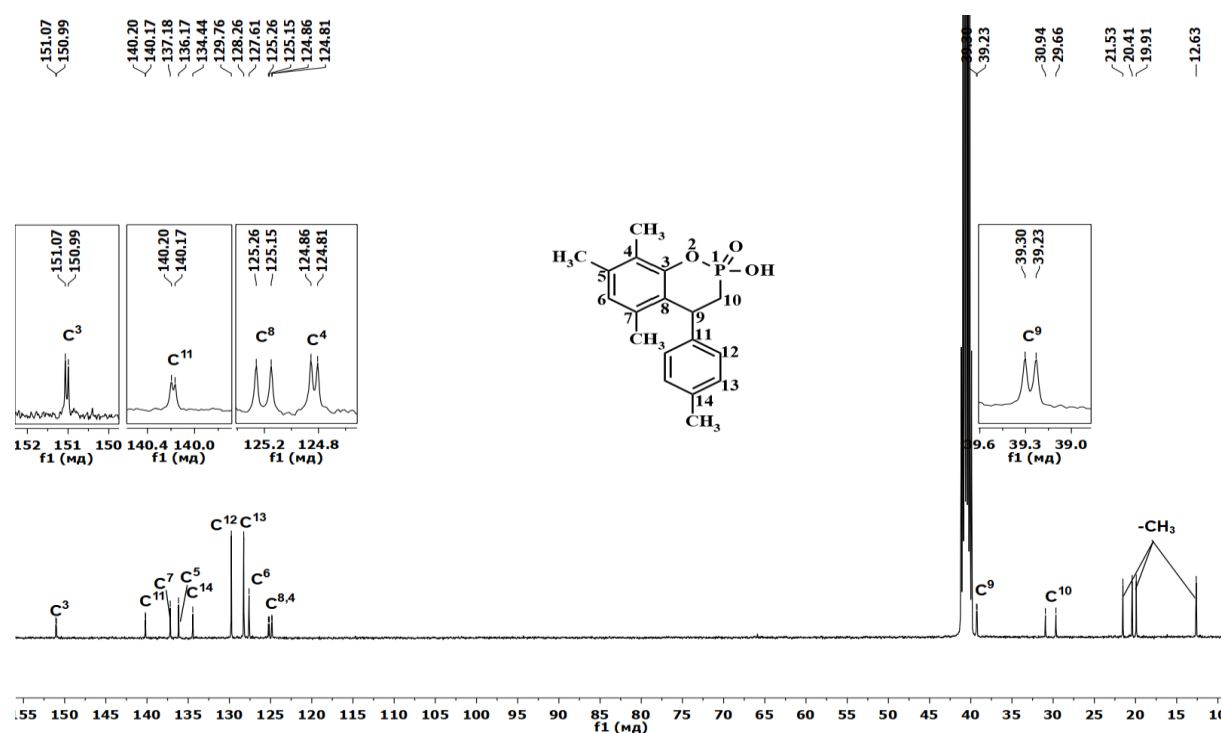
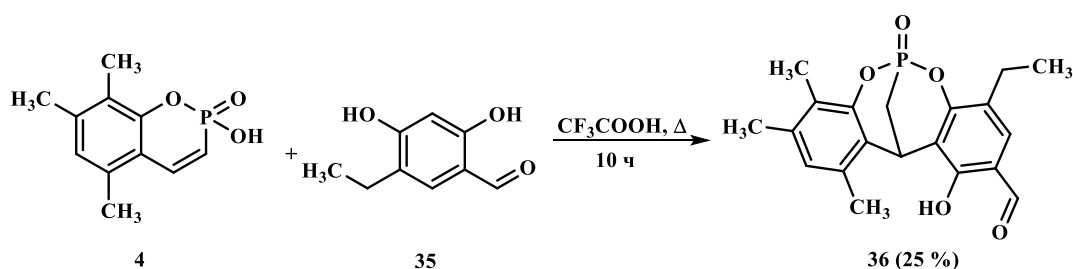


Рисунок 2.30 – Спектр ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **34a**

В результате взаимодействия 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида **4** с 5-этил-2,4-дигидроксибензальдегидом **35** вместо ожидаемого фосфаноофлавоноида был получен бициклический фосфонат **36** с выходом 25% (схема 2.16). Предположительно, что соединение **36** образуется через соответствующий фосфаноофлавоноид, который далее подвергается внутримолекулярной циклизации с получением конечного продукта. Структура и состав полученного несимметричного каркасного фосфоната **36** были установлены с помощью данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Схема 2.16



В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ фосфоната **36** наблюдается один сигнал в области 15 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **36** представленном на рисунке 2.31 присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде триплета при 1.16 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц) и в виде трех синглетов при 2.05 м.д., 2.13 м.д. и 2.52 м.д., протоны метиленовой группы этильного фрагмента, проявляются в виде мультиплета при 2.50-2.52 м.д. Протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде мультиплета в области 2.71-2.76 м.д., метиновый протон представлен в виде

дублета триплетов при 5.19 м.д. ($^3J_{PH}$ 35.8 Гц, $^3J_{HH}$ 4.1 Гц), протоны ароматической системы, проявляются в виде двух синглетов при 6.78 м.д. и 7.60 м.д., протон карбонильной группы в виде синглета при 9.86 м.д. и протон гидроксильной группы в виде синглета при 11.80 м.д.

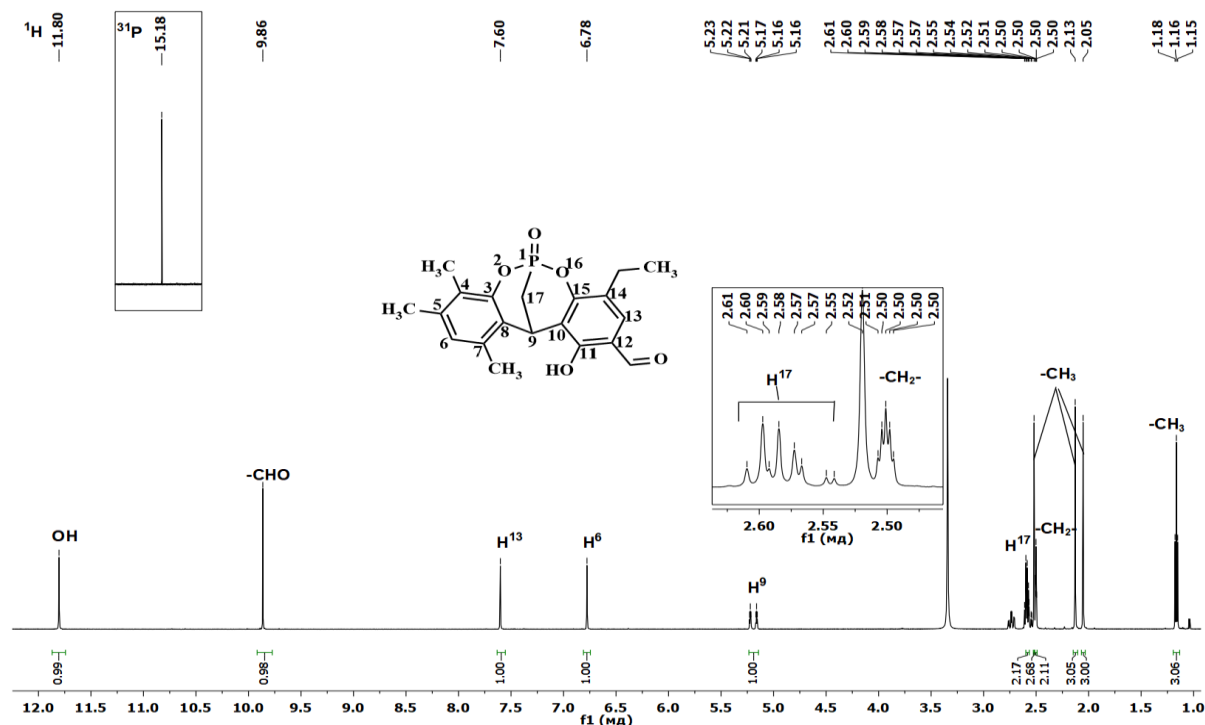


Рисунок 2.31 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (600.13 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **36**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ фосфоната **36** представленном на рисунке 2.33, присутствуют сигналы углеродов метильных групп в виде синглета при 12.5 м.д., 14.8 м.д., 20.2 м.д. и 20.6 м.д. Углерод метиленовой группы, связанный с атомом фосфора, представлен в виде дублета C^{17} (δ_{C} 20.6 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 112.3 Гц), углерод метиновой группы – в виде дублета C^9 (δ_{C} 31.6 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 10.5 Гц), атом углерода метиленовой группы этильного фрагмента в виде синглета при 22.8 м.д. Атомы углерода ароматической системы, которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 116.0 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 12.9 Гц), C^{10} (δ_{C} 123.8 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 3.0 Гц), C^8 (δ_{C} 126.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 6.9 Гц), C^3 (δ_{C} 150.9 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 8.2 Гц), C^{15} (δ_{C} 156.6 м.д., $^{15}J_{\text{CP}}$ 8.2 Гц). Остальные ароматические атомы углеродов C^{12} (δ_{C} 117.8 м.д.), C^{14} (δ_{C} 123.7 м.д.), C^{13} (δ_{C} 124.8 м.д.), C^6 (δ_{C} 133.9 м.д.), C^7 (δ_{C} 134.5 м.д.), C^5 (δ_{C} 137.8 м.д.), C^{11} (δ_{C} 158.5 м.д.) проявляются в виде синглета. Углерод карбонильной группы проявляется в виде синглета при 191.2 м.д.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1234 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1632 см^{-1}), CH_3 ($2871, 2970\text{ см}^{-1}$), OH (3022 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) фосфоната **36** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 373.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 395.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Методом рентгеноструктурного анализа исследован монокристалл соединения **36** (Рисунок 2.32). Кристаллическая структура соединения **36** расшифрована в моноклинной

пространственной группе $P2_1/n$, асимметрическая часть ячейки представлена единственной молекулой ($Z' = 1$).

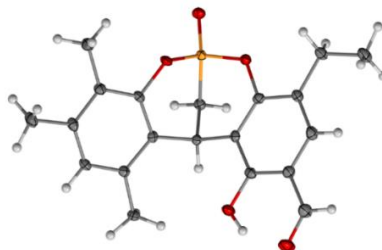


Рисунок 2.32 – Геометрия молекулы **36** в кристалле

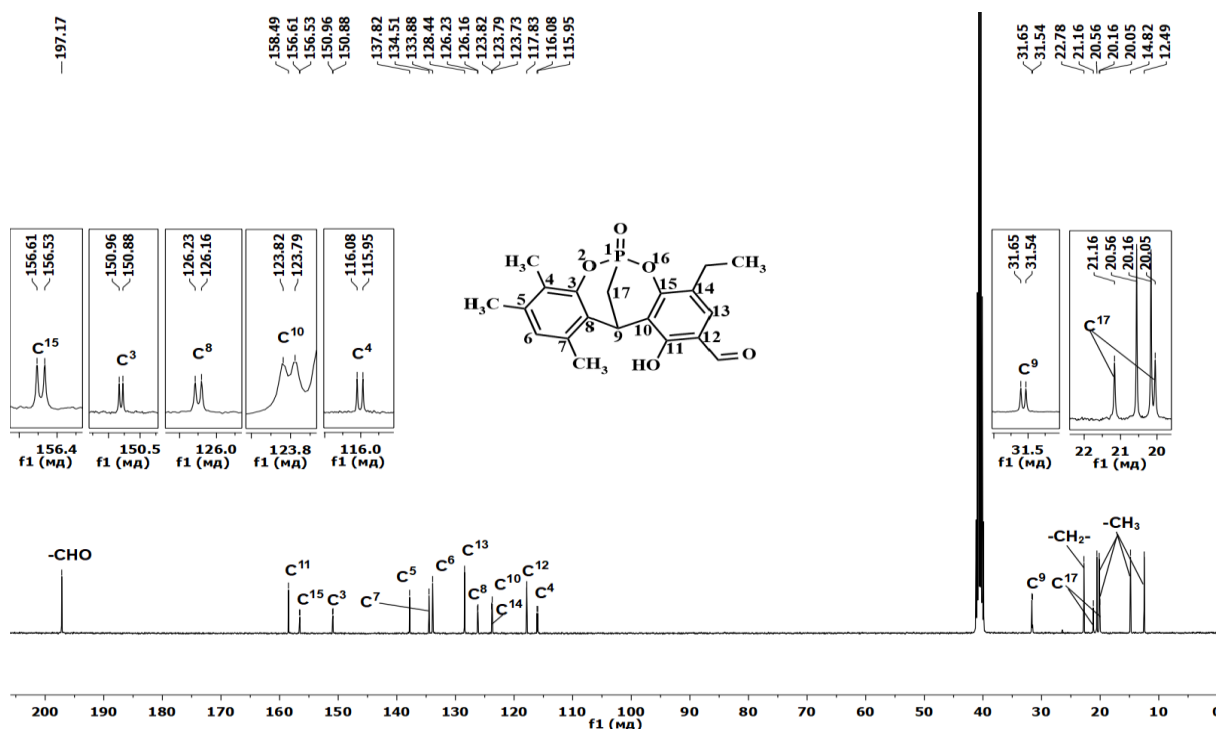


Рисунок 2.33 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **36**

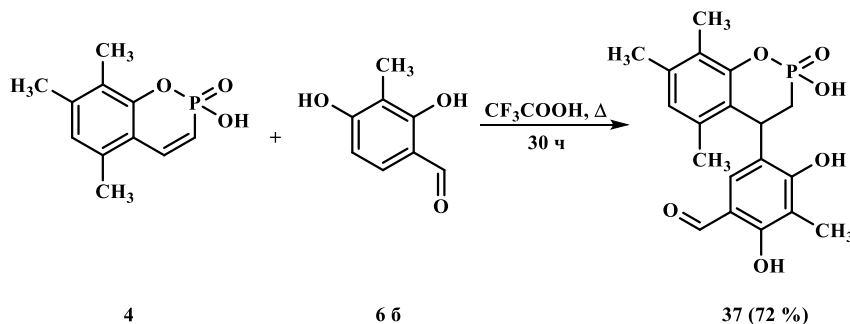
2.3 Синтез гидразонов на основе функционализированных фосфанофлавоноидов, содержащих альдегидную группу

Одним из ключевых направлений современной органической химии является целенаправленный поиск и синтез биологически активных веществ. Среди них особое внимание привлекают флавоноиды – обширный класс растительных полифенолов [101-103], известных своей высокой биологической активностью. Эти природные соединения обладают противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными, антиоксидантными, противовоспалительными и противодиабетическими действиями, а также оказывают значительное влияние на гормональную систему человека.

Одним из перспективных подходов к созданию веществ с уникальными биологическими свойствами является замена атома углерода в природном соединении на атом фосфора. Ярким примером такого подхода служит замена карбоксильной группы на фосфорильную в α -аминокислотах, что приводит к образованию α -аминофосфонатов – широко известных биоактивных соединений, нашедших широкое применение в медицинской химии. В отличие от α -аминофосфонатов, химия которых активно развивается, фосфорные аналоги флавоноидов в литературе представлены единичными примерами.

Фосфанеофлавоноид **37** был получен нами с выходом 72% по ранее описанной методике [97,99] путем взаимодействия 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида **4** с 2,4-дигидрокси-3-метилбензальдегидом **6б** в трифторуксусной кислоте при кипячении в течение 30 часов (схема 2.17). Все физико-химические характеристики полученного соединения полностью совпадают.

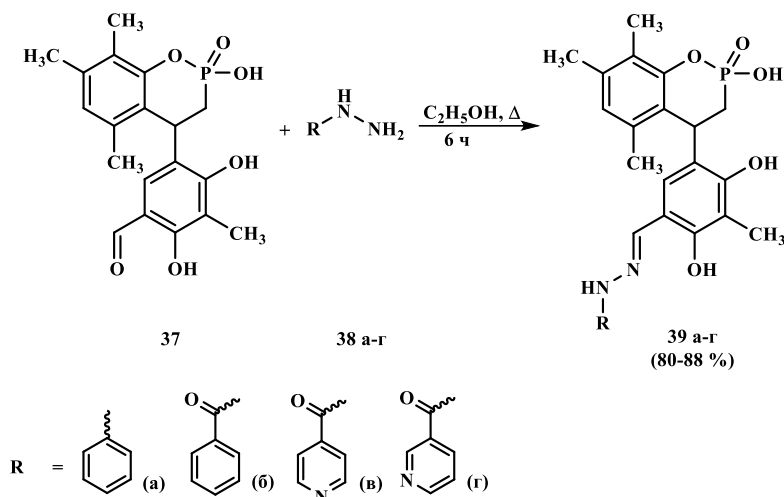
Схема 2.17



Наличие альдегидной группы в структуре фосфанеофлавоноида **37** открывает большие синтетические возможности для целенаправленной модификации. Одним из таких подходов является формирование ацилгидразонного фрагмента путем реакции соответствующего карбонильного соединения с ацилгидразинами.

Целенаправленный выбор этих реагентов обусловлен тем, что в литературе имеются многочисленные данные, подтверждающие высокую противоопухолевую, противовоспалительную, антибактериальную и противовирусную активности соединений, содержащих в структуре ацилгидразонный фрагмент [104-106]. Мы предположили, что введение в молекулу фосфанеофлавоноида **37** гидразонного фрагмента может привести к усилению ее биологической активности.

Нами найдено, что взаимодействие фосфанеофлавоноида **37** с соединениями **38**: фенилгидразином (**а**), бензоилгидразидом (**б**), изониазидом (**в**), гидразидом никотиновой кислоты (**г**) в этиловом спирте при нагревании приводит к образованию гидразонов **39 а-г** с выходами 80-88% (схема 2.18) [107].



Структура и состав полученных гидразонов **39 а-г** были установлены с помощью данных спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа (для соединения **39г**).

В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ гидразона **39г** наблюдается один сигнал в области 21 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **39г**, представленном на рисунке 2.34, присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде четырех синглетов в при 1.95 м.д., 2.13 м.д., 2.16 м.д. и 2.23 м.д., протонов метиленовой группы при атоме фосфора в виде мультиплета в области 2.23-2.44 м.д., метинового протона - в виде двух дублета дуплетов при 4.80 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 34.8 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 2.6 Гц) и 4.86 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 34.8 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 2.6 Гц). Протоны ароматических ядер представлены в виде двух синглетов при 6.29 м.д. и 6.78 м.д. Протоны гидроксильных групп представлены в виде двух синглетов при 9.34 м.д. и 11.60 м.д. Протоны пиридинового фрагмента представлены в виде мультиплета в области 7.55-7.57 м.д., двух дублетов при 8.21 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 8.75 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц) и синглета при 9.03 м.д. Протон азометиновой группы представлен в виде синглета при 8.22 м.д. и амидной группы проявляется в виде синглета при 11.81 м.д.

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ гидразона **39г**, который представлен на рисунке 2.35, в наиболее сильнополюной области зафиксированы сигналы атомов углерода метильных групп в виде синглетов при 8.7 м.д., 11.6 м.д., 18.7 м.д. и 19.4 м.д. Атомы углерода метиленовой группы при атоме фосфора, проявляются в виде дублета C^{10} (δ_{C} 27.2 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 127.5 Гц), метиновой группы – в виде дублета C^9 (δ_{C} 33.2 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.4 Гц). Атомы углеродов, испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора представлены в виде дублетов C^4 (δ_{C} 120.6 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 2.3 Гц), C^8 (δ_{C} 123.4 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 4.3 Гц) и C^3 (δ_{C} 150.7 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц) Оставшиеся атомы углерода ароматических систем C^{13} (δ_{C} 109.1 м.д.), C^{15} (δ_{C} 111.1 м.д.), C^{11} (δ_{C} 123.5 м.д.), C^5 (δ_{C} 123.6 м.д.), C^6 (δ_{C} 126.5 м.д.), C^{16} (δ_{C} 128.1 м.д.), C^7 (δ_{C} 128.5 м.д.), C^{21} (δ_{C} 133.3 м.д.), C^{25} (δ_{C} 135.2 м.д.), C^{26}

(δ_C 136.1 м.д.), C^{22} (δ_C 148.3 м.д.), C^{24} (δ_C 151.5 м.д.), C^{17} (δ_C 152.2 м.д.), C^{12} (δ_C 155.7 м.д.), C^{14} (δ_C 156.0 м.д.), C^{20} (δ_C 160.5 м.д.) проявляются в виде синглетов.

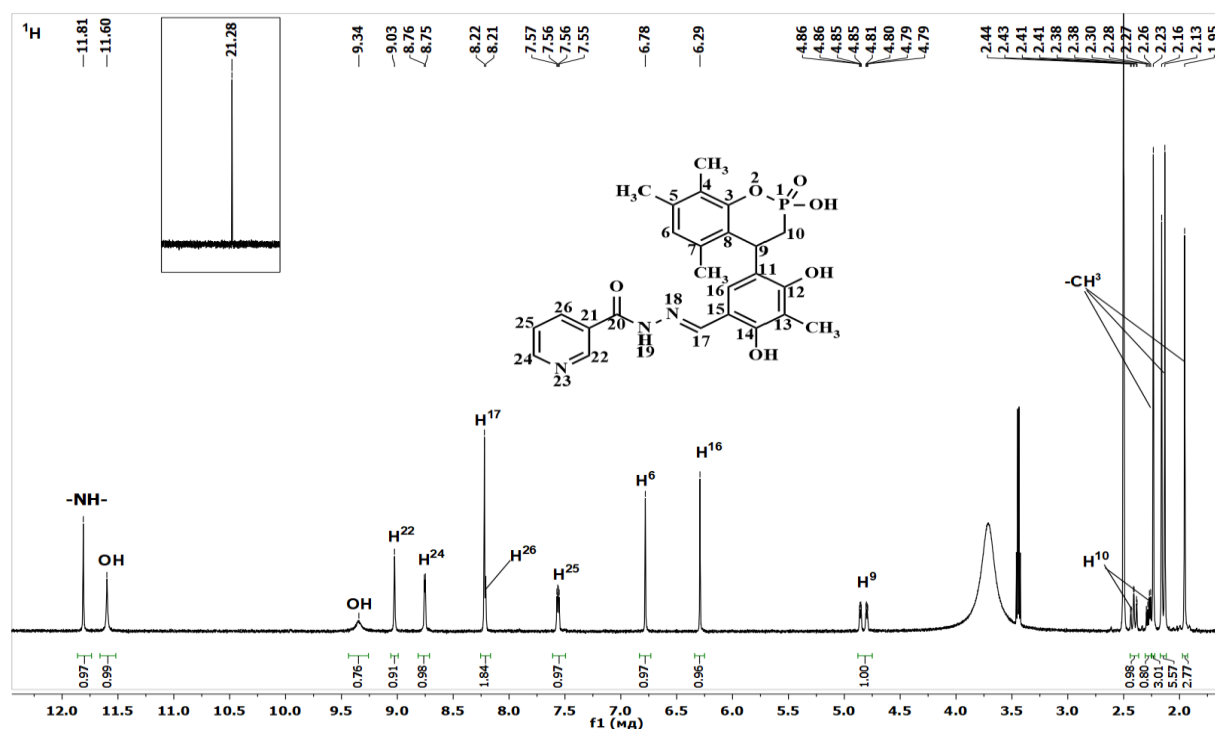


Рисунок 2.34 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (600.13 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **39г**

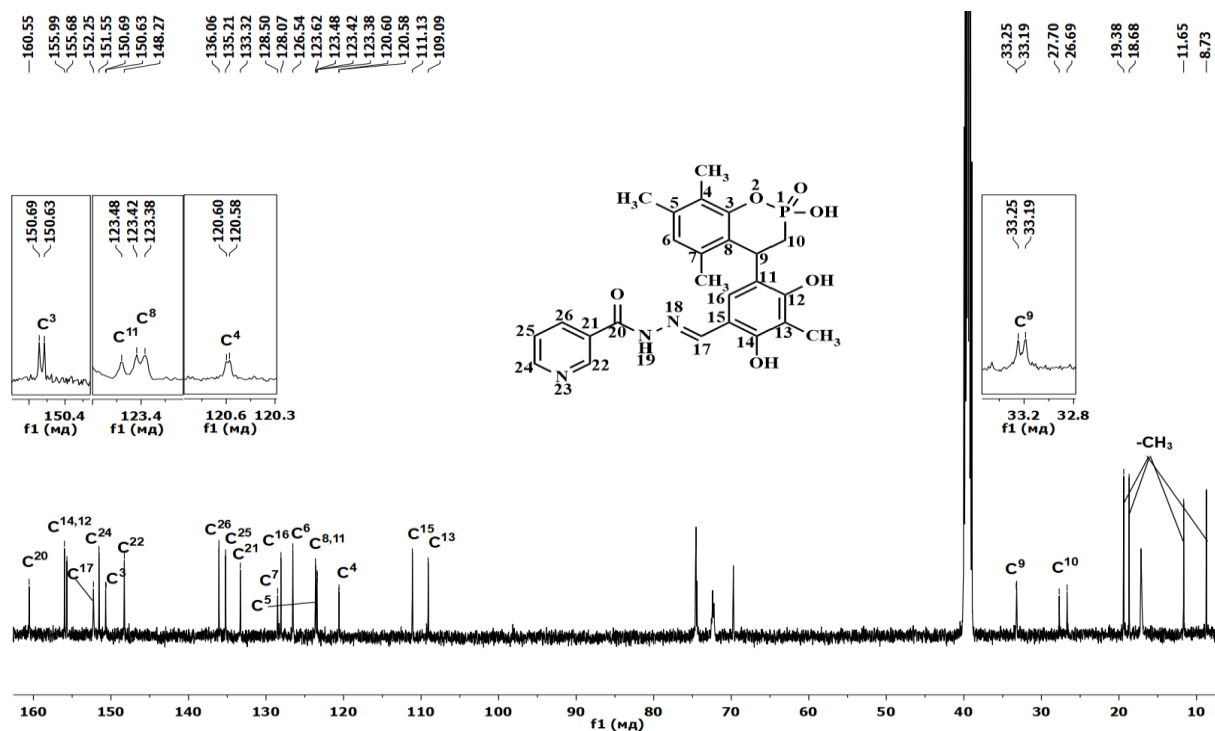


Рисунок 2.35 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **39г**

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения N-N (1049 см^{-1}), P=O (1219 см^{-1}), C=N (1610 см^{-1}), C=O (1679 см^{-1}), N-H (3233 см^{-1}), OH (3402 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) гидразона **39г** содержится пик молекулярного иона с m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Структура соединения **39г** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа и было установлено, что все синтезированные гидразоны находятся только в виде одного *E*-изомера.

Методом рентгеноструктурного анализа исследован монокристалл соединения **39г** (Рисунок 2.36). Соединение **39г** кристаллизуется с одной молекулой воды и тремя молекулами ДМСО. Кристаллическая структура соединения **39г** расшифрована в моноклинной пространственной группе $P2_1/n$, асимметрическая часть ячейки представлена единственной молекулой ($Z' = 1$).

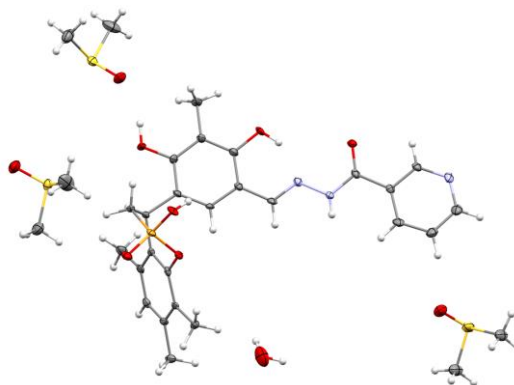
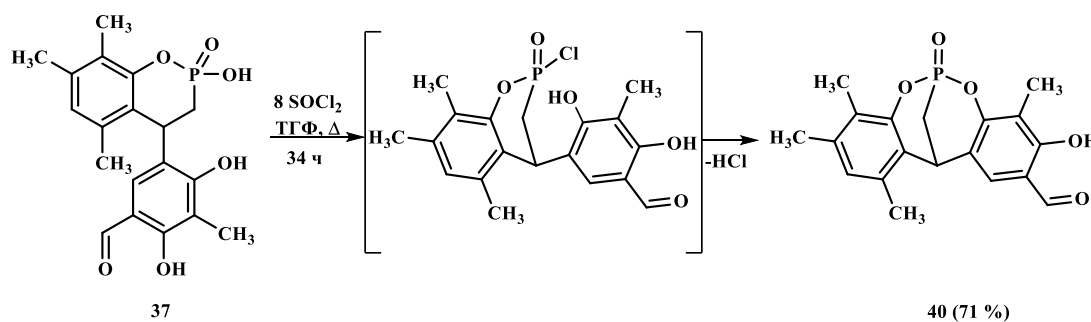


Рисунок 2.36 – Геометрия молекулы в кристалле соединения **39г**.

2.4 Синтез гидразонов на основе несимметричного каркасного фосфоната

Каркасный фосфонат **40** был нами получен по ранее описанной методике (схема 2.19) [90]. Циклизацию соединения **37** проводили в избытке тионилхлорида при кипении реакционной смеси 34 часов в абсолютном ТГФ. Выбор растворителя обусловлен хорошей растворимостью соединения **37**. В результате реакции был получен несимметричный каркасный фосфонат **40** с выходом 71%. Контроль за протеканием реакции осуществляли при помощи ЯМР ^{31}P спектроскопии. Все физико-химические характеристики полученного соединения полностью совпадают.

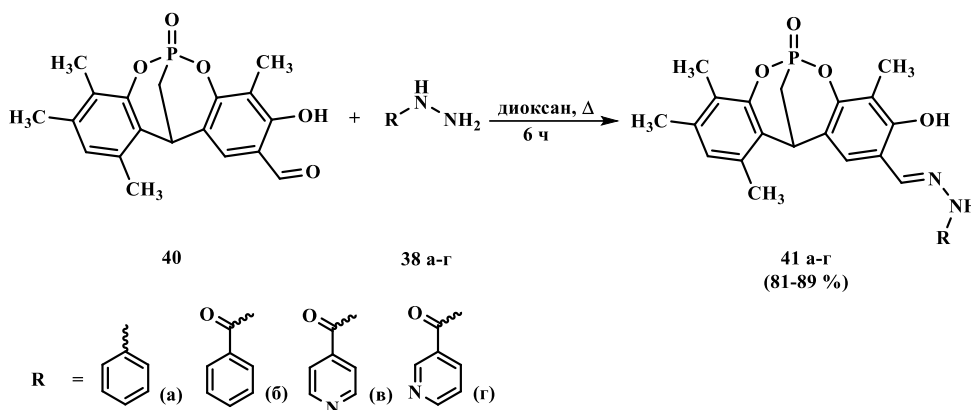
Схема 2.19



На следующем этапе исследования нами были изучены реакции несимметричного каркасного фосфоната **40** с соединениями, содержащими гидразиновый фрагмент **38 а-г**.

Обнаружено, что взаимодействие каркасного фосфоната **40** с соединениями **38** фенилгидразином (**а**), бензоилгидразидом (**б**), изониазидом (**в**), гидразидом никотиновой кислоты (**г**) в абсолютном диоксане при нагревании приводит к образованию гидразонов **41 а-г** с выходами 81-89% (схема 2.20) [108].

Схема 2.20



Структура и состав полученных гидразонов **41 а-г** были установлены с помощью данных спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа (для соединения **41в**).

В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ соединения **41в** наблюдается один сигнал в области 14 м.д. В спектре ЯМР ^1H представленном на рисунке 2.37 соединения **41в** присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде четырех синглетов при 2.05 м.д., 2.08 м.д., 2.12 м.д. и 2.45 м.д., протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде мультиплета в области 2.57-2.71 м.д., метиновый протон представлен в виде дублета триплетов при 4.97 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 36.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.1 Гц). Протоны ароматической системы, проявляются в виде двух синглетов при 6.77 м.д. и 7.42 м.д., протон гидроксильной группы представлен в виде синглета при 12.02 м.д. Протоны пиридинового фрагмента проявляется в виде двух дублетов при 7.81 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц) и 8.79 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц). Протон азометиновой группы проявляется в виде синглета при 8.56 м.д. и амидной группы при 12.42 м.д.

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ соединения **41в** представленном на рисунке 2.38, присутствуют сигналы углеродов метильных групп в виде синглета при 8.8 м.д., 12.0 м.д., 19.7 м.д. и 20.2 м.д. Атом углерода метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, представлен в виде дублета C^{17} (δ_{C} 20.3 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 111.6 Гц), углерод метиновой группы – в виде дублета C^9 (δ_{C} 36.7 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 10.2 Гц). Атомы углерода ароматической системы проявляются в виде дублетов C^{14} (δ_{C} 115.1 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц), C^4 (δ_{C} 119.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 11.7 Гц), C^8 (δ_{C} 123.6 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц), C^{10} (δ_{C} 123.8 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 9.7 Гц), C^3 (δ_{C} 149.6 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 8.1 Гц) и C^{15} (δ_{C} 151.7 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц), а остальные атомы углерода C^{12}

(δ_C 113.8 м.д.), C^{23} (δ_C 121.9 м.д.), C^6 (δ_C 127.7 м.д.), C^7 (δ_C 128.1 м.д.), C^5 (δ_C 133.1 м.д.), C^{22} (δ_C 137.2 м.д.), C^{18} (δ_C 140.1 м.д.), C^{24} (δ_C 150.8 м.д.), C^{18} (δ_C 156.8 м.д.), C^{21} (δ_C 161.8 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения N-N (1079 см^{-1}), P=O (1217 см^{-1}), C=N (1622 см^{-1}), N-H (3228 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) гидразона **41в** содержится пик молекулярного иона с m/z 478 $[M+H]^+$.

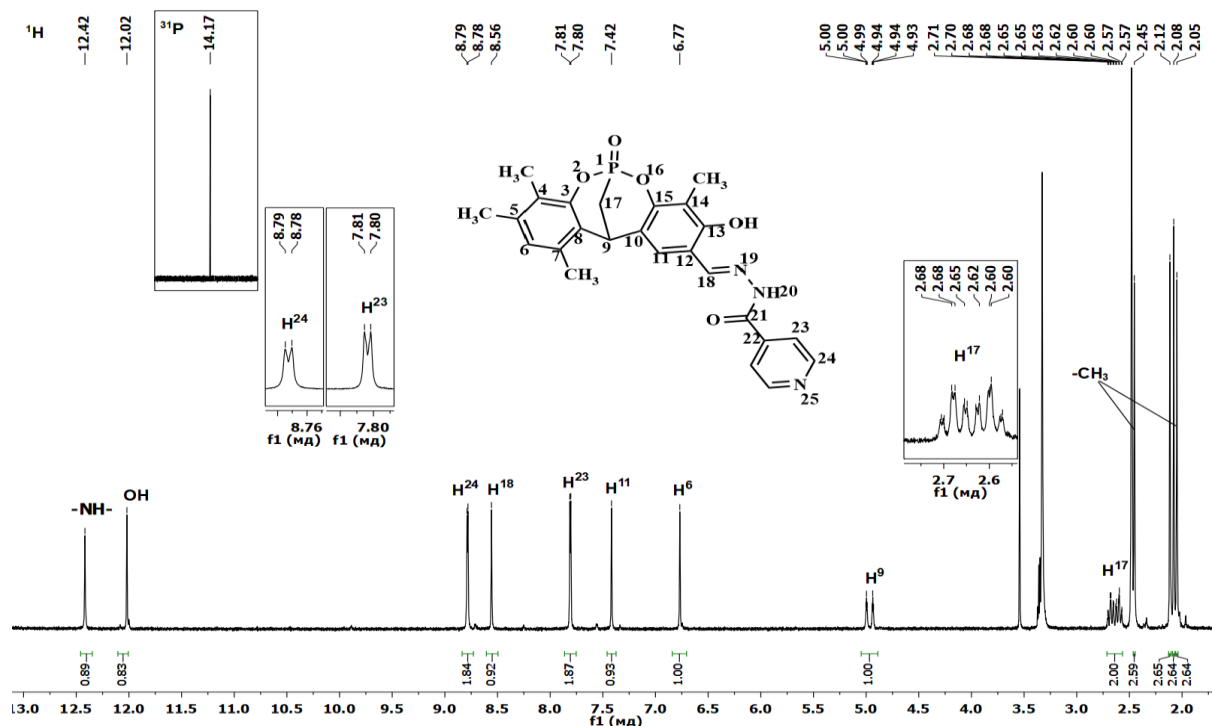


Рисунок 2.37 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (600.13 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **41в**

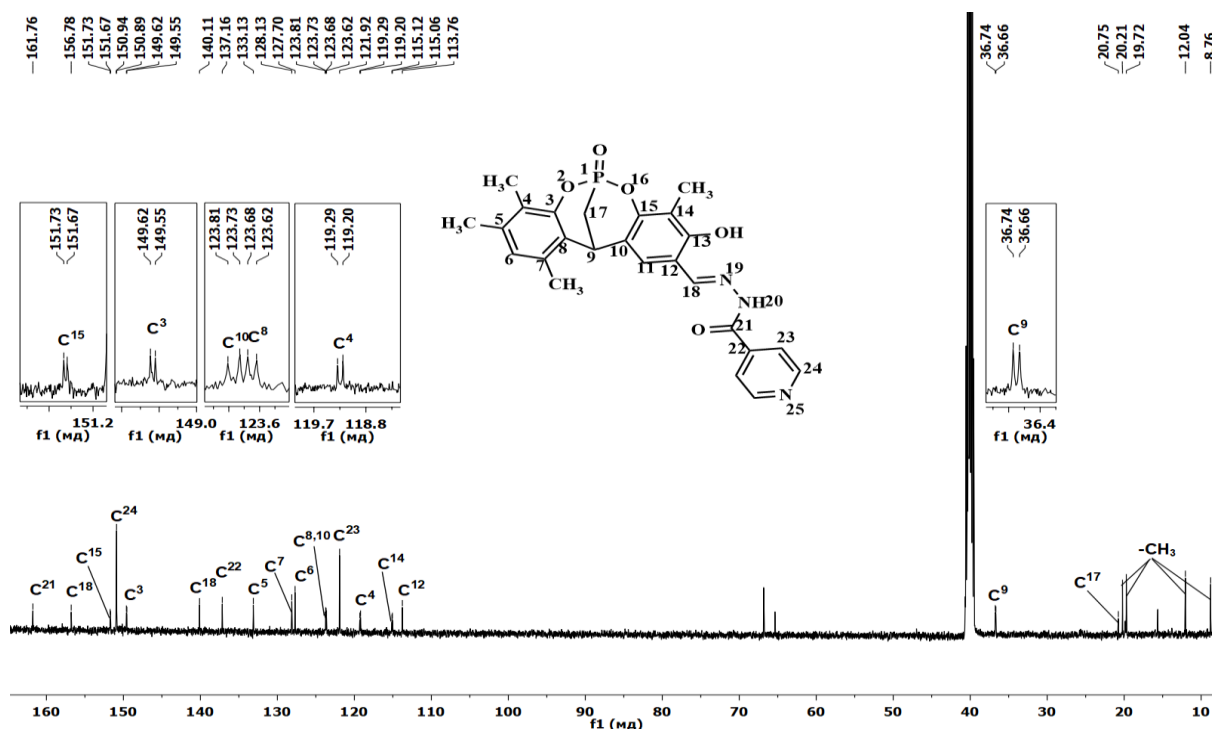


Рисунок 2.38 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (400 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **41в**

Структура соединения **41в** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа и было установлено, что все синтезированные гидразоны находятся только в виде одного *E*-изомера.

