

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



НГУЕН ХОАНГ БАО ЧАН

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

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

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

Казань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СИНТЕЗЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	13
1.1 Противоопухолевые препараты, влияющие на уровень АФК.....	15
1.2 Антиоксидантная и прооксидантные свойства фенольных соединений в противоопухолевой терапии.....	30
1.3 Оценка структурных особенностей новых противоопухолевых препаратов, одобренных FDA с 2020 по 2025 год.....	35
1.4 Роль пространственно-затрудненных фенолов и их производных в разработке противоопухолевых агентов.....	45
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ДИАРИЛМЕТИЛФОСФОНАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ	51
2.1 Выбор и обоснование объектов исследования	51
2.2 Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и диалкил-/диарилмочевинные фрагменты	57
2.2.1 Взаимодействие С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с арилизоцианатами, содержащими донорные и акцепторные заместители	59
2.2.2 Взаимодействие производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с алифатическими изоцианатами.....	67
2.3 Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ, бромметиламидные или полихлоралкиламидные фрагменты	73
2.4 Функционализация С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола изатином и его производными.....	78
2.5 Модификация диарилметилфосфонатов, содержащих терминальные хлоралкильные фрагменты	83
2.6 Модификация хлорацетамидных производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, аминокислотами - как подход к получению водорастворимых соединений	92
2.7 Цитотоксичность диарилметилфосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ-фрагменты	100
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	108
3.1. Физико-химические методы исследования.....	108

3.2	Использованные вещества и материалы	109
3.3	Экспериментальная часть к главе 2	110
3.4	Биологическая активность.....	172
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	174
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	175
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	177
	ПРИЛОЖЕНИЕ	194

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и связанная с ними смертность представляют собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире, включая Россию. Это определяет борьбу с онкологическими заболеваниями в качестве одного из важных направлений государственной стратегии «Фарма-2030», которая ставит научно-технологическую задачу по поддержке исследований, разработки и производства инновационных лекарств, соответствующих международным стандартам качества, безопасности и эффективности. Несмотря на достижения в таргетной и иммунотерапии на сегодняшний день, проблемы онкологии — развитие резистентности, системная токсичность и гетерогенность опухолей — сохраняют актуальность поиска новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов. Нарушение клеточного энергетического метаболизма и связанный с ним окислительно-восстановительный (редокс) дисбаланс входят в число «ключевых признаков (hallmarks)» рака, создавая специфическую среду в опухолевых клетках с повышенным уровнем активных форм кислорода (АФК). Эта особенность рассматривается как перспективная терапевтическая мишень, открывающая путь для разработки соединений, способных селективно активироваться или проявлять цитотоксичность в условиях опухолевого окислительного стресса. К числу таких соединений относятся пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ), такие как производные 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола, которые не только эффективно ингибируют окислительные процессы, но и проявляют высокую противоопухолевую активность. В ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, в лаборатории элементоорганического синтеза (ЭОС) им. А.Н. Пудовика ИОФХ, в научной группе Э.М. Гибадуллиной развиваются стратегии создания «гибридных» молекул на основе фосфорсодержащих производных ПЗФ. В рамках проводимых работ была успешно разработана синтетическая платформа на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и терминальные аминогруппы. Предварительные исследования показали, что данные соединения обладают высокой и селективной цитотоксичностью в отношении ряда опухолевых клеточных линий. Производные на их основе, содержащие мочевиные и амидные фрагменты, стали первым этапом в изучении зависимостей «структура-активность». В связи с этим, закономерным развитием этого направления является целенаправленная модификация диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и концевые аминогруппы. Дальнейшая оптимизация терминальных фрагментов молекулы направлена как на усиление

противоопухолевого эффекта, так и на выявление влияния заместителей на цитотоксичность. Важной задачей при этом остается установление зависимостей «структура-активность» для вводимых групп. Кроме того, перспективным является включение в молекулу фрагментов, совместимых с реакциями клик-химии, что создает основу для конструирования гибридных или таргетных структур в будущем. Таким образом, актуальность данного исследования обусловлена необходимостью перехода от соединений-прототипов к оптимизированным структурам с улучшенной активностью и заданными свойствами.

Степень разработанности тем исследования. Соединения, содержащие фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола (ПЗФ), известны своей способностью проявлять как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства, что позволяет им подавлять различные онкогенные пути. В лаборатории элементоорганического синтеза (ЭОС) им. А.Н. Пудовика, Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова на протяжении ряда лет ведутся систематические исследования в области синтеза фосфорсодержащих производных данного класса соединений. Развитие этого научного направления связано с диссертационными работами Т.Р. Шаехова, Р.Р. Стародубцевой, Т.Т. Нгуен и А.М. Шакирова, выполненными под руководством д.х.н., профессора А.Р. Бурилова и непосредственном участии к.х.н. Э.М. Гибадуллиной. Первоначально в работе Т.Р. Шаехова были заложены основы методов синтеза фосфорсодержащих производных ПЗФ. В диссертации Т.Т. Нгуен были детально изучены методы получения диарилметилфосфонатов, а важным результатом работы стало обнаружение того, что диарилметилфосфонаты, содержащие ПЗФ фрагмент и две терминальные аминогруппы, проявляют высокую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеточным линиям с хорошим индексом селективности ($SI > 7.0$). В исследованиях Р.Р. Стародубцевой и А.М. Шакирова основное внимание было уделено модификации фосфорсодержащих производных ПЗФ, главным образом, в направлении получения аминофосфонатов и фосфонамидов. В работе А.М. Шакирова были проведены целенаправленные исследования данного ряда соединений, включающие введение в структуру соединений различных фармакофорных фрагментов и сравнительный анализ их биологической активности. Несмотря на достигнутые результаты, вопрос разработки простых, препаративных методов синтеза новых диарилметилфосфонатов, сочетающих в своей структуре фосфорильную группу, фрагмент ПЗФ и дополнительные функциональные группы, способные усиливать противоопухолевый потенциал, остается открытым. Особый интерес представляет поиск условий, позволяющих вести синтез в мягких условиях с высокими выходами. Таким образом, продолжение исследований в области химии фосфорсодержащих производных

ПЗФ и создание на их основе новых соединений с высокой противоопухолевой активностью является актуальной задачей.

Цель диссертационной работы - направленный синтез новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола, изучение их цитотоксичности *in vitro* и установление структурных особенностей, определяющих активность.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Синтез новых диарил- и диалкилпроизводных мочевины в ряду диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, на основе С-арилфосфорилированных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола при их взаимодействии с арилизоцианатами (имеющими донорные и акцепторные заместители) и 2-хлорэтилизоцианатом.

2. Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и диамидные группы, путем взаимодействия С-арилфосфорилированных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с бромацетилбромидом и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом.

3. Синтез новых производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и изатиновый заместитель, на основе С-арилфосфорилированных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола при их взаимодействии с изатином и его галогенпроизводными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин).

4. Направленная функционализация синтезированных диарилметилфосфонатов, включающая:

- окисление ПЗФ-фрагментов в производных мочевины, содержащих хлорэтильный заместитель, до соответствующих хинонметидов;
- преобразование терминальных хлоралкильных групп в соответствующих диамидах и димочевинах в азидные производные с последующим их использованием в реакции азид-алкинового циклоприсоединения;
- модификацию диамидных соединений с терминальными хлорметильными группами NH-нуклеофилами (аминокислотами).

5. Анализ результатов исследования цитотоксической активности синтезированных соединений *in vitro* в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий, установление взаимосвязей «структура–активность» и обобщение данных о способности наиболее активных диарилметилфосфонатов индуцировать образование активных форм кислорода (АФК) в опухолевых клетках.

Научная новизна работы. Впервые осуществлен целенаправленный синтез новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, и на их основе расширена библиотека соединений, включающая производные мочевины (с арильными и 2-хлорэтильным заместителями), амидные, азидные, триазольные и изатинсодержащие фрагменты. Для мочевины с 2-хлорэтильным фрагментом впервые проведено окисление ПЗФ-группы, приводящее к образованию соответствующих хинонметидов.

Проведено систематическое исследование реакции С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с арилизоцианатами, содержащими донорные (*n*-толил-, *m*-толил-, *n*-метоксифенил-) и акцепторные (*n*-хлорфенил-, *n*-нитрофенил-) заместители, а также с 2-хлорэтилизоцианатом. Установлено влияние структуры диаминового фрагмента и объема фосфонатных заместителей на селективность образования дизамещенных мочевины, что позволило оптимизировать условия синтеза для каждого типа субстратов. Впервые осуществлено окисление ПЗФ-фрагмента в 2-хлорэтилсодержащих мочевины под действием DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона), приводящее к образованию соответствующих хинонметидов.

Впервые синтезированы новые бромметиламидные и полихлоралкиламидачные производные на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент. Расширение библиотеки амидных соединений достигнуто за счет использования бромацетилбромида и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлорида – реагента, впервые примененного для модификации данного класса соединений. Полученные структуры создают основу для изучения влияния природы галогена на цитотоксическую активность.

Исследовано взаимодействие С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина с изатином и его галогенпроизводными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин). Установлено, что для производных на основе 1,3-диаминобензола реакция протекает региоселективно с образованием моно-*N*-замещенных иминов, в которых изатиновый фрагмент присоединен по аминогруппе, находящейся в орто-положении к фосфорсодержащему заместителю.

Разработан подход к контролируемому введению азидных групп в структуру диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и терминальные хлоралкильные заместители. Установлены закономерности влияния температуры, времени реакции и строения субстрата на соотношение продуктов нуклеофильного замещения, гидролиза и внутримолекулярной циклизации (для производных мочевины), что позволило оптимизировать условия селективного получения бис-азидов. Впервые показана возможность использования синтезированных азидов в реакции азид-алкинового

циклоприсоединения (CuAAC) для получения новых бис-1,2,3-триазольных производных с высокими выходами 80-87%.

Впервые синтезированы водорастворимые аналоги диарилметилфосфонатов модификацией хлорацетамидных производных аминокислотами. Установлено, что направление реакции и состав продуктов зависят от используемого основания: применение K_2CO_3 приводит к образованию солевых форм, тогда как использование KOH с последующей нейтрализацией позволяет выделить целевые дизамещенные продукты. Показано, что взаимодействие с D-пролином и L-пролином дает дизамещенные продукты в виде смеси диастереомеров, а с L-цистеином реализуется селективное S-алкилирование. Использование таурина, глицина, L-тирозина, L-гистидина и L-триптофана сопровождается образованием трудноразделяемых смесей. Получены новые водорастворимые соединения, содержащие ПЗФ-фрагмент и остатки пролина или цистеина.

Проведен систематический анализ цитотоксической *in vitro* активности 92 новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент. Установлены структурные закономерности, определяющие цитотоксический эффект: наличие бромметильных групп повышает активность (соединение **25a** – $IC_{50} = 0.9$ мкМ на M-HeLa, $SI = 5.8$), окисление до хинонметидов усиливает цитотоксичность, а природа заместителя в арилмочевинном фрагменте определяет селективность. Показано, что механизм действия соединений-лидеров связан с индукцией окислительного стресса в опухолевых клетках.

Теоретическая и практическая значимость.

Установленные в работе закономерности реакционной способности C-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола в реакциях с арилизоцианатами (*n*-толил-, *m*-толил-, *n*-метоксифенил-, *n*-хлорфенил-, *n*-нитрофенилизоцианатом), 2-хлорэтилизоцианатом, бромацетилбромидом, 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом, изатином и его 5-галогензамещенными производными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин) выявили влияние структуры диаминового фрагмента и природы заместителей в реагентах на направление реакций, приводящих к образованию мочевины, амидов и иминов в ряду новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов. Найдены факторы (температура, время реакции, строение субстрата), определяющие направление реакций нуклеофильного замещения в хлоралкилсодержащих мочевины и амидах при их взаимодействии с азидом натрия (азидирование, гидролиз, внутримолекулярная циклизация) и аминокислотами. Полученные данные могут быть использованы при разработке методов синтеза гетероциклических систем – пиримидин-2-онов (продукты циклизации мочевины) и 1,2,3-

триазолов (продукты азид-алкинового циклоприсоединения). Показано, что цитотоксический эффект определяется природой заместителей в функционально замещенных диарилметилфосфонатах: замена хлора на бром в амидах приводит к субмикромольной активности, электронные свойства заместителей в арильном фрагменте мочевины влияют на селективность, а окисление ПЗФ-фрагмента до хинонметида усиливает цитотоксичность.

Разработаны препаративные методы синтеза новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент. Условия проведения реакций (доступные растворители, отсутствие дорогостоящих катализаторов) позволяют получать целевые соединения с препаративно удобными выходами (от умеренных до высоких, 42–93%) и осуществлять их выделение без использования сложных методов очистки. В результате проведенного исследования синтезирована и охарактеризована библиотека из 92 новых соединений, включающая мочевиновые производные с арильными и 2-хлорэтильным заместителями, амидные производные с бромметильными и полихлоралкильными группами, азидопроизводные, 1,2,3-триазолы, изатинсодержащие имины, а также хинонметиды, полученные окислением ПЗФ-фрагмента, и водорастворимые аналоги на основе модификации хлорацетамидных производных D/L-пролином и L-цистеином. В ряду синтезированных функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, бромацетамидное производное **25a** с диметоксильными заместителями у атома фосфора проявило субмикромольную активность на линии M-HeLa ($IC_{50} = 0.9$ мкМ), что в 2.3 раза превосходит доксорубин и в 27.8 раз – сорафениб, при высоком индексе селективности ($SI=5.8$). Хинонметидное производное **23b** на основе пиридина с этильным заместителем у атома фосфора показало высокую цитотоксичность на линии M-HeLa ($IC_{50} = 5.1$ мкМ), в 5 раз превышающую активность сорафениба. Производное мочевины **20b**, содержащее нитрогруппу в арильном фрагменте, продемонстрировало селективность в отношении линии HuTu80 ($IC_{50} = 13.2$ мкМ) с $SI = 5.6$. Установлено, что наиболее активные соединения индуцируют образование АФК в опухолевых клетках. Выявленные закономерности «структура–активность» могут быть использованы для направленного дизайна новых противоопухолевых агентов на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ.

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

На защиту выносятся следующие положения:

1. Молекулярный дизайн на основе С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола для получения новых функционально замещенных соединений: методы синтеза диарил/диалкилмочевин (с арилизоцианатами, содержащими донорные и акцепторные заместители, или 2-хлорэтилизоцианатом); синтез бромметиламидов и полихлорметиламидов; получение изатинсодержащих иминов (взаимодействием с изатином и его 5-галогензамещенными производными) и установление региоселективности их образования для производных на основе 1,3-диаминобензола.

2. Направленная модификация 2-хлорэтилмочевинных производных диарилметилфосфонатов их окислением под действием DDQ с образованием хинонметидов. Контролируемое нуклеофильное замещение в хлоралкилсодержащих мочевилах при взаимодействии с азидом натрия, приводящее к азидопроизводным, их циклическим формам и продуктам гидролиза, а также последующая модификация азидов в 1,2,3-триазолы в условиях CuAAC активации.

3. Методы синтеза новых амидных производных диарилметилфосфонатов с бромметильными и полихлоралкильными группами на основе С-арилфосфорилированных 1,3-диаминобензолов с бромацетилбромидом и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом. Контролируемое введение азидных групп в хлоралкилсодержащие амиды с получением азидопроизводных и их последующая трансформация в 1,2,3-триазолы. Направленная функционализация хлорацетамидных производных аминокислотами (D-пролин, L-пролин, L-цистеин) с получением водорастворимых аналогов.

4. Синтез новых изатин содержащих иминов на основе С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина при взаимодействии с изатином и его 5-галогензамещенными производными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин). Установление региоселективности реакции для производных 1,3-диаминобензола.

5. Результаты исследования цитотоксической активности *in vitro* синтезированных соединений в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий, выявление закономерности «структура–активность», соединений-лидеров, обладающих высокой цитотоксичностью и селективностью действия и их способности индуцировать образование АФК в опухолевых клетках.

Апробация работы. Результаты работы докладывались и обсуждались на научных конференциях различного уровня: XXVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (2021, Москва); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (2021, Уфа);

Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (2021, Сочи); Международной конференции по химии «Байкальские чтения-2023» (2023, Иркутск); XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (2024, ФТ Сириус); VIII Разуваевских Чтениях «Все грани свободнорадикальной, элементоорганической и координационной химии» (теплоход Михаил Фрунзе, 2025); II Сибирском химическом симпозиуме (Томск, 2025); итоговой конференции Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки ФИЦ КазНЦ РАН (2023, 2024 и 2025, Казань) и итоговой конференции Казанского национального исследовательского технологического университета (2023, 2024, 2025 и 2026, Казань).

Публикации. По материалам работы опубликовано 3 научные статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для размещения материалов диссертации и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus (одна из них – в издании первого квартиля, Q1), получен 1 патент и опубликовано 7 тезисов докладов в материалах конференций различного уровня.

Методы исследования и степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием целого ряда современных физико-химических методов: ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C в том числе с использованием 2D корреляций, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа, а также воспроизводимостью экспериментальных данных.

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» 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 201 странице, содержит 8 таблиц, 24 схемы, 67 рисунков, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы, включающего 175 наименований и приложения. В первой главе приведен литературный обзор, в котором рассмотрены современные тенденции в синтезе противоопухолевых соединений. Во второй главе представлены результаты собственных исследований, посвященных синтезу и свойствам новых диарилметилфосфонатов,

содержащих ПЗФ-фрагмент. Третья глава содержит экспериментальные данные проведенных исследований и спектральные характеристики полученных соединений. Приложение содержит 5 таблиц со значениями цитотоксической активности (IC_{50}) синтезированных соединений в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий.

Личный вклад автора состоял в активном участии в постановке цели и задач исследования, поиске, анализе и систематизации литературных данных по теме диссертации. Основной объем экспериментальных данных, представленных в работе, получен автором лично.

Автор выражает глубокую благодарность и признательность научному руководителю д.х.н., профессору А.Р. Бурилову за поддержку и внимание к работе, а также к.х.н, с.н.с. Э.М. Гибадуллиной за неоценимую помощь в проведении исследований, повседневное участие, ценные советы на каждом этапе работы и активное участие в обсуждении полученных результатов. Автор искренне благодарит всех сотрудников лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика, лаборатории редокс-активных молекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова за доброжелательную атмосферу, помощь и поддержку. Автор выражает благодарность заведующему кафедрой, доценту Р.Г. Тагашевой и сотрудникам кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая ФГБОУ ВО «КНИТУ» за создание условий для выполнения и поддержку при подготовке диссертационной работы. Автор глубоко признателен сотрудникам лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова, в особенности А.Г. Стрельник, за проведение ЯМР-исследования и помощь при обсуждении полученных результатов. Автор выражает благодарность сотруднику лаборатории кристаллохимии и рентгеноструктурного анализа ИОНХ им. Н.С. Курнакова РАН, к.х.н. Ю.К. Ворониной за проведение рентгеноструктурного анализа, сотрудникам лаборатории физико-химического анализа за проведение исследований методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ESI-TOF), ИК-спектроскопии и элементного анализа. Автор благодарит заведующего лабораторией микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова, к.б.н., с.н.с. А.Д. Волошину, сотрудников лаборатории микробиологии м.н.с. А.С. Сапунову, м.н.с. А.П. Любину за проведенные испытания по изучению *in vitro* цитотоксичности синтезированных соединений и определения образования АФК.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СИНТЕЗЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(Литературный обзор)

Разработка противоопухолевых препаратов претерпевает значительную эволюцию, сместив фокус с традиционной неспецифической цитотоксичности в сторону целевого воздействия на фундаментальные метаболические и молекулярные особенности злокачественных клеток. Развитие злокачественных опухолей (канцерогенез) представляет собой сложный многоэтапный процесс [1], включающий генетические мутации, эпигенетические изменения и взаимодействие опухоли с микроокружением. Именно такое понимание легло в основу современных парадигм персонализированной и таргетной терапии [2]. Такие стратегии нацелены на адаптацию лечения к конкретным генетическим, молекулярным и средовым факторам опухоли каждого пациента, что позволяет повысить эффективность и снизить побочные эффекты [3–5].

Известно, что опухолевые клетки развивают ряд свойств, которые отличают их от нормальных. Еще в 1920-х годах Отто Варбург описал фундаментальную метаболическую особенность рака: даже в присутствии кислорода опухолевые клетки преимущественно используют гликолиз, а не более эффективное окислительное фосфорилирование [6]. Это явление, известное как эффект Варбурга или аэробный гликолиз, представляет собой преобразование глюкозы в лактат в аэробных условиях, несмотря на наличие в клетках функциональных митохондрий [7,8]. Эффект Варбурга, представляющий собой наиболее яркое проявление перепрограммирования энергетического метаболизма, широко описан в различных типах опухолей, включая глиобластому [9], рак поджелудочной железы [10], молочной железы [11] и шейки матки [12]. Измененное метаболическое состояние тесно связано с фундаментальными признаками злокачественности, определяющими поведение опухолевых клеток. В 2000 году Дуглас Ханахан и Роберт Вайнберг впервые систематизировали эти свойства, сформулировав концепцию «ключевые признаки рака» (The hallmarks of cancer) [13]. Первоначальный набор признаков, включая нестабильность генома и устойчивость к гибели, впоследствии был расширен и дополнен авторами. В частности, в версии 2011 года был добавлен признак «нарушенный энергетический метаболизм клетки» [14], что непосредственно включает в себя эффект Варбурга как его центральное проявление [15]. Дальнейшее развитие концепции было представлено в 2022 году [16]. Наглядное сравнение этих этапов эволюции концепции приведено на рисунке 1.1.



Рисунок 1.1 – Эволюция концепции ключевых признаков рака от 2000 до 2022 года

В рамках «ключевых признаков рака» особый акцент был сделан на взаимодействии опухоли с микроокружением, в том числе с клетками иммунной системы. Такое взаимодействие, наряду с уникальным метаболизмом раковых клеток, открывает новые терапевтические возможности. Использование биохимических различий между метаболизмом опухолевых и нормальных клеток при разработке лекарств позволяет создавать соединения с направленным действием, что способствует повышению эффективности и снижению системной токсичности терапии.

Одной из наиболее перспективных мишеней для таргетной терапии является окислительно-восстановительный (редокс) статус опухолевых клеток. Эффект Варбурга и связанное с ним перепрограммирование метаболизма напрямую ведут к нарушению редокс-баланса, характеризующемуся хронически повышенным уровнем активных форм кислорода (АФК). Свободные радикалы, вызывая генетические мутации, могут способствовать злокачественному перерождению нормальной клетки, одновременно играя существенную роль на всех этапах канцерогенеза. Роль АФК в онкогенезе двойственна. С одной стороны, они стимулируют пролиферацию, повреждают ДНК и поддерживают воспаление, способствуя прогрессии заболевания. С другой стороны, эта особенность создает терапевтическую возможность. Целенаправленное повышение уровня АФК до цитотоксического порога или подавление систем антиоксидантной защиты опухоли позволяет селективно индуцировать гибель злокачественных клеток [17] (рисунок 1.2). Таким образом, современная стратегия в разработке противоопухолевых препаратов все чаще фокусируется на использовании окислительного стресса как инструмента селективного воздействия. В рамках этого направления сформировались два принципа, нацеленных на уязвимость опухолевых клеток через нарушение редокс-баланса:

1. Прямая прооксидантная терапия, при которой препараты выступают как индукторы АФК, целенаправленно создавая в опухоли окислительный стресс, превышающий ее адаптационные возможности.

2. Таргетное ингибирование антиоксидантных систем, которое блокирует ключевые ферментативные пути (например, такие как системы глутатиона и тиоредоксина), лишая опухолевые клетки возможности нейтрализовать эндогенные АФК и делая их уязвимыми к собственному метаболическому стрессу [17,18].

Эти стратегии могут использоваться как независимо, так и в комбинации, создавая основу для нового поколения селективных противоопухолевых препаратов.

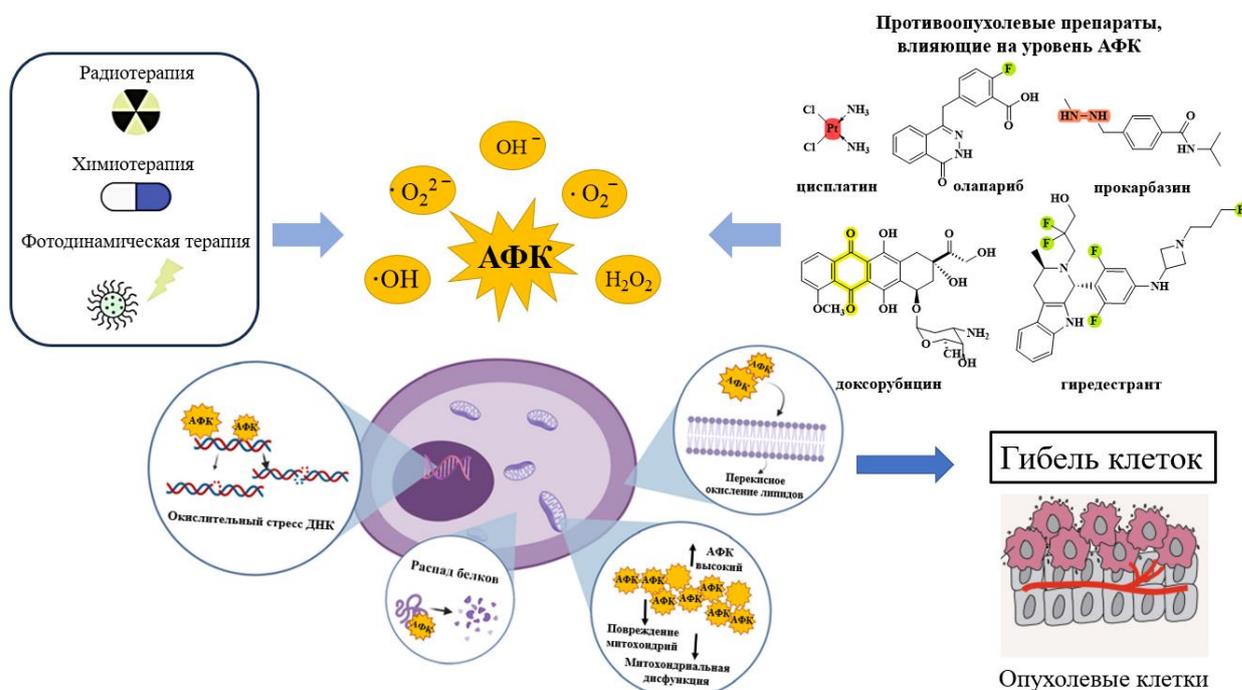


Рисунок 1.2 – Подходы, способствующие генерации АФК для запуска окислительной гибели клеток [19]

В данном литературном обзоре нами будут рассмотрены соединения, нацеленные на АФК и редокс-системы, включая полифенолы. Затем будет проведен анализ структур малых молекулярных (small molecule) противоопухолевых препаратов, одобренных FDA за период 2020-2025 гг. Основное внимание будет уделено выявлению функциональных фрагментов, которые обеспечивают взаимодействие с мишенями, в том числе связанными с окислительным стрессом. Анализ химических структур современных препаратов позволит выявить актуальные тренды в их создании и оценить, насколько важной является стратегия целенаправленного воздействия на редокс-баланс опухолевых клеток.

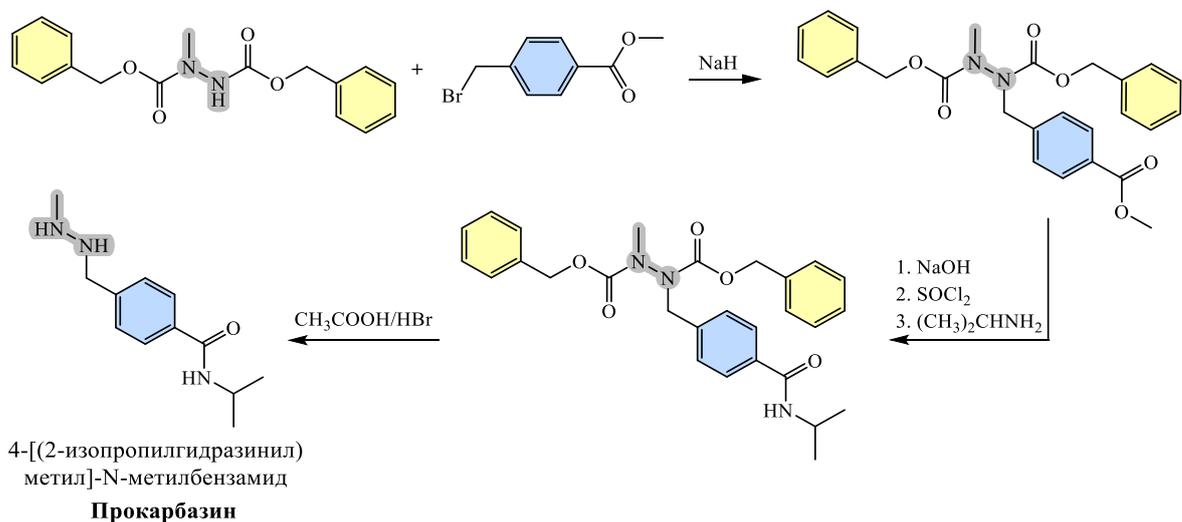
1.1 Противоопухолевые препараты, влияющие на уровень АФК

Терапевтические стратегии, направленные на модуляцию окислительного стресса для селективного уничтожения опухолевых клеток, являются активной областью

современных исследований [20,21]. Большинство химиотерапевтических препаратов увеличивают выработку АФК в раковых клетках, чтобы усилить свой противоопухолевый эффект и, следовательно, вызвать окислительное повреждение клеток. Следует понимать, что интенсивность терапии, направленной на генерацию АФК, часто зависит от их исходного уровня в опухоли. Однако ее эффективность может быть ограничена у опухолей с мощной антиоксидантной защитой, что требует применения ингибиторов этих систем для преодоления резистентности.

Примером противоопухолевого препарата с прооксидантным механизмом действия, разработанным в середине XX века, является прокарбазин. Прокарбазин (4-[(2-изопропилгидразинил)метил]-N-метилбензамид), разработанный в 1960-х годах, представляет собой химиотерапевтический препарат, используемый (в комбинации с другими средствами) для лечения лимфомы Ходжкина III и IV стадии, а также опухолей головного мозга [22]. Синтез прокарбазина основан на принципе защиты реакционноспособной гидразиновой группы бензилоксикарбонильными (Cbz) заместителями. Эта стратегия обеспечивает селективность и высокий выход на стадиях алкилирования и модификации боковой цепи. Финальная стадия заключается в кислотном гидролизе защитных групп с образованием целевой молекулы (схема 1.1) [23].

Схема 1.1



Хотя основной механизм действия прокарбазина классифицируется как алкилирующий, важный вклад в цитотоксичность вносит способность генерировать АФК. Благодаря этому факту он считается одним из первых противоопухолевых препаратов, эффективность которого основана на прооксидантном действии [23]. Препарат действует как пролекарство, окисляясь в кислородной среде. В результате его метаболизма образуются азопроизводные, перекись водорода (H₂O₂) и гидроксильные радикалы (OH·)

(рисунок 1.3), которые вызывают окислительное повреждение ДНК и приводят к гибели клеток [24].

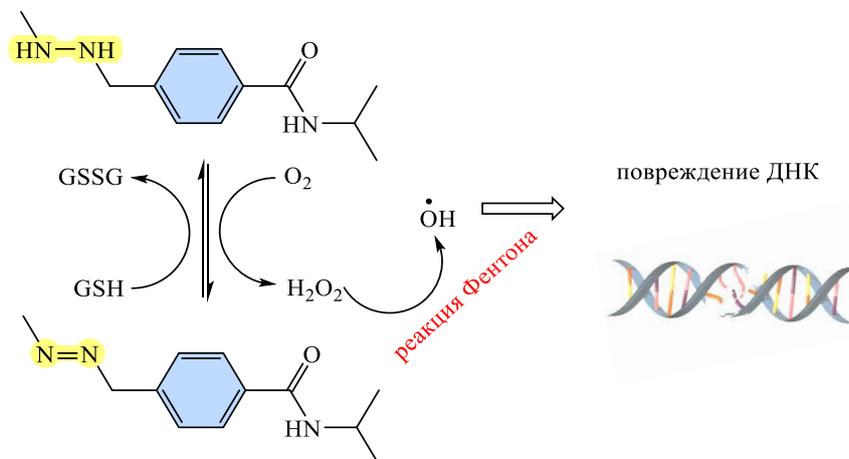


Рисунок 1.3 – Окисление прокарбазина до его азопроизводного приводит к образованию перекиси водорода [25]

Фундаментальное доказательство этого прооксидантного механизма было впервые получено в классической работе Бернайса 1963 года, где на простой модельной *in vitro* системе впервые продемонстрировано, что химическое повреждение ДНК под действием производных метилгидразина опосредовано образованием перекиси водорода [26]. Фактически, цитотоксический эффект многих традиционных противоопухолевых препаратов дополняется их способностью прямо или косвенно способствовать накоплению АФК в клетках. Этот механизм характерен, например, для доксорубицина, цисплатина, 5-фторурацила и триоксида мышьяка [27,28]. Доксорубин, относящийся к классу антрациклиновых антибиотиков, широко используется в терапии различных злокачественных новообразований. Помимо первичного механизма действия (интеркаляции в ДНК и ингибирования топоизомеразы II α), важным компонентом его цитотоксичности является выраженная способность генерировать АФК [29], что является важным компонентом их противоопухолевого действия, они широко используются в моно- или комбинированной химиотерапии [30]. Их хиноновая структура позволяет участвовать в одноэлектронном восстановлении с образованием семихинонового промежуточного соединения, которое генерирует супероксид-анион и перекись водорода, как показано на рисунке 1.3. Этот прооксидантный эффект усиливается за счет хелатирования внутриклеточного железа, что приводит к накоплению высокотоксичных гидроксильных радикалов и в конечном итоге к гибели клетки [31]. Эта же способность генерировать АФК лежит в основе дозоограничивающей кардиотоксичности доксорубицина, представляющей серьезное побочное действие, связанное с повреждением миокарда. Эффективность

антрациклинов подтверждена при лечении злокачественных лимфом, острых лейкозов и солидных опухолей [32]. Аналогичный механизм, связанный с генерацией АФК, характерен и для других представителей класса, таких как даунорубицин, митоксантрон (рисунок 1.4) [33]. Доксорубицин стал первым препаратом этого класса, одобренным FDA в липосомальной форме (Доксил®), что позволило снизить системную токсичность [34].

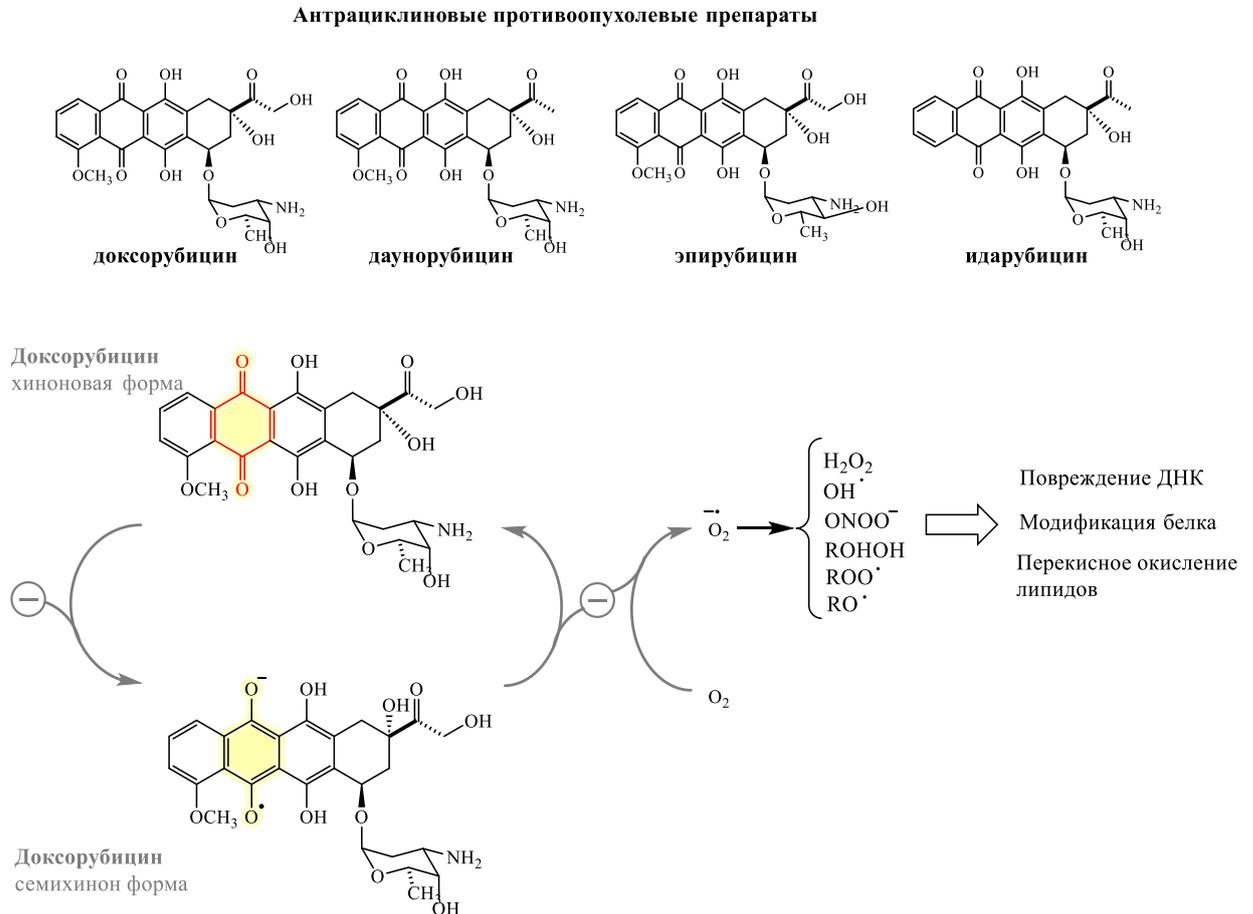


Рисунок 1.4 – Структуры антрациклиновых противоопухолевых препаратов и схема ферментативного окислительно-восстановительного цикла доксорубицина [35]

Таким образом, прооксидантный эффект доксорубицина является неотъемлемым химическим свойством его молекулы, реализуемым через редокс-цикл хиноновой группы. В отличие от этого, у другого класса классических препаратов — соединений платины — индукция окислительного стресса представляет собой вторичный, опосредованный процесс. Первичным механизмом их действия является образование прочных ковалентных ДНК-аддуктов, вызывающее массивное повреждение генома. Это повреждение инициирует каскад стрессовых сигналов, который, в частности, включает дисфункцию митохондриальной электрон-транспортной цепи и активацию НАДФН-оксидаз (NOX), что в совокупности приводит к значительному повышению внутриклеточного уровня АФК.

Таким образом, в случае производных платины генерация АФК служит не причиной, а усилителем цитотоксичности, возникающим в ответ на прямое повреждение ДНК.

Такое фундаментальное различие между доксорубицином и соединениями платиновой группы наглядно демонстрирует два независимых механизма воздействия на редокс-баланс опухоли: прямую химическую генерацию АФК и опосредованную индукцию АФК в ответ на клеточное повреждение.

Ключевыми препаратами, чей механизм действия соответствует второму, опосредованному пути, являются производные платины: цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин. Эти соединения индуцируют продукцию АФК, что вносит вклад в их противоопухолевую активность [36]. Возникающая в результате лечения высокая концентрация АФК снижает антиоксидантную активность раковых клеток, способствуя селективной индукции апоптоза (рисунок 1.5) [37]. Цисплатин является одним из наиболее эффективных и широко применяемых препаратов этого класса, особенно при лечении рака яичников. Его аналоги, такие как карбоплатин, оксалиплатин, ормаплатин и энлоплатин, сохраняют клиническую эффективность, но характеризуются отличным от цисплатина профилем токсичности, что расширяет возможности их терапевтического применения [38].

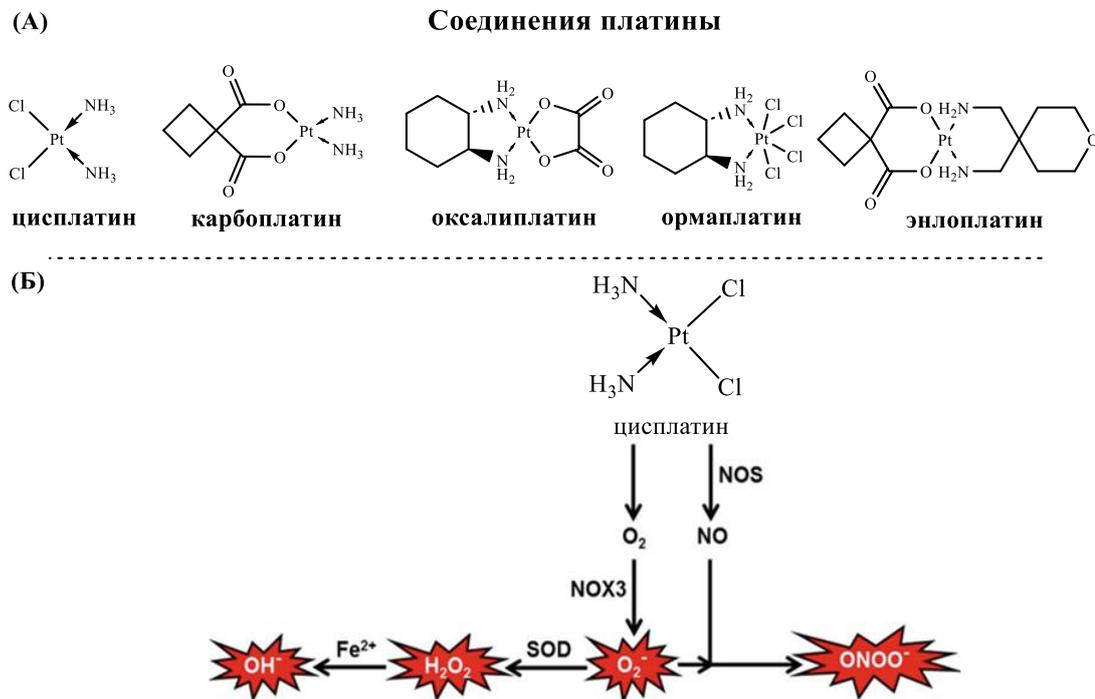


Рисунок 1.5 – (А) Структуры производных платины, (Б) Цисплатин (Pt(II)) активирует НАДФН-оксидазу (NOX), которая может катализировать образование супероксида (O₂⁻) и H₂O₂ из кислорода, а ионы железа катализируют реакцию Фентона, превращая H₂O₂ в цитотоксический ·OH [39])

К числу других классических химиотерапевтических агентов, в механизме действия которых важную роль играет индукция окислительного стресса, относятся также блеомицин, 5-фторурацил, метотрексат и митомицин С (рисунок 1.6).

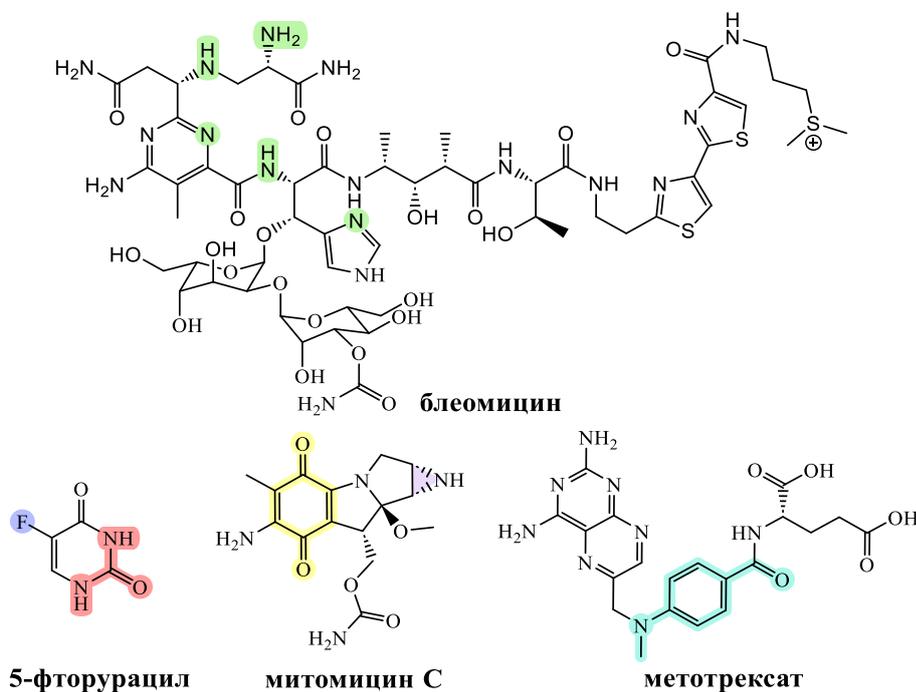


Рисунок 1.6 – Структуры классических химиотерапевтических агентов

Блеомицин выступает как прямой генератор АФК, образуя комплекс с железом, который вступает в реакцию Фентона, приводя к образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов, вызывающих разрывы цепи ДНК (рисунок 1.7) [40].

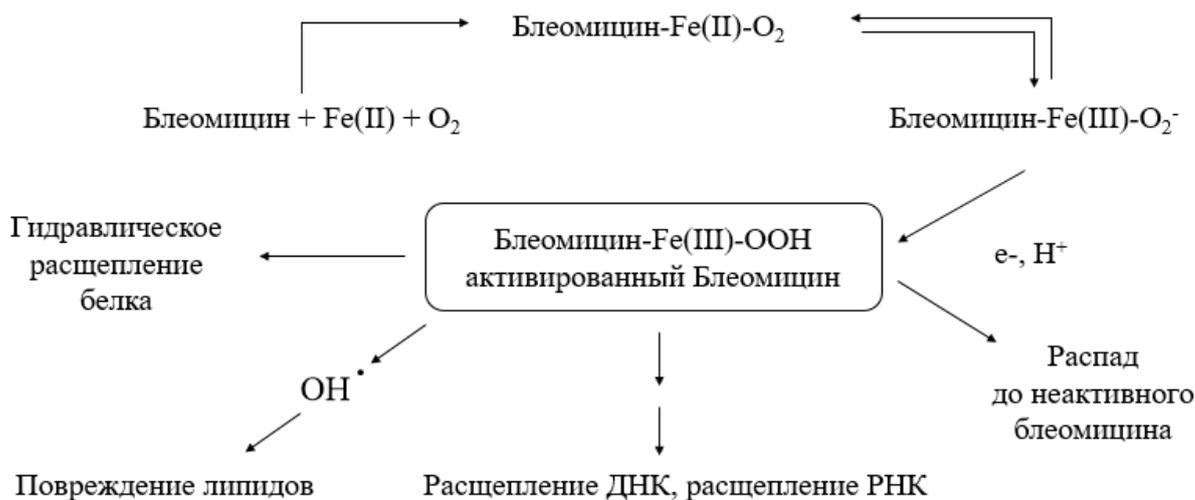


Рисунок 1.7 – Механизм влияния блеомицина на редокс-баланс [40]

5-Фторурацил [41] и метотрексат [42] индуцируют АФК опосредованно: нарушая ключевые пути синтеза нуклеотидов и тимидилата, они вызывают мощный метаболический и репликационный стресс. Это, в свою очередь, приводит к дисфункции митохондрий и

активации ферментов НАДФН-оксидаз (NOX), что в итоге повышает уровень АФК и способствует апоптозу (рисунок 1.8).

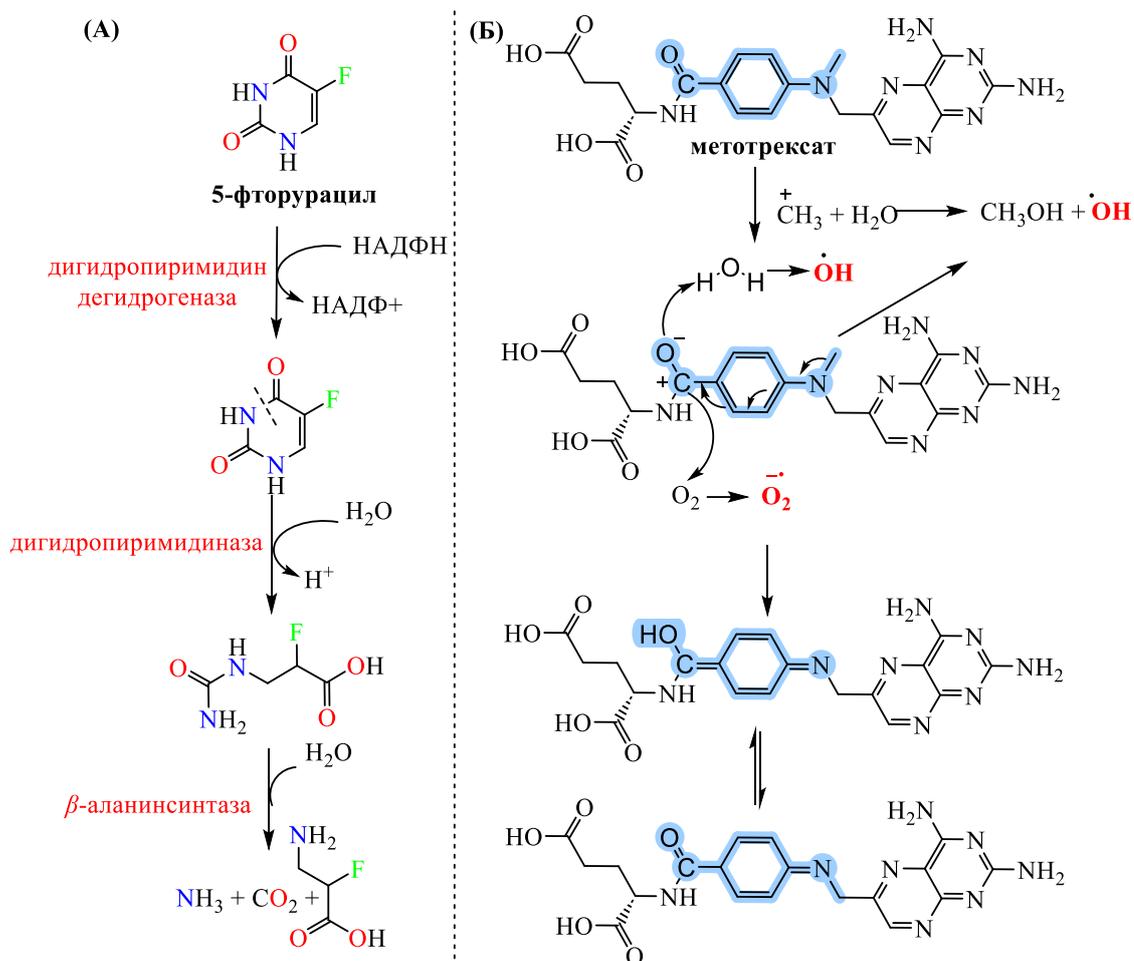


Рисунок 1.8 – Механизм влияния 5-фторурацила (А) [41] и метотрексата (Б) [42] на редокс-баланс

Митомицин С [43] в отличие от антрациклинов, реализует свой эффект через механизм биоредуктивной активации. Внутриклеточное восстановление митомицина хиноновой структуры не только преобразует его в активный алкилирующий агент, способный образовывать сшивки ДНК, но и сопровождается генерацией АФК, которые усиливают цитотоксический эффект (рисунок 1.9).

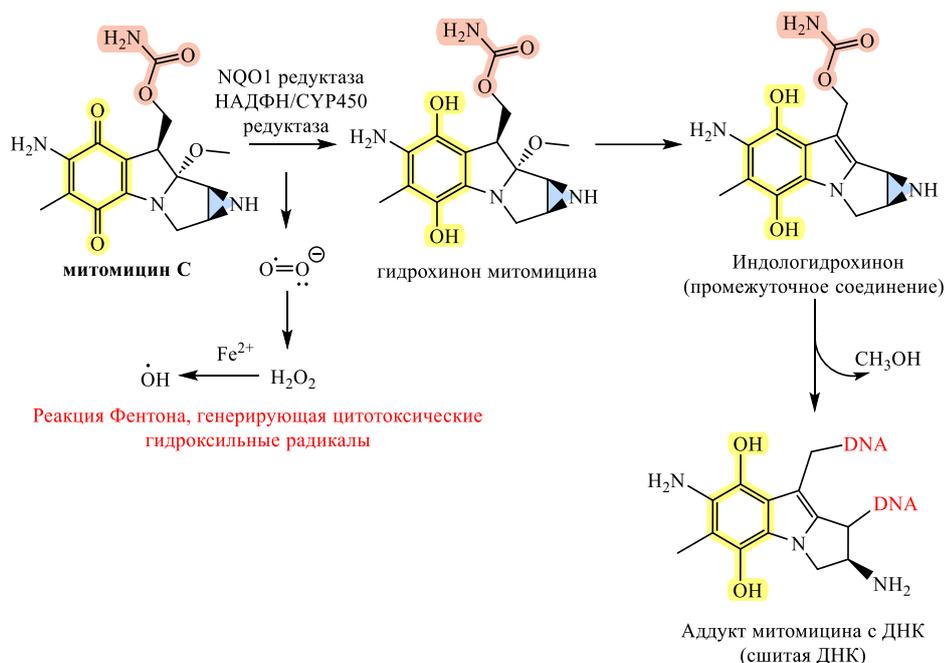


Рисунок 1.9 – Метаболизм митомидина до активной формы [43]

Такое разнообразие механизмов, ведущих к общему результату — повышению уровня АФК — подтверждает, что модуляция редокс-баланса является универсальным, хотя и не всегда первичным, компонентом цитотоксичности для многих классов химиотерапевтических препаратов, разработанных в XX веке. Несмотря на высокую эффективность, ключевые цитотоксические химиотерапевтические препараты характеризуются ограничением — неселективностью действия. Генерация АФК, способствующая уничтожению опухолевых клеток, в равной степени повреждает и здоровые ткани, лишённые компенсаторных механизмов, что ведет к развитию тяжелых дозо-ограничивающих токсичностей. Таким образом, прооксидантный эффект служит и главной причиной орган-специфической токсичности для данного класса препаратов.

Углубленное изучение механизмов действия химиотерапевтических препаратов (антрациклинов, соединений платины, триоксида мышьяка) подтвердило, что индукция окислительного стресса является не просто побочным эффектом, а важным компонентом их цитотоксичности. Данное понимание, наряду с открытиями в области редокс-биологии рака, привело к принципиальному изменению взглядов: окислительный стресс стал рассматриваться как самостоятельная терапевтическая мишень. Таким образом, современные стратегии, нацеленные на нарушение редокс-баланса опухоли, включают не только прямую генерацию АФК, но и целенаправленную индукцию АФК-зависимого апоптоза как ключевого пути гибели клеток. Механизмы таких препаратов могут также затрагивать и другие формы редокс гибели, такие как ферроптоз, что расширяет потенциальные терапевтические возможности. Для многих таргетных препаратов,

одобренных FDA, в ходе исследований было установлено, что их механизм действия сопровождается или усиливается индукцией окислительного стресса. Первично нацеленные на специфические мишени (киназы, рецепторы роста, ферменты репарации), эти агенты опосредованно нарушают ключевые клеточные процессы (функцию митохондрий, вызывают стресс эндоплазматического ретикулума), что в итоге приводит к повышению уровня АФК и усиливает гибель опухолевых клеток. Для наглядного сравнения в таблице 1 представлены некоторые препараты, в механизме действия которых модуляция редокс-баланса и уровня АФК играет установленную роль. Сюда включены как классические таргетные агенты, так и современные иммуноонкологические препараты. Важно отметить, что последние реализуют свой прооксидантный эффект опосредованно, через активацию иммунного ответа, что иллюстрирует разнообразие подходов к использованию метаболической особенности опухолевых клеток: их зависимость от АФК для роста и одновременную чувствительность к избытку этих же молекул.

Данные, обобщенные в таблице 1.1, наглядно демонстрируют, что способность модулировать редокс-баланс опухоли характерна для многих современных препаратов, включая иммуноонкологические. Для этих соединений прооксидантный эффект является либо неотъемлемой частью механизма действия, либо критическим следствием воздействия на специфические мишени.

Революционным препаратом, открывшим эру таргетной терапии в лечении рака в 2001 году, стал Иматиниб (Гливек, STI571), разработанный методом рационального дизайна лекарственных средств. Он представляет собой низкомолекулярное производное 2-фениламинопиримидина, являющееся высокоселективным конкурентным ингибитором аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающего сайта ряда тирозинкиназ. Его первичными мишенями являются онкогенная тирозинкиназа BCR-ABL (образующаяся в результате Филадельфийской хромосомной транслокации при хроническом миелоидном лейкозе), а также рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGF-R) и рецептор c-Kit [55]. В результате целенаправленной химической оптимизации фениламинопиримидинпиридинового каркаса был получен высокоактивный и селективный ингибитор, обладающий приемлемыми фармакокинетическими свойствами для перорального применения в виде стабильной соли мезилата. Структурные модификации, определившие его ключевые свойства (активность, селективность, растворимость и безопасность), отображены на рисунке 1.10. Успех иматиниба подтвердил эффективность стратегии рационального дизайна лекарств и создал платформу для разработки ингибиторов тирозинкиназ второго (нилотиниб, дазатиниб, босутиниб) и третьего поколений (понатиниб), преодолевающих резистентность [56].

Таблица 1.1 – Таргетные и иммуноонкологические препараты, в механизме действия которых важную роль играет модуляция редокс-баланса

	Название препарата (год)	Основная мишень	Показания	Механизм связи с АФК
1	Иматиниб (Гливек) 2001	Ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL	Хронический миелоидный лейкоз, GIST	Ингибирует BCR-ABL, что нарушает митохондриальный метаболизм и повышает уровень АФК, вызывая апоптоз через активацию капаз [44]
2	Бортезомиб (Велкейд) 2003	Ингибитор 26S протеасома	Множественная миелома	Блокирует протеасомы, вызывая накопление дефектных белков, что провоцирует стресс ЭПР, повышая уровень АФК и запуская терминальный апоптоз [45]
3	Сорафениб (Нексавар) 2005	Мультикиназный ингибитор (VEGFR, PDGFR, RAF)	Рак почки, печени (ГЦК)	Напрямую подавляет митохондриальные комплексы I и III, а также активирует ферменты NOX, что генерирует массиванный выброс АФК, провоцируя гибель опухолевых клеток через ферроптоз [46] и апоптоз [47]
4	Эрлотиниб (Тарцева) 2004	EGFR	Немелкоклеточный рак легкого	Блокирует сигналов EGFR приводит к стрессу в раковых клетках, что может вызывать повышение уровня АФК и последующий апоптоз, хотя основным механизмом считается именно прерывание сигнальных путей выживания [48]
5	Ибрутиниб (Имбрувика) 2013	Ковалентный ингибитор тирозинкиназы ВТК	ХЛЛ, мантийноклеточная лимфома	Блокирует киназу ВТК, что прерывает выживательный сигналинг, вызывая митохондриальную дисфункцию и резкий всплеск АФК, которые запускают перекисное окисление липидов и индуцируют гибель клетки через ферроптоз [49]
6	Олапариб (Линпарза) 2014	Ингибитор фермента PARP	Рак яичников, молочной железы (BRCA-)	Блокирует PARP, вызывая накопление повреждений ДНК, что ведет к критическому истощению НАД ⁺ , коллапсу митохондриального дыхания и резкому всплеску АФК, вызывающему гибель клетки через метаболический кризис [50]
7	Гиредестрант (GDC-9545) (Огамбо) 2021	Селективный ингибитор мутантного белка KRAS (G12C)	НМРЛ (с мутацией KRAS G12C)	Обеспечивает мощное ингибирование рецепторов эстрогена, что провоцирует системный окислительный стресс и истощает запасы антиоксидантов, создавая повышенную чувствительность опухолевых клеток к индукторам ферроптоза [51,52]
8	Пембролизумаб (Кейтруда) 2014	Блокатор PD-1 (ингибитор иммунных чекпойнтов)	Меланома, НМРЛ и другие солидные опухоли	Блокирует работу системы Xc ⁻ через активацию Т-клеток и выброс интерферона- γ , что вызывает критическое истощение глутатиона и запускает гибель опухоли через ферроптоза [53]
9	Атезолизумаб (Тецентрик) (2016)	Блокатор PD-L1	Рак легкого, мочевого пузыря	Блокирует PD-L1, активируя Т-клетки на выброс интерферона- γ , который подавляет субъединицу SLC7A11, что ведет к дефициту цистеина, истощению глутатиона и массовому ферроптозу опухолевых клеток [54]

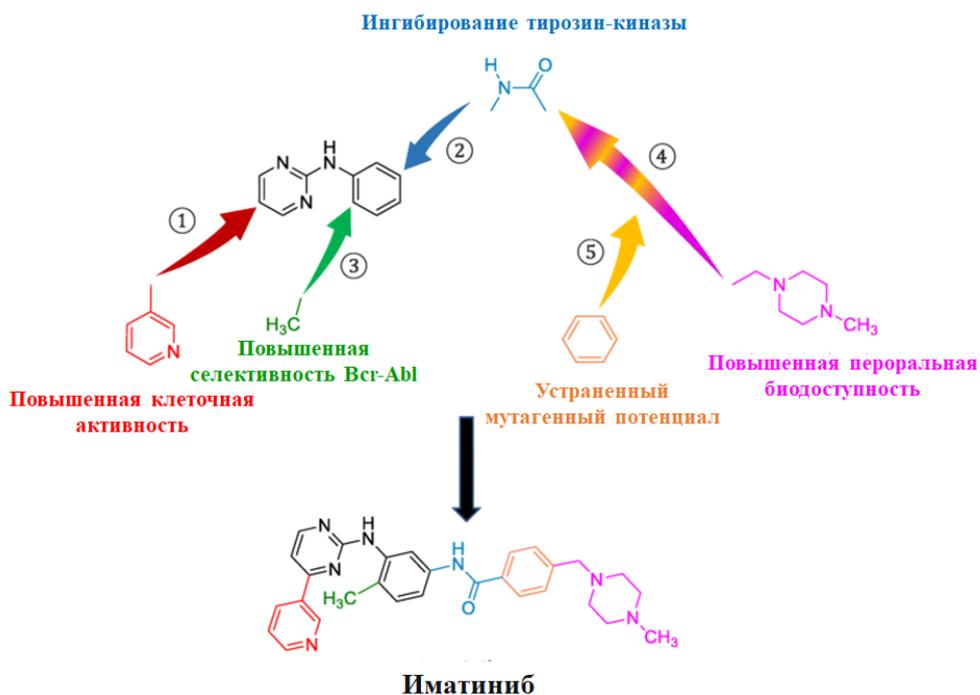
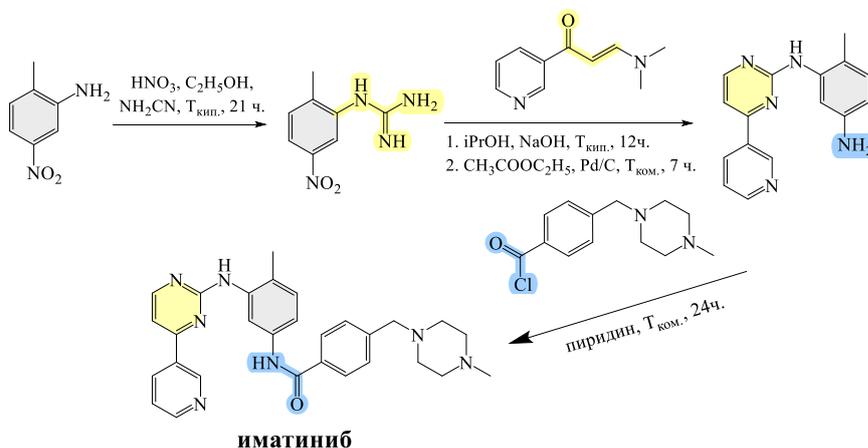


Рисунок 1.10 – Ключевые этапы химической оптимизации иматиниба.

Основное фениламинопиримидиновое ядро последовательно модифицировали для усиления активности и селективности: добавление пиридинильной группы (1) повысило клеточную активность; амидный заместитель (2) обеспечил ингибирование тирозинкиназы; метильная группа (3) повысила селективность к BCR-ABL, подавив активность в отношении PKC; N-метилпиперазиновый фрагмент (4) улучшил растворимость и биодоступность; амидный линкер с бензольным кольцом (5) устранил потенциальный мутагенный риск [56].

Классический синтетический маршрут, описанный Циммерманом [57] в 1993 году представленный на схеме 1.2, был впоследствии усовершенствован для повышения эффективности, экологичности и удобства выделения промежуточных продуктов [58].

Схема 1.2



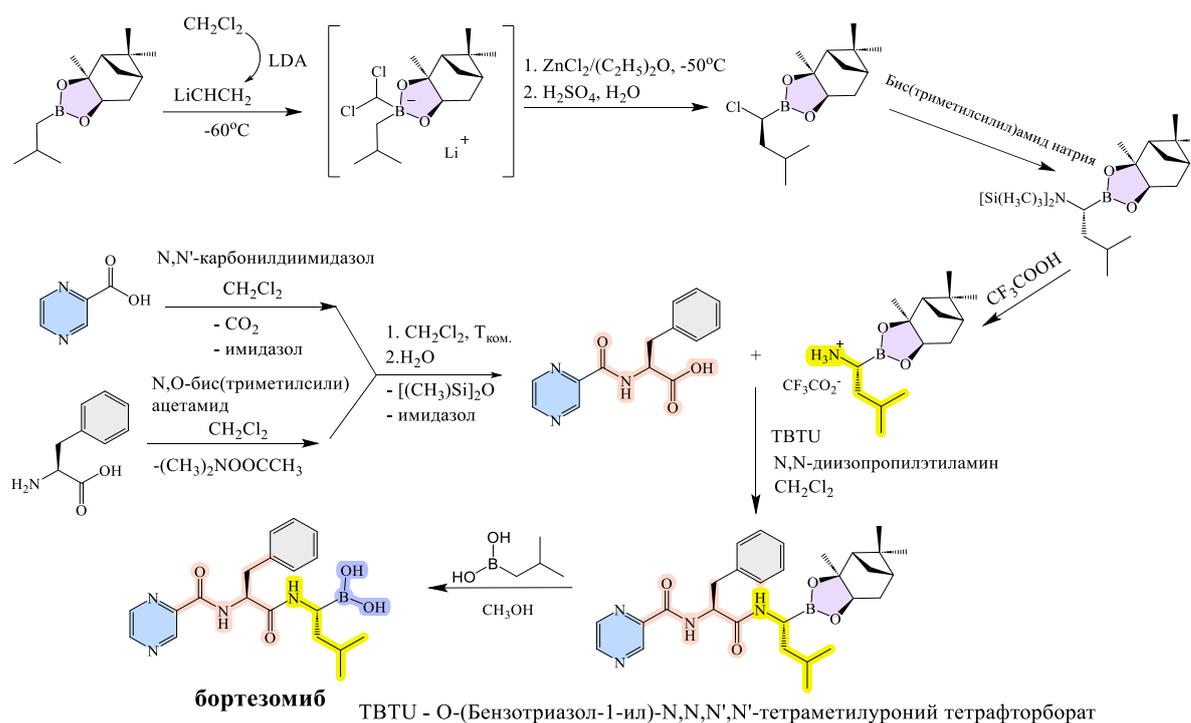
Ингибирование BCR-ABL иматинибом оказывает прямое влияние на редокс-гомеостаз. Белок BCR-ABL, вызывающий выработку АФК, повреждает ДНК и контролирует процессы репарации ДНК, что приводит к геномной нестабильности, увеличению мутаций и прогрессированию опухоли [59]. Подавляя BCR-ABL, иматиниб снижает этот проонкогенный окислительный стресс. Однако способность препарата ингибировать также рецептор PDGFR в некоторых типах клеток (например, при раке желудка) вызывает обратный эффект. Блокирование PDGFR приводит к дисфункции митохондрий и резкому всплеску уровня АФК. Данный процесс индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума, активирует киназу JNK и запускает митохондриальный апоптоз [60].

Таким образом, иматиниб служит наглядным примером двойной роли АФК в онкологии: хронический, умеренный окислительный стресс, поддерживаемый онкогеном, способствует развитию опухоли, в то время как острый, массивный окислительный стресс, вызванный ингибированием ключевых рецепторов, может запускать программу гибели раковых клеток. Иматиниб наглядно демонстрирует, что модуляция редокс-баланса является частью механизма действия даже для высокоселективных таргетных препаратов.

Бортезомиб – первый клинический ингибитор 26S протеасомы, одобренный в 2003 году для терапии множественной миеломы и лимфомы. Его молекула представляет собой *N*-защищенный дипептидомиметик состава Puz-Phe-boroLeu, где карбоксильная группа лейцина заменена на боратную функцию [-B(OH)₂]. Ключевой этап синтеза реализуется по конвергентной стратегии через конденсацию хиральных прекурсоров: *N*-ацилированной аминокислоты и трифторацетатна аммония (схема 1.3) [61].

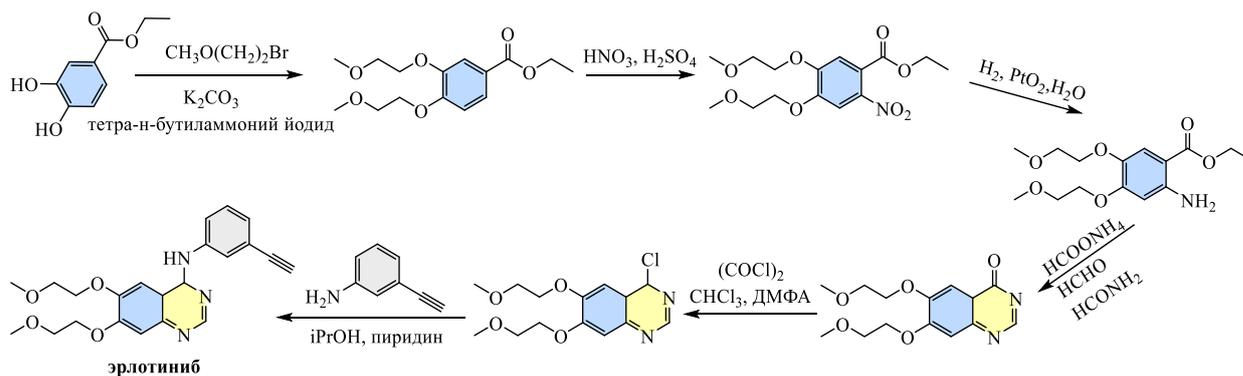
Ключевым фармакофором в молекуле бортезомиба выступает боратный центр, который обратимо и ковалентно взаимодействует с гидроксильной группой каталитического треонина (Thr1) активного сайта протеасомы. Ингибирование протеасомы вызывает накопление полиубиквитинилированных белков, что приводит к протеотоксическому стрессу эндоплазматического ретикулума, дисфункции митохондрий и, как следствие, к резкому повышению уровня АФК [62]. Критическая роль АФК в механизме действия была подтверждена в работе Гранта и соавт. (2004) [63]: обработка антиоксидантом *N*-ацетилцистеином полностью блокировала индуцированную бортезомибом генерацию АФК, митохондриальную дисфункцию и последующий апоптоз, опосредованный каспазами-9, -3 и -8. Таким образом, бортезомиб служит примером препарата, чья химическая структура (боратный фармакофор) обеспечивает специфическое ингибирование мишени, что неизбежно приводит к нарушению клеточного редокс-гомеостаза и гибели клетки через АФК-зависимый апоптоз.

Схема 1.3



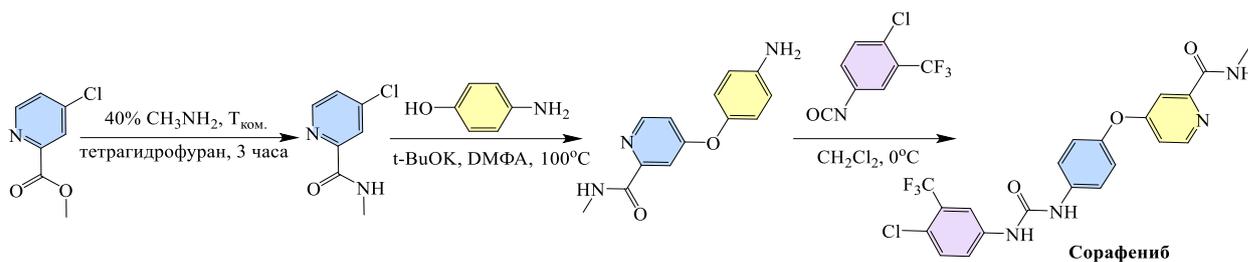
В 2004 году FDA одобрила препарат под названием Эрлотиниб (Гарцева), ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) для лечения распространенного немелкоклеточного рака легких. Его молекула, являющаяся производным 4-анилинохинозолина, состоит из ключевых фармакофоров: хинозолинового ядра, занимающего АТФ-связывающий карман, анилинового и ацетиленового фрагментов. Синтез эрлотиниба основан на конвергентной стратегии, где хинозолиновое ядро и анилиновый фрагмент синтезируются независимо (схема 1.4). Ключевой интермедиат 6,7-диалкокси-4-хлорхинозолин получают из 3,4-дигидроксибензойной кислоты, финальная стадия заключается в формировании связи между этим интермедиатом и соответствующим анилиновым фрагментом в реакции нуклеофильного ароматического замещения ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) [64].

Схема 1.4



Механизм действия эрлотиниба заключается в конкурентном связывании с АТФ в активном центре киназного домена EGFR, что блокирует его аутофосфорилирование и активацию внутриклеточных сигнальных путей, которые отвечают за рост, деление и выживание клеток (RAS/MAPK, PI3K/AKT). Кроме того, важную роль в цитотоксичности эрлотиниба играет его способность индуцировать окислительный стресс. Как показано в работе Ся Цянь и соавт. [65], обработка клеточной линии рака легкого A549 эрлотинибом приводит к генерации АФК, источником которых служат НАДФН-оксидазы (NOX) и дисфункциональные митохондрии. Образовавшиеся АФК опосредуют активацию проапоптотической стресс-киназы JNK, что в конечном итоге запускает митохондриальный путь апоптоза. Кроме того, Ся Цянь со авторами доказывают, что эрлотиниб индуцирует АФК из NOX и митохондрий ответственна за активацию эрлотинибом проапоптотической стресс-киназы JNK и последующий запуск митохондриальных апоптотических путей в клетках A549. Таким образом, эрлотиниб представляет собой пример таргетного агента, эффективность которого обусловлена двойным механизмом: прямым ингибированием пролиферативного сигнала EGFR и опосредованной индукцией АФК-зависимого апоптоза.

Рассмотренные примеры иматиниба, бортезомиба и эрлотиниба иллюстрируют, как ингибирование специфической мишени (BCR-ABL, протеасомы, EGFR, KRAS (G12C)) способно модулировать редокс-баланс клетки. Принцип индукции окислительного стресса как компонента цитотоксичности характерен и для другого класса современных препаратов – мультикиназных ингибиторов. Они способны одновременно и с высокой аффинностью подавлять активность нескольких тирозин- или серин/треонинкиназ (например, рецепторы роста и внутриклеточные сигнальные белки). Такое политаргетное действие оказывает комбинированное прямое воздействие на различные компоненты системы генерации и нейтрализации АФК, что зачастую приводит к более мощному и управляемому прооксидантному эффекту. Сорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор, ставший первым молекулярно-таргетным препаратом, одобренным FDA (США) для терапии распространенной неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [66]. Его молекула построена на основе дифенилмочевинного каркаса. Синтез сорафениба основан на реакции присоединения 4-хлор-3-трифторметилфенилизоцианата к 4-пиридилкарбоксамиду, что приводит к формированию дифенилмочевинного каркаса – основного фармакофора молекулы. Последующие стадии включают введение и функционализацию фенилгидроксиламинового фрагмента, несущего карбамоильную группу, для завершения сборки молекулы (схема 1.5) [67].

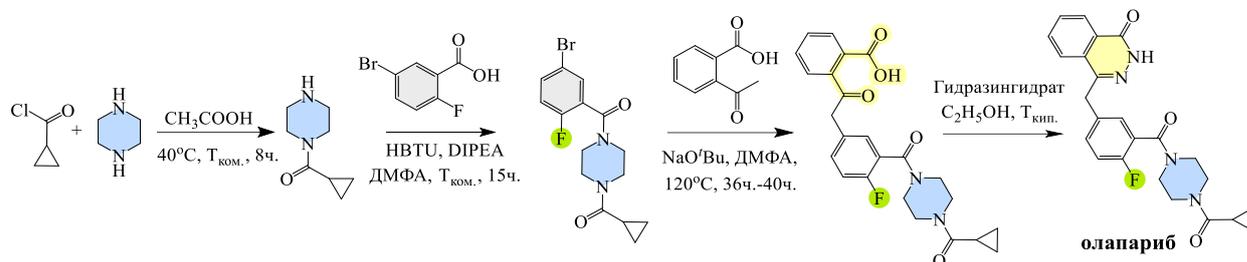


Сорафениб ингибирует рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), фибробластов (FGFR), а также протеинкиназу RAF, подавляя ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток [68]. Помимо прямого ингибирования сигнальных путей, существенный вклад в цитотоксичность сорафениба вносит его способность нарушать митохондриальный редокс-гомеостаз. Ингибирование рецепторов, в частности PDGFR, и ключевых ферментов дыхательной цепи ведет к массивной индукции АФК. Высокий уровень АФК вызывает окислительный стресс эндоплазматического ретикулума, активацию каспаз и, в конечном итоге, запускает митохондриальный апоптоз в опухолевых клетках, включая резистентные к другим видам терапии [69]. Таким образом, прооксидантный эффект является неотъемлемой частью противоопухолевого действия сорафениба, что делает его примером препарата, эффективно сочетающего таргетное ингибирование с целенаправленной индукцией АФК-зависимой гибели клеток.