Методом рентгеноструктурного анализа исследован монокристалл **41в** (Рисунок 2.39). Кристаллическая структура соединения **41в** расшифрована в моноклинной пространственной группе $P2_1/c$, асимметрическая часть ячейки представлена единственной молекулой ($Z' = 1$).

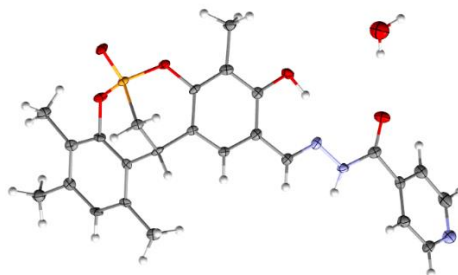


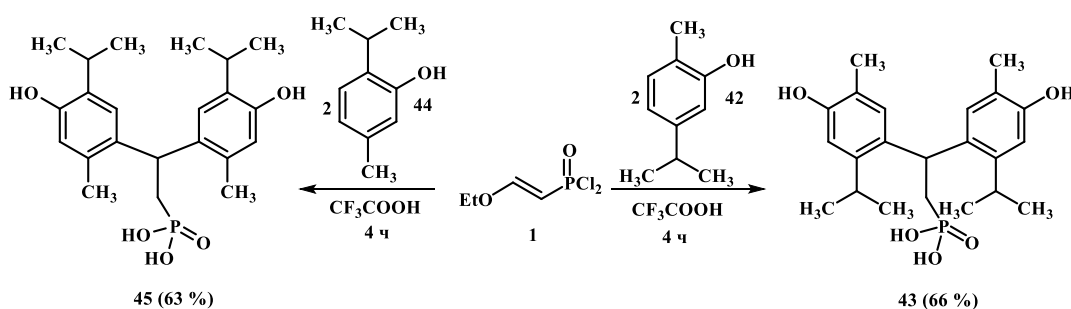
Рисунок 2.39 – Геометрия молекулы в кристалле соединения **41в**

2.5 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с ароматическими и гетероциклическими соединениями

С целью получения каркасных фосфонатов на основе природных соединений, мы вовлекли в реакцию 2-этоксивинилдихлорфосфонат **1** с 5-изопропил-2-метилфенолом (карвакролом) **42** и 2-изопропил-5-метилфенолом (тимолом) **44**. Оказалось, что данная реакция не приводит к образованию бициклических фосфатов, а протекает с образованием производных диарилэтилфосфоновых кислот. Уникальность этих соединений обусловлена высокой устойчивостью связи Р-С к гидролизу, что определяет их практическое применение для формирования новых типов биомолекул [109].

В результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 5-изопропил-2-метилфенолом **42** и 2-изопропил-5-метилфенолом **44** в трифторуксусной кислоте, которая осуществлялась при комнатной температуре, были получены симметричные диарилэтилфосфоновые кислоты **43** и **45** с выходом 63% и 66% соответственно (схема 2.21).

Схема 2.21



Строение соединения **43** установлено на основании данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ диарилэтилфосфоновой кислоты **43** наблюдается один сигнал в области 23 м.д. В спектре ЯМР ^1H фосфоновой кислоты **43** (Рисунок 2.40) присутствуют сигналы протонов метильных групп изопропильного фрагмента в виде двух дублетов при 0.92 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 1.15 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц) и синглета при 1.99 м.д. для метильных групп ароматического кольца. Протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде дублета дублетов при 2.09 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 16.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), сигналы протонов метиленовой группы изопропильного фрагмента – в виде мультиплета в области 3.07-3.18 м.д. и протоны метиновой группы в виде мультиплета в области 4.71-4.81 м.д. Протоны ароматического ядра проявляются в виде двух синглетов при 6.62 м.д. и 6.76 м.д.

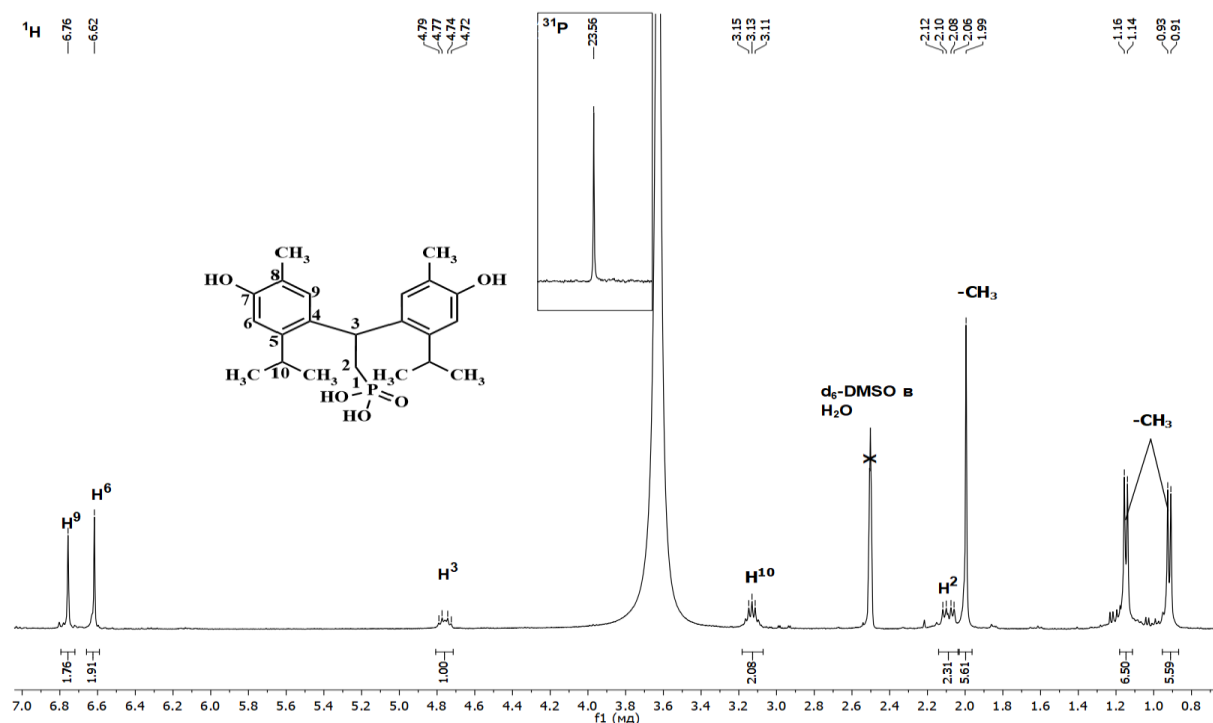


Рисунок 2.40 – Спектр ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **43**

В спектре ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ диарилэтилфосфоновой кислоты **43** представленном на рисунке 2.40 наблюдаются 12 сигналов. Атомы углерода метильных групп проявляются в виде трех синглетов при 16.4 м.д., 24.0 м.д. и 24.9 м.д., углерод метиновой группы изопропильного фрагмента в виде синглета C^{10} (δ_{C} 27.7 м.д.), метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляется в виде дублета C^2 (δ_{C} 35.8 м.д. $^1J_{\text{CP}}$ 131.8 Гц), метиновой группы в виде синглета C^3 (δ_{C} 35.2 м.д.). Атомы углерода ароматической системы проявляются в спектре в виде синглетов C^6 (δ_{C} 112.1 м.д.), C^9 (δ_{C} 120.6 м.д.), C^5 (δ_{C} 130.2 м.д.), C^8 (δ_{C} 144.2 м.д.), C^7 (δ_{C} 153.8 м.д.), кроме C^4 (δ_{C} 132.5 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 9.1 Гц), который испытывает спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и проявляется в виде дублета.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (1146 см^{-1}), $\text{P}=\text{O}$ (1285 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1620 см^{-1}), CH_3 (2964 см^{-1}), OH (3422 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (MALDI-TOF) диарилэтилфосфоновой кислоты **43** содержится пик молекулярного иона с m/z 429.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

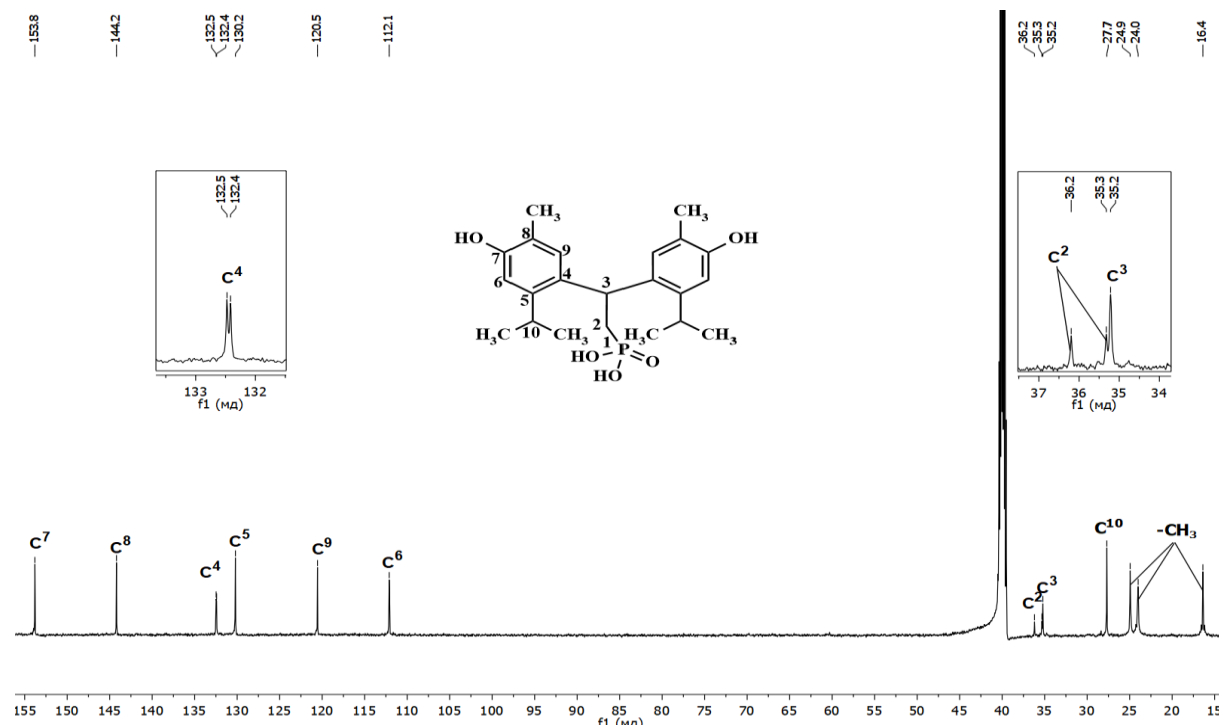
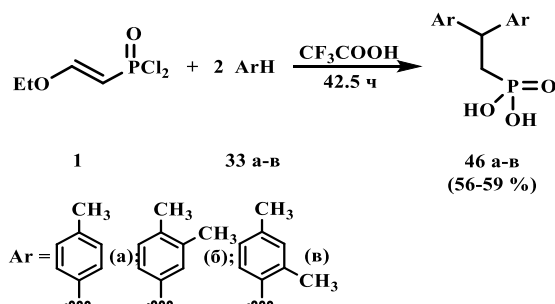


Рисунок 2.41 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) для соединения **43**

При изучении влияния трифторуксусной кислоты в реакциях 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими акцепторные группы, нами было обнаружено, что кроме фенолов, в реакции конденсации можно вовлекать и ароматические соединения.

Так, при взаимодействии 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с ароматическими соединениями **33**, такими как толуол (**а**), *о*-ксилол (**б**) и *м*-ксилол (**в**) в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре нам удалось получить первые представители диарилэтилфосфоновых кислот **46 а-в** с выходами 56-59% (схема 2.22). Следует отметить, что из-за низкой реакционной способности ароматических соединений время реакции увеличилось до 42,5 часов по сравнению с фенолами.

Схема 2.22



Строение всех диарилэтилфосфоновых кислот **46 а-в** было установлено с помощью методов ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ фосфоновой кислоты **46а**, наблюдается один сигнал в области 24 м.д. В спектре ЯМР ^1H представленном на рисунке 2.42 диарилэтилфосфоновой кислоты **46а**, присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде синглета при 2.20 м.д., протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде дублета дублетов при 2.31 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 18.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), метиновый протон - в виде дублета триплетов 4.22 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 13.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц). Протоны ароматической системы проявляются в виде двух дублетов при 7.01 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц) и 7.14 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц).

В спектре ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ диарилэтилфосфоновой кислоты **46а** представленном на рисунке 2.43, присутствуют сигналы углеродов метильных групп в виде синглета при 20.5 м.д. Углерод метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, представлен в виде дублета C^2 (δ_{C} 33.9 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 135.9 Гц), углерод метиновой группы – в виде синглета C^3 (δ_{C} 44.8 м.д.). Атомы углерода ароматической системы проявляются в виде синглетов C^5 (δ_{C} 127.3 м.д.), C^6 (δ_{C} 128.7 м.д.), C^7 (δ_{C} 134.7 м.д.), кроме C^4 (δ_{C} 142.6 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 9.1 Гц) который испытывает спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора проявляется в виде дублета.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1134 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$ (1613 см^{-1}), CH_3 ($2919\text{-}2968\text{ см}^{-1}$) групп.

В масс-спектре (ESI) диарилэтилфосфоновой кислоты **46а** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 581 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

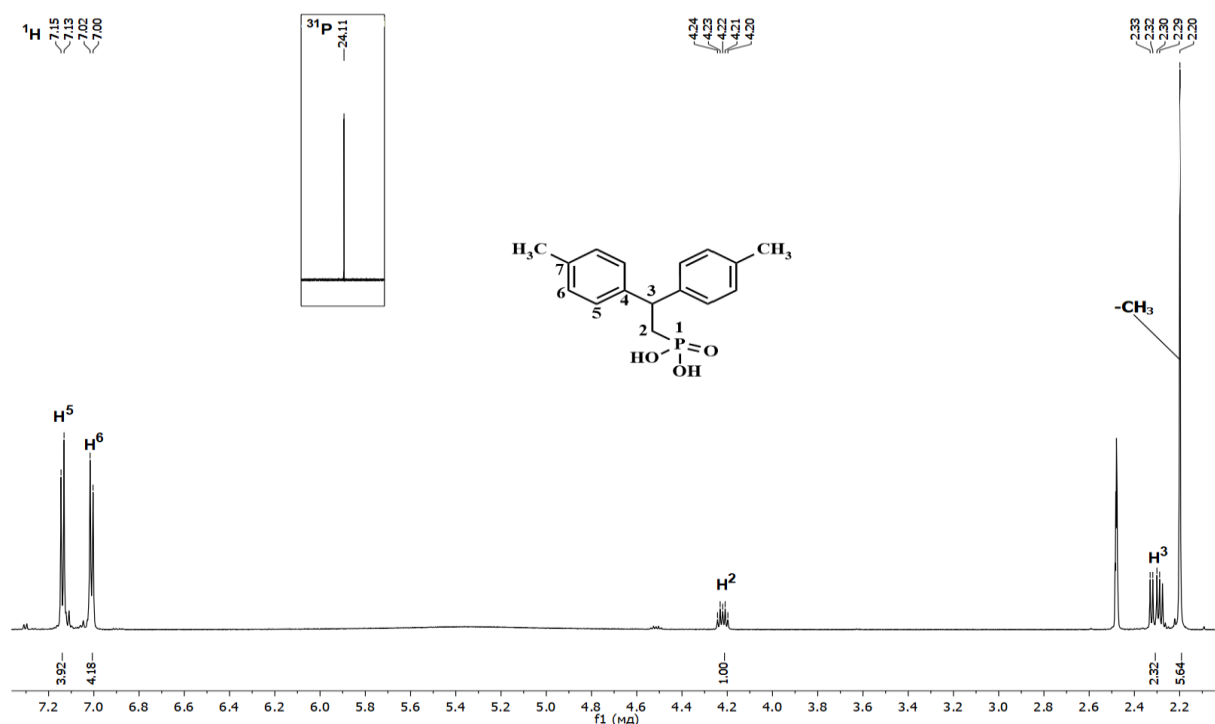


Рисунок 2.42 – Спектр ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **46а**

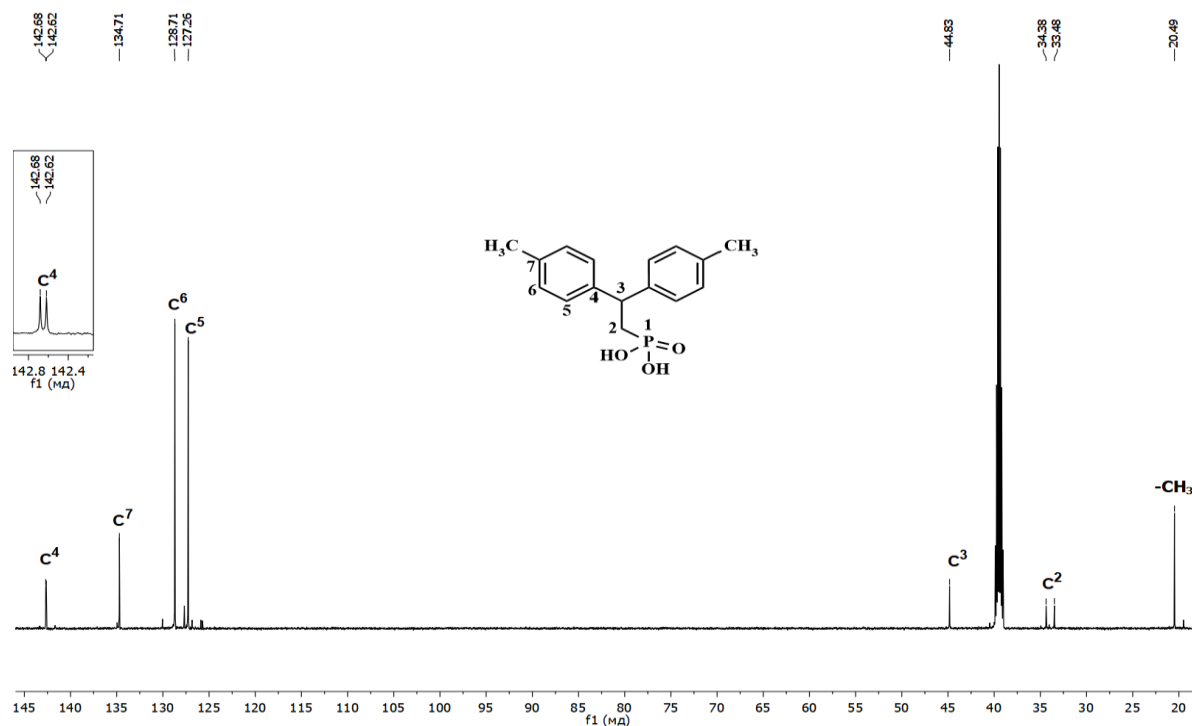
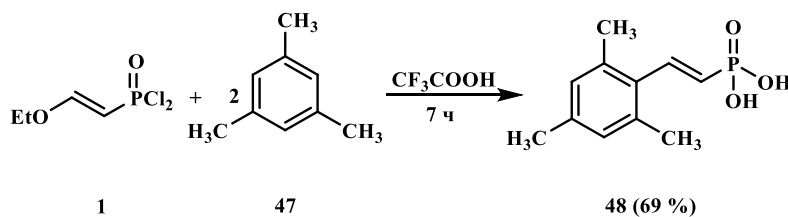


Рисунок 2.43 – Спектр ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (150.92 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **46a**

В продолжении наших исследований, мы изучили реакцию 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 1,3,5-триметилбензолом **47** (мезителеном). Неожиданно, вместо продукта - диарилфосфонатного строения, нами была выделена винилфосфовая кислота **48** с выходом 69% (схема 2.23). Нами было установлено, что независимо от соотношения реагентов и время проведения реакции образование диарилфосфоновой кислоты не наблюдалось. Важно отметить, что реакция протекала при комнатной температуре в течение 7 часов, контроль за протеканием реакции осуществили при помощи ЯМР ^{31}P спектроскопии.

Схема 2.23



Строение винилфосфоновой кислоты **48** было установлено с помощью методов ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ винилфосфоновой кислоты **48**, наблюдается один сигнал в области 12 м.д. В спектре ЯМР ^1H винилфосфоновой кислоты **48** представленном на рисунке 2.44 присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде двух синглетов при 2.22 м.д. и 2.24 м.д., протоны винильной группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде триплета при 5.92 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 18.3 Гц) и дублета дублетов при 7.24 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 23.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 17.8 Гц). Протоны ароматической системы, проявляется в виде синглета при 6.88 м.д.

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ винилфосфоновой кислоты **48** представленном на рисунке 2.45, присутствуют сигналы углеродов метильных групп в виде двух синглетов при 20.4 м.д. и 20.5 м.д. Углероды, относящиеся к винильной группе, связанной с атомом фосфора, представлены в виде дублета C^2 (δ_{C} 126.2 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 178.3 Гц) и C^3 (δ_{C} 132.3 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 21.3 Гц). Атомы углерода ароматической системы проявляются в виде синглетов $\text{C}^{6,8}$ (δ_{C} 128.7 м.д.), $\text{C}^{5,9}$ (δ_{C} 135.4 м.д.), C^7 (δ_{C} 136.7 м.д.), кроме C^4 (δ_{C} 141.1 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 3.8 Гц) который испытывает спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и проявляется в виде дублета.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1183 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1618 см^{-1}), CH_3 (2922 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) винилфосфоновой кислоты **48** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 453 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

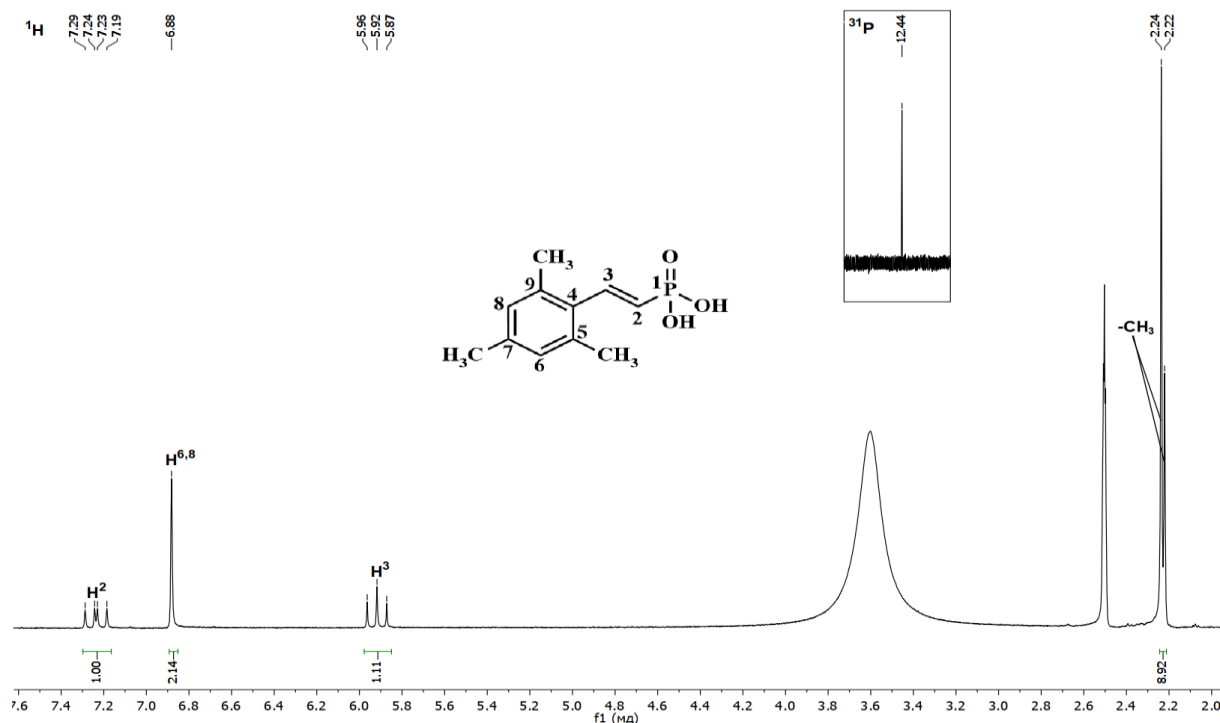


Рисунок 2.44 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **48**

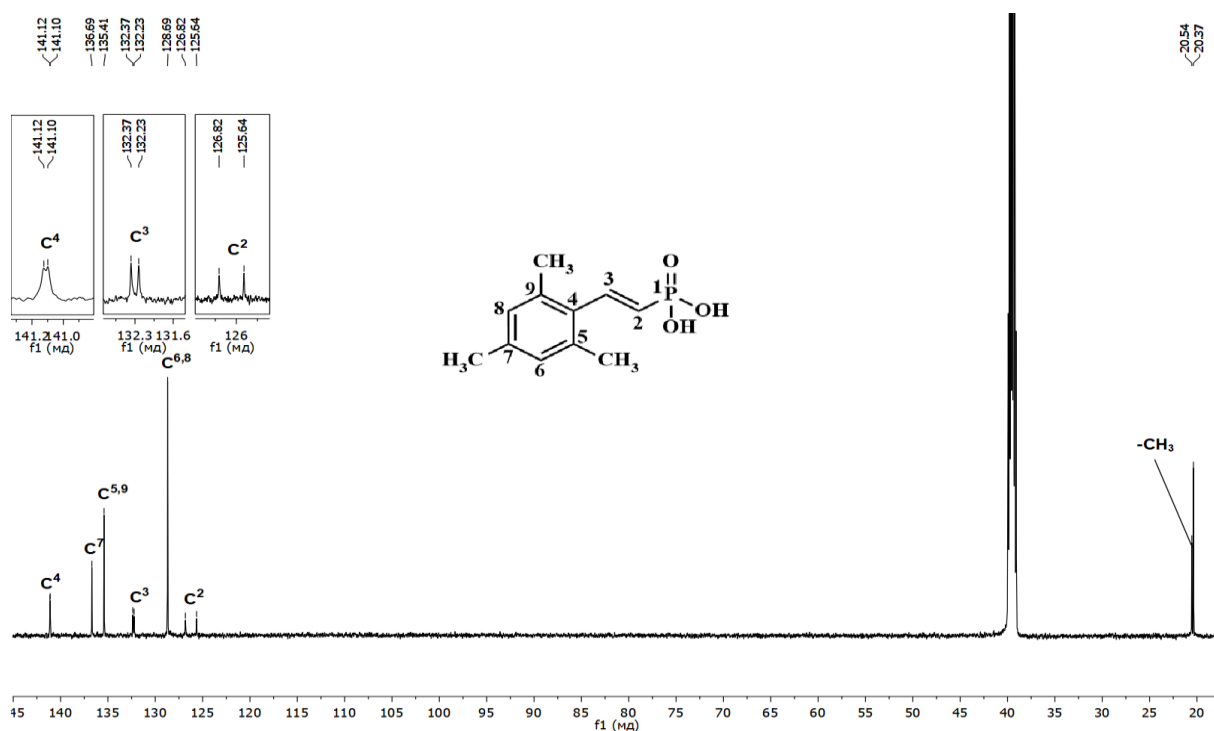
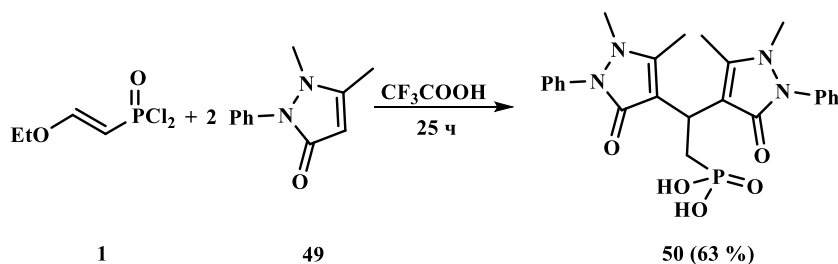


Рисунок 2.45 – Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, $\text{d}_6\text{-DMF}$) для соединения **48**

С целью получения (бис(антипирин)этил)фосфоновой кислоты, содержащей в своей структуре фрагмент лекарственного препарата антипирина (феназона), нами осуществлена реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3*H*-пиразол-3-оном **49**. В результате реакции нами была получена (бис(антипирин)этил)фосфоновая кислота **50** с выходом 63% (схема 2.24). Следует отметить, что реакция протекает в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре в течение 25 часов. Строение фосфоновой кислоты **50** было установлено на основании данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Схема 2.24



В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (бис(антипирин)этил)фосфоновой кислоты **50**, наблюдается один сигнал в области 24 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **50** представленном на рисунке 2.46, присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде синглета при 2.39 м.д. и протоны метильных групп при атоме азота пиразолонового ядра в виде синглета при 3.06 м.д., протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде мультиплета при 2.36-2.39 м.д., метиновый протон – в виде мультиплета в области 4.06-4.11 м.д. Протоны

ароматической системы, проявляется в виде дублета при 7.35 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц) и триплета при 7.48 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц).

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (бис(антипирин)этил)фосфоновой кислоты **50**, представленном на рисунке 2.47, присутствуют сигналы углеродов метильных групп в виде двух синглетов при 11.0 м.д. и 24.0 м.д. Углерод метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, представлен в виде дублета C^2 (δ_{C} 29.3 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 136.0 Гц), углерод метиновой группы – в виде синглета C^3 (δ_{C} 34.8 м.д.). Атомы углерода ароматической системы проявляются в виде синглетов C^{10} (δ_{C} 124.9 м.д.), C^{12} (δ_{C} 127.5 м.д.), C^{11} (δ_{C} 129.2 м.д.), C^9 (δ_{C} 133.6 м.д.). Атомы углерода пиразолонового фрагмента C^4 (δ_{C} 108.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 8.8 Гц) и C^8 (δ_{C} 151.4 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 3.8 Гц) которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора проявляются в виде дублета. Атом углерода карбоксильной группы представлен в виде синглета C^5 (δ_{C} 162.7 м.д.).

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1200 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ ($1586\text{--}1599\text{ см}^{-1}$), $\text{C}=\text{O}$ (1678 см^{-1}), CH_3 (2930 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (ESI) (бис(антипирин)этил)фосфоновой кислоты **50** содержится пик молекулярного иона с m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

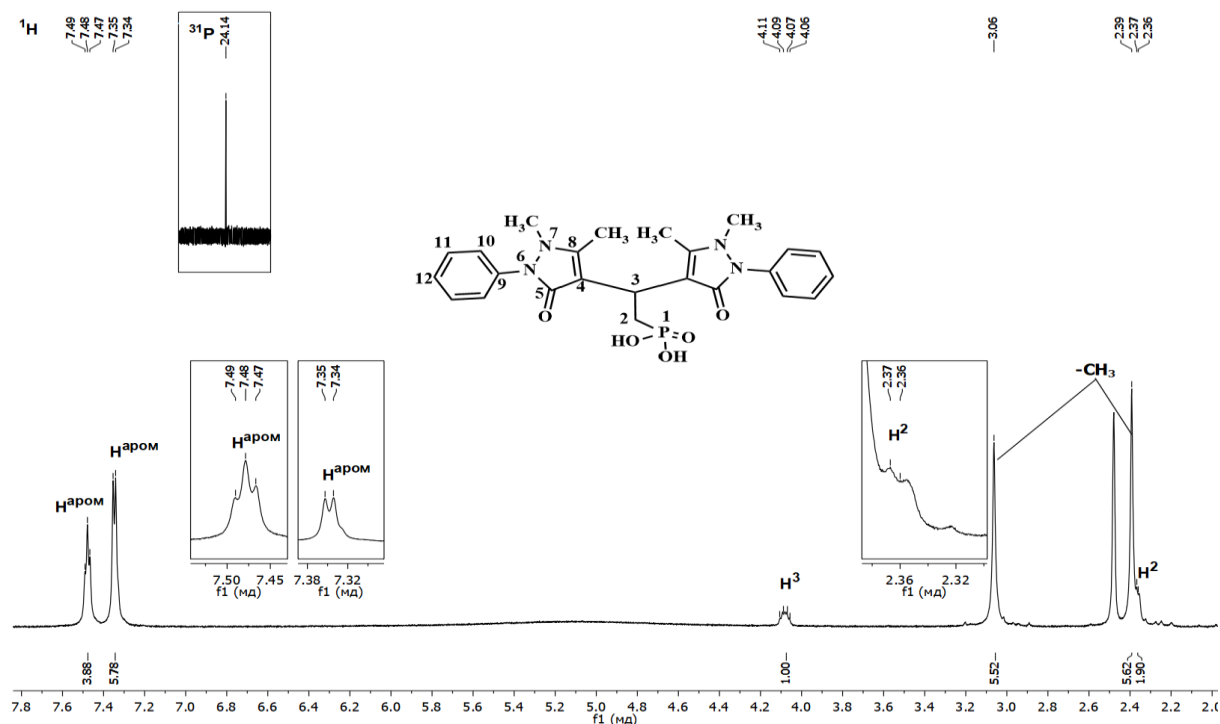


Рисунок 2.46 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (600.13 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **50**

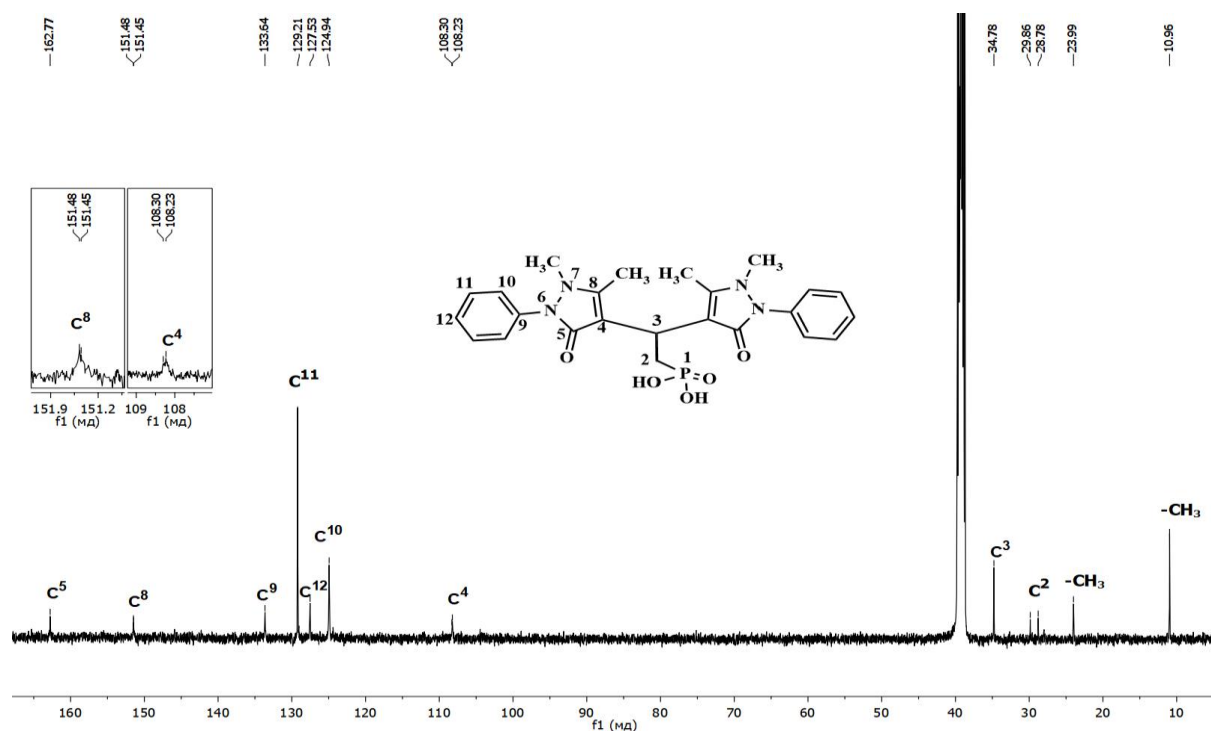
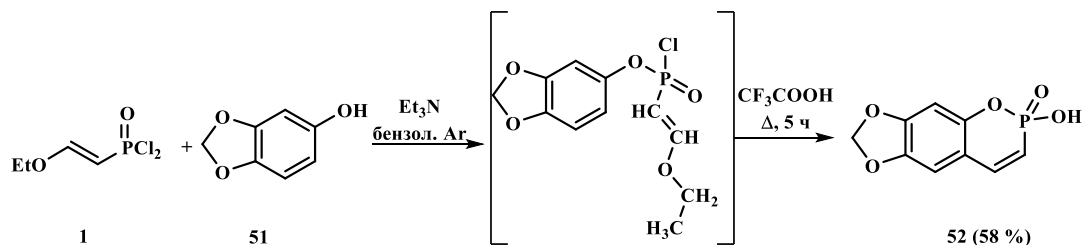


Рисунок 2.47 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (125.76 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) для соединения **50**

Расширяя круг нуклеофильных гетероцических соединений, мы решили исследовать поведение фосфакумарина **52**, который тоже является С-нуклеофилом, в реакции с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом.