Вышеописанные противоопухолевые препараты воздействуют на АФК-баланс, преимущественно влияя на сигнальные пути выживания и метаболизм клетки. Иной механизм реализуется, когда индукция окислительного стресса является прямым следствием стратегии «синтетической летальности», нацеленной на уязвимость опухолей с дефектами репарации ДНК. Эта стратегия реализована в классе ингибиторов поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP), представителем которого является олапариб (Линпарза), зарегистрированный в 2014 году в FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Изначально препарат был одобрен для лечения рака яичников с мутациями в генах BRCA. Молекула олапариба представляет собой производное фталазинона, где фармакофором являются пиперидиновое кольцо и карбамоильная группа, имитирующая никотинамидный фрагмент НАД⁺ и обеспечивающая конкурентное ингибирование каталитического домена фермента [70]. Ключевой этап синтеза олапариба заключается в реакции радикально-нуклеофильного замещения (S_{NR1}) 2-ацетилбензойной кислоты с бромарильным производным в результате чего образуется сопряженное промежуточное кислотное производное. Затем происходит

реакция конденсации между промежуточным кислотным производным и гидразином с образованием основной фталазиновой структуры (схема 1.6) [71].

Схема 1.6



Олапариб ингибируя фермент PARP, блокирует ключевой механизм репарации одноцепочечных разрывов ДНК. Это приводит к накоплению повреждений ДНК, которые в процессе репликации преобразуются в летальные двуцепочечные разрывы. В ответ клетка пытается компенсировать это путем гиперактивации оставшихся молекул PARP, что вызывает катастрофическое истощение пула НАД⁺. Поскольку НАД⁺ является критическим кофактором для энергетического метаболизма и работы митохондриальной дыхательной цепи, его дефицит нарушает клеточное дыхание и приводит к резкому всплеску АФК, что в конечном итоге запускает гибель клетки. Таким образом, цитотоксичность олапариба реализуется через метаболический коллапс, инициируемый блокадой репарации ДНК и завершающийся АФК-опосредованной гибелью клетки [72].

Проведенный анализ демонстрирует, что индукция окислительного стресса из побочного эффекта классических химиотерапевтических агентов превратилась в установленный компонент действия многих современных таргетных препаратов. Однако у большинства из них модуляция редокс-баланса является вторичным следствием воздействия на первичную мишень, что не гарантирует селективности и может приводить к токсичности. Это диктует необходимость разработки соединений, для которых нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза является не побочным, а целевым и управляемым терапевтическим событием.

1.2 Антиоксидантная и прооксидантные свойства фенольных соединений в противоопухолевой терапии

Создание соединений, для которых модуляция редокс-баланса является прямым и управляемым терапевтическим свойством, представляет значительный интерес. Широкий спектр природных соединений – витамины, алкалоиды, сапонины, полипептиды,

полисахариды и полифенолы – исследуется в онкологии благодаря их способности влиять на окислительно-восстановительный баланс (рисунок 1.11) [73,74]. Среди них особое внимание привлекает класс фенольных и полифенольных производных.

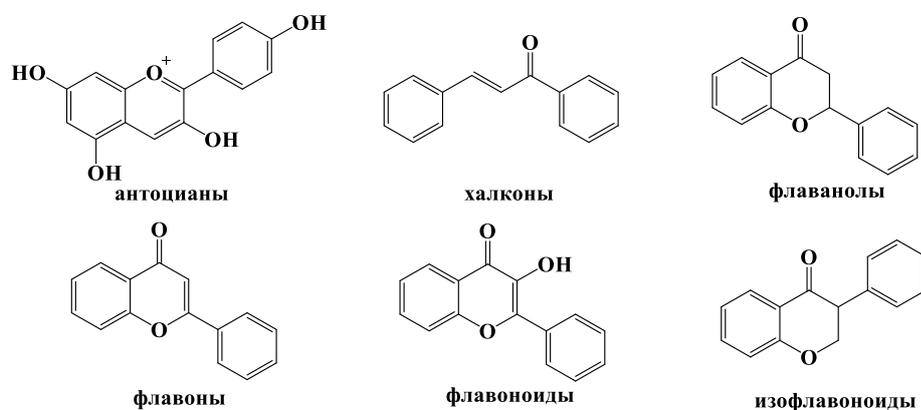


Рисунок 1.11 – Структурные формулы фенольных соединений с анти- и прооксидантной активностью [73]

Наличие ароматических систем с гидроксильными группами обеспечивает им высокую редокс-активность и двойную функцию: они могут выступать как антиоксиданты или прооксиданты в зависимости от дозы и условий микроокружения опухоли [73,75]. Это свойство лежит в основе их противоопухолевого потенциала, подтвержденного в моделях различных типов рака, включая колоректальный рак [76], рак молочной железы [77], рак легких [78], рак шейки матки [79] и т.д. Однако применение таких соединений в терапии требует осторожности, так как их антиоксидантные свойства потенциально могут снижать эффективность стандартных химиотерапевтических препаратов, механизм действия которых часто основан на индукции окислительного стресса. Двойственность действия фенольных соединений объясняется их химическими свойствами: способностью непосредственно взаимодействовать с АФК и модулировать клеточные сигнальные пути, поддерживающие окислительно-восстановительный гомеостаз [80].

Антиоксидантная активность фенольных соединений реализуется через три основных механизма: прямое улавливание активных форм кислорода (АФК) в результате способности гидроксильных групп отдавать электроны или атомы водорода, что защищает клеточные структуры; активация эндогенной антиоксидантной системы путем повышения уровня ключевых ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и ингибирования ферментов, продуцирующих АФК, таких как ксантиноксидаза; а также хелатирование ионов переходных металлов (железо, медь), что предотвращает катализ образования высокореактивных радикалов и снижает общую окислительную нагрузку на клетку (рисунок 1.12) [81,82].

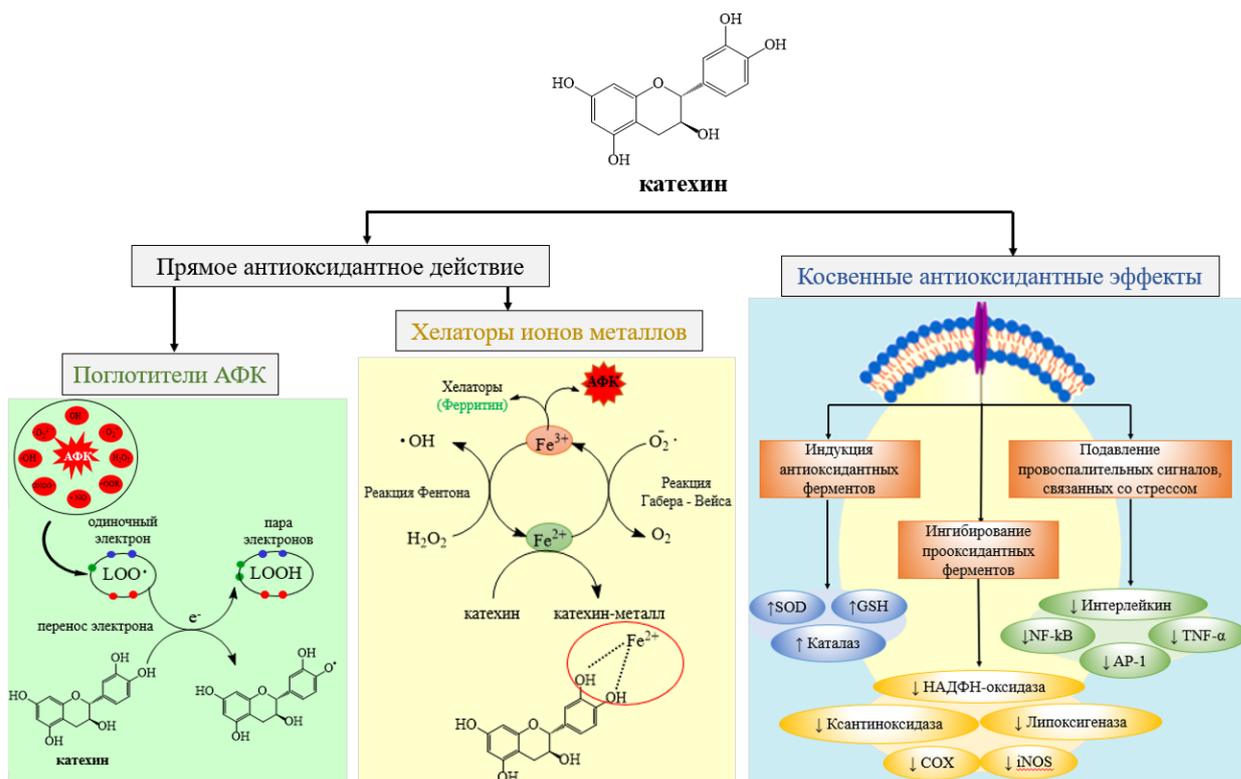


Рисунок 1.12 – Антиоксидантные свойства катехинов. АФК: Активные формы кислорода, SOD: супероксиддисмутаза, GSH: глутатионпероксидаза, НАДФН – оксидаза: никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза, COX: циклооксигеназа, iNOS: индуцируемая синтаза оксида азота, TNF- α : фактор некроза опухоли альфа, NF-kB: ядерный фактор каппа – усилитель активации В-клеток, AP-1: активаторный белок-1 [82]

Таким образом, антиоксидантные свойства фенольных соединений обеспечивают защиту клеток от окислительного повреждения, что теоретически полезно на стадии профилактики и начальных стадий онкологических заболеваний, хотя этот вопрос остается дискуссионным. Однако при терапии уже сформированных опухолей та же самая способность нейтрализовать АФК потенциально способна снижать эффективность стандартных методов лечения. Более того, при более высоких концентрациях или в специфических условиях опухолевой микросреды многие фенольные соединения проявляют противоположный, прооксидантный эффект, который лежит в основе их прямого цитотоксического действия и способности преодолевать лекарственную устойчивость.

Основным механизмом цитотоксического действия является индукция мощного окислительного стресса (рисунок 1.13). Активные формы полифенолов, такие как хиноны (например, продукты окисления катехолов, гидрохинонов, флавоноидов) или молекулы, содержащие акцептор Михаэля, реализуют этот стресс через несколько взаимосвязанных путей:

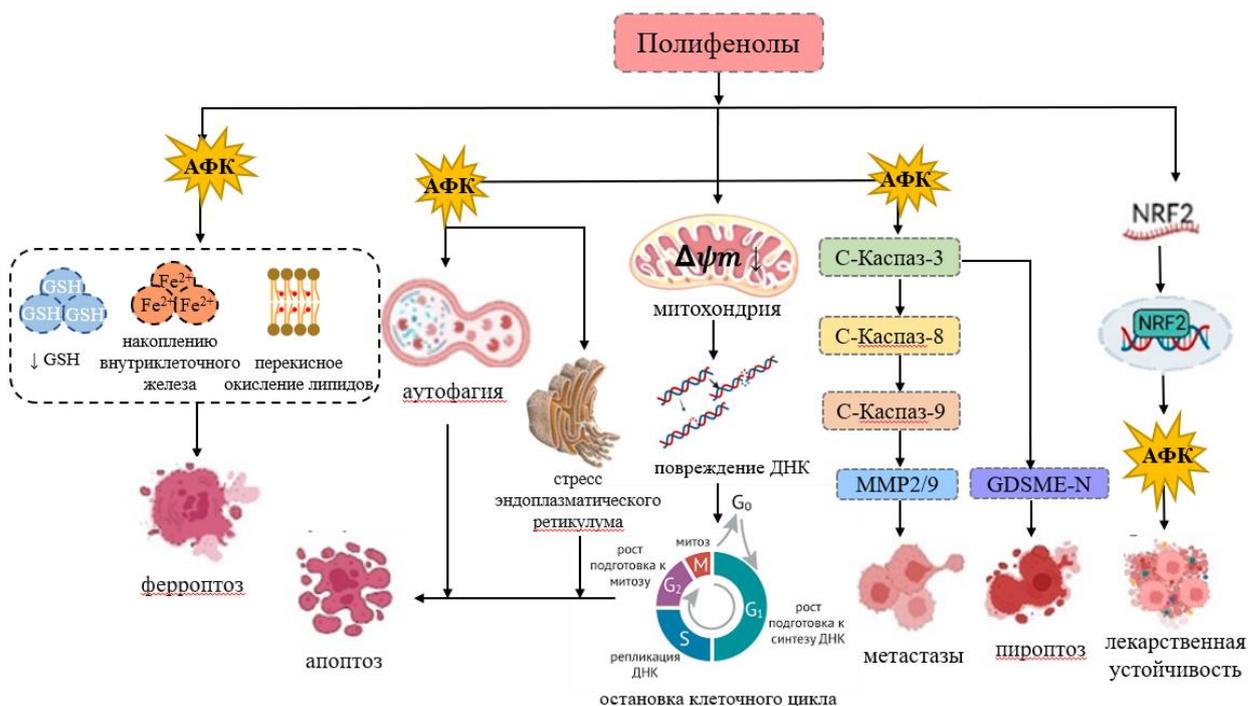


Рисунок 1.13 – Механизмы прооксидантного действия полифенолов при раке [83]

Во-первых, происходит истощение внутриклеточного запаса ключевых антиоксидантов и повреждение клеточных структур. Прямое окисление или конъюгация с глутатионом (GSH), основной молекулой, поддерживающей восстановительную среду в клетке, снижают ее доступность и тем самым блокируется активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты. Возникающий дисбаланс ведет к накоплению АФК, которые вызывают повреждение ДНК, перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков [84].

Во-вторых, накопление АФК инициирует каскад событий, приводящих к дисфункции основных клеточных органелл и запуску различных путей гибели:

Дисфункция митохондрий: Снижение митохондриального мембранного потенциала, открытие пор митохондриальной проницаемости и выход проапоптотических факторов (цитохром c) активируют внутренний путь апоптоза.

Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР): Индуцированный АФК стресс ЭР нарушает правильное сворачивание белков, что служит дополнительным сигналом к гибели клетки.

Активация ферроптоза: Некоторые полифенолы способствуют накоплению внутриклеточного железа и запуску ферроптоза – формы гибели, связанной с железо-зависимым перекисным окислением липидов.

Модуляция аутофагии: Повышение образования аутофагосом может как способствовать выживанию клетки, так и, при чрезмерной активации, вести к аутофагической гибели.

Индукция пироптоза: Накопление АФК способно активировать каспазу-3, которая расщепляет белок гасперин D (GSDME). Образовавшийся активный фрагмент GSDME-N встраивается в клеточную мембрану, формируя в ней поры, что приводит к нарушению целостности мембраны, выходу внутриклеточных компонентов и, как следствие, к гибели клетки.

Возникающий в результате дисбаланс запускает различные пути гибели раковых клеток, включая апоптоз, ферроптоз, пироптоз и аутофагию [83].

В-третьих, важным терапевтическим аспектом является прямое воздействие на системы защиты опухоли. Например, способность полифенолов, таких как вогонин, подавлять транскрипционную активность фактора Nrf2 – главного регулятора клеточного антиоксидантного ответа — повышает чувствительность устойчивых опухолевых клеток к химиотерапии [85]. Кроме того, индуцированные полифенолами АФК могут подавлять активность матриксных металлопротеиназ (ММР2/9) и активировать каспазы, что нарушает способность клеток к инвазии и метастазированию.

Прооксидантный эффект полифенолов представляет собой комплексный, механизм, ведущий к необратимому окислительному повреждению и гибели опухолевых клеток через апоптоз, ферроптоз и другие пути. Описанный механизм лежит в основе противоопухолевой активности ряда конкретных соединений, таких как куркумин [86], вогонин [87], ресвератрол [88], кемпферол [89] и кверцетин [90]. Важным следствием этой активности является способность преодолевать лекарственную устойчивость. Так, куркумин может обращать резистентность к цисплатину в клетках рака яичников [91], а ресвератрол показал эффективность в моделях острого миелоидного лейкоза [92].

Таким образом, противоопухолевый потенциал фенольных соединений в значительной степени определяется их уникальной редокс-химией. Способность одной и той же молекулы выступать либо как антиоксидант (нейтрализуя АФК и активируя защиту через Nrf2), либо как прооксидант (генерируя АФК через окисление до хинонов и ингибируя ключевые ферменты) является их важным свойством. И он напрямую зависит от химической структуры, концентрации и условий в опухолевой клетке. Это понимание обосновывает стратегию направленной модификации фенольного ядра для управления его биологической активностью. Для выбора наиболее перспективных путей такой модификации необходим ориентир на успешные, клинически подтвержденные решения. Поэтому в следующем разделе представлено исследование, в котором проводится оценка структуры малых молекул среди противоопухолевых препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в период с 2020 по 2025 год. Систематизация ключевых структурных

фрагментов этих препаратов позволит выявить современные тенденции в дизайне лекарств и предложить направления для рациональной модификации фенольных соединений.

1.3 Оценка структурных особенностей новых противоопухолевых препаратов, одобренных FDA с 2020 по 2025 год

Химическая структура лекарственного средства определяет его взаимодействие с биологическими мишенями, лежащее в основе фармакологического эффекта. Анализ структур противораковых препаратов позволяет понять, как менялись подходы к лечению. Исторически терапия развивалась от неспецифичных методов, воздействующих на все быстро делящиеся клетки, к более прицельным (таргетным) подходам, направленным на конкретные мишени в опухолевых клетках, что легло в основу современных стратегий персонализированного лечения. Целенаправленный дизайн и модификация структуры являются ключевыми стратегиями для оптимизации профиля лекарств, включая повышение эффективности, снижение системной токсичности и преодоление резистентности. Настоящий раздел посвящен систематическому анализу структурных особенностей малых молекул – противоопухолевых препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) начиная с 2020 года по 2025 год. Данные были получены с официального сайта FDA в разделе уведомлений об одобрении препаратов для онкологии и гематологических злокачественных новообразований [93]. Мы провели оценку структур всех одобренных за указанный период малых молекул, применяемых в терапии солидных опухолей и гематологических заболеваний. Изученные структуры представлены на рисунке 1.14. Избранный класс соединений представляет интерес для химии поскольку они легко синтезируются, а благодаря своему небольшому размеру могут проникать через клеточные мембраны и взаимодействовать с конкретными мишенями, связанными с ростом и выживанием опухолевых клеток [94].

Проведенный анализ структур малых молекул выявил ряд устойчивых тенденций в молекулярном дизайне. Среди 52 проанализированных соединений отчетливо доминируют несколько ключевых фармакофорных фрагментов. Наиболее распространенными являются азотсодержащие ароматические гетероциклы, которые обнаружены в более чем 92% (48/52) препаратов, что подтверждает их роль как фундаментального каркаса для взаимодействия с биологическими мишенями. Амидная группа ($-C(O)NH-$) обнаружена в структуре 63% (33/52) соединений. С точки зрения органического синтеза, высокая распространенность амидной связи объясняется ее структурной и реакционной универсальностью. Она служит

эффективным линкером для соединения фармакофорных фрагментов [95] благодаря отработанным методам амидирования, а ее донорно-акцепторная природа одновременно обеспечивает образование водородных связей с мишенью, регулирует растворимость и липофильность молекулы [96]. Атом фтора входит в состав почти 50% (26/52) препаратов, и такая высокая частота включения объясняется его ролью как классического инструмента «биоизостерической замены». Замещая атом водорода, фтор, обладающий близким ван-дер-ваальсовым радиусом ($\sim 1.47 \text{ \AA}$), сохраняет общую стерическую геометрию молекулы. Благодаря высокой электроотрицательности (4.0 по шкале Полинга), он индуцирует отрицательный индуктивный эффект (-I-эффект), изменяя распределение электронной плотности и реакционную способность в непосредственном окружении места замещения и сопряженных функциональных групп [97].

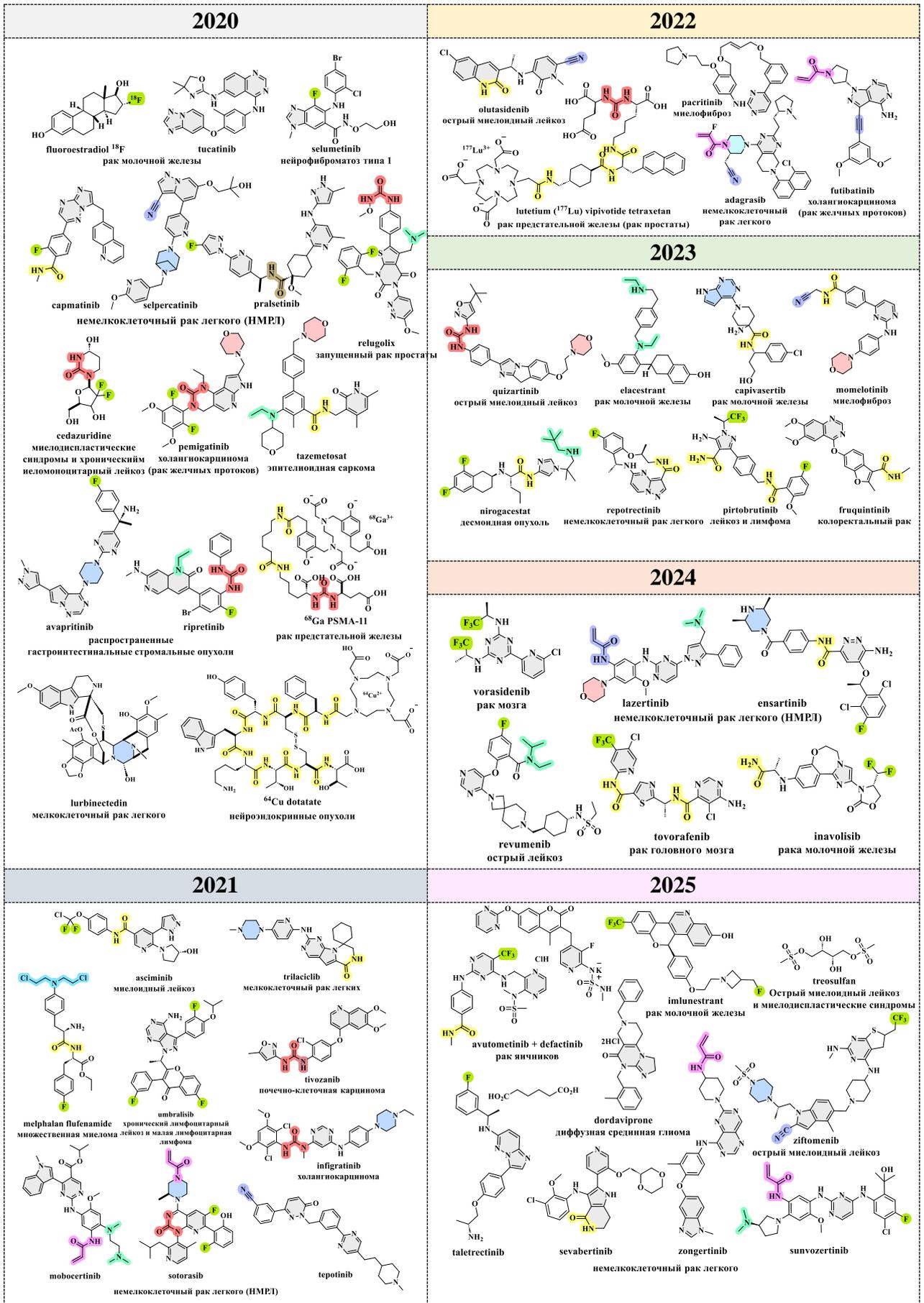


Рисунок 1.14 – Химические структуры малых молекул среди противоопухолевых препаратов, одобренных FDA в период с 2020 по 2025 гг.

Для детального понимания вклада отдельных структурных элементов в активность и свойства препаратов целесообразно провести анализ наиболее часто встречающихся и функционально значимых фрагментов. Помимо ароматических систем, алициклические гетероциклы представляют собой другой крайне распространенный класс структурных фрагментов в 13 одобренных препаратах. Их применение в органической и медицинской химии объясняется тем, что они обладают набором свойств, позволяющих одновременно оптимизировать несколько ключевых физико-химических параметров (растворимость, липофильность), управлять конформацией молекулы и усиливать ее взаимодействие с биологической мишенью за счет образования водородных связей. Многие современные одобренные противоопухолевые препараты содержат пиперазиновые и морфолиновые фрагменты в качестве неотъемлемой части своей структуры (рисунок 1.15). Например, включение морфолинового фрагмента повышает водорастворимость липофильных соединений за счет полярного атома кислорода в кольце, что способствует повышению их биодоступности [98]. Этот фрагмент, как и другие алициклические гетероциклы, способен стабилизировать определенную конформацию молекулы при связывании с мишенью. Атомы азота и кислорода в их структуре могут усиливать аффинность за счет образования дополнительных водородных связей с аминокислотными остатками в активном центре белка [99].

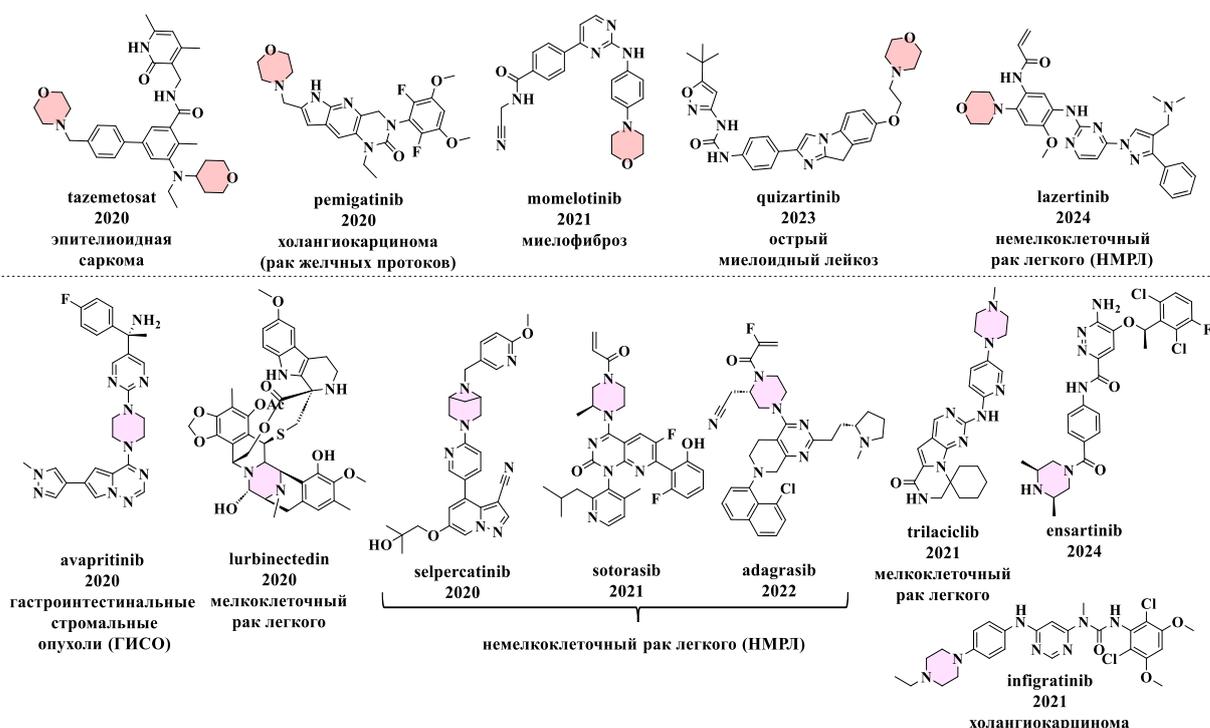


Рисунок 1.15 – Структуры малых молекулярных противоопухолевых препаратов, содержащих пиперазиновые и морфолиновые фрагменты

Пиперазиновый фрагмент и его структурные аналоги, включая жесткие бициклические производные, встречаются в составе соединений, проявляющих цитотоксичность в отношении различных линий раковых клеток, включая рак толстой кишки, молочной железы, легких, предстательной железы и лейкемии [100,101]. Благодаря наличию двух атомов азота, пиперазин часто выступает в роли линкера, обеспечивающего пространственное соединение фармакофорных частей молекулы и ее конформационную гибкость.

Проведенный анализ структур выявил, что мочевиный фрагмент ($-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$) также относится к числу широко представленных и функционально значимых элементов. Его включение в структуру является одной из ключевых стратегий дизайна современных таргетных препаратов. Мочевиный фрагмент представлен как в ациклической, так и в циклической форме и обнаружен в ряде одобренных за анализируемый период соединений. За последние 5 лет FDA одобрило 10 малых молекул, содержащих мочевиный фрагмент (рисунок 1.16).

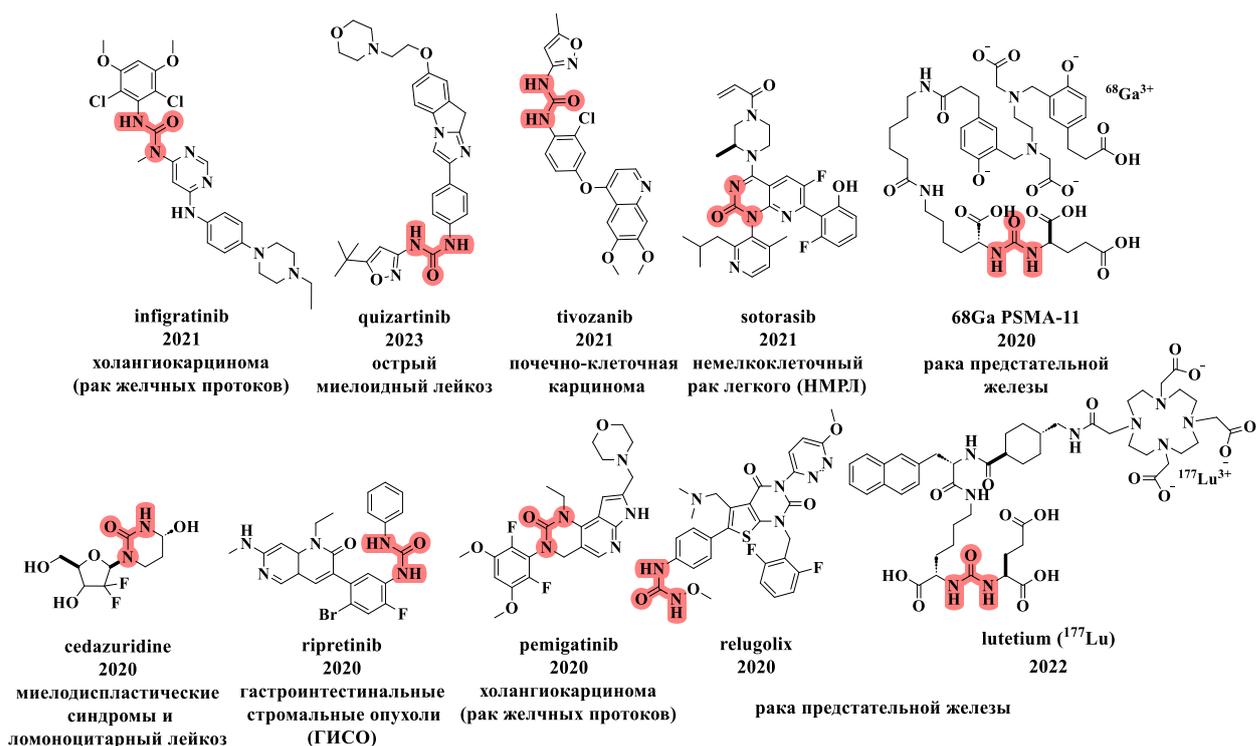


Рисунок 1.16 – Структуры малых молекулярных противоопухолевых препаратов, содержащих мочевиные фрагменты

Значимость мочевиного фрагмента подтверждается длительной историей применения, начиная с сурамина (1922 г.) [102], а также регулярными одобрениями новых соединений. Мочевиный фрагмент является привилегированной структурой в

медицинской химии благодаря ее способности эффективно формировать водородные связи с мишенью благодаря бидентатной донорно-акцепторной системе, что повышает аффинность, а также на возможности предсказуемо модулировать баланс растворимости и липофильности молекулы для оптимизации ее фармакокинетики (рисунок 1.17) [103,104]. Ключевым достоинством является синтетическая доступность мочевины, получаемых в одну стадию из аминов и изоцианатов, что позволяет быстро создавать библиотеки производных. Дополнительные возможности предоставляют циклические аналоги, например пиримидин-2-он, которые за счет конформационной жесткости способны повышать метаболическую стабильность и точность связывания [105]. Таким образом, мочевиный фрагмент сохраняет статус востребованного структурного элемента для разработки новых противоопухолевых агентов.

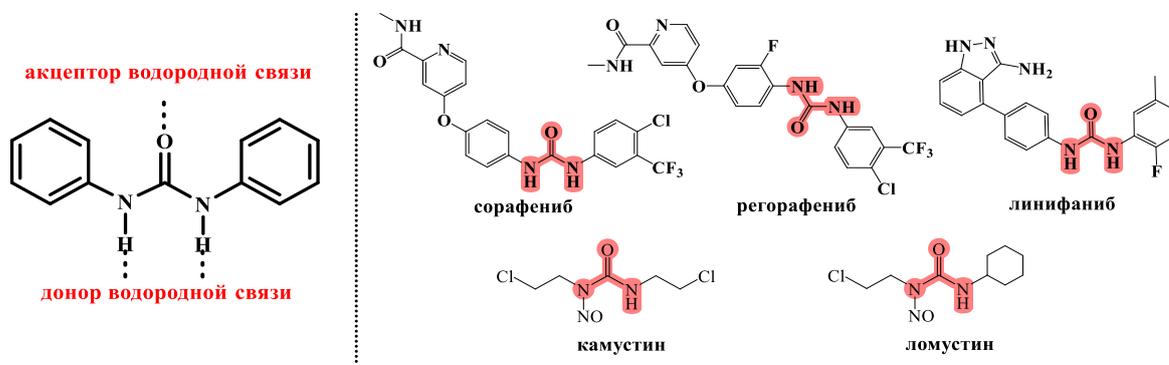


Рисунок 1.17 – Структуры наиболее известных соединений, содержащих фрагменты мочевины

Диалкиламинные группы представляют собой еще один распространенный структурный элемент в дизайне противоопухолевых препаратов (рисунок 1.17). В рамках оптимизации структуры соединения-лидера введение вторичных (например, метиламино – NHCH_3) или третичных (например, диметиламино $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) производных, служат инструментом для регулирования баланса липофильности и водорастворимости молекулы, что непосредственно влияет на ее мембранную проницаемость и фармакокинетический профиль [106].

Способность диалкиламинных групп к протонированию в физиологических условиях с образованием положительно заряженного аммониевого центра является важным для целенаправленного связывания с мишенью [107]. Этот заряд обеспечивает сильное электростатическое притяжение к отрицательно заряженным мишеням, таким как фосфатный остов ДНК или карбоксильные группы в активных центрах ферментов, что напрямую определяет высокую аффинность и селективность взаимодействия, лежащего в основе механизма действия [108].

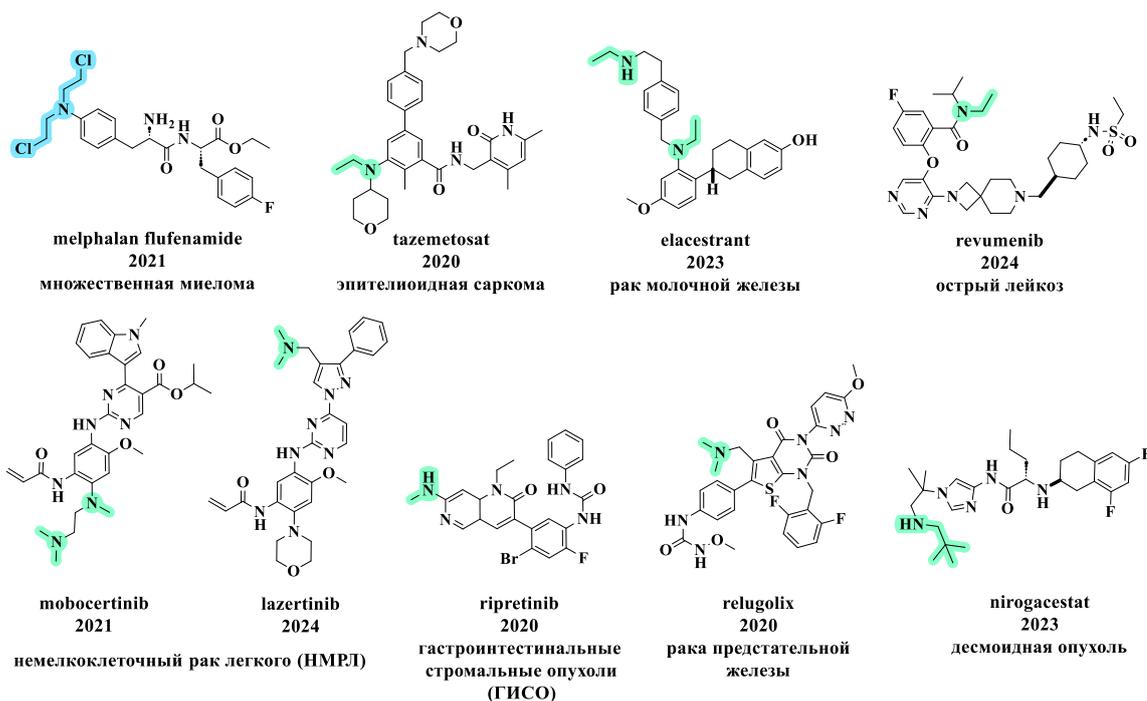


Рисунок 1.18 – Структуры малых молекулярных противоопухолевых препаратов, содержащих алкиламинные фрагменты

Отдельный подкласс составляют бифункциональные алкилирующие агенты на основе фрагмента бис(2-хлорэтил)амин, способные образовывать ковалентные межцепочечные сшивки ДНК. Именно производные этой структуры стали родоначальниками химиотерапии [109]. Актуальность данного фрагмента подтверждается появлением современных препаратов, таких как мелфлан флуфенамид (melflufen) (рисунок 1.18), одобренный в 2021 году, который представляет собой конъюгат пептида и алкилирующего агента мелфалана и использует стратегию пролекарства для целенаправленной доставки и внутриклеточной активации. Таким образом, структурное разнообразие и многофункциональность алкиламинных фрагментов иллюстрируют их значительный потенциал для создания и оптимизации противоопухолевых агентов.

Анализ структур одобренных препаратов выявил также наличие фрагментов, способных к образованию ковалентных связей с биологическими мишенями, структурные формулы которых представлены на рисунке 1.19. Актуальность данного подхода подтверждается одобрением 14 препаратов, содержащих фрагменты для ковалентного связывания с мишенями, за последние пять лет. Ковалентные ингибиторы обладают рядом преимуществ, включая повышенную эффективность связывания, длительное время пребывания в мишени, что улучшает фармакокинетику, а также способность

воздействовать на «сложные» мишени с неглубокими сайтами связывания и преодолевать резистентность [110].

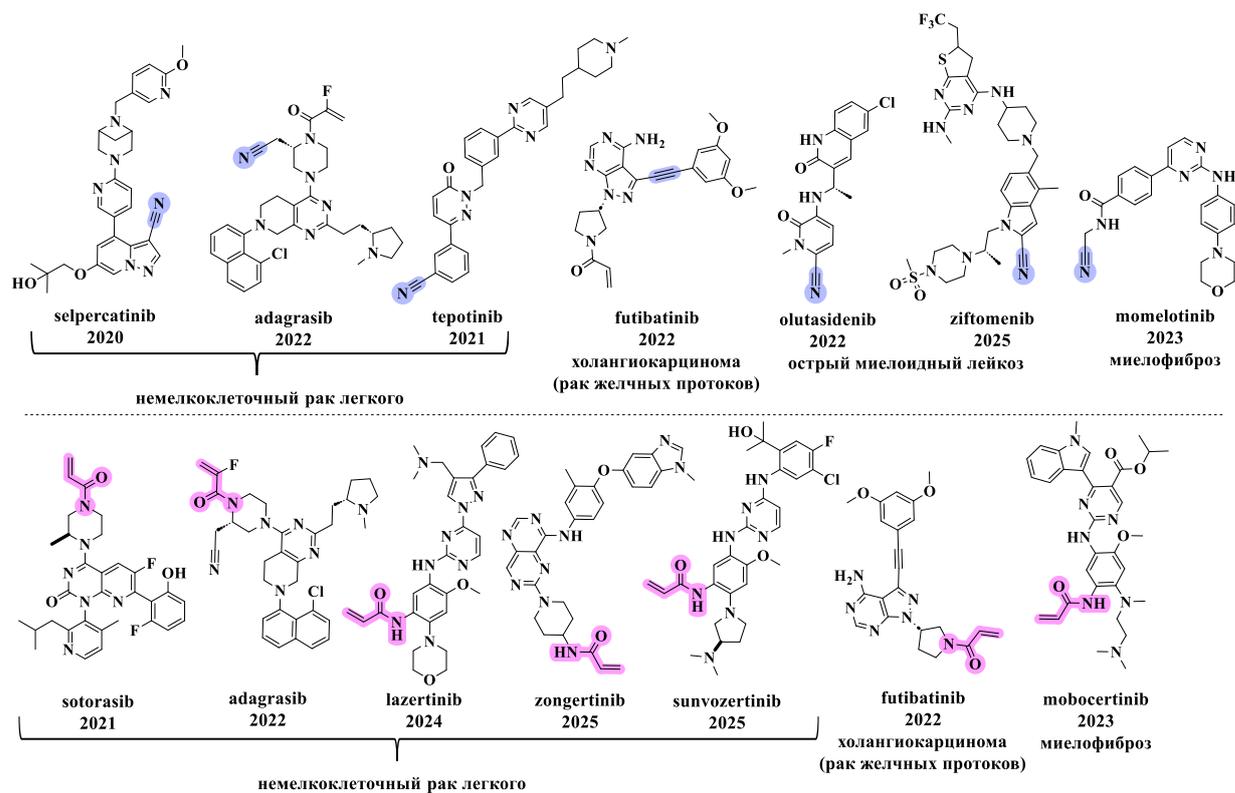


Рисунок 1.19 – Структуры малых молекулярных противоопухолевых препаратов, содержащих электрофильные боеголовки (акриламида, нитрилы и ацетилены)

В частности, большинство этих ингибиторов содержат электрофильную боеголовку (например, акриламида, нитрилы, сульфонилфториды), которая реагирует с нуклеофильной аминокислотой (чаще всего цистеином) в активном центре белка [110]. Разнообразие применяемых электрофильных фрагментов систематизировано на рисунке 1.20.

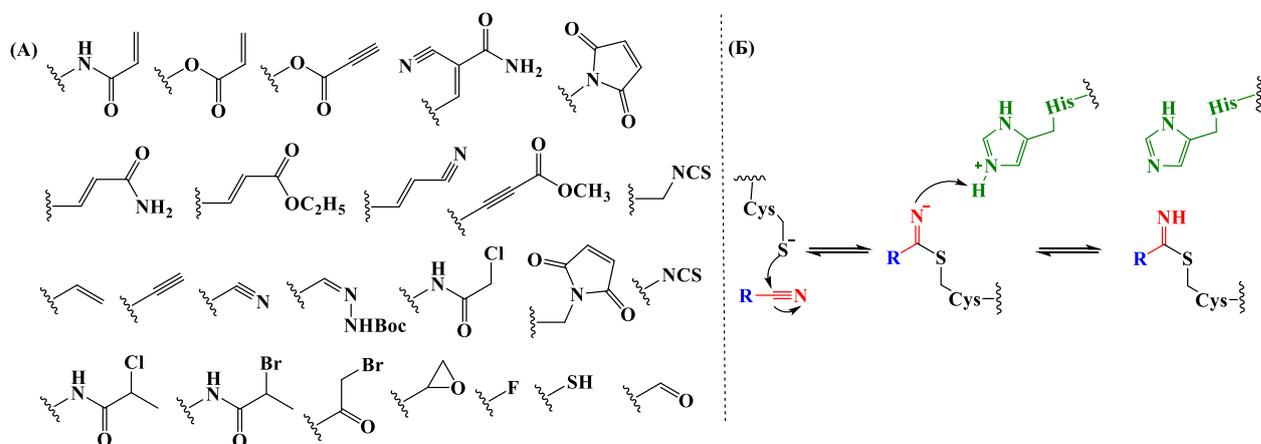


Рисунок 1.20 – (А) Реакционноспособные электрофильные фрагменты («электрофильные боеголовки»), используемые в дизайне ковалентных ингибиторов [111], (Б) Предложенные механизмы реакции цистеина с ингибиторами на основе нитрила [112]

Такой механизм действия обеспечивает повышенную эффективность связывания, длительное время пребывания в мишени и способность воздействовать на мишени с неглубокими сайтами связывания, а также преодолевать резистентность [110,113]. Выбор конкретной «боевой головки» является стратегическим. Например, нитрильные группы, также представленные в одобренных соединениях (рисунок 1.20), обладают умеренной электрофильностью, что снижает вероятность нежелательных реакций с нецелевыми белками, которые могли бы помешать разработке безопасных препаратов [112].

Особое значение в дизайне современных ковалентных ингибиторов имеет класс соединений, действующих по механизму акцепторов Михаэля. Реакция присоединения Михаэля, открытая в конце XIX века, представляет собой классическое сопряженное присоединение, широко применяемое в органическом синтезе [114]. Биохимической основой этого подхода является способность α,β -ненасыщенных карбонильных соединений (акриламидов, винилкетонов) выступать в роли электрофильных акцепторов Михаэля, вступая в реакцию с нуклеофильными боковыми цепями аминокислот: тиоловой группой цистеина (-SH), аминогруппой лизина (-NH₂) или гидроксильной группой серина (-OH) [115]. Этот принцип, включая его варианты (тиол-, аза-, окса-присоединение), схематически представлен на рисунке 1.21 и лежит в основе разработки таргетных противоопухолевых средств.

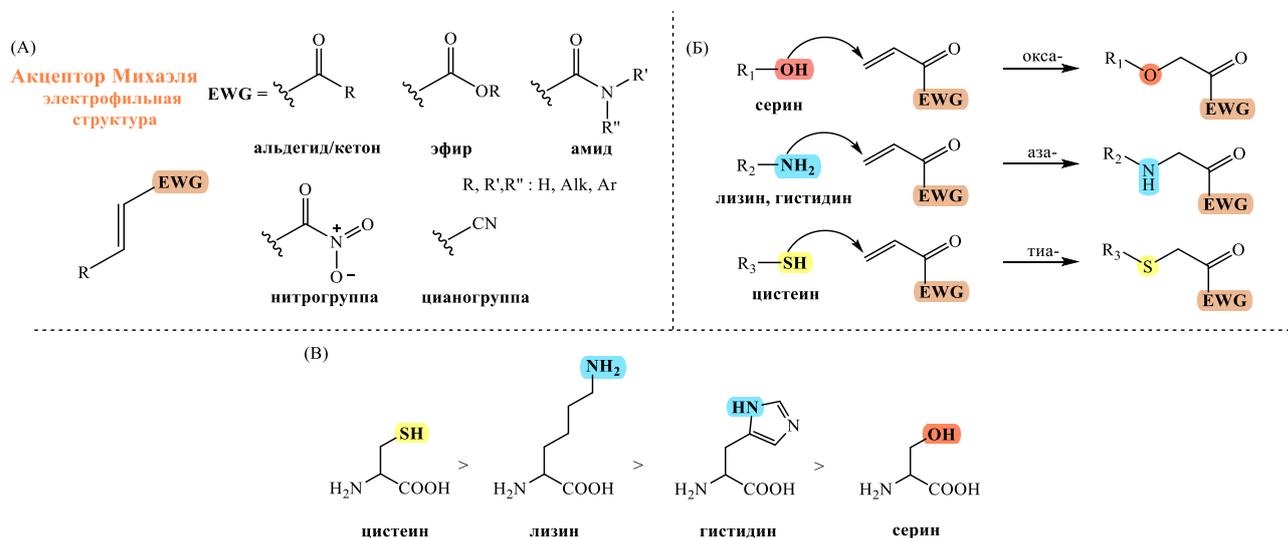


Рисунок 1.21 – (А) Структуры акцептора Михаэля, (Б) Механизм реакции окса-, аза- и тиол-присоединения Михаэля, (В) Порядок предпочтительности реакционной способности известных аминокислот как доноров Михаэля [116]

Акриламидная группа является одной из наиболее распространенных «боевых головок» такого типа. Например, замена 3-морфолинопропильного фрагмента в

гефитинибе на 4-диметиламинобутенамидный акцептор Михаэля привела к созданию афатиниба. Эта модификация позволила препарату преодолевать резистентность за счет образования необратимой ковалентной связи с цистеином-797 в активном центре EGFR [117] (рис. 1.22).

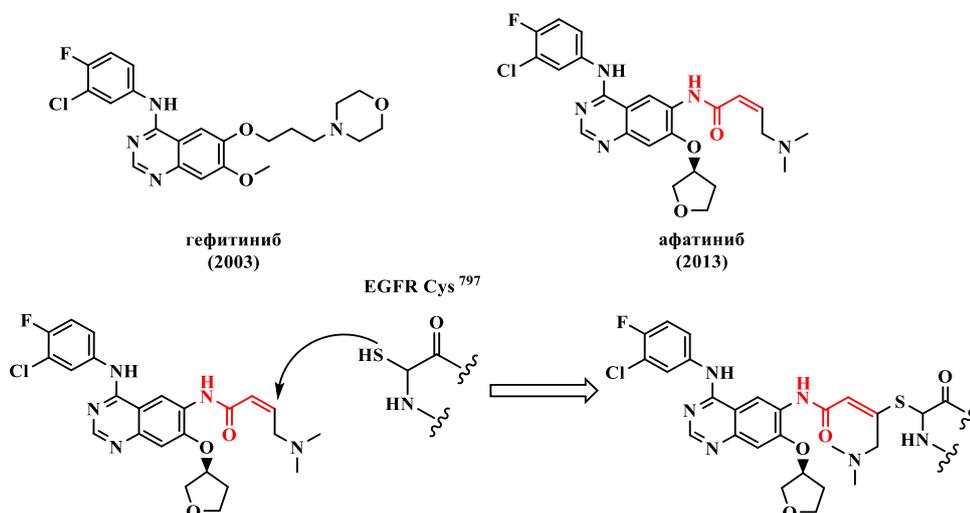


Рисунок 1.22 – Структура гефитиниба и афатиниба и механизм афатиниба связывается с активным центром EGFR (содержащим цистеин-797) посредством ковалентной связи [118,119]

Наиболее показательным примером успеха этой стратегии стала разработка ингибиторов мутантного онкопротеина KRAS G12C. Исходной точкой послужило открытие первых связывающих лигандов с помощью скрининга ковалентных фрагментов. Последующая оптимизация структуры, включая введение акриламидной группы, привела к созданию прототипа ARS-1620, а затем и к одобрению в 2021 году первого препарата этого класса — соторасиба (AMG-510). Этот успех, достигнутый всего за 8 лет, демонстрирует высокий потенциал ковалентного подхода для таргетинга сложных, ранее считавшихся «неподдающимися» мишеней (рисунок 1.23) [113,117,120].

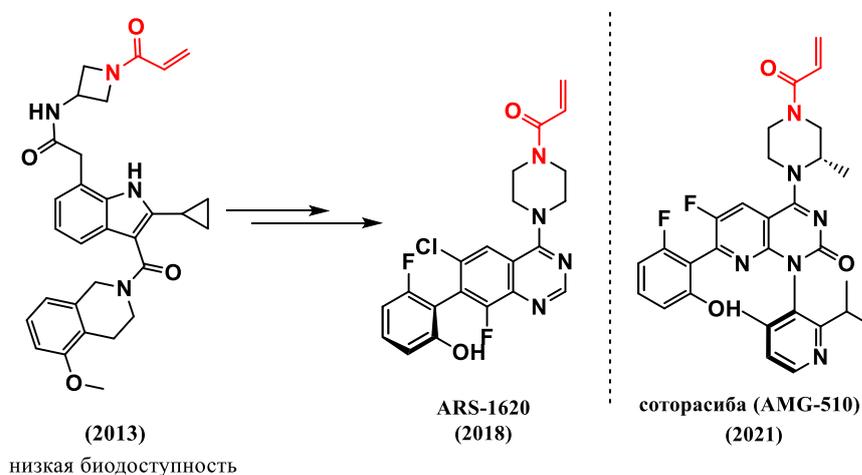


Рисунок 1.23 – Ковалентные ингибиторы KRAS G12C [113]

Таким образом, многофункциональность и селективность акцепторов Михаэля, наряду с их успешной клинической реализацией в препаратах, таких как афатиниб, нератиниб и осимертиниб [121–123], демонстрируют значительный и далеко не исчерпанный потенциал реакции присоединения Михаэля в качестве стратегии для разработки новых поколений эффективных и таргетных противоопухолевых агентов. Проведенный структурный анализ одобренных за последние пять лет противоопухолевых препаратов систематизировал ключевые, повторяющиеся фармакофорные элементы — от азотсодержащих гетероциклов и атома фтора до ковалентных «боевых головок», включая акцепторы Михаэля. Этот подход выявляет не только современные тренды, но и задает вектор для поиска новых перспективных классов соединений.

1.4 Роль пространственно-затрудненных фенолов и их производных в разработке противоопухолевых агентов

Связь онкогенеза с нарушением окислительно-восстановительного (редокс) гомеостаза определила интерес к синтетическим фенольным антиоксидантам, среди которых особое место занимают пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ) [124,125], а именно 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолу (ВНТ) (рисунок 1.24). Данные соединения, известные как классические фенольные антиоксиданты, могут замедлять процессы перекисного окисления липидов и снижать окислительный стресс [126]. Механизм их действия основан на предотвращении окисления и деградации полимеров из-за способности ингибировать свободно-радикальные окисления углеводородов под действием молекулярного кислорода, что обусловило их широкое применение в качестве стабилизаторов полимерных материалов, топлив и пищевых продуктов [127–129]. При этом среди 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола (ионол, ВНТ, дибунол, агидол-1, Е321) известны соединения, проявляющие не только защитные антиоксидантные свойства, но и высокую противоопухолевую эффективность [130]. На сегодняшний день известно несколько классов высокоактивных производных ПЗФ, эффективность которых обусловлена их способностью влиять на различные ключевые молекулярные мишени в опухолевых клетках. К таким соединениям относятся производные ПЗФ, модифицированные различными фармакофорными группами [131–134].

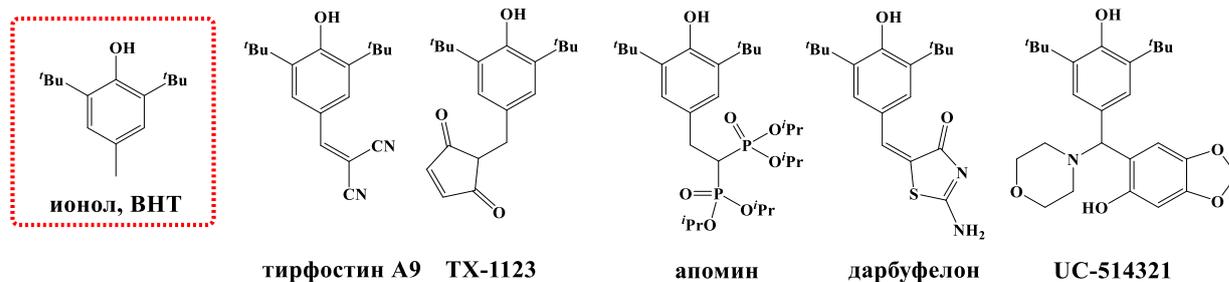


Рисунок 1.24 – Структурные формулы ионола, тирфостина А9, TX-1123, апомина, дарбуфенола, UC-514321

Особый интерес представляют тирфостины – селективные ингибиторы тирозинкиназ. Классический представитель (3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксibenзилиден)малононитрил (AG17) ингибирует рост широкого спектра опухолевых клеток (лейкоза, карциномы молочной железы, меланомы) с величиной GI_{50} в диапазоне 0.7–4.0 μ M. Его производное TX-1123 действует как ингибитор протоонкогенной тирозин-протеинкиназы Src, проявляя меньшую митохондриальную токсичность [135].

Бисфосфонатные производные ПЗФ, такие как Апомин, изначально создававшиеся как гиполипидемические средства, также проявляют противоопухолевую активность. Апомин ингибирует ключевой фермент мевалонатного пути HMG-CoA-редуктазу, что ведет к апоптозу клеток миеломы и других солидных опухолей. Это соединение прошло клинические испытания II фазы у пациентов с меланомой [136].

Перспективным направлением является создание двойных ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2) и липоксигеназы-5 (LOX-5) на основе ПЗФ. Представитель этого класса Дарбуфелон подавляет синтез провоспалительных медиаторов (простагландинов и лейкотриенов), способствующих росту и выживанию опухоли, и эффективно ингибирует рост опухолей в экспериментальных моделях [137].

Также высокой активностью обладают гибридные молекулы, такие как UC-514321, содержащие ПЗФ-фрагмент. Это соединение напрямую связывается с транскрипционными факторами STAT3/5 и избирательно подавляет жизнеспособность клеток острого миелоидного лейкоза (AML) как *in vitro*, так и *in vivo* [138].

Параллельно с разработкой низкомолекулярных гибридов, содержащих ПЗФ-фрагмент, ведутся активные исследования в области металлосодержащих соединений. Значимый вклад в это направление вносят работы проводимые под руководством профессора МГУ, д.х.н. Е.Р. Милаевой. Коллектив сосредоточен на синтезе и изучении высокоактивных оловоорганических комплексов, содержащих ПЗФ-фрагмент в качестве лиганда. Данные соединения демонстрируют исключительную цитотоксичность, в десятки раз превышающую активность препарата цисплатина. Например, оловоорганические

соединения, содержащие фрагменты 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, показали значение IC_{50} 0,25 мкМ в отношении клеточной линии аденокарциномы молочной железы MCF-7. Установлено, что их механизм действия связан с ингибированием полимеризации тубулина и деполяризацией митохондрий, что ведет к запуску апоптоза в опухолевых клетках (рис. 1.25) [139].

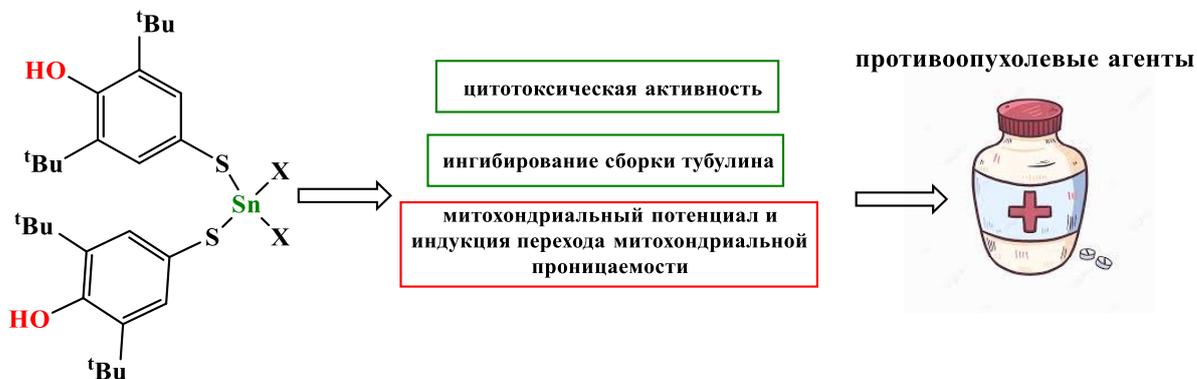


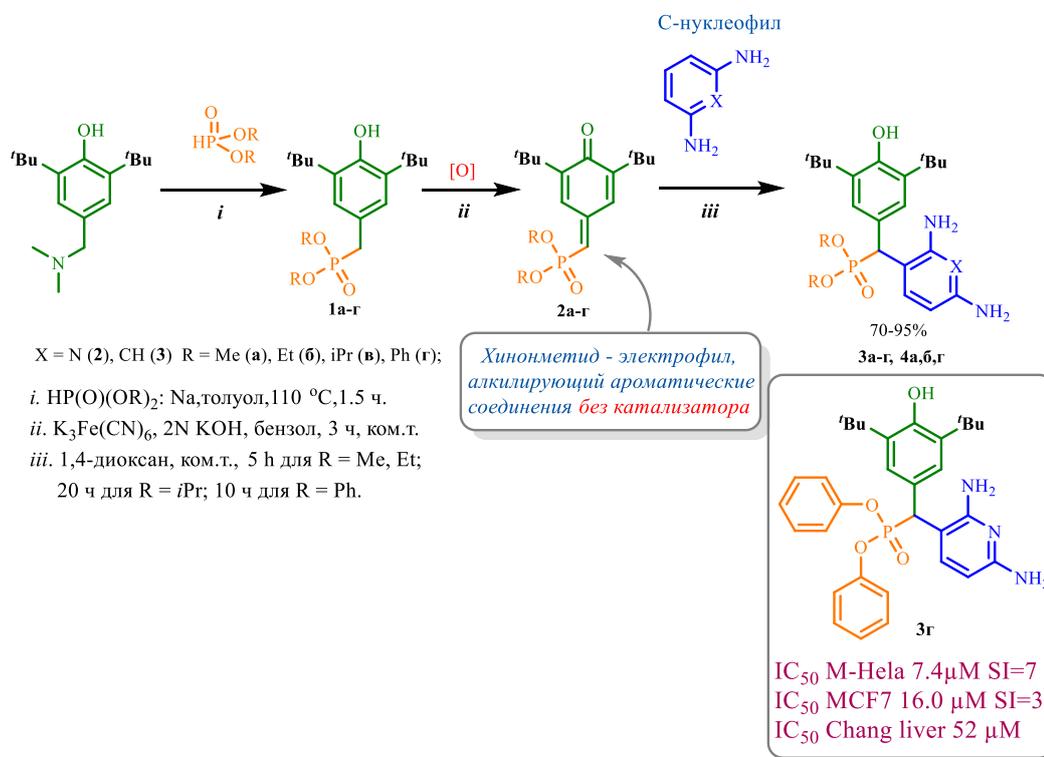
Рисунок 1.25 – Оловоорганические соединения с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольными группами как противоопухолевые агенты [139]

В ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН в научной группе к.х.н. Э.М. Гибадуллиной проводятся исследования, направленные на разработку производных фосфорсодержащих ПЗФ, проявляющих противоопухолевую активность [140,141]. В рамках этих исследований был предложен эффективный метод синтеза производных диарилметилфосфоната, содержащих ПЗФ-фрагмент и терминальные аминогруппы. Метод основан на реакции электрофильного ароматического замещения в 2,6-диаминопиридине или 1,3-диаминобензоле под действием фосфорсодержащих хинонметидов, которая протекает без катализаторов при комнатной температуре [142] (схема 1.7). Предварительные исследования по цитотоксичности по отношению к опухолевым клеточным линиям показали, что полученные соединения проявляют высокую активность и хорошую селективность.

Среди них дифенил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил]фосфонат **3г** проявляет наилучшую активность и селективность в отношении опухолевых клеточных линий, таких как M-Hela ($IC_{50} = 7.4 \mu\text{M}$) и MCF7. Изучение механизма действия соединения **3г** на клетках M-Hela выявило, что оно индуцирует апоптоз по внутреннему (митохондриальному) пути. Это подтверждается активацией каспазы-9 при отсутствии значимой активации каспазы-8, а также дисрегуляцией белков семейства Bcl-2, контролирующей митохондриальную проницаемость. Полученные данные позволяют

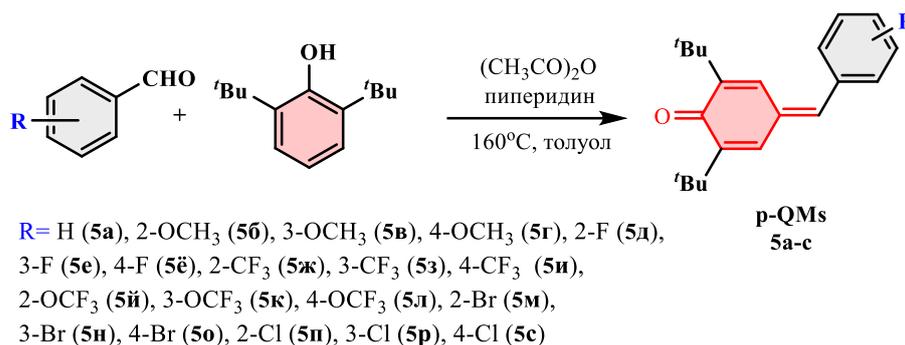
предположить, что гибель клеток опосредована стресс-индуцированной активацией сигнальных путей JNK/AP1 и p53, ведущих к митохондриальной дисфункции.

Схема 1.7



Таким образом, предложенный метод синтеза позволяет получать селективные противоопухолевые агенты с заданным механизмом действия. Кроме того, наличие в структуре синтезированных соединений реакционноспособных терминальных аминогрупп открывает широкие возможности для их дальнейшей направленной модификации и создания библиотек целевых гибридных молекул [143,144].

Важную роль в создании высокоэффективных противоопухолевых соединений играют не только ПЗФ, но и их окисленные формы. Контролируемое окисление производных 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилфенола позволяет получить соответствующие стабильные пара-хинонметиды, содержащие электрофильный акцептор Михаэля, что меняет их функцию с антиоксидантной на прооксидантную. Так авторами статьи был синтезирован ряд новых производных *p*-хинонметидов (схема 1.8). В результате изучения цитотоксичности *in vitro* было показано, что большинство соединений проявляют умеренную или высокую цитотоксичность, причем *o*-замещенные производные были активнее *m*- и *p*-аналогов [145].



Противоопухолевый эффект синтезированных *p*-хинонметидов связан с их прооксидантной активностью. Авторы показали способность синтезированных соединений генерировать АФК, что приводит к нарушению редокс-баланса, повреждению липидов, потере митохондриального потенциала, остановке клеточного цикла и апоптозу. Эта способность обусловлена электрофильностью акцептора Михаэля, который ковалентно связывается с тиоредоксинредуктазой (TrxR), нарушая антиоксидантную защиту клетки (рисунок 1.26). Таким образом, *p*-хинонметиды на основе ПЗФ представляют перспективную платформу для разработки противоопухолевых препаратов.

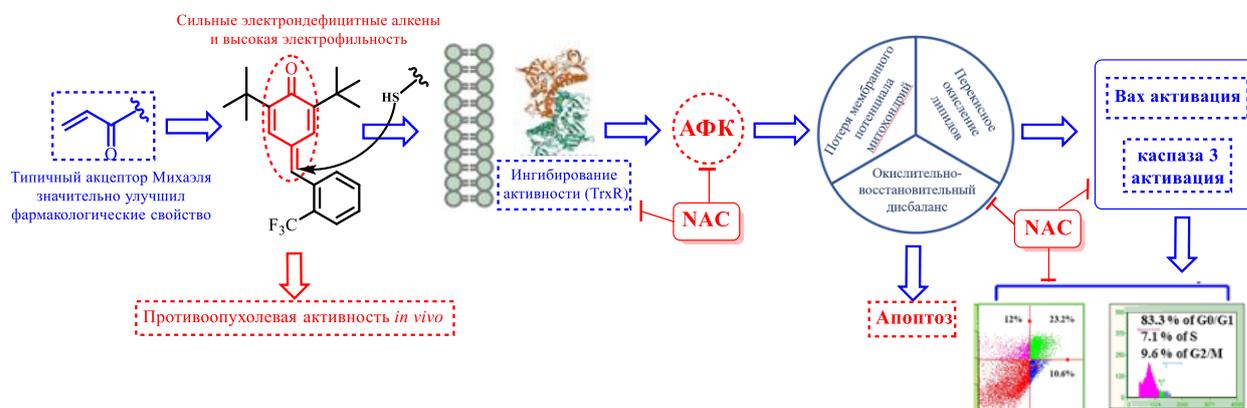


Рисунок 1.26 – Предполагаемые механизмы противоопухолевого действия *in vitro* и *in vivo* производных *p*-хинонметидов [145]

В настоящем литературном обзоре рассмотрены основные направления в разработке противоопухолевых соединений, связанные с влиянием на окислительно-восстановительные процессы. Показано, что многие известные противоопухолевые препараты (прокарбазин, доксорубин, цисплатин, иматиниб, бортезомиб и др.) в той или иной степени способствуют накоплению активных форм кислорода, что является важной

составляющей их цитотоксического действия. Отдельное внимание уделено природным и синтетическим фенольным соединениям. Их особенность заключается в способности проявлять как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства в зависимости от условий, что делает их перспективной основой для создания новых биологически активных веществ. Анализ структур низкомолекулярных противоопухолевых препаратов, одобренных FDA в 2020-2025 годах, показывает, что наиболее часто в их состав входят азотсодержащие гетероциклы, амидные и мочевиновые фрагменты, атомы фтора, а также электрофильные группы для ковалентного взаимодействия с белками-мишенями.

ПЗФ представляют интерес, как основа, для получения новых соединений с потенциальной противоопухолевой активностью. Они могут проявлять антиоксидантные свойства, однако их окисленные формы (*n*-хинонметиды) способны генерировать АФК. В лабораториях редокс-активных молекулярных систем и ЭОС имени А.Н. Пудовика ИОФХ имени А.Е. Арбузова в исследовательской группе к.х.н. Гибадуллиной Э.М. разработана синтетическая платформа на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ фрагмент и терминальные аминогруппы. Способность полученных соединений проявлять цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток и индуцировать апоптоз по митохондриальному пути подтверждает высокий потенциал данного класса соединений для дальнейших исследований. Таким образом, имеющиеся данные показывают, что соединения на основе пространственно-затрудненных фенолов представляют интерес для поиска новых противоопухолевых агентов. В рамках настоящей диссертационной работы планируется синтез новых гибридных молекул этого ряда и исследование их цитотоксической активности в отношении опухолевых клеточных линий.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ДИАРИЛМЕТИЛФОСФОНАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

(обсуждение результатов)

2.1 Выбор и обоснование объектов исследования

Одним из фундаментальных отличий метаболизма злокачественных клеток от нормальных является нарушение окислительно-восстановительного (редокс) гомеостаза. Такое состояние характеризуется постоянно повышенным уровнем АФК на фоне активно работающих антиоксидантных систем (например, глутатион, Nrf2-сигнальный путь). Поддержание этого напряженного, но контролируемого окислительного стресса критически важно для выживания и пролиферации опухолевых клеток. Следовательно, целенаправленное нарушение этого баланса представляет собой перспективную стратегию воздействия на опухолевые клетки, приводящую к индукции их гибели [17,146]. Для ее реализации необходимы соединения, способные селективно вмешиваться в ключевые точки редокс-гомеостаза: индуцировать окислительный стресс, подавлять антиоксидантные системы (например, глутатиона) и нарушать АФК-зависимую сигнализацию. Как следует из литературного обзора, фенольные соединения, в частности производные пространственно-затрудненных фенолов, представляют собой перспективную платформу для направленного молекулярного дизайна молекул, способных целенаправленно воздействовать на редокс-гомеостаз в опухолевых клетках. Их уникальность заключается в способности образовывать высокоэлектрофильные прооксидантные интермедиаты, такие как хинонметиды, которые могут прямо генерировать АФК, также ковалентно модифицировать и подавлять ключевые компоненты антиоксидантной защиты опухолевых клеток [145,147]. В то же время, в восстановленной форме ПЗФ-фрагмент проявляет антиоксидантные свойства, что потенциально может снижать токсичность в нормальных тканях (рисунок 2.1) [75].

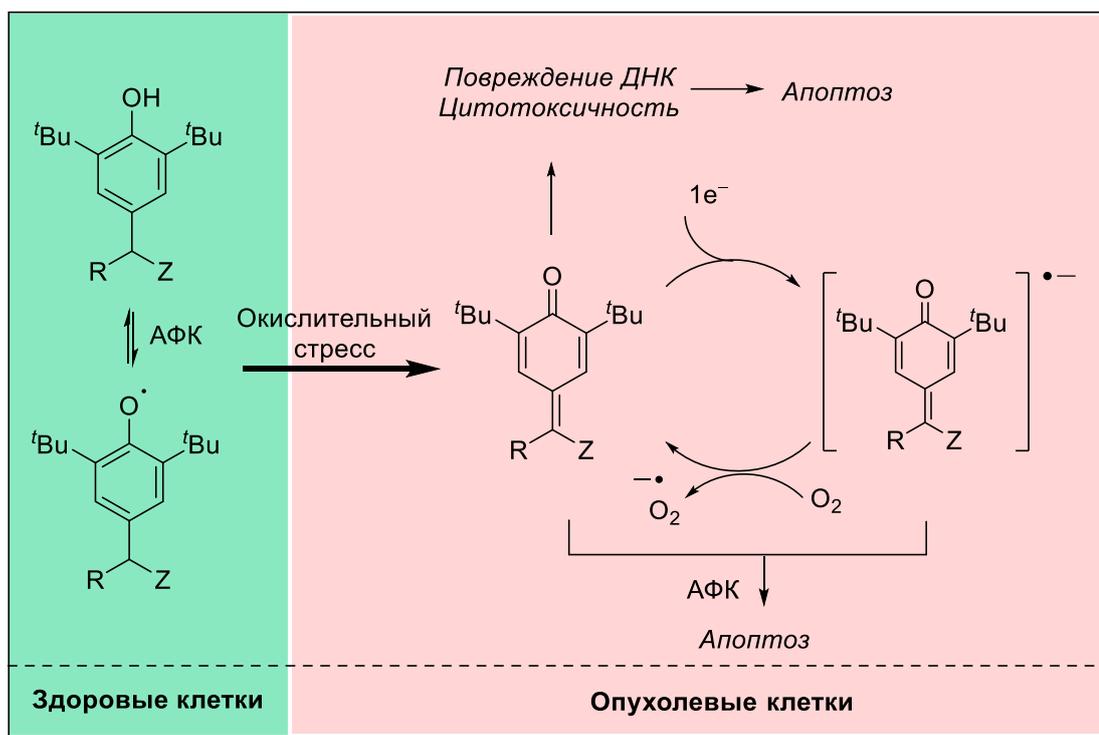


Рисунок 2.1 – Схематичное изображение идеи синтеза противоопухолевых агентов, основанной на ПЗФ, вызванного окислительным стрессом в опухолях [75]

Фрагмент ПЗФ демонстрирует совместимость с различными фармакофорами (см. раздел 1.4), что позволяет создавать гибридные молекулы с противоопухолевой активностью и мультитаргетным действием. Он входит в состав тирфостинов (ингибиторы тирозинкиназ, рецептор тромбоцитарного фактора роста PDGFR), бисфосфонатных производных (мишень – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза HMG-CoA-редуктаза) и двойных ингибиторов COX-2/LOX-5. Проводимые в лабораториях РАМС и ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН под руководством к.х.н. Э.М. Гибадуллиной и д.х.н., профессора А.Р. Бурилова исследования показали, что применение фосфорсодержащих производных ПЗФ в качестве универсального синтона для направленного синтеза различных классов соединений (амино-, амидо-, диарилметилфосфонатов) является эффективной стратегией получения новых перспективных противоопухолевых агентов. Ряд полученных на их основе производных, содержащих в структуре ПЗФ-фрагмент, показали высокую цитотоксичность [140,141,148]. Так, в работе Э.М. Гибадуллиной было продемонстрировано антипролиферативное действие диарилметилфосфонатов, в структуре которых фрагменты 2,6-диаминопиридина или 1,3-диаминобензола с терминальными аминогруппами объединены с алкил-/арилфосфонатными и ПЗФ-фрагментами. Для одного из наиболее активных соединений этого ряда дифенил[(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-

ил)метил]фосфоната методами мультиплексного анализа маркеров раннего апоптоза предполагаемый механизм действия противоопухолевого действия указывает на роль стресс-индуцированных путей JNK/AP1 и p53 в запуске митохондриальной дисфункции и гибели клеток (рисунок 2.2) [142].

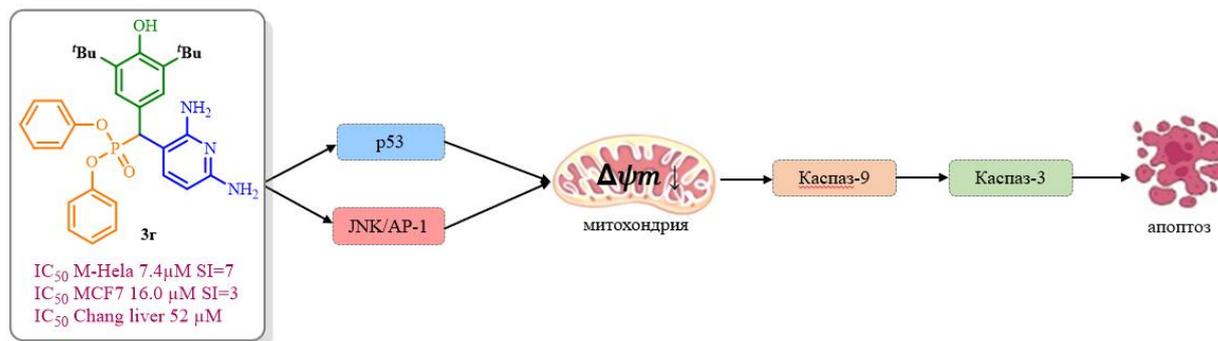
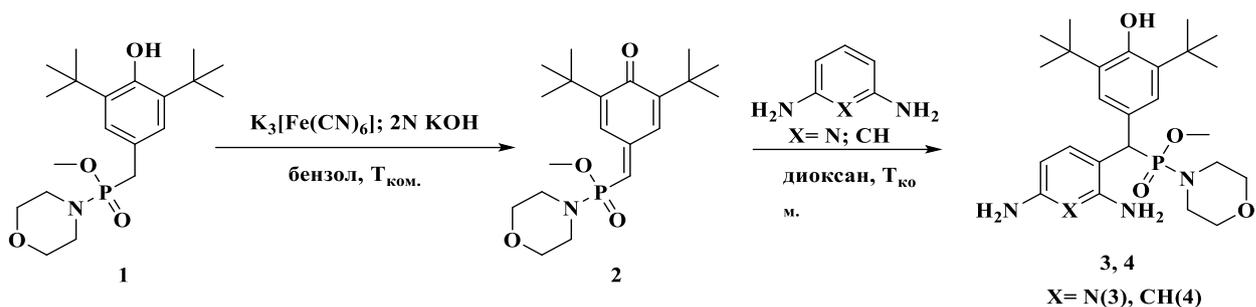


Рисунок 2.2 – Предполагаемая схема механизма действия *in vitro* дифенил[(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил]фосфоната на клетки M-HeLa

Дальнейшие исследования, описанные в диссертации Т.Т. Нгуен, подтвердили высокий потенциал диаминового линкера в структуре таких фосфонатов в качестве универсальной платформы для направленной химической модификации. Кроме того, в рамках этой работы Т.Т. Нгуен наряду с диарилметилфосфонатами был впервые синтезирован новый диарилметилфосфонамид на основе 2,6-диаминопиридина, содержащий у атома фосфора морфолиновый фрагмент. Как было отмечено в литературном обзоре, включение морфолинового фрагмента является распространенной стратегией модификации липофильных соединений. Полярный атом кислорода в морфолиновом кольце способствует повышению водорастворимости и, как следствие, может улучшать биодоступность потенциальных лекарственных средств. Поэтому для оценки влияния такой модификации на биологическую активность и проведения сравнительного анализа «структура-активность» (SAR) в настоящей работе нами был воспроизведен синтез описанного фосфонамида и впервые получен его аналог **4** на основе 1,3-диаминобензола (схема 2.1), что позволило в рамках единой серии оценить как вклад диаминового фрагмента, так и природы заместителя у атома фосфора (алкокси- и морфолино-) [149].

Схема 2.1



Синтез целевых диарилметилфосфонамидов **3** и **4** осуществляли взаимодействием *p*-хинонметида **2** с соответствующими диаминами в 1,4-диоксане при комнатной температуре, что в обоих случаях приводило к образованию смеси продуктов. Соединения **3** и **4** были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии с выходом ~60% для **3** и ~30% для **4**. Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P спектроскопии свидетельствуют, что соединения **3** и **4** получены в виде смесей диастереомеров. Анализ данных цитотоксичности в отношении ряда опухолевых (M-HeLa и MCF-7) и условно-нормальной (Chang liver) клеточных линий человека позволил выявить SAR-зависимости представленные на рисунке 2.3.

	1	2	4	3
IC_{50} M-HeLa (мкМ)	>100	53.5±4.2	76.8±5.9	27.2±2.1
IC_{50} MCF7 (мкМ)	81.0±6.4	25.3±1.9	84.8±6.7	16.0±1.2
IC_{50} Chang liver (мкМ)	>100	23.8±1.8	73.9±5.8	50.0±3.9

	5a	6a	8a	7a
IC_{50} M-HeLa (мкМ)	26.0±2.1	17.2±1.2	45.3±3.2	16.1±1.3
IC_{50} MCF7 (мкМ)	>100	>100	>100	31.0±2.6
IC_{50} Chang liver (мкМ)	>100	24.1±1.8	50.0±3.9	>100

Рисунок 2.3 – Анализа «структура-активность» (SAR) диарилметилфосфонамидов **3,4** и диарилметилфосфонатов **7a, 8a**

Такая первичная оценка выявила следующие закономерности в ряду производных ПЗФ: восстановленные формы (фосфонамид/фосфонат) неактивны, тогда как их окисленные аналоги — хинонметиды — обладают высокой, но неселективной токсичностью. Продукты присоединения хинонметидов с диаминами проявляют селективную активность, причем производные на основе 2,6-диаминопиридина (например, соединение **3** с $IC_{50} = 16.0$ мкМ в отношении линии MCF-7 и соединение **7a** с $IC_{50} = 16.1$ мкМ в отношении линии M-HeLa) превосходят аналоги на основе 1,3-диаминобензола, что подтверждает важную роль пиридинового гетероцикла. Таким образом, можно подтвердить перспективность общего подхода, основанного на редокс-активном ПЗФ-фрагменте, соединенном с диаминовым линкером. Однако синтез и выделение целевых диарилметилфосфонамидов **3**, **4** в отличие от соответствующих диарилметилфосфонатов были сопряжены с экспериментальными особенностями: необходимостью строгого соблюдения условий реакции для минимизации побочных процессов (в частности, присоединения по аминогруппам), необходимостью хроматографического выделения продуктов и образованием смесей диастереоизомеров, что сопряжено с трудностями дальнейшего их масштабирования. При этом полученные соединения демонстрируют сопоставимую биологическую активность. Поэтому данный факт (сопоставимая цитотоксичность при синтетических ограничениях) стал решающим аргументом в пользу выбора класса диарилметилфосфонатов, а не их фосфонамидных аналогов, в качестве основного объекта для дальнейших исследований. В связи с вышесказанным, настоящая диссертационная работа является логическим продолжением начатых исследований и ставит целью целенаправленный синтез потенциальных противоопухолевых агентов на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и терминальные аминогруппы (рисунок 2.4). Наличие реакционноспособных аминогрупп позволяет проводить их функционализацию путем введения различных фармакофорных фрагментов. И создает основу как для разработки «гибридных» молекул с мультитаргетным механизмом действия, так и для установления взаимосвязей «структура-активность» (SAR) в данном ряду соединений. Первичный скрининг, включающий оценку цитотоксичности *in vitro* призван выявить структурные особенности, определяющие биологическую активность. Для наиболее перспективных соединений планируется оценить их способность повышать уровень АФК в опухолевых клетках, что позволит установить, индуцируют ли соединения окислительный стресс.

Пространственно-затрудненный фенол: перепрограммируемый антиоксидант/источник повреждающего хинонметида

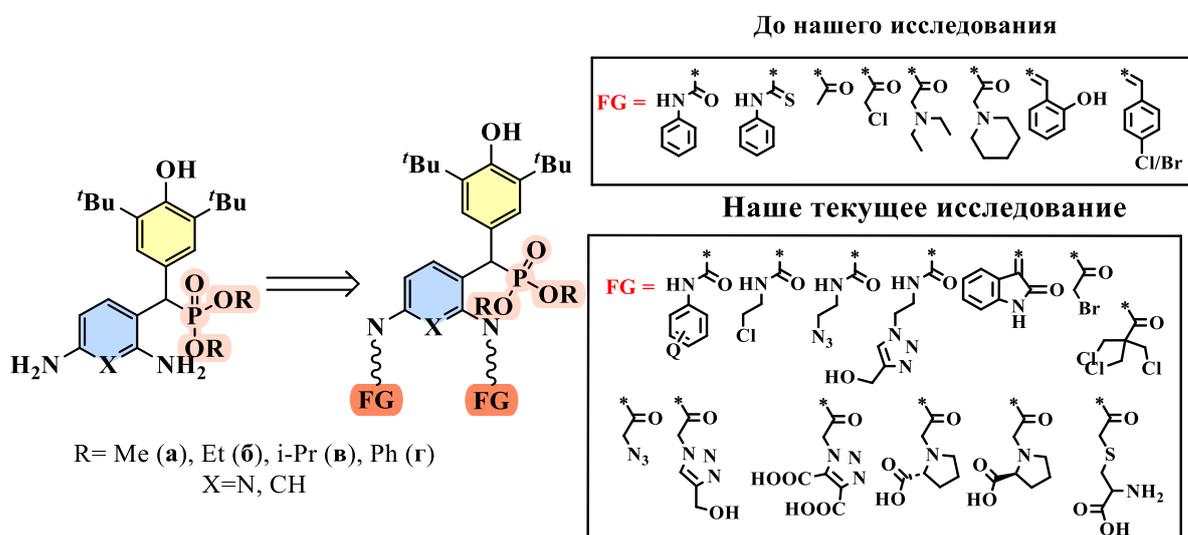
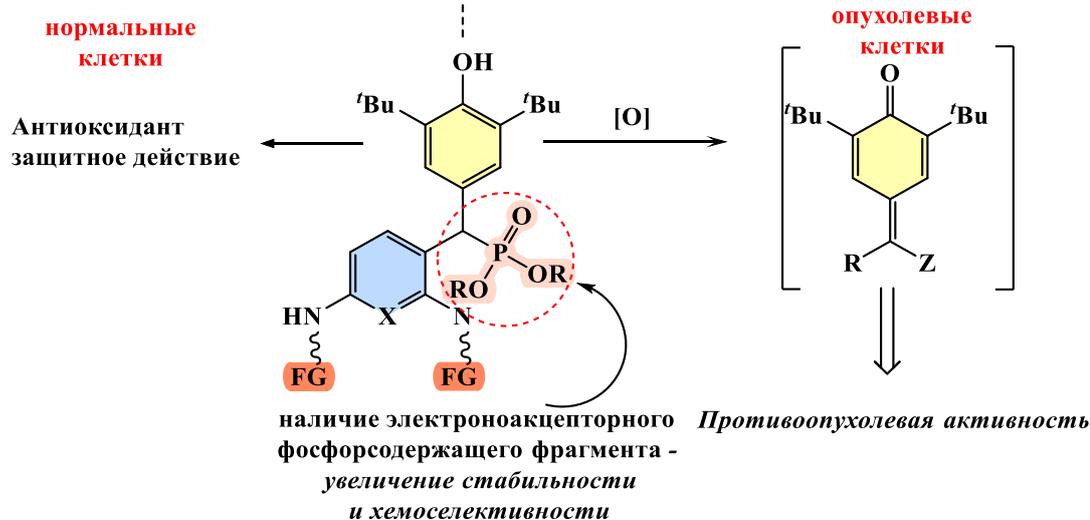


Рисунок 2.4 – Общий подход к созданию противоопухолевых агентов на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и терминальные аминогруппы

Цель диссертационной работы – направленный синтез новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола, изучение их цитотоксичности *in vitro* и установление взаимосвязей «структура–активность» для выявления структурных особенностей, определяющих биологическую активность.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих фрагменты мочевины, на основе реакции C-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с арилизоцианатами (с донорными и акцепторными заместителями) и алифатическим 2-хлорэтилизоцианатом.

2. Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и диамидные бромметильные/трис-хлорметильные группы, путем взаимодействия соответствующих производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с бромангидридом бромуксусной кислоты и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом.

3. Последующая модификация синтезированных производных:

- окисление ПЗФ-фрагментов в мочевиновых производных, содержащих хлорэтильный заместитель, до соответствующих хинонметидов;
- превращение диамидов и димочевин с терминальными хлоралкильными фрагментами в соответствующие азиды и их использование в реакции азид-алкинового циклоприсоединения;
- модификация диамидных соединений с терминальными хлорметильными группами NH-нуклеофилами (аминокислотами: D-пролин, L-пролин, цистеин, таурин, L-тирозин, L-гистидин, глицин, триптофан).

4. Разработка метода получения новых иминов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, на основе конденсации производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с изатином и его галогенпроизводными (5-фторизатин, 5-хлоризатин, 5-бромизатин).

5. Установление взаимосвязей «структура–активность» в синтезированном ряду соединений на основании данных, полученных при исследовании их *in vitro* цитотоксичности в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий, и изучение способности наиболее активных диарилметилфосфонатов индуцировать окислительный стресс (образование АФК) в опухолевых клетках.

2.2 Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и диалкил-/диарилмочевинные фрагменты

Разработанный подход на основе диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и свободные аминогруппы, предоставляет гибкую платформу для направленного включения в структуру различных функциональных фрагментов с целью модификации свойств целевых соединений. Как было показано в литературном обзоре, диарилмочевинный фрагмент является широко распространенной привилегированной структурой в дизайне противоопухолевых препаратов, входя в состав ряда одобренных лекарственных средств (например, сорафениб, регорафениб, линифаниб, тивозаниб, рипретиниб [104]). Важным фактором, обеспечивающим высокую селективность и

аффинность таких соединений, считается их способность к образованию сети водородных связей с белковыми мишенями. В частности, фрагмент –NH– мочевины выступает в роли донора водородной связи, а карбонильный кислород (–C(O)–) – в роли акцептора, что позволяет формировать множественные взаимодействия «лекарство–мишень» с аминокислотными остатками в активных центрах белков [103,150]. Эта особенность обеспечивает высокое сродство к специфическим сайтам связывания, что характерно для многих клинически эффективных таргетных противоопухолевых препаратов (рисунок 2.5)

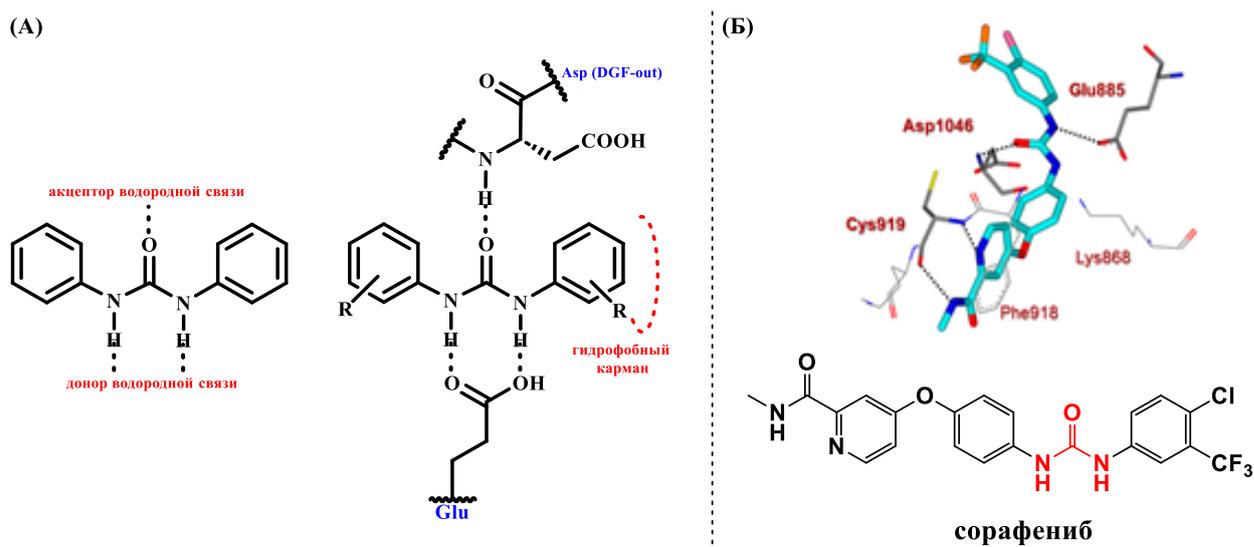
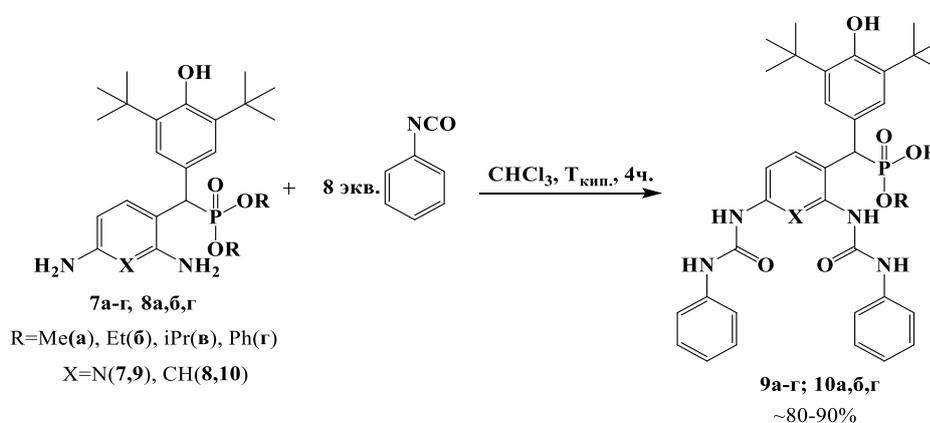


Рисунок 2.5 – Диарилмочевинный фрагмент в таргетной терапии. А) Образование водородных связей и схема связывания в активном центре киназы II типа; Б) Структура комплекса белка VEGF-рецептора 2 (VEGFR2) с сорафенибом (вид на ключевые взаимодействия) [104]

В предыдущих исследованиях, проводимых в ИОФХ им. А.Е. Арбузова и представленные в работе Нгуен Т.Т. [140] было установлено, что *S*-арилфосфорилированные производные 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола реагируют с фенилизотиоцианатом с образованием ди- и монозамещенных мочевины, однако изученный ряд соединений оставался ограниченным. В настоящей работе поставлена задача расширить этот ряд путем синтеза диарил/диалкилмочевин на основе коммерчески доступных арилизоцианатов, содержащих электронодонорные (*p*- и *m*-толилизотиоцианаты, *p*-метоксифенилизотиоцианат) и электроноакцепторные (*p*-хлорфенилизотиоцианат, *p*-нитрофенилизотиоцианат) заместители, а также 2-хлорэтилизоцианатом. Такой подход позволит провести последовательное изучение влияния структуры на цитотоксическую активность и выявить новые перспективные соединения для дальнейших исследований.

Для получения производных мочевины мы применили традиционный метод, основанный на взаимодействии изоцианатов с первичными аминами. В предшествующих исследованиях, описанных в диссертации Нгуен Т.Т., была изучена реакция *S*-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола (**7а-г**, **8а,б,г**) с фенилизотиоцианатом (схема 2.2). Было установлено, что при использовании соотношения реагентов 1:8 в хлороформе в течение 4 часов образуются дизамещенные производные мочевины с высокими выходами. Оптимальный выбор хлороформа в качестве растворителя обусловлен тем, что в ходе реакции целевые продукты выпадают в осадок, что существенно упрощает их выделение.

Схема 2.2



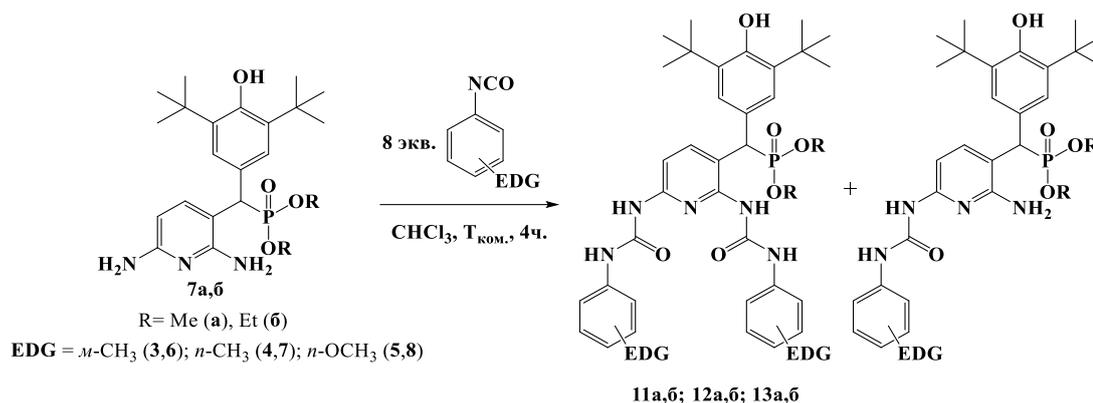
Однако, как показали наши исследования, применение этих условий для синтеза производных с другими арилизоцианатами не всегда приводят к селективному образованию дизамещенных продуктов и требуют оптимизации [130].

2.2.1 Взаимодействие *S*-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с арилизоцианатами, содержащими донорные и акцепторные заместители

Нами было изучено взаимодействие *S*-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина **7а-г** и 1,3-диаминобензола **8а,б,г** с арилизоцианатами, содержащими как электронодонорные (*n*-толил-, *m*-толил-, *n*-метоксифенил-), так и электроноакцепторные (*n*-хлорфенил-, *n*-нитрофенил-) заместители. Реакции проводили в хлороформе при комнатной температуре. Анализ результатов показал, что ход реакции и оптимальные условия определяются структурой диарилметилфосфоната, а именно типом диаминового фрагмента (пиридин или бензол) и природой фосфонатного заместителя у ПЗФ.

На первом этапе были исследованы соединения **7a,б**, содержащие диметил- и диэтилфосфонатные группы с *n*-толилизотиоцианатом, *m*-толилизотиоцианатом или *p*-метоксифенилизотиоцианатом при соотношении реагентов 1:8 или 1:10 (схема 2.3) в течение 4 часов образовывались смеси, которые по данным ЯМР ^1H -, ^{31}P - спектроскопии и масс-спектрометрии (MALDI-TOF) были идентифицированы как смеси моно- и дизамещенных мочевинов.

Схема 2.3



Так, в масс-спектре реакционной смеси присоединения **7б** с *n*-толилизотиоцианатом наблюдаются молекулярные пики соответствующие как монозамещенному (m/z : 597.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$), так дизамещенному (m/z 730.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$) продуктам (Рисунок 2.6). Попытки разделения данных смесей методом колоночной хроматографии с применением различных систем элюентов не удалось из-за близких значений R_f образующихся продуктов.

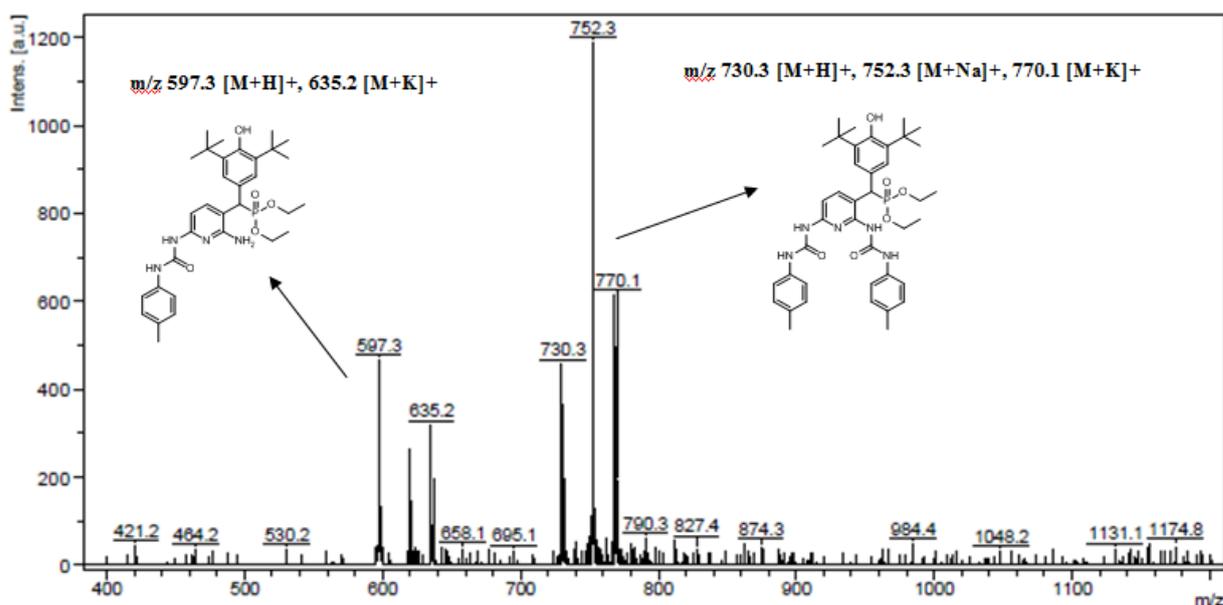
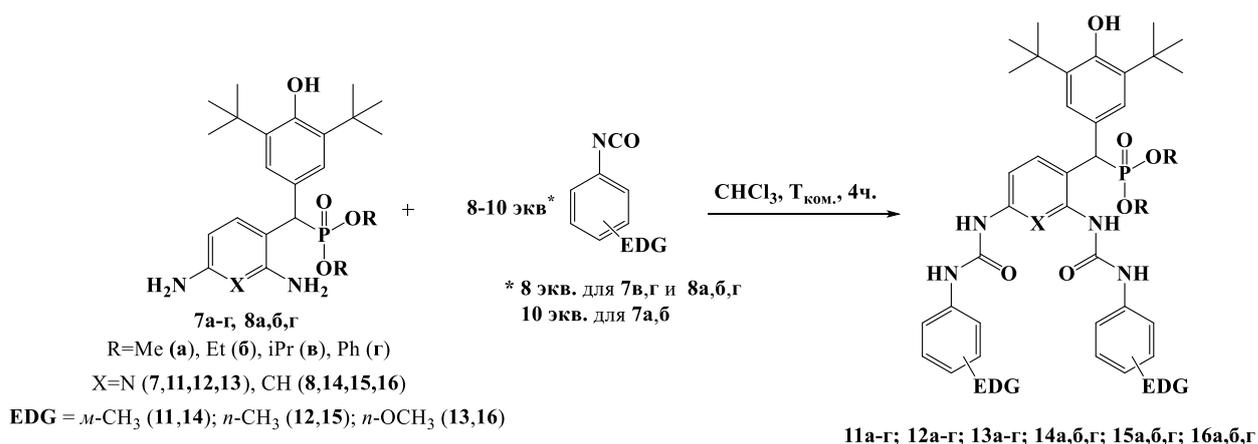


Рисунок 2.6 – Масс-спектра (MALDI/TOF) реакционной смеси реакции нуклеофильного присоединения *n*-толилизотиоцианата с соединением **7б**

Установлено, что селективное образование дизамещенных мочевины на основе соединений **7а,б** достигается при использовании 10-кратного избытка соответствующего изоцианата. Взаимодействие **7а,б** с *n*-толилизотиоцианатом, *m*-толилизотиоцианатом или 4-метоксифенилизотиоцианатом в этих условиях приводит в течение 4 часов к образованию дизамещенных мочевины **11а,б; 12а,б; 13а,б**. В то же время производные **7в,г**, содержащие диизопропил- или дифенилфосфонатные фрагменты, проявляют более высокую селективность. Их взаимодействие с теми же изоцианатами при соотношении 1:8 в течение 4 часов позволяет получить дизамещенные мочевины **11в,г; 12в,г; 13в,г** с высокими выходами (схема 2.4). Аналогично производным пиридинового ряда с объемными фосфонатными группами (**7в,г**), соединения на основе 1,3-диаминобензола **8а,б,г** вступают в реакцию селективно. Их взаимодействие с указанными изоцианатами при соотношении 1:8 в хлороформе при комнатной температуре также приводит к образованию дизамещенных мочевины **14а,б,г; 15а,б,г; 16а,б,г** с высокими выходами (схема 2.4).

Схема 2.4



Таким образом, оптимизированные условия синтеза (соотношение 1:10 для соединений **7а,б** и 1:8 для соединений **7в,г** и **8а,б,г**) позволили получить ряд дизамещенных мочевины на основе электронодонорных изоцианатов. Структура и состав полученных производных мочевины **11а-г; 12а-г; 13а-г; 14а,б,г; 15а,б,г; 16а,б,г** подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа. На рисунке 2.7 представлены спектры ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C соединения **12а**. В спектре ЯМР ^{31}P соединения **12а** наблюдается единственный сигнал в области 28.5 м.д. Спектр ^1H содержит все характерные сигналы: синглет *трет*-бутильных групп (H^6) при 1.34 м.д., синглет метильной группы толильного фрагмента (H^{18}) (2.25–2.28 м.д.), дублеты метокси-группы (H^{19}) ($^3J_{\text{PH}} = 7.0$ Гц, 3.54–3.58 м.д.) и метинового протона у фосфора (H^7)

($^2J_{\text{PH}} = 26.7$ Гц, 4.92 м.д.), а также сигналы ароматических протонов пиридинового и толильного колец в виде дублетов в области 6.90 – 8.01 м.д. ($^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц). Сигналы четырех NH-протонов в виде синглета наблюдаются в области 8.93–10.39 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C , помимо основных сигналов, наблюдают сигналы углерода (C^{14}) в области 137.1 и 137.2 м.д., (C^{15}) в области 119.3 и 120.0 м.д., (C^{16}) в области 129.3 и 129.6 м.д., (C^{17}) в области 131.7 и 131.9 м.д., (C^{18}) в области 20.8 м.д. относящиеся к толильному фрагменту. Кроме того, сигналы углерода карбонильной группы (C^{13}) в области 152.3 и 152.4 м.д. Полученные спектральные данные полностью соответствуют ожидаемой структуре дизамещенной мочевины **12a**.

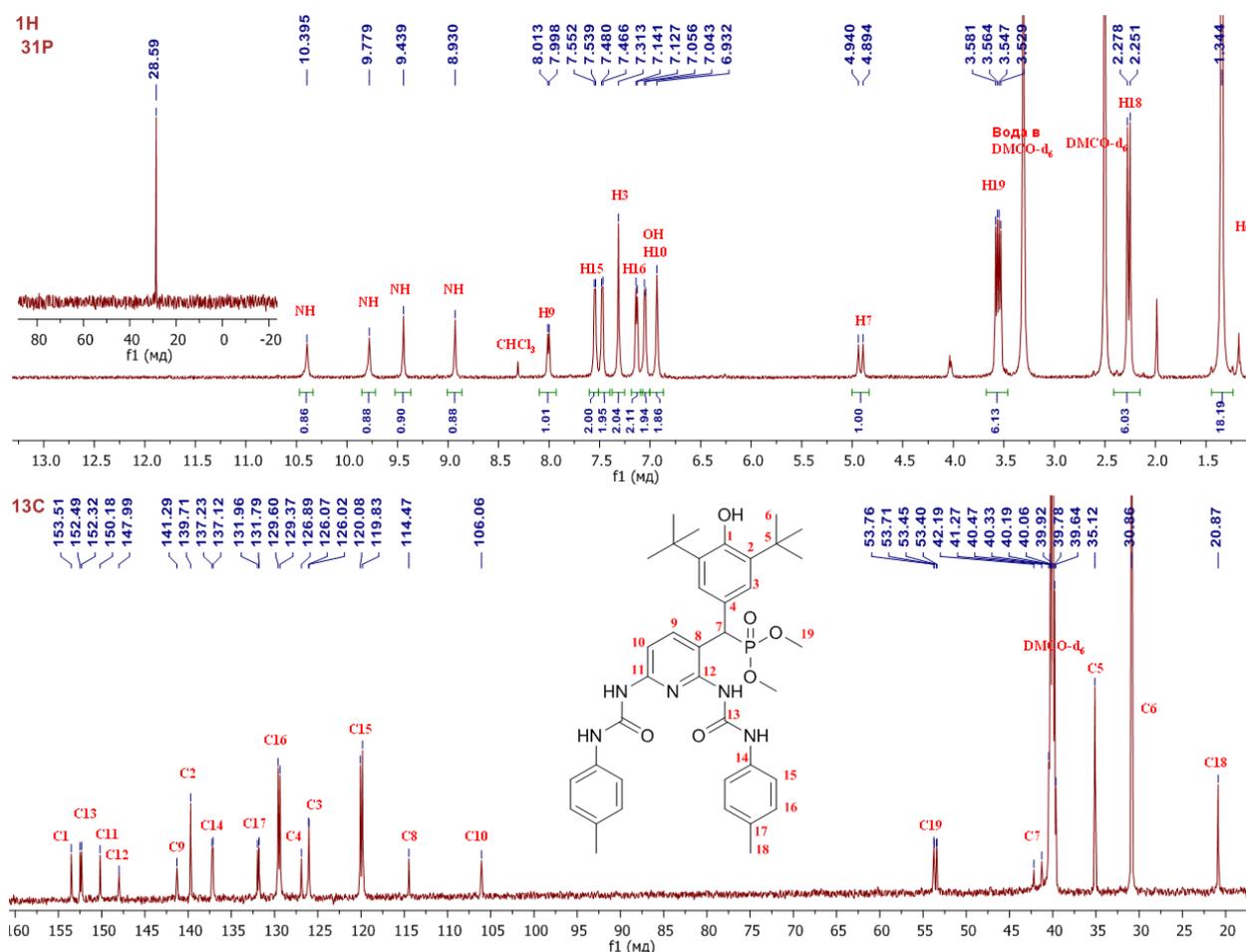


Рисунок 2.7 – Спектры ЯМР ^1H (399.93 МГц), ^{31}P (161.90 МГц), ^{13}C (150.92 МГц) в ДМСО- d_6 соединения **12a**

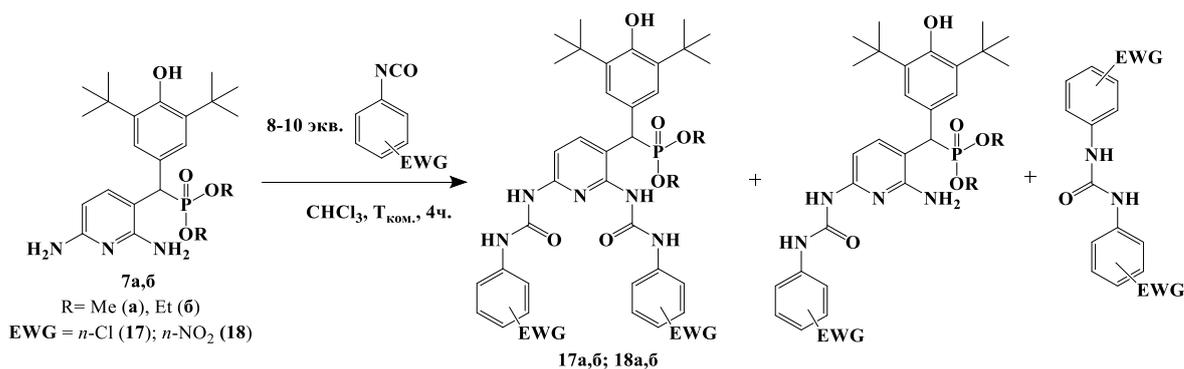
В таблице 2.1 приведены выходы и химические сдвиги ЯМР ^{31}P для синтезированных соединений **11a-г**, **12a-г**, **13a-г** (на основе 2,6-диаминопиридина) и **14a,б,г**, **15a,б,г**, **16a,б,г** (на основе 1,3-диаминобензола).

Таблица 2.1 – Выходы и химические сдвиги ЯМР ^{31}P дизамещенных мочевины **11а-г**, **12а-г**, **13а-г**; **14а,б,г**, **15а,б,г**, **16а,б,г**

Соединение				$\delta_{\text{р}}$, м.д.	Выход, %
№	X	R	EDG		
11а	N	CH ₃	<i>m</i> -CH ₃	28.1	75
11б	N	C ₂ H ₅	<i>m</i> -CH ₃	26.9	63
11в	N	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>m</i> -CH ₃	24.3	52
11г	N	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CH ₃	19.2	60
12а	N	CH ₃	<i>n</i> -CH ₃	28.5	60
12б	N	C ₂ H ₅	<i>n</i> -CH ₃	25.9	75
12в	N	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -CH ₃	25.4	71
12г	N	C ₆ H ₅	<i>n</i> -CH ₃	19.2	68
13а	N	CH ₃	<i>n</i> -OCH ₃	28.6	51
13б	N	C ₂ H ₅	<i>n</i> -OCH ₃	26.3	46
13в	N	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -OCH ₃	25.5	51
13г	N	C ₆ H ₅	<i>n</i> -OCH ₃	20.4	66
14а	CH	CH ₃	<i>m</i> -CH ₃	28.8	88
14б	CH	C ₂ H ₅	<i>m</i> -CH ₃	25.8	80
14г	CH	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CH ₃	20.2	88
15а	CH	CH ₃	<i>n</i> -CH ₃	28.7	78
15б	CH	C ₂ H ₅	<i>n</i> -CH ₃	26.7	68
15г	CH	C ₆ H ₅	<i>n</i> -CH ₃	20.2	75
16а	CH	CH ₃	<i>n</i> -OCH ₃	28.8	88
16б	CH	C ₂ H ₅	<i>n</i> -OCH ₃	26.7	90
16г	CH	C ₆ H ₅	<i>n</i> -OCH ₃	20.2	88

Таким образом, в результате оптимизации условий (соотношение реагентов) была успешно получена серия из 21 нового дизамещенного производного мочевины (**11а-г**, **12а-г**, **13а-г**; **14а,б,г**, **15а,б,г**, **16а,б,г**) на основе диарилметилфосфонатов и электронодонорных арилизоцианатов с выходами 46–90%.

Далее было изучено взаимодействие производных 2,6-диаминопиридина **7а,б** с электроноакцепторными изоцианатами (*n*-хлорфенил- и *n*-нитрофенилизоцианатами) при различных соотношениях реагентов (1:8, 1:10). Во всех случаях реакции в хлороформе при комнатной температуре приводили к образованию трудноразделяемых смесей, содержащих, согласно данным ЯМР ^1H , ^{31}P и масс-спектрометрии (MALDI-TOF), моно- и дизамещенные мочевины, а также продукт димеризации изоцианата – 1,3-диарилмочевину (схема 2.5, рисунок 2.8).



Выделить индивидуальные соединения из этих смесей методом колоночной хроматографии не удалось. На спектрах ЯМР ¹H, ³¹P, представленных на рисунке 2.8, наблюдается набор сигналов, подтверждающий образование смеси продуктов. Наличие двух сигналов в спектре ³¹P (26.6 и 25.7 м.д.) указывает на присутствие двух фосфорсодержащих продуктов реакции.

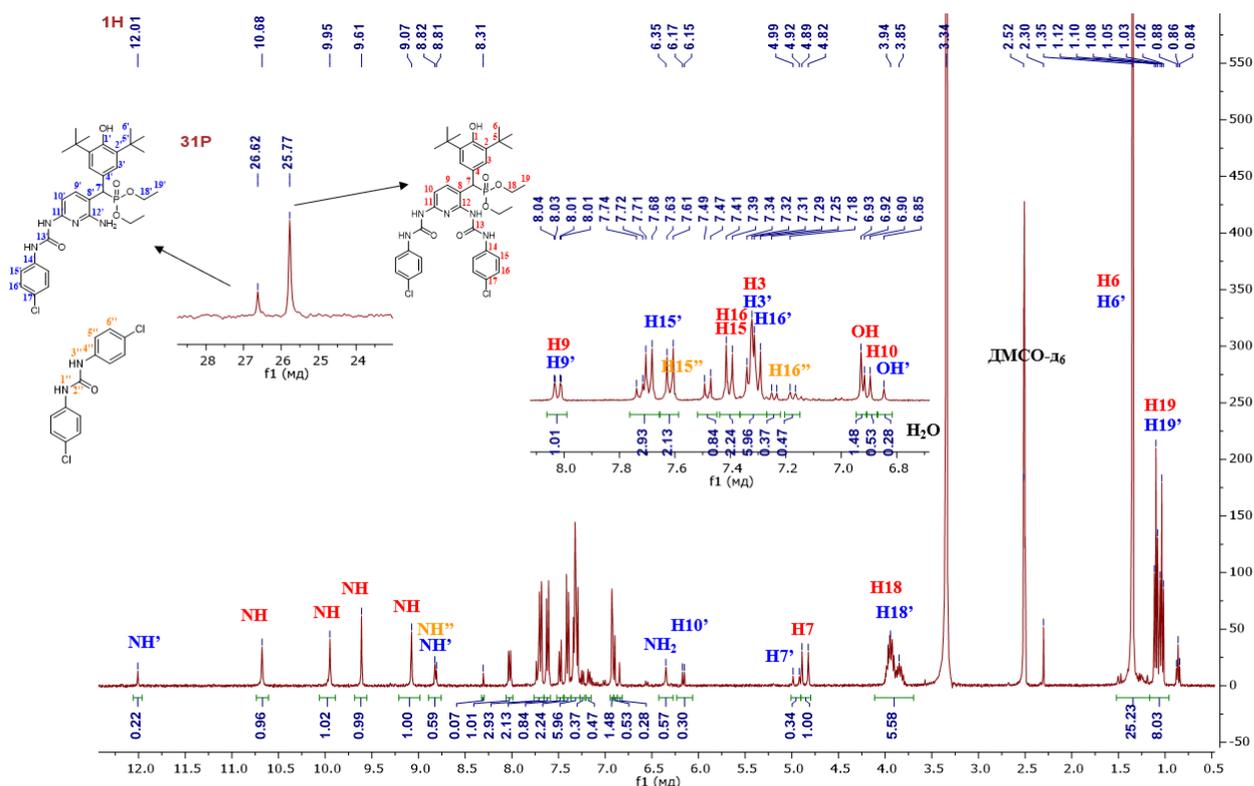


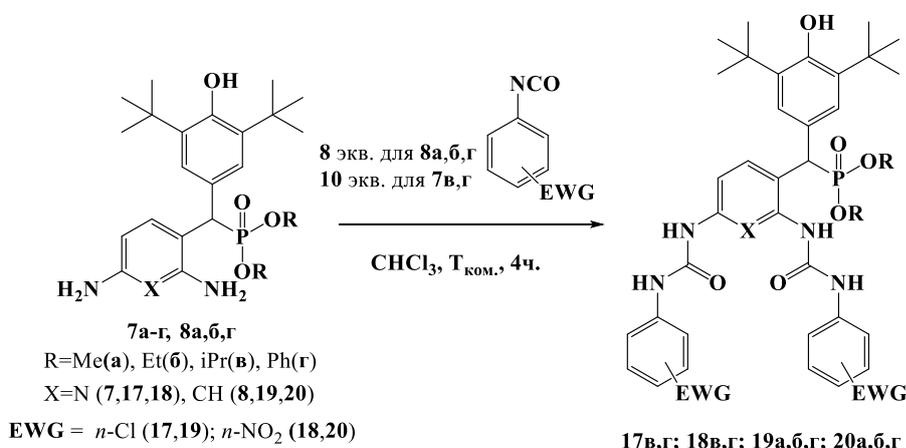
Рисунок 2.8 – Спектры ЯМР ¹H (399.93 МГц), ³¹P (161.90 МГц) в ДМСО-*d*₆ выделенной смеси продуктов (моно- и дизамещенных производных мочевины и 1,3-дифенилмочевины) взаимодействия соединения **7б** с 4-хлорфенилизоцианатом

В спектре ЯМР ¹H дополнительно наблюдается характерные сигналы метинового протона у атома фосфора для монозамещенной мочевины (дублет, 4.96 м.д., ²J_{PH} = 26.7 Гц) и сигналы, соответствующие 1,3-дифенилмочевине (дублеты ароматических протонов в

области 7.18–7.40 м.д. с $^3J_{\text{NH}} = 8.0$ Гц и сигнал NH протоны при 8.82 м.д.). Наличие одного сигнала NH₂-группы в области 6.35 м.д. и сигналов NH-групп в области 8.81–12.01 м.д. подтверждает присутствие в смеси как монозамещенных, так и дизамещенных мочевины.

Производные **7в,г** (с диизопропил- или дифенилфосфонатными фрагментами) и все производные 1,3-диаминобензола **8а,б,г** селективно вступали в реакцию с *n*-хлорфенилизоцианатом и *n*-нитрофенилизоцианатом при соотношении реагентов 1:8 (для **8а,б,г**) и 1:10 (для **7в,г**), образуя дизамещенные мочевины (схема 2.6). Образующиеся дизамещенные мочевины **17в,г**; **18в,г** и **19а,б,г**; **20а,б,г** выпадали в осадок из реакционной смеси в течение 4 часов, что обеспечивало высокую чистоту целевых продуктов.

Схема 2.6



В таблице 2.2 приведены выходы и химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{31}P для синтезированных соединений.

Таблица 2.2 – Выходы и химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{31}P дизамещенных **17в,г**; **18в,г**; **19а,б,г**; **20а,б,г**

Соединение				δ_p , м.д.	Выход, %
№	X	R	EWG		
17в	N	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -Cl	24.3	51
17г	N	C ₆ H ₅	<i>n</i> -Cl	19.1	66
18в	N	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -NO ₂	24.3	52
18г	N	C ₆ H ₅	<i>n</i> -NO ₂	19.1	60
19а	CH	CH ₃	<i>n</i> -Cl	28.7	85
19б	CH	C ₂ H ₅	<i>n</i> -Cl	26.6	75
19г	CH	C ₆ H ₅	<i>n</i> -Cl	20.1	83
20а	CH	CH ₃	<i>n</i> -NO ₂	28.6	83
20б	CH	C ₂ H ₅	<i>n</i> -NO ₂	26.5	91
20г	CH	C ₆ H ₅	<i>n</i> -NO ₂	19.9	80

Структура и состав полученных производных мочевины **17в,г**; **18в,г**; **19а,б,г**; **20а,б,г** подтверждены методами ЯМР ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P -, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа. На рисунке 2.9 представлены спектры ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C соединения **17в**. В спектре ЯМР ^{31}P соединения **17в** наблюдается один сигнал в области 24.3 м.д. В спектре ЯМР ^1H полученного соединения **17в** сигналы протонов метильной группы (H^{19}) в виде дублета наблюдаются в области 0.81, 0.99, 1.19 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 6.1); метиновая группа у атома фосфора (H^7) в виде дублета наблюдается в области 4.73 м.д. с $^2J_{\text{PH}}$ 26.9 Гц. Сигналы протонов 4-хлорфенилового фрагмента (H^{15} , H^{16}) наблюдаются в виде дублетов в области 7.30, 7.40, 7.61, 7.70 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц). Сигналы протонов NH групп наблюдаются в области 9.10, 9.61, 9.89 и 10.76 м.д., что доказывает образование димочевины **17в**.

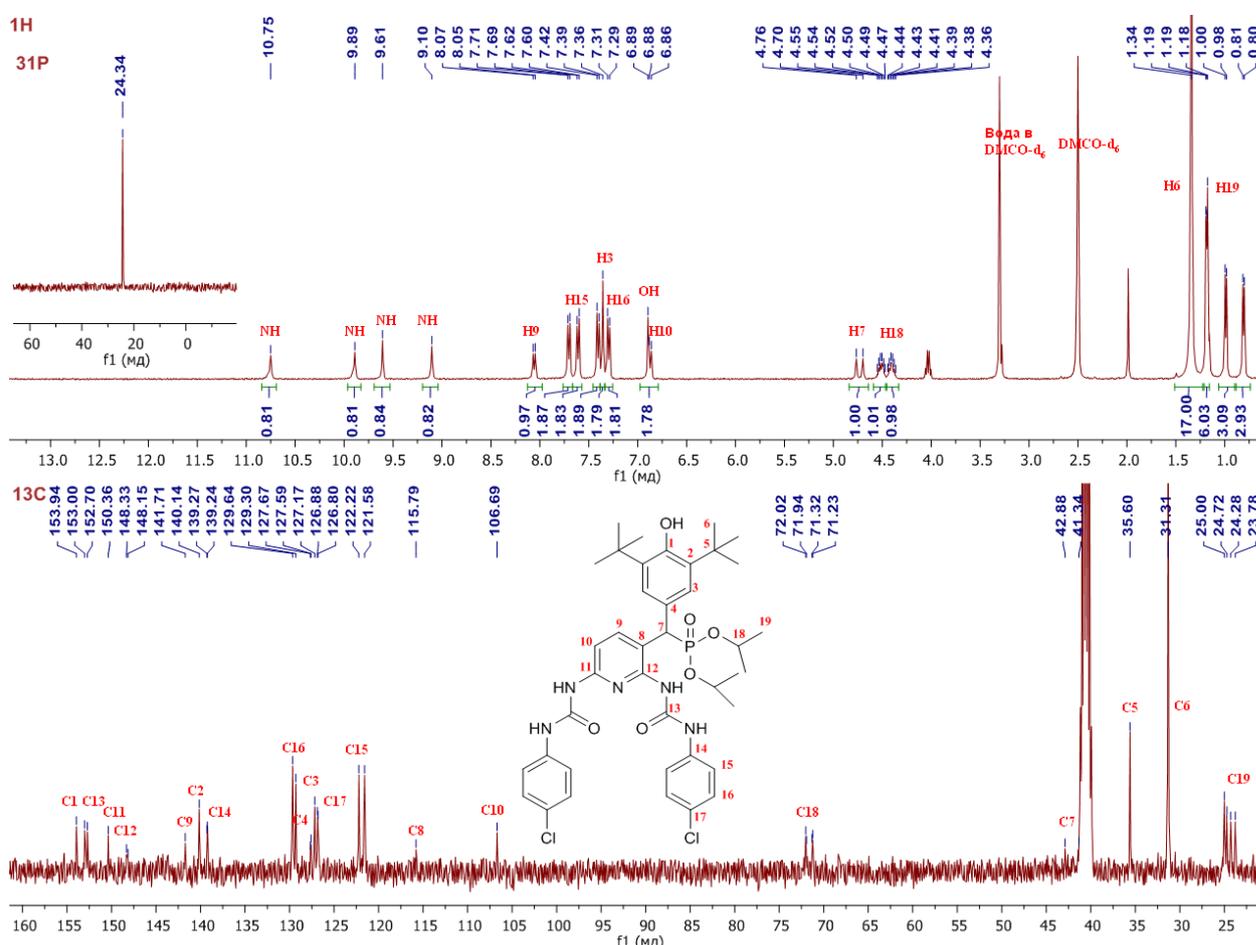


Рисунок 2.9 – Спектры ЯМР ^1H (399.93 МГц), ^{31}P (161.90 МГц), ^{13}C (100.57 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$ соединения **17в**

Таким образом, нами установлены условия синтеза дизамещенных мочевины при взаимодействии диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и терминальные аминогруппы **7а-г**, **8а,б,г** с *n*-толил-, *m*-толил-, *n*-метоксифенил-, *n*-хлорфенил- и *n*-

нитрофенилизоцианатами. Селективность реакции определяется структурой диаминового фрагмента (пиридин/бензол) и природой фосфонатного заместителя у ПЗФ (диметил, диэтил и ди-*изо*-пропил, дифенил). Для достижения селективности при взаимодействии соединений **7а,б** с электронодонорными арилизоцианатами требуется соотношение реагентов 1:10 и время реакции 4 часов. Тогда как для **7в,г** и **8а,б,г** селективное образование дизамещенных мочевины с арилизоцианатами обоих типов достигается при соотношении 1:8 за 4 часа. Важной особенностью синтеза является выпадение целевых дизамещенных мочевины в осадок, что обеспечивает их легкое выделение. Всего получено и охарактеризовано 31 новое производное диарилмочевины, содержащее в своей структуре ПЗФ-фрагмент **11а-г; 12а-г; 13а-г; 14а,б,г; 15а,б,г; 16а,б,г; 17в,г; 18в,г; 19а,б,г; 20а,б,г**.

2.2.2 Взаимодействие производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с алифатическими изоцианатами

Структурный фрагмент хлорэтилмочевины входит в состав многих цитостатических препаратов алкилирующего действия [151,152], например, производные нитрозомочевины: ломустин, кармустин, фотемустин и др, производные бис- β -хлорэтиламина или азотистые аналоги иприта: хлорамбуцил, спиробромин, лофенал и др. Из-за способности препаратов на основе производных нитрозомочевины проникать через гематоэнцефалический барьер они широко используются в лечение опухолей головного мозга [151,153]. Но, к сожалению, данный ряд препаратов является высокотоксичным, хотя считается, что ароматические азотистые аналоги относительно хорошо переносятся организмом. Механизм действия этих соединений заключается в *in vivo* спонтанном распаде с образованием двух активных интермедиатов: изоцианата (способного карбамоилировать белки) и хлорэтилдиазогидроксида (ответственного за перекрестное сшивание ДНК) (рисунок 2.10).

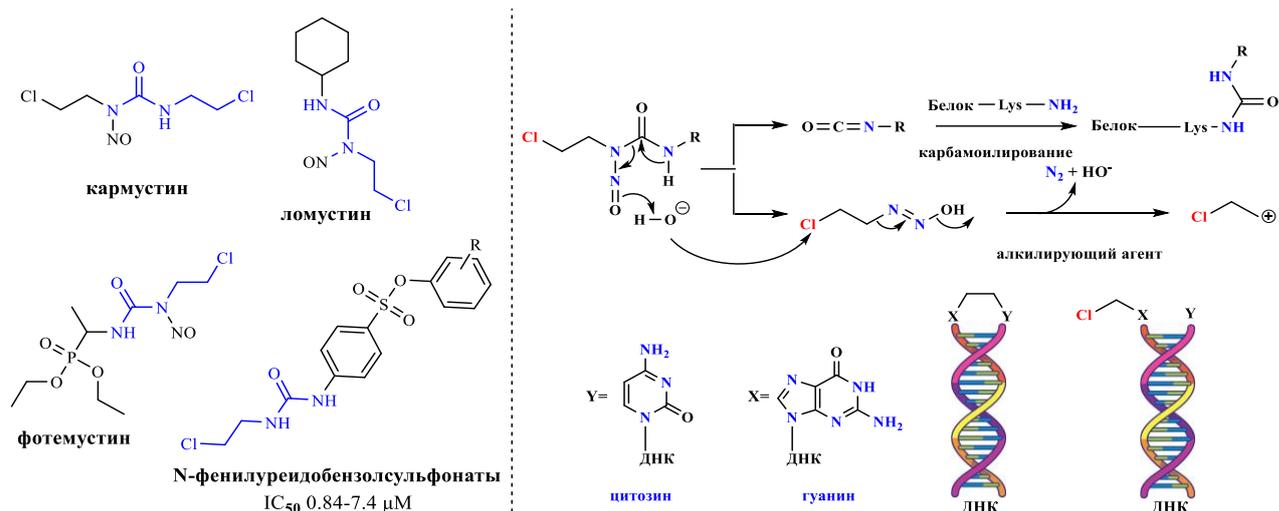
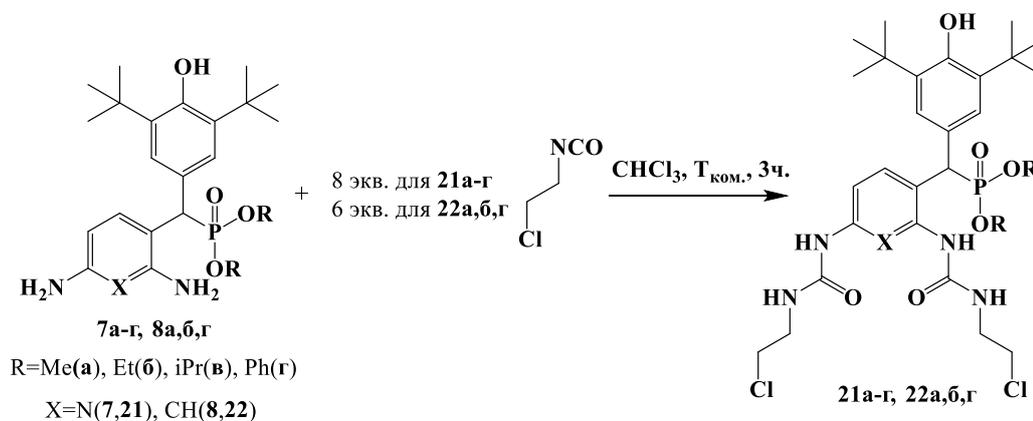


Рисунок 2.10 – Структуры производных нитрозомочевин и соединений, содержащих хлорэтильные фрагменты, обладающих противоопухолевой активностью и механизм действия нитрозомочевины [154]

Таким образом, 2-хлорэтилмочевинный фрагмент является важным в разработки новых типов лекарств, обладающих противоопухолевой активностью, а наличие реакционноспособной хлорэтильной группы открывает возможности для дальнейшей направленной модификации молекул. Для решения этой задачи нами было исследовано взаимодействие С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина **7а-г** и 1,3-диаминобензола **8а,б,г** с 2-хлорэтилизотиоцианатом в хлороформе (схема 2.7). Подобно реакциям с арилизотиоцианатами, при использовании реагентов в соотношении 1:2 образовывались смеси моно- и дизамещенных продуктов.

Схема 2.7



Проведенная оптимизация показала, что селективное образование дизамещенных мочевины **21а-г** (на основе пиридина) и **22а,б,г** (на основе бензола) достигается при увеличении избытка изоцианата до 8 и 6 эквивалентов соответственно, в течение 3 часов.

Структура и состав полученных производных мочевины **21a-г**; **22a,б,г** подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа.

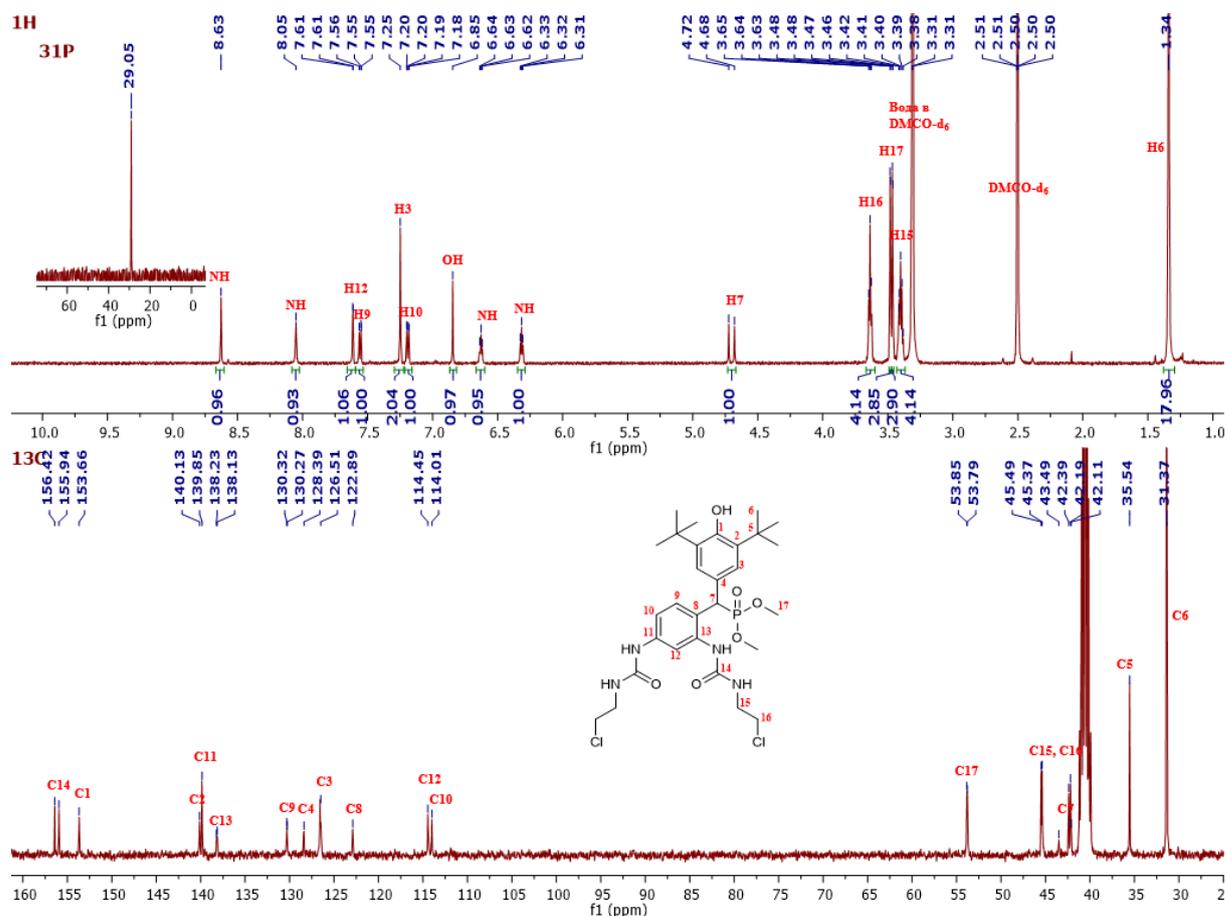


Рисунок 2.11 – Спектры ЯМР ^1H (600.13 МГц), ^{31}P (161.90 МГц), ^{13}C (100.57 МГц) в ДМСО- d_6 соединений **22a**

В представленном спектре ЯМР ^1H на рисунке 2.11 для соединения **22a** наблюдаются сигналы протонов метиновой группы у атома фосфора (H^7) в виде дублета в области 4.92 м.д. ($^2J_{\text{PH}} 26.7$ Гц); два триплета в области 6.32 и 6.62 м.д. с $^3J_{\text{NH}} = 6.0$ Гц, соответствующие протонам CH_2 -группы 2-хлорэтильного фрагмента; а также сигналы протонов NH-группа в мочевином фрагменте в виде двух синглетов при 8.05, 8.63 м.д. и двух триплетов при 6.32, 6.63 м.д. с $^3J_{\text{NH}} = 6.0$ Гц. Совокупность этих данных однозначно подтверждает ожидаемую структуру соединения **22a**. Спектр ЯМР ^{13}C также демонстрирует полный набор сигналов, соответствующих предложенному строению. В таблице 2.3 приведены выходы и химические сдвиги ЯМР ^{31}P для синтезированных соединений.

Таблица 2.3 – Выходы и химические сдвиги ЯМР ^{31}P **21а-г; 22а,б,г**

Соединение			$\delta_{\text{р}}$, м.д.	Выход, %
№	X	R		
21а	N	CH ₃	28.2	80
21б	N	C ₂ H ₅	26.0	78
21в	N	<i>i</i> -C ₃ H ₇	24.5	80
21г	N	C ₆ H ₅	19.6	75
22а	CH	CH ₃	29.0	93
22б	CH	C ₂ H ₅	26.8	90
22г	CH	C ₆ H ₅	20.5	85

Данные таблицы 2.3 показывают, что выходы целевых продуктов достигают 75–93%, а значения $\delta_{\text{р}}$ химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{31}P закономерно зависят от природы заместителя у атома фосфора. Таким образом, нами впервые были что эффективные условия селективного синтеза нового ряда дизамещенных производных мочевины **21а-г** и **22а,б,г**, содержащих 2-хлорэтильную группу и редокс-активный ПЗФ-фрагмент.

Как указывалось в литературном обзоре, ПЗФ-фрагменты являются предшественниками хинонметидов — электрофильных интермедиатов, выступающих в роли акцепторов Михаэля. Такие структуры способны ковалентно связываться с нуклеофильными центрами биологических молекул, что является одним из механизмов реализации их цитотоксического действия. Для получения соответствующих хинонметидов было проведено окисление синтезированного ряда производных мочевины **21а-г** и **22а,б,г**. В качестве мягкого и селективного окислителя фенольных соединений использовали 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) [155]. В ходе оптимизации условий реакции варьировали соотношение реагентов (1:1 и 1:2) и время реакции в метаноле (рисунок 2.12). Установлено, что максимальная конверсия достигается при мольном соотношении субстрат:окислитель = 1:2 в метаноле при комнатной температуре в течение 1 часа. Окисление производных мочевины, содержащих ПЗФ-фрагмент, в подобранных условиях привело к образованию новых 3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиденметилфосфонатов, содержащих хлорэтилмочевинные, пиридиновый или бензольный фрагменты (рисунок 2.12).

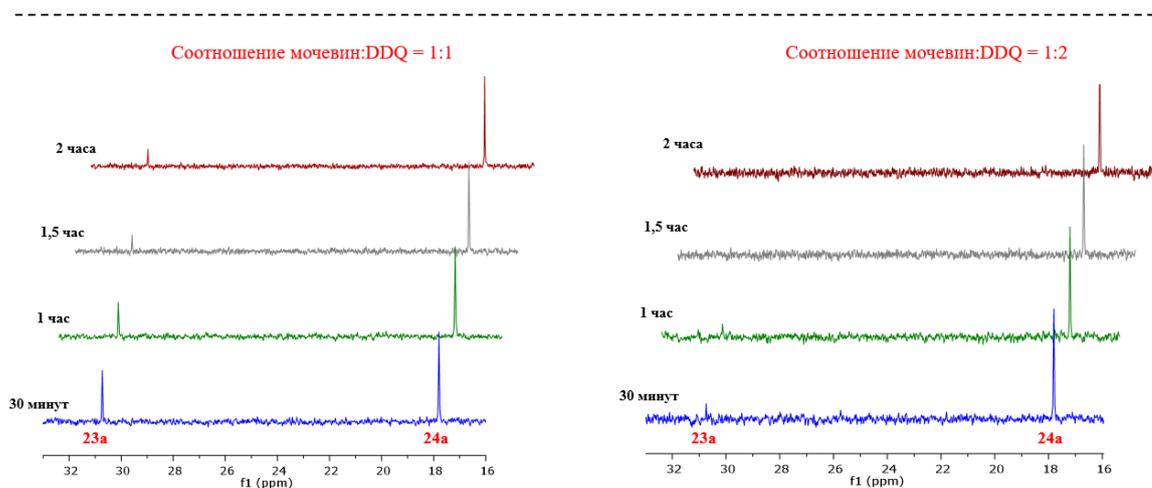
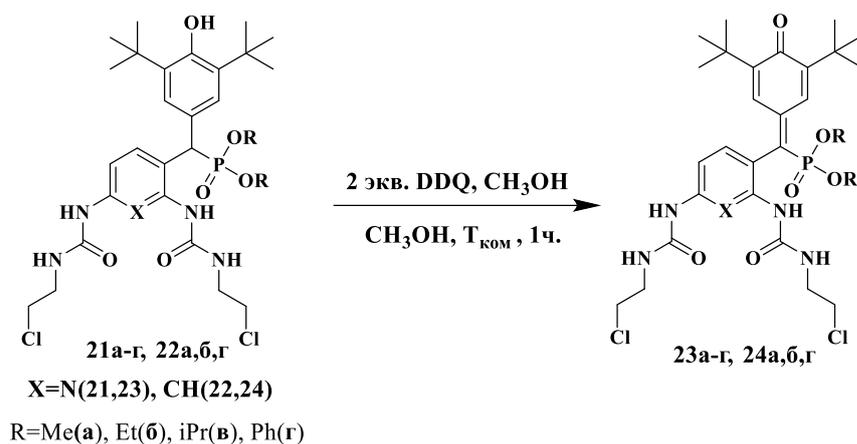


Рисунок 2.12 – Схема реакции окисления ПЗФ-фрагмента до хинонметида и изменение химических сдвигов в спектра ЯМР ^{31}P во времени, при окислении соединения **22a** DDQ в метаноле (соотношения 1:1 и 1:2)

Структура и состав впервые синтезированных соединений **23a-г** и **24a,б,г** были подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа. На рисунке 2.13 приведены спектры ЯМР ^1H и ^{31}P исходного фенола **22a** и продукта его окисления – хинонметида **24a**. В спектрах ЯМР ^1H доказательствами образования хинонметида являются: исчезновение сигнала ОН-группы; расщепление синглета ароматического протона H^3 (7.25 м.д.) на два синглета (7.85 и 8.44 м.д.); расщепление синглета *трет*-бутильных протонов (1.34 м.д.) на два синглета (1.05 и 1.28 м.д.); а также полное исчезновение дублета метинового протона H^7 (4.70 м.д., $^2J_{\text{PH}} = 26.4$ Гц), что подтверждает окисление по C^7 -положению с деароматизацией фенольного фрагмента.

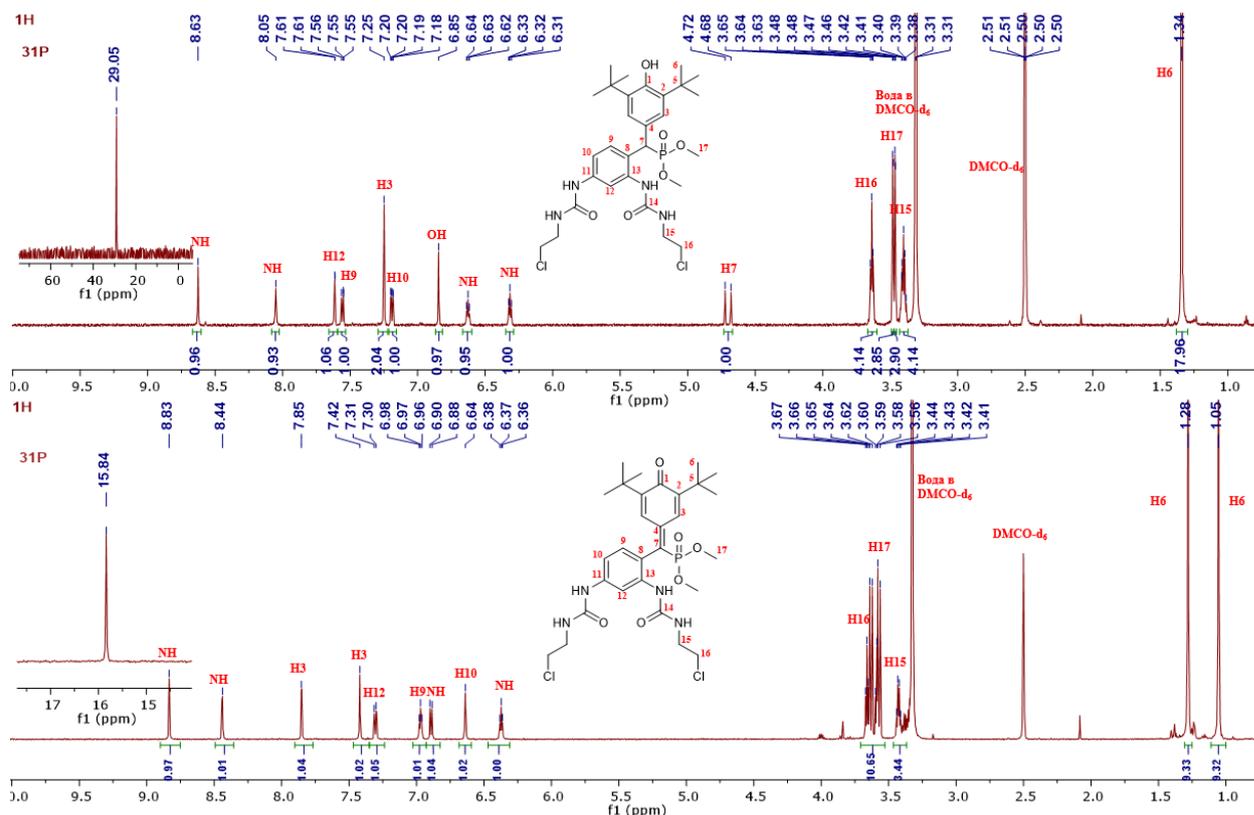


Рисунок 2.13 – Спектры ЯМР ^1H (600.13 МГц) и ^{31}P (242.94 МГц) в $\text{DMCO-}d_6$ соединений **22а, 24а**

Выходы и химические сдвиги ЯМР ^{31}P синтезированных соединений **23а-г; 24а,б,г**; приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Характеристики соединений **23а-г; 24а,б,г**

Соединение			δ_r , м.д.	Выход, %
№	X	R		
23а	N	CH_3	15.8	70
23б	N	C_2H_5	13.0	73
23в	N	C_3H_7	11.2	68
23г	N	C_6H_5	6.4	59
24а	CH	CH_3	15.8	55
24б	CH	C_2H_5	13.4	58
24г	CH	C_6H_5	6.7	45

Таким образом, нами впервые были предложены эффективные условия синтеза нового ряда дизамещенных производных мочевины **21а-г** и **22а,б,г**, содержащих, 2-хлорэтильную группу и редокс-активный ПЗФ-фрагмент. Наличие териминальной

хлорэтильной группы в получениях соединениях открывает перспективу их дальнейшей модификации, что будет рассмотрено в разделе 2.3. Активация ПЗФ-фрагмента, как предшественника электрофильных хинонметидов, было проведено окислением синтезированных соединений **21а-г**; **22а,б,г** под действием DDQ, что позволило получить соответствующие хинонметиды **23а-г**; **24а,б,г**.

2.3 Синтез новых диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ, бромметиламидные или полихлоралкиламидные фрагменты

С точки зрения молекулярного дизайна, амидная группа является универсальным фрагментом. Способность образовывать водородные связи (NH-группа как донор, C=O как акцептор) критически важно для связывания с биологическими мишенями [156]. С 2020 по 2025 год более 63% (33/52) одобренных FDA малых молекул содержат амидный фрагмент, что делает его одним из важных элементов в дизайне лекарств. Введение электрофильных групп, таких как хлор- или бромметильные, в амидный фрагмент представляет интерес с точки зрения потенциального создания соединений, способных к необратимому (ковалентному) связыванию с мишенями - стратегии, активно развиваемой в дизайне современных препаратов [157,158] (рисунок 2.14). Настоящая работа посвящена расширению библиотеки диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, путем введения в их структуру амидных групп двух типов: бромметиламидных и полихлоралкиламидных. В рамках данного исследования основной задачей является первичная оценка влияния таких структурных модификаций на цитотоксическую активность *in vitro*. Литературные данные указывают, что функционализация галогенамидными группами приводит к повышению цитотоксичности [159], что обосновывает актуальность синтеза и скрининга новых производных этого типа.

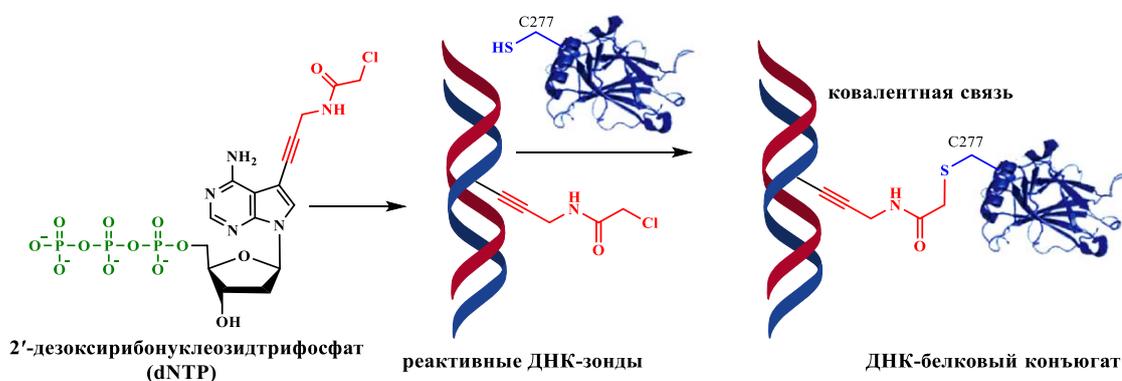
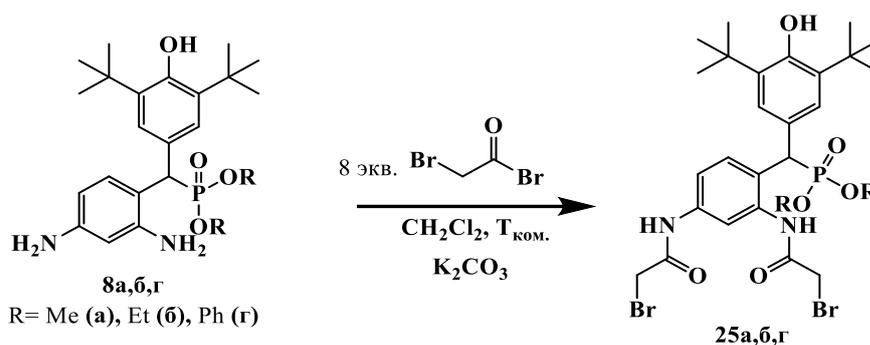


Рисунок 2.14 – Ферментативный синтез ДНК, содержащий хлорацетамид, и реакция с цистеином приводящая к образованию ковалентной связи [158]

Учитывая предыдущий успешный опыт получения функционализированных амидов на основе 1,3-диаминобензола, содержащего ПЗФ-фрагмент, в настоящем исследовании была поставлена задача расширения данного ряда. Синтез аналогов на платформе 2,6-диаминопиридина был исключен в данной части исследования, так как в диссертации Нгуен Т.Т. [140] было установлено, что взаимодействие его производных с хлорангидридом хлоруксусной кислоты приводит к образованию трудноразделимой смеси: целевого ацилированного продукта и пиридиниевой соли.

Синтез амидных производных, содержащих терминальные бромметильные группы был осуществлен взаимодействием С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола с восьмикратным избытком бромангидрида бромуксусной кислоты и K_2CO_3 в хлористом метиле при комнатной температуре (схема 2.8) [160]. В результате были получены новые бромсодержащие производные **25a,б,г** с выходом 68-73%.

Схема 2.8



Структура и состав соединений **25a,б,г** подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа. На рисунке 2.15 представлены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P соединения **25a**.