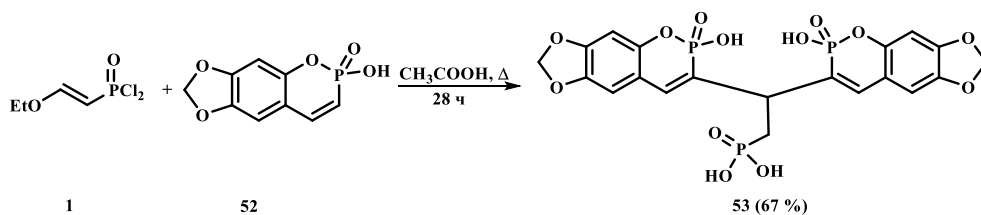
Фосфакумарин **52** был получен с выходом 58% по известной методике [81]. Реакция протекает через образование хлорфосфоната, при взаимодействии 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 2H-1,3-бензодиоксол-5-олом **51** (сезамолом) в бензоле в присутствии эквимольного количества триэтиламина. Контроль за полнотой протекания реакции ведется методом ЯМР ^{31}P спектроскопии. Дальнейшее кипячение хлорфосфоната в бензоле в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к образованию фосфакумарина **52** (схема 2.25).

Схема 2.25



Взаимодействие 2-гидрокси-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида **52** (фосфакумарин) с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом **1** в трифторуксусной кислоте при кипячении в течение 28 часов, привело к образованию бис(оксафосфинин)этилфосфоновой кислоты **53** с выходом 67% (схема 2.26).

Схема 2.26



Строение (бис(оксафосфинин)этил)фосфоновой кислоты **53** было установлено на основании данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и элементного анализа.

В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (бис(оксафосфинин)этил)фосфоновой кислоты **53** наблюдается два сигнала в области 24 м.д. и 7 м.д. в соотношении 1:2. В спектре ЯМР ^1H представленном на рисунке 2.48, присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде мультиплета при 2.67-2.74 м.д., метиновой группы – в виде мультиплета в при 4.18-4.27 м.д. Протоны ароматической системы, проявляются в виде двух синглетов при 6.79 м.д. и 6.98 м.д., сигналы протонов метиленовой группы (диоксиметиленового фрагмента) в виде синглета при 6.11 м.д. Протоны при двойной связи гетероциклического фрагмента, связанные со вторым атомом фосфора, проявляются в виде дублета при 7.35 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 36.4 Гц).

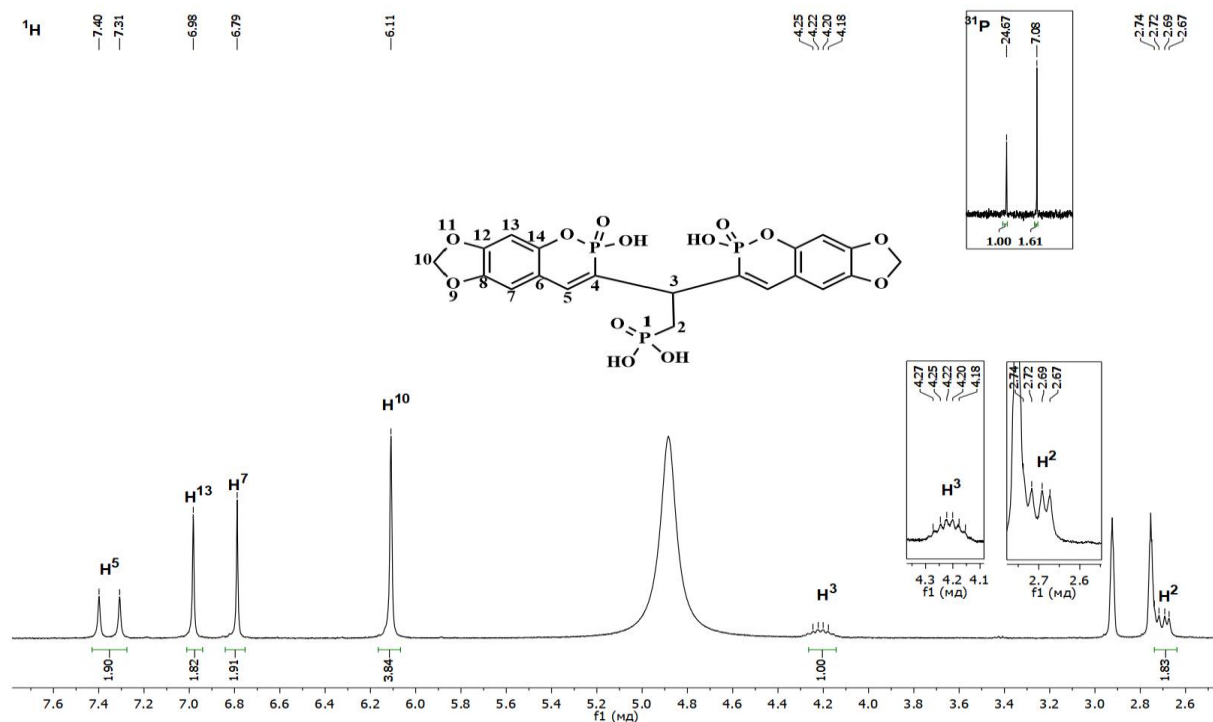


Рисунок 2.48 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, d_7 -ДМФА) для соединения **53**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (бис(оксафосфинин)этил)фосфоновой кислоты **53** представленном на рисунке 2.49, присутствуют сигналы углеродов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора в виде дублета C^2 (δ_{C} 26.1 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 133.5 Гц), углерод метиновой группы – в виде синглета C^3 (δ_{C} 35.4 м.д.), углерод при двойной связи гетероциклического фрагмента, связанный со вторым атомом фосфора, проявляется в виде дублета C^5 (δ_{C} 110.4 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 16.9 Гц) и C^4 (δ_{C} 124.0 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 158.7 Гц). Атомы углерода ароматической системы

проявляются в виде синглетов C^6 (δ_C 97.0 м.д.), C^7 (δ_C 102.5 м.д.), C^8 (δ_C 132.8 м.д.), C^{10} (δ_C 138.4 м.д.), C^{12} (δ_C 143.6 м.д.), кроме атомов углерода C^{13} (δ_C 94.7 м.д., $^3J_{CP}$ 7.1 Гц) и C^{14} (δ_C 141.9 м.д., $^2J_{CP}$ 8.8 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и проявляются в виде дублетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $P=O$ (1261 см^{-1}), $C=C_{аром}$ (1636 см^{-1}), OH (3431 см^{-1}) групп.

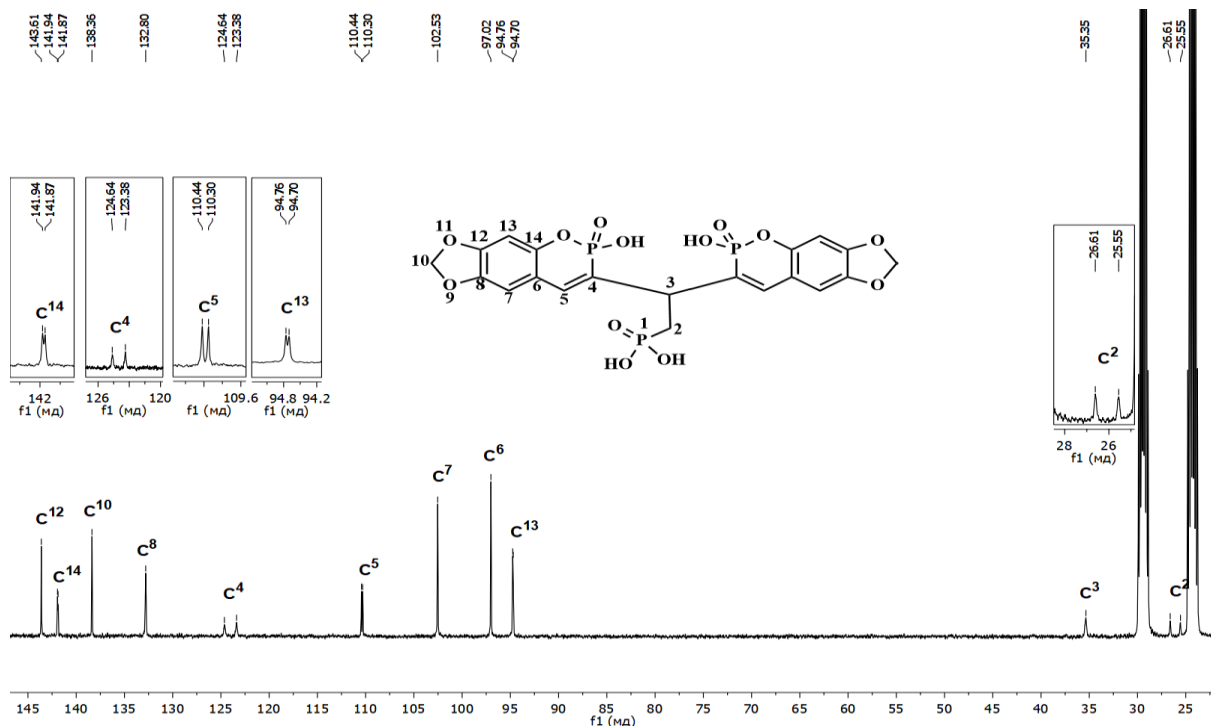


Рисунок 2.49 – Спектр ЯМР $^{13}C\{-^1H\}$ (125.76 МГц, d_7 -ДМФА) для соединения 53

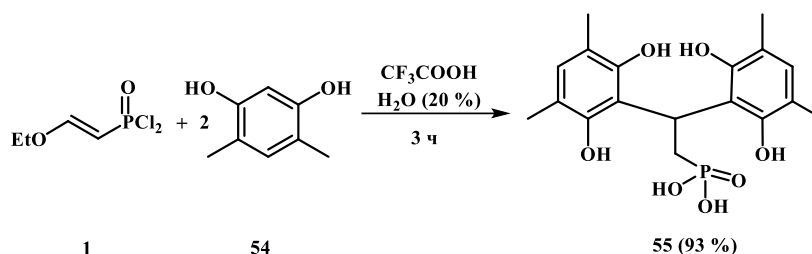
2.6 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами в воде

В настоящее время химия диарилметанов и их фосфорсодержащих производных получила новое развитие, благодаря большому практическому значению этих соединений для жизнедеятельности человека. Особое место среди этих систем занимают органические производные фосоновых кислот.

Диарилфосфонаты проявляют широкий спектр биологических активностей, таких как ингибирование кислой фосфатазы предстательной железы человека, антагонистическая активность кальция и противоопухолевых агентов. Традиционные методы синтеза диарилфосфонатов и их кислот, основаны на реакциях с использованием дорогостоящих органокатализаторов. Таким образом, развитие новых методов получения диарилметанфосоновых кислот является задачей важной и актуальной для современной органической химии.

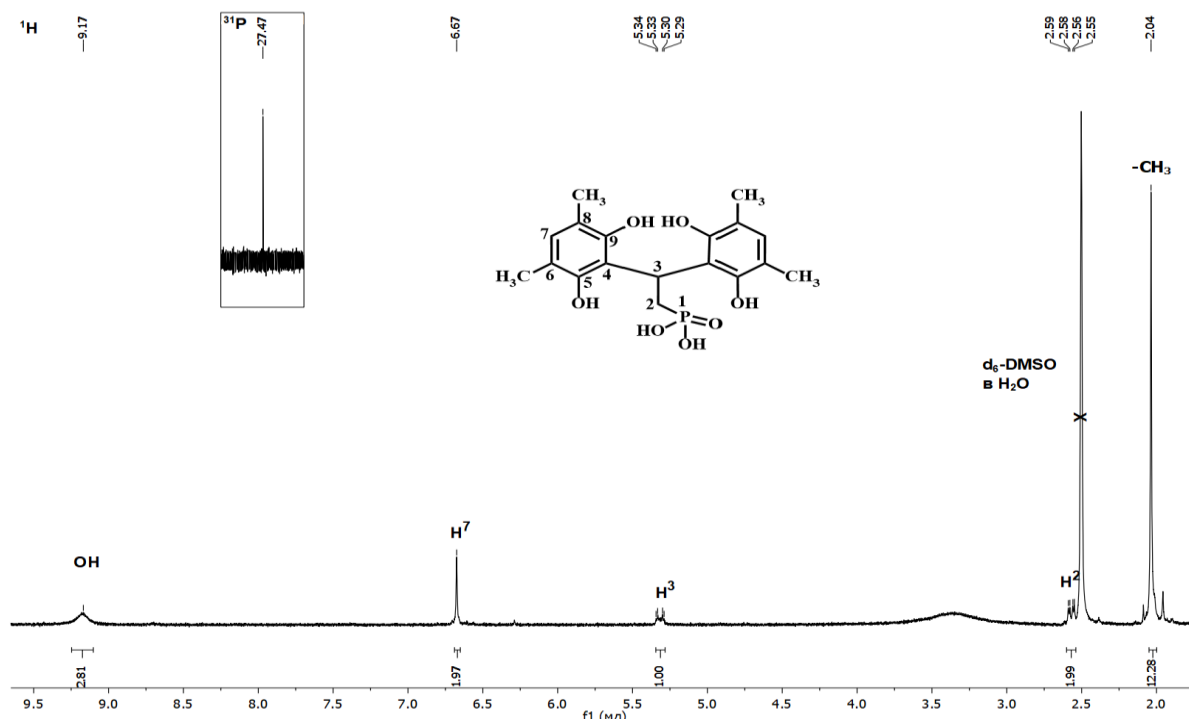
Нами обнаружено, что взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 4,6-диметилрезорцином **54** в присутствии трифторуксусной кислоты в водной среде при комнатной температуре приводит к образованию диарилэтилфосфоновой кислоты **55** с выходом 93% (схема 2.27).

Схема 2.27



Структура и состав диарилэтилфосфоновой кислоты **55** были определены на основании данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ диарилэтилфосфоновой кислоты **55**, наблюдается один сигнал в области 27 м.д. В спектре ЯМР ^1H представленном на рисунке 2.50 фосфоновой кислоты **55**, присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде синглета при 2.04 м.д., протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде дублета дублетов при 2.57 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 18.4 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3 Гц), метиновый протон - в виде дублета дублетов 5.32 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 13.2 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3 Гц). Протоны ароматической системы, проявляются в виде синглета при 6.67 м.д. и протоны гидроксильных групп в виде синглета при 9.17 м.д.

Рисунок 2.50 – Спектр ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (600.13 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **55**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ диарилэтилфосфоновой кислоты **55** представленном на рисунке 2.51, присутствуют сигналы углеродов метильных групп в виде синглета при 16.6 м.д. Углерод метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, представлен в виде дублета C^2 (δ_{C} 31.3 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 136.3 Гц), метиновой группы – в виде синглета C^3 (δ_{C} 27.6 м.д.). Атомы углерода ароматической системы проявляются в виде синглетов $\text{C}^{6,8}$ (δ_{C} 116.9 м.д.), C^7 (δ_{C} 130.4 м.д.), $\text{C}^{5,9}$ (δ_{C} 150.9 м.д.), кроме C^4 (δ_{C} 119.1 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц), который испытывает спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и проявляется в виде дублета.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1216 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1610 см^{-1}), CH_3 ($2896, 2962\text{ см}^{-1}$), OH (3210 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (MALDI-TOF) диарилэтилфосфоновой кислоты **55** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 405.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 421.5 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

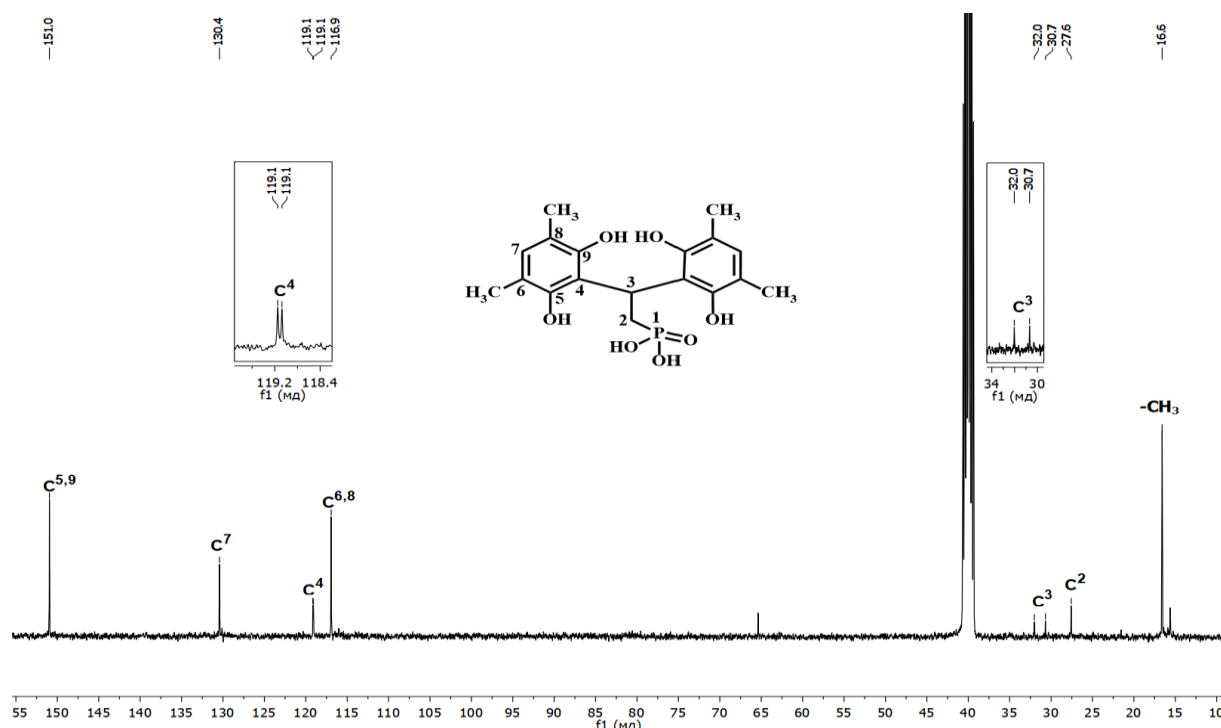
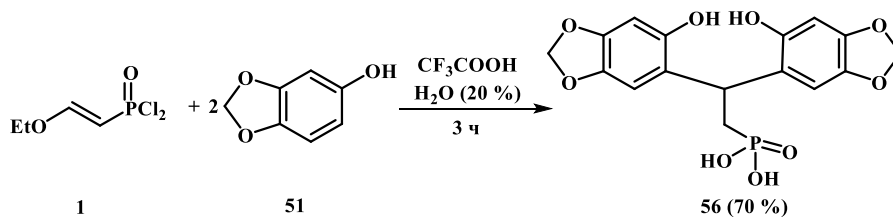


Рисунок 2.51 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **55**

Аналогично протекает реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 2H-1,3-бензодиоксол-5-олом **51** (сезамолом). С выходом 70% при комнатной температуре в течение 3 часов была получена диарилэтилфосфоновая кислота **56** (схема 2.28).

Схема 2.28



Структура и состав диарилэтилфосфоновой кислоты **56** были установлены на основании данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ диарилэтилфосфоновой кислоты **56**, наблюдается один сигнал в области 25 м.д. В спектре ЯМР ^1H представленном на рисунке 2.52 фосфоновой кислоты **56**, присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета дублетов при 2.26 м.д. ($^2J_{\text{PH}}$ 17.6 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), метиновый протон – в виде дублета триплетов 4.76 м.д. ($^3J_{\text{PH}}$ 13.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Сигналы протонов метиленовой группы (диоксиметиленового фрагмента) наблюдаются в виде двух синглетов при 5.83 м.д. и 5.85 м.д., кроме того, протоны сезамольного фрагмента представлены двумя синглетами при 6.34 м.д. и 6.72 м.д.

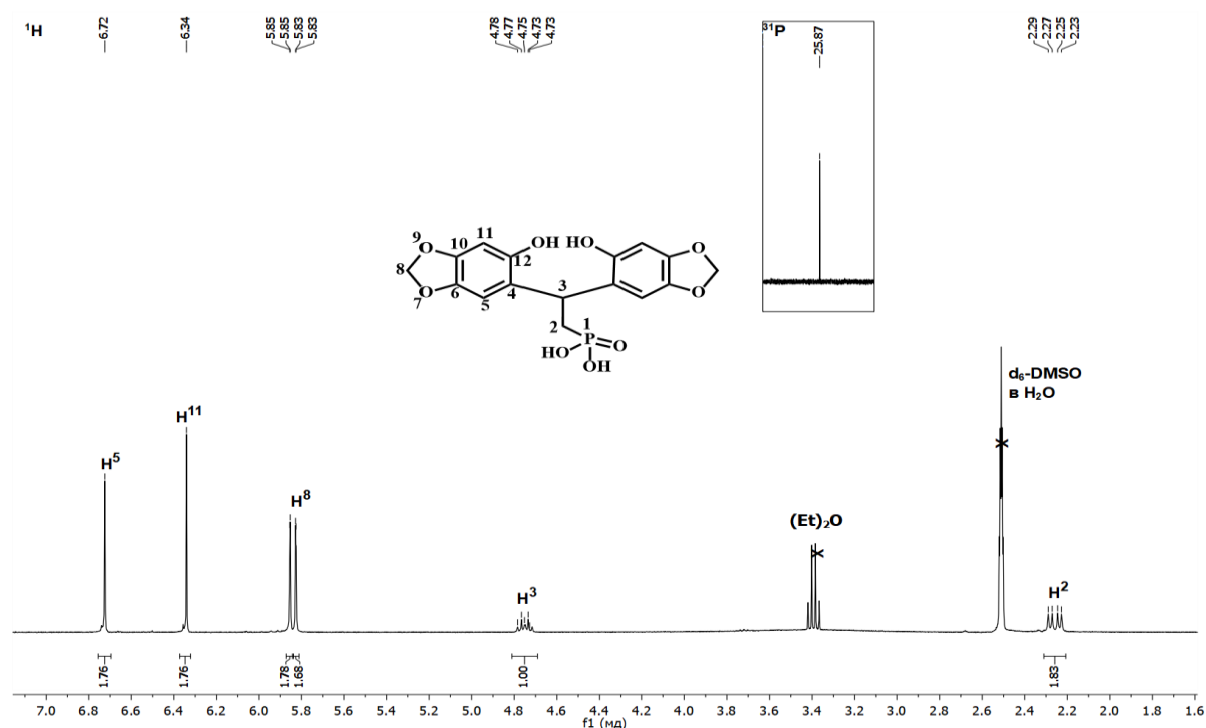


Рисунок 2.52 – Спектр ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **56**

В спектре ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ диарилэтилфосфоновой кислоты **56** представленном на рисунке 2.54, присутствуют сигналы атомов углеродов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора в виде дублета C^2 (δ_{C} 32.8 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 135.3 Гц), метиновой группы – в виде синглета C^3 (δ_{C} 33.1 м.д.). Атомы углерода ароматической системы проявляются в виде синглетов C^{11} (δ_{C} 98.2 м.д.), C^8 (δ_{C} 100.8 м.д.), C^5 (δ_{C} 108.8 м.д.), C^6 (δ_{C} 139.9 м.д.), C^{10} (δ_{C} 145.6 м.д.), C^{12} (δ_{C} 149.2 м.д.), кроме C^4 (δ_{C} 123.8 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 9.1 Гц), который испытывает спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора проявляется в виде дублета.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1179 cm^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ (1629 cm^{-1}), OH (3422 cm^{-1}) групп.

В масс-спектре (MALDI-TOF) диарилэтилфосфоновой кислоты **56** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 383 $[M+H]^+$, 405.5 $[M+Na]^+$.

Строение диарилэтилфосфоновой кислоты **56** было дополнительно доказано методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.53). Кристаллы соединения **56** ($C_{16}H_{15}O_9P \cdot C_4H_{10}O$, $M = 455.36$), моноклинные, при 100K $a = 9.7655(3)$, $b = 26.2698(8)$, $c = 10.4767(3)$ Å, $\beta = 109.638(2)^\circ$, $V = 2531.34(14)$ Å³, $Z = 4$, пространственная группа $P21/n$, $d = 1.197$ г·см⁻³, $\mu = 0.155$ мм⁻¹, $F(000) = 960$.

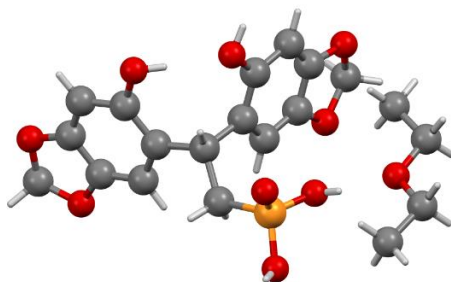


Рисунок 2.53 – Геометрия молекулы **56** в кристалле

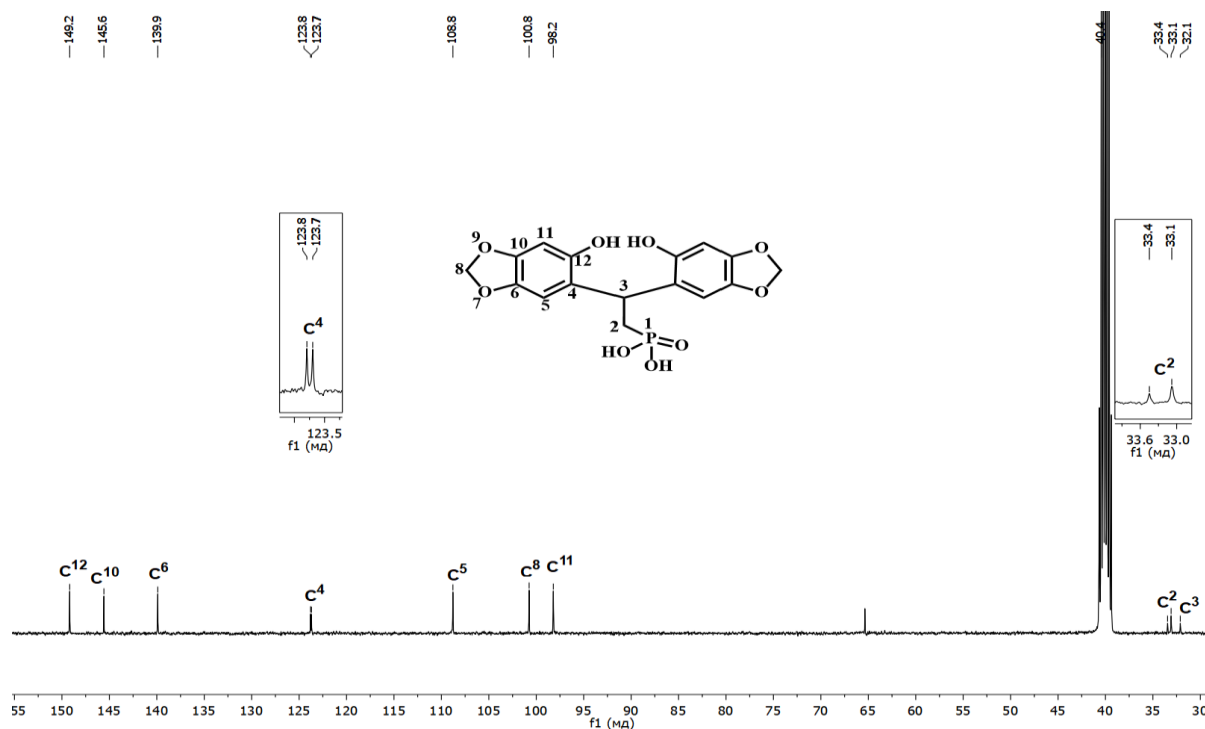


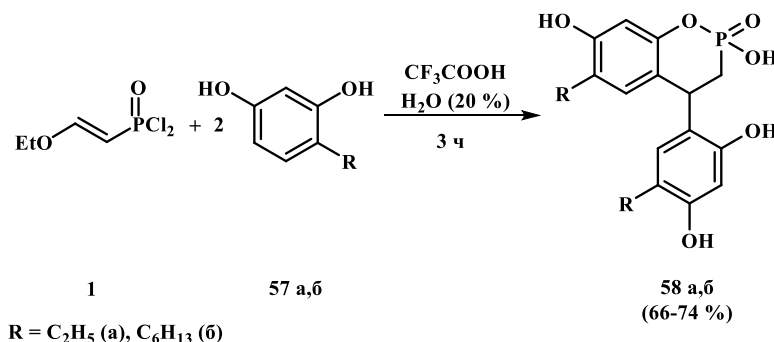
Рисунок 2.54 – Спектр ЯМР $^{13}C\{-^1H\}$ (100.57 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **56**

С целью получения новых диарилэтилфосфоновых кислот, мы вовлекли в реакцию производные резорцинов, замещенные в 4-м положении ароматического кольца.

Оказалось, что взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 4-этил- и 4-гексилрезорцинами **57 а,б** в присутствии трифторуксусной кислоты в воде при комнатной температуре приводит к образованию фосфанофлавоноидов **58 а,б** с выходами 66-74% (схема 2.29). Вероятнее всего соединения **58 а,б** образуются через промежуточное формирование

диарилэтилфосфоновой кислоты. Наличие подвижного атома хлора в молекуле диарилэтилфосфоновой кислоты возможно приводит к реакции внутримолекулярной циклизации, с образованием конечного продукта.

Схема 2.29



Структура и состав фосфанофлавоноидов **58 а,б** были определены на основании данных спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ фосфанофлавоноида **58б** наблюдается один сигнал в области 20 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **58б**, представленном на рисунке 2.55, присутствуют сигналы протонов метильных групп в виде двух синглетов в при 0.82 м.д. и 0.83 м.д., протоны метиленовой группы гексильного фрагмента проявляются в виде двух мультиплетов в области 1.10-1.48 м.д. и 2.21-2.45 м.д., протоны метиленовой группы при атоме фосфора в виде мультиплета в области 1.96-2.21 м.д., метинового протона - в виде мультиплета при 4.41-4.47 м.д. Протоны ароматических ядер представлены в виде трех синглетов при 6.30 м.д., 6.37 м.д., 6.38 м.д. и 6.62 м.д., протоны гидроксильной группы в виде трех синглетов при 8.95 м.д., 9.04 м.д. и 9.30 м.д.

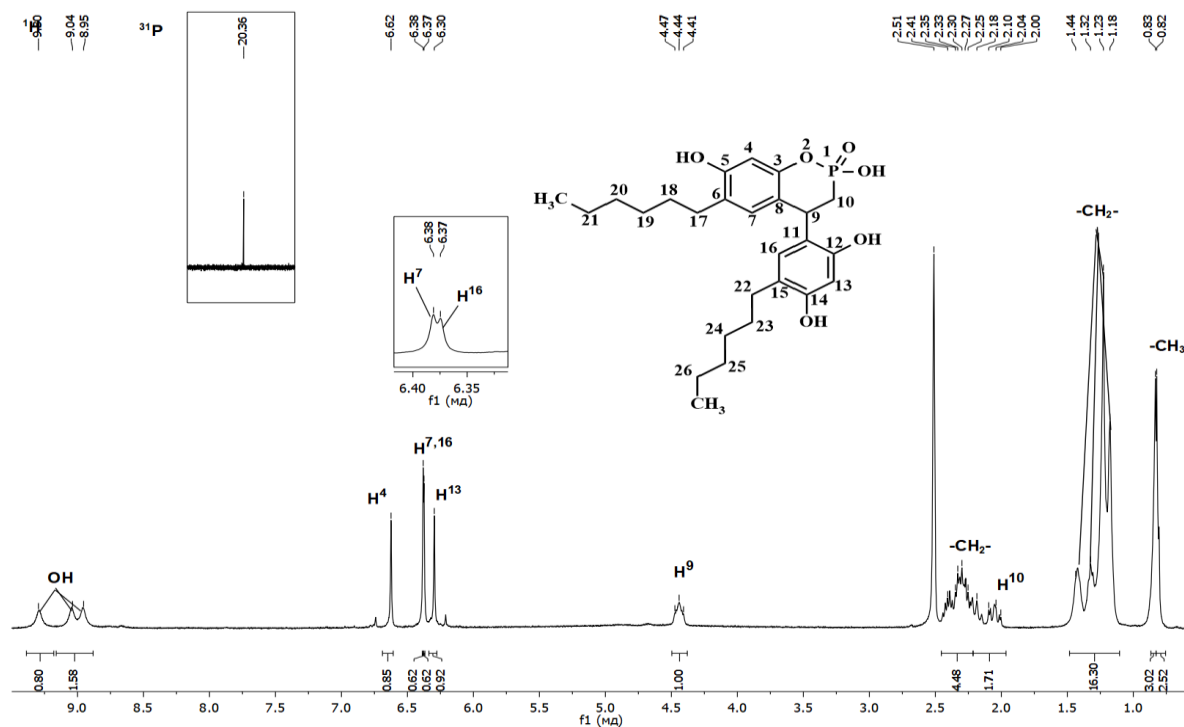


Рисунок 2.55 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (399.93 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) для соединения **586**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ фосфаноофлавоноида **586**, который представлен на рисунке 2.56, в наиболее сильнополюной области зафиксированы сигналы атомов углерода метильных групп в виде синглета при 14.4 м.д. Атомы углерода метиленовой группы гексильного фрагмента представлены в виде пяти синглетов при 22.5 м.д., 22.6 м.д., 28.9 м.д., 29.4 м.д. и 29.5 м.д. Атомы углерода метиленовой группы при атоме фосфора, проявляются в виде дублета C^{10} (δ_{C} 30.0 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 127.0 Гц), метиновой группы в виде дублета C^9 (δ_{C} 31.7 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 9.5 Гц). Углероды ароматических систем представлены в виде дублетов C^8 (δ_{C} 105.3 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц), C^{11} (δ_{C} 118.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц), C^4 (δ_{C} 119.7 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц), C^3 (δ_{C} 150.0 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 5.0 Гц) испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора. Остальные атомы углерода ароматической системы C^{13} (δ_{C} 102.8 м.д.), C^{15} (δ_{C} 119.8 м.д.), C^6 (δ_{C} 123.7 м.д.), C^{16} (δ_{C} 130.1 м.д.), C^7 (δ_{C} 130.3 м.д.), C^5 (δ_{C} 153.6 м.д.), C^{12} (δ_{C} 154.6 м.д.), C^{14} (δ_{C} 154.7 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1220 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$ (1623 см^{-1}), OH (3296 см^{-1}) групп.