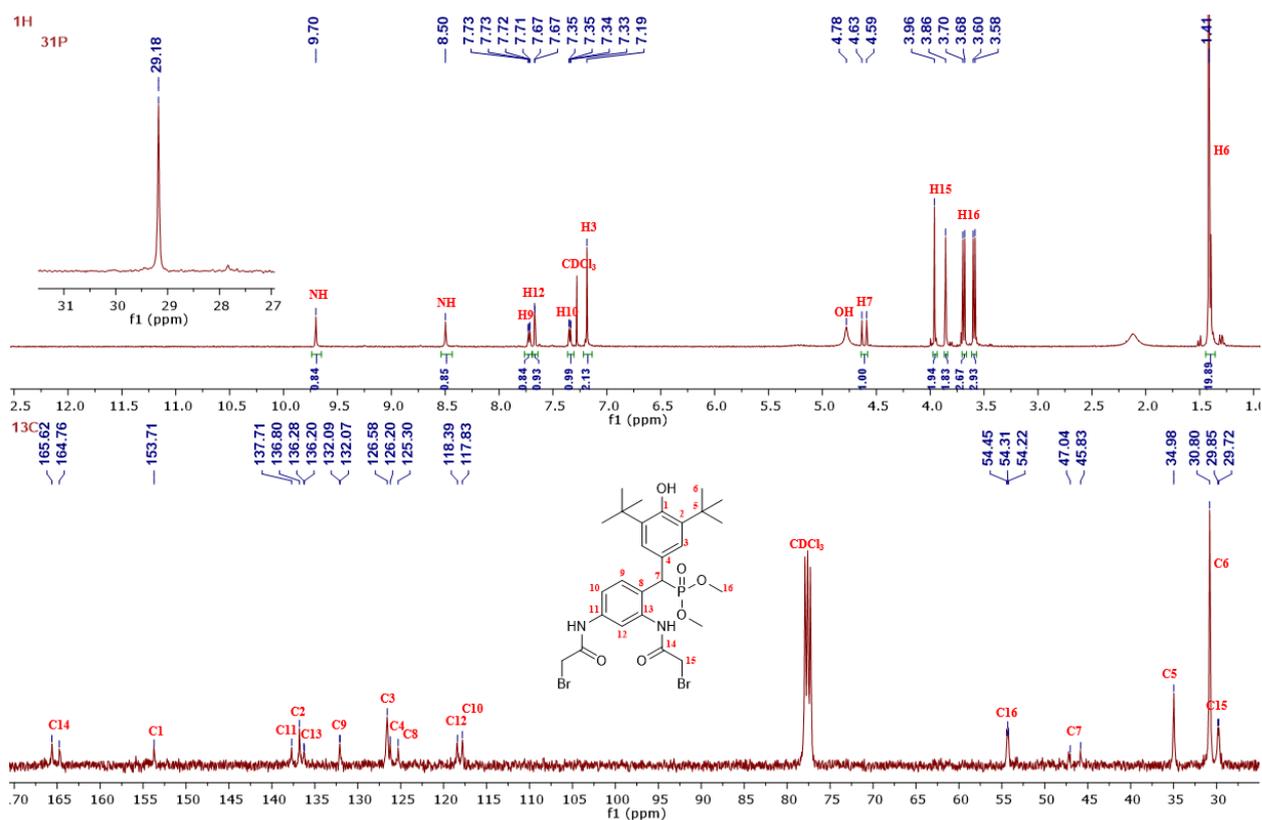


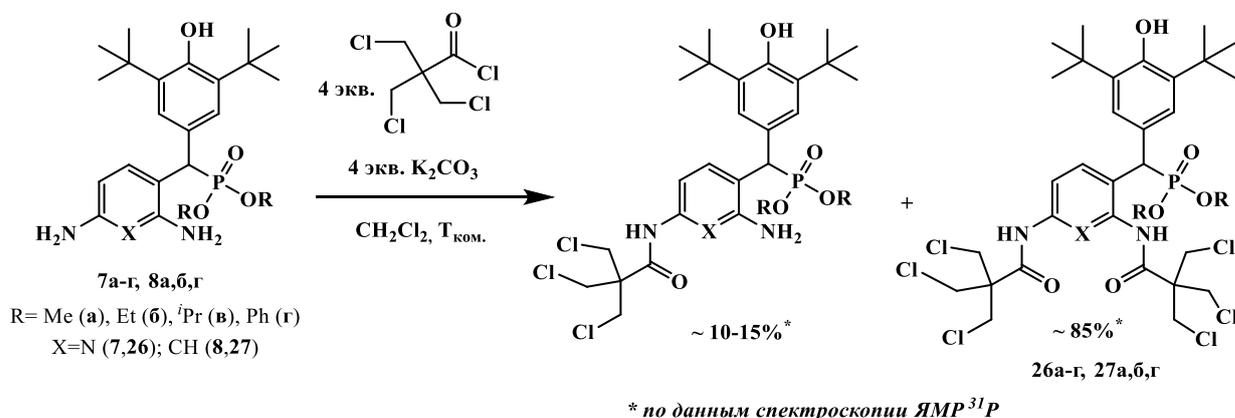
Рисунок 2.15 – Спектры ЯМР ^1H (600.13 МГц), ^{31}P (242.94 МГц), ^{13}C (100.57 МГц) в CDCl_3 соединений **25a**

В спектре ЯМР ^{31}P наблюдается сигнал с химическим сдвигом атома фосфора при 29.1 м.д. В спектре ЯМР ^1H регистрируются характерные сигналы: синглет *tert*-бутильных протонов (H^6) при 1.41 м.д., протонов бромметильной группы (H^{15}) в виде двух синглетов в области 3.86 и 3.96 м.д., протона метиновой группы у атома фосфора (H^7) в виде дублета в области 4.61 м.д. с $^2J_{\text{PH}} = 26.1$ Гц, синглет ароматических протонов ПЗФ фрагмент (H^3) при 7.19 м.д. и два синглета амидных NH-протонов при 8.50 и 9.70 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **25a** содержит полный набор сигналов, соответствующих предложенной структуре и характерные для бромметильного фрагмента – (C^{15}) в области 29.72 и 29.85 м.д., а также (C^{14}) в области 164.76 и 165.62 м.д. Наличие характерных сигналов однозначно подтверждает структуру соединения.

В продолжение изучения свойств *S*-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола, для их направленной модификации нами впервые был применен 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлорид – реагент, также используемый как прекурсор в синтезе азетидинов. Его применение позволяет не только ввести полихлоралкильный фрагмент, но и создает основу для последующего получения новых гетероциклических систем. Ацилирование соединений **7a-г**, **8a,б,г** проводили в среде дихлорметана в присутствии карбоната калия при комнатной температуре (схема 2.9).

Реакция, как правило, сопровождается образованием смеси продуктов моно- и дизаменции. Для смещения равновесия в сторону преимущественного образования целевых диамидов и минимизации доли моноацилированных производных использовали четырехкратный молярный избыток ацилирующего реагента [161].

Схема 2.9



Методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексан-ацетон 70:30) из реакционной смеси были выделены продукты **26а-г**; **27а,б,г** с хорошими выходами. Структуры синтезированных диацетамидов **26а-г**; **27а,б,г** подтверждены методами ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрией (MALDI-TOF), состав подтвержден данными элементного анализа.

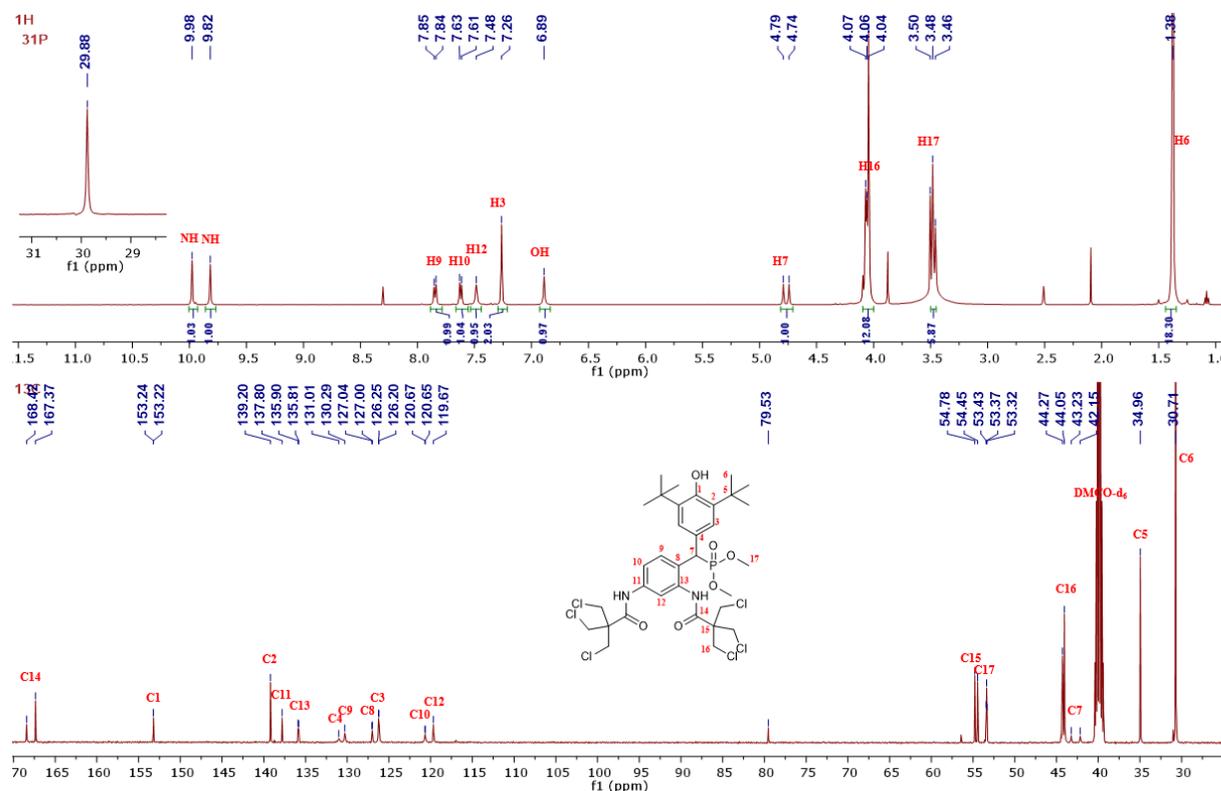


Рисунок 2.16 – Спектры ¹H (500.13 МГц), ³¹P (161.90 МГц), ¹³C (125.76 МГц) в CDCl₃ соединений **27а**

Спектр ЯМР ^{31}P соединения **27a** содержит единственный сигнал в области 29.9 м.д. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **27a**, представленных на рисунке 2.16, сохраняются все сигналы, характерные для диарилметилфосфонатного остова. Дополнительно наблюдаются сигналы, соответствующие 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропанамидному фрагменту. В спектре ЯМР ^1H протоны хлорметильных групп проявляются в виде синглета в области 4.04, 4.06 и 4.07 м.д., протоны амидных групп (NH) наблюдаются в виде двух синглетов при 9.82 и 9.98 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода хлорметильных групп регистрируются в области 44.0 и 44.2 м.д.; сигнал четвертичного атома углерода ($\text{C}(\text{CH}_2\text{Cl})_3$) пропанамидной цепи в области 54.4 и 54.7 м.д.; сигнал атома углерода карбонильной группы в области 167.3 м.д.

Выходы и химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{31}P синтезированных соединений **25a,б,г; 26a-г; 27a,б,г** приведены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Выходы и химические сдвиги ЯМР ^{31}P синтезированных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и бромметиламидные или полихлоралкиламидные группы **25a,б,г; 26a-г; 27a,б,г**

Соединение				δр, м.д.	Выход, %
№	X	R	FG		
25a	CH	CH ₃	C(O)CH ₂ Br	29.1	70
25б	CH	C ₂ H ₅	C(O)CH ₂ Br	26.3	73
25г	CH	C ₆ H ₅	C(O)CH ₂ Br	19.8	68
26a	N	CH ₃	C(O)C(CH ₂ Cl) ₃	27.3	60
26б	N	C ₂ H ₅	C(O)C(CH ₂ Cl) ₃	25.0	55
26в	N	C ₃ H ₇	C(O)C(CH ₂ Cl) ₃	23.3	54
26г	N	C ₆ H ₅	C(O)C(CH ₂ Cl) ₃	18.8	42
27a	CH	CH ₃	C(O)C(CH ₂ Cl) ₃	29.8	60
27б	CH	C ₂ H ₅	C(O)C(CH ₂ Cl) ₃	27.4	55
27г	CH	C ₆ H ₅	C(O)C(CH ₂ Cl) ₃	19.9	45

Таким образом, нами впервые были синтезированы новые бромметиламидные (**25a,б,г**) и полихлоралкиламидные (**26a-г; 27a,б,г**) производные диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент. Структура 10 соединений подтверждена комплексом спектральных методов. Дальнейшие исследования будут направлены на изучение их

цитотоксической активности *in vitro* и сравнительный анализа с соответствующими хлорметиламидными аналогами.

2.4 Функционализация С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола изатином и его производными

Изатин – эндогенное гетероциклическое соединение, проявляющее широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевую [162]. На его основе созданы одобренные препараты FDA, такие как сунитиниб и тоцераниб (рисунок 2.17), однако их применение ограничено побочными эффектами, что стимулирует поиск новых производных [163]. Одним из перспективных направлений является введение изатинового фрагмента в структуру гибридных молекул, сочетающих несколько фармакофорных групп [164].

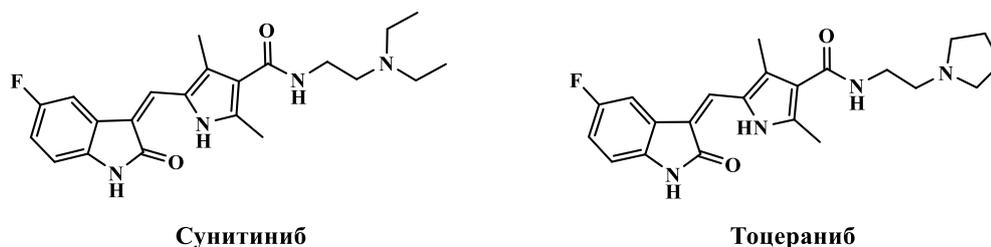
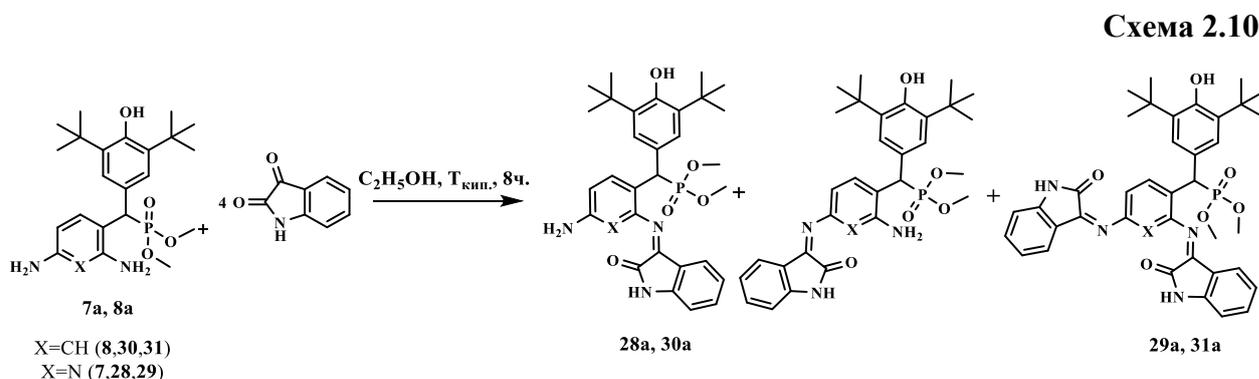


Рисунок 2.17 – Структуры сунитиниба и тоцераниба – противоопухолевых препаратов на основе изатина

Для получения новых соединений, сочетающих изатиновый фрагмент с редокс-активным ПЗФ- и фосфонатной группами, была исследована реакция С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола **8а,б,г** и 2,6-диаминопиридина **7а** с изатином и его 5-галогензамещенными аналогами (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бром-изатин). Реакцию проводили в этаноле при кипячении с использованием 4 эквивалентов изатина (схема 2.10).



Взаимодействие с производными 2,6-диаминопиридина **7a** приводило к образованию трудноразделимой смеси продуктов, включающей моно- и дизамещенные имины, а также непрореагировавшие исходные соединения. Согласно данным спектров ЯМР ^{31}P , образующиеся моно- и дизамещенные имины представляют собой смеси изомеров (рисунок 2.18).

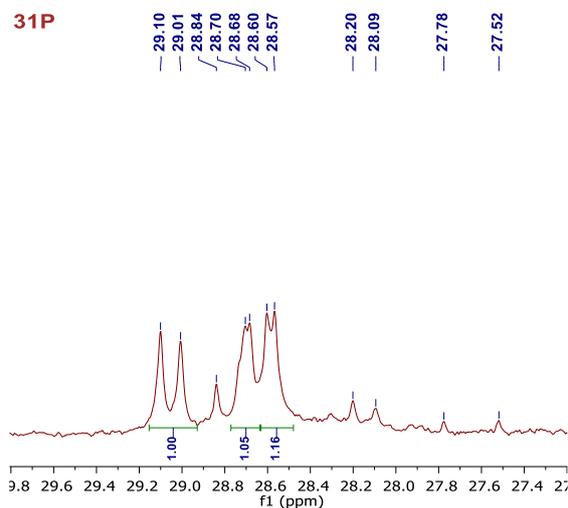


Рисунок 2.18 – Фрагмент спектра ЯМР ^{31}P (600.13 МГц) реакционной смеси взаимодействия соединения **7a** с изатином

В отличие от пиридинового аналога, реакция с производными 1,3-диаминобензола **8a, б, г** протекала с преимущественным образованием моно-замещенных иминов. При взаимодействии соединения **8a** с изатином основным продуктом являлся моно-N-имин **30a**, сигнал которого в спектре ЯМР ^{31}P наблюдается в области 27.4 м.д. (рисунок 2.19). По данным масс-спектрометрии (MALDI-TOF) в реакционной смеси идентифицированы ионы, соответствующие исходному соединению **8a** (m/z : 435.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 454.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$), моно-N-замещенному иминому **30a** (m/z : 564.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 586.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 602.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$) и ди-N-замещенному иминому **31a** (m/z : 693.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$) (рисунок 2.19). Дизамещенные продукты образовывались в незначительных количествах.

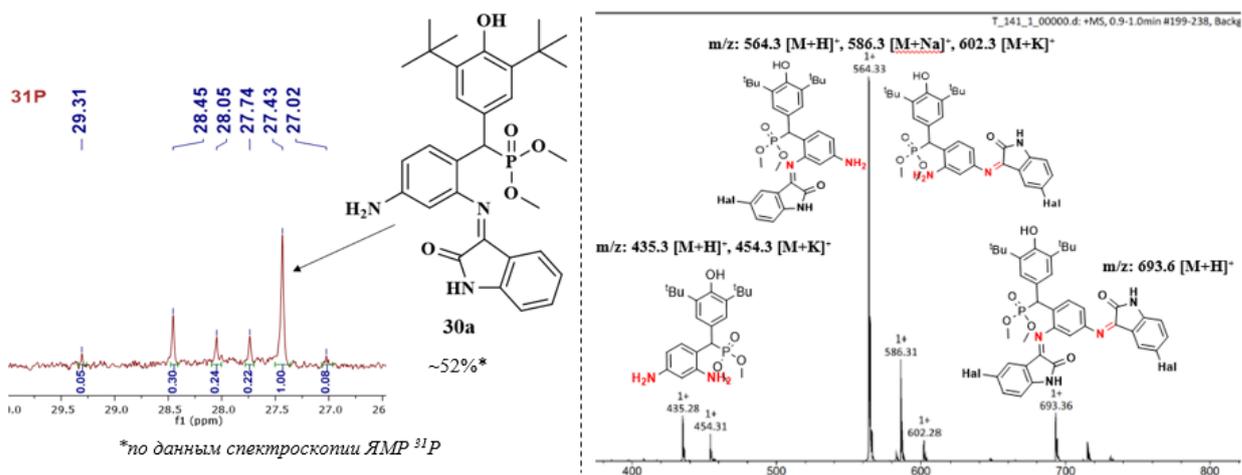


Рисунок 2.19 – Фрагменты спектра ЯМР ^{31}P и масс-спектра (MALDI-TOF) реакционной смеси, полученной при взаимодействии соединения **8a** с изатином

Необходимо отметить, что из реакционной смеси удалось выделить кристаллы дизамещенного производного **31a**, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Выход соединения составил около 1%, однако полученные данные РСА однозначно подтверждают образование дииминной структуры (рисунок 2.20).

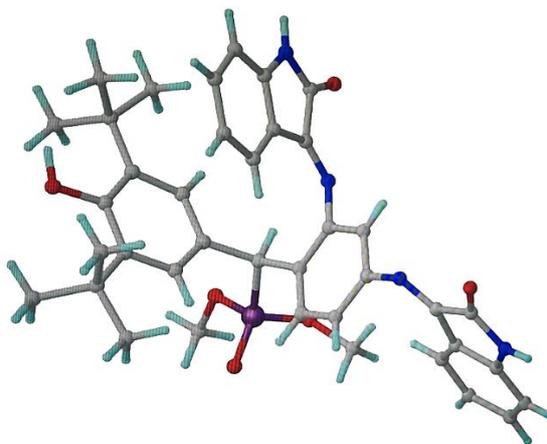
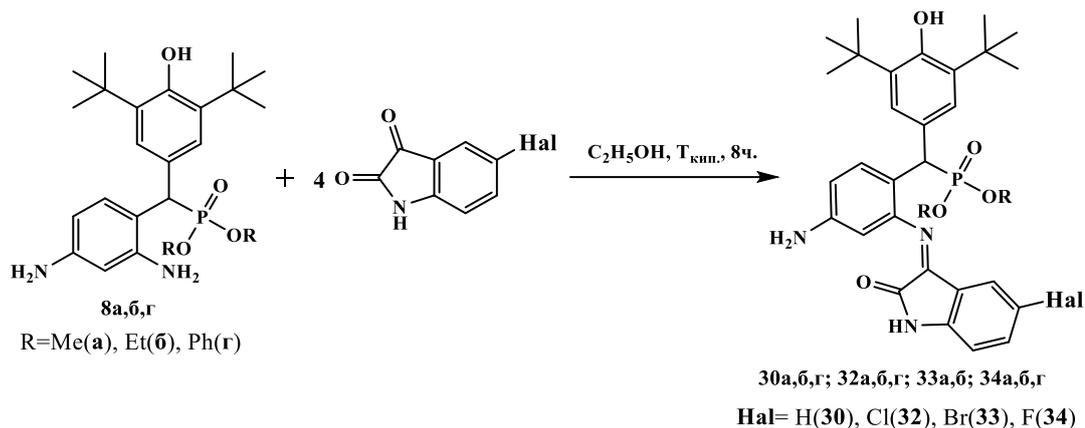


Рисунок 2.20 – Геометрия соединения **31a** в кристалле по данным РСА, фиолетовым цветом обозначены атомы фосфора, синим – атомы азота, красным – атомы кислорода, серым – атомы углерода, голубым – атомы водорода

Методом колоночной хроматографии (элюент – хлороформ:метанол, 95:5) из реакционной смеси был выделен моно-*N*-замещенный имин **30a** с выходом 45%. Взаимодействие соединений **8б,г** с изатином, а также всех производных 1,3-диаминобензола с 5-галогензамещенными изатинами (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бром-) приводило к аналогичным результатам (схема 2.11). Основными продуктами являлись соответствующие моно-*N*-имины **30б,г**, **32а,б,г**, **33а,б**, **34а,б,г**, которые были выделены методом колоночной хроматографии с выходами 25–52% (табл. 2.6).



Выходы и химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{31}P синтезированных соединений приведены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Характеристики соединений **30a, б, г; 32a, б, г; 33a, б; 34a, б, г**

Соединение			δ_p , м.д.	Выход, %
№	R	X		
30a	CH ₃	H	28.4	45
30б	C ₂ H ₅	H	26.2	48
30г	C ₆ H ₅	H	19.7	52
32a	CH ₃	Cl	28.1	30
32б	C ₂ H ₅	Cl	25.9	25
32г	C ₆ H ₅	Cl	19.6	28
33a	CH ₃	Br	28.3	32
33б	C ₂ H ₅	Br	26.1	30
34a	CH ₃	F	28.0	35
34б	C ₂ H ₅	F	25.9	39
34г	C ₆ H ₅	F	19.5	40

Структура и состав полученных моно-N-замещенных продуктов **30a, б, г; 32a, б, г; 33a, б; 34a, б, г** подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа. На рисунке 2.35 приведены спектры ЯМР ^1H , ^{31}P соединения **30б**. В спектре ЯМР ^{31}P соединения **30б** присутствует сигнал при 26.2 м.д. В спектре ЯМР ^1H наблюдается уменьшение интегральной интенсивности сигнала аминогруппы (один сигнал NH₂ вместо двух в исходном диамине), а также появление характерных сигналов протонов изатинового фрагмента (дублеты и триплеты в области 6.0–7.2 м.д.) и сигнал NH-группы имина при 10.90 м.д. (рис. 2.21).

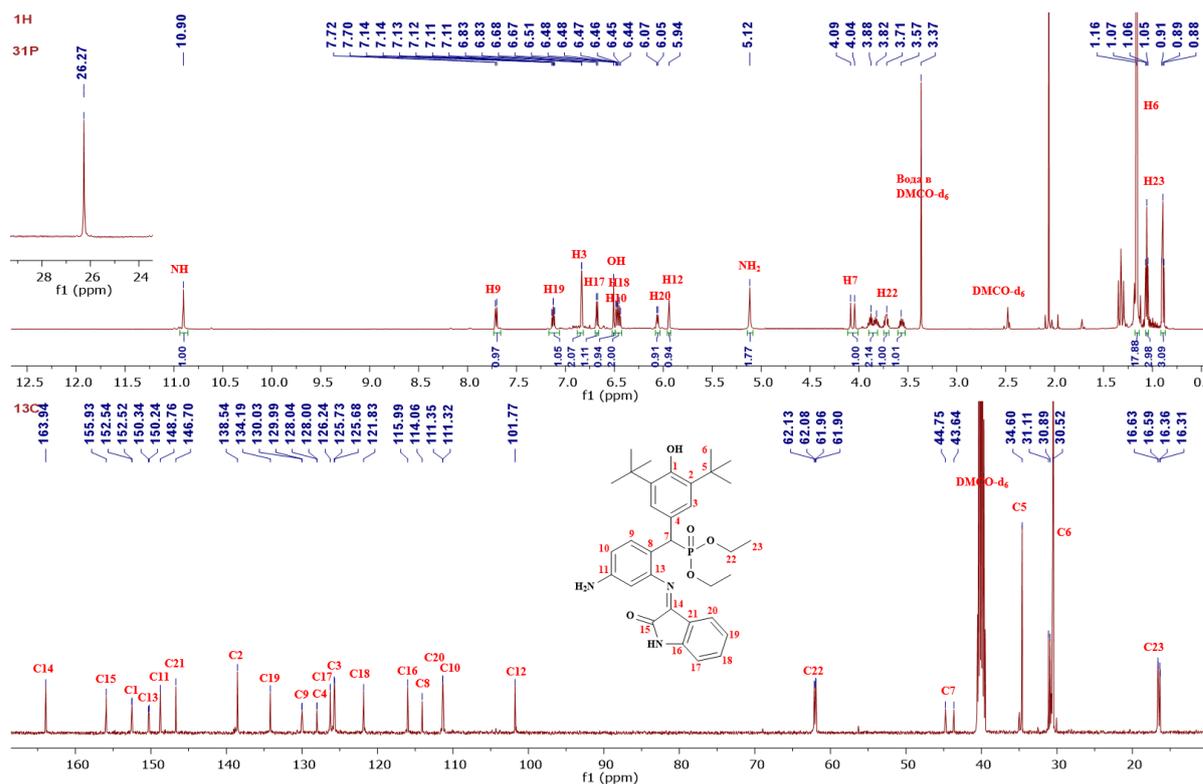


Рисунок 2.21 – Спектры ^1H (600.13 МГц), ^{31}P (242.94 МГц), ^{13}C (125.76 МГц) в CDCl_3 соединений **30б**

Дополнительное подтверждение получено с помощью двумерной ЯМР-спектроскопии (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) для соединения **30б**. В спектре гетероядерной корреляции ^1H - ^{13}C HMBC соединений **30б** определены характерные кросс-пики (NH_2 - C^{12} , NH_2 - C^{10}), соответствующие взаимодействию протонов аминогруппы (NH_2) с углеродами C^{10} , C^{12} , а образование иминной связи подтверждается взаимодействием по атому углерода C^{13} (рис. 2.22).

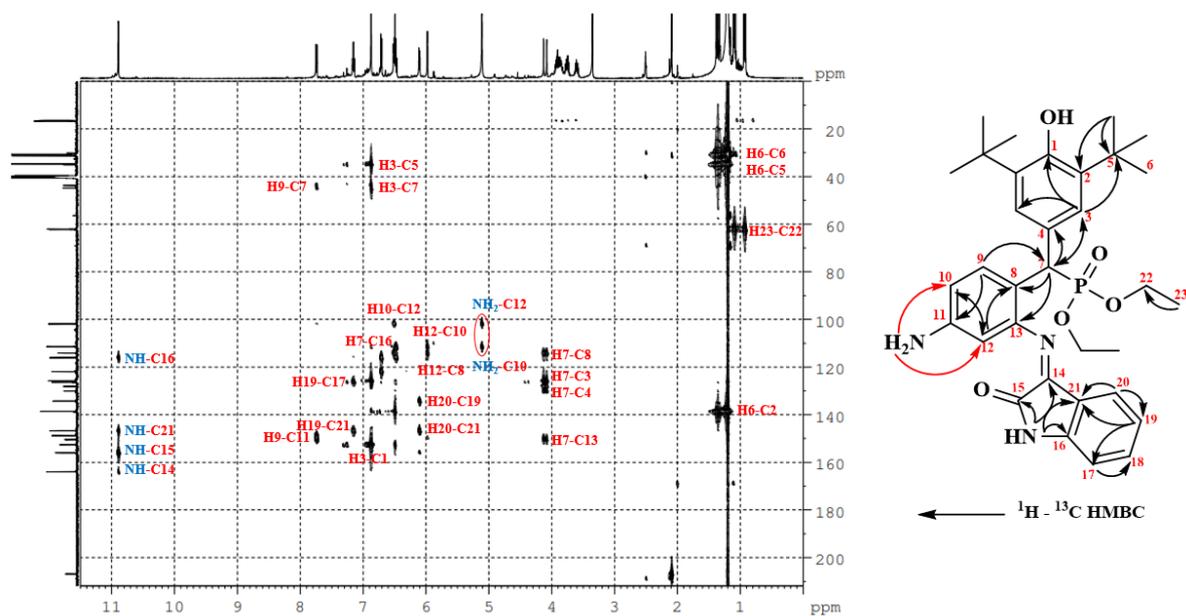


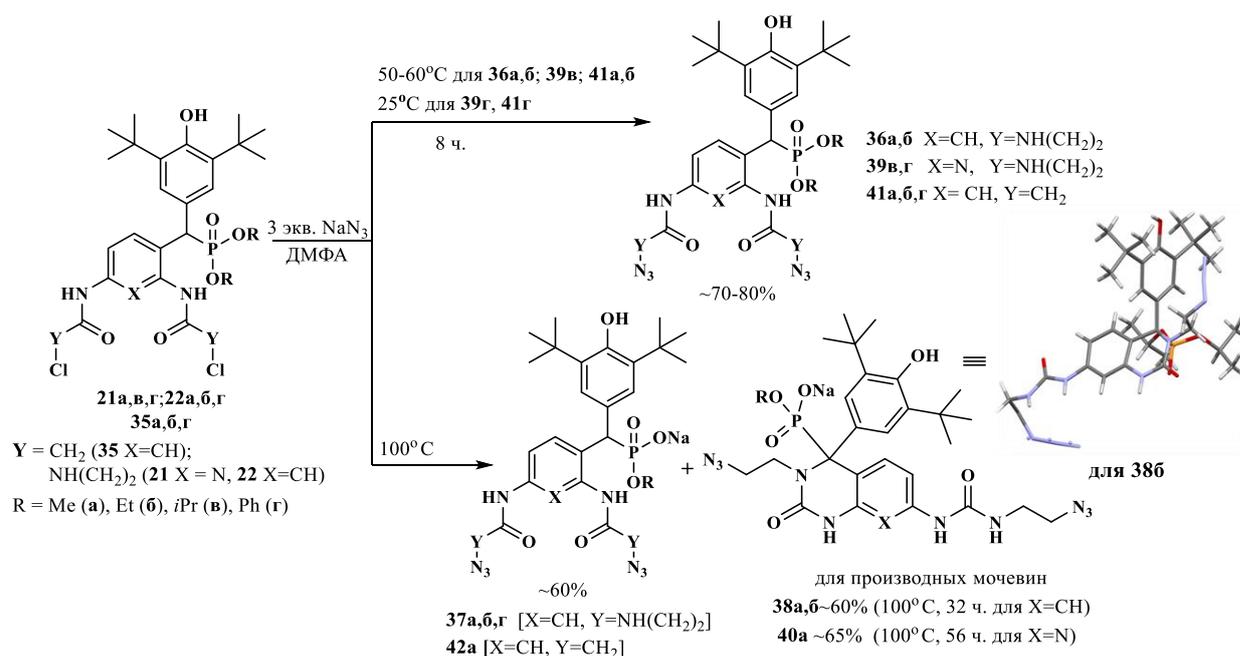
Рисунок 2.22 – Спектр гетероядерной корреляции ^1H - ^{13}C HMBC соединения **30б**

Таким образом, в результате проведенного исследования впервые синтезирована серия гибридных молекул, сочетающих в своей структуре редокс-активный ПЗФ-фрагмент, фосфонатную группу и остаток изатина, соединенный через иминный линкер. Установлено, что использование 2,6-диаминопиридина в качестве субстрата не позволяет выделить индивидуальные продукты, в то время как производные 1,3-диаминобензола обеспечивают образование целевых моно-замещенных иминов с умеренными выходами (25–52%).

2.5 Модификация диарилметилфосфонатов, содержащих терминальные хлоралкильные фрагменты

Серия диарилметилфосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ-фрагмент и терминальные хлоралкильные группы — хлорметиламидные **35а,б,г** или 2-хлорэтилуридные **21а,в,г; 22а,б,г** послужили основой для дальнейшей функционализации, направленной на введение азидо группы. Нуклеофильное замещение атома хлора на азид-ион осуществляли действием азидата натрия варьируя температуру, время реакции и растворитель. В результате оптимизации в качестве оптимального растворителя выбран ДМФА. Установлено, что направление реакции зависит от температуры, времени и строения исходного субстрата, наблюдается конкуренция между целевым нуклеофильным замещением, гидролизом и, в случае производных мочевиновых, внутримолекулярной циклизацией (схема 2.12) (таблица 2.7).

Схема 2.12



Мягкие условия реакции (50-60°C, 8ч) обеспечивают образование целевых продуктов дизамещения для производных на основе мочевины – диазидов **36а,б**; **39в,г**; для амидов – диазидов **41а,б,г**. Дальнейшее увеличение времени реакции и температуры до 100 °С приводит к гидролизу фосфорильного фрагмента с образованием соответствующих натриевых солей **37а,б,г**; **42а**, соответственно. Для производных на основе мочевины — при увеличении времени реакции помимо продуктов гидролиза происходит внутримолекулярная циклизация с образованием циклических мочевинов **38а,б**; **40а**.

Таблица 2.7 – Оптимизация условий взаимодействия производного мочевины **22а** и производного амида **35а** с азидом натрия

№	Растворитель	Температура (°С)	Время (ч)	Соединения, наблюдаемые в реакционной смеси для производных мочевины на примере 22а *			
				36а (%)	37а (%)	38а (%)	
1	ДМФА	25	8	5	-	-	
2		60	8	85	15	-	
			16	8	49	3	
			24	34	60	6	
			32	6	80	14	
3		100	8	49	42	9	
			16	21	57	22	
			24	-	67	33	
			32	-	30	70	
4		Метанол	60	8	20	-	-
				16	40	-	-
				24	50	-	-
	32			59	17	-	
5	ДМСО	60	8	10	77	13	
			16	3	84	13	
			24	-	85	15	
			32	-	80	20	
№	Растворитель	Температура (°С)	Время (ч)	Соединения, наблюдаемые в реакционной смеси для производных амидов на примере 35а *			
				41а (%)	42а (%)		
1	ДМФА	25	8	10	-		
2		60	8	90	-		
			16	70	30		
3		100	8	30	70		
			16	8	85 и 5% продукт отщепления фосфорного фрагмента		

* наличие их в реакционной смеси определяли по данным ЯМР ³¹P

Однако, в случае получения азидопроизводных для соединений **21г** и **22г**, содержащих мочевиный и дифенилфосфонатный фрагменты, реакцию проводили при комнатной температуре. Феноксильные заместители у атома фосфора являются легкоуходящими группами. При нагревании наряду с гидролизом протекает элиминирование фосфонатного фрагмента. При проведении реакции при комнатной температуре через 4 часа в спектре ЯМР ^{31}P наблюдаются сигналы целевого азида **39г** для производного на основе пиридина. В случае бензольного производного в реакционной смеси помимо целевого продукта наблюдается сигнал продукта гидролиза **37г**. В связи с затруднениями при выделении целевого продукта время выдержки реакционной смеси было увеличено до 16 часов при комнатной температуре, что позволило выделить продукт гидролиза **37г** в индивидуальном виде из фильтрата в ацетоне.

Для выделения индивидуальных азидопроизводных на основе мочевины были отработаны подходы, основанные на различной растворимости компонентов реакционной смеси в ацетоне. Нами обнаружено, что продукты гидролиза **37а,б** не растворяются в ацетоне и могут быть отделены от основного продукта дизамещения в случае его образования, также было показано, что циклическая мочевины **38а,б; 40а** имеет свойство выкристаллизовываться из фильтрата в течение 24 часов.

В отличие от ряда производных мочевины, азидирование амидов на основе 1,3-диаминобензола (**35а,б,г**) протекает селективно в мягких условиях (60°C , 8ч) с образованием целевых диазидов **41а,б,г** с высокими выходами (81–90%). Гидролиз фосфонатной группы для них наблюдается в значительно меньшей степени, так для **35а** продукт гидролиза **42а** (натриевая соль) появляется лишь при увеличении времени реакции (60°C , 16 ч) и доминирует при 100°C (80%), тогда как для **42б** и **42г** гидролиз в мягких условиях отсутствует, а при нагревании до 100°C основным побочным процессом становится элиминирование фосфонатного фрагмента.

Таким образом, вариация температуры и времени реакции позволила получить ряд новых азидсодержащих производных диарилметилфосфонатов: амиды с азидометильными группами (**41а,б,г**), мочевины с 2-азидоэтильными группами (**36а,б; 39в,г**), их гидролизованные формы в виде натриевых фосфонатов (**37а,б,г; 42а**) и циклические мочевины (**38а,б; 40а**). Структура и состав соединений **36а,б; 37а,б,г; 38а,б; 39в,г; 40а; 41а,б,г; 42а** были подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа. Следует отметить, что в спектрах синтезированных азидопроизводных мы наблюдаем наличие характеристических полос, связанных с азидной группой в области $2111\text{--}2102\text{ см}^{-1}$. На рисунке 2.23 представлены спектры ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C для азидопроизводных на основе мочевины: целевой

36a, продукт гидролиза **37a**, циклический **38a**. В их спектрах ЯМР ^{31}P наблюдаются сигналы с химическим сдвигом атома фосфора в области 29.4, 19.5, 15.5 м.д., соответственно. В спектре ЯМР ^1H соединения **36a** наблюдаются характерные сигналы для диарилметилфосфонатного остова, содержащего ПЗФ фрагмент: такие как дублет метинового протона H^7 (4.71 м.д., $^2J_{\text{PH}} = 26.4$ Гц), синглет ароматического протона H^3 (7.26 м.д.), два дублета метокси-группы (3.47 и 3.49 м.д., $^3J_{\text{PH}} = 10.5$ Гц). Сигналы протонов 2-хлорэтильной группы наблюдаются в виде мультиплетов в области 3.28-3.39 м.д., а сигналы NH группы мочевиного фрагмента в виде двух синглетов в области 7.99 и 8.63 м.д. и триплета в области 6.32 и 6.60 м.д. В спектре соединения **37a** вместо двух дублетов метокси-группы присутствует только один дублет (3.19 м.д., $^3J_{\text{PH}} = 9.8$ Гц), что указывает на гидролиз одной метокси-группы у атома фосфора. В спектре соединения **38a** ключевым изменением является полное исчезновение дублета метинового протона H^7 , что подтверждает его участие во внутримолекулярной циклизации. Сигналы 2-хлорэтильной группы проявляются в виде двух наборов мультиплетов (2.98–3.08 и 3.45–3.58 м.д.), что соответствует четырем неэквивалентным протонам. Количество сигналов NH-протонов уменьшается с четырех в **37a** до трех в **38a**, что свидетельствует об участии одной амидной группы в образовании циклической структуры. Совокупность спектральных данных однозначно подтверждает образование циклического продукта **38a**.

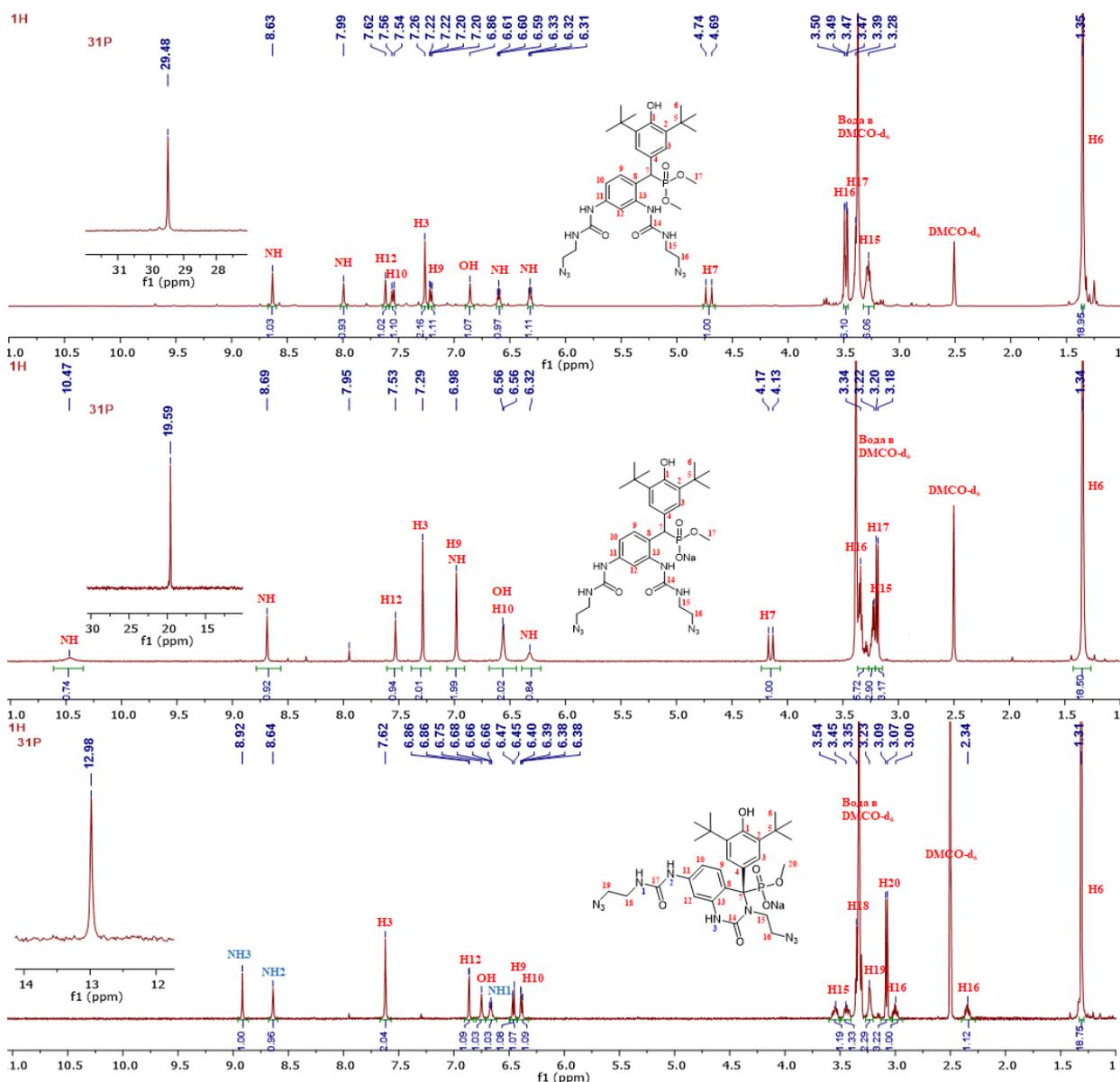


Рисунок 2.23 – Спектры ^1H (600.13 МГц), ^{31}P (242.94 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$ соединений **36a**, **37a**, **38a**

Также были проведены эксперименты двумерной корреляционной ЯМР-спектроскопии ($^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HMBC) для ряда соединений. Например, для соединения **38a** с помощью $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY эксперимента были выделены отдельные спиновые подсистемы в спектре ЯМР ^1H , затем на основании данных $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HSQC определены соответствующие им атомы углерода. В $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HMBC спектре соединения **38a** (рисунок 2.24) наблюдаются кросс-пики $\text{H}^{15}\text{-C}^7$ между протонами CH_2 (C^{15}) и атомом углерода метиновой группы у атома фосфора (C^7) и доказывает, что между фрагментом мочевины и углеродом C^7 существует связь с образованием циклического продукта **38a**.

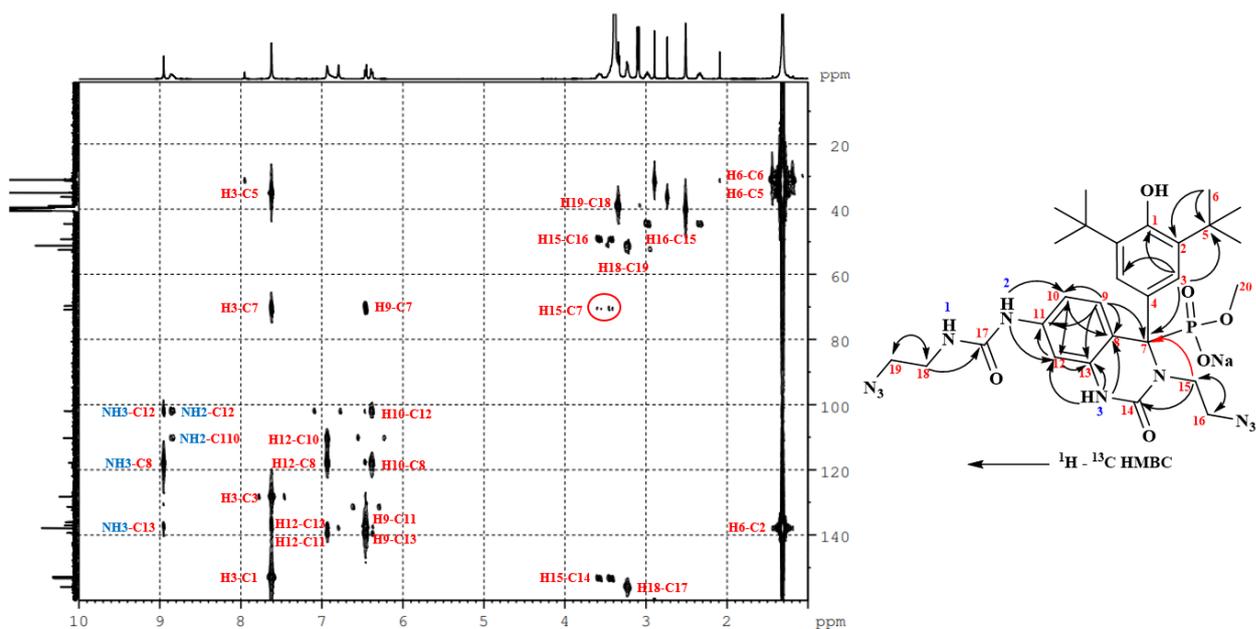


Рисунок 2.24 – Спектр гетероядерной корреляции ^1H - ^{13}C -HMBC соединения **38a**

На рисунке 2.25 представлены спектры ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C диарилметилфосфоната, содержащего ПЗФ и диазидаоцетамидные фрагменты **41a**. При переходе от хлорацетамида **35a** к азидаоцетамиду **41a** в спектрах ЯМР наблюдаются характерные изменения, подтверждающие замещение атома хлора на азидо-группу. Сигнал ЯМР ^{31}P при этом сохраняется в области 28.5 м.д., что свидетельствует о неизменности фосфонатного окружения. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C ключевым доказательством служит смещение сигналов метиленовой группы $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$: протонный сигнал сдвигается от 4.23 м.д. в **35a** до 4.03 м.д. в **41a**, а соответствующий сигнал углерода — из области 43.5–44.0 м.д. в область 51.5–51.8 м.д. Совокупность спектральных данных однозначно подтверждает образование целевого азидаоцетамида **41a**.

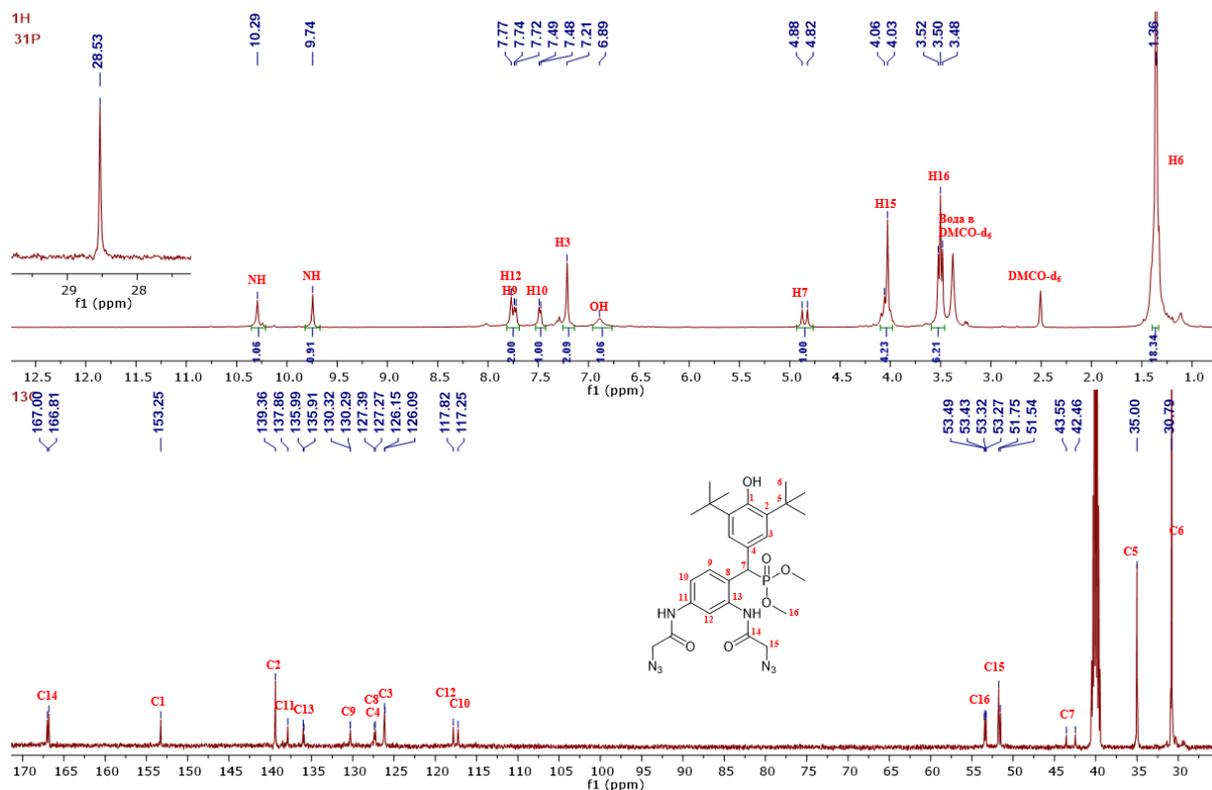
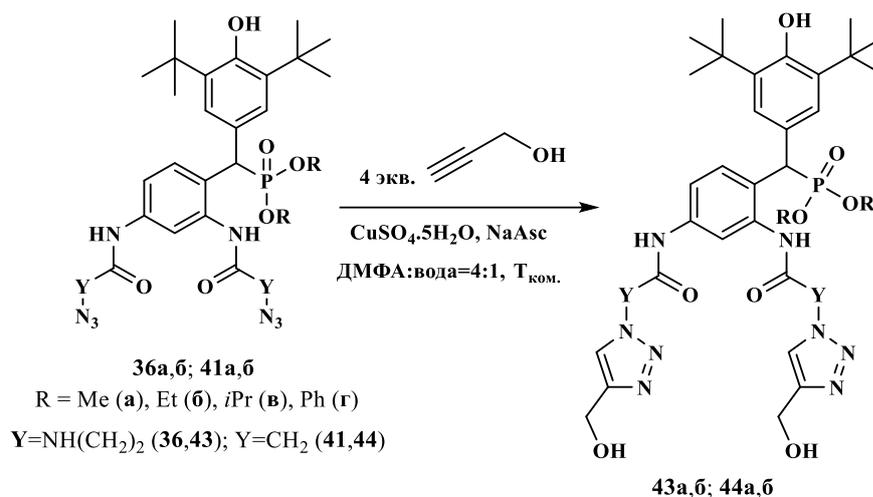


Рисунок 2.25– Спектры ¹H (600.13 МГц), ³¹P (161.90 МГц), ¹³C (125.76 МГц) в CDCl₃ соединений **41a**

Азидопроизводные служат ключевыми предшественниками для биоортогонального конъюгирования, в частности, в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC и SPAAC), а также лигирования Штаудингера [165]. Введение азидной группы в структуру синтезированных мочевины и амидов обеспечивает возможность их направленной модификации для получения целевых конъюгатов при поиске потенциальных противоопухолевых агентов. Таким образом, нами далее была изучена применимость синтезированных бис-азидов **43a,б**; **44a,б** в реакции катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC). На примере амида **36a** исследовано его взаимодействие с рядом алкинов: пропаргиловым спиртом, пропаргиламином и пропаргилбромидом. Показано, что селективное образование бис-триазольного продукта с высоким выходом достигается только при использовании пропаргилового спирта. Применение пропаргиламина/бромид приводит к сложным смесям моно- и дизамещенных продуктов по данным масс-спектрометрии (ESI). Поэтому для дальнейших исследований выбран пропаргиловый спирт, обеспечивающий простоту выделения продуктов реакции (схема 2.13).



Нами был реализован синтез бис-1,2,3-триазольных производных **43a,б; 44a,б** с высокими выходами взаимодействием азидов **36a,б; 41a,б** с пропаргиловым спиртом в присутствии каталитической системы CuSO₄·5H₂O / аскорбат натрия в смеси ДМФА/вода (5:1 об.) при комнатной температуре в течение 12 часов (схема 2.13). Структура и состав продуктов циклоприсоединения подтверждены методами ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (ESI) и данными элементного анализа. В спектре ¹H-ЯМР **44a**, представленном на рисунке 2.26, сигнал C-H группа триазольных колец наблюдался в виде синглета в области 7.92 и 7.97 м.д. Сигналы CH₂-группа (C¹⁵) наблюдаются в области 5.26 м.д. по сравнению с азидной группой, которые наблюдались в области 4.03 м.д. Сигналы в виде синглета присутствий в области 4.54 м.д., относящиеся к CH₂OH группе (C¹⁸). В спектре ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы углерода, характерные для триазольного фрагмента – CH (C¹⁶) в областях 124.92 и 125.02 м.д., сигналы (C¹⁷) в областях 148.56 и 148.67 м.д. и в области 55.51 м.д. наблюдается появление сигналов (C¹⁹). Присутствие вышеописанных сигналов подтверждает наличие двух триазольных фрагментов в структуре диарилметилфосфоната, содержащего ПЗФ фрагмент **44a**.

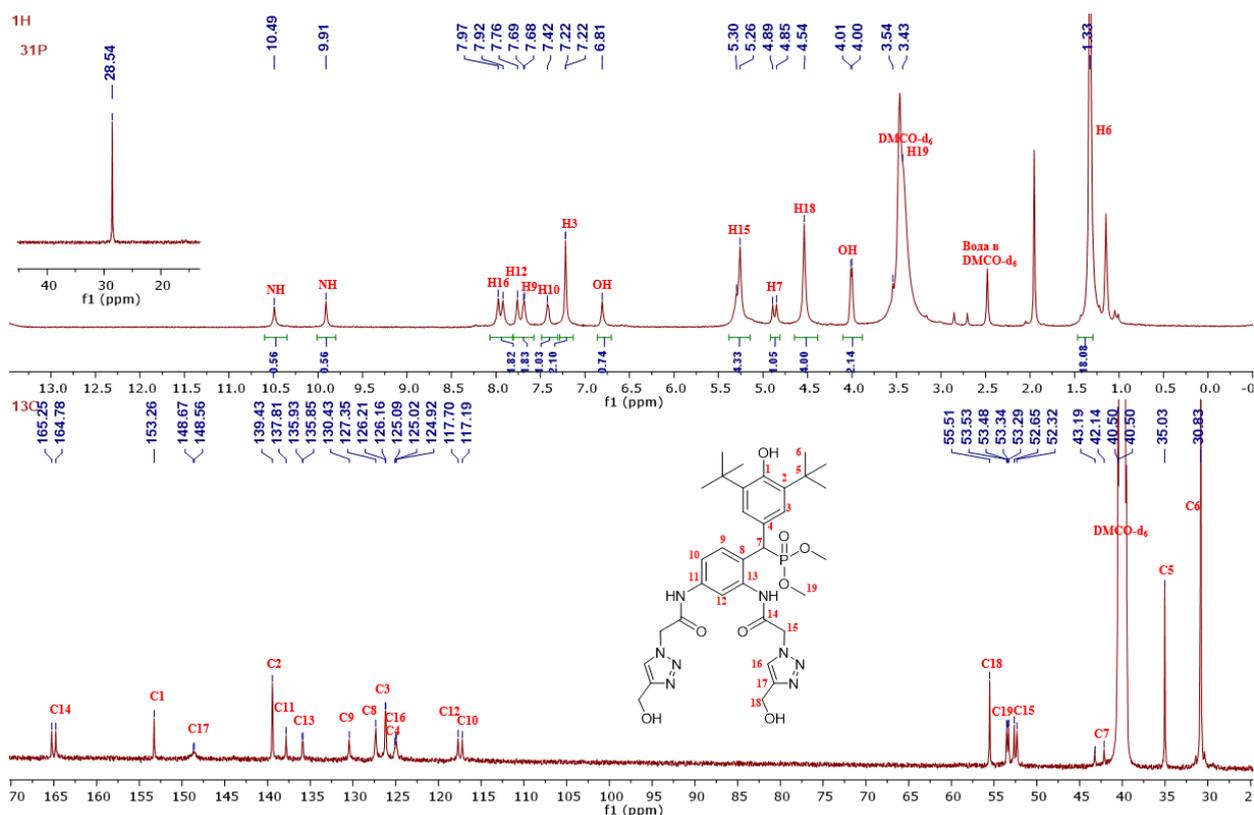


Рисунок 2.26– Спектры ЯМР ^1H (600.13 МГц), ^{31}P (242.94 МГц) и ^{13}C (125.76 МГц) в ДМСО- d_6 соединений **44a**

Кроме этого, дополнительно были проведены эксперименты ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC. Для соединения **44a** наличие в ^1H - ^{13}C HMBC спектре (рисунок 2.27) кросс-пиков H^{15} - C^{16} между протонами метиленовой группы (H^{15}) и атомами углерода CH_2 (C^{16}), подтверждает образование продукта циклоприсоединения.

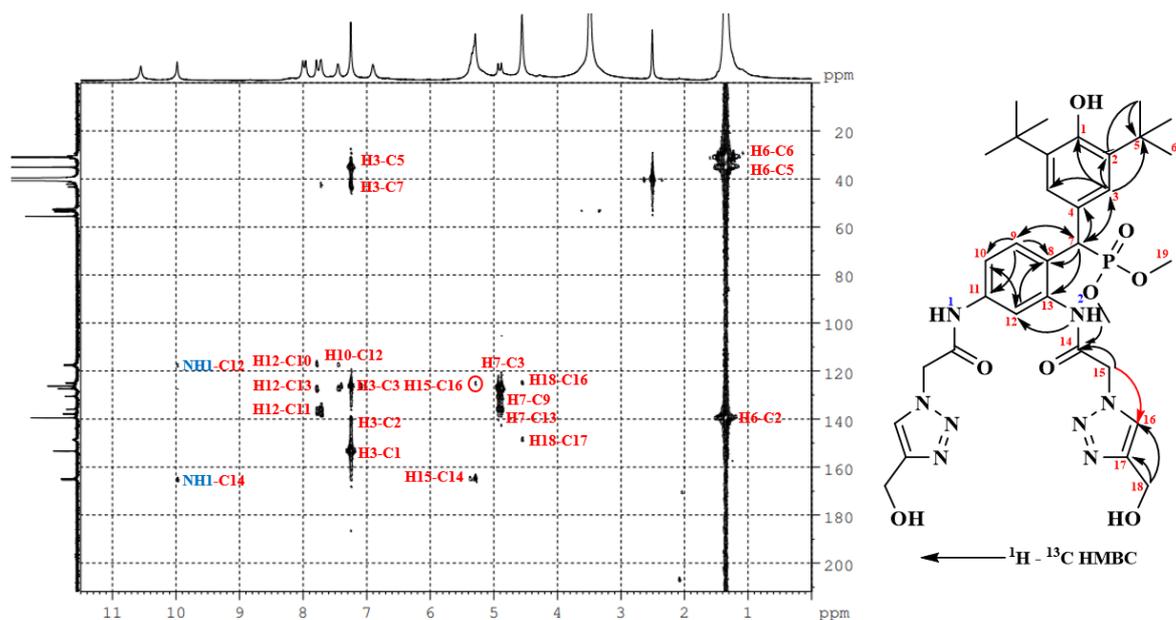


Рисунок 2.27 – Спектр гетероядерной корреляции ^1H - ^{13}C HMBC соединения **44a**

Нами был синтезирован ряд из 14 мочевиных/амидов, содержащих азидные фрагменты с высокими выходами. В зависимости от температуры и времени получены продукты, дизамещения **36а,б**; **39в,г**; **41а,б,г**, гидролиза **37а,б,г**, **42а** и циклические продукты **38а,б**; **40а**. Кроме того, нами были получены 4 триазолы **43а,б**; **44а,б**, содержащие ПЗФ и амидные фрагменты с высокими выходами. Остальные производные амидов, содержащие азидные фрагменты растворяются в воде, из-за их трудно отчистить от побочных продуктов.

Таким образом, нами впервые разработан подход к контролируемому введению азидных групп в структуру диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и терминальные хлоралкильные заместители. В ходе исследования показано, что нуклеофильное замещение атома хлора на азид-ион сопровождается конкуренцией процессов, приводящей к образованию целевых бис-азидов, продуктов гидролиза и, в случае мочевиновых производных, циклических (пиримидин-2-онов). Установленные закономерности позволили оптимизировать условия селективного получения целевых азидопроизводных. Синтезированные бис-азиды успешно введены в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения CuAAC с пропаргиловым спиртом, что позволило получить соответствующие бис-1,2,3-триазольные производные с высокими выходами. Полученные соединения исследованы на цитотоксическую активность в отношении панели опухолевых и нормальных клеточных линий человека; результаты представлены в разделе 2.7.

2.6 Модификация хлорацетамидных производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, аминокислотами - как подход к получению водорастворимых соединений

Все синтезированные нами ранее нейтральные производные диарилметилфосфонатов с ПЗФ-фрагментом нерастворимы в воде и ограниченно растворимы в органических растворителях, что существенно затрудняет их изучение в условиях *in vivo* и создает препятствия для разработки лекарственных форм. Исключение составляют продукты гидролиза в виде натриевых солей, однако их получение часто сопровождается небольшими выходами. Низкая растворимость в воде является распространенным недостатком многих противоопухолевых соединений, ограничивающим их биодоступность и зачастую требующим применения вспомогательных веществ, которые могут обладать собственными токсическими эффектами. В связи с этим основной задачей данного этапа работы стало введение аминокислотных остатков в структуру диамидов, содержащих терминальные хлорметильные группы (**35а,б,г**). Такой подход позволяет

повысить гидрофильность соединений и получить водорастворимые производные с использованием биосовместимых NH- и SH-нуклеофилов. С учетом вышесказанного, нами была исследована реакция диамидов **35a,б,г**, содержащих терминальные хлорметильные группы, с рядом аминокислот (D-пролин, L-пролин, L-цистеин, таурин, L-тирозин, L-гистидин, глицин, L-триптофан) (рисунок 2.28) для получения новых водорастворимых производных, сочетающих ПЗФ-фрагмент и аминокислотные остатки.

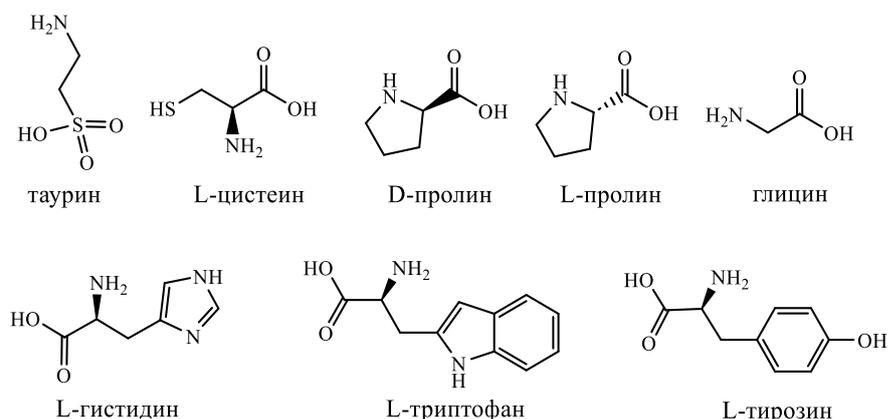


Рисунок 2.28 – Структуры аминокислот

Пролин выбран как распространенный фармакофор, входящий в структуру ряда противоопухолевых препаратов. Наличие вторичной аминогруппы в составе пирролидинового цикла позволяет оценить влияние стерических факторов на нуклеофильное замещение в хлорацетамидном фрагменте. Первоначально взаимодействие хлорацетамида **35a** с D- и L-пролином проводили в условиях, разработанных в работе Нгуен Т.Т. [140] для алкилирования диэтиламино и морфолином (K_2CO_3 , $40^\circ C$). Однако в данных условиях наряду с целевыми продуктами **45a**, **46a** образовывались их солевые формы, разделить которые не удалось. Увеличение температуры и времени реакции приводило к преимущественному образованию солей, а нейтрализация уксусной кислотой не давала желаемого результата — солевая форма сохранялась. При нагревании реакционной смеси до кипения в присутствии K_2CO_3 (8ч) были выделены соответствующие солевые формы **47a**, **48a** с выходами 68–75% (схема 2.29).

Для селективного получения дизамещенных продуктов **45a**, **46a** условия реакции были изменены: вместо K_2CO_3 использовали 2 эквивалента KOH в метаноле при $40^\circ C$ в течение 4 часов с последующей нейтрализацией уксусной кислотой. В этих условиях целевые продукты **45a**, **46a** получены в виде смеси диастереомеров без примеси солевых форм. Для производного **35b** с диэтоксифосфонатным фрагментом реакция протекает аналогично с образованием **45b**, **46b** с высокими выходами.

Структура и состав соединений **45a,б**; **46a,б**; **47a**, **48a** подтверждены методами ЯМР 1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа. На рисунке 2.31 представлены спектры ЯМР 1H , ^{13}C , ^{31}P соединения **45b**. Наблюдаемое в спектрах удвоение сигналов соответствует смеси диастереомеров. Это обусловлено наличием в молекуле двух хиральных центров: атома метинового атома углерода C^7 и хирального пролинового фрагмента. В спектре ЯМР ^{31}P наблюдаются два сигнала при 26.4 и 26.6 м.д. В спектре ЯМР 1H каждому из изомеров соответствует свой набор сигналов: *трет*-бутильные протоны (H^6) проявляются в виде двух синглетов в области 1.33–1.34 м.д.; метиновый протон H^7 – в виде двух дублетов при 4.84 и 4.89 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $^2J_{PH} = 26.0$ Гц; ароматический протон H^3 ПЗФ-фрагмента — в виде двух синглетов при 7.19 и 7.30 м.д. Сигналы протонов диаминобензольного фрагмента (H^9 , H^{10} , H^{12}) также наблюдаются в виде двух дублетов в области 7.47–7.72 м.д. Присутствие пролинового фрагмента подтверждается характерными сигналами протонов пирролидинового цикла (H^{17} , H^{18} , H^{19}) в виде мультиплетов в области 1.67–1.99 м.д., сигналом протона H^{16} при 3.69 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы углеродов пролинового фрагмента наблюдаются при: 24.6, 24.9, 30.9, 31.1 м.д. (C^{17} , C^{18}), 46.0 м.д. (C^{19}), 70.6 м.д. (C^{16}) и 172.2, 172.3 м.д. (C^{20}). Наличие двух сигналов карбоксильного углерода C^{20} также отражает присутствие смеси диастереомеров. Совокупность спектральных данных однозначно подтверждает образование дизамещенного продукта **45b**, в котором оба хлорацетамидных фрагмента алкилированы по атому азота пролина.

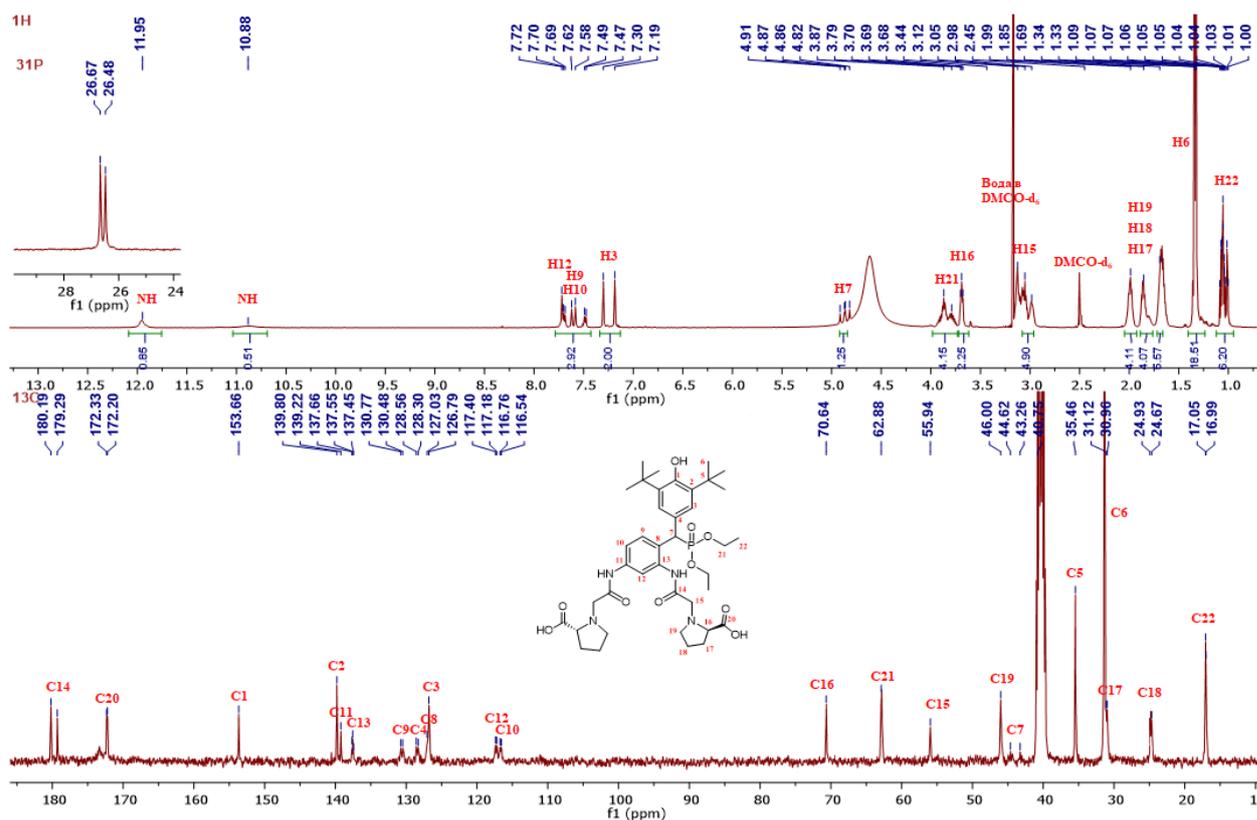
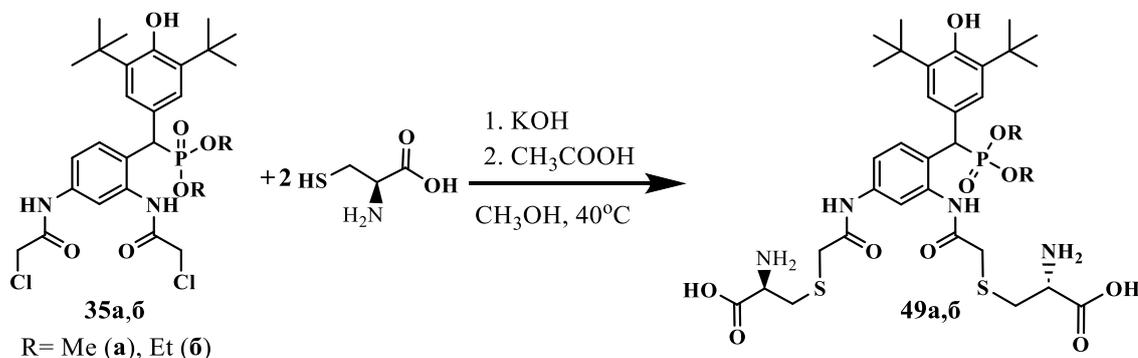


Рисунок 2.31 – Спектры ЯМР ^1H (600.13 МГц), ^{31}P (242.94 МГц) и ^{13}C (125.76 МГц) в $\text{DMCO-}d_6$ соединений **45b**

Цистеин содержит тиольную группу, являющуюся более сильным нуклеофилом по сравнению с аминогруппой. Реакция хлорацетамидов **35a,b** с цистеином в метаноле в присутствии KOH при $40\text{--}50^\circ\text{C}$ протекает селективно по SH -группе с образованием продуктов S -алкилирования **49a,b** (схема 2.14). Отсутствие сигнала тиольного протона в спектрах ЯМР ^1H и наличие молекулярного иона, соответствующего дизамещенному продукту, подтверждает образование связи C-S-C . Цистеиновые конъюгаты получены с высокими выходами в виде индивидуальных соединений.

Схема 2.14



Структура и состав соединений **49a,б** подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа. В спектрах соединений наблюдается удвоение сигналов, характерное для смеси диастереомеров, что обусловлено наличием хиральных центров в молекуле. На рисунке 2.32 представлены спектры ЯМР ^1H , ^{31}P соединения **49a**. В спектре ЯМР ^{31}P присутствуют два близко расположенных сигнала при 28.72 и 28.74 м.д. В спектре ЯМР ^1H наблюдаются характерные сигналы протонов *трет*-бутильной группы (H^6) в виде двух синглетов при 1.31 м.д.; протона метиновой группы у атома фосфора (H^7) в виде двух дублетов при 4.88 и 4.92 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{PH}} = 26.0$ Гц; протонов ПЗФ фрагмент (H^3) в виде двух синглетов при 7.24 м.д. Важно отметить, что в спектре отсутствует сигнал протонов SH-группы, при этом присутствует сигнал протонов NH_2 в области 8.36 м.д. Это подтверждает, что алкилирование протекает исключительно по тиольной группе цистеина, а аминогруппа в реакции не участвует. В масс-спектре (MALDI-TOF) соединения **49a** наблюдается молекулярный пик с m/z : 757.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, соответствующий дизамещенному продукту.

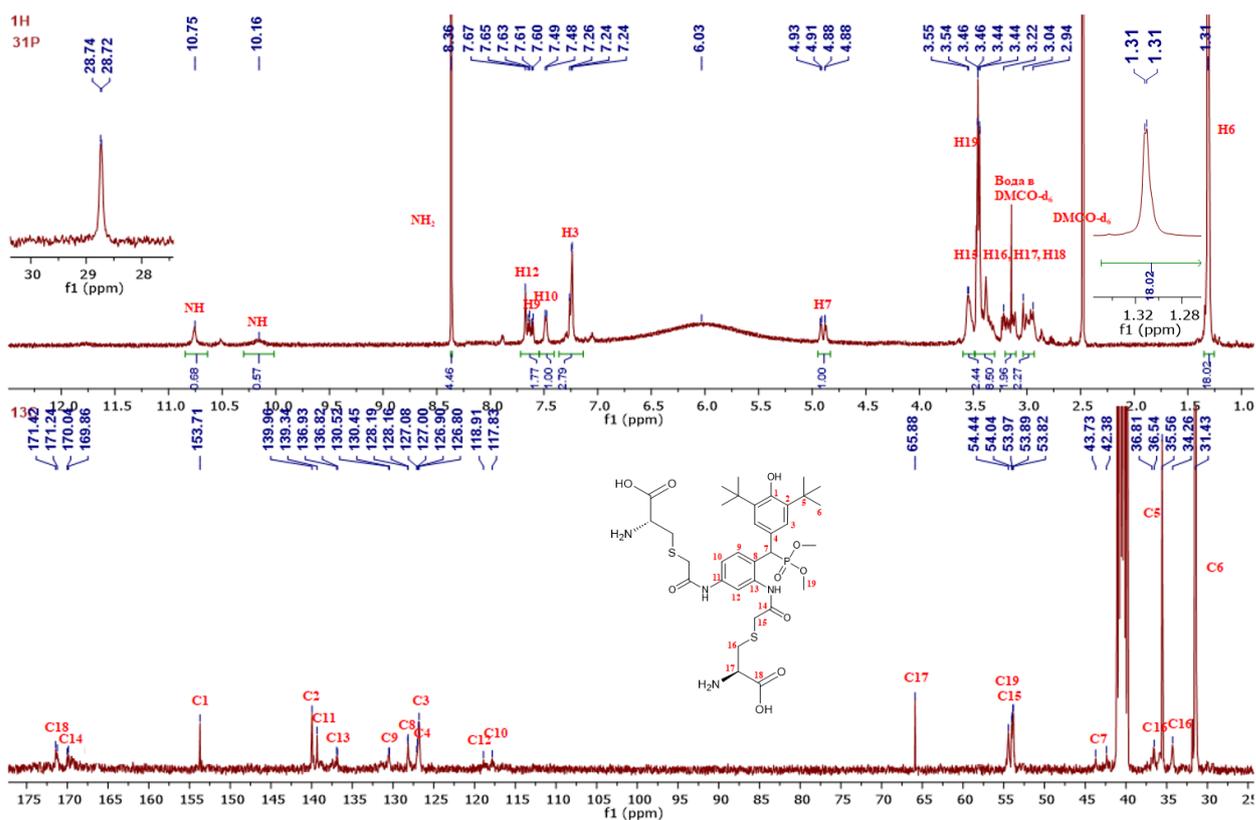
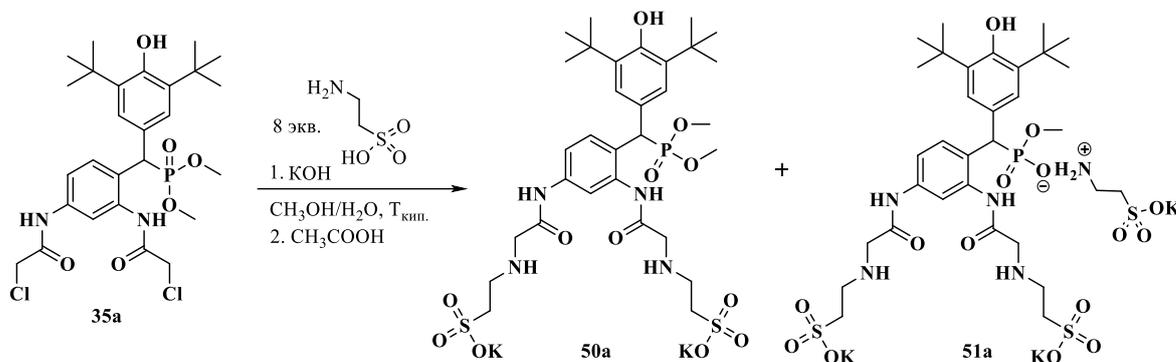


Рисунок 2.32 – Спектры ЯМР ^1H (500.13 МГц), ^{31}P (242.94 МГц) и ^{13}C (100.57 МГц) в ДМСО- d_6 соединений **49a**

При взаимодействии диамида **35a** с таурином в смеси метанол-вода (1:1) в присутствии KOH при кипячении в течение 8 часов (схема 2.15) с последующей нейтрализацией уксусной кислотой наблюдаем образование смеси продуктов по данным масс-спектрометрии и спектров ЯМР ^{31}P (Рисунок 2.33).