В масс-спектре (MALDI-TOF) фосфаноофлавоноида **586** содержатся пики молекулярных ионов с m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 499.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

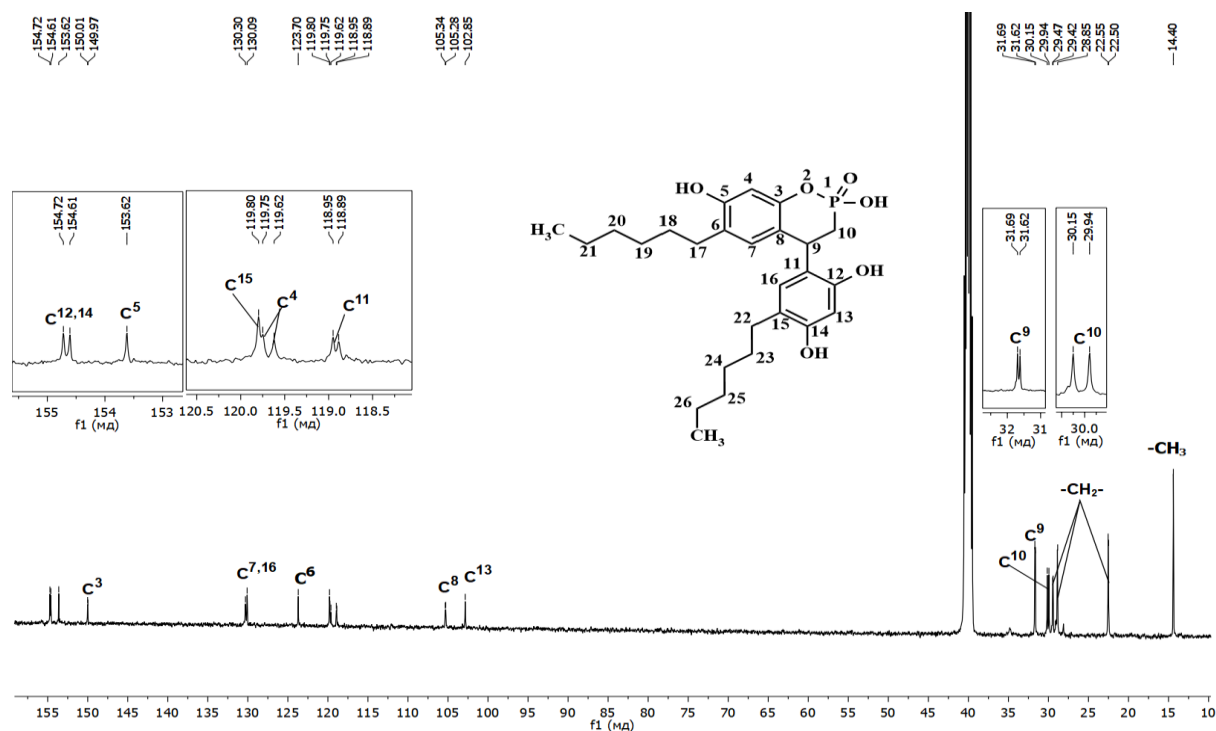


Рисунок 2.56 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100.57 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) для соединения **586**

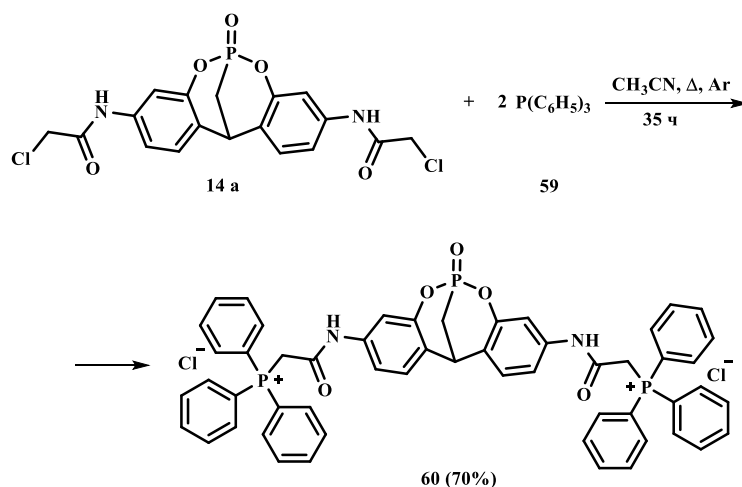
2.7 Фосфониевые соли на основе каркасных фосфонатов, содержащие терминальные галогенметильные группы

Соединения, содержащие галогенметильные группы, обладают большим синтетическим потенциалом и находят широкое применение в синтетической органической химии. Подвижность атома галогена и легкость к нуклеофильному замещению открывают возможность получать на их основе новые функционально замещенные производные с широким спектром биологической активности. Проведенный литературный анализ показал, что в последние годы наблюдается стремительный рост публикаций, посвященных фосфониевым солям [110]. Такое внимание к этим структурам обусловлено их разнообразными практически важными свойствами: антибактериальная активность [111,112], использование в качестве органокатализаторов в асимметрическом синтезе [113], а также в других областях жизнедеятельности человека [114]. Опираясь на изученные литературные данные, мы предположили, что сочетание в молекуле каркасного фосфоната рецепторной фосфорильной группы и фосфониевого фрагмента может привести к появлению новых практически важных свойств. С целью введения в молекулу бициклических фосфонатов фармакофорных групп, а именно фосфониевых, нами были осуществлены реакции функционализированных бициклических фосфонатов **14 а,б** с трифенилфосфином.

Нами найдено, что взаимодействие каркасного фосфоната **14а** с трифенилфосфином **59** в абсолютном ацетонитриле в среде сухого аргона приводит к образованию дифосфониевой соли **60** с выходом 70% (схема 2.30) [115].

Структура и состав фосфониевой соли **60** была установлена с помощью методов ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Схема 2.30



В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ фосфониевой соли **60** наблюдается два сигнала в области 22 м.д. и 14 м.д. в соотношении 2:1. В спектре ЯМР ^1H фосфониевой соли **60**, представленном на рисунке

2.57 присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублет дублетов при 2.69 м.д. ($^2J_{PH}$ 14.9 Гц, $^3J_{HH}$ 3.2 Гц), протона метиновой группы в виде мультиплета в области 4.63-4.79 м.д. Протоны метиленовой группы, связанной с трифенилфосфониевой группой, проявляется в виде дублета при 5.33 м.д. ($^2J_{PH}$ 15.9 Гц). Протоны ароматической системы проявляются в виде двух дублетов при 7.13 м.д. ($^3J_{HH}$ 8.8 Гц) и 7.39 м.д. ($^3J_{HH}$ 8.3 Гц) и в виде синглета при 7.20 м.д. Протоны фенильных групп проявляются в виде мультиплета в области 7.63-7.95 м.д., а протоны амидной группы в виде синглета при 11.57 м.д.

В спектре ЯМР $^{13}C\{-^1H\}$ фосфониевой соли **60** представленном на рисунке 2.58, присутствуют сигналы атомов углерода метиленовой группы связанной с трифенилфосфониевой группой в виде дублета C^{13} (δ_C 32.2 м.д., $^2J_{PC}$ 57.9 Гц), метиновой группы, связанной с атомом фосфора – в виде синглета C^9 (δ_C 40.4 м.д.). Атомы углерода ароматической системы, испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_C 109.2, $^3J_{PC}$ 7.6 Гц), C^{15} (δ_C 118.1 м.д., $^1J_{PC}$ 89.4 Гц), C^8 (δ_C 123.6 м.д., $^3J_{PC}$ 11.3 Гц), C^{17} (δ_C 129.9 м.д., $^3J_{PC}$ 12.6 Гц), C^{16} (δ_C 133.7 м.д., $^2J_{PC}$ 11.3 Гц), C^{18} (δ_C 134.8 м.д., $^4J_{PC}$ 2.5 Гц) C^3 (δ_C 138.2 м.д., $^2J_{PC}$ 3.8 Гц), C^5 (δ_C 150.0, $^4J_{PC}$ 7.6 Гц), а остальные атомы углерода C^6 (δ_C 115.1 м.д.), C^7 (δ_C 133.5 м.д.), C^{12} (δ_C 161.8 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $P=O$ (1252 см^{-1}), $C=C_{ар}$ (1611 см^{-1}), 1684 ($C=O\text{ см}^{-1}$), 3424 ($NH\text{ см}^{-1}$) групп.

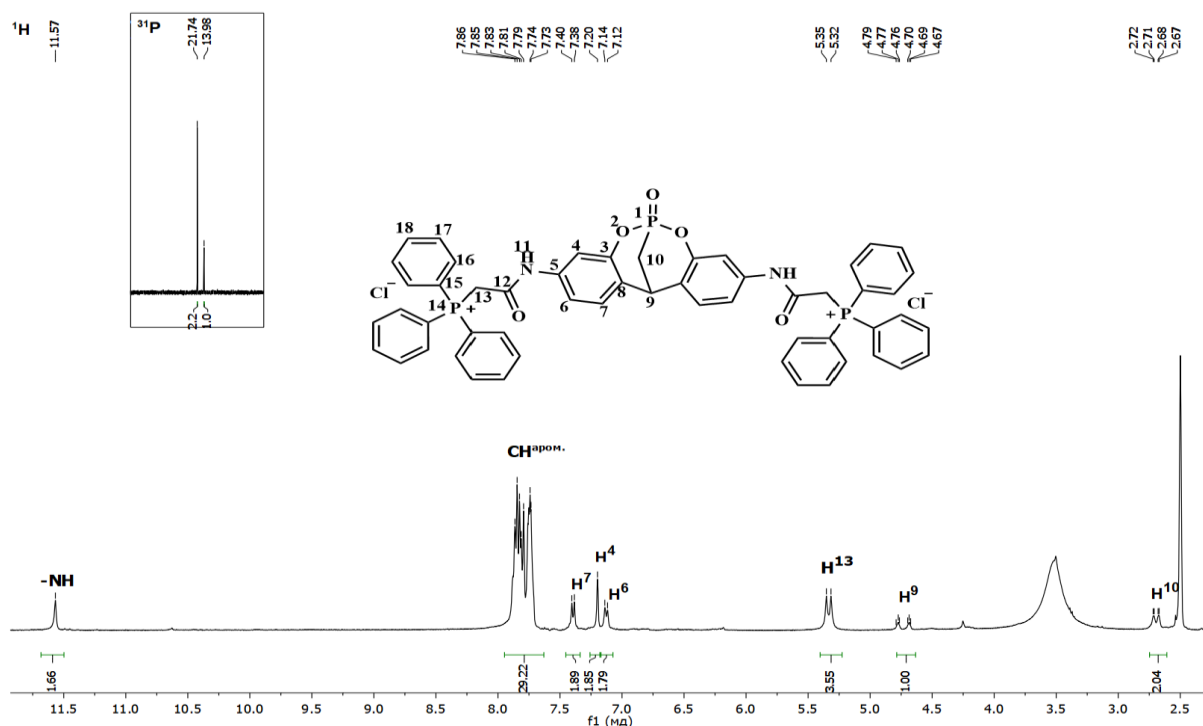


Рисунок 2.57 – Спектр ЯМР $^{31}P\{-^1H\}$ (399.93 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **60**

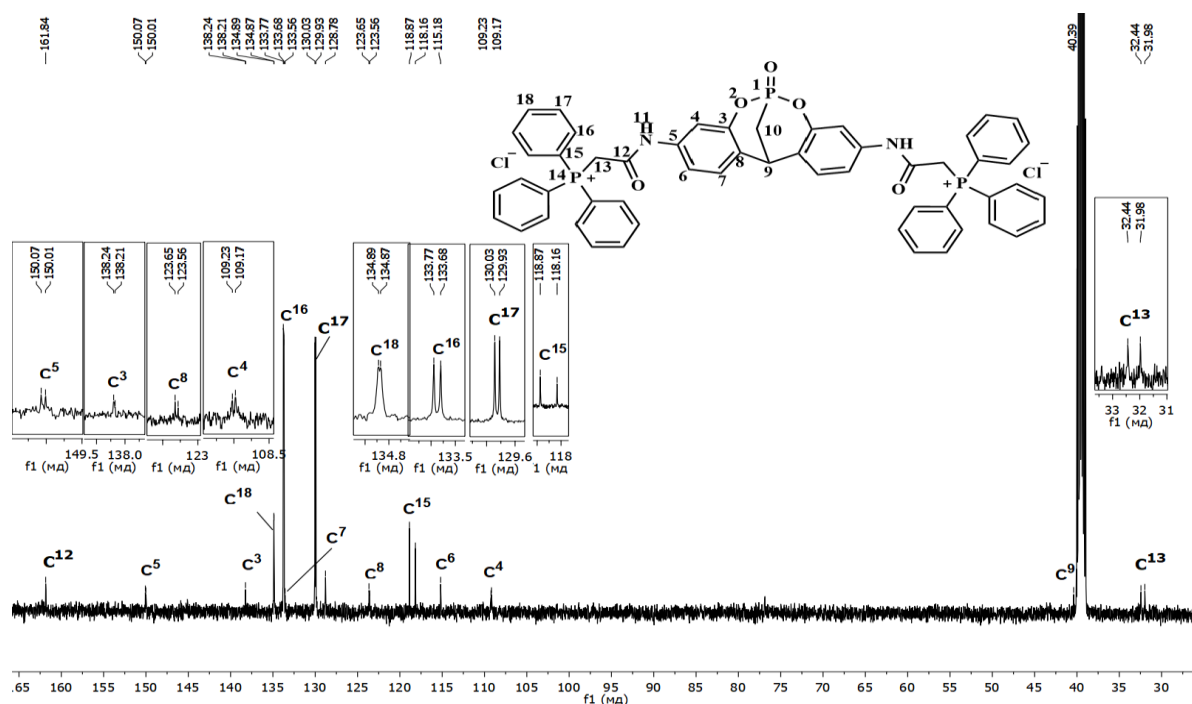
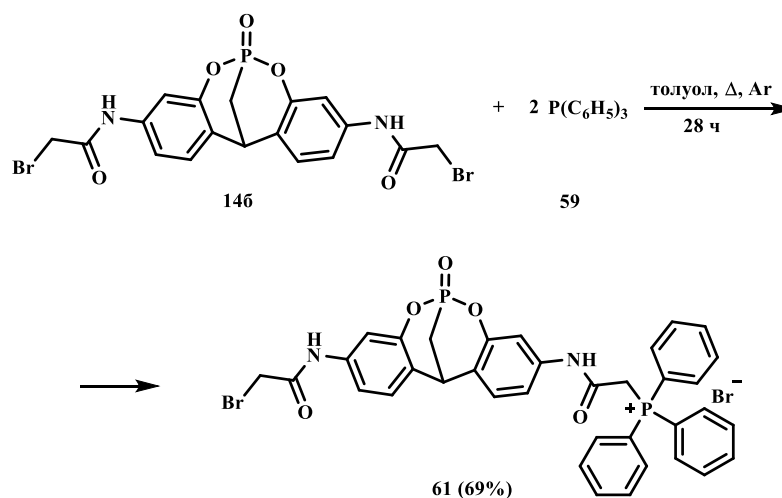


Рисунок 2.58 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (125.76 МГц, $\text{d}_6\text{-DMF}$) для соединения **60**

При взаимодействии каркасного фосфоната **146** с трифенилфосфином **59** в ацетонитриле была получена неразделимая смесь продуктов: дифосфониевой и монофосфониевой солей. Варьируя различные растворители, были определены оптимальные условия. Использование абсолютного толуола в качестве растворителя привело к образованию продукта **61** монофосфониевой соли с выходом 69% (схема 2.31). Такое направление реакции во многом обусловлено низкой растворимостью каркасного фосфоната **146** и фосфониевой соли **61**.

Строение монофосфониевой соли **61** было подтверждено методами ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Схема 2.31



В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ фосфониевой соли **61** наблюдается два сигнала в области 21 м.д. и 14 м.д. в соотношении 1:1. В спектре ЯМР ^1H фосфониевой соли **61**, представленном на рисунке 2.59 присутствуют сигналы протонов метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде

мультиплета в области 2.70-2.77 м.д., протона метиновой группы в виде мультиплета в области 4.73-4.82 м.д. Протоны метиленовой группы, связанной с атомом брома представлены в виде синглета при 4.02 м.д., протон, связанный с трифенилфосфониевой группой, проявляется в виде дублета при 5.24 м.д. ($^2J_{PH}$ 14.6 Гц). Протоны ароматической системы проявляются в виде четырех дублетов при 7.10 м.д. ($^3J_{HH}$ 8.4 Гц), 7.24 м.д. ($^3J_{HH}$ 8.4 Гц), 7.42 м.д. ($^3J_{HH}$ 8.4 Гц), 7.47 м.д. ($^3J_{HH}$ 8.4 Гц) и в виде двух синглетов при 7.16 м.д. и 7.36 м.д. Протоны фенильных групп проявляются в виде мультиплета в области 7.75-7.90 м.д., а протоны амидной группы в виде двух синглетов при 10.52 м.д. и 10.84 м.д.

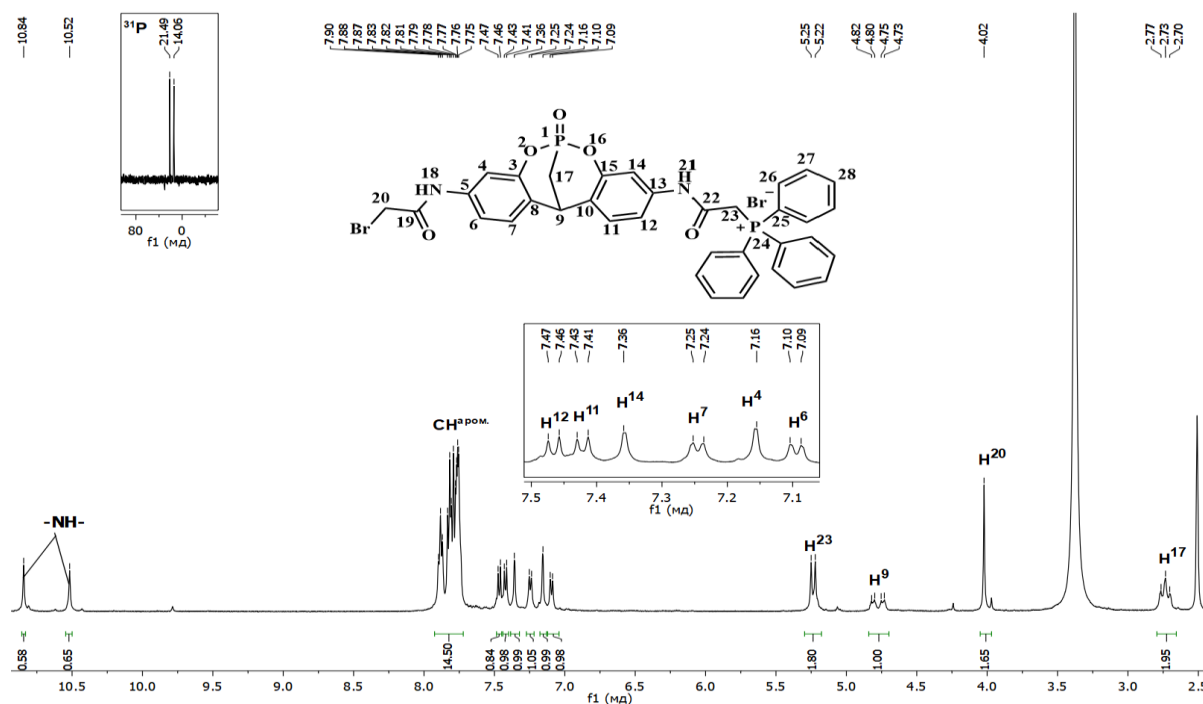


Рисунок 2.59 – Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (500.13 МГц, d_6 -ДМСО) для соединения **61**

В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ фосфониевой соли **61** представленном на рисунке 2.60, присутствуют сигналы атомов углерода метиленовой группы, связанной с атомом фосфора в виде дублета C^{17} (δ_{C} 14.7 м.д., $^1J_{\text{PC}}$ 110.8 Гц), атом углерода связанный с атомом брома представлен в виде синглета C^{20} (δ_{C} 25.3 м.д.), атом углерода связанный с трифенилфосфониевой группой в виде дублета C^{23} (δ_{C} 27.7 м.д., $^2J_{\text{PC}}$ 59.2 Гц). Атомы углерода ароматической системы, испытывающие спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора, проявляются в виде дублетов C^4 (δ_{C} 104.2, $^3J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), C^{14} (δ_{C} 104.5 м.д., $^3J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), C^{25} (δ_{C} 113.7 м.д., $^1J_{\text{CP}}$ 89.2 Гц), C^8 (δ_{C} 118.5 м.д., $^3J_{\text{PC}}$ 11.3 Гц), C^{10} (δ_{C} 119.0 м.д., $^3J_{\text{PC}}$ 11.3 Гц), C^{27} (δ_{C} 125.2 м.д., $^3J_{\text{CP}}$ 12.6 Гц), C^{26} (δ_{C} 128.9 м.д., $^2J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц), $\text{C}^{7,11}$ (δ_{C} 129.6 м.д., $^3J_{\text{PC}}$ 12.6 Гц), C^{28} (δ_{C} 130.2 м.д., $^4J_{\text{CP}}$ 2.5 Гц), C^{15} (δ_{C} 134.1, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц), C^{13} (δ_{C} 145.3, $^4J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), C^5 (δ_{C} 153.6, $^4J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц), а остальные атомы углерода C^6 (δ_{C} 110.2 м.д.), C^{10} (δ_{C} 110.5 м.д.), C^3 (δ_{C} 133.2 м.д.), C^{22} (δ_{C} 160.2 м.д.), C^{19} (δ_{C} 166.3 м.д.) проявляются в виде синглетов.

В ИК-спектре присутствуют характерные полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ (1249 см^{-1}), $\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$ (1609 см^{-1}), $1687\text{ (C=O см}^{-1}\text{)}$, $3424\text{ (NH см}^{-1}\text{)}$ групп.

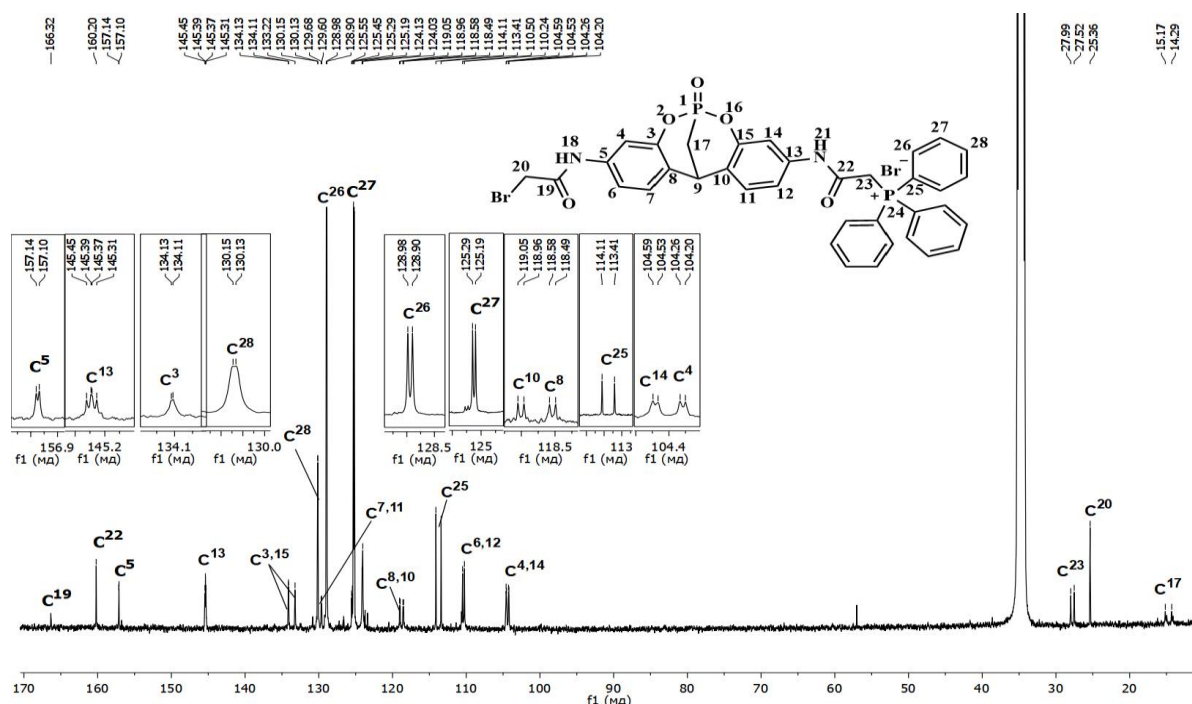
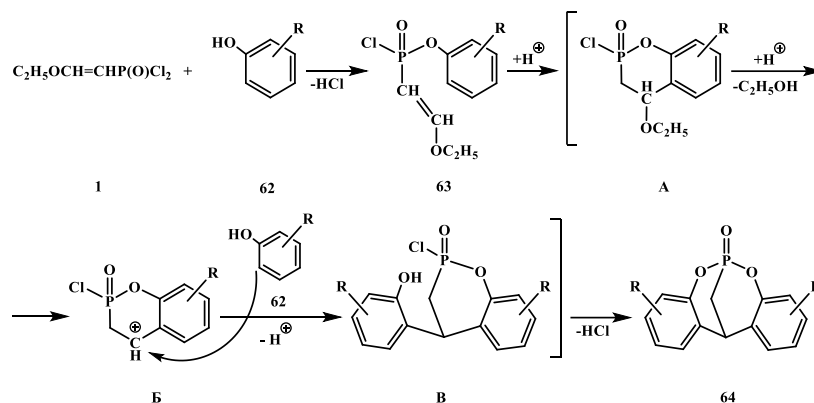


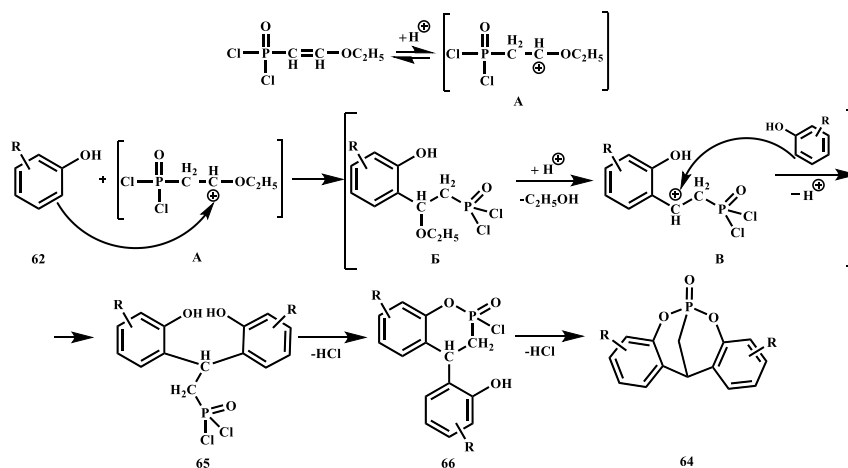
Рисунок 2.60 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (125.76 МГц, $\text{d}_6\text{-DMF}$) для соединения **61**

2.8 К вопросу о механизме реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с С-нуклеофилами в присутствии трифторуксусной кислоты

Полученные в настоящей диссертационной работе результаты исследования реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя, а также при использовании воды в качестве растворителя, позволили пересмотреть ранее предложенный нами механизм этой удивительной реакции. Впервые механизм этой реакции был опубликован в 2012 году (схема 2.32) [81]. Мы предположили, что на первой стадии реакции происходит фосфорилирование гидроксильной группы фенола **62** с образованием промежуточного винилхлорфосфоната **63**, который в результате протонирования превращается в фосфоциклан **A**. Последний в кислой среде претерпевает элиминирование молекулы спирта с генерированием карбокатиона **Б**. Дальнейшее его взаимодействие со второй молекулой фенола приводит к образованию промежуточного хлорфосфоната **В** и далее к конечному симметричному каркасному фосфонату **64**. Этот механизм реакции не объясняет образование в реакционной смеси фосфакумаринов, которые с фенолами в стандартных условиях проведения реакции не реагируют. Этот факт может быть объяснен тем, что фосфакумарины не лежат на пути образования каркасных фосфонатов, а образуются в результате реализации другого направления реакции.

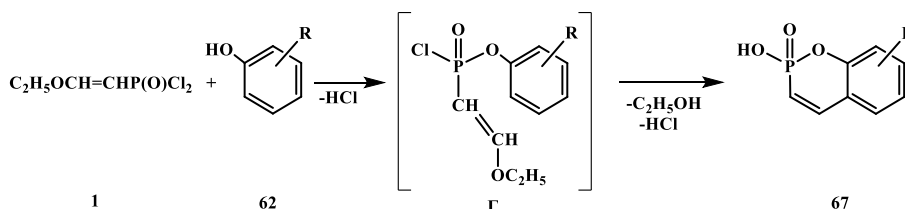


В ходе отдельных экспериментов, проведенных в диссертационной работе нами, было показано, что в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, осуществляемой в смеси трифторуксусная кислота – вода, выделены с высокими выходами диарилэтилфосфоновые кислоты (схемы 2.26, 2.27), а также фосфанофлавоноиды (схема 2.28). Следует отметить, что реакции протекали в течение трех часов при комнатной температуре. С учетом этих данных можно представить следующую схему реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с фенолами **62** (схема 2.33): на первом этапе реакции в результате протонирования винилдихлорфосфоната образуется реакционноспособная электрофильная частица **A**, которая вступает в реакцию Фриделя-Крафтса с молекулой фенола **62** с образованием интермедиата **Б**, который в условиях кислотного катализа отщепляет молекулу спирта с образованием реакционноспособного бензилкатиона **В**, взаимодействующего со второй молекулой фенола с образованием диарилэтилфосфоновой кислоты **65**. Последняя претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию до соответствующего фосфанофлавоноида **66**, который далее гетероциклизуется в термодинамически устойчивый целевой каркасный фосфонат **64**.



Второе, независимое направление реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с фенолами **62** (схема 2.34) осуществляется в результате нуклеофильного замещения у атома фосфора с образованием винилхлорфосфоната Г, который в условиях кислотного катализа в результате внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса превращается в фосфакумарин **67**.

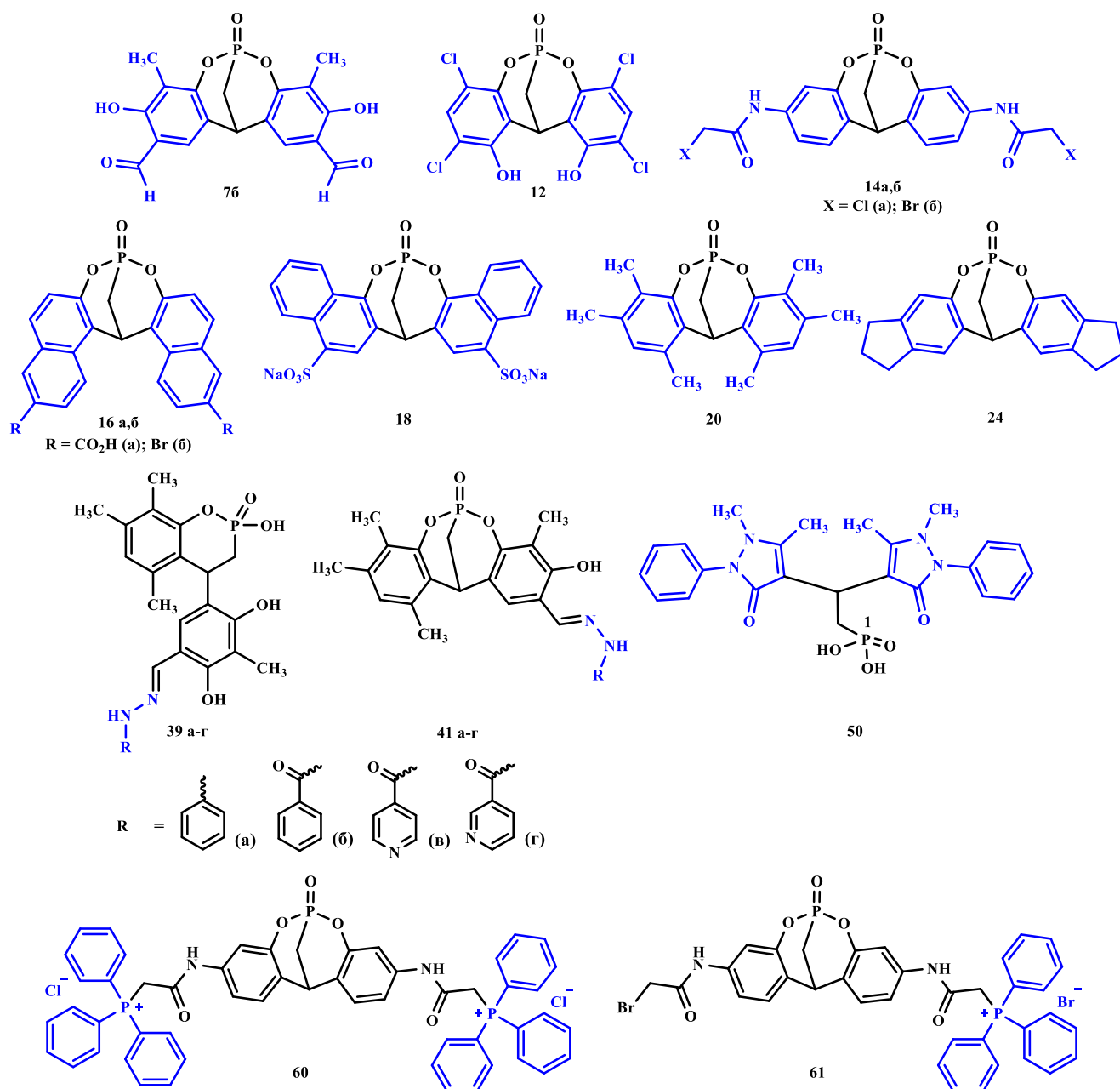
Схема 2.34



То есть, снижение нуклеофильности ароматического ядра приводит к образованию фосфокумаринов, и наоборот повышение нуклеофильности ароматического ядра приводит к образованию каркасных фосфонатов. Вот тут возникает вопрос: какова роль трифторуксусной кислоты как растворителя? Что позволяет получать каркасные фосфонаты с акцепторными заместителями в ароматическом ядре, а все реакции протекают при комнатной температуре? Этот факт может быть объяснен тем, что в среде трифторуксусная кислота – винилфосфоновая кислота формируется новая суперкислота, при помощи которой образуются высоко реакционноспособные электрофильные частицы. Формирование сложных систем из кислот различного типа, проявляющих свойства суперкислот было освещено в литературном обзоре данной диссертации, и показана их выдающаяся роль в реализации реакции Фриделя-Крафтса со слабыми ароматическими нуклеофилами. Таким образом, можно сделать вывод, что нами найдена новая каталитическая система, состоящая из двух Бренстедовских кислот: трифторуксусной и винилфосфоновой, позволяющая реализовать фосфоралкилирование даже слабых ароматических нуклеофилов (ароматических углеводородов) при комнатной температуре, что вносит неотъемлемый вклад в дальнейшее развитие реакции Фриделя-Крафтса.

2.9 Результаты биологических исследований

Наличие в структуре каркасных фосфонатов и фосфанофлавоноидов альдегидных, карбоксильных, сульфонильных, галогенметильных групп, атомов хлора, брома, фосфониевого или гидразонового фрагмента предполагает появление у этих соединений биологической активности различного типа.



Совместно с сотрудниками лаборатории химико-биологических исследований была изучена антимикробная (бактериостатическая, фунгистатическая, бактерицидная и фунгицидная) активности *in vitro* синтезированных соединений в диапазоне концентраций (500-0.97 мг/л). В качестве тест-объектов использовали культуры грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P FDA 209P (Sa), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (Ef), *Bacillus cereus* ATCC 10702 NCTC 8035 (Ef); грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922 (Ec), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 NCTC 12924 (Pa) и грибов *Candida albicans* ATCC 10231(Ca).

Антимикробную активность изучали методом серийных разведений в жидких питательных средах по методике [116], определяя минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), вызывающую задержку роста тест-микроорганизма.

Из приведенных в таблице 2.6.1 данных, видно, что соединения **7б, 14б, 39а, 41б, 41г, 60** обладают слабой антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий. В отношении грамотрицательных бактерий и грибов протестированные соединения оказались не активны.

Таблица 2.6.1 – Антимикробная активность каркасных фосфонатов и фосфанофлавоноидов

Соединения	МИК – минимальные ингибирующие концентрации в мкг/мл						
	<i>Sa</i>	<i>Ef</i>	<i>Bc</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
7 б	500±44	-	-	-	-	-	-
14 а	-	-	-	-	-	-	-
14 б	500±48	500±46	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-
39 а	250±19	250±21	500±44	-	-	-	-
39 б	-	-	-	-	-	-	-
39 в	-	-	-	-	-	-	-
39 г	-	-	-	-	-	-	-
41 а	-	-	-	-	-	-	-
41 б	250±18	250±21	500±49	-	-	-	-
41 в	-	-	-	-	-	-	-
41 г	250±19	250±20	500±47	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-
60	250±19	250±20	>500	-	-	-	-
61	-	-	-	-	-	-	-
Хлорамфеникол	31.3±2.5	62.5±4.8	62.5±5.3	-	-	-	-
Бактерицидная и фунгицидная активность							
7 б	-	-	-	-	-	-	-
14 а	-	-	-	-	-	-	-
14 б	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-
39 а	500±46	500±44	-	-	-	-	-
39 б	-	-	-	-	-	-	-
39 в	-	-	-	-	-	-	-
39 г	-	-	-	-	-	-	-
41 а	-	-	-	-	-	-	-
41 б	-	-	-	-	-	-	-
41 в	-	-	-	-	-	-	-
41 г	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-
60	500±45	500±45	-	-	-	-	-
61	-	-	-	-	-	-	-

Оценку цитотоксичности 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 основе интенсивности флуоресценции [117]. Для эксперимента использовали опухолевые культуры клеток М-Hela клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния Hela, клон М-Hela), HuTu-80 (аденокарцинома

двенадцатиперстной кишки человека) и на культурах нормальных клеточных линий *WI-38 VA 13* *subline 2RA* – клетки легкого эмбриона человека. Клеточные линии были получены из коллекций Института цитологии РАН (Санкт-Петербург) и НИИ вирусологии РАМН (Москва).

Таблица 2.6.2 – Цитотоксическое действие на раковые клеточные линии человека

Соединения	IC ₅₀ (μM)		
	M-HeLa	HuTu80	WI38
7 б	>100	>100	>100
12	109.9±9.2	101.2±7.8	113.3±10
14 а	17.3±0.7	66.4±2.7	139±2.8
14 б	>100	>100	>100
16а	>100	>100	198.4±16
16б	>100	>100	>100
18	101±8.3	188±15	-
20	>100	82.1±7.2	142.4±11
24	99.2±9.2	>100	>100
39 а	78.9±3.0	78.8±3.7	120.0±4.0
39 б	>100	>100	283.0±3.7
39 в	>100	>100	352.0±23
39 г	>100	>100	292.1±6.2
41 а	>100	>100	>100
41 б	99.8±0.3	66.0±4.9	314.0±3.0
41 в	96.7±7.9	80.9±8.2	274.7±12
41 г	109.0±5.4	101.6±0.9	265.9±1.9
50	>100	>100	>100
60	>100	>100	>100
61	>100	>100	>100
Сорафениб	35.7±1.7	5.0±0.9	17.1±1.4

Из приведенных в таблице 2.6.2 данных, видно, что соединения показали умеренную и низкую активность в отношении раковых клеток. Наиболее значимые результаты были получены для симметричного каркасного фосфоната на основе 2-хлор-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамида **14а**, цитотоксичность которого в отношении клеточной линии M-HeLa 17.3 μM, что в 2 раза превосходит по активности препарат сравнения Сорафениб.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Физико-химические методы исследования

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

Спектры ЯМР записаны на импульсивных 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 растворителях d_6 -ДМСО, d_7 -ДМФА и CDCl_3 . Химический сдвиг сигнала фосфора (^{31}P) измерялся относительно внешнего стандарта H_3PO_4 . Двумерные корреляционные эксперименты ^1H - ^{13}C HSQC оптимизированы на $^1J_{\text{CH}}$ 165 Гц, ^1H - ^{13}C HMBC оптимизированы на $^1J_{\text{CH}}$ 165 Гц и $^3J_{\text{CH}}$ 8 Гц.

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

Масс-спектры матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI) получены на масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF фирмы Bruker Daltonics. Измерения проводились в режиме положительной моды (фиксировались положительно заряженные ионы) в диапазоне $m/z = 100$ -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). Метод ионизации электрораспылением (ESI) использовался в режиме регистрации положительных (и/или отрицательных) ионов в диапазоне m/z от 70 до 3000. Напряжение на капилляре распылителя составляло 3500 В, а осушающим газом служил азот с температурой 250°C и расходом 10 л/мин. Образец вводили в поток через инжектор Rheodyne 7725 ("Реодайн", США). Данные обрабатывались с помощью программы Data Analysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

Элементный анализ соединений был проведен на высокотемпературном двухреакторном C, H, N-анализаторе фирмы «Carlo-Erba» марки EA 1108. Содержание галогенов определяли по методу Шенигера, а количественный анализ фосфора в полученных элементоорганических соединениях проводили пиролизом в токе кислорода.

Рентгеноструктурный анализ соединений был выполнен с использованием оборудования отделения рентгеноструктурных исследований Центра коллективного пользования ЦКС САЦ на базе лаборатории дифракционных методов исследований 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». Монокристалльные эксперименты проводились при температуре 293 К и 150 К на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker Smart Apex II (графитовый монохроматор λ (Mo K α) = 0.71073 Å) с CCD детектором. Структуры были расшифрованы прямым методом по программе SIR [118] и уточнены последовательно в изотропном и анизотропном приближениях по программе SHELXL-97 [119]. Расчеты были выполнены с помощью программ WinGX [120] и APEX2 [121]. Координаты атомов водорода были рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки были выполнены с использованием программы PLATON [122].

Температуры плавления определены на приборе X4 Melting-Point Apparatus.

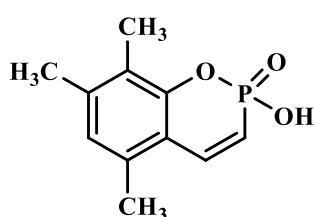
3.2 Используемые вещества и материалы

Используемые растворители очищали и обезвоживали в соответствии с известными методиками [123]. В ходе проведения экспериментов были использованы коммерчески доступные реактивы (пятихлористый фосфор, трифторуксусная кислота, 4-этилрезорцин, 4-гексилрезорцин, 4,6-дихлоррезорцин, 2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ол (сезамол), 2,3,5-триметилфенол, 4-гидроксикумарин, 2-изопропил-5-метилфенол (тимол), 5-изопропил-2-метилфенол (карвакрол), 2,4-дигидроксибензойная кислота, 2,4-дигидроксибензальдегид, 2,4-дигидрокси-3-метилбензальдегид, 5-этил-2,4-дигидроксибензальдегид, 6-гидрокси-2-нафтойная кислота, 2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ол (4-гидроксииндан), 1,3,5-тригидроксибензол (флороглюцин), *пара*-трет-бутилфенол, 1,2-дигидроксибензол (пирокатехин), 6-бром-2-нафтол, 2-нафтол, нафталин-2,3-диол, 4-гидрокси нафталин-1-сульфонат, 1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3*H*-пиразол-3-он (антипирин), фенилгидразин, бензоилгидразид, изониазид, гидразид никотиновой кислоты, трифенилфосфин) фирмы Acros Organics, Aldrich Sigma и Alfa Aesar.

3.3 Экспериментальная часть к главе 2

2-Этоксивинилдихлорфосфонат

Исходный 2-этоксивинилдихлорфосфонат синтезировали по известной методике реакцией пятихлористого фосфора с этилвиниловым эфиром и ацетоном [124].

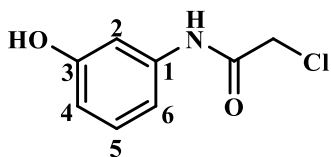


2-Гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксид (4)

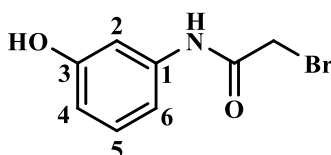
Выход 1.05 г (89%), белый порошок, Т.пл. = 206-208 °С. Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикации [86].

Общая методика получения галоген-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамидов

К 13.76 ммоль аминоксифенола, растворенного в смеси этилацетата (30 мл) и 1М водного раствора гидрокарбоната натрия (35 мл), добавляли по каплям 20.64 ммоль хлорацетилхлорида (или бромацетилбромида) и перемешивали 4 часа. Органический и водный слои разделили. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Образовавшийся осадок многократно промыли гексаном (20 мл), отфильтровали и высушили в вакууме до постоянной массы.



2-хлоро-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамид (13а) Выход 1.95 г (76%), белый порошок, Т.пл. = 121-122 °С. Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикации [125].

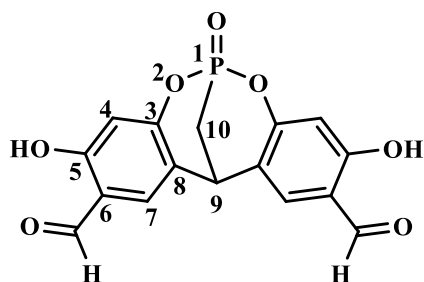


2-бromo-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамид (13б) Выход 2.35 г (75%), белый порошок, Т.пл. = 145-149 °С. Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикации [125].

Общая методика получения симметричных каркасных фосфонатов (7 а,б, 9, 10, 12, 14 а,б, 16 а,б, 18, 20, 22, 24)

К 2.23 ммоль 2,4-дигидроксифенальдегида **6а** (или 2,4-дигидрокси-3-метилбензальдегида **6б**, 2,4-дигидроксифенольной кислоты **8**, 4,6-дихлоррезорцина **11**, 2-хлоро-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамида **13а**, 2-бromo-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамида **13б**, 6-гидрокси-2-нафтойной кислоты **15а**, 6-бром-2-нафтола **15б**, 4-гидрокси-нафталин-1-сульфоната **17**, 2,3,5-триметилфенола **19**, *пара-трет*-бутилфенола **21**, 2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ола **23**, 1,3,5-тригидроксифенола **25**), растворенного в 3 мл трифторуксусной кислоты, добавляли по каплям 1.12 ммоль 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме водоструйного насоса, в остатке масло, которое растворяли в диэтиловом эфире. Выпавший осадок перекристаллизовывали из изопропилового спирта, отфильтровали и высушили в вакууме до постоянной массы.

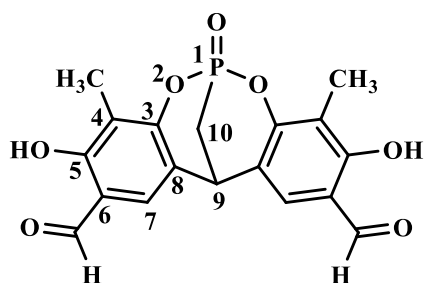
3,9-Дигидрокси-12*H*-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфоцин-2,10-дикарбальдегид-6-оксид (7а)



Выход 0.23 г (62%), белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1264 (P=O), 1604 (C=C_{аром}), 1653 (CHO), 3475 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.83 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 18.1, $^3J_{\text{HH}}$ 3.8, 2H, H¹⁰), 4.87-5.07 м (1H, H⁹), 6.63 с (2H, H⁴), 7.91 с (2H, H⁷), 10.14 с (2H, CHO), 11.02 с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 14.8. Найдено

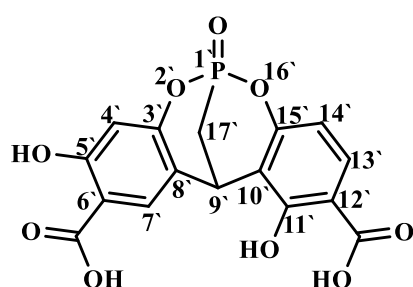
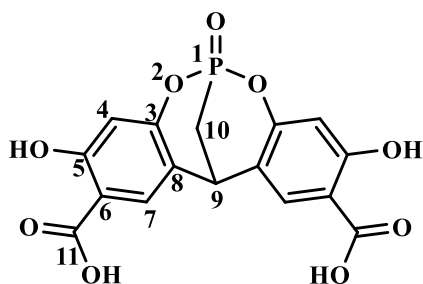
(%): С 55.48; Н 4.05; Р 8.96. $C_{16}H_{11}O_7P$. Вычислено (%): С 55.51, Н 3.20; Р 8.95. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z): 715 $[2M+Na]^+$.

3,9-Дигидрокси-4,8-диметил-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-2,10-дикарбальдегид 6-оксид (76)



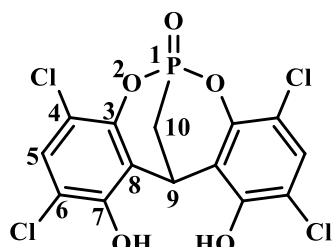
Выход 0.35 г (83 %), белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1280 (P=O), 1601 ($C=C_{аром}$), 1654 (CHO), 2929 (CH_3), 3443 (OH). Спектр ЯМР 1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/Гц$): 2.06 с (6H, CH_3), 2.84 дд ($^2J_{PH}$ 16.6, $^3J_{HH}$ 4.0, 2H, H^{10}), 4.95 дт ($^3J_{PH}$ 36.6, $^3J_{HH}$ 4.0, 1H, H^9), 7.82 с (2H, H^7), 9.94 с (2H, CHO), 11.07 с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/Гц$): 8.0 с (CH_3), 19.2 д ($^1J_{CP}$ 109.7 Гц, C^{10}), 40.0 с (C^9), 115.3 д ($^3J_{CP}$ 7.8 Гц, C^4), 117.7 с (C^6) 120.2 д ($^3J_{CP}$ 11.5 Гц, C^8), 129.9 с (C^7), 154.2 д ($^2J_{CP}$ 7.5 Гц, C^3), 159.2 с (C^5), 194.6 с (CHO). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 14.2. Найдено (%): С 57.75; Н 4.01; Р 8.29. $C_{18}H_{15}O_7P$. Вычислено (%): С 57.76, Н 4.04, Р 8.28. Масс-спектр (ESI, m/z): 397 $[M+Na]^+$.

3,9-Дигидрокси-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-2,10-дикарбоновой кислоты-6-оксид (9), 1,9-Дигидрокси-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-2,10-дикарбоновой кислоты-6-оксид (10)



Выход 0.38 г (61%), белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1221 (P=O), 1628 ($C=C_{аром}$), 1680 (C=O), 3252 (OH). Спектр ЯМР 1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/Гц$): 2.76-2.82 м (2H, $H^{9,9'}$), 4.97 дт ($^3J_{PH}$ 40.2 Гц, $^3J_{HH}$ 4.3 Гц, 1H, H^{17}), 5.07 дт ($^3J_{PH}$ 36.1 Гц, $^3J_{HH}$ 4.0 Гц, 1H, H^{10}), 6.63 с (1H, H^4), 6.64 с (1H, H^{13}), 6.66 с (1H, H^4) 7.69 д ($^3J_{HH}$ 8.8 Гц, 1H, H^{15}), 7.91 с (1H, H^7), 8.05 с (1H, H^7). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 14.0, 14.1. Масс-спектр (ESI, m/z): 379 $[M+H]^+$.

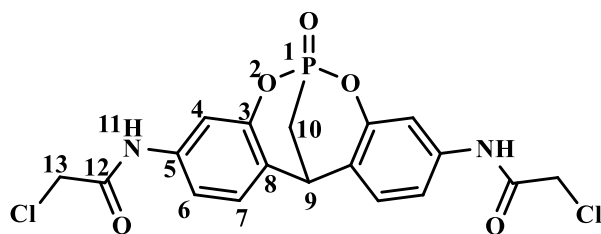
2,4,8,10-Тетрахлор-1,11-дигидрокси-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-6-оксид (12)



Выход 0.75 г (63%), белый порошок, Т.пл. >300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1261 (P=O), 1622 ($C=C_{аром}$), 3252 (OH). Спектр ЯМР 1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/Гц$): 2.87 дд ($^2J_{PH}$ 16.1, $^3J_{HH}$ 4.1 Гц, 2H, H^{10}), 5.56 дт ($^3J_{PH}$ 36.3 Гц, $^3J_{HH}$ 4.1 Гц, 1H, H^9), 7.55 с (2H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/Гц$): 18.7 д ($^1J_{CP}$ 110.9 Гц, C^{10}), 31.2 д ($^2J_{CP}$ 10.6 Гц, C^9), 112.2 д ($^3J_{CP}$ 5.7 Гц, C^4), 117.3 с (C^6), 118.5 д ($^3J_{CP}$ 10.3 Гц, C^8), 129.1 с

(C⁵), 146.7 д (²J_{CP} 6.9 Гц, C³), 151.1 с (C⁷). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, d₆-ДМСО, δ, м.д.): 14.5. Найдено (%): С 39.34; Н 1.64; Cl 32.79 Р 7.26. C₁₄H₇Cl₄O₅P. Вычислено (%): С 39.29, Н 1.65, Cl 33.31, Р 7.24.

***N,N'*-(6-Окси-12*H*-6,12-метано-дибензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфоцин-3,9-диил)бис(2-хлорацетамид) (14а)**

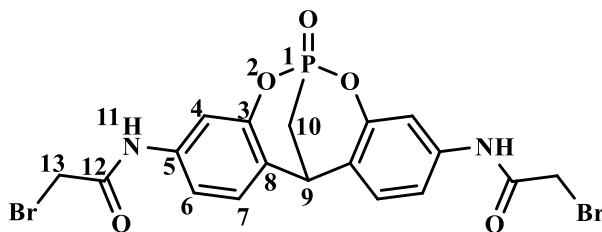


Выход 0.46 г (75%), белый порошок, Т.пл. > 300 °С.

ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1248 (P=O), 1617 (C=C_{аром}), 1677 (C=O), 3450 (NH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, d₆-ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 2.75 дд (²J_{PH} 16.4, ³J_{HH} 3.9, 2H, H¹⁰), 4.23 с (4H, H¹³), 4.78 дт (³J_{PH}

35.9, ³J_{HH} 3.9, 1H, H⁹), 7.25 д (³J_{HH} 8.4, 2H, H⁷), 7.34 с (2H, H⁴), 7.46 д (³J_{HH} 8.4, 2H, H⁶), 10.39 с (2H, -NH-). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, d₆-ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 20.0 д (¹J_{CP} 109.8 Гц, C¹⁰), 25.9 с (C⁹), 43.9 с (C¹³) 109.6 д (³J_{CP} 9.0 Гц, C⁴), 115.7 с (C⁶), 123.8 д (³J_{CP} 12.1 Гц, C⁸), 129.3 с (C⁷), 139.3 с (C⁵), 150.7 д (²J_{CP} 7.1 Гц, C³), 165.3 с (C¹²). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, d₆-ДМСО, δ, м.д.): 14.1. Найдено (%): С 48.98; Н 3.40; Cl 15.87; N 6.35; Р 7.03. C₁₈H₁₅Cl₂N₂O₅P. Вычислено (%): С 49.00; Н 3.43; Cl 16.07; N 6.35; Р 7.02. Масс-спектр (MALDI-TOF, *m/z*): 442 [M+H]⁺.

***N,N'*-(6-Окси-12*H*-6,12-метано-дибензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфоцин-3,9-диил)бис(2-бромацетамид) (14б)**

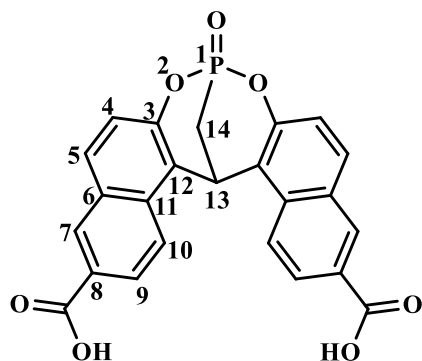


Выход 0.4 г (66%), белый порошок, Т.пл. > 300 °С.

ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1248 (P=O), 1610 (C=C_{аром}) 1687 (C=O), 3449 (NH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, d₆-ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 2.75 дд (²J_{PH} 16.2, ³J_{HH} 3.8, 2H, H¹⁰), 4.00 с (4H, H¹³), 4.77 дт (³J_{PH}

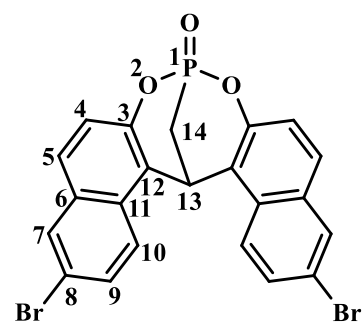
36.1, ³J_{HH} 3.9, 1H, H⁹), 7.23 д (³J_{HH} 8.4, 2H, H⁷), 7.33 с (2H, H⁴), 7.45 д (³J_{HH} 8.4, 2H, H⁶), 10.47 с (2H, -NH-). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (150.92 МГц, d₆-ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 19.6 д (¹J_{CP} 110.4 Гц, C¹⁰), 40.0 с (C⁹), 109.3 д (³J_{CP} 8.5 Гц, C⁴), 115.4 с (C⁶), 122.9 д (³J_{CP} 11.2 Гц, C⁸), 128.5 с (C⁷), 138.9 с (C⁵), 150.0 д (²J_{CP} 7.3 Гц, C³), 171.1 с (C¹²). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, d₆-ДМСО, δ, м.д.): 14.1. Найдено (%): С 40.75; Н 2.83; Br 30.19; N 5.28; Р 5.85. C₁₈H₁₅Br₂N₂O₅P. Вычислено (%): 40.78; Н 2.85; Br 30.15; N 5.28; Р 5.84.

16H-8,16-Метанодинафто[2,1-d:1',2'-g][1,3,2]диоксафосфоцин-3,13-дикарбоновая кислота-8-оксид (16a)



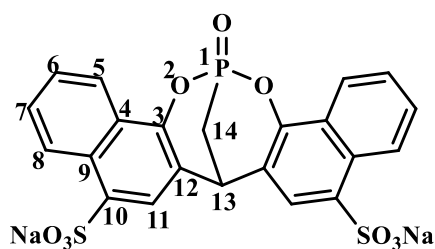
Выход 0.62 г (62%), белый порошок, Т.пл. >300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1231 (P=O), 1626 (C=C_{аром}), 2854-2927 (COOH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 3.09 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 15.9, $^3J_{\text{HH}}$ 3.7, 2H, H¹⁴), 6.50 дт ($^3J_{\text{PH}}$ 33.3, $^3J_{\text{HH}}$ 3.7, 1H, H¹³), 7.37 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.9, 2H, H⁵), 8.06 дд ($^3J_{\text{HH}}$ 8.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7, 2H, H⁴), 8.07 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.9, 2H, H⁹), 8.52 д ($^4J_{\text{HH}}$ 1.5, 2H, H⁷), 8.85 д ($^3J_{\text{HH}}$ 9.1, 2H, H¹⁰). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 21.0 д ($^1J_{\text{CP}}$ 111.7 Гц, C¹⁴), 33.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 10.3 Гц, C¹³), 121.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.8 Гц, C⁴), 121.9 д ($^3J_{\text{CP}}$ 10.9 Гц, C¹²), 125.8 с (C¹⁰), 127.2 с (C⁹), 128.2 с (C⁸), 130.8 с (C⁶), 132.2 с (C⁵), 132.7 с (C⁷), 133.7 с (C¹¹) 152.7 д ($^2J_{\text{CP}}$ 8 Гц, C³), 168.0 с (COOH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 15.3. Найдено (%): С 64.57; Н 3.36; Р 6.95. $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{P}$. Вычислено (%): С 64.58, Н 3.39; Р 6.94. Масс-спектр (ESI, m/z): 447 [M+H]⁺.

3,13-Дибром-16H-8,16-метанодинафто[2,1-d:1',2'-g][1,3,2]диоксафосфоцин-8-оксид (16b)



Выход 0.54 г (77%), белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1232 (P=O), 1591 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 3.05 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 15.9, $^3J_{\text{HH}}$ 4.0, 2H, H¹⁴), 6.44 дт ($^3J_{\text{PH}}$ 33.3, $^3J_{\text{HH}}$ 4.2, 1H, H¹³), 7.35 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.9, 2H, H⁵), 7.74 дд ($^3J_{\text{HH}}$ 9.2, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2, 2H, H⁴), 7.86 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.9, 2H, H⁹), 8.17 д ($^4J_{\text{HH}}$ 2.1, 2H, H⁷), 8.69 д ($^3J_{\text{HH}}$ 9.2, 2H, H¹⁰). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 20.7 д ($^1J_{\text{CP}}$ 112.1 Гц, C¹⁴), 32.5 с (C¹³), 118.7 с (C¹⁰), 121.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.0 Гц, C⁴), 121.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.3 Гц, C¹²), 126.9 с (C⁹), 129.6 с (C⁶), 129.8 с (C⁵), 130.3 с (C⁷), 130.9 с (C¹¹), 132.3 с (C⁸), 150.8 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C³). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 15.3. Найдено (%): С 51.16; Н 2.52; Br 31.00; Р 6.01. $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено (%): С 51.20; Н 2.54; Br 30.96; Р 6.00. Масс-спектр (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺.

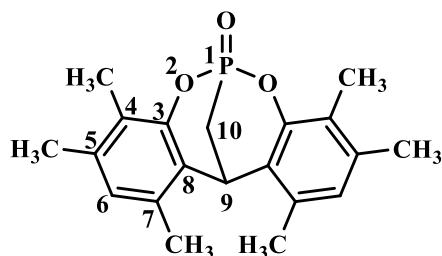
Натрия 7H-7,15-метанодинафто[1,2-d:2',1'-g][1,3,2]диоксафосфоцин-5,9-дисульфат-15-оксид (18)



Выход 0.28 г (63%), белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1225 (P=O), 1371 (SO₃Na), 1573 (C=C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.98 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 16.5, $^3J_{\text{HH}}$ 3.1 Гц, 2H, H¹⁴), 5.28 дт ($^3J_{\text{PH}}$ 35.9, $^3J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц, 1H, H¹³), 7.52-7.59 м (4H, H^{6,7}), 8.08 д ($^3J_{\text{HH}}$ 7.4, 2H, H⁵), 8.10 с (2H, H¹¹), 8.80 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.2, 2H, H⁸). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 20.7 д ($^1J_{\text{CP}}$ 109.9 Гц, C¹⁴), 41.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 10.6 Гц, C¹³), 121.4 с (C⁵), 122.1 с (C⁸), 122.2 с (C¹¹), 125.4 с (C⁷), 125.7 д ($^3J_{\text{CP}}$

7.1 Гц, C^{12}), 127.4 с (C^4), 128.8 с (C^6), 130.2 с (C^9), 141.4 с (C^{10}), 146.9 д ($^2J_{CP}$ 8.0 Гц, C^3). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 15.8. Найдено (%): С 46.80; Н 2.66; Na 8.16; Р 5.50; S 11.35. $C_{22}H_{15}Na_2O_9PS_2$. Вычислено (%): С 46.98; Н 2.68; Na 8.15; Р 5.49; S 11.36.

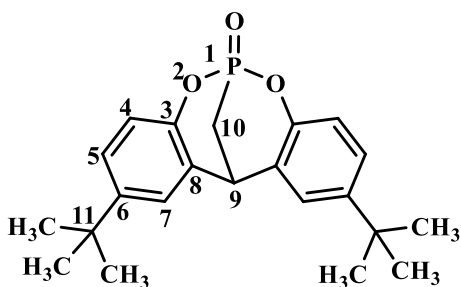
1,3,4,8,9,11-Гексаметил-12H-6,12-метанодинбензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-6-оксид (20)



Выход 0.91 г (73%), белый порошок, Т.пл. = 218 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1271 (P=O), 1617 ($C=C_{аром}$), 2973 (CH_3). Спектр ЯМР 1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/Гц$): 2.08 с (6H, CH_3), 2.15 с (6H, CH_3), 2.37 с (6H, CH_3), 2.48 дд ($^2J_{PH}$ 10.0, $^3J_{HH}$ 4.0, 2H, H^{10}), 4.99 дт ($^3J_{PH}$ 33.8, $^3J_{HH}$ 4.0, 1H, H^9), 6.79 с (2H, H^6).

Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/Гц$): 12.0 с (CH_3), 19.6 с (CH_3), 20.6 с (CH_3), 21.9 д ($^1J_{CP}$ 114.4 Гц, C^{10}), 34.8 д ($^2J_{CP}$ 10.2 Гц, C^9), 123.4 д ($^3J_{CP}$ 10.5 Гц, C^4), 123.6 д ($^3J_{CP}$ 7.1 Гц, C^8), 127.8 с (C^6), 133.4 с (C^5), 137.1 с (C^7), 150.7 д ($^2J_{CP}$ 8.0 Гц, C^3). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 15.6. Найдено (%): С 70.18, Н 6.73, Р 9.06. $C_{20}H_{23}O_3P$. Вычислено С 70.16; Н 6.77; Р 9.05. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z): 343.1 $[M+H]^+$, 365.1 $[M+Na]^+$, 382.1 $[M+K]^+$.

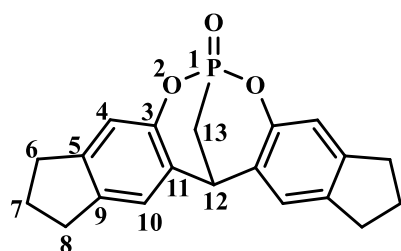
2,10-Ди-трет-бутил-12H-6,12-метанодинбензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин-6-оксид (22)



Выход 0.27 г (69%), белый порошок, Т.пл. = 220 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 939-1237 ($(CH_3)_3C-$), 1237 (P=O), 1617 ($C=C_{аром}$). Спектр ЯМР 1H (399.93 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.29 с (18H, CH_3), 2.56 дд ($^2J_{PH}$ 16.8, $^3J_{HH}$ 4.0 Гц, 2H, H^{10}), 4.56 дт ($^3J_{PH}$ 34.1, $^3J_{HH}$ 4.0 Гц, 1H, H^9), 6.98 д ($^3J_{HH}$ 8.5 Гц, 2H, H^5), 7.23 д ($^3J_{HH}$ 8.6 Гц, 2H, H^4), 7.27 с (2H, H^7). Спектр ЯМР ^{13}C

(125.76 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 20.8 д (C^{10} , $^1J_{CP}$ 112.1 Гц), 31.4 с (CH_3), 34.4 с (C^{11}), 43.1 д ($^2J_{CP}$ 10 Гц, C^9), 118.8 д ($^3J_{CP}$ 8.5 Гц, C^4), 124.8 с (C^5), 125.9 с (C^7), 126.5 д ($^3J_{CP}$ 10.9 Гц, C^8), 147.5 с (C^6), 148.4 д ($^2J_{CP}$ 7.9 Гц, C^3). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.3. Найдено (%): С 71.35; Н 7.30; Р 8.38. $C_{22}H_{27}O_3P$. Вычислено (%): С 71.33, Н 7.35; Р 8.36. Масс-спектр (ESI, m/z): 371.06 $[M+H]^+$, 741.25 $[2M+H]^+$.

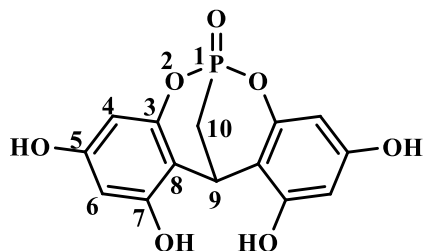
2,3,9,10,11,13-Гексагидро-1H-6,13-метанодиндено[5,6-d:5',6'-g][1,3,2]диоксафосфоцин-6-оксид (24)



Выход 0.27 г (67%), белый порошок, Т.пл. = 286 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1252 (P=O), 1619 ($C=C_{аром}$). Спектр ЯМР 1H (399.93 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 2.05 м (4H, H^7), 2.49 дд ($^2J_{PH}$ 16.7, $^3J_{HH}$ 4.0 Гц, 2H, H^{13}), 2.84 м (8H, $H^{6,8}$), 4.48 дт ($^3J_{PH}$ 34.4, $^3J_{HH}$ 4.0 Гц, H^{12}), 6.90 с (2H, H^4), 7.09 с (2H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 21.3 д ($^1J_{CP}$ 112.9 Гц, C^{13}), 26.3 с (C^7), 32.6 с (C^6), 33.2 с (C^8), 43.0 д ($^2J_{CP}$ 10.2 Гц, C^{12}), 115.7 д ($^3J_{CP}$ 8.3 Гц, C^4), 123.8 с (C^{10}), 125.5 д ($^3J_{CP}$ 10.8 Гц, C^{11}), 140.8 с (C^5), 146.1 с (C^9),

149.9 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.9 Гц, C³). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.4. Найдено (%): С 71.01; Н 5.62; Р 9.17. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено (%): С 71.00; Н 5.66; Р 9.15. Масс-спектр (ESI, m/z): 361 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1,3,9,11-Тетрагидрокси-12Н-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфин-6-оксид (26)

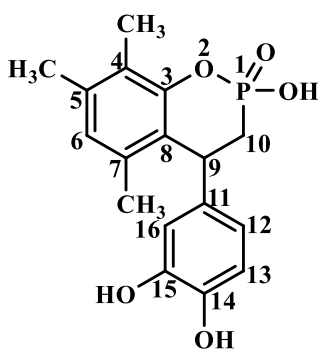


Выход 0.14 г (56%), белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1234 (P=O), 1607 (C=C_{аром}), 3475 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_7 -ДМФА, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.60 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 15.8 $^3J_{\text{HH}}$ 4.2, 2H, H¹⁰), 5.10 дт ($^3J_{\text{PH}}$ 35.3 $^3J_{\text{HH}}$ 4.3, 1H, H⁹), 6.10 с (2H, H⁴), 6.25 с (2H, H⁶), 9.82 с (2H, ОН), 10.02 с (2H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_7 -ДМФА, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.2 д ($^1J_{\text{CP}}$ 111.5 Гц, C¹⁰), 22.4 д ($^2J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц, C⁹), 92.7 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.9 Гц, C⁴), 94.1 с (C⁶), 102.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 10.1 Гц, C⁸), 147.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц, C³), 149.5 с (C⁷), 153.4 с (C⁵). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_7 -ДМФА, δ , м.д.): 13.4. Найдено (%): С 52.17; Н 3.41; Р 9.63. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_7\text{P}$. Вычислено (%): С 52.19; Н 3.44; Р 9.61. Масс-спектр (ESI, m/z): 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 667 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

Общая методика получения фосфанофлавоноидов (28, 30, 32а,б, 34 а-в)

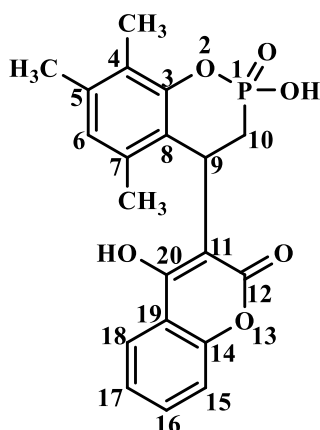
К смеси 1.3 ммоль 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида **4** и 1.3 ммоль 1,2-дигидроксифенила **27** (или 4-гидроксикумарина **29**, 2-нафтола **31а**, нафталин-2,3-диола **31б**, толуола **33а**, *o*-ксилола **33б**, *m*-ксилола **33в**) добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали 10 ч при температуре 70 °С. Выпавший из реакционной смеси осадок промыли диэтиловым эфиром (20 мл), отфильтровали и высушили в вакууме до постоянной массы.

4-(3,4-Дигидроксифенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксид (28)



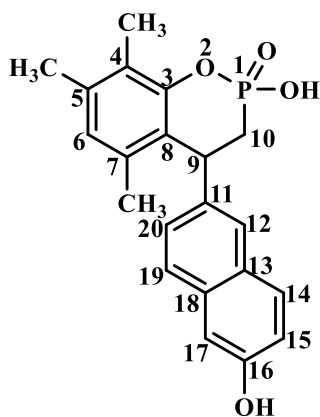
Выход 0.27 г (60%) белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1209 (P=O), 1618 (C=C_{аром}), 2868, 2922, 2969 (CH₃), 3352 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.01 с (3H, CH₃), 2.09 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 2.22–2.40 м (2H, H¹⁰), 4.40 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 34.9, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц, H⁹), 4.46 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 34.9, $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц, H⁹), 6.37 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1 Гц, H¹³), 6.42 с (1H, H¹⁶), 6.57 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц, H¹²), 6.75 с (1H, H⁶), 8.60 с (2H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 12.6 с (CH₃), 19.9 с (CH₃), 20.4 с (CH₃), 30.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 128.0 Гц, C¹⁰), 39.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц, C⁹), 115.8 с (C⁶), 116.3 с (C¹⁶), 119.2 с (C¹³), 124.7 д ($^3J_{\text{CP}}$ 4.8 Гц, C⁴), 125.7 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.2 Гц, C⁸), 127.6 с (C¹²), 134.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 3.1 Гц, C¹¹), 134.5 с (C⁵), 136.9 с (C⁷), 144.6 с (C¹⁵), 145.8 с (C¹⁴), 151.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C³). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 22.2. Найдено, %: С 61.45, Н 5.16, Р 9.32. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 61.37, Н 5.07, Р 9.25.