Схема 2.15



По данным масс-спектрометрии (MALDI-TOF) в реакционной смеси идентифицированы дизамещенное производное **50a** (m/z : 765.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 803.38 $[\text{M}+\text{K}]^+$) и его солевая форма **51a** (m/z : 928.36 $[\text{M}+\text{K}]^+$). В спектре ЯМР ^{31}P наблюдаются сигналы в области 29.7 и 29.8 м.д., соответствующие продукту дизамещения **50a**, а также сигналы при 19.9 м.д., относящиеся к солевой форме **51a**. Выделить индивидуальные соединения методом колоночной хроматографии не удалось.

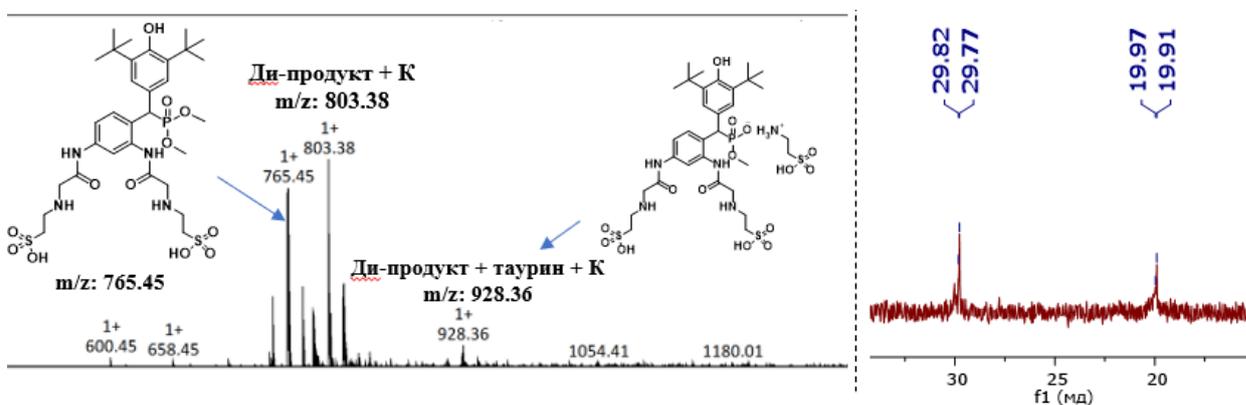


Рисунок 2.33 – Спектры масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и ЯМР ^{31}P реакционной смеси, полученной при взаимодействии диамида **35a** с таурином

Аналогичная картина наблюдается при взаимодействии **35a** с избытком глицина, L-тирозина, L-гистидина и триптофана (схема 2.16): во всех случаях образуются трудноразделимые смеси дизамещенных продуктов и их солевых форм, что подтверждается данными масс-спектрометрии (рисунок 2.34).

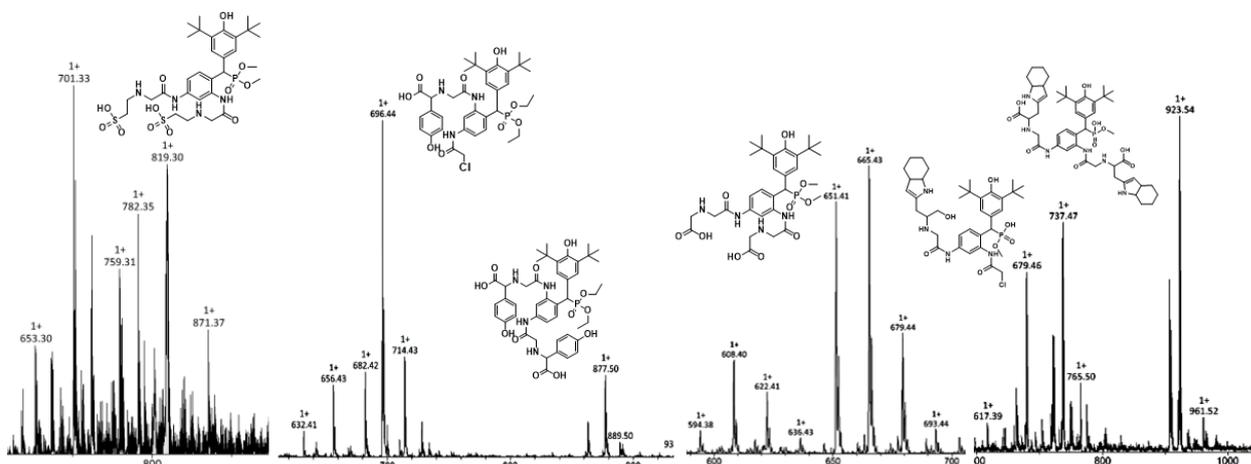
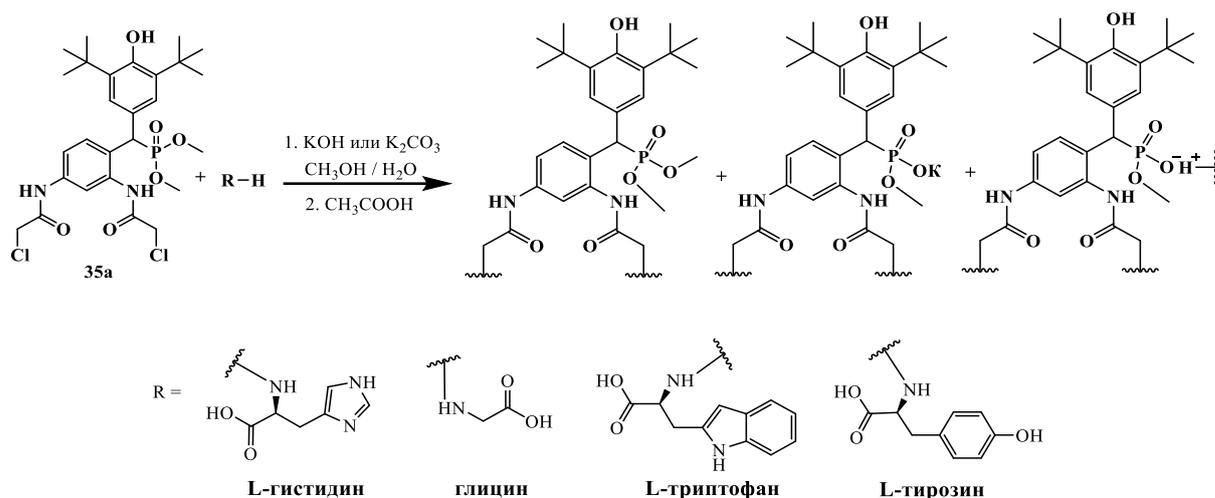


Рисунок 2.34 – Спектр масс-спектрометрии (MALDI-TOF) реакционной смеси взаимодействия диамида **35a** с глицином, L-тирозином, L-гистидином, L-триптофаном

На данном этапе исследования установлено, что взаимодействие хлорацетамидных производных диарилметилфосфонатов **35a,б,г** с аминокислотами протекает по-разному в зависимости от природы нуклеофила. С D/L-пролинами реакция приводит к образованию дизамещенных продуктов в виде смеси диастереомеров, а в жестких условиях — к соответствующим солевым формам. С цистеином реализуется селективное S-алкилирование с получением индивидуальных соединений. В случае L-таурина, глицина, L-тирозина, L-гистидина и триптофана образуются трудноразделимые смеси дизамещенных продуктов и их солевых форм, выделить которые в индивидуальном виде не удалось. Таким образом, впервые получен ряд водорастворимых производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент и остатки пролина или цистеина.

2.7 Цитотоксичность диарилметилфосфонатов, содержащих в своей структуре ПЗФ-фрагменты

В Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленном структурном подразделении федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» в лаборатории микробиологии зав. лабораторией с.н.с., к.б.н. А.Д. Волошиной, м.н.с. А.П. Любиной, м.н.с. А.С. Сапуновой были проведены исследования цитотоксичности синтезированных в работе функциональнозамещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ фрагмент (рисунок 2.35) в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий человека с помощью МТТ-теста. МТТ-тест основан на способности бесцветной соли тетразолия восстанавливаться до окрашенного формазана в присутствии митохондриальных ферментов живых клеток. Количественные показатели цитотоксичности для всех исследованных линий приведены в сводных таблицах приложения. Сравнение значений IC_{50} , полученных на опухолевых и нормальных клетках, позволило оценить взаимосвязь «структура–активность» и выделить наиболее перспективные вещества.

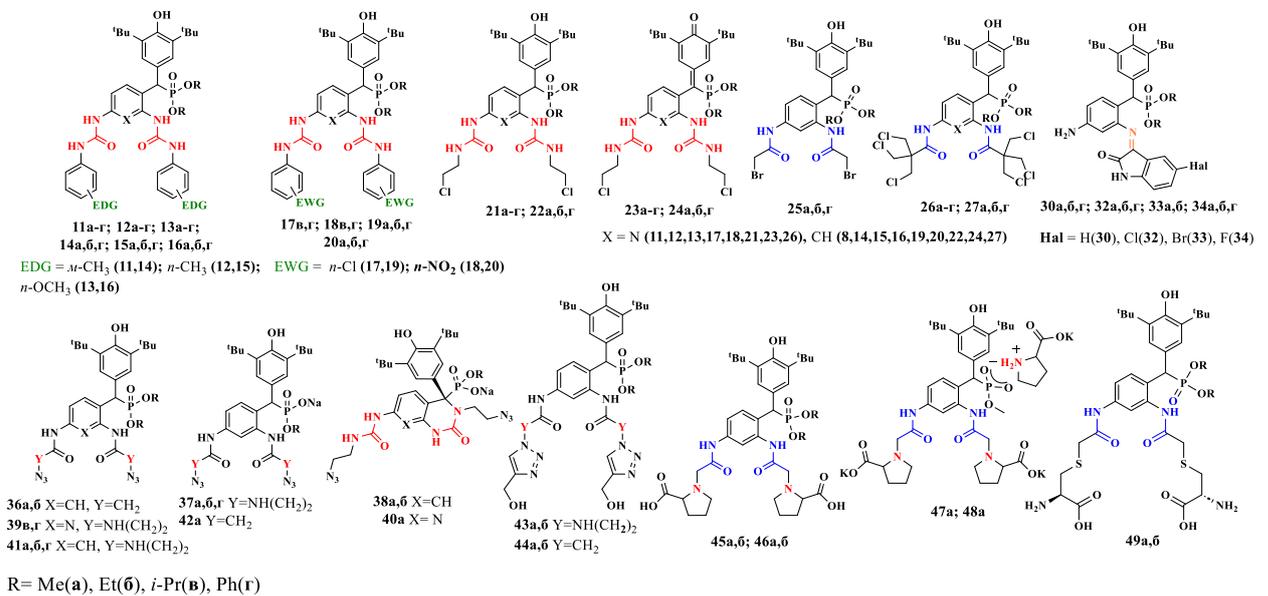
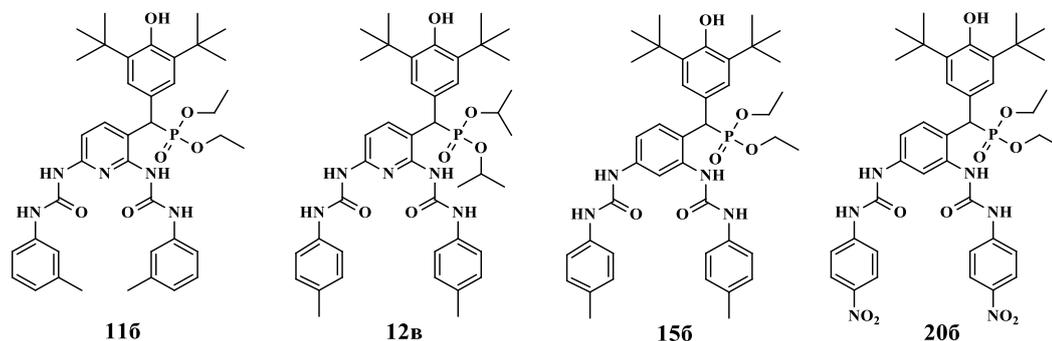


Рисунок 2.35 – Структуры всех исследованных соединений

Среди производных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и диарилмочевинные фрагменты, более высокую активность проявляют соединения с диэтоксильным заместителем (OC₂H₅) у атома фосфора. На рисунке 2.38 представлены

значения IC_{50} наиболее активных соединений этого ряда в отношении опухолевых линий M-HeLa, MCF-7, HuTu80 и условно нормальной линии Chang liver.

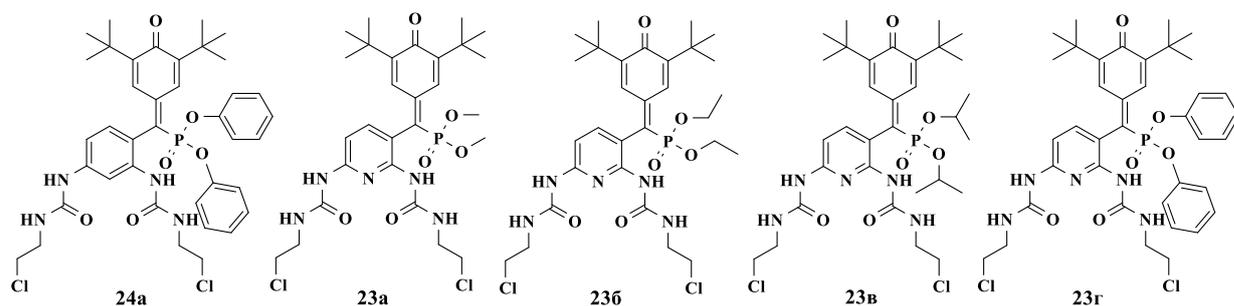


IC_{50} (мкМ)	116	12b	156	206	Сорафениб
M-HeLa	62.04±2.2	52.0±4.1	14.1±1.2	24.3±1.9 SI=3.0	25.0±1.9
MCF-7	35.4±2.8	100±8.8	13.7±1.2	51.0±4.2	14.3±1.3
HuTu 80	8.0±0.6	28.2±2.0	15.7±1.3	13.2±1.1 SI=5.6	5.0±0.5
Chang liver	13.0±1.2	41.0±3.2	21.0±1.8	74.0±5.9	35.0±1.7

Рисунок 2.36 – Соединения-лидеры по цитотоксичности среди диарилмочевин

Наибольшей цитотоксичностью в отношении опухолевых линий M-HeLa, MCF-7, HuTu80 и нормальной линии Chang liver обладает соединение **156** на основе 1,3-диаминобензола, содержащее метильную группу в *n*-положении фенильного кольца. Введение электроакцепторной нитрогруппы в *n*-положение (соединение **206**) изменяет профиль цитотоксичности: общая активность снижается в 1.7 раза, однако наблюдается высокая селективность, так индекс селективности (SI) для опухолевой линии HuTu80 составляет 5.6, для линии M-HeLa – 3.0. Сравнение соединений с электронодонорной метильной и электроакцепторной нитрогруппой показывает, что природа заместителя определяет профиль действия, метильная группа способствует повышению общей цитотоксичности, тогда как нитрогруппа обеспечивает селективность в отношении опухолевых клеток. Сравнение производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина показывает, что природа гетероциклического основания влияет на биологическую активность. Бензольные аналоги **156** и **206** характеризуются более высокой цитотоксичностью, в то время как пиридиновое производное **116** проявляет активность преимущественно в отношении линии HuTu80 (IC_{50} 8.0 мкМ). Производные диалкилмочевин с 2-хлорэтильными фрагментами в фенольной форме **21a,б,г**, **22a-г**

проявляют слабую цитотоксичность по сравнению с диарилмочевинами. Однако их окисление до соответствующих хинонметидов **23а,б,г**, **24а-г** позволило расширить спектр цитотоксической активности. Если исходные фенольные формы проявляли умеренную активность с IC_{50} в диапазоне 30–100 мкМ преимущественно в отношении ограниченного числа линий, то их окисленные аналоги продемонстрировали высокую цитотоксичность (IC_{50} 5–20 мкМ) в отношении различных типов опухолевых клеток, таких как М-HeLa, MCF-7, HuTu80, A-375, HepG2, Du-145, РС3 и Т98G. При этом большинство хинонметидов проявляли цитотоксичность и в отношении нормальных клеточных линий Wi-38 и Chang liver (рисунок 2.37).



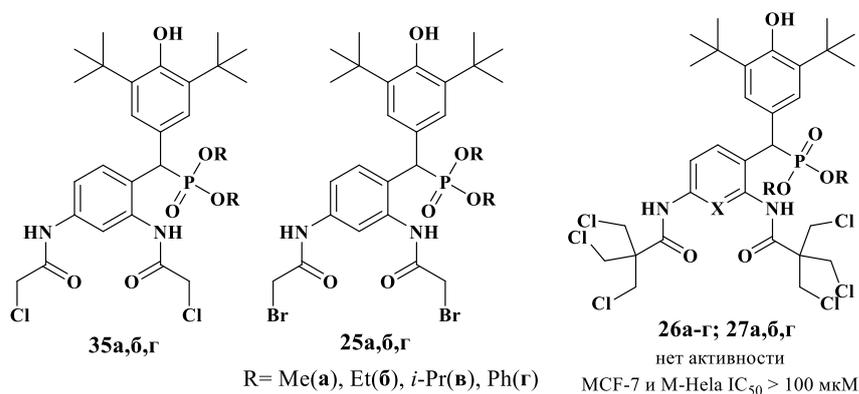
	24г	23а	23б	23в	23г	Сорафениб	DOX
М-HeLa	41.2±2.3	20.0±0.7	5.1±1.3	11.3±0.6 SI=3.2	42.1±5.9	25.0±1.9	2.1±0.1
HuTu 80	14.2±0.9 SI=3.2	15.9±1.3	20.4±2.3	10.3±0.2 SI=3.5	13.5±1.9 SI=4.0	5.0±0.5	3.0±0.01
A-375	32.7±8.3	10.3±0.9 SI=4.1	11.3±1.6	74.2±7.2	49.2±7.4	16.7±1.3	1.3±0.1
Chang liver	45.6±5.0	42.3±0.7	6.5±0.02	36.1±6.4	53.5±6.3	21.7±1.7	3.5±0.4

Рисунок 2.37 – Соединения-лидеры среди ряда полученных мочевины и их хинонов, содержащих ПЗФ, фосфорильные и 2-хлорэтильные фрагменты

Наиболее активным соединением в данном ряду является соединение **23б** с этильным заместителем у атома фосфора на основе пиридина. Его цитотоксичность IC_{50} на линии М-HeLa составила 5.1 мкМ, что в 5 раз превышает активность сорафениба, также высокие значения IC_{50} продемонстрированы на линиях MCF-7, A-375, HepG2, Du-145 и РС3 в диапазоне 6.5–12.5 мкМ. Среди других производных выделяются соединения **24г** на основе бензола с феноксильным заместителем, а также пиридиновые аналоги **23в** с *изо*-пропильным и **23г** с феноксильным заместителями, проявившие селективность в отношении линии HuTu80 со значениями IC_{50} 10.3–14.2 мкМ и индексами селективности 3.2–4.0. Соединение **23а** с метильным заместителем на основе пиридина показало высокую

активность на линии меланомы A-375 (10.3 мкМ, SI=4.1 к нормальной линии Chang liver). Возрастание цитотоксичности при переходе от фенольных форм к хинонметидам позволяет предположить, что наличие хинонметидного фрагмента играет роль в реализации биологического эффекта. Учитывая способность хинонметидов к обратимому редокс-превращению и генерации АФК, полученные данные косвенно указывают на роль окислительного стресса в механизме действия данных соединений.

При сравнении с синтезированными ранее хлорацетамидами **28а,б,г** [140] их бромсодержащие аналоги **25а,б,г** продемонстрировали значительное увеличение цитотоксической активности (рисунок 2.38). Если хлорпроизводные проявляли умеренную активность со значениями IC₅₀ в диапазоне 16–70 мкМ, то замена хлора на бром привела к субмикромольным значениям на линии M-HeLa (IC₅₀ = 0.9 мкМ для **25а** с диметоксильным заместителем с SI=5.8 к нормальной линии Chang liver), что в 18 раз активнее соответствующего хлорацетамида **28а**, а также превосходит доксорубицин в 2.3 раза и сорафениб в 27.8 раз. Соединение **25б** с этильным заместителем показало высокую активность на линии MCF-7 (1.2 мкМ, SI=3.8).



	35а	35б	35г	25а	25б	25г	SF*	DOX*
M-HeLa	16.8±1.3	24.9±1.9	31.8±2.8	0.9±0.08 SI=5.8	1.9±0.1	2.3±0.2	25.0±1.9	2.1±0.1
MCF-7	70.4±6.4	>100	>100	1.4±0.1 SI=3.7	1.2±0.1 SI=3.8	2.0±0.2	27.5±2.3	2.5±0.2
Chang liver	39.8±2.8	50±4.8	>100	5.2±0.4	4.5±0.4	2.8±0.3	21.7±1.7	3.5±0.2

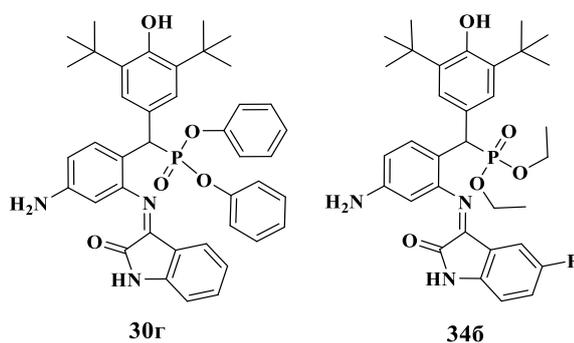
*DOX: Доксорубицин, *SF: Сорафениб

Рисунок 2.38 – Сравнение структур-активности хлорацетамидов и бромацетамидов, содержащих ПЗФ-фрагмент

Наличие полихлоралкильных фрагментов в молекулах диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ, не приводит к цитотоксической активности в отношении исследованных

опухолевых клеточных линий (их значения $IC_{50} > 100$ мкМ). Таким образом, введение бромметильных фрагментов является определяющим фактором для реализации высокой цитотоксичности, тогда как увеличение числа хлоралкильных групп сопровождается потерей активности.

Исследование цитотоксичности диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ и изатиновый фрагменты **30а,б,г**; **32а,б,г**; **33а,б**; **34а,б,г**, показало, что большинство соединений данного ряда не проявляют активности в отношении опухолевых культуры клеток M-HeLa, MCF-7, A-549, PC3, HuTu 80, PANC-1 и нормальных клеточных линий Chang liver и Wi-38 (рисунок 2.39).



	30г	346	Сорафениб
PANC-1	32.8±4.8	98.3±4.9	35.0±2.8
M-HeLa	>100	29.0±5.5	25.0±1.9
Chang liver	>100	47.2±4.9	35.0±1.7

Рисунок 2.39 – Соединения-лидеры по цитотоксичности среди арилиминов, содержащих в своей структуре ПЗФ, изатиновый и фосфорильный фрагменты

Лишь отдельные представители продемонстрировали умеренную активность: соединение **30г** на линии PANC-1 ($IC_{50} = 32.8$ мкМ) при отсутствии цитотоксичности к нормальным клеткам; соединение **346** на линии M-HeLa ($IC_{50} = 29.0$ мкМ) при сопоставимой цитотоксичности к нормальным клеткам. Введение изатинового фрагмента в структуру диарилметилфосфоната, содержащего ПЗФ не приводит к появлению выраженной цитотоксичности. Полученные соединения уступают как препаратам сравнения (доксорубин, сорафениб), так и лидирующим соединениям из других классов, исследованных в данной работе.

Исследование цитотоксичности соединений, полученных на основе диарилметилфосфонатов с ПЗФ фрагментом – азидопроизводных амидов и мочевины **36а,б**; **39в,г**; **41а,б,г** продуктов их дальнейшей функционализации – триазолов **43а,б**; **44а,б**

натриевых солей продуктов гидролиза фосфорильного фрагмента **37а,б,г; 42а** циклических мочевины **38а,б; 40а** – показало, что большинство их них не проявляют выраженной активности в отношении опухолевых линий M-HeLa и HuTu80. Среди азидопроизводных амидов и мочевины только соединение **36б** продемонстрировало умеренную активность на линии HuTu80 с IC_{50} 32.3 мкМ. Триазолы **43а,б; 44а,б** были неактивны, так же как и натриевые соли продуктов гидролиза. Исключением является соединение **37г**, показавшее умеренную активность на линии HuTu80 IC_{50} 64.1 мкМ, однако оно цитотоксично в отношении нормальных клеток Wi-38. Циклические мочевины **38а,б; 40а** не проявляли выраженного действия, при этом **38а** цитотоксично в для нормальных клеток Wi-38 (IC_{50} = 6.0 мкМ). Производные на основе диарилметилфосфонатов, таких как азиды, гидролиз, циклизация, триазолы не улучшают цитотоксических свойств; большинство таких соединений неактивны либо неселективны. Таким образом, наиболее перспективны **20б, 23б** и **25а**. Полученные закономерности могут быть использованы для дизайна новых противоопухолевых агентов.

Проведенный анализ взаимосвязи «структура–активность» для функциональнозамещенных диарилметилфосфонатов с ПЗФ-фрагментом позволил выявить структурные особенности, влияющие на цитотоксическую активность и селективность действия, представленные на рисунке 2.40.

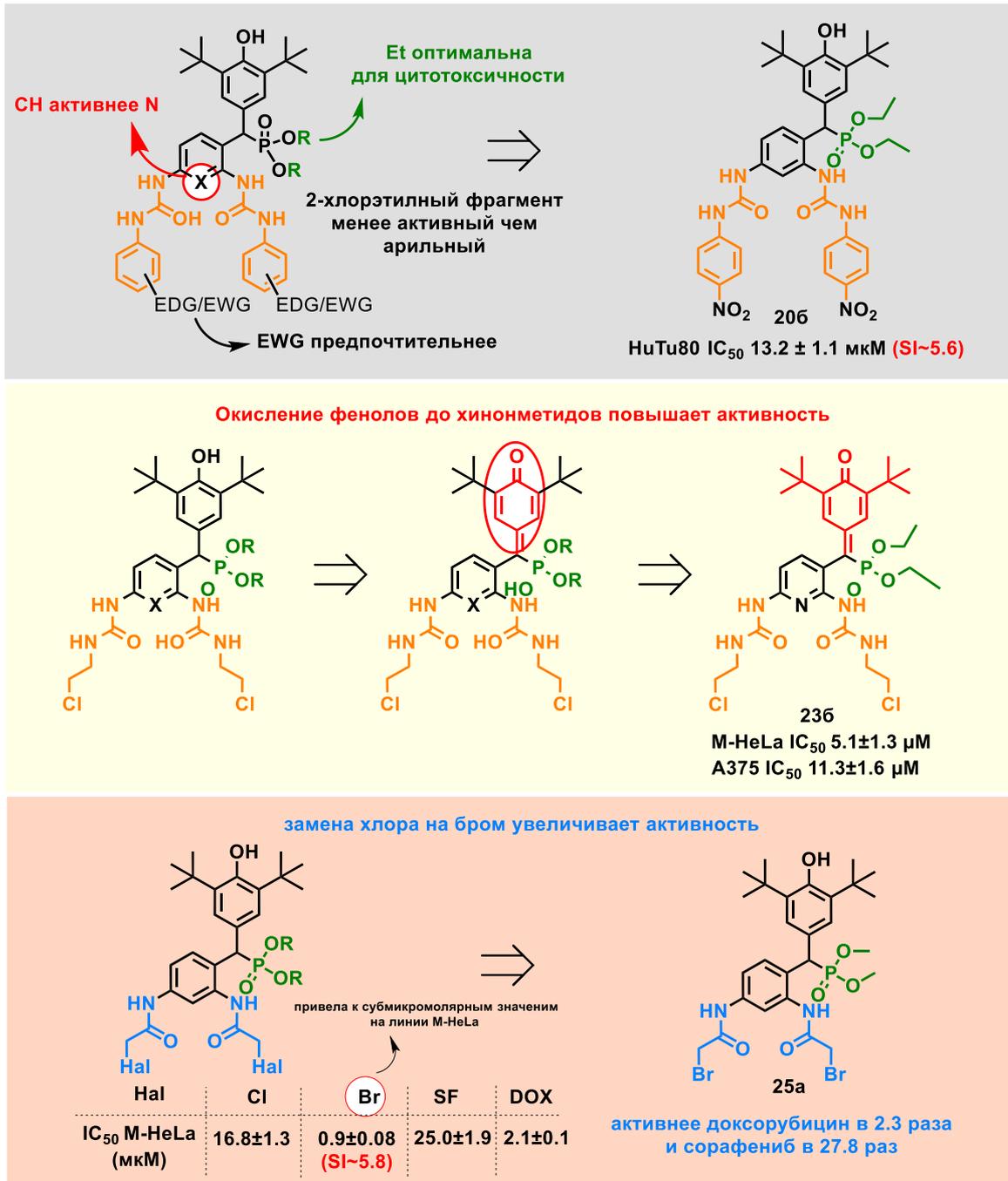


Рисунок 2.40 – Анализа «структура-активность» (SAR) синтезированных соединений

Среди диарилмочевин оптимальной является диэтоксильная группа у атома фосфора, при этом производные 1,3-диаминобензола активнее пиридиновых аналогов. Наличие метильной группы в соединении в арильном фрагменте мочевины обеспечивает высокую общую цитотоксичность (IC₅₀ 13.7–15.7 мкМ), тогда как нитрогруппа в **206** придает селективность (SI=5.6 для HuTu80). Окисление фенольных форм диалкилмочевин до хинонметидов повышает активность; соединение **236** показало IC₅₀ 5.1 мкМ на M-HeLa, в 5 раз превышая сорафениб. Замена хлора на бром в амидах дает субмикромольную активность: **25a** – лидер с IC₅₀ 0.9 мкМ на M-HeLa и SI=5.8 к нормальной линии Chang liver.

Окислительный стресс, возникающий вследствие накопления АФК, способен индуцировать снижение мембранного потенциала митохондрий, что является ключевым событием в запуске внутреннего (митохондриального) пути апоптоза. Повреждая мембраны, АФК нарушают функции митохондрий, что подчеркивает центральную роль окислительного стресса в механизмах программируемой клеточной гибели и его значимость для онкогенеза. Для изучения прооксидантной активности соединения **206**, **236** и **25a** в клетках М-HeLa (концентрации IC₅₀/2 и IC₅₀) был применен метод проточной цитометрии с флуорогенным зондом CellROX® Deep Red. Этот цитоплазматический зонд обладает высокой чувствительностью к АФК, что проявляется в значительном усилении флуоресценции (максимумы ~644/665 нм) при его окислении. Результаты (Рисунок 2.41) демонстрируют достоверное увеличение флуоресценции зонда в обработанных клетках по сравнению с интактным контролем, свидетельствующее об индукции **206**, **236** и **25a** выработки АФК. Эффект носил выраженный дозозависимый характер в обеих испытанных концентрациях.

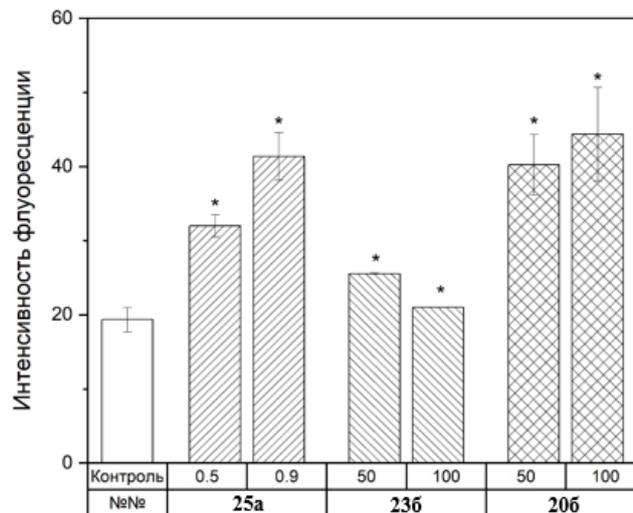


Рисунок 2.41 – Уровень АФК в клетках М-HeLa в результате 24 ч воздействия соединений **206**, **236**, **25a**. * - $p < 0,01$ при сравнении с контрольным образцом

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Физико-химические методы исследования

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

Спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P были проведены на импульсных спектрометрах ЯМР высокого разрешения Avance 600, Avance 500 и Avance 400 фирмы «Bruker» в лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е.Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Для обеспечения резонансных условий прибор настраивался на частоты 600.13 МГц (^1H), 242.94 МГц (^{31}P) и 150.92 МГц для (^{13}C) для Avance 600; на частоту 500.13 МГц для (^1H), 202.46 МГц (^{31}P), 125.76 МГц (^{13}C) для Avance 500; на частоту 399.93 МГц для (^1H), 161.90 МГц (^{31}P) и 100.57 МГц (^{13}C) для Avance 400. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C измерялись относительно остаточных сигналов растворителей CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$, шкала δ относительно ТМС с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов остаточных протонов или ядер углерода CDCl_3 или DMCO . Химический сдвиг сигнала фосфора измерялся относительно сигнала стандарта H_3PO_4 (δ_{P} 0.0 м.д.). 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.

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

ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400-4000 см⁻¹. Кристаллические образцы исследовались в таблетках KBr.

Рентгеноструктурный анализ соединений выполнен в лаборатории Дифракционных методов исследования ИОФХ им. А.Е.Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Съемка осуществлялась при температуре 293 К, 150 К, 100 К на автоматическом дифрактометре "Bruker Smart APEX2" (λ MoK α , графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом по программе SIR [166] и уточнены последовательно в изотропном и анизотропном приближениях по программе SHELXL-97 [167]. Расчеты проведены с помощью программ WinGX [168] и APEX2 [169]. Координаты атомов водорода рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программы PLATON [170].

Элементный анализ выполнен на приборе «Carlo-Erba» марки EA 1108. Элементный анализ соединений был выполнен на C, H, N-анализаторе. Содержание галогенов определяли по классическому методу Шенигера [171], а содержание фосфора методом пиролиза в токе кислорода.

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

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

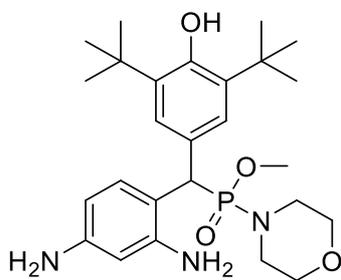
3.2 Используемые вещества и материалы

Используемые растворители очищали и обезвоживали по известным методикам [172]. 2,6-диаминопиридин, 1,3-диаминобензол, морфорлин, *m*-толлилизоцианат, *n*-толлилизоцианат, *n*-метоксифенилизоцианат, *n*-хлорфенилизоцианат, *n*-нитрофенилизоцианат, 2-хлорэтилизоцианат, азид натрия, пропаргиловый спирт, аскорбат натрия, сульфат меди(II) пентагидрат, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ), карбонат калия, хлорангидрид хлоруксусной кислоты, бромангидрид бромуксусной кислоты, 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноилхлорида, ацетилендикарбоновая кислота, L-пролин, D-пролин, L-цистеин, таурин, глицин, L-тирозин, L-гистидин, триптофан, уксусная кислота, гидроксид калия, ицатин, 5-фторизатин, 5-хлоризатин, 5-бромизатин использовались в виде коммерческих реактивов. Диалкил/дифенил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метилфосфонат синтезировали по методике [173], диалкил/дифенил((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,4-диаминофенил)метил)фосфонат [174], диалкил/дифенил((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил)фосфонат [142], метилморфолино(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илидиен)метилфосфонат [149].

3.3 Экспериментальная часть к главе 2

Метилморфолино((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил)фосфонат 4. К раствору 0.5 ммоль метилморфолино[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илидиен)метил]фосфоната **2** в 5 мл 1,4-диоксана добавляли 0.5

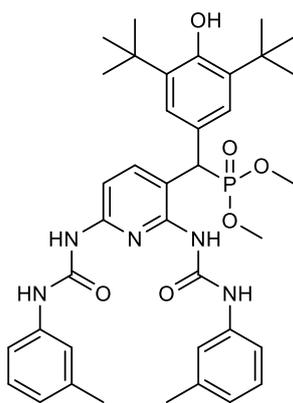


ммоль 1,3-диаминобензола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 часов. Растворитель удаляли на роторном испарителе. Продукт очищали методом колоночной хроматографией на силикагеле в системе дихлорметан:метанол (9,5:0,5). Фракции, содержащие продукт **4** [контроль при помощи ТСХ, масс-спектрометрии (MALDI-TOF)], объединяли, растворитель удаляли в вакууме роторного испарителя и сушили в вакууме масляного насоса (3 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст.). Выход 30%. Т. пл. 190–191 °С. ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 705 (P–C), 972 (P–N), 1033 (P–O–C_{alk}), 1110 (C–O–C), 1225 (P=O), 1617 (C=C_{arom}), 3370, 3457 (NH₂); 3630 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.41, 1.42 [все с, по 18H, C(CH₃)₃], 2.78, 2.99, 3.33, 3.45 (все м, 8H, CH_{2morph}), 3.59, 3.62 (все д, по 3H, OCH₃, ³J_{HH} 10.8), 4.25, 4.33 (все д, по 1H, CHP, ²J_{PH} 24.7), 5.12, 5.16, 5.20 (все уш.с, 4H, NH₂), 5.96, 6.05 (все д, по 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 1.6), 6.04 (с, 1H, OH), 6.13, 6.17 (все дд, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} = 8.1, 2.1), 7.34, 7.35, [все д, по 2H, CHCC(CH₃)₃, ³J_{HH} = 1.6], 7.25, 7.39 (все дд, по 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.3, 1.7). Спектр ЯМР ¹³C (101.90 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 30.87, 30.92 [C(CH₃)₃], 34.89, 34.92 [C(CH₃)₃], 44.86, 44.90 (NCH₂CH₂O), 45.37 (д, CHP, ¹J_{PC} 128.3), 51.10, 51.33 (д, OCH₃, ²J_{PC} 10.1), 57.51 (NCH₂CH₂O), 57.55 (NCH₂CH₂O), 104.44, 104.59 (CH_{m-Ph}), 107.03, 107.72 (C_{m-Ph}), 126.98, 126.17 [д, CHCC(CH₃)₃, ³J_{PC} 8.0], 127.51 (CCHP), 136.58 [CC(CH₃)₃], 136.83, 131.86 (д, CH_{m-Ph}, ³J_{PC} = 6.1), 145.88 (д, CNH₂, ³J_{PC} 9.1), 146.49 (CNH₂), 153.54 (COH). Спектр ЯМР ³¹P (100.57 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 31.68, 31.54. Вычислено для C₃₈H₄₈N₅O₆P, %: С, 63.78; Н, 8.24; N, 8.58; P, 6.33. Найдено (%): С, 63.55; Н, 8.23; N, 8.55; P, 6.34. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 490.22 [M+H]⁺.

Общая методика синтеза соединений 11а-г. К раствору 1 ммоль диалкил/дифенил ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил)фосфоната **7а-г** в

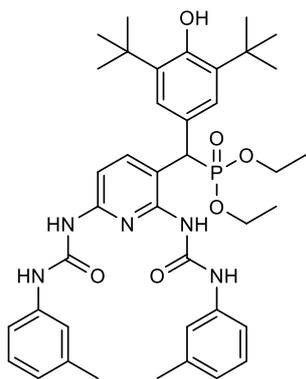
5 мл хлороформа добавили *m*-толилизотиоцианат (при соотношении реагентов 1:10 для **7а,б**; 1:8 для **7в,г**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По окончании реакции удаляли растворитель в вакууме до образования маслообразного продукта. Полученный продукт растворяли в гексане, выпавший из гексана осадок отфильтровывали и повторно промывали гексаном. Продукт сушили в вакууме масляного насоса (3 ч, 20°C, 1 мм рт.ст.). Полученные продукты представляют собой порошки белого цвета.

Диметил((2,6-бис(3-(*m*-толил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат **11а. Выход 75%. Т. пл. 201–202°C. ИК спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$):**



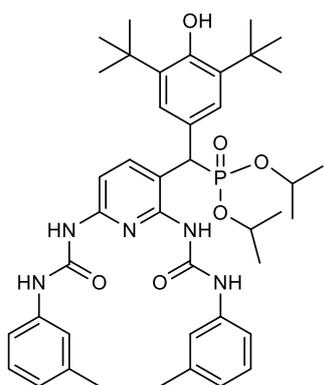
1 : 774 (P–C); 1027 (P–O–C_{алк}); 1240 (P=O); 1564, 1655 (C=C_{аром}); 1711 (C=O); 2954 (C_{алк}); 3367 (NH); 3544 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.35 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃), 3.54 (д, 3H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 6.9), 3.58 (д, 3H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 7.1), 4.92 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.7), 6.81 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 6.85 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 6.90 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 6.93 (с, 1H, OH), 7.11 (т, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8), 7.19 (т, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.32 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.40 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.40 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.45 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.50 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 8.01 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 8.95 (с, 1H, NH), 9.50 (с, 1H, NH), 9.74 (с, 1H, NH), 10.51 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 21.55 (CH₃), 21.71 (CH₃), 30.85 [C(CH₃)₃], 35.11 [C(CH₃)₃], 41.73 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 138.9), 53.44 (д,POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0), 53.74 (д,POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0), 106.20 (CH_{Py}); 114.63 (C_{Py}), 116.87 (NHC₆H₄CH₃), 117.28 (NHC₆H₄CH₃), 120.18 (NHC₆H₄CH₃), 120.58 (NHC₆H₄CH₃), 123.67 (NHC₆H₄CH₃), 123.73 (NHC₆H₄CH₃), 126.00 [CHCC(CH₃)₂], 126.05 [CHCC(CH₃)₂], 126.89 (д, CCHP, $^2J_{\text{PC}}$ 3.0), 128.75 (NHC₆H₄CH₃), 129.02 (NHC₆H₄CH₃), 138.16 (NHC₆H₄CH₃), 138.37 (NHC₆H₄CH₃), 139.65 (NHC₆H₄CH₃), 139.70 (NHC₆H₄CH₃), 139.72 [CC(CH₃)₃], 141.29 (д, CH_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 3.0), 147.88 (д, C_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 10.6), 150.19 (C_{Py}), 152.24 (C=O), 152.46 (C=O), 153.50 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (202.46 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.1. Вычислено для C₃₈H₄₈N₅O₆P, %: C, 65.03; H, 6.89; N, 9.98; P, 4.41. Найдено, %: C, 65.05; H, 6.91; N, 9.99; P, 4.42. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 702.6 [M+H]⁺; 724.6 [M+Na]⁺, 740.6 [M+K]⁺.

Диэтил((2,6-бис(3-(*m*-толил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 11б. Выход 63%. Т. пл. 201–202°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$):



1): 776 (P–C); 1025 (P–O–C_{алк}); 1200 (P=O); 1559, 1597 (C=C_{аром}); 1664 (C=O); 2959 (C_{алк}); 3309 (NH); 3621 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.04 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.11 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.35 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.21 (с, 3H, NHC₆H₄CH₃), 2.29 (с, 3H, NHC₆H₄CH₃), 3.80 - 4.00 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.84 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.9), 6.82 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3), 6.86 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3), 6.89 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 6.93 (с, 1H, OH), 7.12 (т, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8), 7.19 (т, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 7.33 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.40 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.40 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8), 7.46 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.52 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 8.02 (дд, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3, $^4J_{\text{PH}}$ 1.7), 8.95 (с, 1H, NH), 9.50 (с, 1H, NH), 9.72 (с, 1H, NH), 10.57 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.91 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.46 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 4.5), 16.61 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 4.5), 21.56 (CH₃), 21.71 (CH₃), 30.84 [C(CH₃)₃], 35.11 [C(CH₃)₃], 42.42 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 138.9), 62.45 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.1), 62.84 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.1), 106.03 (CH_{Py}); 114.74 (C_{Py}), 116.82 (NHC₆H₄CH₃), 117.33 (NHC₆H₄CH₃), 120.13 (NHC₆H₄CH₃), 120.64 (NHC₆H₄CH₃), 123.66 (NHC₆H₄CH₃), 123.70 (NHC₆H₄CH₃), 126.16 [CHCC(CH₃)₂], 126.20 [CHCC(CH₃)₂], 127.04 (д, CCHP, $^2J_{\text{PC}}$ 3.0), 128.73 (NHC₆H₄CH₃), 129.02 (NHC₆H₄CH₃), 138.13 (NHC₆H₄CH₃), 138.37 (NHC₆H₄CH₃), 139.64 [CC(CH₃)₃], 139.68 (NHC₆H₄CH₃), 139.73 (NHC₆H₄CH₃), 141.25 (CH_{Py}), 147.92 (д, C_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 150.10 (C_{Py}), 152.17 (C=O), 152.49 (C=O), 153.44 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 26.9. Вычислено для C₄₀H₅₂N₅O₆P, %: C, 65.83; H, 7.18; N, 9.60; P, 4.24. Найдено, %: C, 65.85; H, 7.20; N, 9.61; P, 4.26. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 730.5 [M+H]⁺, 768.5 [M+K]⁺.

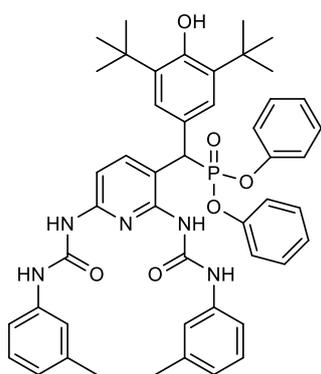
Диизопропил((2,6-бис(3-(*m*-толил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 11в. Выход 52%. Т. пл. 205–206°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$):



779 (P–C); 997 (P–O–C_{алк}); 1201 (P=O); 1555, 1609 (C=C_{аром}); 1671 (C=O); 2960 (C_{алк}); 3301 (NH); 3631 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81 (д, 3H, CH(CH₃)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2), 1.00 (д, 3H, CH(CH₃)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2), 1.19 (д, 6H, CH(CH₃)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2), 1.35 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.21 (с, 3H, NHC₆H₄CH₃), 2.29 (с, 3H, NHC₆H₄CH₃), 4.41 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 4.52 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 4.73 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.9), 6.81 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 6.85 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 6.90 (с, 1H, OH), 6.93 (с, 1H, OH), 7.12 (т, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8), 7.19 (т, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 7.37 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.39

(с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.40 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, ³J_{НН} 6.4), 7.47 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.54 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, ³J_{НН} 8.2), 8.07 (д, 1H, CH_{Py}, ³J_{НН} 8.2), 8.98 (с, 1H, NH), 9.51 (с, 1H, NH), 9.67 (с, 1H, NH), 10.67 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 21.69 (CH₃), 23.23 [д, OCH(C₆H₅)₂, ³J_{PC} 5.0], 23.74 [д, OCH(C₆H₅)₂, ³J_{PC} 5.0], 24.21 [OCH(C₆H₅)₂], 24.49 [OCH(C₆H₅)₂], 30.79 [C(C₆H₅)₃]; 35.08 [C(C₆H₅)₃], 42.44 (д, CH_{Py}, ¹J_{PC} 142.38), 70.71 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 7.6), 71.39 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 7.6), 105.6 (CH_{Py}); 114.97 (C_{Py}), 116.68 (NHC₆H₄CH₃), 117.39 (NHC₆H₄CH₃), 119.99 (NHC₆H₄CH₃), 120.71 (NHC₆H₄CH₃), 123.63 (NHC₆H₄CH₃), 123.64 (NHC₆H₄CH₃), 126.26 [CHCC(CH₃)₂], 126.33 [CHCC(CH₃)₂], 127.17 (д, CCH_{Py}, ²J_{PC} 2.5), 128.67 (NHC₆H₄CH₃), 129.02 (NHC₆H₄CH₃), 138.07 (NHC₆H₄CH₃), 138.37 (NHC₆H₄CH₃), 139.59 [CC(CH₃)₃], 139.68 (NHC₆H₄CH₃), 139.71 (NHC₆H₄CH₃), 140.97 (д, CH_{Py}, ³J_{PC} 7.6), 147.78 (C_{Py}), 149.97 (C_{Py}), 152.05 (C=O), 152.51 (C=O), 153.39 (COH). Спектр ЯМР ³¹P (161.9 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 24.3. Вычислено для C₄₂H₅₆N₅O₆P, %: С, 66.56; Н, 7.45; N, 9.24; P, 4.09. Найдено, %: С, 66.58; Н, 7.47; N, 9.26; P, 4.10. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 758.7 [M+H]⁺; 780.8 [M+Na]⁺, 796.7 [M+K]⁺.

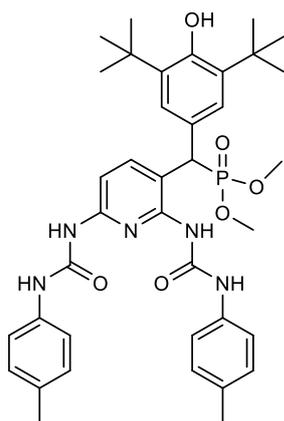
Дифенил((2,6-бис(3-(*m*-толил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 11г. Выход 60%. Т. пл. 208–209°C. ИК спектр (KBr, ν/см⁻¹): 771 (P–C); 1161 (P–O–C_{аром}); 1207 (P=O); 1558, 1595 (C=C_{аром}); 1664 (C=O); 2924 (C_{алк}); 3351 (NH); 3624 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.32 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃), 5.44 (д, 1H, CH_{Py}, ²J_{PH} 28.0), 6.79 (д, 1H, CH_{Py}, ³J_{НН} 8.4), 6.82 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, ³J_{НН} 7.5), 6.84 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, ³J_{НН} 7.5), 6.68 (д, 2H, OC₆H₅, ³J_{НН} 8.0), 7.01 (с, 1H, OH), 7.01 (т, 2H, OC₆H₅, ³J_{НН} 7.6), 7.10-7.30 (м, 6H, OC₆H₅, NHC₆H₄CH₃), 7.32 (т, 2H, OC₆H₅, ³J_{НН} 7.8), 7.34 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.41 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.43 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.46 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, ³J_{НН} 8.0), 7.52 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, ³J_{НН} 8.0), 8.17 (д, 1H, CH_{Py}, ³J_{НН} 8.5), 9.09 (с, 1H, NH), 9.56 (с, 1H, NH), 9.74 (с, 1H, NH), 10.52 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 22.07 (CH₃), 22.22 (CH₃), 31.22 [C(C₆H₅)₃], 35.61 [C(C₆H₅)₃], 43.35 (д, CH_{Py}, ¹J_{PC} 139.4), 106.85 (CH_{Py}); 114.10 (C_{Py}), 117.43 (NHC₆H₄CH₃), 117.82 (NHC₆H₄CH₃), 120.74 (NHC₆H₄CH₃), 121.14 (NHC₆H₄CH₃), 121.14 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 3.0), 121.31 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 3.0), 124.24 (NHC₆H₄CH₃), 124.31 (NHC₆H₄CH₃), 126.00 (д, CCH_{Py}, ²J_{PC} 5.1), 126.02 (OC₆H₅), 126.26 (OC₆H₅), 127.04 [CHCC(CH₃)₃], 127.11 [CHCC(CH₃)₃], 129.54 (NHC₆H₄CH₃), 129.59 (NHC₆H₄CH₃), 129.10 (NHC₆H₄CH₃), 130.51 (OC₆H₅), 130.82 (OC₆H₅), 138.69 (NHC₆H₄CH₃), 138.91 (NHC₆H₄CH₃), 140.10 (NHC₆H₄CH₃), 140.18 (NHC₆H₄CH₃), 140.47 [CC(CH₃)₃], 141.60 (д, CH_{Py}, ³J_{PC} 3.0), 147.62 (д, C_{Py}, ³J_{PC} 12.12), 150.96 (д, OC₆H₅, ²J_{PC} 11.1), 151.01 (C_{Py}), 151.22 (д, OC₆H₅, ²J_{PC}



10.1), 152.81 (C=O), 152.96 (C=O), 154.49 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 19.2. Вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$, %: С, 69.80; Н, 6.35; N, 8.48; P, 3.75. Найдено, %: С, 69.82; Н, 6.37; N, 8.49; P, 3.76. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 826.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 848.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 864.2 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

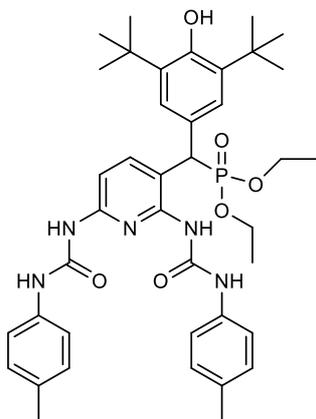
Общая методика синтеза соединений 12а-г, 13а-г. К раствору 1 ммоль диалкил/дифенил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил]фосфоната **1а-г** в 5 мл хлороформа добавляли *n*-толилизотиоцианат или *n*-метоксифенилизотиоцианат (мольное соотношение реагентов 1:10 для **1а,б**; 1:8 для **1в,г**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали гексаном и этилацетатом, а затем сушили в вакууме масляного насоса (3 ч, 20°C, 1 мм рт.ст.). Полученные продукты представляют собой порошки белого цвета.

Диметил((2,6-бис(3-(*n*-толил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 12а. Выход 60%. Т. пл. 217–218°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 795 (P–C); 1028, 1055 (P–O–C_{алк}); 1239 (P=O); 1595, 1656 (C=C_{аром}); 1706 (C=O); 2925 (C_{алк}); 3363 (NH); 3539 (OH). Спектр ЯМР ^1H



1): 1.34 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃), 3.54 (д, 3H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 10.8), 3.57 (д, 3H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 7.2), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.92 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.9), 6.92 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 6.94 (с, 1H, OH), 7.05 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 7.13 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.31 (с, 2H, [CHCC(CH₃)₂]), 7.47 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9), 7.55 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 8.01 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 8.93 (с, 1H, NH), 9.44 (с, 1H, NH), 9.78 (с, 1H, NH), 10.39 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 20.87 (CH₃), 30.86 [C(CH₃)₃], 35.12 [C(CH₃)₃], 41.73 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 139.9), 53.42 (д, POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0), 53.74 (д, POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0), 106.06 (CH_{Py}); 114.47 (C_{Py}), 119.83 (NHC₆H₄CH₃), 120.08 (NHC₆H₄CH₃), 126.03 [CHCC(CH₃)₂], 126.06 [CHCC(CH₃)₂], 126.89 (CCHP), 129.37 (NHC₆H₄CH₃), 129.60 (NHC₆H₄CH₃), 131.79 (NHC₆H₄CH₃), 131.96 (NHC₆H₄CH₃), 137.12 (NHC₆H₄CH₃), 137.23 (NHC₆H₄CH₃), 139.71 [CC(CH₃)₃], 141.30 (CH_{Py}), 148.02 (д, C_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 10.6), 150.18 (C_{Py}), 152.32 (C=O), 152.49 (C=O), 153.51 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.5. Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$, %: С, 65.03; Н, 6.89; N, 9.98; P, 4.41. Найдено, %: С, 65.04; Н, 6.90; N, 10.00; P, 4.43. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 702.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 724.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 740.7 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

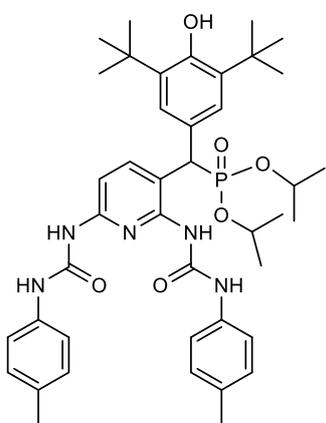
Диэтил((2,6-бис(3-(*n*-толил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 12б. Выход 71%. Т. пл. 229–230°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$):



815 (P–C); 1100 (P–O–C_{алк}); 1224 (P=O); 1548, 1603 (C=C_{аром}); 1642 (C=O); 2960 (C_{алк}); 3325 (NH); 3620 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.03 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.10 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.35 [с, 18H, CH(CH₃)₂], 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃), 3.83 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.94 (м, 3H, OCH₂CH₃), 4.84 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.7), 6.90 (с, 1H, OH), 6.91 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0), 7.05 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.13 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.32 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.47 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.55 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 8.00 (д,

1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 8.92 (с, 1H, NH), 9.43 (с, 1H, NH), 9.75 (с, 1H, NH), 10.43 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.46 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 4.6), 16.61 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 4.6), 20.87 (CH₃), 30.84 [C(CH₃)₃], 35.10 [C(CH₃)₃], 42.38 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 138.9), 62.43 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.1), 62.82 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.1), 105.90 (CH_{Py}); 114.61 (C_{Py}), 119.75 (NHC₆H₄CH₃), 120.10 (NHC₆H₄CH₃), 126.15 [CHCC(CH₃)₂], 126.20 [CHCC(CH₃)₂], 127.04 (д, CCHP, $^2J_{\text{PC}}$ 3.0), 129.35 (NHC₆H₄CH₃), 129.61 (NHC₆H₄CH₃), 131.78 (NHC₆H₄CH₃), 131.93 (NHC₆H₄CH₃), 137.11 (NHC₆H₄CH₃), 137.23 (NHC₆H₄CH₃), 139.63 [CC(CH₃)₃], 141.24 (CH_{Py}), 148.01 (д, C_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 150.07 (C_{Py}), 152.23 (C=O), 152.49 (C=O), 153.42 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (242.92 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 25.9. Вычислено для C₄₀H₅₂N₅O₆P, %: C, 65.83; H, 7.18; N, 9.60; P, 4.24. Найдено, %: C, 65.84; H, 7.19; N, 9.62; P, 4.25. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 730.8 [M+H]⁺; 752.8 [M+Na]⁺; 768.8 [M+K]⁺.

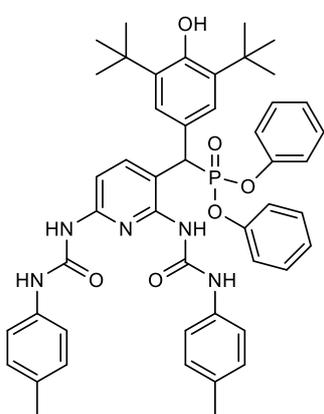
Диизопропил((2,6-бис(3-(*n*-толил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 12в. Выход 55%. Т. пл. 201–202°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$):



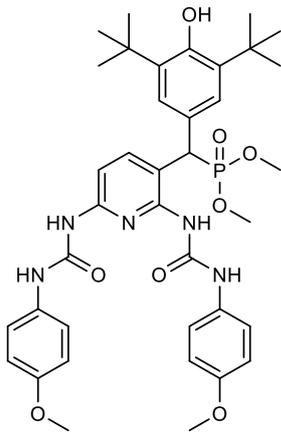
815 (P–C); 1100 (P–O–C_{алк}); 1236 (P=O); 1599, 1671 (C=C_{аром}); 1726 (C=O); 2974 (C_{алк}); 3307 (NH); 3633 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 [д, 3H, OCH(CH₃)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 12], 1.01 [д, 3H, CH(CH₃)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 6], 1.19 [д, 6H, OCH(CH₃)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 12], 1.35 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.26 (д, 3H, C₆H₄CH₃), 2.29 (д, 3H, C₆H₄CH₃), 4.42 [м, 1H, OCH(CH₃)₂], 4.52 [м, 1H, OCH(CH₃)₂], 4.74 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 27.0), 6.88 (с, 1H, OH), 6.89 (д, 2H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0), 7.06 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 7.15 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 7.37 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.48 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 12), 7.58 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 8.06 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 12), 8.96 (с, 1H, NH), 9.43 (с, 1H, NH), 9.72 (с, 1H, NH), 10.53 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 20.87

(CH₃), 23.27 [д, OCH(CH₃)₂, ³J_{PC} 4.5], 23.76 [д, OCH(CH₃)₂, ³J_{PC} 4.5], 24.24 [OCH(CH₃)₂], 24.50 [OCH(CH₃)₂], 30.82 [C(CH₃)₃]; 35.10 [C(CH₃)₃], 42.03 (д, CHP, ¹J_{PC} 140.4), 70.74 (д, OCH(CH₃)₂, ²J_{PC} 7.6), 71.40 (д, OCH(CH₃)₂, ²J_{PC} 7.6), 105.75 (CH_{Py}); 114.88 (C_{Py}), 119.66 (NHC₆H₄CH₃), 120.19 (NHC₆H₄CH₃), 126.32 [CHCC(CH₃)₂], 126.36 [CHCC(CH₃)₂], 127.22 (CCHP), 129.32 (NHC₆H₄CH₃), 129.63 (NHC₆H₄CH₃), 137.16 (NHC₆H₄CH₃), 137.26 (NHC₆H₄CH₃), 139.60 [CC(CH₃)₃], 140.99 (CH_{Py}), 147.98 (д, C_{Py}, ³J_{PC} 9.1), 150.02 (C_{Py}), 152.16 (C=O), 152.54 (C=O), 153.40 (COH). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 25.4. Вычислено для C₄₂H₅₆N₅O₆P, %: С, 66.56; Н, 7.45; N, 9.24; P, 4.09. Найдено, %: С, 66.57; Н, 7.47; N, 9.27; P, 4.11. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 758.7 [M+H]⁺; 780.6 [M+Na]⁺, 802.6 [M+K]⁺.

Дифенил((2,6-бис(3-(*n*-толил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 12г. Выход 68%. Т. пл. 208–209°C. ИК спектр (KBr, ν/см⁻¹): 762 (P–C); 1163 (P–O–C_{арил}); 1207 (P=O); 1548, 1596 (C=C_{аром}); 1727 (C=O); 2956 (C_{алк}); 3301 (NH); 3631 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.32 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃), 5.44 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 28.2), 6.68 (д, 2H, NHC₆H₄OCH₃, ³J_{NH} 8.0), 7.00 (м, 4H, NHC₆H₄OCH₃, CH_{Py}, OH), 7.05-7.15 (м, 6H, OC₆H₅), 7.22 (т, 2H, OC₆H₅, ³J_{NH} 7.8), 7.32 (т, 2H, OC₆H₅, ³J_{NH} 7.8), 7.42 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.48 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, ³J_{NH} 7.4), 7.56 (д, 2H, NHC₆H₄CH₃, ³J_{NH} 8.2), 8.16 (д, 1H, CH_{Py}, ³J_{NH} 8.0), 9.05 (с, 1H, NH), 9.49 (с, 1H, NH), 9.77 (с, 1H, NH), 10.39 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, 303 К, DMSO-*d*₆, δ_C, м.д., (J/Гц): 21.32 (CH₃), 31.21 [C(CH₃)₃]; 35.60 [C(CH₃)₃], 43.29 (д, CHP, ¹J_{PC} 140.8), 106.70 (CH_{Py}); 113.90 (C_{Py}), 120.34 (NHC₆H₄CH₃), 120.57 (NHC₆H₄CH₃), 121.10 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 4.0), 121.28 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 3.0), 126.01 [CHCC(CH₃)₂], 126.01 (CCHP), 126.23 [CHCC(CH₃)₂], 129.88 (NHC₆H₄CH₃), 130.50 (NHC₆H₄CH₃), 130.80 (OC₆H₅), 131.49 (OC₆H₅), 132.32 (NHC₆H₄CH₃), 132.51 (NHC₆H₄CH₃), 137.54 (NHC₆H₄CH₃), 137.68 (NHC₆H₄CH₃), 140.43 [CC(CH₃)₃], 141.57 (д, C_{Py}, ³J_{PC} 5.1), 148.71 (д, C_{Py}, ³J_{PC} 9.1), 150.92 (д, OC₆H₅, ²J_{PC} 10.1), 150.97 (C_{Py}), 151.20 (д, OC₆H₅, ²J_{PC} 9.1), 152.83 (C=O), 152.93 (C=O), 153.62 (COH). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 19.2. Вычислено для C₄₈H₅₂N₅O₆P, %: С, 69.80; Н, 6.35; N, 8.48; P, 3.75. Найдено, %: С, 69.81; Н, 6.36; N, 8.50; P, 3.77. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 826.9 [M+H]⁺, 848.9 [M+Na]⁺, 864.9 [M+K]⁺.

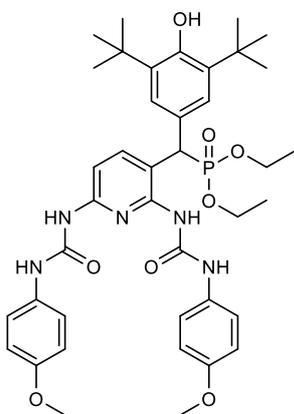


Диметил((2,6-бис-(3-(4-метоксифенил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 13а. Выход 51%. Т. пл. 214–215°C. ИК спектр



(KBr, ν/cm^{-1}): 830 (P–C) 1026 ($\text{C}_{\text{арил}}\text{–O–C}_{\text{алк}}$); 1040, 1055 (P–O– $\text{C}_{\text{алк}}$); 1238 (P=O); 1559, 1598 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1707 (C=O); 2957 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3374 (NH); 3575 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.35 [с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.54 (д, 3H, OCH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 10.8), 3.58 (д, 3H, OCH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 10.8), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 4.93 (д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 26.8), 6.82 (д, 2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0), 6.92 (м, 4H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, OH, CH_{Py}), 7.32 (с, 2H, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$), 7.48 (д, 2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0), 7.54 (д, 2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1), 8.00 (д, 1H, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 8.91 (с, 1H, NH), 9.40 (с, 1H, NH), 9.78 (с, 1H, NH), 10.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.83 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.09 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 41.62 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 139.9), 53.41 (д, POCH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.3), 53.72 (д, POCH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.6), 55.62 (OCH_3), 55.69 (OCH_3), 105.80 (CH_{Py}); 114.15 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.25 (д, C_{Py} , $^2J_{\text{PC}}$ 2.5), 114.39 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 121.58 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 121.63 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 125.99 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 126.04 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 126.88 (д, CCHP , $^2J_{\text{PC}}$ 3.8), 132.63 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 132.79 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 139.67 [$\text{CC}(\text{CH}_3)_3$], 141.28 (д, CH_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 5.0), 148.02 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 12.6), 150.16 (C_{Py}), 152.47 (C=O), 152.55 (C=O), 153.46 (COH), 155.31 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 155.48 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.6. Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_8\text{P}$, %: C, 62.20; H, 6.59; N, 9.54; P, 4.22. Найдено, %: C, 62.21; H, 6.61; N, 9.55; P, 4.25. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 756.7 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 772.7 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$.

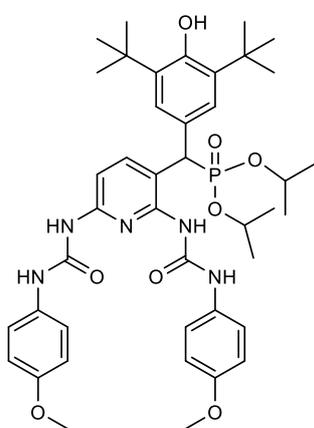
Диэтил((2,6-бис-(3-(4-метоксифенил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 13б. Выход 46%. Т. пл. 214–215°C. ИК спектр (KBr,



ν/cm^{-1}): 829 (P–C); 1021, 1050 (P–O– $\text{C}_{\text{алк}}$); 1228 (P=O); 1603, 1667 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1721 (C=O); 2958 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3306 (NH); 3598 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.04 (т, 3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 1.10 (т, 3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 1.35 [с, 18H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.83 (м, 1H, OCH_2CH_3), 3.94 (м, 3H, OCH_2CH_3), 4.85 (д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 26.9), 6.82 (д, 2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3), 6.89 (д, 1H, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.0), 6.91 (м, 3H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, OH), 7.32 (с, 2H, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$), 7.47 (д, 2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1), 7.55 (д, 2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3), 7.99 (д, 1H, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 8.90 (с, 1H, NH), 9.40 (с, 1H, NH), 9.74 (с, 1H, NH), 10.36 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.43 (д, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 6.1), 16.57 (д, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 6.1), 30.81 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.08 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 42.34 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 139.4), 55.61 (OCH_3), 55.68 (OCH_3),

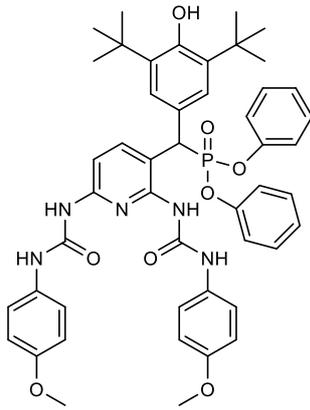
62.41 (д, OCH_2CH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.1), 62.79 (д, OCH_2CH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 105.64 (CH_{Py}); 114.12 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.22 (д, C_{Py} , $^2J_{\text{PC}}$ 3.0), 114.39 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 121.51 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 121.66 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 126.13 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 126.20 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 127.02 (д, CCHP , $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 132.65 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 132.81 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 139.58 [$\text{CC}(\text{CH}_3)_3$], 141.23 (д, CH_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 148.10 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 150.07 (C_{Py}), 152.40 ($\text{C}=\text{O}$), 152.56 ($\text{C}=\text{O}$), 153.40 (COH), 155.30 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 155.46 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 26.3. Вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$, %: С, 69.80; Н, 6.35; N, 8.48; P, 3.75. Найдено, %: С, 69.81; Н, 6.36; N, 8.50; P, 3.77. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 762.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 784.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 800.8 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Диизопропил((2,6-бис-(3-(4-метоксифенил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 13в. Выход 51%. Т. пл. 201–202°C. ИК спектр



(KBr, ν/cm^{-1}): 828 (P–C); 1004 (P–O–C_{алк}); 1243 (P=O); 1602, 1670 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1720 ($\text{C}=\text{O}$); 2957 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3200 (NH); 3412 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 [д, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2], 1.00 [д, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.1], 1.19 [м, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.35 [с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.75 (с, 3H, OCH_3), 4.41 [м, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.51 [м, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.73 (д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 27.0), 6.82 (д, 2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0), 6.86 (м, 1H, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 6), 6.91 (м, 3H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, OH), 7.36 (с, 2H, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$), 7.47 (д, 2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7), 7.57 (д, 2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3), 8.03 (д, 1H, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 8.94 (с, 1H, NH), 9.41 (с, 1H, NH), 9.68 (с, 1H, NH), 10.48 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.29 [д, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.5], 23.77 [д, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.5], 24.23 [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 24.49 [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 30.83 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 35.10 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 42.02 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 138.9), 55.65 (OCH_3), 55.73 (OCH_3), 70.75 (д, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^2J_{\text{PC}}$ 6.1), 71.38 (д, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^2J_{\text{PC}}$ 6.1), 105.54 (CH_{Py}); 114.13 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.45 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.57 (д, C_{Py} , $^2J_{\text{PC}}$ 3.0), 121.44 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 121.75 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 126.33 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 126.38 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 127.24 (CCHP), 132.73 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 132.87 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 139.58 [$\text{CC}(\text{CH}_3)_3$], 141.03 (д, CH_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 148.08 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 9.1), 150.04 (C_{Py}), 152.35 ($\text{C}=\text{O}$), 152.63 ($\text{C}=\text{O}$), 153.39 (COH), 155.33 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 155.47 ($\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 25.5. Вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$, %: С, 63.86; Н, 7.15; N, 8.87; P, 3.92. Найдено, %: С, 63.90; Н, 7.18; N, 8.90; P, 3.93. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 790.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 812.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 829.6 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

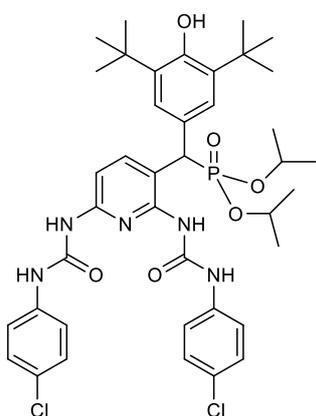
Дифенил((2,6-бис-(3-(4-метоксифенил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 13г. Выход 66%. Т. пл. 201–202°C. ИК спектр



(KBr, ν/cm^{-1}): 827 (P–C); 1026 (P–O–C_{аром}); 1244 (P=O); 1600, 1662 (C=C_{аром}); 1720 (C=O); 2955 (C_{алк}); 3078 (NH); 3367 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.32 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.72 (с, 3H, OCH₃), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 5.45 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 28.0), 6.68 (д, 2H, NHC₆H₄OCH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 6.83 (д, 2H, NHC₆H₄OCH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 6.85 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8), 6.92 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0), 6.98 (с, 1H, OH), 7.00 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8), 7.11 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4), 7.17 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 7.22 (т, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8), 7.32 (т, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8), 7.43 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.49 (д, 2H, NHC₆H₄OCH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9), 7.55 (д, 2H, NHC₆H₄OCH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0), 8.14 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 9.01 (с, 1H, NH), 9.44 (с, 1H, NH), 9.76 (с, 1H, NH), 10.30 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 30.69 [C(CH₃)₃], 35.07 [C(CH₃)₃], 42.72 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ = 140.4), 55.63 (OCH₃), 55.70 (OCH₃), 105.93 (CH_{Py}), 113.02 (д, C_{Py}, $^2J_{\text{PC}}$ 3.3), 114.16 (NHC₆H₄OCH₃), 114.40 (NHC₆H₄OCH₃), 120.58 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 120.75 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 121.63 (NHC₆H₄OCH₃), 125.45 (CCHP), 125.49 [CHCC(CH₃)₃], 125.71 [CHCC(CH₃)₃], 126.49 (OC₆H₅), 126.57 (OC₆H₅), 129.98 (OC₆H₅), 130.29 (OC₆H₅), 132.55 (NHC₆H₄OCH₃), 132.74 (NHC₆H₄OCH₃), 139.90 [CC(CH₃)₃], 141.04 (д, CH_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 148.26 (д, C_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 12.1), 150.40 (д, OC₆H₅, $^2J_{\text{PC}}$ 8.1), 150.44 (C_{Py}), 150.67 (д, OC₆H₅, $^2J_{\text{PC}}$ 10.1), 152.49 (C=O), 153.43 (COH), 155.32 (NHC₆H₄OCH₃), 155.51 (NHC₆H₄OCH₃). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 20.4. Вычислено для C₄₈H₅₂N₅O₈P, %: C, 67.20; H, 6.11; N, 8.16; P, 3.61. Найдено, %: C, 67.25; H, 6.14; N, 8.20; P, 3.64. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 858.9 [M+H]⁺; 880.9 [M+Na]⁺, 896.9 [M+K]⁺.

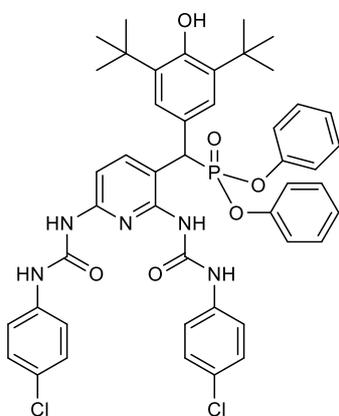
Общая методика синтеза соединений 17в,г; 18в,г. К раствору 1 ммоль диалкил/дифенил ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил)фосфоната 7в,г в 5 мл хлороформа добавляли 8 ммоль *n*-хлор-/*n*-нитро-фенилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали сначала гексаном, затем этилацетатом. Полученные продукты сушили в вакууме масляного насоса (3 ч, 20°C, 1 мм рт.ст). Соединения 17 в,г представляют собой порошки белого цвета, 18 в,г порошки желтого цвета.

Диизопропил((2,6-бис(3-(*n*-хлорфенил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 17в. Выход 51%. белый порошок. Т. пл. 222–



223°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 852 (P–C); 1011 (P–O–C_{алк}); 1248 (P=O); 1598, 1620 (C=C_{аром}); 1735 (C=O); 2980 (C_{алк}); 3338 (NH); 3621 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81 (д, 3H, CH(C $\underline{\text{H}}_3$)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 6.1), 0.99 (д, 3H, CH(C $\underline{\text{H}}_3$)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 6.1), 1.19 [д, 6H, OCH(C $\underline{\text{H}}_3$)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 6.1], 1.35 [с, 18H, C(CH $\underline{\text{H}}_3$)₃], 4.40 (м, 1H, CH(C $\underline{\text{H}}_3$)₂), 4.52 (м, 1H, CH(C $\underline{\text{H}}_3$)₂), 4.73 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.9), 6.87 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 6.89 (с, 1H, OH), 7.30 (д, 2H, NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7), 7.36 (с, 2H, CHCC(CH $\underline{\text{H}}_3$)₃), 7.40 (д, 1H, NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8), 7.61 (д, 1H, NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8), 7.70 (д, 1H, NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8), 8.06 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 9.10 (с, 1H, NH), 9.61 (с, 1H, NH), 9.89 (с, 1H, NH), 10.75 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.75 [д, OCH(C $\underline{\text{H}}_3$)₂, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1], 24.26 [д, OCH(C $\underline{\text{H}}_3$)₂, $^3J_{\text{PC}}$ 4.5], 24.72 [OCH(C $\underline{\text{H}}_3$)₂], 24.99 [OCH(C $\underline{\text{H}}_3$)₂], 31.31 [C(C $\underline{\text{H}}_3$)₃]; 35.60 [C(C $\underline{\text{H}}_3$)₃], 43.57 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 138.4), 71.28 (д, OCH(CH $\underline{\text{H}}_3$)₂, $^2J_{\text{PC}}$ 8.1), 71.98 (д, OCH(CH $\underline{\text{H}}_3$)₂, $^2J_{\text{PC}}$ 8.1), 106.70 (CH_{Py}); 115.79 (C_{Py}), 121.58 (NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$), 122.22 (NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$), 126.80 (NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$), 126.88 (NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$), 127.17 [CHCC(CH $\underline{\text{H}}_3$)₂], 127.21 [CHCC(CH $\underline{\text{H}}_3$)₂], 127.59 (CCHP), 129.30 (NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$), 129.64 (NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$), 139.21 (NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$), 139.27 (NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$), 140.14 [CC(CH $\underline{\text{H}}_3$)₃], 141.71 (CH_{Py}), 148.33 (C_{Py}), 150.36 (C_{Py}), 152.70 (C=O), 153.00 (C=O), 153.94 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.3. Вычислено для C₄₀H₅₀Cl₂N₅O₆P, %: C, 60.15; H, 6.31; Cl, 8.88; N, 8.77; P, 3.88. Найдено, %: C, 60.20; H, 6.33; Cl, 8.90; N, 8.80; P, 3.90. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 798.4 [M+H]⁺, 820.4 [M+Na]⁺, 836.4 [M+K]⁺.