4-Гидрокси-3-(2-гидрокси-5,7,8-триметил-2-оксидо-3,4-дигидробензо[е][1,2] оксафосфинин-4-ил)-2H-хромен-2-он (30)



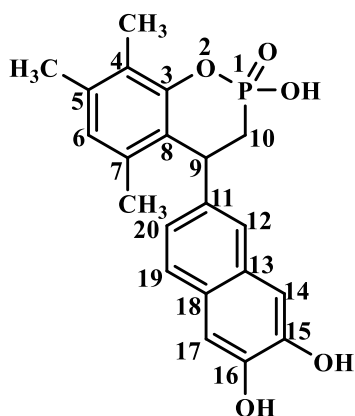
Выход 0.12 г (25%) белый порошок, Т.пл. >300 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1204 (P=O), 1653 (C=C_{аром}), 1717 (C=O), 2924, 2963 (CH₃), 3420 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, d₆- ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 1.93 м (1H, H¹⁰), 2.23 с (3H, CH₃), 2.26 м (1H, H¹⁰), 2.30 с (3H, CH₃), 2.32 с (3H, CH₃), 4.30 дт (0.5H, ³J_{PH} 30.0, ³J_{HH} 5.2 Гц, H⁹), 4.35 дт (0.5H, ³J_{PH} 30.0, ³J_{HH} 5.2 Гц, H⁹), 6.88 (1H, H⁶), 7.46 т (1H, ³J_{HH} 8.3 Гц, H^{15,17}), 7.68 м (2H, H¹⁶), 8.00 д (1H, ³J_{HH} 8.3 Гц, H¹⁸). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, d₆- ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 12.6 с (CH₃), 19.0 с (CH₃), 20.2 с (CH₃), 27.0 д (¹J_{CP} 108.2 Гц, C¹⁰), 33.3 с (C⁹), 104.2 д (³J_{CP} 4.1 Гц, C⁴), 115.5 с (C¹¹), 117.4 с (C⁶), 120.2 д (³J_{CP} 2.8 Гц, C⁸), 122.1 с (C¹⁹), 123.5 с (C¹⁸), 125.3 с (C¹⁵), 129.0 с (C¹⁷), 133.1 с (C¹⁶), 133.8 с (C⁷), 136.8 с (C⁵), 149.1 с (C³), 153.1 с (C¹⁴), 157.3 с (C²⁰), 162.0 с (C¹²). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д.): 22.2. Найдено, %: С 62.09, Н 4.89, Р 7.93. С₂₀Н₁₉О₆Р. Вычислено, %: С 62.18, Н 4.96, Р 8.02. Масс-спектр (ESI, m/z): 387.0 [M+H]⁺, 409.0 [M+Na]⁺.

2-Гидрокси-4-(6-гидрокси-нафталин-2-ил)-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксид (32а)



Выход 0.3 г (63%) белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1227 (P=O), 1565 (C=C_{аром}), 1604 (C=C_{аром}), 2864, 2920 (CH₃), 3651 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, d₆- ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.04 с (3H, CH₃), 2.14 с (3H, CH₃), 2.24 с (3H, CH₃), 2.40 дд (1H, ²J_{PH} 16.3 Гц, ³J_{HH} 3.1 Гц, H¹⁰), 2.56 дд (1H, ²J_{PH} 16.3 Гц, ³J_{HH} 3.1 Гц, H¹²), 4.70 дд (0.5H, ³J_{PH} 35.3, ³J_{HH} 2.9 Гц, H⁹), 4.79 дд (0.5H, ³J_{PH} 35.3, ³J_{HH} 2.9 Гц, H⁹), 6.80 с (1H, H⁶), 7.01 дд (1H, ³J_{HH} 8.8 Гц, H¹⁵), 7.05 с (1H, H¹⁷), 7.21 дд (1H, ³J_{HH} 8.8 Гц, H²⁰), 7.34 с (1H, H¹²), 7.57 д (1H, ³J_{HH} Гц, 8.8 H¹⁴), 7.58 д (1H, ³J_{HH} 8.8 Гц, H¹⁹), 9.60 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 11.7 с (CH₃), 18.9 с (CH₃), 19.4 с (CH₃), 29.3 д (¹J_{CP} 127.9 Гц, C¹⁰), 38.6 д (²J_{CP} 7.2 Гц, C⁹), 108.4 с (C¹⁷), 118.5 с (C¹⁵), 123.9 д (³J_{CP} 4.6 Гц, C¹¹), 124.0 д (³J_{CP} 11.0 Гц, C⁸), 125.3 с (C¹²), 126.0 с (C²⁰), 126.3 с (C⁶), 126.7 с (C⁴), 127.4 с (C¹³), 129.1 с (C⁷), 133.3 с (C¹⁴), 133.6 с (C¹⁷), 136.2 с (C¹⁹), 136.3 с (C⁵), 150.0 д (²J_{CP} 7.4 Гц, C³), 155.0 с (C¹⁶). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д.): 21.6. Найдено, %: С, 68.47; Н, 5.75; Р, 8.41. С₂₁Н₂₁О₄Р. Вычислено, %: С, 68.39; Н, 5.66; Р, 8.32. Масс-спектр (ESI, m/z): 369.1 [M+H]⁺; 407.1 [M+Na]⁺.

4-(6,7-Дигидрокси-нафталин-2-ил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксид (32б)



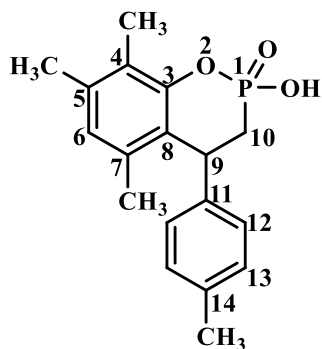
Выход 0.27 г (55%) белый порошок, Т.пл. >300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1226 (P=O), 1562, 1612 (C=C_{аром}), 2918, 2977 (CH₃), 3517 (OH).

Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.03 с (3H, CH₃), 2.14 с (3H, CH₃), 2.23 с (3H, CH₃), 2.34 дд (1H, $^2J_{\text{PH}}$ 16.0, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц, H¹⁰), 2.54 дд (1H, $^2J_{\text{PH}}$ 16.0, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц, H¹⁰), 4.65 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 35.1, $^3J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц, H⁹), 4.74 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 35.1, $^3J_{\text{HH}}$ 3.0 Гц, H⁹), 6.79 с (1H, H⁶), 6.91 с (1H, H¹⁴), 6.98 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, H²⁰), 7.02 с (1H, H¹²), 7.18 с (1H, H¹⁷), 7.44 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, H¹⁹). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76

МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 11.7 (CH₃), 19.0 с (CH₃), 19.4 с (CH₃), 29.3 д ($^1J_{\text{CP}}$ 128.1 Гц, C¹⁰), 38.7 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц, C⁹), 109.2 с (C¹⁷), 109.4 с (C¹⁴), 123.0 с (C¹²), 123.4 с (C²⁰), 123.8 д ($^3J_{\text{CP}}$ 4.6 Гц, C⁴), 124.4 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.8 Гц, C⁸), 125.6 с (C⁶), 126.6 с (C¹⁸), 127.4 с (C⁷), 128.5 с (C¹⁹), 133.6 с (C⁵), 136.1 с (C¹³), 136.6 с (C¹¹), 146.5 с (C¹⁶), 146.9 с (C¹⁵), 150.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.3 Гц, C³). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 21.9. Найдено, %: С 65.53, Н 5.43, Р 7.98. С₂₁Н₂₁О₅Р. Вычислено, %: С 65.62, Н 5.51, Р 8.06. Масс-спектр (ESI, m/z): 385.1 [M+H]⁺.

2-Гидрокси-5,7,8-триметил-4-(*p*-толил)-3,4-дигидробензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксид (34a)

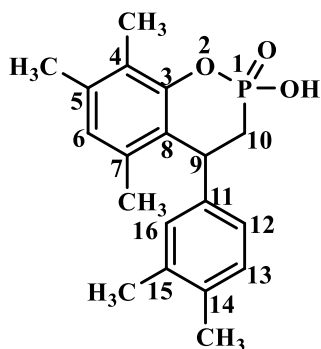
Выход 0.2 г (50%) белый порошок, Т.пл. = 290-292 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1215 (P=O), 1616



(C=C_{аром}), 2866, 2919, 2943 (CH₃), 3429 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.02 с (3H, CH₃), 2.11 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 2.24 с (3H, CH₃), 2.32–2.50 м (2H, H¹⁰), 4.56 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 36.0, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5 Гц, H⁹), 4.62 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 36.0, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5 Гц, H⁹), 6.78 с (1H, H⁶), 6.97 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц, H¹³), 7.04 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц, H¹³). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 12.6 (CH₃), 19.9 с (CH₃), 20.4 с (CH₃), 21.5 с (CH₃), 30.3 д ($^1J_{\text{CP}}$ 128.5 Гц, C¹⁰), 39.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.3 Гц,

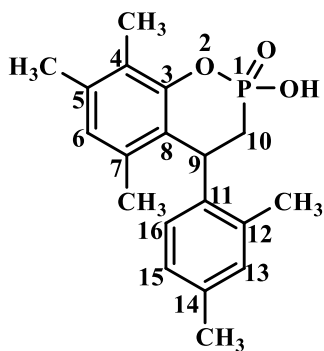
C⁹), 124.8 д ($^3J_{\text{CP}}$ 4.9 Гц, C⁴), 125.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.1 Гц, C⁸), 127.6 с (C⁶), 128.3 с (C¹³), 129.8 с (C¹²), 134.4 с (C¹⁴), 136.2 с (C⁵), 137.2 с (C⁷), 140.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 3.1 Гц, C¹¹), 151.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.4 Гц, C³). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 21.8. Найдено, %: С 68.22, Н 6.59, Р 9.71. С₁₈Н₂₁О₃Р. Вычислено, %: С 68.22, Н 6.69, Р 9.79. Масс-спектр (ESI, m/z): 317.1 [M+H]⁺; 339.1 [M+Na]⁺.

4-(3,4-Диметилфенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксид (34б)



Выход 0.15 г (36%) белый порошок, Т.пл. = 258-260 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1212 (P=O), 1614 (C=C_{аром}), 2920 (CH₃), 2942 (CH₃), 2969 (CH₃), 3426 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.01 с (3H, CH₃), 2.12 с (3H, CH₃), 2.14 с (3H, CH₃), 2.15 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 2.47–2.31 м (2H, H¹⁰), 4.53 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 35.6, $^3J_{\text{HH}}$ 2.7 Гц, H⁹), 4.58 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 35.6, $^3J_{\text{HH}}$ 2.7 Гц, H⁹), 6.74 дд (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц, H¹³), 6.77 с (1H, H⁶), 6.91 с (1H, H¹⁶), 6.97 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц, H¹²). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 12.6 (CH₃), 19.9 с (CH₃), 20.0 с (CH₃), 20.4 с (CH₃), 20.6 с (CH₃), 30.4 д ($^1J_{\text{CP}}$ 128.4 Гц, C¹⁰), 39.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц, C⁹), 124.8 д ($^3J_{\text{CP}}$ 4.8 Гц, C⁴), 125.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.1 Гц, C⁸), 125.7 с (C¹⁶), 127.6 с (C⁶), 129.5 с (C¹³), 130.3 с (C¹²), 134.5 с (C⁵), 134.9 с (C⁷), 136.7 с (C¹⁴), 137.1 с (C¹⁵), 140.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 3.0 Гц, C¹¹), 151.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.4 Гц, C³). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 21.9. Найдено, %: С 68.98, Н 6.90, Р 9.29. С₁₉Н₂₃О₃Р. Вычислено, %: С 69.08, Н 7.02, Р 9.38. Масс-спектр (ESI, m/z): 331.2 [M+H]⁺; 353.2 [M+Na]⁺.

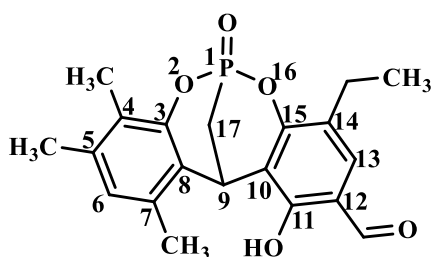
4-(2,4-Диметилфенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксид (34в)



Выход 0.11 г (25%) белый порошок, Т.пл. = 289-291 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1222 (P=O), 1615 (C=C_{аром}), 2863 (CH₃), 2919 (CH₃), 2947 (CH₃), 3427 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.82 с (3H, CH₃), 2.05–2.11 м (1H, H¹⁰), 2.15 с (3H, CH₃), 2.20 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 2.37 с (3H, CH₃), 2.38–2.44 м (1H, H¹⁰), 4.63 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 29.9, $^3J_{\text{HH}}$ 3.7 Гц, H⁹), 4.68 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 29.9, $^3J_{\text{HH}}$ 3.7 Гц, H⁹), 6.55 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц, H¹⁵), 6.72 с (1H, H⁶), 6.77 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц, H¹⁶), 6.98 с (1H, H¹³). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 12.7 с (CH₃), 19.7 с (CH₃), 19.8 с (CH₃), 20.4 с (CH₃), 21.4 с (CH₃), 28.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 126.6 Гц, C¹⁰), 36.9 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.9 Гц, C⁹), 124.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 5.2 Гц, C⁴), 124.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 12.2 Гц, C⁸), 127.3 с (C¹³), 127.6 с (C¹⁵), 128.5 с (C¹⁶), 131.9 с (C⁶), 134.6 с (C⁵), 135.6 с (C¹¹), 136.2 с (C⁷), 136.2 с (C¹⁴), 138.9 д ($^4J_{\text{CP}}$ 3.5 Гц, C¹²), 151.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц, C³). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 19.9. Найдено, %: С 68.96, Н 6.93, Р 9.27. С₁₉Н₂₃О₃Р. Вычислено, %: С 69.08, Н 7.02, Р 9.38. Масс-спектр (ESI, m/z): 331.2 [M+H]⁺; 353.2 [M+Na]⁺.

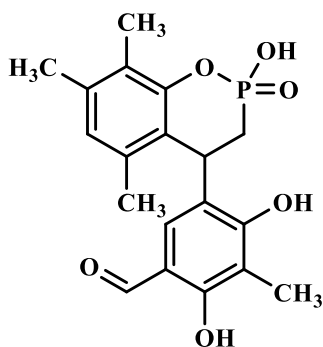
4-Этил-1-гидрокси-8,9,11-триметил-12*H*-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфин-2-карбальдегид-6-оксид (36)

К смеси 1.3 ммоль 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида **4** и 1.3 ммоль 5-этил-2,4-дигидроксибензальдегида **35** добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали 10 ч при температуре 70°C. Выпавший из реакционной смеси осадок промыли диэтиловым эфиром (20 мл), отфильтровали и высушили в вакууме до постоянной массы.



Выход 0.12 г (25%) белый порошок, Т.пл. = 202-203 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1234 (P=O), 1632 (C=C_{аром}), 2871, 2970 (CH₃), 3022 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.16 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, CH₃), 2.05 с (3H, CH₃), 2.13 с (3H, CH₃), 2.50-2.52 м (2H, -CH₂-), 2.52 с (3H, CH₃), 2.71-2.76 м (2H, H¹⁷), 5.19 дт (1H, $^3J_{\text{PH}}$ 35.8, $^3J_{\text{HH}}$ 4.1 Гц, H⁹), 6.78 с (1H, H⁶), 7.60 с (1H, H¹³), 9.86 с (1H, CHO), 11.80 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 12.5 с (CH₃), 14.8 с (CH₃), 20.2 с (CH₃), 20.6 с (CH₃), 20.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 112.3 Гц, C¹⁷), 22.8 с (-CH₂-), 31.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 10.5 Гц, C⁹), 116.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 12.9 Гц, C⁴), 117.8 с (C¹²), 123.7 с (C¹⁴), 123.8 д ($^3J_{\text{CP}}$ 3.0 Гц, C¹⁰), 126.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.9 Гц, C⁸), 124.8 с (C¹³), 133.9 с (C⁶), 134.5 с (C⁷), 137.8 с (C⁵), 150.9 д ($^2J_{\text{CP}}$ 8.2 Гц, C³), 156.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 8.2 Гц, C¹⁵), 158.5 с (C¹¹), 191.2 с (CHO). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 15.2. Найдено, %: С 64.51, Н 5.68, Р 8.32. C₂₀H₂₁O₅P. Вычислено, %: С 64.51, Н 5.68, Р 8.32. Масс-спектр (ESI, m/z): 373.1 [M+H]⁺, 395.3 [M+Na]⁺.

2,4-Дигидрокси-5-(2-гидрокси-5,7,8-триметил-2-оксидо-3,4-



дигидробензо[*e*][1,2]оксафосфинин-4-ил)-3-метилбензальдегид (37)

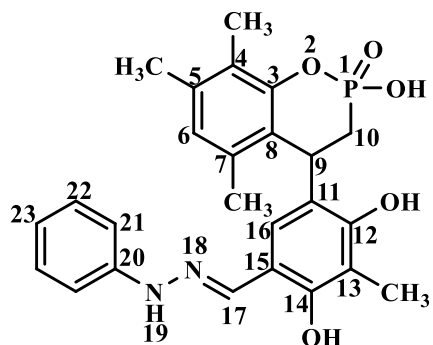
Выход 0.36 г (72%), белый порошок, Т.пл. = 233-235 °С. Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [97,99].

Общая методика получения гидразонов на основе функционализированных фосфанофлавоноидов, содержащих альдегидную группу (39 а-г)

Раствор 0.53 ммоль 2,4-дигидрокси-5-(2-гидрокси-5,7,8-триметил-2-оксидо-3,4-дигидробензо[*e*][1,2]оксафосфинин-4-ил)-3-метилбензальдегида **37** и 0.53 ммоль фенилгидразина **38а** (или бензоилгидразида **38б**, изониазида **38в**, гидразида никотиновой кислоты **38г**) в 5 мл этилового спирта перемешивали 6 ч при 65°C. Выпавший кристаллический

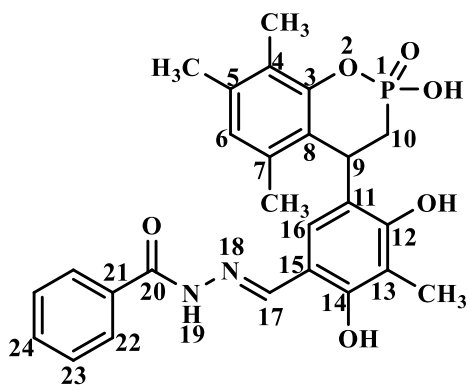
осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме до постоянной массы.

(E)-4-(2,4-Дигидрокси-3-метил-5-((2-фенилгидразон)метил)фенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[e][1,2]оксафосфинин 2-оксид (39a)



Выход 0.2 г (83%) желтый порошок, Т.пл. = 208-210 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1047 (N–N), 1223 (P=O), 1603 (C=N), 3223 (N–H), 3329 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 1.83 с (3H, CH₃), 2.07 с (3H, CH₃), 2.11 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 2.20-2.26 м (2H, H¹⁰), 4.70 дд (1H, $^3J_{\text{PH}}$ 28.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.9 Гц, H⁹), 6.42 с (1H, H¹⁶), 6.63 с (1H, H⁶), 6.75 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц, H²³), 6.84 дд (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц, H²¹), 7.20 дт (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц, H²²), 7.81 с (1H, H¹⁷), 10.01 с (1H, OH), 11.16 с (1H, -NH-). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 9.9 с (CH₃), 12.8 с (CH₃), 20.3 с (CH₃), 20.5 с (CH₃), 30.0 д ($^1J_{\text{CP}}$ 126.8 Гц, C¹⁰), 36.3 с (C⁹), 111.7 с (C⁴), 112.4 с (C²¹), 119.7 с (C¹³), 120.3 с (C¹⁵), 124.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 4.9 Гц, C⁸), 124.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.6 Гц, C¹¹), 126.8 с (C⁶), 127.9 с (C¹⁶), 129.7 с (C²³), 130.3 с (C²²), 134.5 с (C⁷), 136.2 с (C⁵), 143.0 с (C²⁰), 146.6 с (C¹⁷), 149.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.2 Гц, C³), 152.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.2 Гц, C¹²), 155.0 с (C¹⁴). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 17.2. Найдено, %: С 64.46; Н 5.89; N 6.10; P 6.72. C₂₅H₂₇N₂O₅P. Вычислено, %: С 64.37; Н 5.83; N 6.01; P 6.64. Масс-спектр (ESI, m/z): 467 [M+H]⁺.

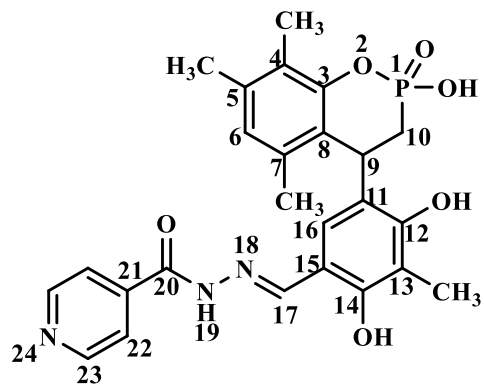
(E)-N'-(2,4-Дигидрокси-5-(2-гидрокси-5,7,8-триметил-2-оксидо-3,4-дигидробензо[e][1,2]оксафосфинин-4-ил)-3-метилбензилиден)бензгидразид (39b)



Выход 0.20 г (80%) желтый порошок, Т.пл. = 290-292 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1059 (N–N), 1212 (P=O), 1612 (C=N), 1650 (C=O), 3210 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 1.96 с (3H, CH₃), 2.13 с (3H, CH₃), 2.16 с (3H, CH₃), 2.24 с (3H, CH₃), 2.26-2.44 м (2H, H¹⁰), 4.80 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 33.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 2.5 Гц, H⁹), 4.86 дд (0.5H, $^3J_{\text{PH}}$ 33.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 2.5 Гц, H⁹), 6.27 с (1H, H¹⁶), 6.78 с (1H, H⁶), 7.51-7.53 м (2H, H²³), 7.59 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, H²⁴), 7.87 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц, H²²), 8.23 с (1H, H¹⁷), 9.29 с (1H, OH), 11.64 с (1H, -NH-), 11.71 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 9.3 с (CH₃), 12.2 с (CH₃), 19.2 с (CH₃), 19.9 с (CH₃), 27.7 д ($^1J_{\text{CP}}$ 127.6 Гц, C¹⁰), 33.7 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.3 Гц, C⁹), 109.8 с (C¹³), 111.6 с (C¹⁵), 121.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 2.5 Гц, C⁴), 123.9 д ($^3J_{\text{CP}}$ 4.9 Гц, C⁸), 124.0 с (C¹⁴), 127.1 с (C⁶), 127.9 с (C²²), 128.4 с (C²⁴), 129.0 с (C²³), 132.3 с (C²¹), 133.2 с (C¹¹), 133.8 с (C⁷), 136.6 с (C⁵), 151.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц, C³), 151.4 с (C¹⁷), 156.0 с (C¹⁴), 156.5 с (C¹²), 162.6 с (C²⁰). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 21.3.

Найдено, %: С 63.27; Н 5.58; N 5.72; Р 6.33. $C_{26}H_{27}N_2O_6P$. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.50; N 5.67; Р 6.26. Масс-спектр (ESI, m/z): 495 $[M+H]^+$, 517 $[M+Na]^+$.

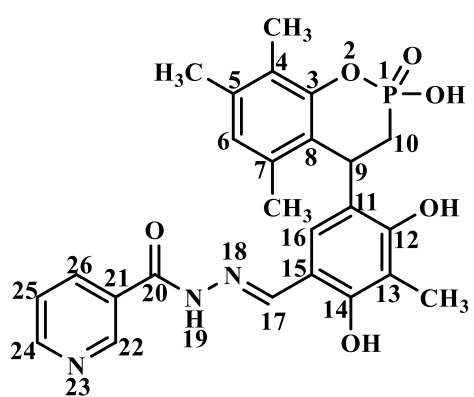
(E)-N'-(2,4-Дигидрокси-5-(2-гидрокси-5,7,8-триметил-2-оксидо-3,4-дигидробензо[e][1,2]оксафосфинин-4-ил)-3-метилбензилиден)изониазид (39 в)



Выход 0.23 г (88%) желтый порошок, Т.пл. >300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1040 (N–N), 1210 (P=O), 1609 (C=N), 1672 (C=O), 3104 (N–H), 3424 (OH). Спектр ЯМР 1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 1.95 с (3H, CH₃), 2.13 с (3H, CH₃), 2.16 с (3H, CH₃), 2.23 с (3H, CH₃), 2.26-2.43 м (2H, H¹⁰), 4.80 дд (0.5H, $^3J_{PH}$ 34.0 Гц, $^3J_{HH}$ 2.2 Гц, H⁹), 4.85 дд (0.5H, $^3J_{PH}$ 34.0 Гц, $^3J_{HH}$ 2.2 Гц, H⁹), 6.30 с (1H, H¹⁶), 6.78 с (1H, H⁶), 7.78 д

(2H, $^3J_{HH}$ 4.0 Гц, H²²), 8.25 с (1H, H¹⁷), 8.78 д (2H, $^3J_{HH}$ 4.0 Гц, H²³), 9.37 с (1H, OH), 11.55 с (1H, -NH-), 11.87 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 9.2 с (CH₃), 12.1 с (CH₃), 19.2 с (CH₃), 19.9 с (CH₃), 27.7 д ($^1J_{CP}$ 127.9 Гц, C¹⁰), 33.7 д ($^2J_{CP}$ 6.3 Гц, C⁹), 109.5 с (C¹³), 111.6 с (C¹⁵), 121.1 с (C¹¹), 121.8 с (C⁷), 123.9 д ($^3J_{CP}$ 5.7 Гц, C⁴), 127.1 с (C⁶), 128.7 с (C¹⁶), 133.8 с (C²³), 136.6 с (C²²), 140.3 с (C⁵), 150.7 с (C¹⁷), 151.2 д ($^2J_{CP}$ 7.1 Гц, C³), 152.6 с (C²¹), 156.3 с (C¹²), 156.5 с (C¹⁴), 160.9 с (C²⁰). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 21.2. Найдено, %: С 60.68; Н 5.35; N 8.55; Р 6.31. $C_{25}H_{26}N_2O_6P$. Вычислено, %: С 60.60; Н 5.29; N 8.48; Р 6.25. Масс-спектр (ESI, m/z): 496 $[M+H]^+$, 518 $[M+Na]^+$.

(E)-N'-(2,4-Дигидрокси-5-(2-гидрокси-5,7,8-триметил-2-оксидо-3,4-дигидробензо[e][1,2]оксафосфинин-4-ил)-3-метилбензилиден) гидразид никотиновой кислоты (39г)

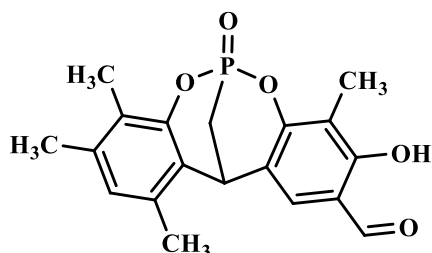


Выход 0.22 г (80%) желтый порошок, Т.пл. >300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1049 (N–N), 1219 (P=O), 1610 (C=N), 1679 (C=O), 3233 (N–H), 3402 (OH). Спектр ЯМР 1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 1.95 с (3H, CH₃), 2.13 с (3H, CH₃), 2.16 с (3H, CH₃), 2.23 с (3H, CH₃), 2.23-2.44 м (2H, H¹⁰), 4.80 дд (0.5H, $^3J_{PH}$ 34.8 Гц, $^3J_{HH}$ 2.6 Гц, H⁹), 4.86 дд (0.5H, $^3J_{PH}$ 34.8 Гц, $^3J_{HH}$ 2.6 Гц, H⁹), 6.29 с (1H, H¹⁶), 6.78 с (1H, H⁶), 7.55-7.57 м (1H, H²⁵), 8.21 д (1H, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц, H²⁶), 8.22 с (1H, H¹⁷), 8.75

д (1H, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц, H²⁴), 9.03 с (1H, H²²), 9.34 с (1H, OH), 11.60 с (1H, OH), 11.81 с (1H, -NH-). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 8.7 с (CH₃), 11.6 с (CH₃), 18.7 с (CH₃), 19.4 с (CH₃), 27.2 д ($^1J_{CP}$ 127.5 Гц, C¹⁰), 33.2 д ($^2J_{CP}$ 7.4 Гц, C⁹), 109.1 с (C¹³), 111.1 с (C¹⁵), 120.6 д ($^3J_{CP}$ 2.3 Гц, C⁴), 123.4 д ($^3J_{CP}$ 4.3 Гц, C⁸), 123.5 с (C¹¹), 123.6 с (C⁵), 126.5 с (C⁶), 128.1 с (C¹⁶), 128.5 с (C⁷), 133.3 с (C²¹), 135.2 с (C²⁵), 136.1 с (C²⁶), 148.3 с (C²²), 150.7 д ($^2J_{CP}$ 7.2 Гц, C³), 151.5 с (C²⁴),

152.2 с (C^{17}), 155.7 с (C^{12}), 156.0 с (C^{14}), 160.5 с (C^{20}). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 21.3. Найдено, %: С 60.65; Н 5.37; N 8.52; Р 6.33. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 60.60; Н 5.29; N 8.48; Р 6.25. Масс-спектр (ESI, m/z): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-Гидрокси-4,8,9,11-тетраметил-12Н-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксофосфоцин-2-

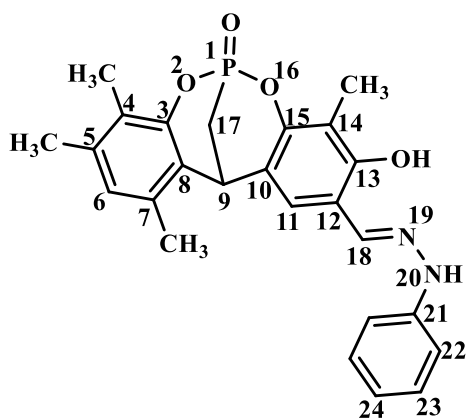


карбальдегид 6-оксид (40) Выход 0.24 г (71 %) белый порошок, Т.пл. = 202-203 °С. Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [97,108].

Общая методика получения гидразонов на основе 3-гидрокси-4,8,9,11-тетраметил-12Н-6,12-метанодинбензо-*[d,g]*[1,3,2]диоксофосфоцин-2-карбальдегид-6-оксида (41 а-г)

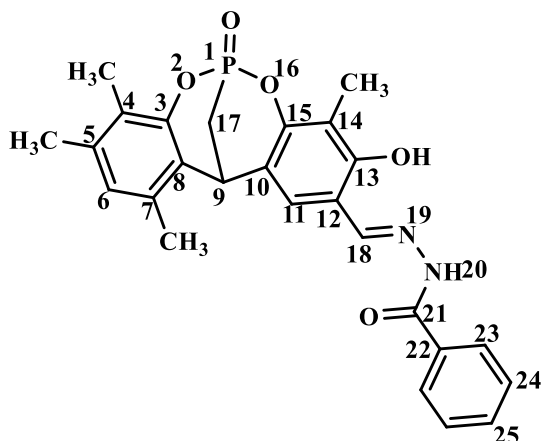
Раствор 0.19 ммоль 3-гидрокси-4,8,9,11-тетраметил-12Н-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксофосфоцин-2-карбальдегид-6-оксида **40** и 0.19 ммоль фенилгидразина **38а** (или бензоилгидразида **38б**, или изониазида **38в**, или гидразида никотиновой кислоты **38г**) в 5 мл диоксана перемешивали 6 ч при 65°C. Выпавший осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме до постоянной массы.

(Е)-9-Гидрокси-1,3,4,8-тетраметил-10-((2-фенилгидразино)метил)-12Н-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксофосфоцин 6-оксид (41а)



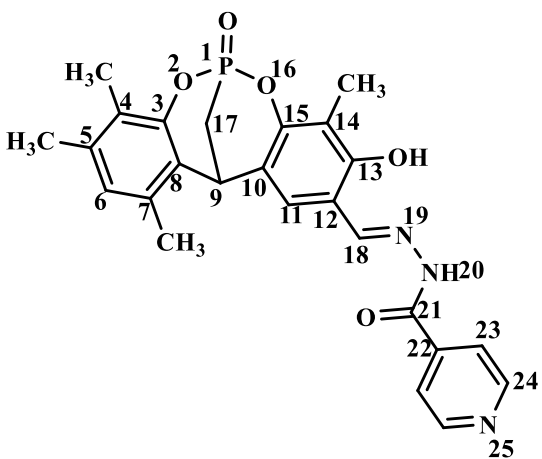
Выход 0.065 г (81%) светло-желтый порошок, Т.пл. = 210-212 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1077 (N–N), 1216 (P=O), 1602 (C=N), 3245 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 2.07 с (3H, CH_3), 2.10 с (3H, CH_3), 2.14 с (3H, CH_3), 2.48 с (3H, CH_3), 2.54-2.68 м (2H, H^{17}), 4.70 дт (1H, $^3J_{\text{PH}}$ 35.4 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.4 Гц, H^9), 6.79 с (1H, H^6), 6.76 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц, H^{24}), 6.91 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц, H^{22}), 7.26 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц, H^{23}), 7.31 с (1H, H^{11}), 8.09 с (1H, H^{18}), 10.40 (1H, OH), 11.45 (1H, -NH-). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.):

8.3 (CH_3), 11.5 с (CH_3), 19.2 с (CH_3), 19.7 с (CH_3), 19.9 д ($^1J_{\text{CP}}$ 111.5 Гц, C^{17}), 36.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 10.3 Гц, C^9), 111.6 с (C^{22}), 114.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.9 Гц, C^4), 114.8 с (C^{17}), 118.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.5 Гц, C^{14}), 119.3 с (C^{11}), 123.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц, C^8), 123.4 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.8 Гц, C^{10}), 125.5 с (C^{24}), 127.1 с (C^6), 129.3 с (C^{23}), 132.5 с (C^7), 136.5 с (C^5), 139.7 с (C^{21}), 144.1 с (C^{18}), 149.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 8.0 Гц, C^3), 149.4 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц, C^{15}), 154.4 с (C^{13}). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 14.1. Найдено, %: С 65.04; Н 5.70; N 6.31; Р 6.99. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 66.96; Н 5.62; N 6.25; Р 6.91. Масс-спектр (ESI, m/z): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 471 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

(E)-N'-((4-Гидрокси-3,8,9,11-тетраметил-6-оксидо-12H-6,12-**метанодинбензо[d,g][1,3,2]диоксофосфоцин-2-ил)метилена)бензгидразид (41б)**

Выход 0.082 г (89%) белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1079 (N–N), 1218 (P=O), 1621 (C=N), 3230 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 2.05 с (3H, CH₃), 2.08 с (3H, CH₃), 2.11 с (3H, CH₃), 2.56 с (3H, CH₃), 2.56-2.70 м (2H, H¹⁷), 4.96 дт (1H, $^3J_{\text{PH}}$ 35.6 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.4 Гц, H⁹), 6.77 с (1H, H⁶), 7.37 с (1H, H¹¹), 7.53 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц, H²⁴), 7.60 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц, H²⁵), 7.91 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц, H²³), 8.53 с (1H, H¹⁸), 12.19 (1H, OH), 12.21 (1H, -NH-). Спектр ЯМР ^{13}C

(125.76 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 8.7 с (CH₃), 12.0 с (CH₃), 19.7 с (CH₃), 20.2 с (CH₃), 20.3 д ($^1J_{\text{CP}}$ 111.2 Гц, C¹⁷), 36.7 д ($^2J_{\text{CP}}$ 10.3 Гц, C⁹), 113.9 с (C¹²), 115.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.8 Гц, C⁴), 119.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.5 Гц, C¹⁴), 123.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.3 Гц, C⁸), 123.8 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.9 Гц, C¹⁰), 127.7 с (C⁷), 128.0 с (C⁶), 128.1 с (C²³), 129.1 с (C²⁴), 132.5 с (C²⁵), 133.0 с (C¹¹), 133.1 с (C²²), 137.1 с (C⁵), 149.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 8.2 Гц, C³), 149.8 с (C¹⁸), 151.4 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.3 Гц, C¹⁵), 156.7 с (C¹³), 163.2 с (C²¹). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 14.2. Найдено, %: С 65.62; Н 5.35; N 5.97; Р 6.58. С₂₆Н₂₅Н₂О₅Р. Вычислено, %: С 65.54; Н 5.29; N 5.88; Р 6.50. Масс-спектр (ESI, m/z): 477 [M+H]⁺, 499 [M+Na]⁺.

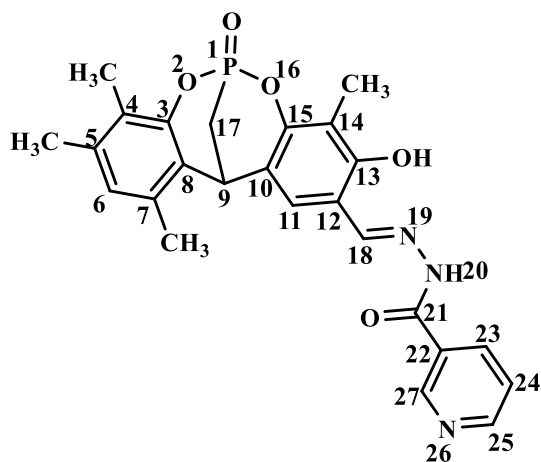
(E)-N'-((4-Гидрокси-3,8,9,11-тетраметил-6-оксидо-12H-6,12-**метанодинбензо[d,g][1,3,2]диоксофосфоцин-2-ил)метилена)изониазид (41в)**

Выход 0.078 г (86%) светло-желтый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1079 (N–N), 1217 (P=O), 1622 (C=N), 3228 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.05 с (3H, CH₃), 2.08 с (3H, CH₃), 2.12 с (3H, CH₃), 2.45 с (3H, CH₃), 2.57-2.71 м (2H, H¹⁷), 4.97 дт (1H, $^3J_{\text{PH}}$ 36.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 4.1 Гц, H⁹), 6.77 с (1H, H⁶), 7.42 с (1H, H¹¹), 7.81 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц, H²³), 8.56 с (1H, H¹⁸), 8.79 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц, H²⁴), 12.02 (1H, OH), 12.42 (1H, -NH-). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76

МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.8 с (CH₃), 12.0 с (CH₃), 19.7 с (CH₃), 20.2 с (CH₃), 20.3 д ($^1J_{\text{CP}}$ 111.6 Гц, C¹⁷), 36.7 д ($^2J_{\text{CP}}$ 10.2 Гц, C⁹), 113.8 с (C¹²), 115.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C¹⁴), 119.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.7 Гц, C⁴), 121.9 с (C²³), 123.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.2 Гц, C⁸), 123.8 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.7 Гц, C¹⁰), 127.7 с (C⁶), 128.1 с (C⁷), 133.1 с (C⁵), 137.2 с (C²²), 140.1 с (C¹⁸), 149.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 8.1 Гц, C³), 150.8 с (C²⁴), 151.7 д ($^2J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C¹⁵), 156.8 с (C¹³), 161.8 с (C²¹). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 14.2. Найдено, %: С

62.96; Н 5.16; N 8.89; Р 6.56. $C_{25}H_{24}N_3O_5P$. Вычислено, %: С 62.89; Н 5.07; N 8.80; Р 6.49. Масс-спектр (ESI, m/z): 478 $[M+H]^+$.

(E)-N'-((4-Гидрокси-3,8,9,11-тетраметил-6-оксидо-12H-6,12-метанодинбензо[d,g][1,3,2]диоксофосфин-2-ил)метилена)гидразид никотиновой кислоты (41г)

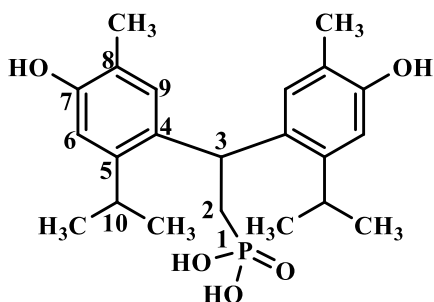


Выход 0.076 г (84%) светло-желтый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1079 (N–N), 1219 (P=O), 1621 (C=N), 3232 (N–H). Спектр ЯМР 1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.05 с (3H, CH₃), 2.08 с (3H, CH₃), 2.11 с (3H, CH₃), 2.45 с (3H, CH₃), 2.57-2.71 м (2H, H¹⁷), 4.96 дт (1H, $^3J_{PH}$ 35.1 Гц, $^3J_{HH}$ 4.1 Гц, H⁹), 6.77 с (1H, H⁶), 7.41 с (1H, H¹¹), 7.56-7.58 м (1H, H²⁴), 8.24 д (1H, $^3J_{HH}$ 7.9 Гц, H²³), 8.53 с (1H, H¹⁸), 8.76 д (1H, $^3J_{HH}$ 4.8 Гц, H²⁵), 9.06 с (1H, H²⁷), 12.08 (1H, OH), 12.36

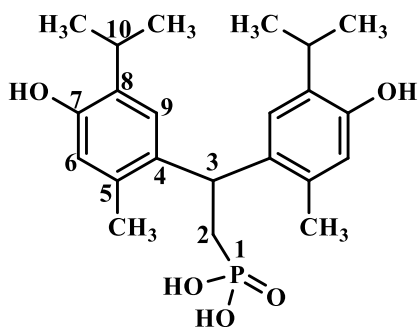
(1H, -NH-). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 9.3 с (CH₃), 12.6 с (CH₃), 20.2 с (CH₃), 20.4 с (CH₃), 20.8 д ($^1J_{CP}$ 116.0 Гц, C¹⁷), 37.2 д ($^2J_{CP}$ 10.4 Гц, C⁹), 114.3 с (C¹³), 115.6 д ($^3J_{CP}$ 7.6 Гц, C¹⁴), 119.7 д ($^3J_{CP}$ 11.5 Гц, C⁴), 124.2 д ($^3J_{CP}$ 7.3 Гц, C¹⁰), 124.3 д ($^3J_{CP}$ 9.8 Гц, C⁸), 124.7 с (C⁶), 128.2 с (C¹¹), 128.6 с (C²²), 129.4 с (C⁷), 133.6 с (C⁵), 136.5 с (C²³), 137.7 с (C¹⁸), 149.6 с (C²⁴), 150.1 д ($^2J_{CP}$ 8.2 Гц, C³), 150.9 с (C²⁵), 152.1 д ($^2J_{CP}$ 7.3 Гц, C¹⁵), 153.5 с (C²⁷), 157.3 с (C¹³), 162.4 с (C²¹). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 14.2. Найдено, %: С 62.94; Н 5.18; N 8.87; Р 6.57. $C_{25}H_{24}N_3O_5P$. Вычислено, %: С 62.89; Н 5.07; N 8.80; Р 6.49. Масс-спектр (ESI, m/z): 478 $[M+H]^+$.

Общая методика синтеза этилфосфоновых кислот (43, 45, 46а-в, 48, 50)

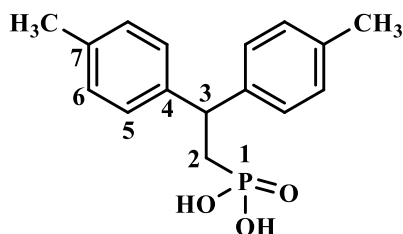
К 3.17 ммоль 5-изопропил-2-метилфенола **42**, (или 2-изопропил-5-метилфенола **44**, толуола **33а**, *о*-ксилола **33б**, *м*-ксилола **33в**, 1,3,5-триметилбензола **47**, 1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3H-пиразол-3-она **49**), растворенного в 5мл трифторуксусной кислоты, добавляли по каплям 1.59 ммоль 2-этоксивинилдихлорфосфоната. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Реакционную смесь упарили в вакууме водоструйного насоса, в остатке масло, которое растворили в дистиллированной воде (для соединений **43**, **45**) или диэтиловым эфире (для соединений **46 а-в**, **48**, **50**). Выпавший осадок, отфильтровали и высушили в вакууме водоструйного насоса до постоянной массы.

[2,2-Бис(4-гидрокси-2-изопропил-5-метилфенил)этил]фосфоновая кислота (43).

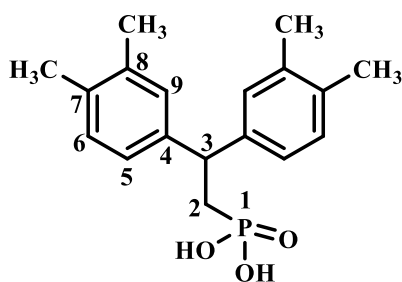
Выход 0.42г (66%), белый порошок, Т.пл. = 165 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1146 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1285 ($\text{P}=\text{O}$), 1620 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 2964 (CH_3), 3422 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92 д ($^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц, 6H, CH_3), 1.15 д ($^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц, 6H, CH_3), 1.99 с (6H, CH_3), 2.09 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 16.9, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц, 2H, H^2), 3.07-3.18 м (2H, H^{10}), 4.71-4.81 м (1H, H^3), 6.62 с (2H, H^6), 6.76 с (2H, H^9). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.4 с (CH_3), 24.0 с (CH_3), 24.9 с (CH_3), 27.7 с (C^{10}), 35.2 с (C^3), 35.8 д ($^1J_{\text{CP}}$ 131.8 Гц, C^2), 112.1 с (C^6), 120.6 с (C^9), 130.2 с (C^5), 132.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.1 Гц, C^4), 144.2 с (C^8), 153.8 с (C^7). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 23.6. Найдено (%): С 64.95, Н 7.63, Р 7.56. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{P}$. Вычислено С 65.01; Н 7.69; Р 7.62. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z): 429.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[2,2-Бис(4-гидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)этил]фосфоновая кислота (45).

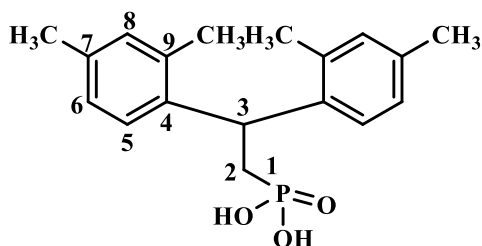
Выход 0.4г (63%), белый порошок, Т.пл. = 170 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1286 ($\text{P}=\text{O}$), 1621 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 2964 (CH_3), 3382 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.05 д ($^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц, 6H, CH_3), 1.11 д ($^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц, 6H, CH_3), 2.13 с (6H, CH_3), 2.14 м (2H, H^3), 3.06-3.13 м (2H, H^{10}), 4.48 дт ($^2J_{\text{PH}}$ 13.6, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1, 1H, H^2), 6.47 с (2H, H^6), 6.94 с (1H, H^9). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 19.4 с (CH_3), 23.1 с (CH_3), 23.2 с (CH_3), 26.5 с (C^{10}), 35.5 д ($^1J_{\text{CP}}$ 132.9 Гц, C^2), 36.5 с (C^3), 117.0 с (C^8), 125.4 с (C^5), 131.3 с (C^9), 133.0 с (C^6), 133.9 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.1 Гц, C^4), 152.2 с (C^7). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 24.1. Найдено (%): С 64.96, Н 7.64, Р 7.55. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{P}$. Вычислено С 65.01; Н 7.69; Р 7.62. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z): 429.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(2,2-Ди-*n*-толилэтил)фосфоновая кислота (46a)

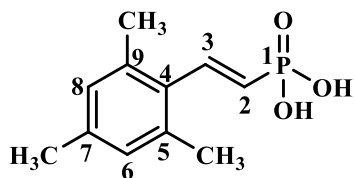
Выход 0.18 г (58%), белый порошок, Т.пл. = 133 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1134 ($\text{P}=\text{O}$), 1613 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 2919-2968 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.20 с (6H, CH_3), 2.31 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 18.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц, 2H, H^2), 4.22 дт ($^3J_{\text{PH}}$ 13.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц, 1H, H^3), 7.01 д ($^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц, 4H, H^6), 7.14 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц, 4H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 20.5 с (CH_3), 33.9 д ($^1J_{\text{CP}}$ 135.9 Гц, C^2), 44.8 с (C^3), 127.3 с (C^5), 128.7 с (C^6), 134.7 с (C^7), 142.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.1 Гц, C^4). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 24.1. Найдено (%): С 66.21, Н 6.55, Р 10.70. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено С 66.20; Н 6.60; Р 10.67. Масс-спектр (ESI, m/z): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 581 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

(2,2-Бис(3,4-диметилфенил)этил)фосфоновая кислота (46б)

Выход 0.19 г (56%), белый порошок, Т.пл. = 163 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1134 (P=O), 1613 (C=C_{аром}), 2919-2968 (CH₃). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.10 с (6H, CH₃), 2.13 с (6H, CH₃), 2.29 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 18.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц, 2H, H²), 4.14 дт ($^3J_{\text{PH}}$ 12.5 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц, 1H, H³), 6.95 д ($^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц, 2H, H⁵), 6.97 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц, 2H, H⁶), 7.01 с (2H, H⁹). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 18.8 с (CH₃), 19.4 с (CH₃), 33.9 д ($^1J_{\text{CP}}$ 135.9 Гц, C²), 44.8 с (C³), 124.5 с (C⁵), 128.5 с (C⁹), 129.2 с (C⁶), 133.3 с (C⁷), 135.5 с (C⁸), 143.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.1 Гц, C⁴). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д.): 24.3. Найдено (%): С 67.92, Н 7.23, Р 9.74. C₁₈H₂₃O₃P. Вычислено С 67.91; Н 7.28; Р 9.73. Масс-спектр (ESI, m/z): 318 [M+H]⁺, 341 [M+Na]⁺, 637 [2M+H]⁺.

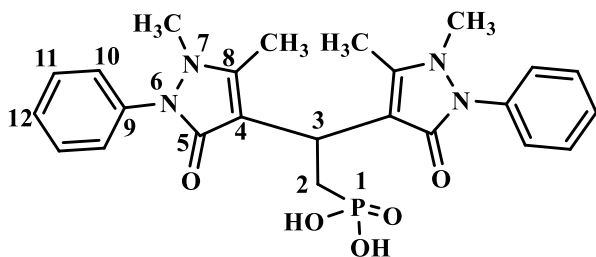
(2,2-Бис(2,4-диметилфенил)этил)фосфоновая кислота (46в)

Выход 0.20 г (59%), белый порошок, Т.пл. = 195 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1197 (P=O), 1613 (C=C_{аром}), 2919-2968 (CH₃). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.12 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 17.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц, 2H, H²), 2.17 с (6H, CH₃), 2.18 с (6H, CH₃), 4.56 дт ($^3J_{\text{PH}}$ 13.1 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц, 1H, H³), 6.87 с ($^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц, 2H, H⁵), 6.89 с (2H, H⁸), 6.98 д ($^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц, 2H, H⁶). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 19.0 с (CH₃), 20.4 с (CH₃), 33.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 134.4 Гц, C²), 36.6 с (C³), 126.2 с (C⁶), 127.1 с (C⁵), 130.8 с (C⁸), 134.5 с (C⁹), 135.0 с (C⁷), 139.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.1 Гц, C⁴). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д.): 23.7. Найдено (%): С 67.89, Н 7.24, Р 9.76. C₁₈H₂₃O₃P. Вычислено С 67.91; Н 7.28; Р 9.73. Масс-спектр (ESI, m/z): 318 [M+H]⁺, 341 [M+Na]⁺, 637 [2M+H]⁺.

(E)-(2,4,6-Триметилстирил)фосфоновая кислота (48)

Выход 0.083 г (69 %), белый порошок, Т.пл. = 179 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1183 (P=O), 1618 (C=C_{аром}), 2922 (CH₃). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.22 с (3H, CH₃), 2.24 с (6H, CH₃), 5.92 т ($^2J_{\text{PH}}$ 18.3, 1H, H³), 6.88 с (2H, H^{6,8}), 7.24 дд ($^3J_{\text{PH}}$ 23.0, $^3J_{\text{HH}}$ 17.8, 1H, H²). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 20.4 с (CH₃), 20.5 с (CH₃), 126.2 д ($^1J_{\text{CP}}$ 178.3 Гц, C²), 128.7 с (C^{6,8}), 132.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 21.3 Гц, C³), 135.4 с (C^{5,9}), 136.7 с (C⁷), 141.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 3.8 Гц, C⁴). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д.): 12.4. Найдено (%): С 57.75; Н 4.01; Р 8.29. C₁₁H₁₅O₃P. Вычислено (%): С 58.41, Н 6.68, Р 13.69. Масс-спектр (ESI, m/z): 227 [M+H]⁺, 453 [2M+H]⁺.

(2,2-Бис(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)этил)фосфоновая кислота (50)



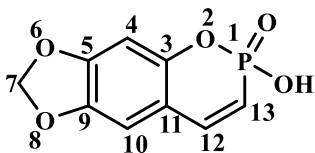
Выход 0.26 г (63%), белый порошок, Т.пл. = 151°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1200 (P=O), 1586-1599 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1678 (C=O), 2930 (CH₃). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.36-2.39 м (2H, H²), 2.39 с (6H, CH₃), 3.06 с (6H, N-CH₃), 4.06–

4.11 м (1H, H³), 7.35 д (³J_{HH} 7.5 Гц, 6H H_{аром}), 7.48 т (³J_{HH} 7.1 Гц, 4H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 11.0 с (CH₃), 24.0 с (N-CH₃), 29.3 д (¹J_{CP} 136.0 Гц, C²), 34.8 с (C³), 108.2 д (³J_{CP} 8.8 Гц, C⁴), 124.9 с (C¹⁰), 127.5 с (C¹²), 129.2 с (C¹¹), 133.6 с (C⁹), 151.4 д (⁴J_{CP} 3.8 Гц, C⁸), 162.7 с (C⁵). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д.): 24.1. Найдено (%): C 59.69, H 5.60, N 11.55, P 6.34. C₂₄H₂₇N₄O₅P. Вычислено C 59.75, H 5.64, N 11.61, P 6.42. Масс-спектр (ESI, m/z): 483 [M+H]⁺.

2-Гидрокси-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида (52)

К 5.3 ммоль 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** в 25 мл бензола при охлаждении водяной баней и перемешивании в аргоне добавляли по каплям смесь 5.3 ммоль 2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ола **51** (сезамола) и 5.3 ммоль триэтиламина в 5 мл бензола. Реакционную смесь при перемешивании довели до комнатной температуры. Выпавший солянокислый триэтиламин отфильтровали, к полученному фильтрату добавили 1 г трифторуксусной кислоты и кипятили в течение 5 ч. Выпавший осадок отфильтровали и высушили до постоянной массы.

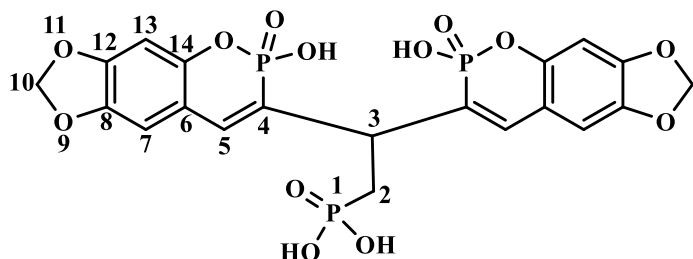


Выход 0.62 г (52%), белый порошок, Т.пл. = 238-239 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1214 (P=O), 1505, 1575 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 3060 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 6.07 с (2H, H⁷), 6.16 дд (³J_{PH} 19.7, ³J_{HH} 12.6 Гц, 1H, H¹²), 6.87 с (1H, H¹⁰), 7.03 с (1H, H⁴), 7.28 дд (²J_{PH} 42.3 Гц, ³J_{HH} 12.6 Гц 1H, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C (150.92 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 100.7 д (¹J_{CP} 173 Гц, C⁴), 102.5 с (C⁷), 108.1 с (C¹²), 113.6 д (¹J_{CP} 168.7 Гц, C¹³), 114.5 д (³J_{CP} 19.8 Гц, C¹¹), 142.0 с (C⁵), д (²J_{CP} 8.5 Гц, C³), 142.0 с (C⁹). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, d₆-ДМСО, δ , м.д.): 6.2. Найдено (%): C 47.87; H 3.07; P 13.71. C₉H₇O₅P. Вычислено (%): C 47.81; H 3.12; P 13.7. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z): 227 [M+H]⁺; 249 [M+Na]⁺; 265 [M+K]⁺.

(2,2-Бис(2-гидрокси-2-оксидо-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*e*][1,2]оксафосфинин-3-ил)этил)фосфоновая кислота (53)

К 0.44 ммоль 2-гидрокси-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида **52**, растворенного в 3 мл трифторуксусной кислоты, добавляли по каплям 0.44 ммоль 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1**. Реакционную смесь кипятили 28 часов, выпавший осадок

промыли диэтиловым эфиром (20 мл) и сушили в вакууме водоструйного насоса до постоянной массы.

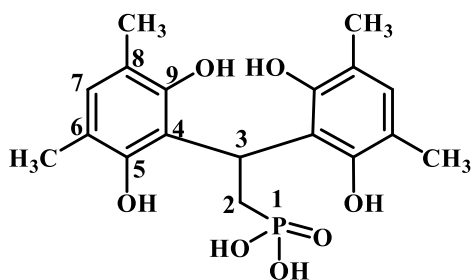


Выход 0.16 г (67%), белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1261 (P=O), 1636 (C=C_{аром}), 3431 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_7 -ДМФА, δ , м.д., J/Гц): 2.67-2.74 м (2H, H²) 4.18-4.27 м (1H, H³), 6.11 с

(4H, H¹⁰), 6.79 с (2H, H⁷), 6.98 с (2H, H¹³), 7.35 д ($^2J_{\text{PH}}$ 36.4 Гц, 2H, H⁵). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_7 -ДМФА, δ , м.д., J/Гц): 26.1 д ($^1J_{\text{CP}}$ 133.5 Гц, C²), 35.4 с (C³), 94.7 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц, C¹³), 97.0 с (C⁶), 102.5 с (C⁷), 110.4 д ($^2J_{\text{CP}}$ 16.9 Гц, C⁵), 124.0 д ($^1J_{\text{CP}}$ 158.7 Гц, C⁴) 132.8 с (C⁸), 138.4 с (C¹⁰), 141.9 д ($^2J_{\text{CP}}$ 8.8 Гц, C¹⁴), 143.6 с (C¹²). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_7 -ДМФА, δ , м.д.): 24.7 и 7.1. Найдено (%): С 43.01, Н 3.05, Р 16.66. С₂₀Н₁₇О₁₃Р₃. Вычислено С 43.03; Н 3.07; Р 16.64.

(2,2-Бис(2,6-дигидрокси-3,5-диметилфенил)этил)фосфоновая кислота (55)

К раствору 0.72 ммоль 4,6-диметилрезорцина **54** и 0.36 ммоль трифторуксусной кислоты в 0.8 мл дистиллированной воды (20%), добавляли по каплям 0.36 ммоль 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Реакционную смесь упарили в вакууме водоструйного насоса, образовавшийся осадок промыли диэтиловым эфиром, отфильтровали и высушили в вакууме водоструйного насоса до постоянной массы.



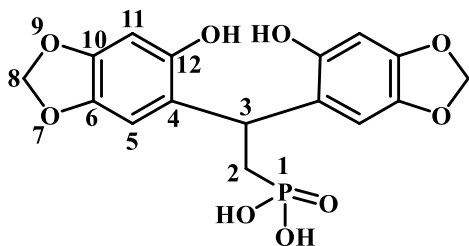
Выход 0.13 г (93%), белый порошок, Т.пл. = 149 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1216 (P=O), 1610 (C=C_{аром}), 2896 (CH₃), 2962 (CH₃), 3210 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.04 с (12H, CH₃), 2.57 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 18.4, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3, 2H, H²), 5.32 дд ($^3J_{\text{PH}}$ 13.2, $^3J_{\text{HH}}$ 6.3, 1H, H³), 6.67 с (2H, H⁷), 9.17 с (4H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 16.6 с (CH₃), 27.6 с (C³), 31.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 136.3 Гц, C²), 116.9 с (C^{6,8}), 119.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.1 Гц, C⁴), 130.4 с (C⁷), 150.9 с (C^{5,9}). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 27.5.

Найдено (%): С 56.54, Н 6.02, Р 8.12. С₁₈Н₂₃О₇Р. Вычислено С 56.54; Н 6.06; Р 8.10. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z): 405.5 [M+Na]⁺, 421.5 [M+K]⁺.

(2-(4,6-Дигидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-(6-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)фосфоновая кислота (56)

К раствору 3.62 ммоль 2H-1,3-бензодиоксол-5-ола (сезамола) **51** и 1.81 ммоль трифторуксусной кислоты в 4.2 мл дистиллированной воды (20%), добавляли по каплям 1.81 ммоль 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Реакционную смесь упарили в вакууме водоструйного насоса, в остатке масло,

которое переосадили из диэтилового эфира. Выпавший осадок, отфильтровали и высушили в вакууме водоструйного насоса до постоянной массы.



Выход 0.48г (70%), белый порошок, Т.пл. = 120 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1179 (P=O), 1629 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 3422 (OH).

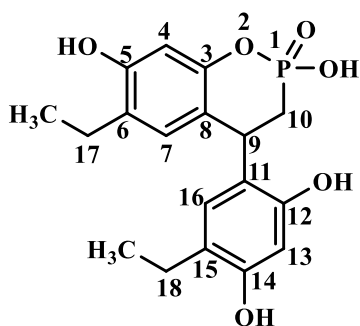
Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 2.26 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 17.6, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4, 2H, H²), 4.76 дт ($^3J_{\text{PH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1, 1H, H³), 5.83 с (2H, H⁸), 5.85 с (2H, H⁸), 6.34 с (2H, H¹¹), 6.72 с

(2H, H⁵). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 32.8 д ($^1J_{\text{CP}}$ 135.3 Гц, C²), 33.1 с (C³), 98.2 с (C¹¹), 100.8 с (C⁸), 108.8 с (C⁵), 123.8 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.1 Гц, C⁴), 139.9 с (C⁶), 145.6 с (C¹⁰), 149.2 с (C¹²). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 25.8. Найдено (%): С 50.26, Н 3.93, Р 8.12. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_9\text{P}$. Вычислено С 50.27; Н 3.96; Р 8.10. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z): 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 405.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Методика синтеза фосфанофлавоноидов 58 а,б на основе 4-этил и 4-гексилрезорцинов

К раствору 1.45 ммоль 4-этилрезорцина **57а** (или 4-гексилрезорцина **57б**) и трифторуксусной кислоты в 1.7 мл дистиллированной воды (20%) добавляли по каплям 0.72 ммоль 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 часа. Реакционную смесь упарили в вакууме водоструйного насоса, в остатке масло, которое переосадили из диэтилового эфира (для соединения **58б**), (соединения **58а** выпадает из реакционной среды). Выпавший осадок, отфильтровывали и высушивали в вакууме до постоянной массы.

6-Этил-4-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-2,7-дигидрокси-3,4-дигидробензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксид (58а)



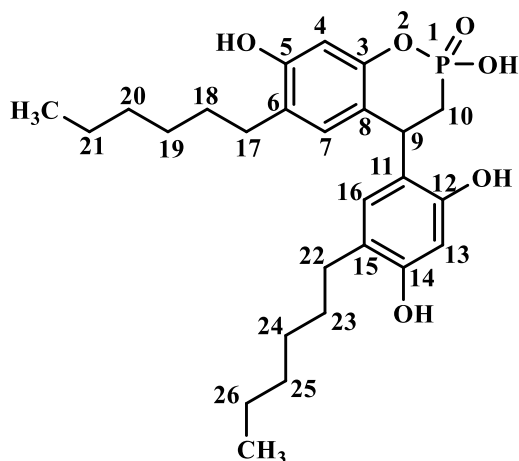
Выход 0.18 г (66%), белый порошок, Т.пл. = 215 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1221 (P=O), 1622 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 2928, 2965 (C_2H_5), 3293 (OH).

Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., J/Гц): 0.98 д ($^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, 3H, CH³), 1.02 д ($^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, 3H, CH³), 1.99-2.23 м (2H, H¹⁰), 2.29-2.41 м (4H, -CH₂-), 4.42 м (1H, H⁹), 6.31 с (1H, H¹³), 6.37 с (2H, H^{7,16}), 6.67 с (1H, H⁴), 8.99 с (1H, OH), 9.05 с (1H, OH), 9.31 с (1H, OH).

Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 21.6. Найдено (%):

С 59.40, Н 5.77, Р 8.82. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено С 59.34; Н 5.81; Р 8.50. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z): 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Гексил-4-(5-гексил-2,4-дигидроксифенил)-2,7-дигидрокси-3,4-дигидробензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксид (586)

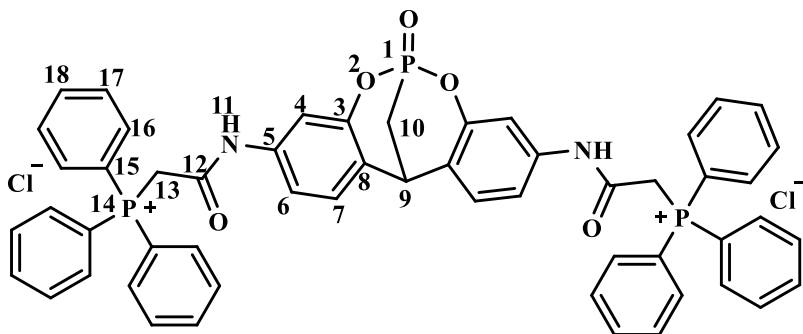


Выход 0.26г (74%), желтый порошок, Т.пл. = 215 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1220 (P=O), 1623 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 3296 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 с (3H, CH_3), 0.83 с (3H, CH_3) 1.10-1.48 м (16H, $-\text{CH}_2-$), 1.96-2.21 м (2H, H^{10}), 2.21-2.45 м (4H, $-\text{CH}_2-$), 4.41-4.47 м (1H, H^9), 6.30 с (1H, H^{13}), 6.37 с (1H, H^{16}), 6.38 с (1H, H^7), 6.62 с (1H, H^6), 8.95 с (1H, OH), 9.04 с (1H, OH) 9.30 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.4 с (CH_3), 22.5 (CH_2), 22.6 (CH_2), 28.9

(CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 ($-\text{CH}_2-$), 30.0 д ($^1J_{\text{CP}}$ 127.0 Гц, C^{10}), 31.7 д ($^2J_{\text{CP}}$ 9.5 Гц, C^9), 102.8 с (C^{13}), 105.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C^8), 118.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C^{11}), 119.7 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц, C^4), 119.8 с (C^{15}), 123.7 с (C^6), 130.1 с (C^{16}), 130.3 с (C^7), 150.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.0 Гц, C^3), 153.6 с (C^5), 154.6 с (C^{12}), 154.7 с (C^{14}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 20.4. Найдено (%): С 65.55, Н 7.77, Р 6.51. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено С 65.53, Н 7.83, Р 6.50. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 499.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(((6-Оксида-12Н-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфоцин-3,9-диил)бис(азандиил)бис(2-оксоэтан-2,1-диил))бис(трифенилфосфоний)хлорид (60)

К 0.2 ммоль *N,N'*-(6-оксида-12Н-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфоцин-3,9-диил)бис(2-хлорацетамида) **14а**, растворенного в 20 мл ацетонитрила, небольшими порциями добавляли 0.4 ммоль трифенилфосфина **59**. Реакционную смесь кипятили 35 ч в среде сухого аргона. Выпавший осадок промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме до постоянной массы.



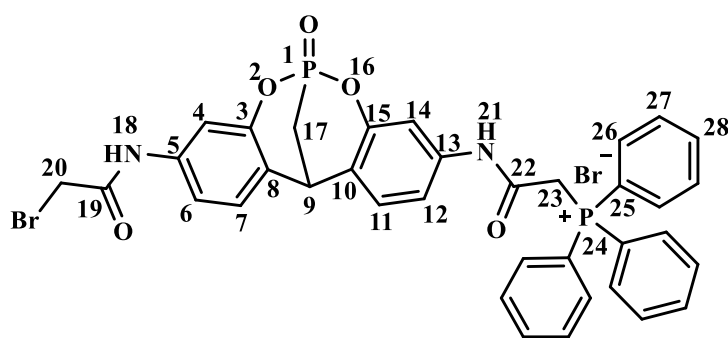
Выход 0.153 г (70%), желтый порошок, Т.пл. = 250 °С. ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1252 (P=O), 1611 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1684 ($\text{C}=\text{O}$), 3424 (NH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.69 дд ($^2J_{\text{PH}}$ 14.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц, 2H, H^{10}), 4.63-

4.79 м (1H, H^9), 5.33 д ($^2J_{\text{PH}}$ 15.9 Гц, 4H, H^{13}), 7.13 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц, 2H, H^6), 7.20 с (2H, H^4), 7.39 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц, 2H, H^7), 7.63-7.95 м (30H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 11.57 с (1H, $-\text{NH}-$). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 32.2 д ($^1J_{\text{CP}}$ 57.9 Гц, C^{13}), 40.4 с (C^9), 109.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C^4), 115.1 с (C^6), 118.1 д ($^1J_{\text{CP}}$ 89.4 Гц, C^{15}), 123.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.3 Гц, C^8), 129.9 д ($^3J_{\text{CP}}$ 12.6 Гц, C^{17}), 133.5 с (C^7) 133.7 д

($^2J_{\text{CP}}$ 11.3 Гц, C^{16}), 134.8 д ($^4J_{\text{CP}}$ 2.5 Гц, C^{18}), 138.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 3.8 Гц, C^3), 150.0 д ($^4J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C^5), 161.8 с (C^{12}). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 21.7 и 14.0. Найдено, %: С 67.22; Н 4.75; Cl 7.42; N 2.96; P 9.71. $\text{C}_{54}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{P}_2$. Вычислено, %: С 67.16; Н 4.70; Cl 7.34; N 2.90; P 9.62.

(2-((9-(2-Бромацетиламино)-6-оксидо-12H-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2] диоксафосфоцин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)трифенилфосфоний (61)

К 0.09 ммоль *N,N'*-(6-оксидо-12H-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфоцин-3,9-диил)бис(2-бромацетиламина) **146**, растворенного в 25 мл толуола, небольшими порциями добавляли 0.2 ммоль трифенилфосфина **59**. Реакционную смесь кипятили 28 ч в среде сухого аргона. Выпавший осадок промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме до постоянной массы.



Выход 0.052 г (69%), белый порошок, Т.пл. > 300 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1249 (P=O), 1609 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1687 (C=O), 3424 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.70-2.77 м (2H, H^{17}), 4.02 с (2H, H^{20}), 4.73-4.82 м (1H, H^9), 5.24 д ($^2J_{\text{PH}}$ 14.6 Гц, 2H, H^{23}), 7.10 д ($^3J_{\text{HH}}$

8.4, 2H, H^6), 7.16 с (1H, H^4), 7.24 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.4, 2H, H^7), 7.36 с (1H, H^{14}), 7.42 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.4, 1H, H^{11}), 7.47 д ($^3J_{\text{HH}}$ 8.4, 1H, H^{12}), 7.75-7.90 м (15H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 10.52 с (1H, -NH-), 10.84 с (1H, -NH-). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.7 д ($^1J_{\text{CP}}$ 110.8 Гц, C^{17}), 25.3 с (C^{20}), 27.7 д ($^1J_{\text{CP}}$ 59.2 Гц, C^{23}), 104.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C^4), 104.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C^{14}), 110.2 с (C^6), 110.5 с (C^{12}), 113.7 д ($^1J_{\text{CP}}$ 89.2 Гц, C^{25}), 118.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.3 Гц, C^8), 119.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 11.3 Гц, C^{10}), 125.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 12.6 Гц, C^{27}), 128.9 д ($^2J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц, C^{26}), 129.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 12.6 Гц, $\text{C}^{7,11}$), 130.2 д ($^4J_{\text{CP}}$ 2.5 Гц, C^{28}), 133.2 с (C^3), 134.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 2.5 Гц, C^{15}), 145.3 д ($^4J_{\text{CP}}$ 7.6 Гц, C^{13}), 153.6 д ($^4J_{\text{CP}}$ 5.0 Гц, C^5), 160.2 с (C^{22}), 166.3 с (C^{19}). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, d_6 -ДМСО, δ , м.д.): 21.5 и 14.0. Найдено, %: С 54.66; Н 3.85; Br 20.23; N 3.61; P 7.89. $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{P}_2$. Вычислено, %: С 54.57; Н 3.82; Br 20.17; N 3.54; P 7.82.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящей диссертационной работе использованы следующие сокращения:

ДМСО – диметилсульфоксид;

d₆-ДМСО – дейтерированный диметилсульфоксид;

CDCl₃ – дейтерированный хлороформ;

ТГФ – тетрагидрофуран;

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс;

м.д. – миллионные доли;

ИК – инфракрасный;

MALDI – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с время пролетным масс-анализатором;

ESI – ионизация электроспрея;

HSQC – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия;

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Впервые показано, что использование трифторуксусной кислоты в качестве среды и растворителя в реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими акцепторные группы (карбонильную, карбоксильную, сульфонатную, хлор(бром)ацетамидную), приводит к образованию новых функционально замещенных каркасных фосфонатов симметричного строения.

2. Впервые изучены реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с гетероциклическими соединениями (1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3*H*-пиразол-3-оном – лекарственным препаратом Антипирин, 2-гидрокси-[1,3]диоксоло[4',5':4,5]бензо[1,2-*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксидом), ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-ксилолом, *m*-ксилолом, 1,3,5-триметилбензолом), реализуемые в трифторуксусной кислоте, выступающей в качестве растворителя и катализатора. Показано, что в зависимости от природы субстрата образуются либо диарилфосфоновые кислоты, либо арилвинилфосфоновая кислота (при использовании 1,3,5-триметилбензола). Необходимо отметить, что фосфоралкилирование ароматических углеводов в трифторуксусной кислоте осуществляется легко, при комнатной температуре.

3. Впервые найдено, что в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 4,6-диметилрезорцином и сезамолом, осуществляемой в водной среде в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты, образуются диарилэтилфосфоновые кислоты, а взаимодействие с 4-этил и 4-гексилрезорцинами приводит к образованию фосфанеофлавоноидов.

4. Разработан оригинальный одностадийный метод синтеза новых фосфанеофлавоноидов, основанный на использовании трифторуксусной кислоты в качестве среды и растворителя в реакции 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинина 2-оксида с некоторыми фенолами: 1,2-дигидроксибензолом, 4-гидроксикумарином, 2-нафтолом, 2,3-дигидроксинафталином, а также ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-ксилолом, *m*-ксилолом).