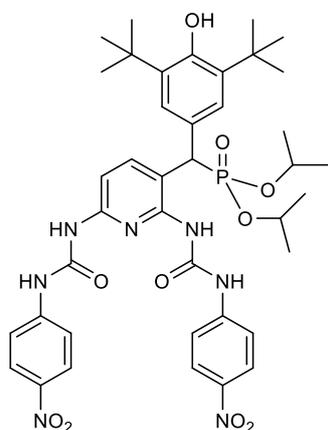
Дифенил((2,6-бис(3-(*n*-хлорфенил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 17г. Выход 66%. Т. пл. 292–293°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}):



827 (P–C); 1092 (P–O–C_{аром}); 1244 (P=O); 1600, 1662 (C=C_{аром}); 1720 (C=O); 2955 (C_{алк}); 3078 (NH); 3367 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.31 [с, 18H, C(CH $\underline{\text{H}}_3$)₃], 5.46 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 28.3), 6.68 (д, 2H, OC $\underline{\text{H}}_5$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 6.97 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 7.00 (с, 1H, OH), 7.00 (д, 2H, OC $\underline{\text{H}}_5$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 7.11 (т, 1H, OC $\underline{\text{H}}_5$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4), 7.17 (т, 1H, OC $\underline{\text{H}}_5$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 7.22 (т, 2H, OC $\underline{\text{H}}_5$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8), 7.31 (д, 2H, NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9), 7.32 (т, 2H, OC $\underline{\text{H}}_5$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8), 7.41 (д, 2H, NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9), 7.42 (с, 2H, CHCC(CH $\underline{\text{H}}_3$)₃), 7.62 (д, 2H, NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9), 7.69 (д, 2H, NHC $\underline{\text{H}}_4\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9), 8.17 (дд, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, 1.3), 9.22 (с, 1H, NH), 9.66 (с, 1H, NH), 10.01 (с, 1H, NH), 10.63 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.69 [C(C $\underline{\text{H}}_3$)₃], 35.08 [C(C $\underline{\text{H}}_3$)₃],

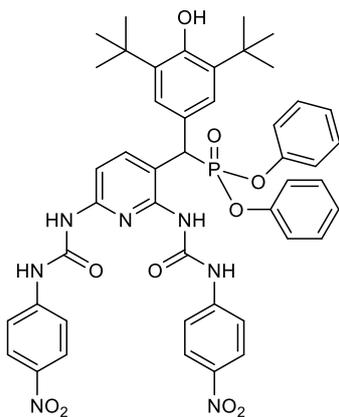
42.73 (д, СНР, $^1J_{PC}$ 138.6), 106.52 (СНР_у), 113.79 (СНР_у), 120.59 (д, ОС₆Н₅, $^3J_{PC}$ 2.5), 120.75 (д, ОС₆Н₅, $^3J_{PC}$ 2.5), 121.20, (NHC₆H₄Cl), 121.59 (NHC₆H₄Cl), 125.42 (д, СНР, $^2J_{PC}$ 5.0), 125.51 [СНРСС(СН₃)₃], 125.72 [СНРСС(СН₃)₃], 126.51 (NHC₆H₄Cl), 126.58 (NHC₆H₄Cl), 126.66 (ОС₆Н₅), 126.71 (ОС₆Н₅), 128.84 (NHC₆H₄Cl), 129.10 (NHC₆H₄Cl), 129.99 (ОС₆Н₅), 130.29 (ОС₆Н₅), 138.60 (NHC₆H₄Cl), 138.67 (NHC₆H₄Cl), 139.92 [СС(СН₃)₃], 141.25 (д, СНР_у, $^3J_{PC}$ 6.3), 147.92 (д, СНР_у, $^3J_{PC}$ 11.3), 150.24 (СНР_у), 150.38 (д, ОС₆Н₅, $^2J_{PC}$ 10.1), 150.65 (д, ОС₆Н₅, $^2J_{PC}$ 10.1), 152.36 (С=О), 152.39 (С=О), 153.93 (СОН). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 19.1. Вычислено для С₄₆Н₅₆Cl₂N₅O₆P, %: С, 63.74; Н, 5.35; Cl, 8.18; N, 8.08; P, 3.57. Найдено, %: С, 63.77; Н, 5.36; Cl, 8.20; N, 8.10; P, 3.60. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), *m/z*: 866.6 [M+H]⁺; 888.9 [M+Na]⁺, 904.7 [M+K]⁺.

Диизопропил((2,6-бис(3-(*n*-хлорфенил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 18в. Выход 52%. Т. пл. 273–274°С. ИК спектр



(КВг, ν/cm^{-1}): 848 (P–C); 1026 (P–O–С_{алк}); 1210 (P=O); 1595, 1680 (C=C_{аром}); 1713 (C=O); 2957 (С_{алк}); 3326 (NH); 3602 (OH). Спектр ЯМР 1H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 0.81 (д, 3Н, СН(СН₃)₂, $^3J_{HH}$ 5.8), 0.99 (д, 3Н, СН(СН₃)₂, $^3J_{HH}$ 5.9), 1.18 [м, 6Н, ОСН(СН₃)₂], 1.33 [с, 18Н, С(СН₃)₃], 4.42 (м, 1Н, СН(СН₃)₂), 4.52 (м, 1Н, СН(СН₃)₂), 4.78 (д, 1Н, СНР, $^2J_{PH}$ 27.7), 6.90 (с, 1Н, ОН), 6.98 (д, 1Н, СНР_у, $^3J_{HH}$ 8.7), 7.36 (с, 2Н, СНРСС(СН₃)₃), 7.85 (д, 2Н, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{HH}$ 8.9), 7.91 (д, 1Н, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{HH}$ 8.7), 8.10 (д, 1Н, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{HH}$ 9.1), 8.16 (д, 1Н, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{HH}$ 9.0), 8.27 (д, 1Н, СНР_у, $^3J_{HH}$ 8.7), 9.36 (с, 1Н, NH), 9.88 (с, 1Н, NH), 10.38 (с, 1Н, NH), 11.15 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 23.20 [д, ОСН(СН₃)₂, $^3J_{PC}$ 5.3], 23.73 [д, ОСН(СН₃)₂, $^3J_{PC}$ 5.3], 24.16 [д, ОСН(СН₃)₂, $^3J_{PC}$ 3.4], 24.46 [д, ОСН(СН₃)₂, $^3J_{PC}$ 3.4], 30.75 [С(СН₃)₃]; 35.06 [С(СН₃)₃], 43.17 (д, СНР, $^1J_{PC}$ 141.4), 70.83 [д, ОСН(СН₃)₂, $^2J_{PC}$ 7.1], 71.59 [д, ОСН(СН₃)₂, $^2J_{PC}$ 7.1], 107.15 (СНР_у), 116.53 [д, СНР_у, $^2J_{PC}$ 4.1], 118.88 (NHC₆H₄NO₂), 119.55 (NHC₆H₄NO₂), 125.19 (NHC₆H₄NO₂), 125.54 (NHC₆H₄NO₂), 126.30 [СНРСС(СН₃)₃], 126.37 [СНРСС(СН₃)₃], 126.92 (д, СНР, $^2J_{PC}$ 5.1), 139.66 [СС(СН₃)₃], 141.51 [д, СНР_у, $^3J_{PC}$ 5.1], 142.16 (NHC₆H₄NO₂), 142.22 (NHC₆H₄NO₂), 146.16 (NHC₆H₄NO₂), 146.22 (NHC₆H₄NO₂), 141.51 (д, СНР_у, $^3J_{PC}$ 10.1), 149.56 (СНР_у), 151.98 (С=О), 152.21 (С=О), 153.46 (СОН). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 24.3. Вычислено для С₄₀Н₅₀N₇O₁₀P, %: С, 58.60; Н, 6.15; N, 11.96; P, 3.78. Найдено, %: С, 58.61; Н, 6.14; N, 11.96; P, 3.80. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), *m/z*: 819.7 [M+H]⁺.

Дифенил((2,6-бис(3-(*n*-хлорфенил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 18г. Выход 60%. Т. пл. 292–293°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$):

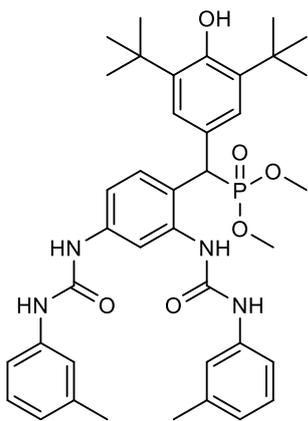


1): 847 (P–C); 1032 (P–O–C_{аром}); 1248 (P=O); 1598, 1622 (C=C_{аром}); 1736 (C=O); 2958 (C_{алк}); 3337 (NH); 3602 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 1.31 [с, 18H, C(CH₃)₃], 5.47 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 28.0), 6.68 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.00 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 7.01 (с, 1H, OH), 7.11 (м, 2H, CH_{Py}, OC₆H₅), 7.17 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3), 7.22 (т, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9), 7.32 (т, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9), 7.42 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.85 (д, 2H, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0), 7.89 (д, 2H, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{\text{HH}}$ 9.3), 8.17 (д, 2H, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{\text{HH}}$ 9.2), 8.22 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 8.26 (д, 2H, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1), 9.41 (с, 1H, NH), 9.91 (с, 1H, NH), 10.39 (с, 1H, NH), 10.97 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 31.16 [C(CH₃)₃]; 35.51 [C(CH₃)₃], 44.44 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 140.4), 113.38 (CH_{Py}), 116.84 (C_{Py}), 118.42 (NHC₆H₄NO₂), 118.53 (NHC₆H₄NO₂), 121.10 (д, OC₆H₅, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 121.41 (д, OC₆H₅, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 125.94 (OC₆H₅), 126.11 (NHC₆H₄NO₂), 126.21 (OC₆H₅), 126.99 CHCC(CH₃)₃, 127.07 CHCC(CH₃)₃, 127.34 (CCHP), 130.46 (OC₆H₅), 130.77 (OC₆H₅), 139.45 (C_{Py}), 140.27 [CC(CH₃)₃], 142.04 (NHC₆H₄NO₂), 142.09 (NHC₆H₄NO₂), 147.23 (NHC₆H₄NO₂), 147.44 (NHC₆H₄NO₂), 148.98 [д, CH_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0], 150.90 (д, OC₆H₅, $^2J_{\text{PC}}$ 10.1), 151.24 (д, OC₆H₅, $^2J_{\text{PC}}$ 10.1), 152.83 (C_{Py}), 153.50 (COH), 154.26 (C=O), 154.27 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 19.1. Вычислено для C₄₆H₄₆N₇O₈P, %: C, 62.23; H, 5.22; N, 11.04; P, 3.49. Найдено, %: C, 62.27; H, 5.23; N, 11.07; P, 3.51. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 887.3 [M]⁺; 888.5 [M+H]⁺; 910.6 [M+Na]⁺.

Общая методика синтеза соединений 14а,б,г; 15а,б,г; 16а,б,г; 19а,б,г; 20а,б,г. К раствору 1 ммоль диалкил/дифенил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,4-диаминофенил)метил]фосфоната **8а,б,г** в 5 мл хлороформа добавляли один из следующих изоцианатов: *m*-толилизотиоцианат, *n*-толилизотиоцианат, *n*-метоксифенилизотиоцианат, *n*-хлорфенилизотиоцианат или *n*-нитрофенилизотиоцианат. Мольное соотношение реагентов составляло 1:8. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По завершении реакции выпавший осадок отфильтровывали и промывали гексаном. Полученные продукты сушили в вакууме масляного насоса при 20°C в течение 3 ч при остаточном давлении 1 мм рт.ст. В результате были выделены порошкообразные соединения белого или желтого цвета.

Диметил((2,4-бис(3-(*m*-толил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

гидроксифенил)метил)фосфонат 14а. Выход 88%, белый порошок. Т. пл. 252–253°C. ИК

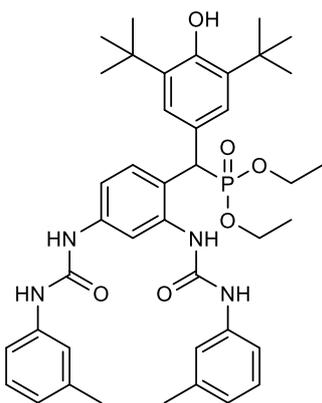


спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 830 (P–C); 1039 (P–O–C_{алк}); 1225 (P=O); 1559, 1611 (C=C_{аром}); 1639 (C=O); 2954 (C_{алк}); 3325 (NH); 3620 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.33 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.28 (с, 6H, CH₃), 3.51 (т, 6H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 11.9), 4.74 (д, 3H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 27.1), 6.79 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 6.79 (с, 1H, OH), 6.86 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.12-7.31 (м, 7H, CH_{*m*-Ph}, NHC₆H₄CH₃), 7.31 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.64 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0), 7.79 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 8.15 (с, 1H, NH), 8.49 (с, 1H, NH), 8.68 (с, 1H, NH), 8.77 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 21.68 (CH₃), 21.70 (CH₃), 30.81 [C(CH₃)₃], 35.02 [C(CH₃)₃], 42.02 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 139.9), 53.35 (д, OCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.6), 53.43 (д, OCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.6), 114.42 (CH_{*m*-Ph}), 114.86 (CH_{*m*-Ph}), 115.84 (NHC₆H₄CH₃), 119.19 (NHC₆H₄CH₃), 123.08 (NHC₆H₄CH₃), 123.59 (д, C_{*m*-Ph}, $^2J_{\text{PC}}$ 1.3), 126.00 [CHCC(CH₃)₃], 126.06 [CHCC(CH₃)₃], 127.78 (д, CCHP, $^2J_{\text{PC}}$ 3.8), 129.07 (NHC₆H₄CH₃), 129.82 (CH_{*m*-Ph}), 137.18 (д, C_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{PC}}$ 3.8), 138.39 (NHC₆H₄CH₃), 138.42 (NHC₆H₄CH₃), 139.12 (C_{*m*-Ph}), 139.50 [CC(CH₃)₃], 140.01 (NHC₆H₄CH₃), 140.23 (NHC₆H₄CH₃), 152.87 (C=O), 152.98 (C=O), 153.38 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.8. Вычислено для C₃₉H₄₉N₄O₆P, %: С, 66.84; Н, 7.05; N, 7.99; P, 4.42. Найдено, %: С, 66.87; Н, 7.08; N, 8.00; P, 4.46. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 701.5 [M+H]⁺; 723.5 [M+Na]⁺; 739.5 [M+K]⁺.

Диэтил((2,4-бис(3-(*m*-толил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

гидроксифенил)метил)фосфонат 14б. Выход 80%, белый порошок. Т. пл. 235–236°C. ИК

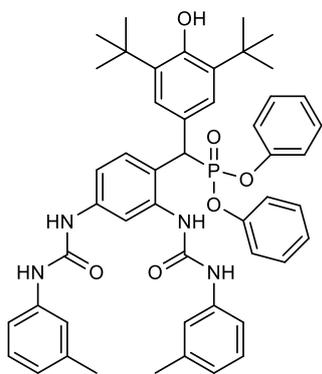


спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 775 (P–C); 1019, 1050 (P–O–C_{алк}); 1201 (P=O); 1560, 1669 (C=C_{аром}); 1732 (C=O); 2957 (C_{алк}); 3306 (NH); 3645 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.04 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.11 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.35 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.21 (с, 3H, NHC₆H₄CH₃), 2.29 (с, 3H, NHC₆H₄CH₃), 3.80 - 4.00 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.84 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.9), 6.81 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 6.85 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6), 6.89 (д, 1H, C_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 6.92 (с, 1H, OH), 7.10-7.23 (м, 4H, NHC₆H₄CH₃), 7.33 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.40 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.40 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 6.6), 7.46 (с, 1H, NHC₆H₄CH₃), 7.52 (д, 1H, NHC₆H₄CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 8.02 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 8.53 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 8.95 (с, 1H, NH), 9.50 (с, 1H, NH), 9.72 (с, 1H, NH), 10.57 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.42 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1), 16.57 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1), 21.67 (CH₃), 30.80 [C(CH₃)₃], 35.07 [C(CH₃)₃], 42.40

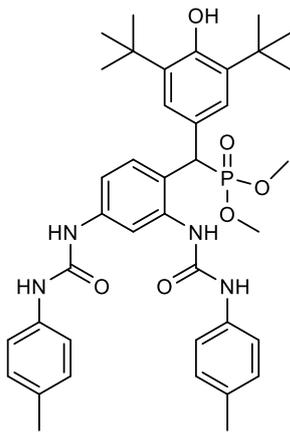
(д, СНР, $^1J_{PC}$ 140.4), 62.45 (д, ОСН₂СН₃, $^2J_{PC}$ 7.1), 62.84 (д, ОСН₂СН₃, $^2J_{PC}$ 7.1), 114.05 (СН_{*m*}-Ph), 114.82 (СН_{*m*}-Ph), 115.83 (ННС₆Н₄СН₃), 119.17 (ННС₆Н₄СН₃), 123.01 (ННС₆Н₄СН₃), 123.99 (с, С_{*m*}-Ph), 126.09 [СНСС(СН₃)₃], 126.17 [СНСС(СН₃)₃], 126.97 (д, ССНР, $^2J_{PC}$ 4.0), 129.07 (ННС₆Н₄СН₃), 129.43 (СН_{*m*}-Ph), 136.76 (д, С_{*m*}-Ph, $^3J_{PC}$ 4.0), 138.12 (С_{*m*}-Ph), 138.36 (ННС₆Н₄СН₃), 138.40 (ННС₆Н₄СН₃), 138.47 (ННС₆Н₄СН₃), 139.63 [СС(СН₃)₃], 152.14 (С=О), 152.46 (С=О), 152.99 (СОН). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 25.8. Вычислено для С₄₁Н₅₃Н₄О₆Р, %: С, 67.56; Н, 7.33; N, 7.69; Р, 4.25. Найдено, %: С, 67.57; Н, 7.35; N, 7.72; Р, 4.26. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 729.4 [M+H]⁺, 751.4 [M+Na]⁺, 767.4 [M+K]⁺.

Дифенил((2,4-бис(3-(*m*-толил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 14г. Выход 88%, белый порошок. Т. пл. 231–232°C. ИК



спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 817 (P–C); 1028 (P–O–C_{аром}); 1259 (P=O); 1576, 1600 (C=C_{аром}); 1638 (C=O); 2966 (C_{алк}); 3335 (NH); 3469 (OH). ЯМР 1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.30 [с, 18H, С(СН₃)₃], 2.28 (с, 3H, СН₃), 2.29 (с, 3H, СН₃), 5.20 (д, 3H, ОСН₃, $^3J_{PH}$ 27.2), 6.65 (д, 2H, ОС₆Н₅, $^3J_{HH}$ 8.0), 6.80 (т, 1H, СН_{*m*}-Ph, $^3J_{HH}$ 8.0), 6.94 (с, 1H, ОН), 6.95 (д, 2H, ОС₆Н₅, $^3J_{HH}$ 8.0), 7.10 (т, 1H, ОС₆Н₅, $^3J_{HH}$ 8.0), 7.15-7.25 (м, 7H, ОС₆Н₅, ННС₆Н₄СН₃), 7.25-7.28 (м, 5H, ННС₆Н₄СН₃, СН_{*m*}-Ph), 7.41 (с, 2H, С_НСС(СН₃)₃), 7.82 (дд, 1H, СН_{*m*}-Ph, $^3J_{HH}$ 8.8, 1.6), 7.85 (с, 1H, СН_{*m*}-Ph), 8.26 (с, 1H, NH), 8.52 (с, 1H, NH), 8.74 (с, 1H, NH), 8.78 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 21.66 (СН₃), 21.70 (СН₃), 30.67 [С(С_НС₃)₃], 34.99 [С(С_НС₃)₃], 43.74 (д, СНР, $^1J_{PC}$ 140.4), 114.68 (СН_{*m*}-Ph), 115.21 (СН_{*m*}-Ph), 115.79 (ННС₆Н₄СН₃), 115.91 (ННС₆Н₄СН₃), 119.19 (ННС₆Н₄СН₃), 119.25 (ННС₆Н₄СН₃), 120.59 (д, ОС₆Н₅, $^3J_{PC}$ 4.0), 120.89 (д, ОС₆Н₅, $^3J_{PC}$ 4.0), 122.95 (д, С_{*m*}-Ph, $^2J_{PC}$ 2.0), 123.06 (ННС₆Н₄СН₃), 123.16 (ННС₆Н₅СН₃), 125.40 (ОС₆Н₅), 125.68 (ОС₆Н₅), 126.19 (д, ССНР, $^2J_{PC}$ 4.0), 126.52 [СНСС(СН₃)₃], 126.60 [СНСС(СН₃)₃], 129.10 (ННС₆Н₄СН₃), 129.68 (д, СН_{*m*}-Ph, $^3J_{PC}$ 4.0), 129.94 (ОС₆Н₅), 130.24 (ОС₆Н₅), 137.44 (д, С_{*m*}-Ph, $^3J_{PC}$ 12.1), 138.42 (ННС₆Н₄СН₃), 138.46 (ННС₆Н₄СН₃), 139.55 (С_{*m*}-Ph), 139.75 [СС(СН₃)₃], 139.95 (ННС₆Н₄СН₃), 140.15 (ННС₆Н₄СН₃), 150.42 (д, ОС₆Н₅, $^2J_{PC}$ 11.1), 150.64 (д, ОС₆Н₅, $^2J_{PC}$ 10.1), 152.88 (С=О), 153.45 (С=О), 153.72 (СОН). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 20.2. Вычислено для С₄₉Н₅₃Н₄О₆Р, %: С, 71.34; Н, 6.48; N, 6.79; Р, 3.75. Найдено, %: С, 71.37; Н, 6.51; N, 6.81; Р, 3.78. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 825.7 [M+H]⁺, 863.6 [M+K]⁺.

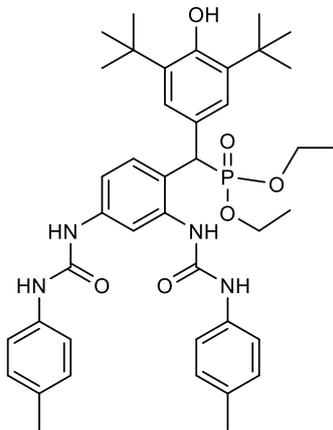
Диметил((2,4-бис(3-(*n*-толил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 15а. Выход 78%, белый порошок. Т. пл. 248–249°C. ИК спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 816 (P–C); 1039 (P–O–C_{алк}); 1237 (P=O); 1550, 1600 (C=C_{аром}); 1641 (C=O); 2954 (C_{алк}); 3309 (NH); 3625 (OH). Спектр ЯМР 1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.,



J/Γ ц): 1.32 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.50 (т, 6H, OCH₃, ³ J_{PH} 10.2), 4.74 (д, 1H, CHP, ² J_{PH} 26.4), 6.87 (с, 1H, OH), 7.08 (дд, 4H, NHC₆H₄CH₃, ³ J_{HH} 8.1, 4.3), 7.24 (дд, 1H, CH_{*m-Ph*}, ³ J_{HH} 8.5, 2.4), 7.33 (м, 6H, CHCC(CH₃)₃, NHC₆H₄CH₃), 7.64 (дд, 1H, CH_{*m-Ph*}, ³ J_{HH} 8.6, 1.5), 7.75 (с, 1H, CH_{*m-Ph*}), 8.12 (с, 1H, NH), 8.46 (с, 1H, NH), 8.64 (с, 1H, NH), 8.74 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Γ ц): 20.79 (CH₃), 30.82 [C(CH₃)₃], 35.02 [C(CH₃)₃], 42.54 (д, CHP, ¹ J_{PC} 139.4), 53.33 (д, POCH₃, ² J_{PC} 7.1), 53.40 (д, POCH₃, ² J_{PC} 7.1), 114.25 (CH_{*m-Ph*}); 114.66 (CH_{*m-Ph*}), 118.63 (NHC₆H₄CH₃), 118.75 (NHC₆H₄CH₃), 123.32 (д, C_{*m-Ph*}, ² J_{PC} 3.0), 125.99 [CHCC(CH₃)₂], 126.07 [CHCC(CH₃)₂], 127.81 (д, CCHP, ² J_{PC} 3.0), 129.62 (NHC₆H₄CH₃), 129.81 (д, CH_{*m-Ph*}, ³ J_{PC} 5.1), 131.00 (NHC₆H₄CH₃), 131.12 (NHC₆H₄CH₃), 137.23 (д, C_{*m-Ph*}, ³ J_{PC} 11.1), 137.55 (NHC₆H₄CH₃), 137.77 (NHC₆H₄CH₃), 139.20 (C_{*m-Ph*}), 139.48 [CC(CH₃)₃], 152.93 (C=O), 153.24 (COH), 153.39 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Γ ц): 28.7. Вычислено для C₃₉H₄₉N₄O₆P, %: C, 66.84; H, 7.05; N, 7.99; P, 4.42. Найдено, %: C, 66.85; H, 7.07; N, 8.01; P, 4.45. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 700.3 [M]⁺, 723.5 [M+Na]⁺, 739.5 [M+K]⁺.

Диэтил((2,4-бис-(3-(*n*-толил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

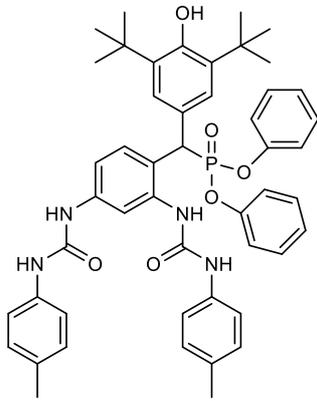
гидроксифенил)метил)фосфонат 15б. Выход 68%, белый порошок. Т. пл. 247–248°C. ИК



спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 815 (P–C); 1027, 1053 (P–O–C_{алк}); 1224 (P=O); 1548, 1603 (C=C_{аром}); 1642 (C=O); 2960 (C_{алк}); 3325 (NH); 3620 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Γ ц): 1.01 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³ J_{HH} 7.0), 1.10 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³ J_{HH} 7.0), 1.33 [с, 18H, CH(CH₃)₂], 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.78 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.84 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.90 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.68 (д, 1H, CHP, ² J_{PH} 26.5), 6.84 (с, 1H, OH), 7.08 (т, 4H, NHC₆H₄CH₃, ³ J_{HH} 8.0), 7.25 (д, 1H, CH_{*m-Ph*}, ³ J_{HH} 7.0), 7.31 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.33 (т, 4H, NHC₆H₄CH₃, ³ J_{HH} 8.0), 8.00 (д, 1H, CH_{*m-Ph*}, ³ J_{HH} 8.6), 7.78 (с, 1H, CH_{*m-Ph*}), 8.12 (с, 1H, NH), 8.44 (с, 1H, NH), 8.64 (с, 1H, NH), 8.77 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Γ ц): 16.97 (д, OCH₂CH₃, ³ J_{PC} 5.1), 17.12 (д, OCH₂CH₃, ³ J_{PC} 5.1), 21.32 (CH₃), 31.34 [C(CH₃)₃], 35.54 [C(CH₃)₃], 43.66 (д, CHP, ¹ J_{PC} 140.4), 62.80 (д, OCH₂CH₃, ² J_{PC} 6.1), 63.05 (д, OCH₂CH₃, ² J_{PC} 6.1), 114.48 (CH_{*m-Ph*}); 114.78 (CH_{*m-Ph*}), 119.13 (NHC₆H₄CH₃), 119.27 (NHC₆H₄CH₃), 123.74 (C_{*m-Ph*}), 126.63 [CHCC(CH₃)₂], 126.70 [CHCC(CH₃)₂], 128.47 (CCHP), 130.14 (NHC₆H₄CH₃), 130.21 (д, CH_{*m-Ph*}, ³ J_{PC} 5.1), 131.50 (NHC₆H₄CH₃), 131.62 (NHC₆H₄CH₃), 137.85 (д, C_{*m-Ph*}, ³ J_{PC} 10.1), 138.07 (NHC₆H₄CH₃), 138.30 (NHC₆H₄CH₃), 139.60 (C_{*m-Ph*}), 139.91 [CC(CH₃)₃], 153.44 (C=O), 153.67 (COH), 153.83 (C=O).

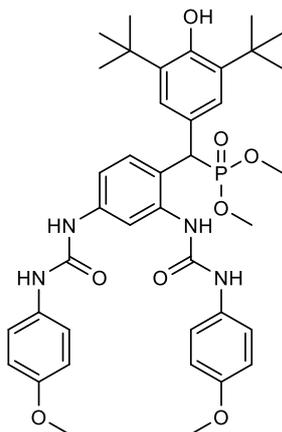
Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., JГц): 26.7. Вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$, %: С, 67.56; Н, 7.33; N, 7.69; P, 4.25. Найдено, %: С, 67.59; Н, 7.35; N, 7.72; P, 4.27. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 751.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Дифенил((2,4-бис-(3-(*n*-толил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 15г. Выход 75%, белый порошок. Т. пл. 231–232°C. ИК



спектр (КВг, ν/cm^{-1}): 815 (P–C); 1026 (P–O– $\text{C}_{\text{аром}}$); 1208 (P=O); 1550, 1603 (C=C $_{\text{аром}}$); 1642 (C=O); 2956 (C $_{\text{алк}}$); 3323 (NH); 3627 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., JГц): 1.29 [с, 18H, C(CH $_3$) $_3$], 2.25 (с, 3H, CH $_3$), 2.26 (с, 3H, CH $_3$), 5.20 (д, 1H, СНР, $^2J_{\text{PH}}$ 27.3), 6.64 (д, 2H, OC $_6\text{H}_5$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 6.95 (д, 1H, OC $_6\text{H}_5$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 6.95 (с, 1H, OH), 7.09 (м, 5H, OC $_6\text{H}_5$, NHC $_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.19 (м, 3H, OC $_6\text{H}_5$), 7.25–7.37 (м, 7H, OC $_6\text{H}_5$, NHC $_6\text{H}_4\text{CH}_3$, CH $_{m\text{-Ph}}$), 7.40 (с, 2H, СНСС(CH $_3$) $_3$), 7.80 (д, 1H, CH $_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.4), 7.83 (с, 1H, CH $_{m\text{-Ph}}$), 8.23 (с, 1H, NH), 8.49 (с, 1H, NH), 8.71 (с, 1H, NH), 8.75 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., JГц): 21.33 (CH $_3$), 31.21 [C(CH $_3$) $_3$], 35.53 [C(CH $_3$) $_3$], 44.22 (д, СНР, $^1J_{\text{PC}}$ 140.8), 114.95 (CH $_{m\text{-Ph}}$); 115.38 (CH $_{m\text{-Ph}}$), 119.18 (NHC $_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 119.30 (NHC $_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 121.13 (д, OC $_6\text{H}_5$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 121.44 (д, OC $_6\text{H}_5$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 123.06 (C $_{m\text{-Ph}}$), 125.89 (OC $_6\text{H}_5$), 126.17 (OC $_6\text{H}_5$), 126.77 (д, CСНР, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 127.01 [CНСС(CH $_3$) $_2$], 127.10 [CНСС(CH $_3$) $_2$], 130.16 (NHC $_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 130.21 (д, CH $_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 130.44 (OC $_6\text{H}_5$), 130.75 (OC $_6\text{H}_5$), 131.59 (NHC $_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 131.68 (NHC $_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 138.03 (NHC $_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 138.05 (д, C $_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 12.1), 138.23 (NHC $_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 140.14 (C $_{m\text{-Ph}}$), 140.24 [CС(CH $_3$) $_3$], 150.96 (д, OC $_6\text{H}_5$, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 151.29 (д, OC $_6\text{H}_5$, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 153.43 (C=O), 153.94 (C=O), 154.22 (СОН). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., JГц): 20.2. Вычислено для $\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$, %: С, 71.34; Н, 6.48; N, 6.79; P, 3.75. Найдено, %: С, 71.37; Н, 6.48; N, 6.81; P, 3.76. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 825.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 863.8 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

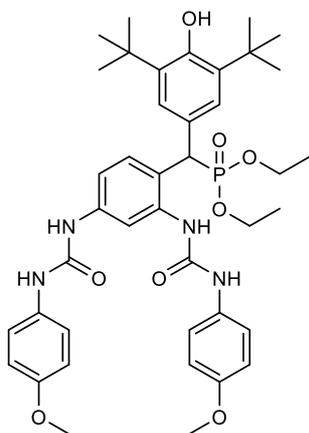
Диметил((2,4-бис-(3-(4-метоксифенил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 16а. Выход 88%, белый порошок. Т. пл. 234–235°C. ИК



спектр (КВг, ν/cm^{-1}): 830 (P–C) 1034 (C $_{\text{арил}}\text{–O–C}_{\text{алк}}$); 1123 (P–O–C $_{\text{алк}}$); 1241 (P=O); 1555, 1605 (C=C $_{\text{аром}}$); 1640 (C=O); 2954 (C $_{\text{алк}}$); 3324 (NH); 3620 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., JГц): 1.33 [с, 18H, C(CH $_3$) $_3$], 3.49 (д, 3H, OCH $_3$, $^3J_{\text{PH}}$ 10.8), 3.51 (д, 3H, OCH $_3$, $^3J_{\text{PH}}$ 10.8), 3.71 (с, 3H, OCH $_3$), 3.72 (с, 3H, OCH $_3$), 4.74 (д, 1H, СНР, $^2J_{\text{PH}}$ 26.5), 6.86 (дд, 4H, NHC $_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 7.24 (дд, 1H, CH $_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, 2.0), 7.30 (с, 2H, СНСС(CH $_3$) $_3$), 7.35 (дд, 4H, NHC $_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, 6.5), 7.63 (д, 1H, CH $_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1), 7.74 (с, 1H, CH $_{m\text{-Ph}}$), 8.08 (с, 1H,

NH), 8.37 (с, 1H, NH), 8.61 (с, 1H, NH), 8.66 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 31.35 [C(CH $_3$) $_3$], 35.54 [C(CH $_3$) $_3$], 43.13 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 139.4), 56.17 (OCH $_3$), 53.86 (д, POCH $_3$, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 53.93 (д, POCH $_3$, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 114.70 (CH $_{m\text{-Ph}}$), 114.99 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 115.14 (CH $_{m\text{-Ph}}$), 120.93 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 121.00 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 123.71 (C $_{m\text{-Ph}}$), 126.49 [CHCC(CH $_3$) $_3$], 126.57 [CHCC(CH $_3$) $_3$], 128.35 (д, CCHP, $^3J_{\text{PC}}$ 3.0), 130.32 (CH $_{m\text{-Ph}}$), 133.97 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 133.62 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 133.80 (д, C $_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 9.1), 139.78 (C $_{m\text{-Ph}}$), 139.98 [CC(CH $_3$) $_3$], 153.60 (C=O), 153.73 (C=O), 155.36 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 155.39 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 155.48 (с, СОН). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 28.8. Вычислено для C $_{39}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$, %: С, 63.92; Н, 6.74; N, 7.65; P, 4.23. Найдено, %: С, 63.91; Н, 6.75; N, 7.665; P, 4.22. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 755.4 [M+Na] $^+$.

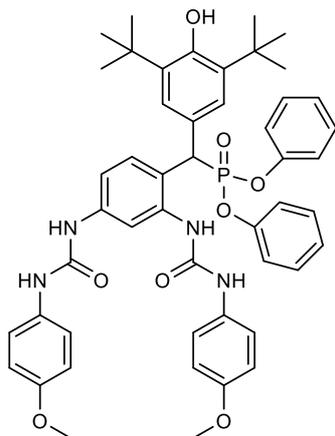
Диэтил((2,4-бис-(3-(4-метоксифенил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 166. Выход 90%, белый порошок. Т. пл. 239–240°C. ИК



спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 829 (P–C); 1030 (P–O–C $_{\text{алк}}$); 1179 (P=O); 1553, 1606 (C=C $_{\text{аром}}$); 1640 (C=O); 2957 (C $_{\text{алк}}$); 3321 (NH); 3628 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.01 (т, 3H, OCH $_2$ CH $_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8), 1.07 (т, 3H, OCH $_2$ CH $_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 1.33 [с, 18H, CH(CH $_3$) $_2$], 3.71 (с, 3H, OCH $_3$), 3.72 (с, 3H, OCH $_3$), 3.77 (м, 1H, OCH $_2$ CH $_3$), 3.83 (м, 1H, OCH $_2$ CH $_3$), 3.90 (м, 2H, OCH $_2$ CH $_3$), 4.68 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 27.4), 6.85 (с, 1H, OH), 6.86 (т, 4H, NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 7.24 (д, 1H, CH $_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.30 (с, 2H, CHCC(CH $_3$) $_3$), 7.35 (т, 4H, NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 7.64 (д, 1H, CH $_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7), 7.76 (с,

1H, CH $_{m\text{-Ph}}$), 8.08 (с, 1H, NH), 8.36 (с, 1H, NH), 8.59 (с, 1H, NH), 8.69 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 16.44 (д, OCH $_2$ CH $_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 16.59 (д, OCH $_2$ CH $_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 30.81 [C(CH $_3$) $_3$], 35.01 [C(CH $_3$) $_3$], 43.13 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 141.4), 55.64 (OCH $_3$), 62.27 (д, OCH $_2$ CH $_3$, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 62.51 (д, OCH $_2$ CH $_3$, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 113.88 (CH $_{m\text{-Ph}}$), 114.20 (CH $_{m\text{-Ph}}$), 114.47 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 120.22 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 120.47 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 123.04 (C $_{m\text{-Ph}}$), 126.10 [CHCC(CH $_3$) $_3$], 126.18 [CHCC(CH $_3$) $_3$], 127.99 (CCHP), 129.75 (CH $_{m\text{-Ph}}$), 137.41 (д, C $_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 11.1), 139.16 (C $_{m\text{-Ph}}$), 139.38 [CC(CH $_3$) $_3$], 140.12 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 140.35 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 153.08 (C=O), 153.15 (C=O), 153.45 (с, СОН), 154.86 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 154.96 (NH $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 26.7. Вычислено для C $_{41}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$, %: С, 64.72; Н, 7.02; N, 7.36; P, 4.07. Найдено, %: С, 64.72; Н, 7.03; N, 7.34; P, 4.08. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 783.4 [M+Na] $^+$.

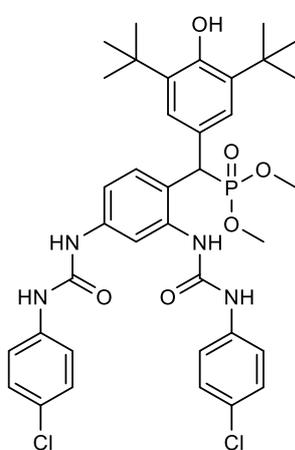
Дифенил((2,4-бис-(3-(4-метоксифенил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 16г. Выход 88%, белый порошок. Т. пл. 195–196°C. ИК



спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 829 (P–C); 1183 (P–O–C_{аром}); 1121, 1242 (P=O); 1554, 1607 (C=C_{аром}); 1640 (C=O); 2955 (C_{алк}); 3323 (NH); 3620 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.30 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.72 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 5.20 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 27.5), 6.64 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 6.87 (дд, 4H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, 6.0), 6.95 (с, 1H, OH), 6.96 (д, 1H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 7.25–7.45 (м, 7H, OC₆H₅, NHC₆H₄OCH₃, CH_{*m*-Ph}), 7.40 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.80 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.81 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 8.19 (с, 1H, NH), 8.41 (с, 1H, NH), 8.67 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР

^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.22 [C(CH₃)₃], 35.54 [C(CH₃)₃], 44.23 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 141.1), 56.18 (OCH₃), 114.88 (CH_{*m*-Ph}); 115.02 (NHC₆H₄OCH₃), 115.36 (CH_{*m*-Ph}), 120.84 (NHC₆H₄OCH₃), 120.05 (NHC₆H₄OCH₃), 121.15 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 121.46 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 3.0), 122.94 (д, C_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{PC}}$ 1.0), 125.90 (OC₆H₅), 126.18 (OC₆H₅), 126.81 (д, CCHP, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 127.03 [CHCC(CH₃)₂], 127.12 [CHCC(CH₃)₂], 130.19 (д, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 130.46 (OC₆H₅), 130.76 (OC₆H₅), 133.66 (NHC₆H₄OCH₃), 133.89 (NHC₆H₄OCH₃), 138.15 (д, C_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{PC}}$ 12.1), 140.23 (C_{*m*-Ph}), 140.25 [CC(CH₃)₃], 150.98 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 151.33 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 153.61 (C=O), 154.11 (C=O), 154.25 (COH), 155.46 (NHC₆H₄OCH₃), 155.54 (NHC₆H₄OCH₃). ^{31}P NMR (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 20.2. Вычислено для C₄₉H₅₃N₄O₈P, %: C, 68.68; H, 6.23; N, 6.54; P, 3.61. Найдено, %: C, 68.70; H, 6.22; N, 6.54; P, 3.62. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 856.6 [M+H]⁺; 879.6 [M+Na]⁺.

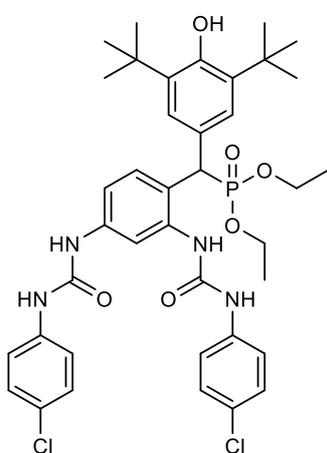
Диметил((2,4-бис-(3-(*n*-хлорфенил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 19а. Выход 85%, белый порошок. Т. пл. 249–250°C. ИК



спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 829 (P–C); 1039 (P–O–C_{алк}); 1226 (P=O); 1550, 1697 (C=C_{аром}); 1639 (C=O); 2955 (C_{алк}); 3323 (NH); 3631 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.51 (т, 6H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 10.1), 4.74 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.3), 6.87 (с, 1H, OH), 7.25 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3), 7.29 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.31 (д, 2H, NHC₆H₄Cl, $^3J_{\text{HH}}$ 3.5), 7.33 (д, 2H, NHC₆H₄Cl, $^3J_{\text{HH}}$ 3.4), 7.47 (д, 2H, NHC₆H₄Cl, $^3J_{\text{HH}}$ 3.9), 7.49 (д, 2H, NHC₆H₄Cl, $^3J_{\text{HH}}$ 3.7), 7.65 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 7.74 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 8.24 (с, 1H, NH), 8.73 (с, 1H, NH), 8.75 (с, 1H, NH), 8.99 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.73. ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.33 [C(CH₃)₃], 35.53 [C(CH₃)₃], 43.21 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 139.4), 53.87 (д,

POCH₃, ²J_{PC} 7.1), 53.97 (д,POCH₃, ²J_{PC} 7.1), 115.33 (CH_{m-Ph}), 115.83 (CH_{m-Ph}), 120.55 (NHC₆H₄Cl), 120.71 (NHC₆H₄Cl), 124.59 (д, C_{m-Ph}, ³J_{PC} 3.0), 126.24 (NHC₆H₄Cl), 126.37 (NHC₆H₄Cl), 126.48 [CHCC(CH₃)₃], 126.56 [CHCC(CH₃)₃], 128.24 (д, C_{SHR}, ³J_{PC} 4.0), 129.58 (NHC₆H₄Cl), 130.39 (д, CH_{m-Ph}, ³J_{PC} 6.1), 137.46 (д, C_{m-Ph}, ³J_{PC} 11.1), 139.45 (C_{m-Ph}), 139.64 (NHC₆H₄Cl), 139.88 (NHC₆H₄Cl), 140.00 [CC(CH₃)₃], 153.29 (C=O), 153.76 (COH), 153.82 (C=O). ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 28.7. Вычислено для C₃₇H₄₃Cl₂N₄O₆P, %: C, 59.92; H, 5.84; Cl, 9.56; N, 7.57; P, 4.20. Найдено, %: C, 59.94; H, 5.87; Cl, 9.58; N, 7.57; P, 4.20. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 780.4 [M+K]⁺.

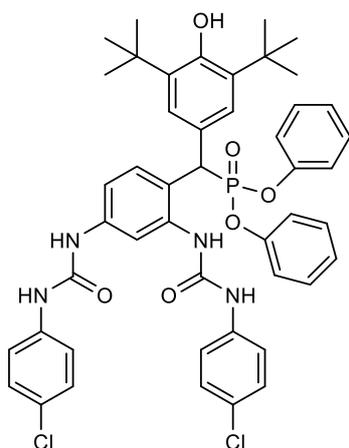
Диэтил((2,4-бис-(3-(*n*-хлорфенил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 196. Выход 75%, белый порошок. Т. пл. 240–241°C. ИК



спектр (KBr, v/cm⁻¹): 828 (P–C); 1026, 1055 (P–O–C_{алк}); 1221 (P=O); 1548, 1698 (C=C_{аром}); 1641 (C=O); 2962 (C_{алк}); 3317 (NH); 3631 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.00 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.0), 1.06 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.0), 1.31 [с, 18H, CH(CH₃)₂], 3.77 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.83 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.90 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.68 (д, 1H, CHR, ²J_{PH} 26.5), 6.84 (с, 1H, OH), 7.24 (дд, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.6, 2.1), 7.29 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.30 (д, 2H, NHC₆H₄Cl, ³J_{HH} 3.6), 7.33 (д, 2H, NHC₆H₄Cl, ³J_{HH} 3.6), 7.47 (д, 2H, NHC₆H₄Cl, ³J_{HH} 3.3), 7.49 (д, 2H, NHC₆H₄Cl, ³J_{HH} 3.3), 7.66 (д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.6), 7.76 (с, 1H, CH_{m-Ph}), 8.23 (с, 1H, NH), 8.72 (с, 1H, NH), 8.74 (с, 1H, NH), 9.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 16.43 (д, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 6.1), 16.58 (д, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 6.1), 30.78 [C(CH₃)₃], 35.00 [C(CH₃)₃], 43.28 (д, CHR, ¹J_{PC} 139.4), 62.29 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 7.1), 62.56 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 7.1), 114.51 (CH_{m-Ph}), 114.90 (CH_{m-Ph}), 119.99 (NHC₆H₄Cl), 120.18 (NHC₆H₄Cl), 123.92 (C_{m-Ph}), 125.69 (NHC₆H₄Cl), 125.82 (NHC₆H₄Cl), 126.08 [CHCC(CH₃)₃], 126.16 [CHCC(CH₃)₃], 127.86 (д, C_{SHR}, ²J_{PC} 4.0), 129.06 (NHC₆H₄Cl), 129.87 (д, CH_{m-Ph}, ²J_{PC} 6.1), 137.04 (д, C_{m-Ph}, ³J_{PC} 11.1), 138.81 (C_{m-Ph}), 139.13 (NHC₆H₄Cl), 139.39 (NHC₆H₄Cl), 139.39 [CC(CH₃)₃], 152.77 (C=O), 153.16 (C=O), 153.21 (COH). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 26.6. Вычислено для C₃₉H₄₇Cl₂N₄O₆P, %: C, 60.86; H, 6.15; Cl, 9.21; N, 7.28; P, 4.02. Найдено, %: C, 60.88; H, 6.17; Cl, 9.24; N, 7.30; P, 4.05. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 769.4 [M+H]⁺, 791.2 [M+Na]⁺.

Дифенил((2,4-бис-(3-(*n*-хлорфенил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

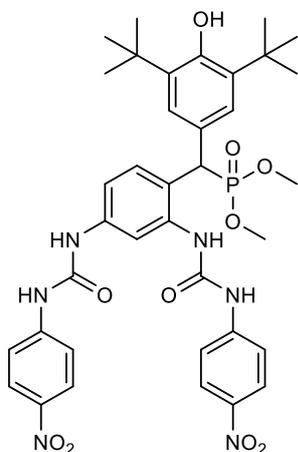
гидроксифенил)метил)фосфонат 19г. Выход 83%, белый порошок. Т. пл. 220–221°C. ИК



спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 826 (P–C); 1011, 1026 (P–O–C_{аром}); 1207 (P=O); 1547, 1696 (C=C_{аром}); 1641 (C=O); 2959 (C_{алк}); 3310 (NH); 3629 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 1.28 [с, 18H, C(CH₃)₃], 5.20 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 27.4), 6.63 (д, 2H, OC₆H₅, ³J_{HH} 8.0), 6.94 (с, 1H, OH), 6.95 (д, 1H, OC₆H₅, ³J_{HH} 8.4), 7.09 (т, 1H, OC₆H₅, ³J_{HH} 7.6), 7.18 (м, 3H, OC₆H₅), 7.31 (м, 9H, OC₆H₅, CHCC(CH₃)₃, NHC₆H₄Cl, CH_{*m*}-Ph), 7.48 (м, 4H, NHC₆H₄Cl), 7.81 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 7.82 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³J_{HH} 9.4), 8.34 (с, 1H, NH), 8.77 (с, 1H, NH), 8.81 (с, 1H, NH), 9.00 (с, 1H,

NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 31.19 [C(CH₃)₃], 35.52 [C(CH₃)₃], 44.33 (д, CHP, ¹J_{PC} 142.4), 115.53 (CH_{*m*}-Ph), 116.08 (CH_{*m*}-Ph), 120.58 (NHC₆H₄Cl), 120.75 (NHC₆H₄Cl), 120.05 (NHC₆H₄Cl), 121.12 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 4.0), 121.43 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 3.0), 123.86 (C_{*m*}-Ph), 125.91 (OC₆H₅), 126.18 (OC₆H₅), 126.30 (NHC₆H₄Cl), 126.42 (NHC₆H₄Cl), 126.69 (д, CCHP, ³J_{PC} 4.0), 127.00 [CHCC(CH₃)₂], 127.08 [CHCC(CH₃)₂], 130.23 (д, CH_{*m*}-Ph, ³J_{PC} 4.0), 129.59 (NHC₆H₄Cl), 130.45 (OC₆H₅), 130.75 (OC₆H₅), 137.75 (д, C_{*m*}-Ph, ³J_{PC} 12.1), 139.61 (NHC₆H₄Cl), 139.83 (NHC₆H₄Cl), 139.89 (C_{*m*}-Ph), 140.24 [CC(CH₃)₃], 150.94 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 11.1), 150.27 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 9.1), 153.29 (C=O), 153.87 (C=O), 154.24 (COH). ³¹P NMR (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 20.1. Вычислено для C₄₇H₄₇Cl₂N₄O₆P, %: C, 65.20; H, 5.47; Cl, 8.19; N, 6.47; P, 3.58. Найдено, %: C, 65.23; H, 5.49; Cl, 8.23; N, 6.50; P, 3.60. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 865.6 [M+H]⁺, 903.6 [M+K]⁺.

Диметил((2,6-бис-(3-(*n*-нитрофенил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

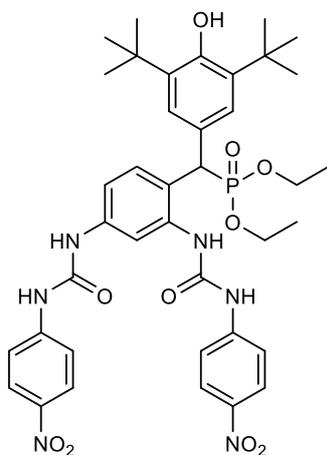


ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 848 (P–C); 1037 (P–O–C_{алк}); 1213 (P=O); 1541, 1594 (C=C_{аром}); 1718 (C=O); 2958 (C_{алк}); 3335 (NH); 3601 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 1.31 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.52 (т, 6H, OCH₃, ³J_{PH} 10.2), 4.77 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 26.3), 6.88 (с, 1H, OH), 7.29 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.31 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, ⁴J_{HH} 2.2), 7.31 (д, 2H, NHC₆H₄NO₂, ³J_{HH} 3.5), 7.70 (м, 5H, NHC₆H₄NO₂, CH_{*m*}-Ph), 7.80 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 8.19 (д, 2H, NHC₆H₄NO₂, ³J_{HH} 5.2), 8.21 (д, 2H, NHC₆H₄NO₂, ³J_{HH} 5.2), 8.49 (с, 1H, NH), 9.00 (с, 1H, NH), 9.37 (с, 1H, NH), 9.61 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, DMSO-

*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 31.29 [C(CH₃)₃], 35.52 [C(CH₃)₃], 43.39 (д, CHP, ¹J_{PC} 139.4), 53.91 (д, POCH₃, ²J_{PC} 7.1), 54.06 (д, POCH₃, ²J_{PC} 7.1), 116.15 (CH_{*m*}-Ph); 116.60 (CH_{*m*}-Ph), 118.41 (NHC₆H₄NO₂),

118.51 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 125.64 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 126.11 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 126.47 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 126.55 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 128.10 (д, $\underline{\text{C}}\text{SHP}$, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 130.58 (д, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 137.03 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 139.03 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 140.04 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 142.00 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 142.07 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 147.27 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 147.52 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 152.84 ($\text{C}=\text{O}$), 153.45 ($\text{C}=\text{O}$), 153.80 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.6. Вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{P}$, %: С, 58.26; Н, 5.68; N, 11.02; P, 4.06. Найдено, %: С, 58.30; Н, 5.70; N, 11.04; P, 4.10. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 785.5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

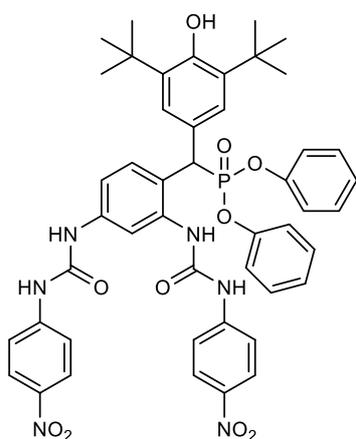
Диэтил((2,4-бис-(3-(*n*-нитрофенил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 20б. Выход 91%, желтый порошок. Т. пл. 264–265°C. ИК



спектр (KBr , v/cm^{-1}): 849 ($\text{P}-\text{C}$); 1025, 1052 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{алк}}$); 1208 ($\text{P}=\text{O}$); 1541, 1594 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1723 ($\text{C}=\text{O}$); 2958 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3327 (NH); 3630 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.01 (т, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.07 (т, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.31 [с, 18H, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 3.77 (м, 1H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.83 (м, 1H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.90 (м, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 4.70 (д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 26.5), 6.85 (с, 1H, OH), 7.27 (д, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, 2.1), 7.29 (с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_3$), 7.70 (м, 5H, $\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 7.82 (с, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 8.19 (дд, 4H, $\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0, 5.2), 8.49 (с, 1H, NH), 8.99 (с, 1H, NH),

9.35 (с, 1H, NH), 9.62 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 17.33 (д, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 17.48 (д, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 31.87 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 35.52 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 44.39 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 139.4), 63.25 (д, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 63.57 (д, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 116.24 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$); 116.43 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 118.76 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 118.87 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 125.64 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 126.11 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 126.47 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 126.55 [$\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$], 128.10 (д, CSHP , $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 130.58 (д, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 137.15 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 138.87 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 139.99 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 142.03 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 142.07 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 147.29 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 147.53 ($\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 152.84 ($\text{C}=\text{O}$), 153.36 ($\text{C}=\text{O}$), 153.72 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 26.5. Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{P}$, %: С, 59.23; Н, 5.99; N, 10.63; P, 3.92. Найдено, %: С, 59.26; Н, 6.00; N, 10.67; P, 3.95. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z : 813.5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Дифенил((2,4-бис-(3-(*n*-нитрофенил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 20г. Выход 80%, желтый порошок. Т. пл. 221–222°C. ИК

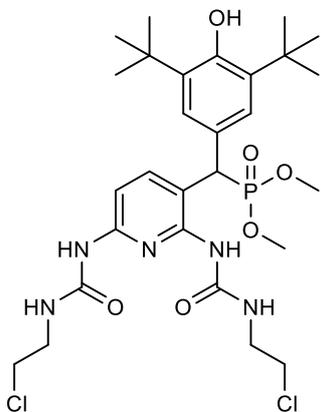


спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 851 (P–C); 1025 (P–O–C_{аром}); 1210 (P=O); 1543, 1679 (C=C_{аром}); 1719 (C=O); 2962 (C_{алк}); 3317 (NH); 3631 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 1.28 [с, 18H, C(CH₃)₃], 5.22 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 27.2), 6.64 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 6.95 (с, 1H, OH), 6.96 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 7.10 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 7.19 (м, 3H, OC₆H₅), 7.32 (м, 3H, OC₆H₅, CH_{*m*-Ph}), 7.38 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.71 (дд, 4H, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{\text{HH}}$ 9.4, 2.2), 7.86 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 8.20 (дд, 4H, NHC₆H₄NO₂, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1, 5.8), 8.57 (с, 1H, NH), 9.06 (с, 1H, NH),

9.40 (с, 1H, NH), 9.59 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 31.16 [C(CH₃)₃], 35.51 [C(CH₃)₃], 44.44 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 140.4), 53.91 (д, POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 54.06 (д, POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 116.36 (CH_{*m*-Ph}); 116.84 (CH_{*m*-Ph}), 118.42 (NHC₆H₄NO₂), 118.53 (NHC₆H₄NO₂), 121.10 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 121.41 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 124.91 (д, C_{*m*-Ph}, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 125.94 (OC₆H₅), 126.11 (NHC₆H₄NO₂), 126.21 (OC₆H₅), 126.56 (д, CCHP, $^2J_{\text{PC}}$ 5.1), 126.99 [CHCC(CH₃)₂], 126.07 [CHCC(CH₃)₂], 130.37 (CH_{*m*-Ph}), 130.46 (OC₆H₅), 130.77 (OC₆H₅), 137.30 (д, C_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 139.45 (C_{*m*-Ph}), 140.27 [CC(CH₃)₃], 142.04 (NHC₆H₄NO₂), 142.09 (NHC₆H₄NO₂), 147.23 (NHC₆H₄NO₂), 147.44 (NHC₆H₄NO₂), 151.00 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 151.24 (д, OC₆H₅, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 152.83 (C=O), 153.50 (C=O), 154.27 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 19.9. Вычислено для C₄₇H₄₇N₆O₁₀P, %: C, 63.65; H, 5.34; N, 9.48; P, 3.49. Найдено, %: C, 63.67; H, 5.37; N, 9.51; P, 3.51. Масс-спектр (MALDI-TOF/TOF), m/z: 909.4 [M+K]⁺.

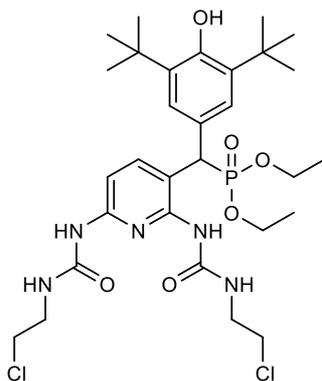
Общая методика получения соединений 21а-г и 22а,б,г. К раствору 1 ммоль диалкил/дифенил-[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил]фосфоната **7а-г** либо диалкил/дифенил-[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,4-диаминофенил)метил]фосфоната **8а,б,г** в 5 мл хлороформа добавляли 8 ммоль 2-хлорэтилизоцианата (для соединений **21а-г**) или 6 ммоль (для соединений **22а, б, г**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем растворитель удаляли, к остатку добавляли гексан. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали гексаном и этилацетатом. Полученные продукты сушили в вакууме масляного насоса при 20°C в течение 3 ч при остаточном давлении 1 мм рт.ст. В результате были выделены белые порошкообразные соединения.

Диметил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 21а. Выход 80%. Т. пл. 270–271 °С. ИК спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 629 (C–Cl); 765 (P–C); 1030, 1055 (P–O–C_{алк}); 1238 (P=O); 1557, 1596 (C=C_{аром}); 1672



(C=O); 2970 (C_{алк}); 3372 (NH); 3623 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.35 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.48 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.51 (д, 3H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 8.2), 3.54 (д, 3H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 8.2), 3.69 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 4.90 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 27.2), 6.82 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 6.90 (с, 1H, OH), 7.27 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.92 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7), 8.31 (с, 1H, NH), 8.38 (с, 1H, NH), 8.78 (с, 1H, NH), 9.26 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126.76 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.83 [C(CH₃)₃], 35.06 [C(CH₃)₃], 41.82 (CH₂CH₂Cl), 42.22 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 136.1), 44.14 (CH₂CH₂Cl), 44.22 (CH₂CH₂Cl), 53.30 (д,POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.3), 53.63 (д,POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.6), 104.52 (CH_{Py}); 112.47 (CH_{Py}), 125.94 [CHCC(CH₃)₂], 126.00 [CHCC(CH₃)₂], 126.94 (CCHP), 139.54 [CC(CH₃)₃], 141.16 (C_{Py}), 148.28 (д, C_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 13.9), 149.99 (C_{Py}), 153.37 (COH), 154.82 (C=O), 154.91 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.2. Вычислено для C₂₈H₄₂Cl₂N₅O₆P, %: C, 52.02; H, 6.55; Cl, 10.97; N, 10.83; P, 4.79. Найдено, %: C, 53.21; H, 6.85; Cl, 11.20; N, 11.05; P, 4.97. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 610.4 [M–Cl]⁺; 646.4 [M+H]⁺, 668.4 [M+Na]⁺.

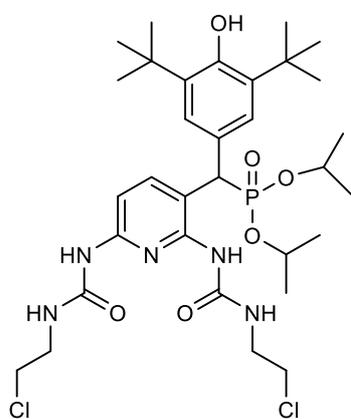
Диэтил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 21б. Выход 78%. Т. пл. 186–187 °С. ИК спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$):



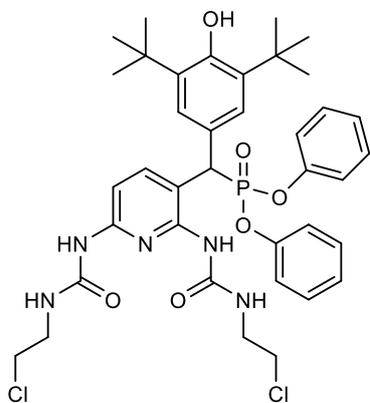
1): 630 (C–Cl); 764 (P–C); 1024, 1053 (P–O–C_{алк}); 1239 (P=O); 1559, 1595 (C=C_{аром}); 1649 (C=O); 2963 (C_{алк}); 3378 (NH); 3629 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.03 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 1.09 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.36 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.49 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.69 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.80 - 3.95 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.88 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 27.1), 6.85 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 6.88 (с, 1H, OH), 7.30 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.95 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 8.40 (с, 1H, NH), 8.47 (с, 1H, NH), 8.83 (с, 1H, NH), 9.37 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.92 (OCH₂CH₃), 17.11 (OCH₂CH₃), 31.34 [C(CH₃)₃], 35.58 [C(CH₃)₃], 42.35 (CH₂CH₂Cl), 42.36 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 139.4), 44.62 (CH₂CH₂Cl), 44.72 (CH₂CH₂Cl), 62.84 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 9.1), 63.21 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 9.1), 104.86 (CH_{Py}); 113.12 (д, CH_{Py}, $^2J_{\text{PC}}$ 3.0), 126.64 [CHCC(CH₃)₂], 126.72 [CHCC(CH₃)₂], 127.60 (д, CCHP, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 139.96 [CC(CH₃)₃], 141.67 (д, C_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 148.87 (д, C_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 150.42 (C_{Py}), 153.83 (COH), 155.38 (C=O), 155.51 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 26.0. Вычислено для

$C_{30}H_{46}Cl_2N_5O_6P$, %: C, 53.41; H, 6.87; Cl, 10.51; N, 10.38; P, 4.59. Найдено, %: C, 54.56; H, 7.23; Cl, 11.30; N, 10.70; P, 4.75. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 638.4 $[M-Cl]^+$, 674.4 $[M+H]^+$.

Диизопропил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 21в. Выход 80%. Т. пл. 153–154°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 629 (C–Cl); 766 (P–C); 988, 1012 (P–O–C_{алк}); 1239 (P=O); 1560, 1593 (C=C_{аром}); 1649 (C=O); 2975 (C_{алк}); 3383 (NH); 3530 (OH). Спектр ЯМР 1H (399.93 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 1.03 (т, 3H, OCH(CH₃)₂, $^3J_{HH}$ 6.9), 1.09 (т, 3H, OCH(CH₃)₂, $^3J_{HH}$ 7.0), 1.36 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.49 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.69 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.80 - 3.95 (м, 2H, OCH(CH₃)₂), 4.88 (д, 1H, CHP, $^2J_{PH}$ 27.1), 6.85 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{HH}$ 8.5), 6.88 (с, 1H, OH), 7.30 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.95 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{HH}$ 8.3), 8.40 (с, 1H, NH), 8.47 (с, 1H, NH), 8.83 (с, 1H, NH), 9.37 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 23.80 [д, OCH(CH₃)₂, $^3J_{PC}$ 5.3], 24.26 [д, OCH(CH₃)₂, $^3J_{PC}$ 5.3], 24.74 [д, OCH(CH₃)₂, $^3J_{PC}$ 3.4], 24.98 [д, OCH(CH₃)₂, $^3J_{PC}$ 3.4], 31.33 [C(CH₃)₃], 35.58 [C(CH₃)₃], 42.35 (CH₂CH₂Cl), 43.17 (д, CHP, $^1J_{PC}$ 121.0), 44.57 (CH₂CH₂Cl), 44.81 (CH₂CH₂Cl), 71.12 [д, OCH(CH₃)₂, $^2J_{PC}$ 9.1], 71.70 [д, OCH(CH₃)₂, $^2J_{PC}$ 9.1], 104.73 (CH_{Py}); 113.41 (д, C_{Py}, $^2J_{PC}$ 3.0), 126.81 [CHCC(CH₃)₂], 126.89 [CHCC(CH₃)₂], 127.82 (д, CCHP, $^2J_{PC}$ 4.0), 139.92 [C(CH₃)₃], 141.48 (д, CH_{Py}, $^3J_{PC}$ 3.0), 148.80 (д, C_{Py}, $^3J_{PC}$ 10.1), 150.38 (C_{Py}), 153.79 (COH), 155.27 (C=O), 155.53 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 24.5. Вычислено для $C_{32}H_{50}Cl_2N_5O_6P$, %: C, 54.70; H, 7.17; Cl, 10.09; N, 9.97; P, 4.41. Найдено, %: C, 56.55; H, 7.54; Cl, 10.36; N, 10.26; P, 4.55. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 666.5 $[M-Cl]^+$, 702.3 $[M+H]^+$.

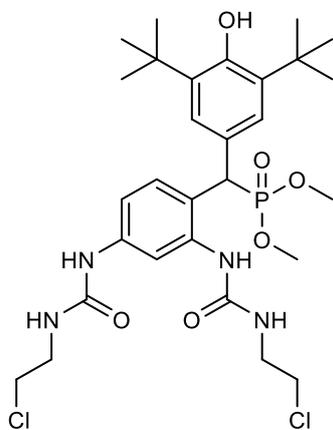


Дифенил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 21г. Выход 75%. Т. пл. 217–218°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 630 (C–Cl); 764 (P–C); 1007, 1025 (P–O–C_{аром}); 1238 (P=O); 1555, 1608 (C=C_{аром}); 1668 (C=O); 2959 (C_{алк}); 3345 (NH); 3622 (OH). Спектр ЯМР 1H (600.13 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 1.33 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.50 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.71 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 5.50 (д, 1H, CHP, $^2J_{PH}$ 28.5), 6.66 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 7.9), 6.91 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{HH}$ 8.5), 6.97 (с, 1H, OH), 6.99 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 7.9), 7.10 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 7.2), 7.17 (т, 1H, OC₆H₅), 7.20 (т, 2H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 7.6), 7.32 (т, 2H, OC₆H₅, $^3J_{HH}$ 7.8), 7.42 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 8.09 (д, 1H, CH_{Py}, $^3J_{HH}$ 8.5), 8.43 (с, 1H, NH), 8.98 (с, 1H, NH), 9.41 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126.76 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 30.70 [C(CH₃)₃],



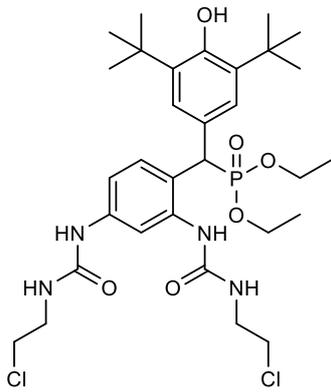
35.05 [$\underline{C}(\text{CH}_3)_3$], 41.85 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 41.93 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 42.29 (д, СНР, $^1J_{\text{PC}}$ 141.0), 44.14 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 44.94 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 104.55 (CH_{Py}); 111.35 (CH_{Py}), 120.60 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 3.8), 120.77 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 3.8), 125.37 (OC_6H_5), 125.58 ($\underline{\text{C}}\text{СНР}$), 125.63 (OC_6H_5), 126.66 [$\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_2$], 126.63 [$\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_2$], 129.89 (OC_6H_5), 130.22 (OC_6H_5), 139.76 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 140.93 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 3.8), 148.57 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 11.3), 150.29 (C_{Py}), 150.42 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 150.72 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 153.83 ($\text{C}=\text{O}$), 153.84 ($\text{C}=\text{O}$), 158.08 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 19.6. Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$, %: С, 59.22; Н, 6.02; Cl, 9.20; N, 9.09; P, 4.02. Найдено, %: С, 61.13; Н, 6.30; Cl, 9.45; N, 8.79; P, 4.31. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 734.5 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 770.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диметил((2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 22а. Выход 93%, белый порошок. Т. пл. 214–215°C. ИК



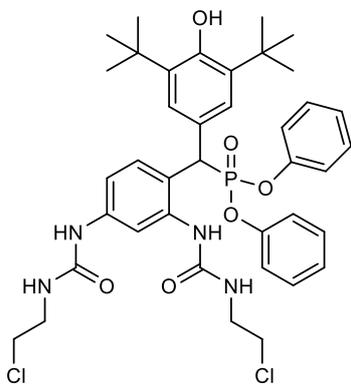
спектр (КВг, v/cm^{-1}): 628 ($\text{C}-\text{Cl}$); 759 ($\text{P}-\text{C}$); 1036, 1058 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{алк}}$); 1240 ($\text{P}=\text{O}$); 1556, 1586 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1635 ($\text{C}=\text{O}$); 2965 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3352 (NH); 3627 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.34 [с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.40 (м, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.46 (д, 3H, OCH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 2.9), 3.48 (д, 3H, OCH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 2.9), 3.64 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.70 (д, 1H, СНР, $^2J_{\text{PH}}$ 26.4), 6.32 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8), 6.63 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0), 6.85 (с, 1H, OH), 7.19 (дд, 1H, $\text{CH}_{m-\text{Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, 2.4), 7.25 [с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_3$], 7.55 (д, 1H, $\text{CH}_{m-\text{Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 1.7), 7.61 (с, 1H, $\text{CH}_{m-\text{Ph}}$), 8.05 (с, 1H, NH), 8.63 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.37 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 35.54 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 42.80 (д, СНР, $^1J_{\text{PC}}$ 139.4), 42.19 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 42.39 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 45.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 45.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 53.79 (POCH_3), 53.85 (POCH_3), 114.01 ($\text{CH}_{m-\text{Ph}}$); 114.45 ($\text{CH}_{m-\text{Ph}}$), 122.89 ($\text{C}_{m-\text{Ph}}$), 126.51 [$\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_2$], 126.60 [$\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_2$], 128.42 (д, $\underline{\text{C}}\text{СНР}$, $^2J_{\text{PC}}$ 5.1), 130.29 (д, $\text{CH}_{m-\text{Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 138.18 (д, $\text{C}_{m-\text{Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 139.85 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 140.13 ($\text{C}_{m-\text{Ph}}$), 153.66 (COH), 155.94 ($\text{C}=\text{O}$), 156.42 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (161.9 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 29.0. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$, %: С, 53.96; Н, 6.71; Cl, 10.98; N, 8.68; P, 4.80. Найдено, %: С, 55.20; Н, 6.92; Cl, 11.16; N, 8.58; P, 4.91. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 609.4 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$; 645.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 667.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 683.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Диэтил((2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 22б. Выход 90%, белый порошок. Т. пл. 185–186°C. ИК



спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 633 (C–Cl); 750 (P–C); 1023, 1053 (P–O–C_{алк}); 1244 (P=O); 1556, 1582 (C=C_{аром}); 1636 (C=O); 2987 (C_{алк}); 3337 (NH); 3650 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.01 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.05 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.34 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.40 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.64 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.70 - 3.90 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.66 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.6), 6.33 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.9), 6.69 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8), 6.82 (с, 1H, OH), 7.20 (дд, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4, 1.7), 7.26 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.58 (дд, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1), 7.64 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 8.06 (с, 1H, NH), 8.64 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.45 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 16.57 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 30.83 [C(CH₃)₃], 35.01 [C(CH₃)₃], 41.66 (CH₂CH₂Cl), 41.85 (CH₂CH₂Cl), 42.69 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 136.1), 44.84 (CH₂CH₂Cl), 44.97 (CH₂CH₂Cl), 62.20 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.4), 62.40 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.6), 113.18 (CH_{*m*}-Ph); 113.51 (CH_{*m*}-Ph), 122.23 (д, C_{*m*}-Ph, $^2J_{\text{PC}}$ 2.5), 126.11 [CHCC(CH₃)₂], 126.17 [CHCC(CH₃)₂], 128.03 (д, CCHP, $^2J_{\text{PC}}$ 3.8), 129.77 (д, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{PC}}$ 10.2), 137.76 (д, C_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{PC}}$ 10.2), 139.22 [CC(CH₃)₃], 139.49 (C_{*m*}-Ph), 153.05 (COH), 155.42 (C=O), 156.83 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 26.8. Вычислено для C₃₁H₄₇Cl₂N₄O₆P, %: C, 55.28; H, 7.03; Cl, 10.53; N, 8.32; P, 4.60. Найдено, %: C, 57.12; H, 7.25; Cl, 10.74; N, 8.47; P, 4.69. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 637.5 [M–Cl]⁺; 673.4 [M+H]⁺; 695.6 [M+Na]⁺, 711.6 [M+K]⁺.

Дифенил((2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 22г. Выход 85%, белый порошок. Т. пл. 190–191°C. ИК

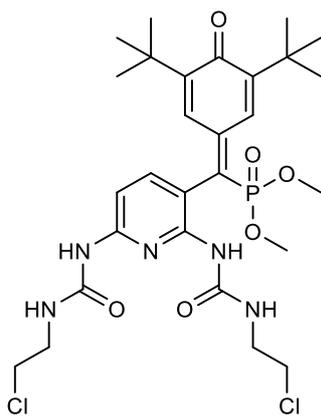


спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 631 (C–Cl); 766 (P–C); 1025, 1071 (P–O–C_{аром}); 1239 (P=O); 1556, 1591 (C=C_{аром}); 1638 (C=O); 2985 (C_{алк}); 3329 (NH); 3629 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.31 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.42 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.65 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 5.18 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 27.6), 6.36 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 6.62 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 6.68 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8), 6.92 (с, 1H, OH), 6.93 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3), 7.10 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4), 7.18 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4), 7.20 (д, 2H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 7.25 (дд, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, 2.3), 7.31 (т, 1H, OC₆H₅, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4), 7.35 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.70 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 7.73 (дд, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, 1.4), 8.18 (с, 1H, NH), 8.70 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.24 [C(CH₃)₃], 35.53 [C(CH₃)₃], 42.21 (CH₂CH₂Cl), 42.42 (CH₂CH₂Cl), 44.56 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 140.4), 45.37

(CH₂CH₂Cl), 45.53 (CH₂CH₂Cl), 114.12 (CH_{m-Ph}); 114.58 (CH_{m-Ph}), 121.13 (д, ОС₆H₅, ³J_{PC} 4.0), 121.45 (д, ОС₆H₅, ³J_{PC} 4.0), 122.07 (C_{m-Ph}), 125.83 (ОС₆H₅), 126.10 (ОС₆H₅), 126.86 (д, CСНР, ²J_{PC} 5.1), 127.06 [СНСС(СН₃)₂], 127.14 [СНСС(СН₃)₂], 130.12 (CH_{m-Ph}), 130.41 (ОС₆H₅), 130.70 (ОС₆H₅), 138.49 (д, C_{m-Ph}, ³J_{PC} 12.1), 140.12 [СС(СН₃)₃], 140.56 (C_{m-Ph}), 150.99 (д, ОС₆H₅, ³J_{PC} 10.1), 151.33 (д, ОС₆H₅, ³J_{PC} 10.1), 154.17 (СОН), 155.95 (С=О), 156.48 (С=О). Вычислено для C₃₉H₄₇Cl₂N₄O₆P, %: С, 60.86; Н, 6.16; Cl, 9.21; N, 7.28; P, 4.02. Найдено, %: С, 62.65; Н, 6.23; Cl, 9.38; N, 7.20; P, 4.11. Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, 303 К, DMSO-*d*₆), δ_P, м.д.: 20.5. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z: 733.5 [M-Cl]⁺.

Общая методика синтеза соединений 23а-г; 24а,б,г. 1 ммоль производных мочевины **21а-г** или **22а,б,г** в 5 мл метанола при температуре 40–50°C перемешивали в течение 10 мин до полного растворения. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вносили 2 ммоль 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона и выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого растворитель удаляли. Полученный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя элюентную систему хлороформ – метанол в объемном соотношении 95:5. Фракции, содержащие продукт **23а-г; 24а,б,г** [контроль при помощи ТСХ, R_f ~ 0.35, масс-спектрометрии (MALDI-TOF)], объединяли, растворитель упаривали и сушили в вакууме масляного насоса (3 ч, 20°C, 1 мм рт.ст.). Получили оранжевые порошкообразные продукты.

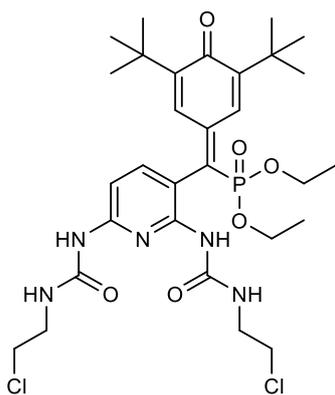
Диметил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил)фосфонат 23а. Выход 70%. Т. пл. 276–278°C.



ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 628 (C–Cl); 757 (P–C); 1025, 1053 (P–O–С_{алк}); 1226 (P=O); 1600 (C=C_{аром}); 1711 (C=O); 2957 (C_{алк}); 3335 (NH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.08 [с, 9H, C(CH₃)₃], 1.28 [с, 9H, C(CH₃)₃], 3.45 (дд, 2H, NHCH₂CH₂Cl, ³J_{NH} 6.0, 13.1), 3.45 (дд, 2H, NHCH₂CH₂Cl, ³J_{NH} 6.0, 13.1), 3.52 (д, 2H, NHCH₂CH₂Cl, ³J_{NH} 6.1), 3.65 (т, 6H, ОСН₃, ²J_{PH} 11.2), 3.66 (т, 2H, NCH₂CH₂Cl, ³J_{NH} 6.2), 3.73 (т, 2H, NCH₂CH₂Cl, ³J_{NH} 6.4), 6.63 (с, 1H, NH), 6.77 (д, 1H, СН_{Py}, ³J_{NH} 8.3), 7.38 (д, 1H, СН_{Py}, ³J_{NH} 9.1), 7.78 (с, 1H, NH), 8.06 [д, 1H, СНСС(СН₃)₃, ³J_{PH} 2.0], 8.44 [д, 1H, СНСС(СН₃)₃, ³J_{PH} 2.0], 9.24 (с, 1H, NH), 9.50 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 30.00 [C(СН₃)₃], 30.28 [C(СН₃)₃], 36.01 [С(СН₃)₃], 36.27 [С(СН₃)₃], 42.20 (NCH₂CH₂Cl), 42.50 (NCH₂CH₂Cl), 44.44 (NCH₂CH₂Cl), 45.02 (NCH₂CH₂Cl), 53.75 (д, ОСН₃, ²J_{PC} 5.9), 54.16 (д, ОСН₃, ²J_{PC} 5.9), 104.57 (СН_{Py}), 111.55 (д, С_{Py}, ²J_{PC} 7.1), 130.30 (д, СН_{Py}, ³J_{PC} 18.2), 130.39 [СНСС(СН₃)₂], 130.78 [СНСС(СН₃)₂], 136.01 (д, С_P, ¹J_{PC} 178.0), 143.31 (д, ССР, ²J_{PC} 13.1),

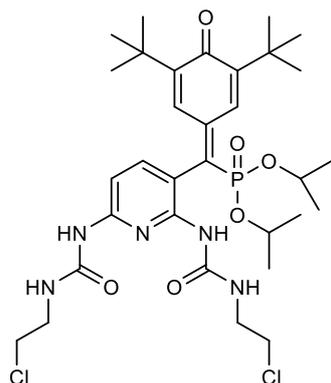
148.27 (C_{Py}), 149.47 [C(C(CH₃)₃)], 150.54 [C(C(CH₃)₃)], 152.36 (C_{Py}), 154.77 (NHC=O), 155.58 (NHC=O), 186.91 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 15.8. Вычислено для C₂₈H₄₀Cl₂N₅O₆P, %: C, 52.18; H, 6.26; Cl, 11.00; N, 10.87; P, 4.81. Найдено, %: C, 54.35; H, 6.39; Cl, 11.15; N, 10.75; P, 4.92. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 608.4 [M+H]⁺, 656.2 [M+Na]⁺.

Диэтил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил)фосфонат 23б. Выход 73%. Т. пл. 280–282°C.



ИК-спектр (KBr, *v*/см⁻¹): 631 (C–Cl); 760 (P–C); 1022, 1057 (P–O–C_{алк}); 1229 (P=O); 1599 (C=C_{аром}); 1713 (C=O); 2956 (C_{алк}); 3339 (NH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.08 [с, 9H, C(CH₃)₃], 1.14 (т, 3H, OCH₂CH₃, ²J_{PH} 6.9), 1.20 (т, 3H, OCH₂CH₃, ²J_{PH} 6.9), 1.28 [с, 9H, C(CH₃)₃], 3.51 (м, 4H, NHCH₂CH₂Cl), 3.66 (т, 2H, OCH₂, ³J_{PH} 5.9), 3.73 (т, 2H, OCH₂, ³J_{PH} 5.9), 4.02 (м, 4H, NHCH₂CH₂Cl), 6.63 (с, 1H, NH), 6.80 (д, 1H, CH_{Py}, ³J_{NH} 8.3), 7.37 (д, 1H, CH_{Py}, ³J_{NH} 9.1), 7.87 (с, 1H, NH), 7.96 (с, 1H, CHCC(CH₃)₃), 8.42 (с, 1H, CHCC(CH₃)₃), 9.16 (с, 1H, NH), 9.52 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 15.98 (OCH₂CH₃), 16.05 (OCH₂CH₃), 28.96 [C(CH₃)₃], 29.23 [C(CH₃)₃], 34.95 [C(CH₃)₃], 35.23 [C(CH₃)₃], 41.18 (NCH₂CH₂Cl), 41.44 (NCH₂CH₂Cl), 43.40 (NCH₂CH₂Cl), 43.95 (NCH₂CH₂Cl), 62.18 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 5.1), 63.43 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 5.1), 103.40 (CH_{Py}), 110.70 (д, C_{Py}, ²J_{PC} 3.8), 129.36 (д, CH_{Py}, ³J_{PC} 17.8), 129.85 (CHCC(CH₃)₂), 129.91 (CHCC(CH₃)₂), 136.22 (д, CP, ¹J_{PC} 183.0), 141.80 (д, CCP, ²J_{PC} 10.2), 147.25 (C_{Py}), 148.30 [C(C(CH₃)₃)], 149.41 [C(C(CH₃)₃)], 151.19 (C_{Py}), 153.70 (NHC=O), 154.53 (NHC=O), 185.86 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 13.0. Вычислено для C₃₀H₄₄Cl₂N₅O₆P, %: C, 53.57; H, 6.50; Cl, 10.54; N, 10.41; P, 4.61. Найдено, %: C, 54.78; H, 6.65; Cl, 10.73; N, 10.54; P, 4.71. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 672.5 [M+H]⁺.

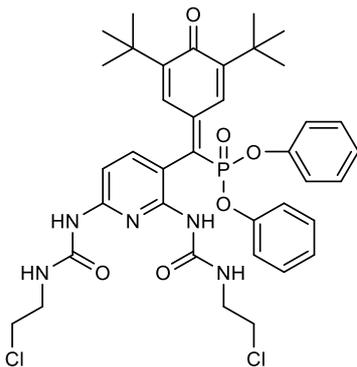
Диизопропил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил)фосфонат 23в. Выход 68%. Т. пл. 285–



287°C. ИК-спектр (KBr, *v*/см⁻¹): 622 (C–Cl); 772 (P–C); 1027, 1054 (P–O–C_{алк}); 1232 (P=O); 1612 (C=C_{аром}); 1721 (C=O); 2960 (C_{алк}); 3343 (NH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.08 [с, 9H, C(CH₃)₃], 1.11, 1.13 (д, 6H, OCH(CH₃)₂, ²J_{PH} 6.9), 1.21, 1.26 (д, 6H, OCH(CH₃)₂, ²J_{PH} 6.9), 1.27 [с, 9H, C(CH₃)₃], 3.50 (м, 4H, NHCH₂CH₂Cl), 3.65, 3.72 (м, 4H, NHCH₂CH₂Cl), 4.61 (м, 2H, OCH(CH₃)₂), 6.64 (с, 1H, NH), 6.84 (д, 1H, CH_{Py}, ³J_{NH} 8.3), 7.35 (д,

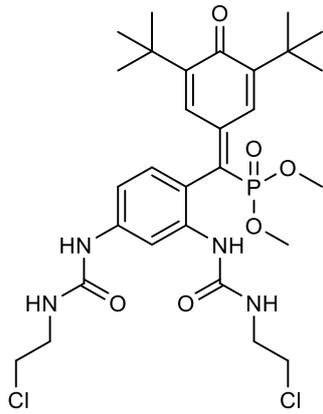
1H, CH_{Py}, ³J_{NH} 7.9), 7.78 (с, 1H, CHCC(CH₃)₃), 7.99 (с, 1H, NH), 8.37 (с, 1H, CHCC(CH₃)₃), 8.95 (с, 1H, NH), 9.50 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 23.20 [дд, OCH(C₃H₇)₂, ³J_{PC} 5.3], 23.35 [дд, OCH(C₃H₇)₂, ³J_{PC} 5.3], 3.53 [дд, OCH(C₃H₇)₂, ³J_{PC} 3.4], 28.90 [C(C₃H₇)₃], 29.16 [C(C₃H₇)₃], 34.91 [C(C₃H₇)₃], 35.24 [C(C₃H₇)₃], 41.14 (CH₂CH₂Cl), 41.38 (CH₂CH₂Cl), 43.20 (CH₂CH₂Cl), 43.80 (CH₂CH₂Cl), 71.65 (д, OCH(C₃H₇)₂, ²J_{PC} 8.9), 72.04 (д, OCH(C₃H₇)₂, ²J_{PC} 8.9), 103.34 (д, CH_{Py}, ⁴J_{PC} 3.8); 111.14 (д, C_{Py}, ²J_{PC} 7.6), 129.41 (д, CH_{Py}, ³J_{PC} 17.8), 129.99 [CHCC(CH₃)₂], 130.05 [CHCC(CH₃)₂], 137.48 (д, CP, ¹J_{PC} 181.6), 141.11 (д, C_{CP}, ²J_{PC} 12.7), 147.37 (C_{Py}), 148.18 [CC(CH₃)₃], 149.33 [CC(CH₃)₃], 151.11 (C_{Py}), 153.67 (NHC=O), 154.51 (NHC=O), 185.84 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 11.2. Вычислено для C₃₂H₄₈Cl₂N₅O₆P, %: C, 54.93; H, 7.21; Cl, 10.12; N, 10.00; P, 4.22. Найдено, %: C, 56.14; H, 7.12; Cl, 9.95; N, 10.19; P, 4.36. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 700.3 [M+H]⁺.

Дифенил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*tert*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил)фосфонат 23г. Выход 59%. Т. пл. 267–269°C.



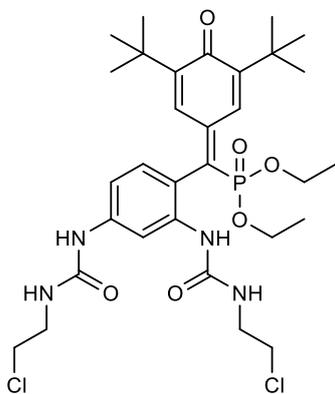
ИК-спектр (KBr, *v*/см⁻¹): 620 (C–Cl); 763 (P–C); 1005, 1027 (P–O–C_{аром}); 1240 (P=O); 1555 (C=C_{аром}); 1608 (C=O); 2958 (C_{алк}); 3346 (NH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.10 [с, 9H, C(CH₃)₃], 1.20 [с, 9H, C(CH₃)₃], 3.45, 3.54 (м, 4H, NHCH₂CH₂Cl), 3.63, 3.74 (м, 4H, NHCH₂CH₂Cl), 6.72 (с, 1H, NH), 6.80 (д, 1H, CH_{Py}, ³J_{NH} 8.3), 6.99 (д, 2H, OC₆H₅, ³J_{NH} 7.9), 7.10 (д, 1H, OC₆H₅, ³J_{NH} 7.2), 7.21 (м, 2H, OC₆H₅), 7.36 (м, 4H, OC₆H₅), 7.46 (д, 1H, CH_{Py}, ³J_{NH} 8.3), 7.76 (с, 1H, NH), 8.37 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 9.28 (с, 1H, NH), 9.52 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 29.86 [C(C₃H₇)₃], 29.03 [C(C₃H₇)₃], 35.03 [C(C₃H₇)₃], 35.20 [C(C₃H₇)₃], 41.18 (CH₂CH₂Cl), 41.44 (CH₂CH₂Cl), 43.28 (CH₂CH₂Cl), 43.85 (CH₂CH₂Cl), 103.62 (CH_{Py}); 109.83 (д, C_{Py}, ²J_{PC} 6.4), 120.10 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 3.8), 120.34 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 3.8), 125.29 (OC₆H₅), 125.38 (OC₆H₅), 129.37 (д, CH_{Py}, ³J_{PC} 6.4), 129.73 (OC₆H₅), 129.80 [CHCC(CH₃)₂], 129.83 (OC₆H₅), 129.87 [CHCC(CH₃)₂], 141.08 (д, CP, ¹J_{PC} 181.6), 143.78 (д, C_{CP}, ²J_{PC} 15.2), 147.75 (C_{Py}), 148.92 [CC(CH₃)₃], 149.49 [CC(CH₃)₃], 149.55 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 10.1), 149.64 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 10.1), 151.61 (C_{Py}), 153.75 (NHC=O), 154.55 (NHC=O), 185.76 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 6.4. Вычислено для C₃₈H₄₄Cl₂N₅O₆P, %: C, 59.38; H, 5.77; Cl, 9.22; N, 9.11; P, 4.03. Найдено, %: C, 60.71; H, 5.91; Cl, 9.31; N, 9.27; P, 4.08. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 768.3 [M+H]⁺.

Диметил((2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил)фосфонат 24а. Выход 55%. Т. пл. 279–281°C.



ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 657 (C–Cl); 773 (P–C); 1025, 1057 (P–O–C_{алк}); 1226, 1254 (P=O); 1552 (C=C_{аром}); 1658 (C=O); 2955 (C_{алк}); 3337 (NH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.05 [с, 9H, C(CH₃)₃], 1.28 [с, 9H, C(CH₃)₃], 3.07 (дд, 4H, NHCH₂CH₂Cl, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0, 13.1), 3.57 (д, 3H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 11.2), 3.59 (т, 2H, NCH₂CH₂Cl, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2), 3.63 (д, 3H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 11.2), 3.66 (т, 2H, NCH₂CH₂Cl, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2), 6.37 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8), 6.64 (с, 1H, NH), 6.89 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 9.8), 6.97 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8), 7.31 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 7.42 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 7.85 [д, 1H, CH₂CC(CH₃)₃, $^3J_{\text{PH}}$ 1.8], 8.44 [д, 1H, CH₂CC(CH₃)₃, $^3J_{\text{PH}}$ 1.8], 8.83 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.01 [C(CH₃)₃], 30.31 [C(CH₃)₃], 35.95 [C(CH₃)₃], 36.24 [C(CH₃)₃], 42.20 (NCH₂CH₂Cl), 45.36 (NCH₂CH₂Cl), 45.52 (NCH₂CH₂Cl), 50.82 (д, OCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 5.9), 66.86 (д, NCH₂CH₂Cl, $^2J_{\text{PC}}$ 5.1), 53.68 (д, OCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 5.9), 53.99 (д, OCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 5.9), 111.70 (CH_{*m*-Ph}); 112.47 (CH_{*m*-Ph}), 119.74 (д, C_{*m*-Ph}, $^2J_{\text{PC}}$ 6.1), 130.92 (д, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{PC}}$ 18.2), 131.00 [CH₂CC(CH₃)₂], 138.83 (д, CP, $^1J_{\text{PC}}$ 178.0), 138.84 (д, C_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0), 141.81 (C_{*m*-Ph}), 142.72 (д, C–CP, $^2J_{\text{PC}}$ 13.1), 149.04 [CC(CH₃)₃], 150.00 [CC(CH₃)₃], 155.87 (NHC=O), 155.90 (NHC=O), 186.93 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.8. Вычислено для C₂₉H₄₁Cl₂N₄O₆P, %: С, 55.01; Н, 6.38; Cl, 11.89; N, 9.31; P, 4.89. Найдено, %: С, 56.87; Н, 6.56; Cl, 11.25; N, 9.49; P, 4.92. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 643.4 [M+H]⁺, 665.3 [M+Na]⁺.

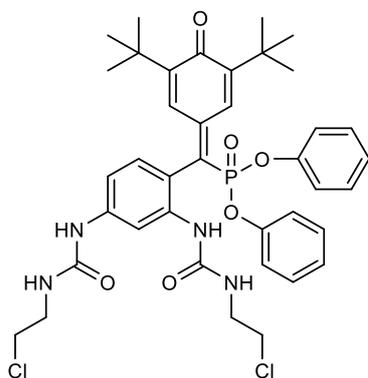
Диэтил((2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил)фосфонат 24б. Выход 58%. Т. пл. 275–277°C.



ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 660 (C–Cl); 775 (P–C); 1026, 1060 (P–O–C_{алк}); 1226, 1254 (P=O); 1552 (C=C_{аром}); 2964 (C_{алк}); 1658 (C=O); 3337 (NH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.03 [с, 9H, C(CH₃)₃], 1.09 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PH}}$ 7.0), 1.17 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PH}}$ 7.0), 1.25 [с, 9H, C(CH₃)₃], 3.35, 3.41 (м, 4H, NHCH₂CH₂Cl), 3.56, 3.63 (м, 4H, NCH₂CH₂Cl), 3.97 (м, 4H, OCH₂CH₃), 6.42 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.9), 6.61 (с, 1H, NH), 6.87 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, 1.5), 6.95 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.9), 7.25 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4, 2.0), 7.39 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 7.82 [д, 1H, CH₂CC(CH₃)₃, $^3J_{\text{PH}}$ 1.8], 8.32 [д, 1H, CH₂CC(CH₃)₃, $^3J_{\text{PH}}$ 1.8], 8.82 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.90 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0), 16.01 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0), 28.93 [C(CH₃)₃], 29.22 [C(CH₃)₃], 34.72 [C(CH₃)₃], 34.86 [C(CH₃)₃], 41.14 (NCH₂CH₂Cl), 41.16 (NCH₂CH₂Cl), 44.31

(NCH₂CH₂Cl), 44.54 (NCH₂CH₂Cl), 62.29 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 6.1), 63.41 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 6.1), 110.84 (CH_{*m*}-Ph); 111.59 (CH_{*m*}-Ph), 119.25 (д, C_{*m*}-Ph, ²J_{PC} 6.1), 130.05 [д, CHCC(CH₃)₂, ³J_{PC} 12.0], 130.12 (CH_{*m*}-Ph), 137.39 (д, C_{*m*}-Ph, ³J_{PC} 3.0), 139.04 (д, CP, ¹J_{PC} 178.0), 140.61 (C_{*m*}-Ph), 141.17 (д, CCP, ²J_{PC} 13.1), 148.07 [CC(CH₃)₃], 149.00 [CC(CH₃)₃], 154.92 (NHC=O), 155.00 (NHC=O), 185.99 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 13.4. Вычислено для C₃₁H₄₅Cl₂N₄O₆P, %: C, 55.44; H, 6.75; Cl, 10.56; N, 8.34; P, 4.61. Найдено, %: C, 57.28; H, 7.01; Cl, 11.05; N, 8.56; P, 4.82. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 670.3 [M+H]⁺.

Дифенил((2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)метил)фосфонат 24г. Выход 45%. Т. пл. 250–252°C.

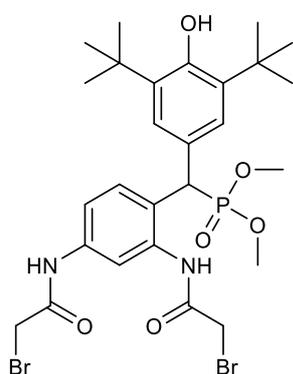


ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 657 (C–Cl); 764 (P–C); 1003, 1025 (P–O–C_{аром}); 1238, 1256 (P=O); 1554 (C=C_{аром}); 2965 (C_{алк}); 1608 (C=O); 3353 (NH). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.08 [с, 9H, C(CH₃)₃], 1.20 [с, 9H, C(CH₃)₃], 3.35, 3.45 (м, 4H, NHCH₂CH₂Cl), 3.56, 3.68 (м, 4H, NCH₂CH₂Cl), 6.40 (т, 1H, NH, ³J_{NH} 5.7), 6.73 (с, 1H, NH), 6.97 (т, 1H, NH, ³J_{NH} 5.9), 7.03 (дд, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³J_{NH} 8.5, 1.5), 7.03 (д, 2H, OC₆H₅, ³J_{NH} 8.5), 7.12 (д, 2H, OC₆H₅, ³J_{NH} 8.5), 7.18 (д, 1H, OC₆H₅, ³J_{NH} 7.2), 7.23 (д, 1H, OC₆H₅, ³J_{NH} 7.2), 7.35 (м, 5H, OC₆H₅, CH_{*m*}-Ph), 7.70 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 7.94 [д, 1H, CHCC(CH₃)₃, ³J_{PH} 2.1], 8.38 [д, 1H, CHCC(CH₃)₃, ³J_{PH} 2.3], 8.89 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 29.22 [C(CH₃)₃], 29.39 [C(CH₃)₃], 35.25 [C(CH₃)₃], 35.46 [C(CH₃)₃], 41.40 (NCH₂CH₂Cl), 44.56 (NCH₂CH₂Cl), 44.70 (NCH₂CH₂Cl), 110.65 (CH_{*m*}-Ph); 111.63 (CH_{*m*}-Ph), 118.11 (д, C_{*m*}-Ph, ²J_{PC} 6.1), 120.52 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 4.0), 120.80 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 4.0), 129.83 (CH_{*m*}-Ph), 129.99 (OC₆H₅), 130.15 (OC₆H₅), 130.52 [д, CHCC(CH₃)₂], 130.55 [д, CHCC(CH₃)₂], 135.51 (C_{*m*}-Ph), 137.77 (д, CP, ¹J_{PC} 195.0), 141.45 (C_{*m*}-Ph), 143.33 (д, CCP, ²J_{PC} 13.1), 148.68 [CC(CH₃)₃], 149.75 (OC₆H₅), 149.82 [CC(CH₃)₃], 149.91 (OC₆H₅), 155.03 (NHC=O), 155.07 (NHC=O), 186.05 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 6.7. Вычислено для C₃₉H₄₅Cl₂N₄O₆P, %: C, 61.02; H, 5.91; Cl, 9.24; N, 7.30; P, 4.03. Найдено, %: C, 62.95; H, 6.12; Cl, 9.36; N, 7.25; P, 4.18. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 766.3 [M+H]⁺.

Общая методика получения соединений 25а,б,г. К раствору 1 ммоль соответствующего диалкил/дифенил((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,4-диаминофенил)метил)фосфоната **8а,б,г** в 5 мл дихлорметана, при перемешивании, медленно, прикапывали 8 ммоль бромацетамида бромуксусной кислоты в 1 мл дихлорметана. Затем к реакционной смеси добавляли 8 ммоль карбоната калия, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 часов. Выпавшую

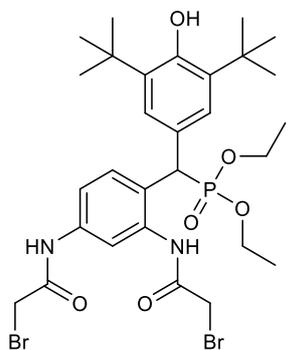
неорганическую соль отфильтровывали. Фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (10–15 мм. рт. ст.) до образования маслообразного осадка. Маслообразный осадок смешивали с 10 мл дистиллированной воды и оставляли на 30 мин до расслоения фаз и дальнейшего выпадения порошкообразного осадка. Осадок отфильтровывали, промывали три раза по 5 мл дистиллированной водой до достижения нейтрального pH (контроль по индикаторной бумаге). Промытый продукт сушили в вакууме масляного насоса при 20 °С и остаточном давлении 1 мм рт. ст. в течение 3 ч.

Диметил[(2,4-бис(2-бромоацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат 25а. Выход 70%. Т. пл. 146–167 °С. ИК спектр (KBr,



ν/cm^{-1}): 565 (C–Br); 768 (P–C); 1035, 1055 (P–O–C_{алк}); 1212 (P=O); 1608 (C=C_{аром}); 1684 (C=O); 2968 (C_{алк}); 3268 (NH); 3632 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.41 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.59 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.7), 3.69 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.8), 3.86 (с, 2H, CH₂Br), 3.96 (с, 2H, CH₂Br), 4.61 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 26.6), 4.78 (с, 1H, OH), 7.19 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.34 (д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.5), 7.67 (с, 1H, CH_{m-Ph}), 7.72 (д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.5), 8.50 (с, 1H, NH), 9.70 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 29.72 (CH₂Br), 29.85 (CH₂Br), 30.80 [C(CH₃)₃], 34.98 [C(CH₃)₃], 42.24 (д, CHP, ¹J_{PC} 140.4), 54.27 (д, OCH₃, ²J_{PC} 9.1), 54.38 (д, OCH₃, ²J_{PC} 9.1), 117.83 (CH_{m-Ph}), 118.39 (CH_{m-Ph}), 125.30 (CCHP), 126.20 (C_{m-Ph}), 126.58 [д, CHCC(CH₃)₃, ³J_{PC} 6.8], 132.08 (д, CH_{m-Ph}, ³J_{PC} 2.0), 136.24 (д, C_{m-Ph}, ³J_{PC} 8.1), 136.80 [CC(CH₃)₃], 137.71 (C_{m-Ph}), 153.71 (COH), 164.76 (C=O), 165.62 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 29.1. Вычислено для C₂₇H₃₇Br₂N₂O₆P, %: C, 47.95; H, 5.51; Br, 23.63; N, 4.14; P, 4.58. Найдено (%): C, 47.95; H, 5.50; Br, 23.64; N, 4.17; P, 4.60. Масс-спектр (ESI), m/z : 677.2 [M+H]⁺, 699.5 [M+Na]⁺.

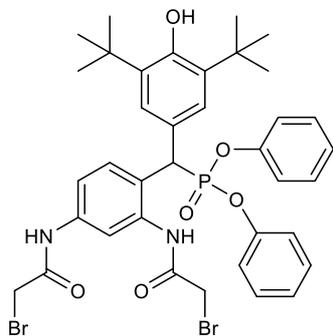
Диэтил[(2,4-бис(2-бромоацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат 25б. Выход 73%. Т. пл. 110–111 °С. ИК спектр (KBr,



ν/cm^{-1}): 562 (C–Br); 771 (P–C); 1025, 1049 (P–O–C_{алк}); 1210 (P=O); 1607 (C=C_{аром}); 1680 (C=O); 2968 (C_{алк}); 3409 (NH); 3627 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 1.02 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.0), 1.03 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.0), 1.32 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.73 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.80 (м, 1H, OCH₂CH₃), 3.85 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4.02 (с, 2H, CH₂Br), 4.05 (кв, 2H, CH₂Br, ²J_{PH} 26.1), 4.76 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 26.3), 6.82 (с, 1H, OH), 7.19 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.46 (дд, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 9.0, 1.9), 7.68 (с, 1H, CH_{m-Ph}), 7.73 (д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.0), 9.84 (с, 1H, NH), 10.42 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 16.73 (д,

ОСН₂СН₃, ³J_{PC} 5.1), 16.85 (д, ОСН₂СН₃, ³J_{PC} 6.1), 29.71 (СН₂Br), 29.88 (СН₂Br), 30.78 [C(СН₃)₃], 34.96 [C(СН₃)₃], 46.83 (д, СНР, ¹J_{PC} 138.4), 63.94 (д, ОСН₂СН₃, ²J_{PC} 6.1), 64.01 (д, ОСН₂СН₃, ²J_{PC} 7.1), 117.77 (СН_{m-Ph}), 118.38 (СН_{m-Ph}), 125.48 (д, С_{m-Ph}, ³J_{PC} 4.0), 126.47 (д, ССНР, ²J_{PC} 6.1), 126.75 [д, СНСС(СН₃)₃, ³J_{PC} 8.0], 131.92 (д, СН_{m-Ph}, ³J_{PC} 8.1), 136.04 (д, С_{m-Ph}, ³J_{PC} 7.2), 136.70 [СС(СН₃)₃], 137.63 (С_{m-Ph}), 153.65 (СОН), 164.94 (С=О), 165.92 (С=О). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 26.3. Вычислено для С₂₉Н₄₁Br₂N₂O₆P, %: С, 55.77; Н, 6.62; Br, 12.79; N, 4.49; P, 4.96. Найдено (%): С, 55.75; Н, 6.64; Br, 12.78; N, 4.50; P, 4.97. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 705.2 [M+H]⁺.

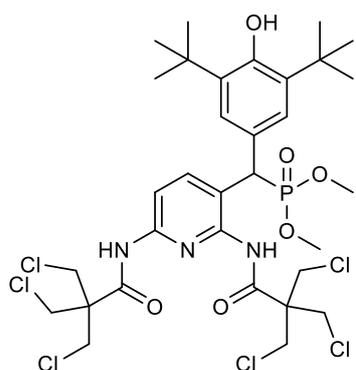
Дифенил[(2,4-бис(2-бромоацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси фенил)метил]фосфонат 25г. Выход 68%. Т. пл. 93–94°С. ИК спектр (KBr, *v*/см⁻¹): 584 (С–Br); 764 (P–C); 938 (P–O–C_{аром}); 1239 (P=O); 1598 (C=C_{аром}); 1679 (C=O); 2970 (С_{алк}); 3269 (NH); 3628 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.29 [с, 18H, C(СН₃)₃], 4.01 (с, 2H, СН₂Br), 4.10 (кв, 2H, СН₂Br, ²J_{PH} 26.1), 5.25 (д, 1H, СНР, ²J_{PH} 27.3), 6.59 (д, 2H, ОС₆Н₅, ³J_{HH} 8.1), 6.96 (д, 2H, ОС₆Н₅, ³J_{HH} 6.9), 7.08 (т, 1H, ОС₆Н₅, ³J_{HH} 7.4), 7.15 (т, 1H, ОС₆Н₅, ³J_{HH} 7.4), 7.18 (т, 1H, ОС₆Н₅, ³J_{HH} 7.5), 7.30 [м, 4H, ОС₆Н₅ и СНСС(СН₃)₃], 7.50 (д, 1H, СН_{m-Ph}, ³J_{HH} 10.0), 7.72 (с, 1H, СН_{m-Ph}), 7.90 (д, 1H, СН_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.9), 9.97 (с, 1H, NH), 10.47 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101.57 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 29.75 (СН₂Br), 29.85 (СН₂Br), 30.78 [C(СН₃)₃], 34.98 [C(СН₃)₃], 46.43 (д, СНР, ¹J_{PC} 138.4), 117.96 (СН_{m-Ph}), 118.65 (СН_{m-Ph}), 120.85 (д, ОС₆Н₅, ³J_{PC} 4.0), 121.14 (д, ОС₆Н₅, ³J_{PC} 4.0), 124.49 (д, С_{m-Ph}, ³J_{PC} 5.1), 125.77 (д, ССНР, ³J_{PC} 5.1), 125.89 (ОС₆Н₅), 126.02 (ОС₆Н₅), 127.30 [д, СНСС(СН₃)₃, ³J_{PC} 10.0], 130.22 (ОС₆Н₅), 131.70 (д, СН_{m-Ph}, ³J_{PC} 5.1), 135.91 (д, С_{m-Ph}, ³J_{PC} 8.1), 137.06 [СС(СН₃)₃], 138.07 (С_{m-Ph}), 150.48 (д, ОС₆Н₅, ²J_{PC} 9.1), 150.75 (д, ОС₆Н₅, ²J_{PC} 9.1), 154.11 (СОН), 164.85 (С=О), 165.63 (С=О). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 19.8. Вычислено для С₃₇Н₄₁Br₂N₂O₆P, %: С, 55.51; Н, 5.16; Br, 19.96; N, 3.50; P, 3.87. Найдено (%): С, 55.52; Н, 5.14; Br, 19.98; N, 3.51; P, 3.89. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 801.4 [M+H]⁺.



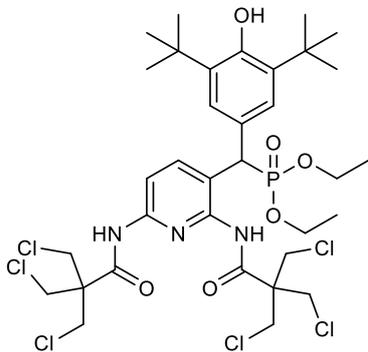
Общая методика синтеза соединений 26а-г; 27а,б,г. К раствору 1 ммоль диалкил/дифенил((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,6-диаминопиридин-3-ил)метил)фосфоната **7а-г** и диалкил/дифенил((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,4-диаминофенил)метил)фосфоната **8а,б,г** в 5 мл хлороформа добавили 4 ммоль 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноилхлорида и 4 ммоль карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Выпавшую неорганическую соль отфильтровывали, маточный раствор концентрировали под низким давлением на роторном испарителе. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле в

системе гексана и ацетона (соотношение 70:30). Фракции, содержащие продукт 26а-г; **27а,б,г** [контроль при помощи ТСХ ($R_f \sim 0.46$), масс-спектрометрии (MALDI-TOF)], объединяли, растворитель удаляли и сушили в вакууме масляного насоса (3ч, 20°C, 1 мм рт. ст.). Получили бесцветные маслообразные продукты.

Диметил((2,6-бис(3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропанамидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 26а. Выход 60%. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 633 (C–Cl); 790 (P–C); 1025, 1054 (P–O–C_{алк}); 1236 (P=O); 1601 (C=C_{аром}); 1691 (C=O); 2965 (C_{алк}); 3349 (NH); 3635 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.36 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.47 (д, 6H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 10.7), 3.51 (д, 6H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 10.7), 4.08 (с, 12H, CH₂Cl), 4.71 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 25.3), 6.90 (с, 1H, OH), 7.28 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.97 (д, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7), 8.18 (д, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7), 10.30 (с, 1H, NH), 10.76 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.83 [C(CH₃)₃], 35.11 [C(CH₃)₃], 42.92 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 136.5), 43.70 (CH₂Cl), 44.47 (CH₂Cl), 53.36 (д, POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.0), 53.72 (д, POCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.0), 53.74 (CCH₂Cl), 54.47 (CCH₂Cl), 114.71 (CH_{Py}), 126.46 [д, CHCC(CH₃)₂, $^3J_{\text{PC}}$ 7.8], 126.74 (д, CCHP, $^2J_{\text{PC}}$ 5.3), 127.31 (д, C_{Py}, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 139.40 [CC(CH₃)₃], 141.46 (д, CH_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 3.8), 147.21 (д, C_{Py}, $^3J_{\text{PC}}$ 10.7), 149.86 (C_{Py}), 153.45 (COH), 168.45 (C=O), 168.68 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 27.3. Вычислено для C₃₃H₄₅Cl₆N₂O₆P, %: C, 48.97; H, 5.60; Cl, 26.28; N, 3.46; P, 3.83. Найдено, %: C, 49.18; H, 5.85; Cl, 26.47; N, 3.65; P, 4.02. Масс-спектр (ESI), m/z : 772.1 [M–Cl]⁺, 808.2 [M+H]⁺.

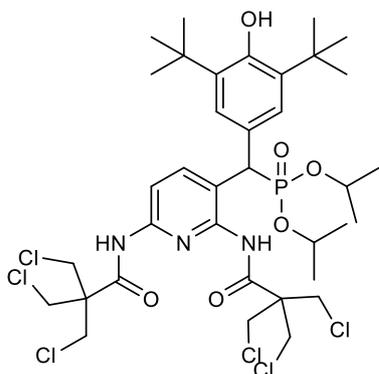


Диэтил((2,6-бис(3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропанамидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 26б. Выход 55%. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 650 (C–Cl); 792 (P–C); 1028, 1058 (P–O–C_{алк}); 1242 (P=O); 1605 (C=C_{аром}); 1685 (C=O); 2970 (C_{алк}); 3360 (NH); 3652 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.98 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 7.0), 1.06 (т, 3H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 7.0), 1.34 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.83 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.05 (с, 12H, CH₂Cl), 4.67 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 25.6), 6.89 (с, 1H, OH), 7.24 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.94 (д, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 8.19 (д, CH_{Py}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7), 10.24 (с, 1H, NH), 10.71 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.87 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 5.3), 16.03 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 5.3), 30.20 [C(CH₃)₃], 34.50 [C(CH₃)₃], 42.97 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 137.4), 43.12 (CH₂Cl), 43.85 (CH₂Cl), 54.01 (CCH₂Cl), 54.60 (CCH₂Cl), 62.06 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 62.32 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.4), 113.93 (CH_{Py}), 125.98 [д, CHCC(CH₃)₂, $^3J_{\text{PC}}$ 7.8], 126.13 (д, CCHP, $^2J_{\text{PC}}$ 5.3), 126.78 (д, C_{Py}, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 138.78 [CC(CH₃)₃],



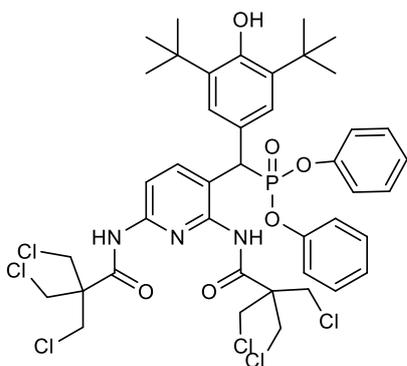
140.74 (д, CH_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 3.8), 146.78 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 10.7), 149.16 (C_{Py}), 152.84 (COH), 167.99 ($\text{C}=\text{O}$), 168.22 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 25.0. Вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{Cl}_6\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$, %: С, 48.71; Н, 5.77; Cl, 25.37; N, 5.01; P, 3.69. Найдено, %: С, 48.92; Н, 5.98; Cl, 25.60; N, 4.80; P, 3.85. Масс-спектр (ESI), m/z : 800.2 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 836.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диизопропил((2,6-бис(3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропанамидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 26в. Выход 54%. ИК спектр



(КВг, ν/cm^{-1}): 661 ($\text{C}-\text{Cl}$); 795 ($\text{P}-\text{C}$); 1030, 1062 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{алк}}$); 1238 ($\text{P}=\text{O}$); 1595 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1687 ($\text{C}=\text{O}$); 2980 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3365 (NH); 3660 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 (т, 3Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PH}}$ 6.2), 0.92 (т, 3Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PH}}$ 6.2), 1.13 (т, 3Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PH}}$ 6.1), 1.35 [с, 18Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 4.06 (с, 12Н, CH_2Cl), 4.30 (м, 4Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.40 (м, 4Н, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.63 (д, 1Н, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 25.7), 6.86 (с, 1Н, OH), 7.28 [д, 2Н, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 2.2], 7.93 (д, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 8.16 (дд, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, 1.9), 10.25 (с, 1Н, NH), 10.71 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.54 (д, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.1), 23.82 (д, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.1), 24.20 (д, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.1), 24.50 (д, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.1), 30.91 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.21 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 43.84 (CH_2Cl), 44.54 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 137.4), 44.62 (CH_2Cl), 54.61 (CCH_2Cl), 55.20 (CCH_2Cl), 70.86 (д, OCH_2CH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.3), 71.38 (д, OCH_2CH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.4), 114.58 (CH_{Py}), 126.97 [д, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 7.8], 127.07 (д, CCHP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.4), 127.49 (д, C_{Py} , $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 139.32 [$\text{CC}(\text{CH}_3)_3$], 141.22 (д, CH_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 3.8), 147.52 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 10.7), 149.73 (C_{Py}), 153.45 (COH), 168.51 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.3. Вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{Cl}_6\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$, %: С, 49.90; Н, 6.05; Cl, 24.55; N, 4.85; P, 3.57. Найдено, %: С, 50.15; Н, 6.25; Cl, 24.77; N, 5.06; P, 3.78. Масс-спектр (ESI), m/z : 828.2 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 864.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

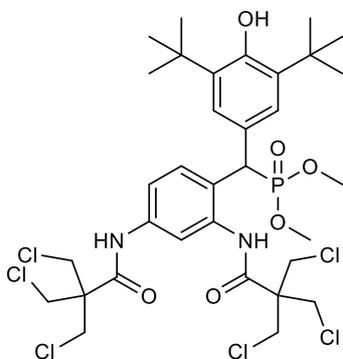
Дифенил((2,6-бис(3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропанамидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 26г. Выход 42%. ИК спектр (КВг,



ν/cm^{-1}): 703 ($\text{C}-\text{Cl}$); 760 ($\text{P}-\text{C}$); 1005, 1028 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{аром}}$); 1238 ($\text{P}=\text{O}$); 1590 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1690 ($\text{C}=\text{O}$); 2965 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3350 (NH); 3640 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32 [с, 18Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.80 (м, 3Н, CH_2Cl), 4.06 (м, 9Н, CH_2Cl), 6.18 (д, 1Н, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 27.3), 6.66 (д, 2Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 6.92 (д, 2Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 7.00 (с, 1Н, OH), 7.10 (т, 1Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9), 7.15 (т, 1Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9), 7.20 (т, 2Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.29 (т, 2Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.37 [с, 2Н, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$], 7.57 (д, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 8.40 (дд, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, 1.9). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

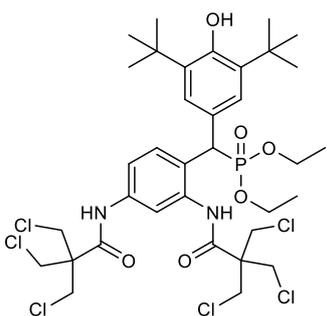
31.01 [C(CH₃)₃], 35.41 [C(CH₃)₃], 44.56 (д, СНР, ¹J_{PC} 137.4), 43.95 (CH₂Cl), 44.00 (CH₂Cl), 57.64 (CCH₂Cl), 60.40 (CCH₂Cl), 110.93 (СН_{Py}), 119.17 (д, ССНР, ²J_{PC} 2.4), 120.86 (д, ОС₆H₅, ³J_{PC} 4.1), 121.00 (д, ОС₆H₅, ³J_{PC} 4.1), 125.71 (д, С_{Py}, ²J_{PC} 5.0), 126.04 (ОС₆H₅), 126.20 (ОС₆H₅), 126.91 [д, СНСС(CH₃)₂, ³J_{PC} 7.8], 130.45 (ОС₆H₅), 130.70 (ОС₆H₅), 140.38 [CC(CH₃)₃], 142.80 (СН_{Py}), 147.21 (д, С_{Py}, ³J_{PC} 12.7), 147.44 (С_{Py}), 150.69 (д, ОС₆H₅, ³J_{PC} 9.8), 150.90 (д, ОС₆H₅, ³J_{PC} 9.8), 153.37 (СОН), 164.37 (C=O), 164.67 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 18.8. Вычислено для C₄₂H₄₈Cl₆N₃O₆P, %: С, 53.98; Н, 5.18; Cl, 22.76; N, 4.50; P, 3.31. Найдено, %: С, 54.22; Н, 5.34; Cl, 22.97; N, 5.78; P, 3.45. Масс-спектр (ESI), m/z: 896.2 [M-Cl]⁺, 932.4 [M+H]⁺.

Диметил((2,4-бис(3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропанамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 27а. Выход 60%. ИК спектр (КВг, ν/см⁻¹): 698



(C-Cl); 756 (P-C); 1028, 1053 (P-O-C_{алк}); 1238 (P=O); 1590 (C=C_{аром}); 1690 (C=O); 2964 (C_{алк}); 3350 (NH); 3640 (OH). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.38 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.47 (д, 6H, OCH₃, ³J_{PH} 12.1), 4.04 (с, 6H, CH₂Cl), 4.06 (с, 3H, CH₂Cl), 4.07 (с, 3H, CH₂Cl), 4.76 (д, 1H, СНР, ²J_{PH} 26.7), 6.89 (с, 1H, ОН), 7.26 [с, 2H, СНСС(CH₃)₃], 7.48 (с, 1H, СH_{m-Ph}), 7.62 (д, СH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.7), 7.85 (д, СH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.6), 9.82 (с, 1H, NH), 9.98 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 30.71 [C(CH₃)₃], 34.96 [C(CH₃)₃], 42.69 (д, СНР, ¹J_{PC} 136.0), 44.05 (CH₂Cl), 44.27 (CH₂Cl), 53.35 (д, РОСН₃, ²J_{PC} 9.0), 53.45 (д, РОСН₃, ²J_{PC} 9.0), 54.45 (CCH₂Cl), 54.78 (CCH₂Cl), 119.67 (СH_{m-Ph}), 120.66 (д, СH_{m-Ph}, ⁴J_{PC} 2.7), 126.23 [д, СНСС(CH₃)₂, ³J_{PC} 6.5], 127.02 (д, С_{m-Ph}, ²J_{PC} 5.0), 130.29 (СH_{m-Ph}), 131.01 (CCHP), 135.86 (д, С_{m-Ph}, ³J_{PC} 10.7), 137.80 (С_{m-Ph}), 139.20 [CC(CH₃)₃], 153.23 (д, СОН, ⁵J_{PC} 2.7), 167.37 (C=O), 168.42 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 29.8. Вычислено для C₃₃H₄₅Cl₆N₂O₆P, %: С, 48.97; Н, 5.60; Cl, 26.28; N, 3.46; P, 3.83. Найдено, %: С, 49.15; Н, 5.86; Cl, 26.46; N, 3.63; P, 4.05. Масс-спектр (ESI), m/z: 771.2 [M-Cl]⁺, 807.2 [M+H]⁺.

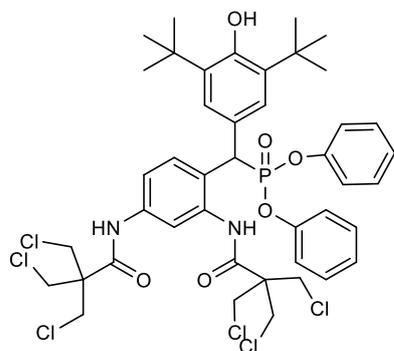
Диэтил((2,4-бис(3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропанамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 27б. Выход 55%. ИК спектр (КВг, ν/см⁻¹): 697



(C-Cl); 758 (P-C); 1025, 1055 (P-O-C_{алк}); 1238 (P=O); 1590 (C=C_{аром}); 1690 (C=O); 2964 (C_{алк}); 3350 (NH); 3640 (OH). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.04 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{PH} 7.1), 1.06 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{PH} 7.1), 1.34 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.84 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.00 (с, 6H, CH₂Cl), 4.02 (с, 6H, CH₂Cl), 4.04 (с, 3H, CH₂Cl), 4.72 (д, 1H, СНР, ²J_{PH} 25.4), 7.22 [с,

2H, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$], 7.50 (с, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 7.56 (дд, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, 2.0), 7.76 (д, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 9.80 (с, 1H, NH), 10.00 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 17.12 (д, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.6), 17.20 (д, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.6), 31.41 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.68 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 44.33 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 136.0), 44.73 (CH_2Cl), 45.01 (CH_2Cl), 55.31 (CCH_2Cl), 55.59 (CCH_2Cl), 63.37 (д, OCH_2CH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.9), 63.43 (д, OCH_2CH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.9), 120.39 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 121.41 (д, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7), 127.10 [д, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 6.5], 127.76 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^2J_{\text{PC}}$ 5.0), 130.88 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 131.61 (CCHP), 136.65 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 10.2), 138.44 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 139.89 [$\text{CC}(\text{CH}_3)_3$], 153.98 (д, COH , $^5J_{\text{PC}}$ 2.7), 168.29 ($\text{C}=\text{O}$), 169.15 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 27.4. Вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{Cl}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$, %: С, 50.20; Н, 5.00; Cl, 25.40; N, 3.35; P, 3.70. Найдено, %: С, 50.35; Н, 5.05; Cl, 25.58; N, 3.42; P, 3.90. Масс-спектр (ESI), m/z : 799.2 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$, 835.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Дифенил ((2,4-бис(3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропанамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 27г. Выход 45%. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$):



1): 695 ($\text{C}-\text{Cl}$); 760 ($\text{P}-\text{C}$); 1007, 1025 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{аром}}$); 1240 ($\text{P}=\text{O}$); 1587 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1692 ($\text{C}=\text{O}$); 2965 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3345 (NH); 3645 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.34 [с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 4.04 (с, 6H, CH_2Cl), 4.10 (с, 6H, CH_2Cl), 5.18 (д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 26.6), 6.62 (д, 2H, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 6.88 (д, 2H, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 6.96 (с, 1H, OH), 7.12 (т, 1H, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 7.17 (т, 1H, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5), 7.21 (т, 2H,

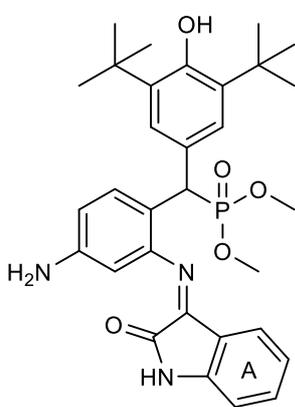
OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9), 7.27 (т, 2H, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9), 7.38 [д, 2H, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{PH}}$ 1.6], 7.53 (с, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 7.62 (дд, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, 2.2), 7.93 (дд, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7, 1.8), 9.94 (с, 1H, NH), 10.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.06 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34.98 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 44.06 (CH_2Cl), 44.15 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 139.0), 44.29 (CH_2Cl), 54.52 (CCH_2Cl), 54.85 (CCH_2Cl), 119.88 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 120.40 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 120.90 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 120.93 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 125.22 (OC_6H_5), 125.41 (OC_6H_5), 149.32 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 9.3), 149.81 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 9.4), 125.72 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^2J_{\text{PC}}$ 6.5), 126.79 [д, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{PC}}$ 7.7], 129.83 (OC_6H_5), 129.92 (OC_6H_5), 130.15 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 130.21 (CCHP), 136.20 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 11.7), 138.24 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 139.47 [$\text{CC}(\text{CH}_3)_3$], 150.51 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 9.9), 150.72 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 9.9), 153.71 (д, COH , $^5J_{\text{PC}}$ 2.2), 167.46 ($\text{C}=\text{O}$), 168.65 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 19.9. Вычислено для $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{Cl}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$, %: С, 55.32; Н, 5.29; Cl, 22.79; N, 3.00; P, 3.32. Найдено, %: С, 55.60; Н, 5.50; Cl, 22.96; N, 3.14; P, 3.56. Масс-спектр (ESI), m/z : 895.2 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$, 931.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Общая методика получения соединений 30а,б,г; 32а,б,г; 33а,б; 34а,б,г. К раствору

1 ммоль диалкил/дифенил[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)(2,4-диаминофенил)метил]фосфоната **8а,б,г** в 5 мл этанола добавляли изатин либо его

производные (5-фторизатин, 5-хлоризатин, 5-бромизатин) при мольном соотношении реагентов 1:4. Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения в течение 8 ч, после чего растворитель удаляли на роторном испарителе. Очистку продукта осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюентной системы хлороформ – метанол в объемном соотношении 95:5. Фракции, содержащие целевые соединения **30а,б,г**; **32а,б,г**; **33а,б**; **34а,б,г**, контролировали посредством тонкослойной хроматографии (ТСХ, $R_f \sim 0,5$) и масс-спектрометрии (ESI-TOF); положительные фракции объединяли, а растворитель упаривали. Полученный продукт сушили в вакууме масляного насоса при 20°C в течение 4 ч при остаточном давлении 1 мм рт. ст., в результате чего были выделены оранжевые порошкообразные соединения.

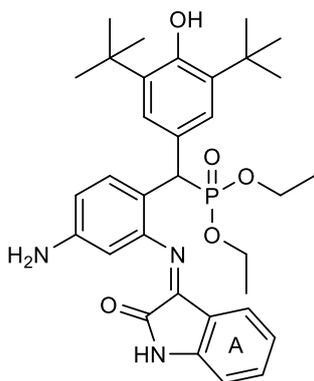
Диметил(Z)-((2-амино-4-((2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 30а. Выход 45%. Т. пл. 130–132°C. ИК спектр



(KBr, ν/cm^{-1}): 760 (P–C); 1027, 1062 (P–O–C_{алк}); 1240 (P=O); 1559, 1596 (C=C_{аром}); 1625 (N=CH), 1746 (C=O); 2965 (C_{алк}); 3340 (NH); 3456 (NH₂); 3650 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.16 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.31 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.5), 3.48 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.6), 4.12 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 24.8), 5.13 (с, 2H, NH₂), 5.94 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 6.08 (д, CH_A, ³J_{HH} 7.8), 6.46 (т, 1H, CH_A, ³J_{HH} 7.6), 6.47 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 7.8), 6.56 (с, 1H, OH), 6.70 (д, CH_A, ³J_{HH} 7.8), 6.85 [с, 1H, CHCC(CH₃)₃], 6.86 [с, 1H, CHCC(CH₃)₃], 7.14 (т, 1H, CH_A,

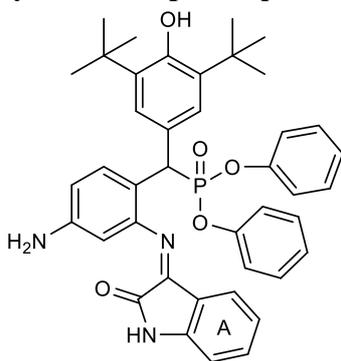
³J_{HH} 7.7, 1.2), 7.64 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 8.5), 10.91 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.02 [C(CH₃)₃], 34.10 [C(CH₃)₃], 42.84 (д, CHP, ¹J_{PC} 142.2), 52.51 (д, POCH₃, ²J_{PC} 9.0), 52.57 (д, POCH₃, ²J_{PC} 9.0), 101.25 (CH_{*m*-Ph}); 110.86 (CH_{*m*-Ph}), 110.93 (CH_A), 113.25 (C_{*m*-Ph}), 115.47 (C_A), 121.34 (CH_A), 125.02 [CHCC(CH₃)₂], 125.08 [CHCC(CH₃)₂], 125.73 (CH_A), 127.42 (CCHP), 129.54 (CH_{*m*-Ph}), 133.77 (CH_A), 138.23 [CC(CH₃)₃], 146.27 (C_A), 148.34 (C_{*m*-Ph}), 149.62 (д, CH_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 12.7), 152.11 (д, CONH, ⁵J_{PC} 2.7), 155.45 (C=O), 163.39 (C=N). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.4. Вычислено для C₃₁H₃₈N₃O₅P, %: С, 66.06; Н, 6.80; N, 7.46; P, 5.50. Найдено, %: С, 67.28; Н, 6.91; N, 7.58; P, 5.60. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 564.3 [M+H]⁺.

Диэтил(Z)-((2-амино-4-((2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 30б. Выход 48 %. Т. пл. 135–137°C. ИК спектр



(KBr, ν/cm^{-1}): 759 (P–C); 1025, 1058 (P–O–C_{алк}); 1240 (P=O); 1559, 1596 (C=C_{аром}); 1620 (N=CH), 1750 (C=O); 2965 (C_{алк}); 3339 (NH); 3460 (NH₂); 3648 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 0.89 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³*J*_{PH} 7.0), 1.06 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³*J*_{PH} 7.0), 1.16 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.57, 3.71, 3.82, 3.88 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.07 (д, 1H, CHP, ²*J*_{PH} 25.0), 5.12 (с, 2H, NH₂), 5.94 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 6.06 (д, CH_A, ³*J*_{HH} 7.8), 6.45 (т, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 7.6), 6.47 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 7.8), 6.51 (с, 1H, OH), 6.67 (д, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 8.5), 6.83 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.13 (дт, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 7.7, 1.2), 7.71 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 8.3), 10.90 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 16.34 (д, OCH₂CH₃, ³*J*_{PC} 5.5), 16.61 (д, OCH₂CH₃, ³*J*_{PC} 5.5), 30.52 [C(CH₃)₃], 34.60 [C(CH₃)₃], 44.20 (д, CHP, ¹*J*_{PC} 143.0), 61.93 (д, OCH₂CH₃, ²*J*_{PC} 7.0), 62.10 (д, OCH₂CH₃, ²*J*_{PC} 7.0), 101.77 (CH_{*m*-Ph}); 111.32 (CH_{*m*-Ph}), 111.35 (CH_A), 114.06 (C_{*m*-Ph}), 115.99 (C_A), 121.83 (CH_A), 125.68 [CHCC(CH₃)₂], 125.73 [CHCC(CH₃)₂], 126.24 (CH_A), 128.02 (д, CCHP, ³*J*_{PC} 4.6), 130.0 (д, C_{*m*-Ph}, ³*J*_{PC} 5.2), 134.19 (CH_A), 138.54 [CC(CH₃)₃], 148.70 (C_A), 148.76 (C_{*m*-Ph}), 150.29 (д, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{PC} 12.7), 152.53 (д, COH, ⁵*J*_{PC} 2.7), 155.93 (C=O), 163.94 (C=N). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 26.2. Вычислено для C₃₃H₄₂N₃O₅P, %: C, 66.99; H, 7.16; N, 7.10; P, 5.23. Найдено, %: C, 67.14; H, 7.30; N, 7.00; P, 5.40. Вычислено для C₃₃H₄₂N₃O₅P, %: C, 66.99; H, 7.16; N, 7.10; P, 5.33. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 592.3 [M+H]⁺.

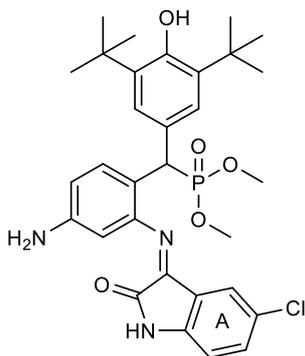
Дифенил(Z)-((2-амино-4-((2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 30г. Выход 52 %, Т. пл. 120–122°C. ИК спектр



(KBr, ν/cm^{-1}): 760 (P–C); 1007, 1026 (P–O–C_{аром}); 1241 (P=O); 1560, 1595 (C=C_{аром}); 1620 (N=CH), 1748 (C=O); 2965 (C_{алк}); 3350 (NH); 3459 (NH₂); 3645 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.15 [с, 18H, C(CH₃)₃], 4.54 (д, 1H, CHP, ²*J*_{PH} 25.9), 5.21 (с, 2H, NH₂), 6.04 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 6.13 (д, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 7.6), 6.45 (т, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 8.0), 6.50 (д, 2H, OC₆H₅, ³*J*_{HH} 8.3), 6.55 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 8.4, 2.3), 6.59 (с, 1H, OH), 6.69 (д, CH_A, ³*J*_{HH} 7.8), 6.93 [д, 2H, CHCC(CH₃)₃, ³*J*_{HH} 1.7], 7.02 (д, 2H, OC₆H₅, ³*J*_{HH} 8.1), 7.03 (т, 1H, OC₆H₅, ³*J*_{HH} 7.4), 7.07 (м, 4H, OC₆H₅, CH_A), 7.32 (т, 2H, OC₆H₅, ³*J*_{HH} 7.9), 7.83 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 8.9), 10.89 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 30.30 [C(CH₃)₃], 34.60 [C(CH₃)₃], 45.13 (д, CHP, ¹*J*_{PC} 141.6), 101.67 (CH_{*m*-Ph}), 111.65 (CH_{*m*-Ph}), 112.27 (CH_A), 112.82 (C_{*m*-Ph}), 116.98 (C_A), 120.24 (д, OC₆H₅, ³*J*_{PC} 4.1), 121.00 (д, OC₆H₅, ³*J*_{PC} 4.1),

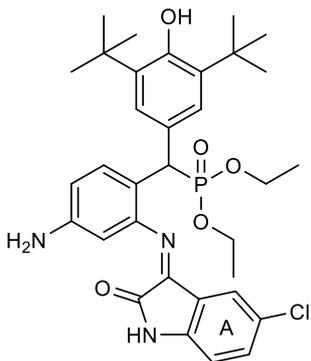
125.03 (CH_A), 125.62 (OC₆H₅), 125.67 (OC₆H₅), 125.97 (CH_A), 126.11 (C_{CHP}), 126.11 [C_{CHCC}(CH₃)₂], 126.11 [C_{CHCC}(CH₃)₂], 129.71 (OC₆H₅), 130.02 (д, CH_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 4.7), 130.20 (OC₆H₅), 133.77 (CH_A), 139.03 [C_{CC}(CH₃)₃], 145.42 (C_A), 149.35 (C_{*m*-Ph}), 150.29 (д, C_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 13.0), 150.44 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 9.3), 150.94 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 9.3), 153.20 (д, СОН, ⁵J_{PC} 2.8), 155.63 (C=O), 163.54 (C=N). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 19.7. Вычислено для C₄₁H₄₂N₃O₅P, %: С, 71.60; Н, 6.16; N, 6.11; P, 4.59. Найдено, %: С, 71.41; Н, 6.24; N, 6.19; P, 4.45. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z: 688.3 [M+H]⁺.

Диметил(Z)-((2-амино-4-((5-хлор-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 32а. Выход 30%. Т. пл. 135–137°C.



ИК спектр (KBr, v/cm⁻¹): 635 (C–Cl); 767 (P–C); 1026, 1058 (P–O–C_{акил}); 1240 (P=O); 1555, 1590 (C=C_{аром}); 1619 (N=CH), 1746 (C=O); 2968 (C_{алк}); 3350 (NH); 3459 (NH₂); 3644 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.20 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.30 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.5), 3.52 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.7), 4.10 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 25.0), 5.19 (с, 2H, NH₂), 6.01 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 6.54 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 8.0), 6.55 (с, 1H, OH), 6.70 (с, 1H, CH_A), 6.72 (с, 1H, CH_A), 6.82 [д, 2H, C_{CHCC}(CH₃)₃, ³J_{HH} 3.8], 7.20 (дд, 1H, CH_A, ³J_{HH} 8.4, 2.2), 7.73 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 8.6), 11.02 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 30.39 [C(CH₃)₃], 34.54 [C(CH₃)₃], 43.69 (д, CHP, ¹J_{PC} 139.9), 52.91 (д, POCH₃, ²J_{PC} 7.0), 53.13 (д, POCH₃, ²J_{PC} 7.0), 101.39 (CH_{*m*-Ph}); 111.50 (CH_{*m*-Ph}), 112.79 (CH_A), 113.26 (C_{*m*-Ph}), 116.89 (C_A), 125.45 [C_{CHCC}(CH₃)₂], 125.50 [C_{CHCC}(CH₃)₂], 125.54 (CH_A), 125.78 (д, CH_A, ³J_{HH} 7.6), 127.58 (д, C_{CHP}, ³J_{PC} 4.9), 130.07 (д, CH_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 4.5), 133.68 (C_{ACl}), 138.74 [C_{CC}(CH₃)₃], 145.34 (C_A), 148.90 (C_{*m*-Ph}), 149.93 (д, C_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 12.7), 152.61 (д, СОН, ⁵J_{PC} 2.5), 155.18 (C=O), 163.45 (C=N). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 28.1. Вычислено для C₃₁H₃₇ClN₃O₅P, %: С, 62.26; Н, 6.24; Cl, 5.93; N, 7.03; P, 5.18. Найдено, %: С, 63.52; Н, 6.38; Cl, 6.05; N, 7.21; P, 5.21. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z: 598.2 [M+H]⁺.

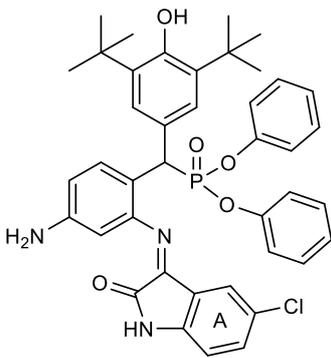
Диэтил(Z)-((2-амино-4-((5-хлор-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 32б. Выход 25 %. Т. пл. 133–135°C. ИК



спектр (KBr, v/cm⁻¹): 632 (C–Cl); 765 (P–C); 1027, 1058 (P–O–C_{акил}); 1240 (P=O); 1555, 1590 (C=C_{аром}); 1620 (N=CH), 1746 (C=O); 2968 (C_{алк}); 3350 (NH); 3460 (NH₂); 3645 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 0.91 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{PH} 7.1), 1.09 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{PH} 7.1), 1.19 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.71, 3.88 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.04 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 25.1), 5.17 (с, 2H, NH₂), 5.98 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 6.50 (с, 1H, OH), 6.54 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 8.0), 6.72 (м,

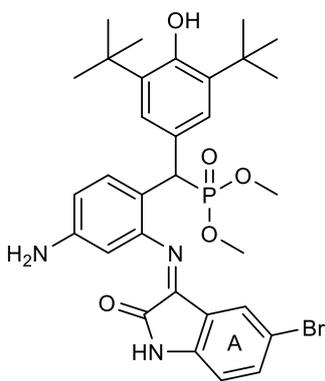
2H, CH_A), 6.82 [с, 2H, CH_{CC}(CH₃)₃], 7.19 (дд, 1H, CH_A, ³J_{HH} 8.4, 2.2), 7.77 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 8.4), 11.05 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 15.80 (д, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 5.7), 16.08 (д, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 5.7), 29.09 [C(CH₃)₃], 34.05 [C(CH₃)₃], 40.99 (д, CHP, ¹J_{PC} 140.4), 61.43 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 6.9), 61.65 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 6.9), 100.93 (CH_{*m*-Ph}); 110.96 (CH_{*m*-Ph}), 112.32 (CH_A), 113.08 (C_{*m*-Ph}), 116.40 (C_A), 125.07 (CH_A), 125.10 [CH_{CC}(CH₃)₂], 125.15 [CH_{CC}(CH₃)₂], 125.78 (д, CH_A, ³J_{HH} 7.6), 127.23 (д, CCHP, ³J_{PC} 5.0), 129.57 (д, CH_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 4.9), 133.16 (C_ACl), 138.09 [CC(CH₃)₃], 138.34 [CC(CH₃)₃], 144.83 (C_A), 148.34 (C_{*m*-Ph}), 149.56 (д, C_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 12.8), 152.05 (д, СОН, ⁵J_{PC} 2.8), 154.70 (C=O), 163.00 (C=N). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 25.9. Вычислено для C₃₃H₄₁ClN₃O₅P, %: C, 63.30; H, 6.60; Cl, 5.66; N, 6.71; P, 4.95. Найдено, %: C, 64.49; H, 6.75; Cl, 5.85; N, 6.91; P, 5.08. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z: 625.3 [M+H]⁺.

Дифенил(Z)-((2-амино-4-((5-хлор-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*т*-рет-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 32г. Выход 28 %, Т. пл. 125-127°C.



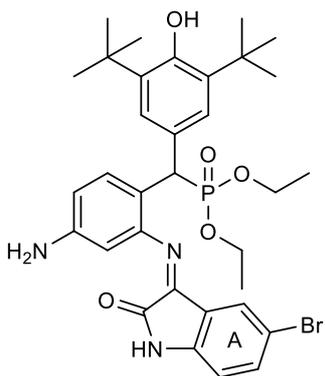
ИК спектр (KBr, v/cm⁻¹): 629 (C–Cl); 764 (P–C); 1007, 1025 (P–O–C_{аром}); 1235 (P=O); 1557, 1587 (C=C_{аром}); 1615 (N=CH), 1740 (C=O); 2967 (C_{алк}); 3353 (NH); 3460 (NH₂); 3645 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.19 [с, 18H, C(CH₃)₃], 4.54 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 25.9), 5.29 (с, 2H, NH₂), 6.06 (с, 1H, CH_A), 6.08 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 6.46 (д, 2H, OC₆H₅, ³J_{HH} 8.0), 6.62 (с, 1H, OH), 6.63 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 8.4, 2.3), 6.69 (д, 2H, OC₆H₅, ³J_{HH} 8.0), 6.94 [д, 2H, CH_{CC}(CH₃)₃, ³J_{HH} 1.8], 7.03 (с, 1H, CH_A), 7.05 (т, 1H, OC₆H₅, ³J_{HH} 7.8), 7.12 (т, 2H, OC₆H₅, ³J_{HH} 8.5), 7.18 (д, 1H, CH_A, ³J_{FC} 8.3), 7.19 (т, 1H, OC₆H₅, ³J_{HH} 7.9), 7.33 (т, 2H, OC₆H₅, ³J_{HH} 8.5), 7.91 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 8.4), 11.03 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150.92 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 29.83 [C(CH₃)₃], 34.11 [C(CH₃)₃], 44.62 (д, CHP, ¹J_{PC} 141.4), 101.18 (CH_{*m*-Ph}), 111.17 (CH_{*m*-Ph}), 111.76 (C_{*m*-Ph}), 112.33 (CH_A), 116.48 (C_A), 119.74 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 3.6), 120.50 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 3.6), 124.54 (CH_A), 125.14 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 3.9), 125.46 (CH_A), 125.63 [д, CH_{CC}(CH₃)₂, ³J_{PC} 6.9], 129.23 (OC₆H₅), 129.30 (CCHP), 129.53 (д, CH_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 4.7), 129.72 (OC₆H₅), 133.29 (C_ACl), 138.55 [CC(CH₃)₃], 138.56 [CC(CH₃)₃], 144.93 (C_A), 148.88 (C_{*m*-Ph}), 149.78 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 12.1), 149.95 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 12.1), 150.44 (д, C_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 9.4), 152.69 (д, СОН, ⁵J_{PC} 2.8), 155.12 (C=O), 163.03 (C=N). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 19.6. Вычислено для C₄₁H₄₁ClN₃O₅P, %: C, 68.19; H, 5.72; Cl, 4.91; N, 5.82; P, 4.29. Найдено, %: C, 69.38; H, 5.97; Cl, 5.10; N, 5.99; P, 4.48. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z: 722.3 [M+H]⁺.

Диметил(Z)-((2-амино-4-((5-бром-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 33а. Выход 32 %. Т. пл. 142–145°C.



ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 580 (C–Br); 759 (P–C); 1025, 1057 (P–O–C_{алк}); 1225 (P=O); 1460, 1555 (C=C_{аром}); 1610 (N=CH), 1738 (C=O); 2964 (C_{алк}); 3355 (NH); 3464 (NH₂); 3632 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.19 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.27 (д, 3H, OCH₃, ³*J*_{PH} 10.4), 3.50 (д, 3H, OCH₃, ³*J*_{PH} 10.6), 4.08 (д, 1H, CHP, ²*J*_{PH} 24.9), 5.20 (с, 2H, NH₂), 5.96 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 6.15 (д, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 6.0), 6.52 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 8.5, 2.3), 6.57 (с, 1H, OH), 6.64 (д, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 8.3), 6.83 [с, 1H, CHCC(CH₃)₃], 7.31 (т, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 8.4, 1.9), 7.69 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 8.5), 11.04 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 29.98 [C(CH₃)₃], 34.11 [C(CH₃)₃], 43.22 (д, CHP, ¹*J*_{PC} 139.7), 52.49 (д, POCH₃, ²*J*_{PC} 7.0), 52.66 (д, POCH₃, ²*J*_{PC} 7.0), 100.95 (CH_{*m*-Ph}); 111.06 (CH_{*m*-Ph}), 112.79 (CH_A), 112.85 (д, C_{*m*-Ph}, ²*J*_{PC} 2.6), 112.91 (C_ABr), 116.94 (C_A), 125.01 [CHCC(CH₃)₂], 125.07 [CHCC(CH₃)₂], 127.19 (д, CCHP, ³*J*_{PC} 5.2), 128.24 (CH_A), 129.65 (д, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{PC} 4.7), 136.00 (CH_A), 138.29 [CC(CH₃)₃], 145.27 (C_A), 148.43 (C_{*m*-Ph}), 149.43 (д, C_{*m*-Ph}, ³*J*_{PC} 13.0), 152.17 (д, COH, ⁵*J*_{PC} 2.7), 154.59 (C=O), 162.85 (C=N). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 28.3. Вычислено для C₃₁H₃₇BrN₃O₅P, %: C, 57.95; H, 5.80; Br, 12.44; N, 6.54; P, 4.82. Найдено, %: C, 59.24; H, 5.99; Br, 12.23; N, 6.38; P, 4.98. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 642.2 [M+H]⁺.

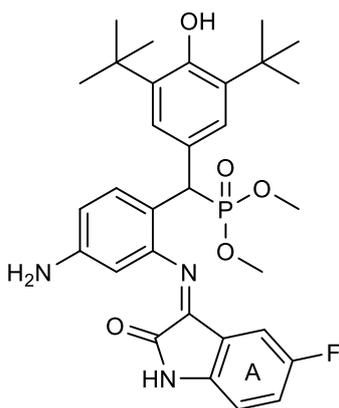
Диэтил(Z)-((2-амино-4-((5-бром-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 33б. Выход 30%. Т. пл. 140–142°C. ИК



спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 579 (C–Br); 760 (P–C); 1026, 1058 (P–O–C_{алк}); 1224 (P=O); 1461, 1556 (C=C_{аром}); 1610 (N=CH), 1737 (C=O); 2963 (C_{алк}); 3352 (NH); 3464 (NH₂); 3627 (OH). Спектр ЯМР ¹H (500.15 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 0.92 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³*J*_{PH} 7.0), 1.10 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³*J*_{PH} 7.1), 1.22 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.56, 3.72, 3.90 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.05 (д, 1H, CHP, ²*J*_{PH} 25.1), 5.18 (с, 2H, NH₂), 5.99 (с, 1H, CH_A), 6.18 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 6.51 (с, 1H, OH), 6.55 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 8.4, 2.3), 6.66 (д, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 8.3), 6.84 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.32 (дд, 1H, CH_A, ³*J*_{HH} 8.4, 2.2), 7.77 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 8.4), 11.02 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 16.35 (д, OCH₂CH₃, ³*J*_{PC} 5.7), 16.64 (д, OCH₂CH₃, ³*J*_{PC} 5.4), 30.47 [C(CH₃)₃], 34.61 [C(CH₃)₃], 44.51 (д, CHP, ¹*J*_{PC} 140.2), 61.92 (д, OCH₂CH₃, ²*J*_{PC} 7.0), 62.15 (д, OCH₂CH₃, ²*J*_{PC} 6.9), 101.45 (CH_{*m*-Ph}); 111.50 (CH_{*m*-Ph}), 113.25 (CH_A), 113.43 (C_ABr), 113.69 (C_{*m*-Ph}), 117.44 (CH_A), 125.64 [CHCC(CH₃)₂], 125.69 [CHCC(CH₃)₂], 127.84 (д, CCHP,

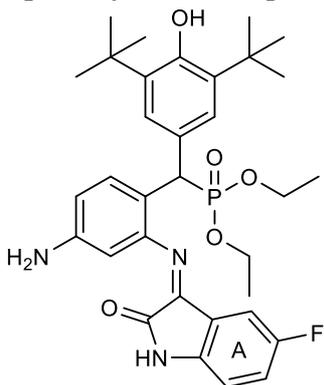
$^3J_{PC}$ 5.0), 128.76 (C_A), 130.14 (д, CH_{m-Ph} , $^3J_{PC}$ 4.9), 136.45 (CH_A), 138.60 [$\underline{C}C(CH_3)_3$], 145.71 (C_A), 148.84 (C_{m-Ph}), 150.03 (д, C_{m-Ph} , $^3J_{PC}$ 12.7), 152.59 (д, COH , $^5J_{PC}$ 2.8), 155.05 ($C=O$), 163.39 ($C=N$). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 26.1. Вычислено для $C_{33}H_{41}BrN_3O_5P$, %: С, 59.11; Н, 6.16; Br, 11.92; N, 6.27; P, 4.62. Найдено, %: С, 60.37; Н, 6.36; Br, 11.78; N, 6.35; P, 4.50. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 670.2 $[M+H]^+$.

Диметил(Z)-((2-амино-4-((5-фтор-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 34а. Выход 35%, оранжевый



порошок. Т. пл. 147–149°C. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 765 (P–C); 934 (C–F); 1024, 1057 (P–O–C_{алк}); 1255 (P=O); 1435, 1480 ($C=C_{аром}$); 1621 (N=CH), 1740 (C=O); 2958 (C_{алк}); 3345 (NH); 3463 (NH₂); 3640 (OH). Спектр ЯМР 1H (600.13 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.19 [с, 18H, $C(CH_3)_3$], 3.32 (д, 3H, OCH_3 , $^3J_{PH}$ 10.5), 3.54 (д, 3H, OCH_3 , $^3J_{PH}$ 10.7), 4.09 (д, 1H, CHP , $^2J_{PH}$ 24.9), 5.19 (с, 2H, NH₂), 5.63 (д, 1H, CH_A , $^3J_{PH}$ 8.4, $^3J_{HH}$ 2.5), 5.97 (с, 1H, CH_{m-Ph}), 6.55 (с, 1H, OH), 6.56 (д, 1H, CH_{m-Ph} , $^3J_{HH}$ 10.5), 6.68 (д, 1H, CH_A , $^3J_{HH}$ 8.6, 4.3), 6.83 [д, 2H, $\underline{CH}CC(CH_3)_3$, $^3J_{PH}$ 2.8], 7.02 (тд, 1H, CH_A , $^3J_{HH}$ 9.0, 2.7), 7.76 (д, 1H, CH_{m-Ph} , $^3J_{HH}$ 8.6), 10.93 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 30.44 [$\underline{C}C(CH_3)_3$], 34.61 [$\underline{C}C(CH_3)_3$], 43.79 (д, CHP , $^1J_{PC}$ 139.7), 50.05 (д, $POCH_3$, $^2J_{PC}$ 7.0), 53.20 (д, $POCH_3$, $^2J_{PC}$ 7.0), 101.56 (CH_{m-Ph}); 111.54 (CH_{m-Ph}), 112.36 (д, CH_A , $^3J_{FC}$ 7.4), 112.89 (д, CH_A , $^2J_{FC}$ 25.7), 113.32 (C_{m-Ph}), 116.27 (д, C_A , $^3J_{FC}$ 8.4), 120.79 (д, CH_A , $^2J_{FC}$ 23.9), 125.56 [$\underline{CH}CC(CH_3)_2$], 125.62 [$\underline{CH}CC(CH_3)_2$], 127.58 (д, $\underline{C}CHP$, $^3J_{PC}$ 5.0), 130.11 (д, CH_{m-Ph} , $^3J_{PC}$ 4.7), 138.78 [$\underline{C}C(CH_3)_3$], 142.97 (C_A), 149.06 (C_{m-Ph}), 150.11 (д, C_{m-Ph} , $^3J_{PC}$ 13.2), 152.67 (д, COH , $^5J_{PC}$ 2.8), 155.88 ($C=O$), 156.97 (д, CF, $^1J_{FC}$ 236.9), 163.88 ($C=N$). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 28.0. Вычислено для $C_{31}H_{37}FN_3O_5P$, %: С, 64.02; Н, 6.41; F, 3.27; N, 7.22; P, 5.33. Найдено, %: С, 65.23; Н, 6.58; F, 3.50; N, 7.38; P, 5.15. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 582.3 $[M+H]^+$.