5. Показано, что в результате реакции фосфанеофлавоноида или несимметричного каркасного фосфоната, содержащих альдегидную группу, с различными производными гидразина (фенилгидразином, бензоилгидразидом, изониазидом, гидразидом никотиновой кислоты), были получены новые гидразоны. Установлено, что эти соединения существуют только в виде одного *E*-изомера.

6. Показано, что взаимодействие каркасного фосфоната, содержащего терминальные хлорметильные или бромметильные группы, с трифенилфосфином протекает с образованием дифосфониевой или монофосфониевой соли. Такой синтетический результат обусловлен существенно более низкой растворимостью монофосфоний бромида, который выводится из сферы реакции.

7. Ряд синтезированных соединений были протестированы на антимикробную и противоопухолевую активность. Установлено, что тестируемые соединения показали умеренную активность в отношении раковых клеток. Наиболее значимые результаты были получены для симметричного каркасного фосфоната на основе 2-хлор-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамида **14a**, цитотоксичность которого в отношении клеточной линии M-Hela 17.3 μM , что в 2 раза превосходит по активности препарат сравнения Сорафениб (M-Hela 35.7 μM). Индекс селективности (SI) равен 8.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

В результате проведенного исследования нами впервые был разработан оригинальный метод фосфоралкилирования большой группы фенолов, ароматических углеводов, осуществляемый в трифторуксусной кислоте, которая является одновременно растворителем и катализатором. Предложенный нами синтетический прием расширяет границы реакции Фриделя-Крафтса, как в части использования реагентов, так и в создании новой каталитической системы. Полученные результаты могут быть использованы в целенаправленном синтезе широкого круга соединений, обладающих высокой биологической активностью различного типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Olah, G.A. Friedel-Crafts reactions. In *kirk-othmer encyclopedia of chemical technology*; John Wiley and Sons, / G.A. Olah, V.P. Reddy, G.K.S. Prakash // Inc.: Hoboken, USA, 2000.
2. Taguchi, T. Acid catalysis in modern organic synthesis; H. Yamamoto, K. Ishihara, T. Taguchi, H. Yanai, Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008.
3. Friedel, C. Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, / C. Friedel, J.M. Crafts // Etc. *Compt. Rend.* 1877, 84, 1392.
4. Roberts, R.M. Friedel-Crafts alkylation chemistry: A century of discovery; / R.M. Roberts, A.A. Khalaf // Marcel Dekker: New York, 1984.
5. Rueping, M. A review of new developments in the Friedel-Crafts alkylation-from green chemistry to asymmetric catalysis / M. Rueping, B.J. Nachtsheim // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 6. – № 1. – P. 6.
6. Evano, G. Beyond Friedel and Crafts: directed alkylation of C-H bonds in arenes / G. Evano, C. Theunissen // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019. – Vol. 58. – № 22. – P. 7202-7236.
7. Bandini, M. Catalytic asymmetric Friedel-Crafts alkylations, / M. Bandini, A. Umani-Ronchi, // 1st ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2009.
8. You, S.L. Chiral brønsted acid catalyzed Friedel-Crafts alkylation reactions / S.L. You, Q. Cai, M. Zeng // *Chemical Society Reviews*. – 2009. – Vol. 38. – № 8. – P. 2190-2201.
9. Terrasson, V. Organocatalyzed asymmetric Friedel-Crafts reactions / V. Terrasson, R. Marcia de Figueiredo, J.M. Campagne // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 2010. – № 14. – P. 2635-2655.
10. Zeng, M. Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles: the control of enantio-and regioselectivity / M. Zeng, S.L. You // *Synlett*. – 2010. – № 09. – P. 1289-1301.
11. Ahmad, T. Recent advances in the catalytic asymmetric Friedel-Crafts reactions of indoles / T. Ahmad, S. Khan, N. Ullah // *ACS omega*. – 2022. – Vol. 7. – № 40. – P. 35446-35485.
12. Gaviña, D. Organocatalytic enantioselective Friedel-Crafts alkylation reactions of pyrroles / D. Gaviña, M. Escolano, J. Torres, G. Alzuet-Piña, M. Sánchez-Roselló, C. Pozo // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2021, Vol 363, № 14. – P. 3439-3470.
13. Montesinos-Magraner, M. Catalytic enantioselective Friedel-Crafts reactions of naphthols and electron-rich phenols / J. Pedro, M. Montesinos-Magraner, C. Vila, G. Blay // *Synthesis*. – 2016. – Vol. 48. – № 14. – P. 2151-2164.

14. He, T. Catalytically generated Meerwein's salt-type oxonium ions for Friedel-Crafts C (sp²)-H methylation with methanol / T. He, H.F.T. Klare, M. Oestreich // *Journal of the American Chemical Society*. – 2023. – Vol. 145. – № 6. – P. 3795-3801.
15. Chen, S.Q. Aldehyde as a traceless directing group for regioselective C-H alkylation catalyzed by rhodium (III) in air / S.Q. Chen, X.R. Li, C.J. Li, J. Fan, Z.W. Liu, X.Y. Shi // *Organic Letters*. – 2020. – Vol. 22. – № 4. – P. 1259-1264.
16. Bairagi, Y. Synthesis of β -(hetero) aryl ketones via ligand-enabled nondirected C-H alkylation / Y. Bairagi, S. Porey, V.C. Sai, X.Z. Vummaleti, G.L. Kumar, D. Maiti // *ACS Catalysis*. – 2024. – Vol. 14. – № 20. – P. 15654-15664.
17. Novakov, I.A. Adamantylation of N-aryl and N-arylalkyl acetamides in trifluoroacetic acid / I.A. Novakov, B.S. Orlinson, D.V. Zavyalov, V.I. Porkhun, E.N. Savelyev, E.A. Potaenkova, O.V. Vostrikova, M.A. Nakhod, A.V. Kireeva, A.M. Pichugin // *Russian Chemical Bulletin*. – 2020. – Vol. 69. – P. 1096-1101.
18. Mondal, S. Synthetic methodologies of achiral diarylmethanols, diaryl and triarylmethanes (TRAMs) and medicinal properties of diaryl and triarylmethanes-an overview / S. Mondal, G. Panda // *RSC Advances*. – 2014. – Vol. 4. – № 54. – P. 28317-28358.
19. Schmidt, F. Catalytic asymmetric approaches towards enantiomerically enriched diarylmethanols and diarylmethylamines / F. Schmidt, R.T. Stemmler, J. Rudolph, C. Bolm // *Chemical Society Reviews*. – 2006. – Vol. 35. – № 5. – P. 454-470.
20. Jia, T. Enantioselective synthesis of gem-diarylalkanes by transition metal-catalyzed asymmetric arylations (TMCAAr) / T. Jia, P. Cao, J. Liao // *Chemical Science*. – 2018. – Vol. 9. – № 3. – P. 546-559.
21. Mondal, S. Overview on the recent strategies for the enantioselective synthesis of 1,1-diarylalkanes, triarylmethanes and related molecules containing the diarylmethine stereocenter / S. Mondal, D. Roy, G. Panda // *ChemCatChem*. – 2018. – Vol. 10. – № 9. – P. 1941-1967.
22. Nambo, M. Recent advances in the synthesis of triarylmethanes by transition metal catalysis / M. Nambo, C.M. Crudden // *ACS Catalysis*. – 2015. – Vol. 5. – № 8. – P. 4734-4742.
23. Kainuma, M. Diphenylmethane skeleton as a multi-template for nuclear receptor ligands: Preparation of FXR and PPAR ligands / M. Kainuma, J. Kasuga, S. Hosoda, K. Wakabayashi, A. Tanatani, K. Nagasawa, Y. Hashimoto // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2006. – Vol. 16. – № 12. – P. 3213-3218.
24. Malhotra, B. The design and development of fesoterodine as a prodrug of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of tolterodine / B. Malhotra, K. Gandelman, R. Sachse, N. Wood, M. Michel // *Current medicinal chemistry*. – 2009. – Vol. 16. – № 33. – P. 4481-4489.

25. Hu, Q. Isopropylidene substitution increases activity and selectivity of biphenylmethylene 4-pyridine type CYP17 inhibitors / Q. Hu, L. Yin, C. Jagusch, U.E. Hille, R.W. Hartmann // *Journal of medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 53. – № 13. – P. 5049-5053.
26. Ameen, D. Chiral 1,1-diaryl compounds as important pharmacophores / D. Ameen, T.J. Snape // *MedChemComm*. – 2013. – Vol. 4. – № 6. – P. 893-907.
27. Rej, S. Strategic evolution in transition metal-catalyzed directed C-H bond activation and future directions / S. Rej, A. Das, N. Chatani // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2021. – Vol. 431. – P. 213683.
28. Dutta, U. Arene diversification through distal C (sp²)-H functionalization / U. Dutta, S. Maiti, T. Bhattacharya, D. Maiti // *Science*. – 2021. – Vol. 372. – № 6543. – P. 5992.
29. Wencel-Delord, J. C-H bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules / J. Wencel-Delord, F. Glorius // *Nature chemistry*. – 2013. – Vol. 5. – № 5. – P. 369-375.
30. Ramos-Martín, M. Access to substituted 1,1-diarylalkanes by Friedel-Crafts benzylations mediated by FeCl₃-based deep eutectic solvents / M. Ramos-Martín, J. García-Álvarez, A.P. Soto // *ChemSusChem*. – 2025. – Vol. 18. – № 2. – P. 202400892.
31. Tang, R.J. Bisulfate salt-catalyzed Friedel-Crafts benzylation of arenes with benzylic alcohols / R.J. Tang, T. Milcent, B. Crousse // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 83. – № 22. – P. 14001-14009.
32. Ramachandran, P.V. Aryl carbonyls and carbinols as proelectrophiles for Friedel-Crafts benzylation and alkylation / P.V. Ramachandran, R. Lin, A.A. Alawaed, H.J. Hamann // *RSC advances*. – 2024. – Vol. 14. – № 22. – P. 15554-15559.
33. Singh, S. Cooperative Friedel–Crafts alkylation of electron-deficient arenes via catalyst activation with hexafluoroisopropanol / S. Singh, S. Mondal, V. Tiwari, T. Karmakar, C.K. Hazra // *Chemistry–A European Journal*. – 2023. – Vol. 29. – № 18. – P. 202300180.
34. Singh, S. Sustainable sulfonic acid functionalized tubular shape mesoporous silica as a heterogeneous catalyst for selective unsymmetrical Friedel-Crafts alkylation in one pot / S. Singh, A. Kumar, L. Nebhani, C.K. Hazra // *JACS Au*. – 2023. – Vol. 3. – № 12. – P. 3400-3411.
35. Gallo, R. D. C. Catalytic Friedel-Crafts alkylation of electron rich aromatic derivatives with α -aryl diazoacetates mediated by brønsted acids / R.D.C Gallo, P.B. Momo, D.P. Day, A.C.B. Burtoloso // *Organic letters*. – 2020. – Vol. 22. – № 6. – P. 2339-2343.
36. Cho, Y.S. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of furans with o-quinone methide using a chiral oxazaborolidinium ion catalyst / Y.S. Cho, S.T. Kim, D.H. Ryu // *Organic Letters*. – 2022. – Vol. 24. – № 8. – P. 1732-1736.

37. Kashyap, S. Magic blue-initiated SN2-type ring opening of activated aziridines: Friedel-Crafts-type alkylation of electron-rich arenes/heteroarenes. / S. Kashyap, B. Singh, M.K. Ghorai // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Vol. 89. – № 16. – P. 11429-11445.
38. 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. Yakhshilikovab, D.D. Bekrenevb, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2022. – Vol. 92. – № 2. – P. 161-165.
39. Rueping, M. A review of new developments in the Friedel-Crafts alkylation-from green chemistry to asymmetric catalysis / M. Rueping, B.J. Nachtsheim // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 6. – № 1. – P. 6.
40. Xiong, J. Alkylation of phenol and tert-butyl alcohol catalyzed by deep eutectic solvents under mild conditions / J. Xiong, D. Zhang, G. Yang, Z. Zhang // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2021. – Vol. 60. – № 36. – P. 13204-13213.
41. Zhang, D. Efficient and easily recyclable catalyst for the alkylation reaction of phenol and tert-butyl alcohol / D. Zhang, Sh. Sun, Q. Wu, Y. Xie, Ch. Liu, C. Wang, K. Zhang, H. Shi, X. Zhuo, H. Wang // *ACS omega*. – 2022. – Vol. 7. – № 35. – P. 31495-31501.
42. Pan, A. Synergistic Brønsted/Lewis acid catalyzed aromatic alkylation with unactivated tertiary alcohols or di-tert-butylperoxide to synthesize quaternary carbon centers / A. Pan, M. Chojnacka, R. Crowley, L. Gottemann, B.E. Haines, K.G.M. Kou // *Chemical Science*. – 2022. – Vol. 13. – № 12. – P. 3539-3548.
43. Pan, A. Catalytic Friedel-Crafts reactions of unactivated secondary alcohols: site-selective ortho-alkylation of phenols / A. Pan, V.K. Nguyen, L. Rangel, Ch. Fan, K.G.M. Kou // *ChemRxiv*. – 2023.
44. Wu, K.Q. Palladium-catalyzed chemo- and regioselective C-H bond functionalization of phenols with 1,3-dienes / K.Q. Wu, H. Li, A. Zhou, W.R. Yang, Q. Yin // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Vol. 88. – № 4. – P. 2599-2604.
45. Suzuki, N. SnBr₄-promoted Friedel-Crafts type dehydrative alkylation reaction of diarylmethanols with 2-naphthol derivatives / N. Suzuki, S. Tsuchihashi, K. Nakata // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – Vol. 57. – № 13. – P. 1456-1459.
46. Vila, C. Organocatalytic enantioselective synthesis of α -hydroxyketones through a Friedel-Crafts reaction of naphthols and activated phenols with aryl- and alkylglyoxal hydrates / C. Vila, L. Quintero, G. Blay, M.C. Muñoz, J.R. Pedro // *Organic Letters*. – 2016. – Vol. 18. – № 21. – P. 5652-5655.
47. Chen, L. Convenient synthesis of α -diarylmethylphosphonates by HOTf catalyzed Friedel-Crafts arylation of α -aryl α -hydroxyphosphonates / L. Chen, Y.X. Zou, X.Y. Fang, X. Yin //

- Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2018. – Vol. 193. – № 3. – P. 168-177.
48. Montel, S. Palladium-catalyzed α -arylation of benzylic phosphine oxides / S. Montel, T. Jia, P.J. Walsh // *Organic letters*. – 2014. – Vol. 16. – № 1. – P. 130-133.
 49. Prasad, S.S. One-pot, three-component approach to diarylmethylphosphonates: A direct entry to polycyclic aromatic systems / S.S. Prasad, D.K. Singh, I. Kim // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 84. – № 10. – P. 6323-6336.
 50. Yadav, A. Catalytic enantioselective synthesis of aryl-methyl organophosphorus compounds / A. Yadav, D. Kumar, M. Kumar, M. Deeksha, C.B. Tripathi // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 86. – № 2. – P. 2000-2011.
 51. Gibadullina, E.M. Reactions of [(3, 5-di-tert-butyl-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene) methyl] phosphonates with phenols / E.M. Gibadullina, T.R. Shaekhov, Yu.K. Voronina, M.A. Pudovik, A.R. Burilov // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 54. – P. 530-536.
 52. Шаехов, Т.Р. Синтез новых фосфорорганических аминов, фенолов, полифенолов, содержащих 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильные фрагменты: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.08 / Шаехов Тимур Рашитович, науч. рук. А.Р. Бурилов; ИОФХ им. А.Е. Арбузова. – Казань, 2012. – 183с.
 53. Gibadullina, E.M. New 2,6-diaminopyridines containing a sterically hindered benzylphosphonate moiety in the aromatic core as potential antioxidant and anti-cancer drugs / E.M. Gibadullina, T.T. Nguyen, A. Strel'nik, A. Sapunova, A. Voloshina, I. Sudakov, A. Vyshtakalyuk, J. Voronina, M. Pudovik, A. Burilov // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 184. – P. 111735.
 54. Franck, H.G. Production of benzene, toluene and xylenes / H.G. Franck, J.W. Stadelhofer // *Industrial Aromatic Chemistry: Raw Materials·Processes Products*. – 1988. – P. 99-131.
 55. Sartori, G. Use of solid catalysts in Friedel-Crafts acylation reactions / G. Sartori, R. Maggi // *Chemical reviews*. – 2006. – Vol. 106. – № 3. – P. 1077-1104.
 56. Heravi, M.M. Applications of Friedel-Crafts reactions in total synthesis of natural products / M.M. Heravi, V. Zadsirjan, P. Saedi, T. Momeni // *RSC advances*. – 2018. – Vol. 8. – № 70. – P. 40061-40163.
 57. Wang, X. Acid-solvent cluster-promoted general and regioselective Friedel-Crafts acylation with carboxylic acids / X. Wang, W. Fu, Y. Ding, Y. An, L. Yuan, J. Tian, B. Tang, Z. Wang. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Vol. 89. – № 23. – P. 17355-17361.
 58. Nguyen, M.T.T. Mechanism of Friedel-Crafts acylation using metal triflate in deep eutectic solvents: An experimental and computational study / M.T.T. Hguyen, N. Le, H.T. Nguyen,

- T.D.V. Luong, V.K.T. Nguyen, Y. Kawazoe, P.H. Tran, N.N. Pham-Tran // ACS omega. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 271-278.
59. Yang, X. Development of trifluoromethanesulfonic acid-immobilized nitrogen-doped carbon-incarcerated niobia nanoparticle catalysts for Friedel-Crafts acylation / X. Yang, T. Yasukawa, Y. Yamashita, S. Kobayashi // The Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 86. – № 21. – P. 15800-15806.
 60. Patil, D.V. Visible light-promoted Friedel-Crafts-type chloroacylation of alkenes to β -chloroketones / D.V. Patil, H.Y. Kim, K. Oh // Organic Letters. – 2020. – Vol. 22. – № 8. – P. 3018-3022.
 61. Vekariya, R.H. Hexafluoro-2-propanol-promoted intermolecular Friedel-Crafts acylation reaction / R.H. Vekariya, J. Aubé // Organic Letters. – 2016. – Vol. 18. – № 15. – P. 3534-3537.
 62. Iuliano, V. Insights into the Friedel-Crafts benzoylation of N-methylpyrrole inside the confined space of the self-assembled resorcinarene capsule / V. Iuliano, C. Talotta, M. De Rosa, A. Soriente, P. Neri, A. Rescifina, G. Floresta, C. Gaeta // Organic Letters. – 2023. – Vol. 25. – № 35. – P. 6464-6468.
 63. Zhang, Y. Alkylation triggered an acylation of arenes with a highly electrophilic acylphosphonium salt / Y. Zhang, L. Sun, Z. Xu, T. Tan, Z. Wang // Organic Letters. – 2024. – Vol. 26. – № 29. – P. 6164-6168.
 64. Giardinetti, M. Aminocatalyzed synthesis of enantioenriched phenalene skeletons through a Friedel-Crafts/cyclization strategy / M. Giardinetti, J. Marrot, C. Greck, X. Moreau, V. Coeffard // The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 83. – № 2. – P. 1019-1025.
 65. Li, H. Tandem synthesis of 1,3-disubstituted naphthalenes via TfOH-promoted directed-aldol and Friedel-Crafts reactions / H. Li, L. Shan, L. Min, Y. Weng, X. Wang, Y. Hu // The Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 86. – № 21. – P. 15011-15019.
 66. Lunghi, E. Electrifying Friedel-Crafts intramolecular alkylation toward 1,1-disubstituted tetrahydronaphthalenes / E. Lunghi, P. Ronco, F.D. Negra, B. Trucchi, M. Verzini, D. Merli, E. Casali, C.O. Kappe, D. Cantillo, G. Zanoni // The Journal of Organic Chemistry. – 2023. – Vol. 88. – № 24. – P. 16783-16789.
 67. Zhao, Z. Accessing medium-sized rings via vinyl carbocation intermediates / Z. Zhao, S. Popov, W. Lee, J.E. Burch, D.A. Delgadillo, L.J. Kim, M. Shahgholi, N. Lebron-Acosta, K.N. Houk, H.M. Nelson // Organic Letters. – 2024. – Vol. 26. – № 5. – P. 1000-1005.
 68. Zheng, Y. Route to functionalized tetrahydrobenzo[d]azepines via Re₂O₇-mediated intramolecular Friedel-Crafts reaction / Y. Zheng, Q. Huang, X. Fang, Y. Xie // The Journal of Organic Chemistry. – 2024. – Vol. 89. – № 3. – P. 2001-2008.

69. Golushko, A.A. Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles by tandem reaction of nitroalkenes with arenes and nitriles in the superacid TfOH / A.A. Golushko, O.V. Khoroshilova, A.V. Vasilyev // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 84. – № 11. – P. 7495-7500.
70. Liu, S.L. One-step syntheses of 3,4-disubstituted isochroman-1-ones by the annulation of benzoic acids with nitroalkenes / S.L. Liu, X. Lv, X. Wang, Z. Li, Q. Huang, Q. Jin, L. Zhou, S. Fang // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Vol. 89. – № 5. – P. 3672-3676.
71. Khoroshilova, O.V. Synthesis of 1-trifluorometylindanes and close structures: A mini review / O.V. Khoroshilova, A.V. Vasilyev // *Organics*. – 2021. – Vol. 2. – № 4. – P. 348-364.
72. Sharma, P. Brønsted acid-mediated multicomponent one-pot approach to direct construction of 4-aryl-hydrocoumarin derivatives / P. Sharma, S. Singh, C.K. Hazra // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Vol. 88. – № 23. – P. 16104-16115.
73. Makino, K. Total synthesis of Alanense A through an intramolecular Friedel-Crafts alkylation / K. Makino, R. Fukuda, S. Sueki, M. Anada // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Vol. 89. – № 3. – P. 2050-2054.
74. Deniz, H. Intramolecular Friedel-Crafts reaction with trifluoroacetic acid: synthesizing some new functionalized 9-aryl/alkyl thioxanthenes / H. Deniz, T. Yıldız, H. Başpınar Küçük // *ACS omega*. – 2024. – Vol. 9. – № 11. – P. 12596-12601.
75. Guo, T. Intramolecular Friedel-Crafts reactions of sulfamoyl fluorides, fluorosulfates, and sulfuramidimidoyl fluorides / T. Guo, L. Xu, J. Dong // *Org. Lett.* – 2025. – Vol. 27. – № 6. – P. 1356–1361
76. Lozovskiy, S.V. Acid-promoted transformations of aryl substituted diphenylphosphoryl allenes / S.V. Lozovskiy, A.S. Bogachenkov, A.V. Dogadina, A.V. Vasilyev//*Tetrahedron Letters*. – 2016. – Vol. 57. – № 29. – P. 3167-3170.
77. Sadykova, Yu.M. An unusual reaction of 2-ethoxyethenylphosphonic dichloride with resorcinol and its derivatives: Synthesis of bicyclic phosphonates with endocyclic P-C bond / Yu.M. Sadykova, I.R. Knyazeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.B. Dobrynin, I.A. Litvinov, O.G. Sinyashin // *Heteroatom Chemistry*. – 2011. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-4.
78. Князева, И.Р. Фосфорсодержащие макроциклические соединения: синтез и свойства / И.Р. Князева, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, В.Д. Хабишер // *Усп. хим.* – 2013. – Т. 82, № 2. – С. 150-186.
79. Финоккьяро, П.П. Макроциклы, содержащие фосфорные фрагменты: структура, комплексообразующие свойства и молекулярное распознавание / П.П. Финоккьяро, С. Файлла, Г. Консиглио // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2005. - № 6. – С. 1313-1330.

80. Consiglio, G.A. Synthesis of new ortho-hydroxy aryl phosphonate monomers / G.A. Consiglio, S. Failla, P. Finocchiaro, V. Siracusa // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1998. – Vol. 134. – № 1. – P. 413-418
81. Sadykova, Yu.M. Formation of phosphorus-containing cage structures in the reaction of 2-ethoxyvinylphosphonic acid dichloroanhydride with resorcinol and its derivatives / Yu.M. Sadykova, N.V. Dalmatova, Yu.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // *Heteroatom Chemistry.* – 2012. – Vol. 23. – № 4. – P. 340-344.
82. Sadykova, Yu.M. Reaction of 3-methoxy-2-methylphenol with 2-ethoxyvinylphosphonic dichloride / Yu.M. Sadykova, N.V. Dalmatova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.A. Dobrynin // *Russian Chemical Bulletin.* – 2011. – Vol. 60. – P. 2078-2080.
83. Kibardina, L.K. Novel phosphorus-containing bicyclic phosphonate on the basis of 1,4-hydroquinone / L.K. Kibardina, Yu.M. Sadykova, N.V. Dalmatova, A.R. Burilov, M. A. Pudovik // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 2013. – Vol. 188. – № 1-3. – P. 51-53.
84. Sadykova, Yu.M. Novel naphthol-based bicyclic phosphonates / Yu.M. Sadykova, N.V. Dalmatova, M.F. Nagimova, Y.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // *Heteroatom Chemistry.* – 2014. – Vol. 25. – № 1. – P. 55-59.
85. Sadykova, Yu.M. Reaction of hydroquinone with 2-ethoxyvinylphosphonyl dichloride / Yu.M. Sadykova, N.V. Dalmatova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Russ. Chem. Bull.* – 2012. – Vol. 61. – P. 2009-2010.
86. Sadykova, Yu.M. Condensation of 2-ethoxyvinylphosphonic acid dichloroanhydride with 2,3,5-trimethylphenol. Novel method for preparation of phosphacoumarins / Yu.M. Sadykova, L.M. Sadikova, A.R. Badrtdinova, A.B. Dobrynin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 2015. – Vol. 190. – № 12. – P. 2267-2272.
87. Sadykova, Yu.M. New bicyclic phosphonates of unsymmetrical structure / Yu.M. Sadykova, L.M. Sadikova, A.V. Zalaltdinova, A.G. Strelnik, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Mendeleev Communications.* – 2018. – Vol. 28. – № 6. – P. 655-656.
88. Sadykova, Yu.M. Novel 4-chloro-or-4-bromoresorcinol-based bicyclic phosphonates / Yu.M. Sadykova, L.M. Sadikova, A.V. Zalaltdinova, Y.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, J.L. Pirat // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 2018. – Vol. 193. – № 11. – P. 705-710.
89. Sadykova, Yu.M. Reactions of 4-methyl- and 4,6-dimethylresorcinols with (2-ethoxyvinyl) phosphonic dichloride-synthesis of new regioisomeric cage phosphonates / Yu.M. Sadykova, A.V. Zalaltdinova, L.M. Trofimova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2019. – Vol. 55. – P. 1135-1138.

90. Садыкова, Ю.М. Синтез каркасных фосфонатов несимметричного строения из гетероциклических систем на основе 2Н-1,2-бензоксафосфинина / Ю.М. Садыкова, А.В. Залалтдинова, А.К. Смаилов, Л.М. Трофимова, Ю.К. Воронина, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2020. – Т. 56. – №. 12. – С. 1605-1610.
91. Залалтдинова, А.В. Синтез фосфорсодержащих каркасных соединений-платформ с разнообразными синтетическими свойствами / Ю.М. Садыкова, А.К. Смаилов, Л.М. Трофимова, В.В. Сенникова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *Современные проблемы химии, технологии и фармации: сб. материалов междунар. научно-практич. конф.* – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2020. – 70-73 с.
92. Садыкова, Ю.М. Новые [2,2-диарил (гетероарил) этил]фосфоновые кислоты / Ю.М. Садыкова, А.В. Залалтдинова, А.К. Смаилов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *Журнал общей химии*. – 2021. – Т. 91. – № 7. – С. 1138-1142.
93. Zalaltdinova, A.V. Synthesis of new framework phosphonates by the interaction of 2-ethoxyvinyl dichlorophosphonate with 4-ethylresorcinol / A.V. Zalaltdinova, N.O. Appazov, N.I. Akylbekov, R.A. Turmanov, M.I. Syzdykbayev, Y.M. Sadykova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov. // *Chemical Journal of Kazakhstan*. – 2024. – Vol. 3. – № 87. – P. 124-133.
94. Далматова, Н.В. Синтез и свойства бициклических фосфорсодержащих соединений на основе фенолов: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Далматова Наталья Витальевна; науч. рук. А.Р. Бурилов; КНИТУ (КХТИ). – Казань, 2013. – 132с.
95. Садикова, Л.М. Синтез и свойства новых фосфорсодержащих каркасных соединений, полученных на основе реакций различных фенолов с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Садикова Лариса Михайловна; науч. рук. А.Р. Бурилов; КНИТУ (КХТИ). – Казань, 2018. – 114с.
96. Залалтдинова, А.В. Реакция различных фенолов с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом - путь к созданию новых каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения, а также производных диарилметана: дисс. ... канд. хим. наук: 1.4.3 / Залалтдинова Алёна Владимировна; науч. рук. А.Р. Бурилов; КНИТУ (КХТИ). – Казань, 2021. – 126с.
97. Сенникова, В.В. 2Н-1,2-бензоксафосфинины в синтезе новых фосфорсодержащих полициклических структур и фосфанофлавоноидов: дисс. ... канд. хим. наук: 1.4.3 / Сенникова Валерия Викторовна; науч. рук. А.Р. Бурилов; КНИТУ (КХТИ). – Казань, 2023. – 152с.
98. Qandil, A.M. α -Anilinoketones, esters and amides: a chemical study / A.M. Qandil, L.I. Fakhouri // *Pharmaceuticals*. – 2012. – Vol. 5. – № 6. – P. 591-612.

99. Zalaltdinova, A.V. Superelectrophilic activation of phosphacoumarins towards weak nucleophiles via brønsted acid assisted brønsted acid catalysis / A.V. Zalaltdinova, Y.M. Sadykova, A.S. Gazizov, A.K. Smailov, V.V. Syakaev, D.P. Gerasimova, E.A. Chugunova, N.I. Akylbekov, R.U. Zhapparbergenov, N.O. Appazov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, I.V. Alabugin, O.G. Sinyashin // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 12. – P. 6327.
100. Umrigar, V.M. Microwave assisted sulfonation of 2-naphthol by sulfuric acid: Cleaner production of Schaeffer's acid / V.M. Umrigar, M. Chakraborty, P.A. Parikh // *Industrial & engineering chemistry research*. – 2007. – Vol. 46. – № 19. – P. 6217-6220.
101. Chinnabattigalla, S. Recent advances on the synthesis of flavans, isoflavans, and neoflavans / S. Chinnabattigalla, R.K. Dakoju, S. Gedu // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2021. – Vol. 58. – № 2. – P. 415-441.
102. Chen, S. A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids / S. Chen, X. Wang, Y. Cheng, H. Gao, X.A. Chen // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – № 13. – P. 4982.
103. Al-Khayri, J.M. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review / J.M. Al-Khayri, G.R. Sahana, P. Nagella, B.V. Joseph, F.M. Alessa, M.Q. Al-Mssallem // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – № 9. – P. 2901.
104. Verma, G. A review exploring biological activities of hydrazones / G. Verma, A. Marella, M. Shaquiquzzaman, M. Akhtar, M.R. Ali, M.M. Alam // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2014. – Vol. 6. – № 2. – P. 69-80.
105. Joshi, A.D. Synergistic and targeted therapy with a procaspase-3 activator and temozolomide extends survival in glioma rodent models and is feasible for the treatment of canine malignant glioma patients / A.D. Joshi, R.C. Botham, L.J. Schlein, H.S. Roth, A. Mangraviti, A. Borodovsky, B. Tyler, S. Joslyn, J.S. Looper, M. Podell, T.M. Fan, P.J. Hergenrother, G.J. Riggins // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 46. – P. 80124.
106. Sachdev, E. Aldoxorubicin for the treatment of soft tissue sarcoma / E. Sachdev, D. Sachdev, M. Mita // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2017. – Vol. 26. – № 10. – P. 1175-1179.
107. Zalaltdinova, A.V. Synthesis of new hydrazones based on functionalized phosphaneoflavanones containing an aldehyde group / A.V. Zalaltdinova, Yu.M. Sadykova, A.K. Smailov, D.P. Gerasimova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2024. – Vol. 94. – № 11. – P. 2899-2904.
108. Zalaltdinova, A.V. Synthesis of new hydrazones based on 3-hydroxy-4,8,9,11-tetramethyl-12H-6,12-methanodibenzo[d,g][1,3,2]dioxaphosphocine-2-carbaldehyde-6-oxide / A.V.

- Zalaltdinova, Yu.M. Sadykova, A.K. Smailov, D.P. Gerasimova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – Vol. 94. – № 10. – P. 2616-2622.
109. Horsman, G.P. Phosphonate biochemistry / G.P. Horsman, D.L. Zechel // Chem. Rev. – 2017. – Vol. 117, № 8. – P. 5704–5783.
 110. Grymel, M. Triphenylphosphonium analogues of betulin and betulinic acid with biological activity: a comprehensive review / M. Grymel, M. Zawojak, J. Adamek // Journal of Natural Products. – 2019. – Vol. 82. – № 6. – P. 1719-1730.
 111. Strobykina, I.Y. Triphenylphosphonium cations of the diterpenoid isosteviol: synthesis and antimitotic activity in a sea urchin embryo model / I.Yu. Strobykina, M.G. Belenok, M.N. Semenova, V.V. Semenov, V.M. Babaev, I.Kh. Rizvanov, V.F. Mironov, V.E. Kataev // Journal of Natural Products. – 2015. – Vol. 78. – № 6. – P. 1300-1308.
 112. Tsepaeva, O.V. Design, synthesis, and cancer cell growth inhibitory activity of triphenylphosphonium derivatives of the triterpenoid betulin / O.V. Tsepaeva, A.V. Nemtarev, T.I. Abdullin, L.R. Grigor'eva, E.V. Kuznetsova, R.A. Akhmadishina, L.E. Ziganshina, H.H. Cong, V.F. Mironov // Journal of natural products. – 2017. – Vol. 80. – № 8. – P. 2232-2239.
 113. Chen, L. Asymmetric nucleophilic additions promoted by quaternary phosphonium ion-pair catalysts / L. Chen, Y. Deng, T. Li, D. Hu, X. Ren, T. Wang // CCS Chemistry. – 2024. – Vol. 6. – № 9. – P. 2110-2130.
 114. Noroozi-Shad, N. Quaternary phosphonium salts in the synthetic chemistry: Recent progress, development, and future perspectives / N. Noroozi-Shad, M. Gholizadeh, H. Sabet-Sarvestani // Journal of Molecular Structure. – 2022. – Vol. 1257. – P. 132628.
 115. Zalaltdinova, A.V. New cage phosphonates containing halomethyl group: synthesis and some properties / A.V. Zalaltdinova, A.K. Smailov, Yu.M. Sadykova, D.P. Gerasimova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – Vol. 94. – № 12. – P. 3190-3195.
 116. National Committee for clinical Laboratory Standards, Methods for dilution antimicrobial susceptibility. Tests for bacteria that grow aerobically – sixth edition: approved standard, M7-A5, NCCLS, Wayne, Pa., USA, 2000.
 117. National Committee for clinical Laboratory Standards, Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi: proposed standard, M38-P, NCCLS, Wayne, Pa., USA, 1998.
 118. Altomare, A. E-map improvement in direct procedures / A. Altomare, G. Casciarano, C. Giacovazzo, D. Viterbo // Foundations of Crystallography. – 1991. – Vol. 47. – № 6. – P. 744-748.

119. Sheldrick, G.M. Foundations of crystallography / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* – 2008. – Vol. 38. – № 2. – P. 381–388.
120. Farrugia, L.J. WinGX 1.64.05 An integrated system of windows programs for the solution, refinement and analysis of single crystal X-ray diffraction data / L.J. Farrugia // *J. Appl. Crystallogr.* – 1999. – Vol. 32. – P. 837–838.
121. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data reduction and correction program (Version 7.31A, Bruker Advanced X-ray Solutions, Bruker AXS Inc.). Madison, Wisconsin, USA, 2006.
122. Speak, A.L. PLATON. An integrated tool for the analysis of the results of a single crystal structure determination / A.L. Speak // *Acta Crystallogr. Sect. A.* – 1990. – Vol. 46, № 1. – P. 34–40.
123. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. – Москва: Мир, 1976. – 545 с.
124. Кормачев, В.В. Препаративная химия фосфора / В.В. Кормачев, М.С. Федосеев. – Пермь: Ин-т технической химии УрО РАН, 1992. – 457 с.
125. Yusufov, M.S. Synthesis of 2-chloro-N-(3-hydroxyphenyl)acetamide and 2-chloro-N-(4-hydroxyphenyl)acetamide and study of their antimicrobial activity / M.S. Yusufov, T.S. Kholikov, T.S. Kholikov, S.A. Sasmakov, F.B. Eshboev, J.M. Abdurakhmanov, S.S. Azimova // *JournalNX.* – 2020. – P. 486-491.
126. Xie, H. Structure-activity relationships in the binding of chemically derivatized CD4 to gp120 from human immunodeficiency virus / H. Xie, D. Ng, S.N. Savinov, B. Dey, P.D. Kwong, R. Wyatt, A.B. Smith, W.A. Hendrickson // *Journal of medicinal chemistry.* – 2007. – Vol. 50. – № 20. – P. 4898-4908.