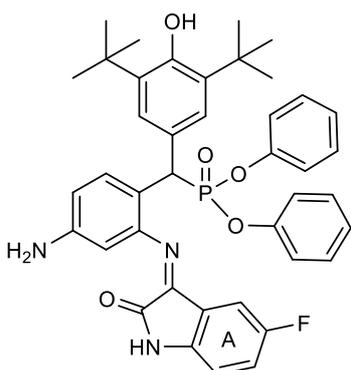
Диэтил(Z)-((2-амино-4-((5-фтор-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 34б. Выход 39 %. Т. пл. 144–146°C. ИК



спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 765 (P–C); 935 (C–F); 1025, 1058 (P–O–C_{алк}); 1255 (P=O); 1434, 1479 ($C=C_{аром}$); 1620 (N=CH), 1741 (C=O); 2958 (C_{алк}); 3342 (NH); 3465 (NH₂); 3635 (OH). Спектр ЯМР 1H (600.13 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.89 (т, 3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{PH}$ 7.1), 1.09 (т, 3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{PH}$ 7.1), 1.16 [с, 18H, $C(CH_3)_3$], 3.52, 3.70, 3.89 (м, 4H, OCH_2CH_3), 3.99 (д, 1H, CHP , $^2J_{PH}$ 25.5), 5.17 (с, 2H, NH₂), 5.57 (д, 1H, CH_A , $^3J_{FH}$ 8.4), 5.93 (с, 1H, CH_{m-Ph}), 6.51 (с, 1H, OH),

6.52 (д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 10.5), 6.64 (д, 1H, CH_A, ³J_{HH} 8.6), 6.77 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 6.97 (тд, 1H, CH_A, ³J_{HH} 9.0, 2.7), 7.78 (д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.9), 10.93 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 16.33 (д, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 5.7), 16.61 (д, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 5.7), 30.39 [C(CH₃)₃], 34.56 [C(CH₃)₃], 44.53 (д, CHP, ¹J_{PC} 140.3), 61.95 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 7.0), 62.16 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 7.0), 101.51 (CH_{m-Ph}); 111.43 (CH_{m-Ph}), 112.28 (д, CH_A, ³J_{FC} 7.7), 112.99 (д, CH_A, ²J_{FC} 25.7), 113.56 (C_{m-Ph}), 116.24 (д, C_A, ³J_{FC} 8.3), 120.68 (д, CH_A, ²J_{FC} 7.7), 125.66 [CHCC(CH₃)₂], 125.71 [CHCC(CH₃)₂], 127.68 (д, CCHP, ³J_{PC} 5.2), 130.04 (д, CH_{m-Ph}, ³J_{PC} 4.7), 138.54 [CC(CH₃)₃], 138.55 [CC(CH₃)₃], 142.87 (C_A), 148.93 (C_{m-Ph}), 150.19 (д, C_{m-Ph}, ³J_{PC} 13.0), 152.55 (д, COH, ⁵J_{PC} 2.7), 155.82 (C=O), 156.93 (д, C_AF, ¹J_{FC} 237), 163.88 (C=N). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 25.9. Вычислено для C₃₃H₄₁FN₃O₅P, %: C, 65.01; H, 6.78; F, 3.12; N, 6.89; P, 5.08. Найдено, %: C, 66.20; H, 6.96; F, 3.31; N, 6.74; P, 5.32. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z: 609.3 [M+H]⁺.

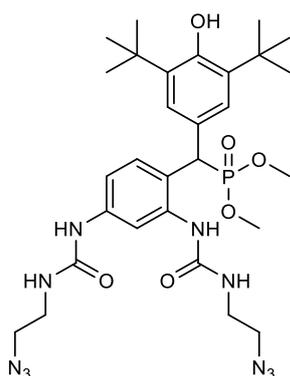
Дифенил(Z)-((2-амино-4-((5-фтор-2-оксоиндолин-3-илиден)амино)фенил)(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 34г. Выход 40 %, Т. пл. 135–137°C.



ИК спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 764 (P–C); 932 (C–F); 1007, 1025 (P–O–Саром); 1257 (P=O); 1434, 1480 (C=C_{аром}); 1624 (N=CH), 1740 (C=O); 2957 (C_{алк}); 3342 (NH); 3464 (NH₂); 3630 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.16 [с, 18H, C(CH₃)₃], 4.50 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 25.9), 5.27 (с, 2H, NH₂), 5.68 (дд, 1H, CH_A, ³J_{HH} 8.5, 2.3), 6.04 (с, 1H, CH_{m-Ph}), 6.47 (д, 2H, OC₆H₅, ³J_{HH} 8.2), 6.61 (с, 1H, OH), 6.62 (дд, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.4, 2.3), 6.65 (дд, 1H, CH_A, ³J_{HH} 8.0), 6.91 [д, 2H, CHCC(CH₃)₃, ³J_{HH} 1.8], 6.99–7.10 (м, 6H, CH_A, OC₆H₅), 7.12 (т, 1H, OC₆H₅, ³J_{HH} 7.8), 7.35 (т, 2H, OC₆H₅, ³J_{HH} 7.9), 7.91 (д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.5), 10.92 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 29.73 [C(CH₃)₃], 34.04 [C(CH₃)₃], 44.56 (д, CHP, ¹J_{PC} 141.4), 101.19 (CH_{m-Ph}); 111.06 (CH_{m-Ph}); 111.55 (д, CH_A, ²J_{FC} 25.2), 111.68 (C_{m-Ph}), 111.80 (д, CH_A, ³J_{FC} 8.3), 115.72 (д, C_A, ³J_{FC} 8.3), 119.67 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 5.1), 120.29 (д, CH_A, ²J_{FC} 24.2), 120.44 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 5.1), 124.51 [CHCC(CH₃)₂], 125.10 [CHCC(CH₃)₂], 125.47 (д, CCHP, ³J_{PC} 5.1), 125.58 (OC₆H₅), 125.64 (OC₆H₅), 129.20 (OC₆H₅), 129.42 (д, CH_{m-Ph}, ³J_{PC} 4.7), 129.69 (OC₆H₅), 138.46 [CC(CH₃)₃], 142.44 (C_A), 148.89 (C_{m-Ph}), 149.32 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 9.3), 149.81 (д, OC₆H₅, ³J_{PC} 9.4), 150.40 (д, C_{m-Ph}, ³J_{PC} 9.4), 152.62 (д, COH, ⁵J_{PC} 2.8), 155.66 (C=O), 156.43 (д, C_AF, ¹J_{FC} 237), 163.32 (C=N). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 19.5. Вычислено для C₄₁H₄₁FN₃O₅P, %: C, 69.78; H, 5.85; F, 2.69; N, 5.95; P, 4.39. Найдено, %: C, 70.98; H, 5.68; F, 2.88; N, 5.80; P, 4.55. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z: 706.3 [M+H]⁺.

Общая методика получения соединений 36а,б; 39в,г; 41а,б,г. К раствору 1 ммоль диметил/диэтил-[(2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **22а,б**, либо диизопропил/дифенил[(2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **21в,г**, либо диалкил/дифенил-[(2,4-бис(2-хлороацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **35а,б,г** в 5 мл ДМФА добавляли 3 ммоль азидата натрия. Реакционную смесь перемешивали при температуре 50–60°C в течение 8 ч для соединений **36а,б**, **39в** и **41а,б,г**, либо при температуре 25°C в течение 16 ч для соединения **39г**. По завершении реакции выпавшую неорганическую соль отфильтровывали, после чего удаляли растворитель из маточного раствора. Полученные продукты промывали дистиллированной водой и сушили в вакуумном эксикаторе над пятиокисью фосфора при 20°C в течение 4 ч при остаточном давлении 15 мм рт.ст. В результате были выделены соединения **36а,б**; **39в,г**; **41а,б,г**, представляющие собой порошки оранжевого цвета.

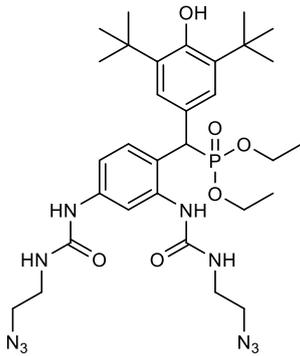
Диметил((2,4-бис(3-(2-азидоэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 36а. Выход 85 %, оранжевый порошок. Т. пл. 142–



144°C. ИК спектр (КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 760 (P–C); 1033, 1056 (P–O–C_{алк}); 1239 (P=O); 1557, 1600 (C=C_{аром}); 1656 (C=O); 2102 (N₃); 2956 (C_{алк}); 3343 (NH); 3630 (OH). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 1.35 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.28 (м, 4H, CH₂CH₂N₃), 3.39 (м, 4H, CH₂CH₂N₃), 3.47 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.5), 3.49 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 10.5), 4.71 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 26.4), 6.32 (т, 1H, NH, ³J_{NH} 5.8), 6.60 (т, 1H, NH, ³J_{NH} 5.7), 6.86 (с, 1H, OH), 7.21 (дд, 1H, CH_{м-Ph}, ³J_{NH} 8.6, 2.2), 7.26 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.55 (д, 1H, CH_{м-Ph}, ³J_{NH} 10.1), 7.62 (с, 1H, CH_{м-Ph}), 7.99 (с, 1H, NH), 8.63 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 30.82 [C(CH₃)₃], 35.00 [C(CH₃)₃], 39.12 (CH₂CH₂N₃), 39.27 (CH₂CH₂N₃), 42.30 (д, CHP, ¹J_{PC} 138.3), 51.19 (CH₂CH₂N₃), 51.28 (CH₂CH₂N₃), 53.26 (д, POCH₃, ²J_{PC} 6.9), 53.31 (д, POCH₃, ²J_{PC} 6.9), 113.58 (CH_{м-Ph}); 114.08 (CH_{м-Ph}), 122.40 (д, C_{м-Ph}, ²J_{PC} 2.5), 126.03 [д, CHCC(CH₃)₃, ³J_{PC} 8.1], 127.86 (д, CCHP, ²J_{PC} 4.0), 129.73 (д, CH_{м-Ph}, ³J_{PC} 5.1), 137.65 (д, C_{м-Ph}, ³J_{PC} 10.4), 139.34 [CC(CH₃)₃], 139.67 (C_{м-Ph}), 153.12 (COH), 155.54 (C=O), 156.00 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 29.4. Вычислено для C₂₉H₄₃N₁₀O₆P, %: C, 52.88; H, 6.58; N, 21.26; P, 4.70. Найдено, %: C, 54.34; H, 6.71; N, 21.55; P, 4.87. Масс-спектр (ESI), m/z: 616.4 [M-N₃]⁺; 659.4 [M+H]⁺; 681.4 [M+Na]⁺.

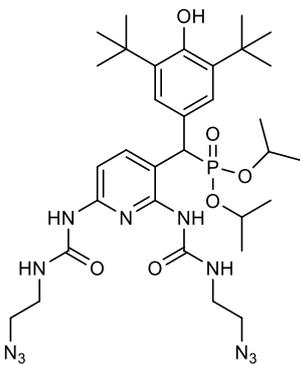
Диэтил((2,4-бис(3-(2-азидоэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

гидроксифенил)метил)фосфонат 36б. Выход 88 %, оранжевый порошок. Т. пл. 155–157°C.



ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 759 (P–C); 1035, 1060 (P–O–C_{алк}); 1235 (P=O); 1557, 1598 (C=C_{аром}); 1660 (C=O); 2101 (N₃); 2955 (C_{алк}); 3345 (NH); 3628 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.01 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.0), 1.04 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.0), 1.34 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.27 (м, 4H, CH₂CH₂N₃), 3.38 (м, 4H, CH₂CH₂N₃), 3.77, 3.86 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.64 (д, 1H, CHP, ²*J*_{PH} 26.9), 6.25 (т, 1H, NH, ³*J*_{HH} 5.6), 6.61 (т, 1H, NH, ³*J*_{HH} 5.6), 6.82 (с, 1H, OH), 7.20 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 8.7, 1.9), 7.25 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.55 (дд, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{HH} 8.6), 7.63 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 7.96 (с, 1H, NH), 8.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 16.42 (д, OCH₂CH₃, ³*J*_{PC} 5.4), 16.54 (д, OCH₂CH₃, ³*J*_{PC} 5.4), 30.80 [C(CH₃)₃], 35.00 [C(CH₃)₃], 39.11 (CH₂CH₂N₃), 39.25 (CH₂CH₂N₃), 42.95 (д, CHP, ¹*J*_{PC} 139.1), 51.20 (CH₂CH₂N₃), 51.28 (CH₂CH₂N₃), 62.24 (д, OCH₂CH₃, ²*J*_{PC} 6.9), 62.40 (д, OCH₂CH₃, ²*J*_{PC} 6.9), 113.26 (CH_{*m*-Ph}); 113.62 (CH_{*m*-Ph}), 122.20 (д, C_{*m*-Ph}, ²*J*_{PC} 3.2), 126.16 126.58 [д, CHCC(CH₃)₃, ³*J*_{PC} 7.9], 127.99 (д, CCHP, ²*J*_{PC} 3.9), 129.73 (д, CH_{*m*-Ph}, ³*J*_{PC} 3.2), 137.76 (д, C_{*m*-Ph}, ³*J*_{PC} 10.2), 139.24 [CC(CH₃)₃], 139.54 (C_{*m*-Ph}), 153.06 (COH), 155.54 (C=O), 155.93 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 26.9. Вычислено для C₃₁H₄₇N₁₀O₆P, %: C, 54.22; H, 6.90; N, 20.40; P, 4.51. Найдено, %: C, 55.45; H, 7.17; N, 20.88; P, 4.65. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 709.5 [M+Na]⁺.

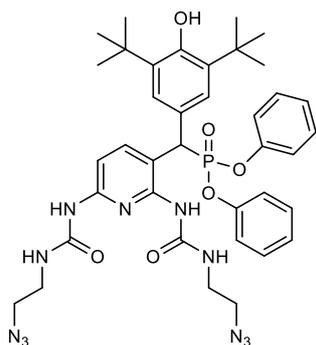
Диизопропил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 39в. Выход 60 %, белый порошок. Т. пл. 188–190°C.



ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 760 (P–C); 1025, 1061 (P–O–C_{алк}); 1236 (P=O); 1558, 1600 (C=C_{аром}); 1660 (C=O); 2101 (N₃); 2954 (C_{алк}); 3345 (NH); 3628 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 0.81 (т, 3H, OCH(CH₃)₂, ³*J*_{HH} 6.0), 0.96 (т, 3H, OCH(CH₃)₂, ³*J*_{HH} 5.9), 1.16 (т, 3H, OCH(CH₃)₂, ³*J*_{HH} 5.9), 1.34 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.37 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.40 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 4.38, 4.48 (м, 2H, OCH(CH₃)₂), 4.71 (д, 1H, CHP, ²*J*_{PH} 27.2), 6.74 (д, 1H, CHP_{*y*}, ³*J*_{HH} 8.5), 6.86 (с, 1H, OH), 7.31 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.93 (д, 1H, CHP_{*y*}, ³*J*_{HH} 8.4), 8.19 (с, 1H, NH), 8.68 (с, 1H, NH), 8.76 (с, 1H, NH), 9.32 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 23.87 [д, OCH(CH₃)₂, ³*J*_{PC} 5.3], 24.20 [д, OCH(CH₃)₂, ³*J*_{PC} 5.3], 24.80 [д, OCH(CH₃)₂, ³*J*_{PC} 5.3], 31.34 [C(CH₃)₃], 35.58 [C(CH₃)₃], 39.64 (CH₂CH₂Cl), 39.88 (CH₂CH₂Cl), 42.96 (д, CHP, ¹*J*_{PC} 139.7), 51.26 (CH₂CH₂Cl), 51.39 (CH₂CH₂Cl), 71.15 [д, OCH(CH₃)₂, ²*J*_{PC} 9.1], 71.61 [д, OCH(CH₃)₂, ²*J*_{PC} 9.1], 104.37 (CHP_{*y*}); 113.05 (д, C_{*y*}, ²*J*_{PC} 3.0),

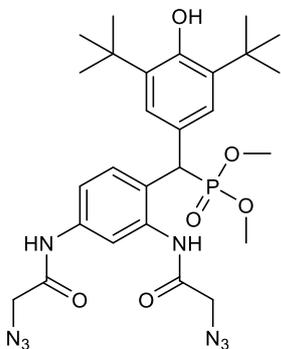
126.86 [$\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_2$], 126.90 [$\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_2$], 127.92 (д, $\underline{\text{C}}\text{CHP}$, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 139.88 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 141.46 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 3.0), 149.03 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 10.1), 150.37 (C_{Py}), 153.74 (COH), 155.50 ($\text{C}=\text{O}$), 155.75 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.4. Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_{11}\text{O}_6\text{P}$, %: С, 53.70; Н, 7.04; N, 21.53; P, 4.33. Найдено, %: С, 55.54; Н, 7.24; N, 21.60; P, 4.42. Масс-спектр (ESI), m/z : 716.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Дифенил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 39г. Выход 79 %, красный порошок. Т. пл. 170–172°C.



ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 764 (P–C); 1008, 1027 (P–O– $\text{C}_{\text{аром}}$); 1240 (P=O); 1555, 1609 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1656 ($\text{C}=\text{O}$); 2098 (N_3); 2954 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3355 (NH); 3627 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.31 [с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.32 (м, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.42 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.16 (д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 25.4), 6.75 (м, 4H, CH_{Py} , OC_6H_5), 6.87 (м, 3H, OC_6H_5), 7.12 (м, 4H, OC_6H_5), 7.26 (с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_3$), 7.40 (д, 1H, CH_{Py} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.2), 7.95 (с, 1H, NH), 8.24, 8.47 (с, 1H, NH), 9.43 (с, 1H, NH), 10.83 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.95 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 34.92 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 39.11 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 39.21 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 49.32 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 127.3), 50.80 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$), 104.11 (CH_{Py}); 115.77 (OC_6H_5), 117.19 (C_{Py}), 119.12 (OC_6H_5), 120.94 (OC_6H_5), 122.25 [$\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_3$], 126.47 (д, $\underline{\text{C}}\text{CHP}$, $^2J_{\text{PC}}$ 6.2), 129.01 (OC_6H_5), 129.75 (OC_6H_5), 138.72 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 141.98 (CH_{Py}), 149.14 (C_{Py}), 152.34 (C_{Py}), 154.05 (д, OC_6H_5 , $^3J_{\text{PC}}$ 7.6), 155.34 ($\text{C}=\text{O}$), 155.66 ($\text{C}=\text{O}$), 157.95 (COH). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, 303 К, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 14.5. Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_{11}\text{O}_6\text{P}$, %: С, 58.23; Н, 5.92; N, 19.66; P, 3.95. Найдено, %: С, 59.89; Н, 6.08; N, 20.02; P, 4.00. Масс-спектр (ESI), m/z : 784.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

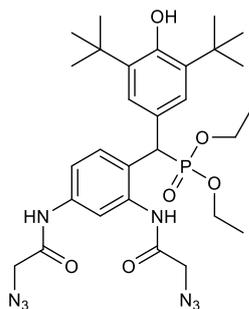
Диметил((2,4-бис(2-азидоацетидамидо)фенил)(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил) метил)фосфонат 41а. Выход 75%. Т. пл. 120–122 °С. ИК спектр (KBr,



ν/cm^{-1}): 769 (P–C); 1025, 1053 (P–O– $\text{C}_{\text{аром}}$); 1239 (P=O); 1534, 1611 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1672 ($\text{C}=\text{O}$); 2110 (N_3); 2957 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3370 (NH); 3638 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.36 [с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.50 (д, 6H, OCH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 10.6), 4.03 (с, 4H, CH_2N_3), 4.85 (д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 26.1), 6.89 (с, 1H, OH), 7.21 [с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_3$], 7.48 (д, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 7.73 (д, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 7.77 (с, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 9.74 (с, 1H, NH), 10.29 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.79 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 35.00 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 43.01 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 140.4), 51.54 (CH_2N_3), 51.75 (CH_2N_3), 53.30 (д, OCH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 9.1), 53.46 (д, OCH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 9.1), 117.25 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 117.82 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 126.12 [д, $\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 7.4], 127.27 ($\underline{\text{C}}\text{CHP}$), 127.39 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 130.30 (д,

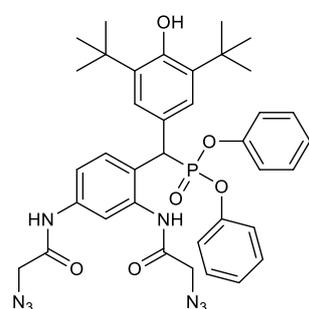
$\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 135.95 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 10.4), 137.86 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 139.36 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 153.25 (СОН), 166.81 (C=O), 167.00 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.5. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_6\text{P}$, %: С, 53.99; Н, 6.21; N, 18.66; Р, 5.16. Найдено (%): С, 55.12; Н, 6.39; N, 18.81; Р, 5.35. Вычислено (%): Масс-спектр (ESI), m/z : 601.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диэтил((2,4-бис(2-азидоацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 41б. Выход 87%. Т. пл. 125–127°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 770 (P–C);



1027, 1055 (P–O– $\text{C}_{\text{аром}}$); 1239 (P=O); 1535, 1610 (C=C $_{\text{аром}}$); 1672 (C=O); 2105 (N_3); 2958 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3368 (NH); 3637 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.02 (т, 3Н, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 1.06 (т, 3Н, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 1.34 [с, 18Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.75 (м, 1Н, OCH_2CH_3), 3.88 (м, 3Н, OCH_2CH_3), 4.00 (кв, 2Н, CH_2N_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 15.7), 4.02 (с, 2Н, CH_2N_3), 4.79 (д, 1Н, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 26.0), 6.85 (с, 1Н, OH), 7.19 [с, 2Н, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$], 7.46 (дд, 1Н, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0, 1.9), 7.72 (д, 1Н, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.76 (с, 1Н, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 9.68 (с, 1Н, NH), 10.21 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.97 (д, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.4), 17.08 (д, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{PC}}$ 5.4), 31.30 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.52 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 44.16 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 137.8), 52.06 (CH_2N_3), 52.26 (CH_2N_3), 62.84 (д, OCH_2CH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 6.8), 63.05 (д, OCH_2CH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 117.50 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 118.03 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 126.77 [д, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 7.5], 127.79 (CCHP), 127.95 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 130.85 (д, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0), 136.55 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 11.1), 138.27 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 139.79 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 153.69 (СОН), 167.33 (C=O), 167.41 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 26.5. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_6\text{P}$, %: С, 55.41; Н, 6.57; N, 17.82; Р, 4.93. Найдено (%): С, 57.67; Н, 6.78; N, 18.22; Р, 4.85. Масс-спектр (ESI), m/z : 628.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Дифенил((2,4-бис(2-азидоацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 41г. Выход 81%. Т. пл. 115–117°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 769 (P–C); 1008, 1025 (P–O– $\text{C}_{\text{аром}}$); 1210 (P=O); 1607

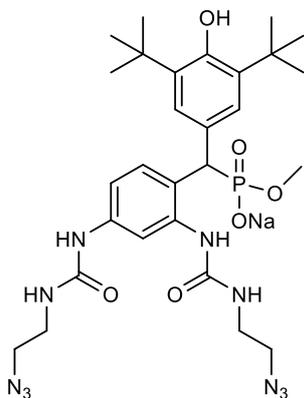


(C=C $_{\text{аром}}$); 1680 (C=O); 2958 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3409 (NH); 3627 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32 [с, 18Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 4.00 (кв, 2Н, CH_2N_3 , $^2J_{\text{PH}}$ 15.7), 3.98 (с, 2Н, CH_2N_3), 4.28 (д, 1Н, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 25.3), 6.62 (с, 1Н, OH), 6.75 (т, 1Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 6.76 (д, 2Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 6.85 (д, 2Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9), 6.91 (т, 1Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2), 7.05 (д, 1Н, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 7.13 (кв, 4Н, OC_6H_5 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.4), 7.26 [с, 2Н, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$], 7.29 (д, 1Н, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4), 8.00 (с, 1Н, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 9.56 (с, 1Н, NH), 10.27 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.95 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34.93 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 50.35 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 130.1), 51.74 (CH_2N_3), 51.83 (CH_2N_3), 115.21 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 115.77 (OC_6H_5), 115.94 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 119.08 (OC_6H_5), 121.00 (OC_6H_5), 122.33 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 126.65 [д,

$\underline{\text{CHCC}}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1], 129.00 (OC_6H_5), 129.72 (OC_6H_5), 130.56 ($\underline{\text{C}}\text{NHP}$), 131.52 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 136.67 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 136.81 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 138.58 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 152.27 (OC_6H_5), 154.03 (д, COH , $^5J_{\text{PC}}$ 7.2), 157.98 (OC_6H_5), 165.85 ($\text{C}=\text{O}$), 166.50 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.9. Вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_6\text{P}$, %: С, 61.32; Н, 5.70; N, 15.46; P, 4.27. Найдено (%): С, 62.78; Н, 5.91; N, 15.66; P, 4.38. Масс-спектр (ESI), m/z : 725.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общая методика получения соединений 37а,б,г. К раствору 1 ммоль диметил/диэтил ((2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил) фосфоната **35а,б,г** в 5 мл ДМФА добавляли 3 ммоль азид натрия. Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C для **37а,б** в течение 24 часов и 25°C для **37г** в течение 16 часов. Выпавшую неорганическую соль отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженным давлением на роторном испарителе. Полученное масло смешали с ацетоном, из смеси выпал осадок. Выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме масляного насоса (3 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст.). Полученные соединения **37а,б,г** представляют собой порошки белого цвета.

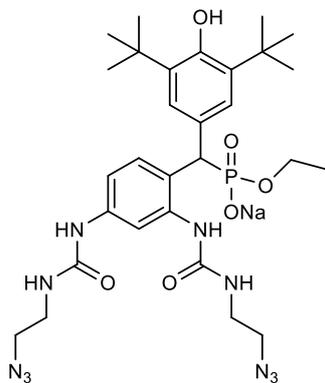
Метил((2,4-бис(3-(2-азидоэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат натрия 37а. Выход 70%. Т. пл. 202–203°C. ИК спектр



(КВг, v/cm^{-1}): 763 ($\text{P}-\text{C}$); 1029, 1054 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}_{\text{алк}}$); 1237 ($\text{P}=\text{O}$); 1559, 1597 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1671 ($\text{C}=\text{O}$); 2100 (N_3); 2358 ($\text{P}-\text{OH}$); 2960 ($\text{C}_{\text{алк}}$); 3375 (NH); 3629 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.34 [с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.19 (д, 3H, OCH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 9.8), 3.22 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.34 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 4.15 (д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 24.5), 6.32 (т, 1H, NH , $^3J_{\text{NH}}$ 5.8), 6.56 (т, 1H, NH , $^3J_{\text{NH}}$ 5.7), 6.56 (с, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 6.98 (с, 1H, OH), 6.98 (с, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 7.29 (с, 2H, $\underline{\text{CHCC}}(\text{CH}_3)_3$), 7.53 (д, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 10.1), 8.69 (с, 1H, NH), 10.47 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.57 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 35.45 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 39.60 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 40.00 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 49.41 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 123.9), 51.67 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}_3$), 51.75 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}_3$), 52.30 (д, POCH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 8.1), 113.26 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$); 113.60 (д, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^4J_{\text{PC}}$ 10.1), 127.01 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 127.17 [д, $\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 8.1], 130.95 (д, $\underline{\text{C}}\text{CHP}$, $^2J_{\text{PC}}$ 4.0), 132.69 (д, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.1), 138.61 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 10.4), 138.95 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 139.07 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 152.45 (COH), 156.32 ($\text{C}=\text{O}$), 156.62 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 19.5. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_{10}\text{NaO}_6\text{P}$, %: С, 50.45; Н, 6.05; N, 21.01; Na, 3.45; P, 4.65. Найдено, %: С, 51.50; Н, 6.15; N, 21.76; Na, 3.55; P, 4.72. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 667.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил((2,4-бис(3-(2-азидоэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

гидроксифенил)метил)фосфонат натрия 37б. Выход 65%. Т. пл. 201–203°C. ИК спектр

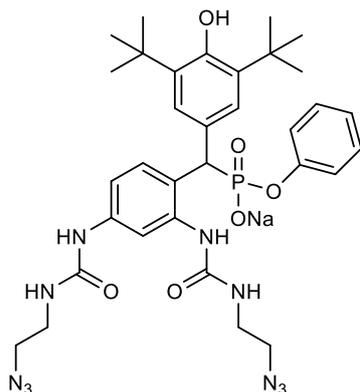


(KBr, ν/cm^{-1}): 765 (P–C); 1031, 1055 (P–O–C_{алк}); 1238 (P=O); 1561, 1595 (C=C_{аром}); 1676 (C=O); 2104 (N₃); 2369 (P–OH); 2958 (C_{алк}); 3377 (NH); 3622 (OH). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 0.83 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.0), 1.34 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.24 (м, 4H, CH₂CH₂N₃), 3.35 (м, 4H, CH₂CH₂N₃), 3.58, 3.69 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.13 (д, 1H, CHP, ²*J*_{PH} 24.5), 6.46 (т, 1H, NH, ³*J*_{HH} 5.9), 6.54 (т, 1H, NH, ³*J*_{HH} 5.9), 6.64 (с, 1H, OH), 6.97 (дд, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³*J*_{HH} 8.6, 1.8), 7.02 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³*J*_{HH} 8.6), 7.26 (с, 2H,

CHCC(CH₃)₃), 7.52 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 8.69 (с, 1H, NH), 10.30 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 17.28 (д, OCH₂CH₃, ³*J*_{PC} 6.0), 31.25 [C(CH₃)₃], 35.14 [C(CH₃)₃], 39.27 (CH₂CH₂N₃), 39.63 (CH₂CH₂N₃), 49.23 (д, CHP, ¹*J*_{PC} 126.2), 51.34 (CH₂CH₂N₃), 51.43 (CH₂CH₂N₃), 60.24 (д, OCH₂CH₃, ²*J*_{PC} 6.2), 113.20 (CH_{*m*}-Ph); 113.68 (CH_{*m*}-Ph), 126.94 [д, CHCC(CH₃)₃, ³*J*_{PC} 7.9], 126.99 (д, C_{*m*}-Ph, ²*J*_{PC} 3.2), 130.40 (CH_{*m*}-Ph), 132.31 (CCHP), 138.26 (C_{*m*}-Ph), 138.51 (C_{*m*}-Ph), 138.74 [CC(CH₃)₃], 152.18 (COH), 156.11 (C=O), 156.40 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 18.8. Вычислено для C₂₉H₄₂N₁₀NaO₆P, %: C, 51.17; H, 6.22; N, 20.58; Na, 3.38; P, 4.70. Найдено, %: C, 53.34; H, 6.31; N, 21.97; Na, 3.47; P, 4.81. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 681.3 [M+H]⁺.

Фенил((2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

гидроксифенил)метил)фосфонат натрия 37г. Выход 85%. Т. пл. 190–191°C. ИК спектр



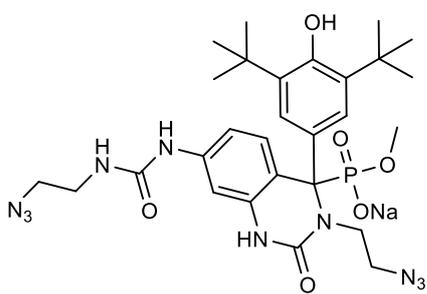
(KBr, ν/cm^{-1}): 764 (P–C); 1008, 1026 (P–O–C_{аром}); 1238 (P=O); 1555, 1594 (C=C_{аром}); 1609 (C=O); 2102 (N₃); 2345 (P–OH); 2962 (C_{алк}); 3346 (NH); 3624 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.31 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.32 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 3.40 (м, 4H, CH₂CH₂Cl), 4.22 (д, 1H, CHP, ²*J*_{PH} 26.6), 6.29 (т, 1H, NH, ³*J*_{HH} 5.7), 6.48 (т, 1H, NH, ³*J*_{HH} 5.8), 6.54 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 6.81 (д, 2H, OC₆H₅, ³*J*_{HH} 7.3), 6.86 (т, 1H, OC₆H₅, ³*J*_{HH} 7.4), 6.98 (с, 1H, OH), 6.98 (дд, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³*J*_{HH} 8.6, 2.3), 7.08 (д,

2H, OC₆H₅, ³*J*_{HH} 7.5), 7.26 (с, 2H, CHCC(CH₃)₃), 7.53 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 8.66 (с, 1H, NH), 10.31 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 31.52 [C(CH₃)₃], 35.41 [C(CH₃)₃], 39.57 (CH₂CH₂N₃), 40.06 (CH₂CH₂N₃), 49.37 (д, CHP, ¹*J*_{PC} 140.4), 49.80 (CH₂CH₂Cl), 51.61 (CH₂CH₂Cl), 113.82 (CH_{*m*}-Ph); 114.37 (CH_{*m*}-Ph), 121.61 (д, OC₆H₅, ³*J*_{PC} 4.0), 126.94 (C_{*m*}-Ph), 127.22 (д, CCHP, ²*J*_{PC} 5.1), 127.45 [д, CHCC(CH₃)₃, ³*J*_{PC} 7.6], 129.38 (OC₆H₅), 130.85 (CH_{*m*}-Ph), 132.02 (C_{*m*}-Ph), 138.77 (C_{*m*}-Ph), 138.98 [CC(CH₃)₃], 152.62 (COH), 154.73 (д,

OC₆H₅, ³J_{PC} 7.1), 156.41 (C=O), 156.73 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, 303 К, DMSO-*d*₆), δ_P, м.д.: 16.1. Вычислено для C₃₃H₄₂N₁₀NaO₆P, %: C, 54.39; H, 5.81; Na, 3.15; N, 19.22; P, 4.25. Найдено, %: C, 55.67; H, 6.02; Na, 3.26; N, 19.33; P, 4.38. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z: 729.3 [M+H]⁺.

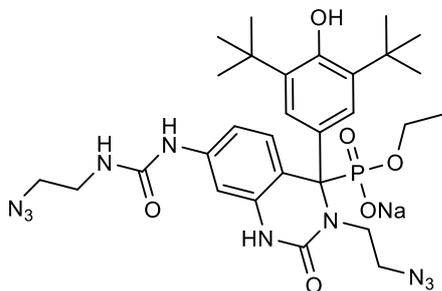
Общая методика получения соединений 38а,б и 40а. К раствору 1 ммоль диметил/диэтил((2,4-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил) фосфонаты **22а,б** и диметил((2,6-бис(3-(2-хлорэтил)уреидо)пиридин-3-ил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил) фосфонат **21а** в 5 мл ДМФА добавляли 3 ммоль азид натрия. Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 32 часов (для **38а,б**) и 56 часов (для **40а**). Отфильтровывали выпавшую неорганическую соль. Удаляли растворитель из маточника и добавляли ацетона. Выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме масляного насоса (3 ч, 20 °С, 1 мм рт. ст.). Полученное соединение **38а,б** и **40а** представляет собой белые порошки.

Метил(3-(2-азидоэтил)-7-(3-(2-азидоэтил)уреидо)-4-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-ил)фосфонат натрия 38а.



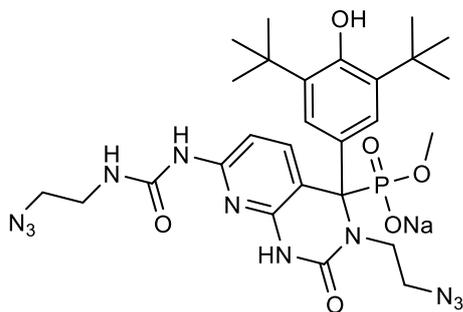
Выход 60%. Т. пл. 302–304°C. ИК спектр (KBr, v/cm⁻¹): 760 (P–C); 1033, 1056 (P–O–C_{алк}); 1239 (P=O); 1557, 1600 (C=C_{аром}); 1636 (C=O); 2102 (N₃); 2361 (P–OH); 2964 (C_{алк}); 3343 (NH); 3630 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.31 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.34 (м, 1H, NCH₂CH₂), 3.00 (м, 1H, NCH₂CH₂), 3.08 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 9.2), 3.23 (м, 2H, NHCH₂CH₂N₃), 3.35 (м, 4H, NHCH₂CH₂N₃), 3.45 (м, 1H, NCH₂CH₂), 3.54 (м, 1H, NCH₂CH₂), 6.39 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³J_{HH} 8.9), 6.46 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³J_{HH} 9.4), 6.66 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 5.7), 6.75 (с, 1H, OH), 6.86 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 7.62 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 8.64 (с, 1H, NH), 8.92 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 30.95 [C(CH₃)₃], 34.99 [C(CH₃)₃], 39.00 (NHCH₂CH₂N₃), 44.49 (NCH₂CH₂N₃), 49.21 (NCH₂CH₂N₃), 51.14 (NHCH₂CH₂N₃), 52.41 (д, POCH₃, ²J_{PC} 6.7), 70.25 (д, CHP, ¹J_{PC} 143.6), 101.91 (CH_{*m*}-Ph); 110.19 (CH_{*m*}-Ph), 117.84 (C_{*m*}-Ph), 128.18 [д, CHCC(CH₃)₃, ²J_{PC} 5.7], 131.27 (CH_{*m*}-Ph), 135.98 (д, CCHP, ²J_{PC} 7.6), 137.10 (д, C_{*m*}-Ph, ³J_{PC} 2.7), 137.84 [C(CH₃)₃], 139.36 (C_{*m*}-Ph), 152.82 (COH), 153.28 (C=O), 155.87 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 12.9. Вычислено для C₂₈H₃₈N₁₀NaO₆P, %: C, 50.60; H, 5.76; N, 21.07; Na, 3.46; P, 4.66. Найдено, %: C, 52.55; H, 5.92; N, 21.24; Na, 3.59; P, 4.78. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z: 665.3 [M+H]⁺.

Этил(3-(2-азидоэтил)-7-(3-(2-азидоэтил)уреидо)-4-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-ил)фосфонат натрия 38б.



Выход 65%. Т. пл. 304–305°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 759 (P–C); 1035, 1055 (P–O–C_{алк}); 1240 (P=O); 1559, 1595 (C=C_{аром}); 1672 (C=O); 2100 (N₃); 2373 (P–OH); 2969 (C_{алк}); 3353 (NH); 3630 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 0.93 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.3), 1.31 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.33 (м, 1H, NCH₂CH₂), 2.89 (м, 1H, NCH₂CH₂), 3.22 (м, 2H, NHCH₂CH₂N₃), 3.34 (м, 2H, NHCH₂CH₂N₃), 3.44 (м, 2H, OCH₂), 3.45 (м, 1H, NCH₂CH₂), 3.56 (м, 1H, NCH₂CH₂), 6.40 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³J_{HH} 8.9), 6.46 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³J_{HH} 9.4), 6.81 (т, 1H, NH, ³J_{HH} 5.7), 6.88 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 7.62 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 8.78 (с, 1H, NH), 8.91 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 17.83 (д, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 6.0), 30.96 [C(CH₃)₃], 35.00 [C(CH₃)₃], 39.00 (NHCH₂CH₂N₃), 44.49 (NCH₂CH₂N₃), 49.22 (NCH₂CH₂N₃), 51.15 (NHCH₂CH₂N₃), 60.45 (д, POCH₂, ²J_{PC} 6.3), 70.26 (д, CHP, ¹J_{PC} 143.4), 101.84 (CH_{*m*}-Ph); 110.11 (CH_{*m*}-Ph), 117.94 (C_{*m*}-Ph), 128.23 [д, CHCC(CH₃)₃, ²J_{PC} 5.7], 131.23 (CH_{*m*}-Ph), 136.05 (д, CCHP, ²J_{PC} 7.6), 137.16 (д, C_{*m*}-Ph, ³J_{PC} 2.7), 137.81 [CC(CH₃)₃], 139.37 (C_{*m*}-Ph), 152.78 (COH), 153.34 (C=O), 155.89 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (161.90 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 12.3. Вычислено для C₂₉H₄N₁₀NaO₆P, %: C, 51.32; H, 5.94; N, 20.64; Na, 3.39; P, 4.56. Найдено, %: C, 52.50; H, 6.02; N, 20.88; Na, 3.47; P, 4.63. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 679.4 [M+H]⁺.

Метил(3-(2-азидоэтил)-7-(3-(2-азидоэтил)уреидо)-4-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)фосфонат натрия 40а. Выход 65%. Т. пл. 308–310°C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 763 (P–C); 1050, 1073

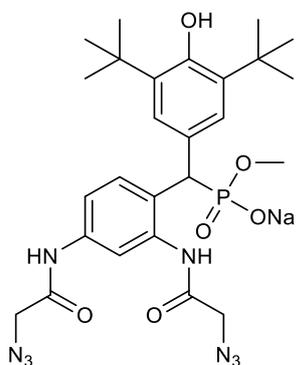


(P–O–C_{алк}); 1240 (P=O); 1561, 1611 (C=C_{аром}); 1656 (C=O); 2098 (N₃); 2360 (P–OH); 2955 (C_{алк}); 3353 (NH); 3630 (OH). Спектр ЯМР ¹H (399.93 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.33 [с, 18H, C(CH₃)₃], 2.35 (м, 1H, NCH₂CH₂), 2.98 (м, 1H, NCH₂CH₂), 3.17 (д, 3H, OCH₃, ³J_{PH} 9.2), 3.39 (м, 2H, NHCH₂CH₂N₃), 3.44 (м, 2H, NHCH₂CH₂N₃), 3.56 (м, 2H, NCH₂CH₂), 6.27 (д, 1H, CH_{*Py*}, ³J_{HH} 8.1), 6.85 (с, 1H, OH), 6.88 (д, 1H, CH_{*Py*}, ³J_{HH} 8.6), 7.62 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 9.14 (с, 1H, NH), 9.23 (с, 1H, NH), 9.62 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 30.91 [C(CH₃)₃], 35.03 [C(CH₃)₃], 39.14 (NHCH₂CH₂N₃), 44.38 (NCH₂CH₂N₃), 49.07 (NCH₂CH₂N₃), 50.73 (NHCH₂CH₂N₃), 52.25 (д, POCH₃, ²J_{PC} 6.7), 69.48 (д, CHP, ¹J_{PC} 141.3), 102.84 (CH_{*Py*}); 112.40 (C_{*Py*}), 128.09 [д, CHCC(CH₃)₃, ²J_{PC} 5.2], 135.10 (д, CCHP, ²J_{PC} 7.1), 138.06 [CC(CH₃)₃], 141.11 (CH_{*Py*}); 146.44

(д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 12.1), 150.70 (д, C_{Py} , $^3J_{\text{PC}}$ 11.3), 153.13 (СОН), 153.21 (C=O), 155.46 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 12.2. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_{11}\text{NaO}_6\text{P}$ $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_{11}\text{O}_6\text{P}$, %: С, 48.72; Н, 5.60; N, 23.15; Na, 3.45; P, 4.65. Найдено, %: С, 50.03; Н, 5.67; N, 23.45; Na, 3.48; P, 4.74. Масс-спектр (ESI), m/z : 666.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общая методика получения соединений 42а. К раствору 1 ммоль диметил[(2,4-бис(2-хлороацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **35а** в 5 мл диметилформамида (ДМФА) добавляли 3 ммоль азидата натрия. Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 16 ч. По завершении реакции выпавшую неорганическую соль отфильтровывали, после чего удаляли растворитель из маточного раствора. Очистку продукта осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюентной системы гексан – ацетон в объемном соотношении 50:50. Фракции, содержащие целевой продукт **35а**, контролировали посредством тонкослойной хроматографии (ТСХ, $R_f \sim 0,53$) и масс-спектрометрии (ESI-TOF); фракции содержащие соединения **42а** объединяли, а растворитель удаляли. Полученный продукт сушили в вакууме масляного насоса при 20°C в течение 3 ч при остаточном давлении 1 мм рт. ст. В результате был выделен продукт **42а**, представляющий собой белый порошок.

Метил((2,4-бис(2-азидоацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат натрия 42а. Выход 75%. Т. пл. 146–167 °С. ИК спектр



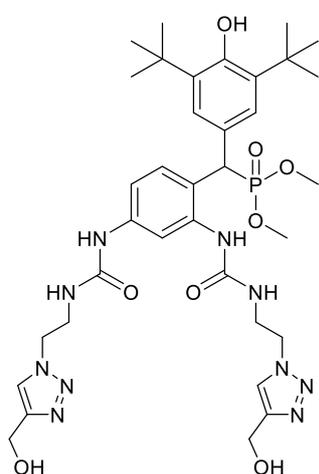
(КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 770 (P–C); 1025, 1053 (P–O– $C_{\text{аром}}$); 1245 (P=O); 1534, 1611 (C=C $_{\text{аром}}$); 1672 (C=O); 2110 (N_3); 2957 ($C_{\text{алк}}$); 3365 (NH); 3640 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.36 [с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.26 (д, 3H, OCH_3 , $^3J_{\text{PH}}$ 10.6), 4.01 (с, 4H, CH_2N_3), 4.27 (д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 25.2), 6.66 (с, 1H, OH), 7.20 (д, 1H, $\text{CH}_{m-\text{Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8), 7.28 [с, 2H, $\text{CHCC}(\text{CH}_3)_3$], 7.37 (д, 1H, $\text{CH}_{m-\text{Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.7), 8.00 (с, 1H, $\text{CH}_{m-\text{Ph}}$), 8.33 (с, 1H, NH), 10.24 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150.92

МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.97 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 34.94 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 43.18 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 139.4), 51.74 (CH_2N_3), 51.93 (д, OCH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 9.1), 115.32 ($\text{CH}_{m-\text{Ph}}$), 116.06 ($\text{CH}_{m-\text{Ph}}$), 126.36 [$\underline{\text{C}}\text{HCC}(\text{CH}_3)_3$], 129.36 ($\underline{\text{C}}\text{CHP}$), 131.00 ($\text{C}_{m-\text{Ph}}$), 131.56 (д, $\text{CH}_{m-\text{Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 4.0), 136.82 (д, $\text{C}_{m-\text{Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 10.4), 136.74 ($\text{C}_{m-\text{Ph}}$), 138.66 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 152.27 (СОН), 166.54 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 18.2. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{NaO}_6\text{P}$, %: С, 51.31; Н, 5.63; N, 18.41; Na, 3.78; P, 5.09. Найдено (%): С, 52.55; Н, 6.75; N, 18.62; Na, 3.95; P, 5.12. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 609.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общая методика получения соединений 43а,б и 44а,б. К раствору 1 ммоль диметил/диэтил[(2,4-бис(3-(2-азидоэтил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси

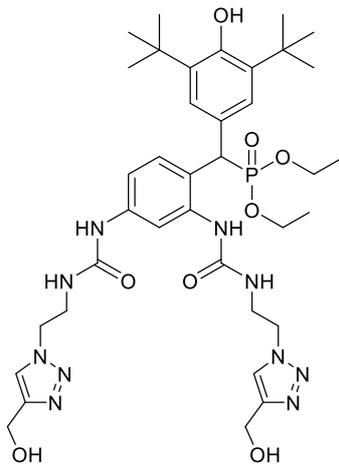
фенилметил] фосфоната **36a,б** либо диметил/диэтил[(2,4-бис(2-азидоацетидамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **38a,б** в смеси растворителей ДМФА и H₂O с объемным соотношением компонентов 5:1 добавляли 0,2 ммоль аскорбата натрия, 0,1 ммоль пентагидрата сульфата меди(II) (CuSO₄·5H₂O) и 2 ммоль пропаргилового спирта. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. По завершении реакции выпавшую неорганическую соль отфильтровывали. Растворитель упаривали на роторном испарителе, а полученный продукт промывали дистиллированной водой. Далее продукт сушили в вакуумном эксикаторе над пятиокисью фосфора при 20°C в течение 4 ч при остаточном давлении 15 мм рт.ст. В результате были выделены соединения **43a,б** и **44a,б**, представляющие собой оранжевые порошки.

Диметил((2,4-бис(3-(2-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 43a. Выход 85%. Т. пл.



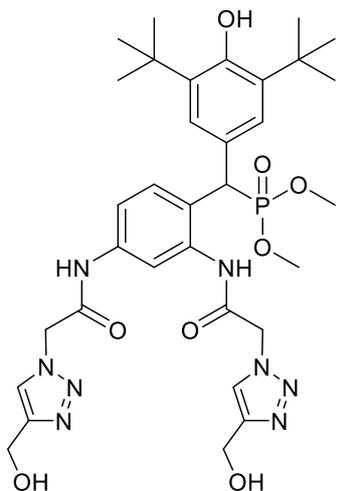
178–180 °C. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 782 (P–C); 1024, 1050 (P–O–C_{алк}); 1238 (P=O); 1610 (C=C_{аром}); 1709 (C=O); 2952 (C_{алк}); 3276 (NH); 3635 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.31 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.43 (д, 3H, OCH₃, ³*J*_{PH} 10.6), 3.46 (д, 3H, OCH₃, ³*J*_{PH} 10.6), 3.52 (м, 4H, NHCH₂), 4.40 (м, 4H, CH₂N), 4.50 (с, 2H, CH₂OH), 4.65 (д, 1H, CHP, ²*J*_{PH} 26.7), 5.14 (с, 2H, CH₂OH), 6.15 (т, 1H, NH, ³*J*_{NH} 5.7), 6.47 (т, 1H, NH, ³*J*_{NH} 5.8), 6.79 (с, 1H, OH), 7.15 (дд, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³*J*_{NH} 8.6, 2.2), 7.21 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.48 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, ³*J*_{NH} 8.3), 7.57 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 7.94 (с, 2H, CCHN), 7.97 (с, 1H, NH), 8.55 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 30.81 [C(CH₃)₃], 34.99 [C(CH₃)₃], 39.95 (NHCH₂), 42.23 (д, CHP, ¹*J*_{PC} 136.3), 50.09 (CH₂N), 53.26 (д,POCH₃, ²*J*_{PC} 6.9), 53.31 (д,POCH₃, ²*J*_{PC} 6.9), 55.57 (CH₂OH), 113.54 (CH_{*m*}-Ph); 114.08 (CH_{*m*}-Ph), 122.34 (C_{*m*}-Ph), 123.60 (CCHN), 125.98 [CHCC(CH₃)₃], 127.86 (CCHP), 129.80 (CH_{*m*}-Ph), 137.57 (д, C_{*m*}-Ph, ³*J*_{PC} 10.4), 139.33 [CC(CH₃)₃], 139.58 (C_{*m*}-Ph), 148.92 (CCHN), 148.96 (CCHN), 153.11 (COH), 155.51 (C=O), 156.02 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 29.0. Вычислено для C₃₅H₅₁N₁₀O₈P, %: C, 54.54; H, 6.67; N, 18.17; P, 4.02. Найдено (%): C, 56.26; H, 6.85; N, 18.31; P, 4.13. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 771.4 [M+H]⁺.

Диэтил((2,4-бис(3-(2-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)уреидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 43б. Выход 80%. Т. пл.



186–187 °С. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 780 (P–C); 1030, 1050 (P–O–C_{алк}); 1240 (P=O); 1611 (C=C_{аром}); 1708 (C=O); 2952 (C_{алк}); 3280 (NH); 3636 (OH). Спектр ЯМР ^1H (399.93 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.00 (т, 3H, OCH(CH₃)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.03 (т, 3H, OCH(CH₃)₂, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.33 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.55 (м, 2H, NHCH₂), 3.64 (м, 2H, NHCH₂), 3.75 (м, 2H, OCH₃), 3.86 (м, 2H, OCH₃), 4.41 (м, 4H, CH₂N), 4.52 (с, 2H, CH₂OH), 4.62 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.6), 5.16 (с, 2H, CH₂OH), 6.15 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 6.54 (т, 1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8), 6.81 (с, 1H, OH), 7.18 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 7.23 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.53 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 7.62 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 7.97 (с, 2H, CCHN), 7.98 (с, 1H, NH), 8.57 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100.57 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 17.03 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0), 31.34 [C(CH₃)₃], 35.55 [C(CH₃)₃], 39.95 (NHCH₂), 43.86 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 141.6), 52.90 (CH₂N), 56.11 (CH₂OH), 62.98 (д,POCH₂, $^2J_{\text{PC}}$ 6.9), 117.44 (CH_{*m*}-Ph); 117.83 (CH_{*m*}-Ph), 125.67 (C_{*m*}-Ph), 126.14 (CCHN), 128.82 [CHCC(CH₃)₃], 128.80 (CCHP), 130.98 (CH_{*m*}-Ph), 136.51 (д, C_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{PC}}$ 10.6), 138.24 [CC(CH₃)₃], 139.85 (C_{*m*}-Ph), 149.62 (CCHN), 149.94 (CCHN), 153.72 (COH), 165.27 (C=O), 165.64 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (161.90 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 26.7. Вычислено для C₃₇H₅₅N₁₀O₈P, %: С, 55.63; Н, 6.94; N, 17.53; P, 3.88. Найдено (%): С, 56.84; Н, 7.01; N, 18.01; P, 3.95. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 798.4 [M+H]⁺.

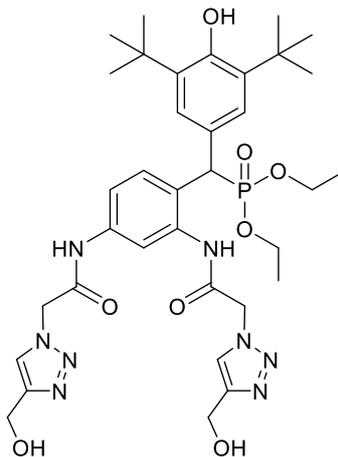
Диметил((2,4-бис(2-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетидамо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 44а. Выход 87%. Т. пл. 175–



177°С. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 768 (P–C); 1025, 1053 (P–O–C_{алк}); 1238 (P=O); 1535, 1605 (C=C_{аром}); 1674 (C=O); 2956 (C_{алк}); 3425 (NH); 3645 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.33 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.43 (д, 6H, OCH₃, $^3J_{\text{PH}}$ 10.6), 4.00 (с, 1H, CH₂OH), 4.01 (с, 1H, CH₂OH), 4.54 (с, 4H, CH₂OH), 4.87 (д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 24.6), 5.26 (с, 4H, COCH₂), 6.81 (с, 1H, OH), 7.22 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.42 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 7.68 (д, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 7.76 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 7.92 (с, 1H, CCHN), 7.97 (с, 1H, CCHN), 9.91 (с, 1H, NH), 10.49 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 30.83 [C(CH₃)₃], 35.03 [C(CH₃)₃], 42.67 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 133.0), 52.32 (CH₂N), 52.65 (CH₂N), 53.32 (д, OCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.4), 53.50 (д, OCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.4), 55.51 (CH₂OH), 117.19 (CH_{*m*}-Ph), 117.70 (CH_{*m*}-Ph), 124.92 (CCHP), 125.02 (CCHN), 126.19 [д, CHCC(CH₃)₃, $^3J_{\text{PC}}$ 7.4], 127.35 (C_{*m*}-Ph), 130.43 (CH_{*m*}-Ph), 135.89 (д, C_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{PC}}$ 10.4), 137.81 (C_{*m*}-

ph), 139.43 [C(CH₃)₃], 148.56 (C_{SHN}), 153.26 (COH), 164.78 (C=O), 165.25 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 28.5. Вычислено для C₃₃H₄₅N₈O₈P, %: С, 55.61; Н, 6.36; N, 15.72; Р, 4.35. Найдено (%): С, 56.88; Н, 6.24; N, 16.01; Р, 4.41. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 713.3 [M+H]⁺.

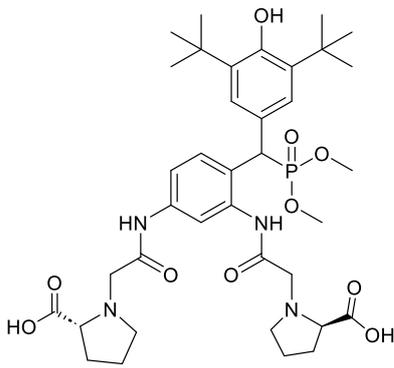
Диэтил((2,4-бис(2-(4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил)фосфонат 44б. Выход 81%. Т. пл. 180–



182°C. ИК спектр (KBr, *v*/см⁻¹): 769 (P–C); 1027, 1058 (P–O–C_{алк}); 1240 (P=O); 1535, 1607 (C=C_{аром}); 1675 (C=O); 2954 (C_{алк}); 3420 (NH); 3643 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600.13 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.02 (т, 6H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1), 1.33 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.77, 3.80, 3.87 (все м, 4H, OCH₂CH₃), 4.01 (с, 1H, CH₂OH), 4.02 (с, 1H, CH₂OH), 4.53 (с, 4H, CH₂OH), 4.84 (д, 1H, CHP, ²J_{PH} 26.9), 5.25 (с, 4H, COCH₂), 6.78 (с, 1H, OH), 7.22 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.42 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 8.3), 7.71 (д, 1H, CH_{*m*-Ph}, ³J_{HH} 8.5), 7.79 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 7.89 (с, 1H, C_{SHN}), 7.94 (с, 1H, C_{SHN}), 9.87 (с, 1H, NH), 10.45 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 17.01 (т, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 6.1), 31.32 [C(CH₃)₃], 35.54 [C(CH₃)₃], 43.86 (д, CHP, ¹J_{PC} 133.4), 52.85 (CH₂N), 53.13 (CH₂N), 56.02 (CH₂OH), 62.88 (OCH₂, ²J_{PC} 6.2), 62.91 (д, OCH₂, ²J_{PC} 6.8), 117.46 (CH_{*m*-Ph}), 117.82 (CH_{*m*-Ph}), 125.32 (C_{SHN}), 125.38 (C_{SHN}), 126.81 [д, CHCC(CH₃)₃, ³J_{PC} 7.4], 127.92 (д, C_{*m*-Ph}, ²J_{PC} 5.0), 130.43 (д, CH_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 5.4), 136.50 (д, C_{*m*-Ph}, ³J_{PC} 12.0), 138.22 (C_{*m*-Ph}), 139.86 [C(CH₃)₃], 149.13 (C_{SHN}), 153.72 (COH), 165.31 (C=O), 165.66 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 26.4. Вычислено для C₃₉H₄₉N₈O₈P, %: С, 56.75; Н, 6.67; N, 15.13; Р, 4.18. Найдено (%): С, 57.96; Н, 7.05; N, 15.39; Р, 4.35. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 741.3 [M+H]⁺.

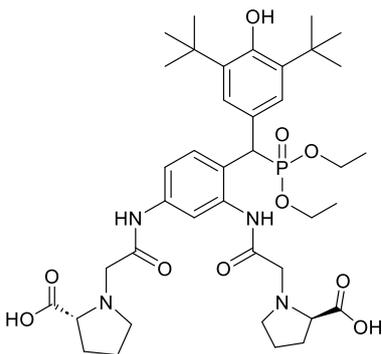
Общая методика получения соединений 45а,б; 46а,б; 49а,б. К раствору 1 ммоль диметил/диэтил[(2,4-бис(2-хлорацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **28а,б** в 5 мл метанола добавляли 2 ммоль гидроксида калия (в виде твердого вещества либо раствора с указанием концентрации). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при температуре 40°C в течение 10 мин до полного растворения гидроксида калия. Затем добавляли 2 ммоль L-пролина, D-пролина или L-цистеина. Смесь продолжали интенсивно перемешивать в течение 8 ч. По завершении реакции выпавшую неорганическую соль отфильтровывали. Растворитель упаривали на ротаторном испарителе. В результате получили соединения **45а,б; 46а,б; 49а,б** в виде желтого масла.

Диметил[(2,4-бис(2-D-пролиноацетидамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат 45а. Выход 70%. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 772 (P–C);



1027, 1055 (P–O–C_{алк}); 1237 (P=O); 1622 (C=C_{аром}); 1717 (C=O); 2954 (C_{алк}); 3185 (NH); 3635 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32, 1.33 [все с, 18H, C(CH₃)₃], 1.79, 1.89, 1.93, 2.10 (все м, 12H, CH₂пролин), 3.09, 3.21 (все м, 4H, COCH₂), 3.47, 3.50 (все м, 6H, OCH₃), 3.84 (т, 2H, CHCOOH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 4.85, 4.90 (все д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.0), 5.05 (ш.с, 1H, OH), 7.20, 7.24 [все с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.48, 7.51 (все д, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4), 7.55, 7.59 (все д, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.83, 7.86 (все с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 10.28 (с, 1H, NH), 10.84 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.58 (CH₂пролин), 29.75 (CH₂пролин), 31.13 [C(CH₃)₃], 35.34 [C(CH₃)₃], 43.78 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 136.3), 45.10 (CH₂пролин), 53.72 (д, OCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.0), 53.87 (д, OCH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.0), 54.76 (COCH₂), 55.22 (COCH₂), 68.37 (CHCOOH), 117.15 (CH_{*m*-Ph}), 117.34 (CH_{*m*-Ph}), 126.34 [д, CHCC(CH₃)₃, $^3J_{\text{PC}}$ 7.5], 126.52 (д, C_{*m*-Ph}, $^2J_{\text{PC}}$ 2.5), 127.54, 127.80 (д, CHP, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0), 130.76 (д, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0), 136.55 (д, C_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{PC}}$ 11.1), 138.30 (C_{*m*-Ph}), 139.93 [C(CH₃)₃], 153.69 (COH), 169.88 (C=O), 170.52 (C=O), 175.99 (COOH), 176.05 (COOH). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.7, 29.0. Вычислено для C₃₉H₅₇N₄O₁₀P, %: C, 59.67; H, 7.17; N, 7.52; P, 4.16. Найдено (%): C, 60.91; H, 7.35; N, 7.49; P, 4.25. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 745.4 [M+H]⁺.

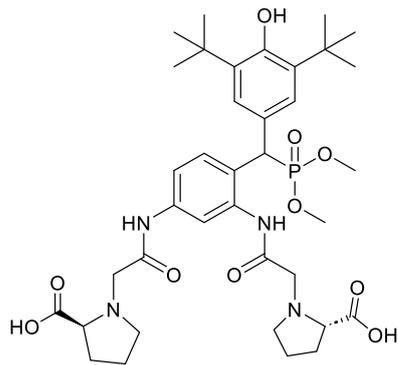
Диэтил[(2,4-бис(2-D-пролиноацетидамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат 45б. Выход 72%. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 769 (P–C);



1030, 1060 (P–O–C_{алк}); 1233 (P=O); 1620 (C=C_{аром}); 1710 (C=O); 2955 (C_{алк}); 3185 (NH); 3635 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.01, 1.05, 1.07 (все т, 6H, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 1.33, 1.34 [все с, 18H, C(CH₃)₃], 1.67, 1.85, 1.99, 2.45, 2.98 (все м, 12H, CH₂пролин), 3.08, 3.12 (все м, 4H, COCH₂), 3.69 (т, 2H, CHCOOH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 3.79, 3.87 (все м, 4H, OCH₂CH₃), 4.61 (ш.с, 1H, OH), 4.84, 4.89 (все д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 26.0), 7.19, 7.30 [все с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.48, 7.69 (все д, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4), 7.58, 7.62 (все д, 1H, CH_{*m*-Ph}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 7.72 (с, 1H, CH_{*m*-Ph}), 10.88 (с, 1H, NH), 11.95 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.99 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 5.5), 17.05 (д, OCH₂CH₃, $^3J_{\text{PC}}$ 5.5), 24.93 (CH₂пролин), 30.14 (CH₂пролин), 31.32 [C(CH₃)₃], 35.46 [C(CH₃)₃], 43.94 (д, CHP, $^1J_{\text{PC}}$ 136.3), 46.00 (CH₂пролин), 55.94 (COCH₂), 62.81 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.6), 62.88 (д, OCH₂CH₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1), 70.64 (CHCOOH), 116.54, 116.76 (CH_{*m*-Ph}), 117.18, 117.40 (CH_{*m*-}

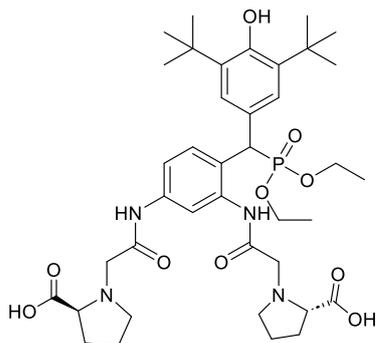
Ph), 126.79 [д, $\underline{\text{CHSS}}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 7.5], 127.03 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^2J_{\text{PC}}$ 2.5), 128.30, 128.56 ($\underline{\text{C}}\text{NHR}$), 130.48, 130.77 (д, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0), 137.61 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 11.1), 139.22 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 139.80 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 153.66 (СОН), 172.20 (C=O), 173.33 (C=O), 179.29 (СООН), 180.19 (СООН). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 26.4, 26.6. Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}$, %: С, 60.61; Н, 7.43; N, 7.25; P, 4.01. Найдено (%): С, 62.06; Н, 7.55; N, 7.39; P, 4.06. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 773.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диметил[(2,4-бис(2-L-пролиноацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат 47а. Выход 75%. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 770 (P-C);



1036, 1055 (P-O-C_{алк}); 1226 (P=O); 1612 (C=C_{аром}); 1707 (C=O); 2956 (C_{алк}); 3180 (NH); 3627 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32, 1.33 [все с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.75, 1.91, 2.05 (все м, 12H, CH_2 _{пролин}), 3.09, 3.19, 3.31 (все м, 4H, COCH_2), 3.47, 3.50 (все м, 6H, OCH_3), 3.80 (т, 2H, $\underline{\text{CH}}\text{COOH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 4.60 (ш.с, 1H, OH), 4.85, 4.92 (все д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 26.0), 7.23 [с, 2H, $\underline{\text{CHSS}}(\text{CH}_3)_3$], 7.26 (д, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4), 7.57 (с, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 7.76 (д, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0), 10.37 (с, 1H, NH), 11.14 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.80 (CH_2 _{пролин}), 29.97 (CH_2 _{пролин}), 31.33 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 35.51 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 43.04 (д, CHP , $^1J_{\text{PC}}$ 136.3), 45.72 (CH_2 _{пролин}), 53.89 (д, OCH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0), 54.00 (д, OCH_3 , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0), 55.22 (COCH_2), 55.54 (COCH_2), 69.00 ($\underline{\text{CH}}\text{COOH}$), 117.11 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 117.17 ($\text{CH}_{m\text{-Ph}}$), 126.56 [д, $\underline{\text{CHSS}}(\text{CH}_3)_3$, $^3J_{\text{PC}}$ 7.5], 126.70 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^2J_{\text{PC}}$ 2.5), 127.91, 128.12 (д, $\underline{\text{C}}\text{NHR}$, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0), 130.83 (д, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0), 136.94 (д, $\text{C}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{PC}}$ 11.1), 138.76 ($\text{C}_{m\text{-Ph}}$), 140.04 [$\underline{\text{C}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 153.81 (СОН), 170.30 (C=O), 170.82 (C=O), 177.16 (СООН), 178.02 (СООН). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.3, 28.5. Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}$, %: С, 60.67; Н, 7.17; N, 7.52; P, 4.16. Найдено (%): С, 62.14; Н, 7.56; N, 7.64; P, 4.19. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), m/z : 745.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

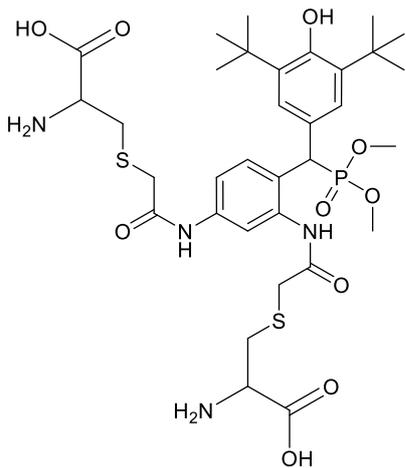
Диэтил[(2,4-бис(2-L-пролиноацетида)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат 47б. Выход 68%. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 769 (P-C);



1034, 1060 (P-O-C_{алк}); 1230 (P=O); 1615 (C=C_{аром}); 1708 (C=O); 2960 (C_{алк}); 3182 (NH); 3630 (OH). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.01, 1.03 (все т, 6H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 1.31, 1.32 [все с, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.77, 1.88, 2.07 (все м, 12H, CH_2 _{пролин}), 3.09, 3.20 (все м, 4H, COCH_2), 3.60 (т, 2H, $\underline{\text{CH}}\text{COOH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 3.79, 3.87 (все м, 4H, OCH_2CH_3), 4.61 (ш.с, 1H, OH), 4.75, 4.82 (все д, 1H, CHP , $^2J_{\text{PH}}$ 26.0), 7.21, 7.23 [все с, 2H, $\underline{\text{CHSS}}(\text{CH}_3)_3$], 7.50, 7.53 (все д, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4), 7.56, 7.56 (с, 1H, $\text{CH}_{m\text{-Ph}}$).

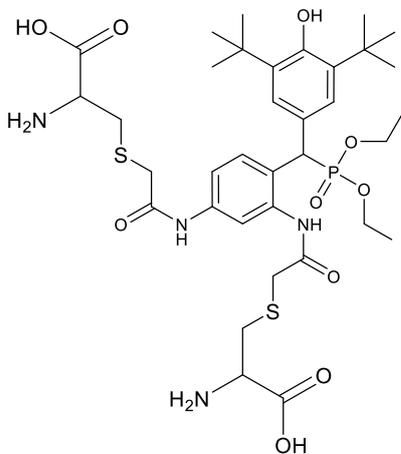
ph), 7.80 (все д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.0), 10.23 (с, 1H, NH), 10.87 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 16.99 (д, ОСН₂СН₃, ³J_{PC} 5.5), 17.05 (д, ОСН₂СН₃, ³J_{PC} 5.5), 22.51, 24.45 (СН₂пролин), 30.65 (СН₂пролин), 31.27[C(СН₃)₃], 31.31 [C(СН₃)₃], 30.61 (СН₂пролин), 45.05 (д, СНР, ¹J_{PC} 136.3), 46.05 (СН₂пролин), 54.87, 55.44 (СОСН₂), 62.99 (д, ОСН₂СН₃, ²J_{PC} 6.6), 62.03 (д, ОСН₂СН₃, ²J_{PC} 7.1), 68.66 (СНСООН), 117.13 (СН_{m-Ph}), 117.31 (СН_{m-Ph}), 126.64 [д, С_НСС(СН₃)₃, ³J_{PC} 7.5], 126.76 (д, С_{m-Ph}, ²J_{PC} 2.5), 128.12, 128.17 (ССНР), 130.80 (д, С_Н_{m-Ph}, ³J_{PC} 6.0), 136.83 (д, С_{m-Ph}, ³J_{PC} 11.1), 138.48 (С_{m-Ph}), 139.94 [C(СН₃)₃], 153.73 (СОН), 172.21 (С=О), 173.43 (С=О), 176.69 (СООН), 177.32 (СООН). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 26.1, 26.2. Вычислено для С₃₉Н₅₇Н₄О₁₀Р, %: С, 60.61; Н, 7.43; N, 7.25; Р, 4.01. Найдено (%): С, 61.97; Н, 7.68; N, 7.35; Р, 4.16. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 773.4 [M+H]⁺.

Диметил[(2,4-бис(2-*L*-цистеинацетидамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат 49а. Выход 77%. ИК спектр (КВг, *v*/см⁻¹): 629 (C–S); 768



(P–C); 1025, 1053 (P–O–C_{алк}); 1207 (P=O); 1605 (C=C_{аром}); 1655 (C=O); 2956 (C_{алк}); 3260 (NH); 3464 (NH₂); 3627 (OH). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 1.31 [с, 18H, C(СН₃)₃], 2.94, 3.04, 3.38, 3.55 (все м, 10H, СОСН₂, SCH₂, С_НNH₂), 3.44, 3.46 (все д, 6H, ОСН₃, ³J_{PH} 10.5), 4.89, 4.90 (все д, 1H, СНР, ²J_{PH} 26.0), 6.01 (ш. с, 1H, ОН), 7.24 [с, 2H, С_НСС(СН₃)₃], 7.49 (дд, 1H, С_Н_{m-Ph}, ³J_{HH} 6.4), 7.62 (д, 1H, С_Н_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.0), 7.67 (с, 1H, С_Н_{m-Ph}), 8.36 (с, 2H, NH₂), 10.15 (с, 1H, NH), 10.76 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.57 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 31.43 [C(СН₃)₃], 34.26 (SCH₂), 35.56 [C(СН₃)₃], 36.54 (SCH₂), 43.06 (д, СНР, ¹J_{PC} 135.6), 53.86 (д, ОСН₃, ²J_{PC} 7.0), 54.00 (д, ОСН₃, ²J_{PC} 7.0), 54.44 (СОСН₂), 65.88 (СНNH₂), 117.83 (СН_{m-Ph}), 118.91 (СН_{m-Ph}), 126.85 [д, С_НСС(СН₃)₃, ³J_{PC} 7.5], 127.04 (ССНР), 128.17 (д, С_{m-Ph}, ²J_{PC} 2.5), 130.48 (д, С_Н_{m-Ph}, ³J_{PC} 6.0), 136.87 (д, С_{m-Ph}, ³J_{PC} 11.1), 139.34 (С_{m-Ph}), 139.96 [C(СН₃)₃], 153.71 (СОН), 169.86 (С=О), 170.04 (С=О), 171.24 (СООН), 171.42 (СООН). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д., J/Гц): 28.72, 28.74. Вычислено для С₃₃Н₄₉Н₄О₁₀PS₂, %: С, 52.37; Н, 6.53; N, 7.40; Р, 4.09; S, 8.47. Найдено (%): С, 53.96; Н, 6.65; N, 7.02; Р, 4.16; S, 8.58. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 757.3 [M+H]⁺.

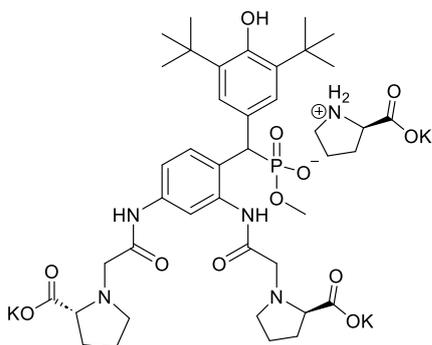
Димэтил[(2,4-бис(2-L-цистеинацетидамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфонат 49б. Выход 73%. ИК спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 629 (C–S); 768 (P–C); 1025, 1053 (P–O–C_{алк}); 1207 (P=O); 1605 (C=C_{аром}); 1655 (C=O); 2956 (C_{алк}); 3424



(NH); 3465 (NH₂); 3627 (OH). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 1.01 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.06 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 6.7), 1.33 [с, 18H, C(CH₃)₃], 3.00, 3.21, 3.37, 3.63 (все м, 10H, COCH₂, SCH₂, CHNH₂), 3.77, 3.86 (м, 4H, OCH₂CH₃), 4.88, 4.89 (все д, 1H, CHP, ²J_{PH} 26.0), 5.29 (ш.с, 1H, OH), 7.25 [с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.50 (д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 6.4), 7.68 (д, 1H, CH_{m-Ph}, ³J_{HH} 8.0), 7.74 (с, 1H, CH_{m-Ph}), 8.39 (с, 2H, NH₂), 10.12 (с, 1H, NH), 10.78 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 16.45 (д, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 5.5), 16.60 (д, OCH₂CH₃, ³J_{PC} 5.5), 30.87 [C(CH₃)₃], 33.84 (SCH₂), 35.02 [C(CH₃)₃], 35.98 (SCH₂), 43.29 (д, CHP, ¹J_{PC} 140.2), 53.93 (COCH₂), 62.29 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 6.6), 62.50 (д, OCH₂CH₃, ²J_{PC} 7.1), 65.35 (CHNH₂), 117.04 (CH_{m-Ph}), 118.11 (CH_{m-Ph}), 126.39 [д, CHCC(CH₃)₃, ³J_{PC} 7.5], 127.54 (CCHP), 127.76 (д, C_{m-Ph}, ²J_{PC} 2.5), 129.94 (д, CH_{m-Ph}, ³J_{PC} 6.0), 136.44 (д, C_{m-Ph}, ³J_{PC} 11.1), 138.13 (C_{m-Ph}), 139.38 [CC(CH₃)₃], 153.13 (COH), 169.19 (C=O), 169.27 (C=O), 171.00 (COOH), 171.24 (COOH). Спектр ЯМР ³¹P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 26.53, 26.55. Вычислено для C₃₅H₅₃N₄O₁₀PS₂, %: C, 53.56; H, 6.81; N, 7.14; P, 3.95; S, 8.17. Найдено (%): C, 54.64; H, 7.06; N, 7.25; P, 4.18; S, 8.26. Масс-спектр (ESI-TOF/TOF), *m/z*: 785.3 [M+H]⁺.

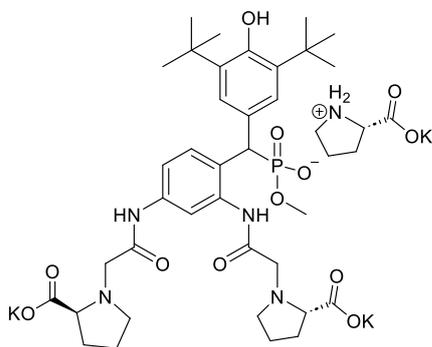
Общая методика получения соединений **47а**; **48а**. К раствору 1 ммоль диметил[(2,4-бис(2-хлороацетидамидо)фенил)(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)метил]фосфоната **35а** в 5 мл метанола добавляли 8 ммоль карбоната калия и 8 ммоль L-пролина или D-пролина. Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения в течение 8 ч, после чего выпавшую неорганическую соль отфильтровывали. Растворитель удаляли из маточного раствора, а полученный продукт сушили в вакуумном эксикаторе над пятиокисью фосфора при 20°C в течение 4 ч при остаточном давлении 15 мм рт. ст. В результате были выделены соединения **47а** и **48а**, представляющие собой желтое масло.

D-пролинаммониевая соль метилгидроген[(2,4-бис(2-D-пролиноацетида)фенил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси)метил]фосфоната 47а.



Выход 70%. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 770 (P–C); 1035, 1070 (P–O–C_{алк}); 1235 (P=O); 1620 (C=C_{аром}); 1715 (C=O); 2957 (C_{алк}); 3195 (NH); 3640 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32, 1.33 [все с, 18H, C(CH₃)₃], 1.59, 1.65, 1.89, 2.11, 3.00, 3.37 (все м, 18H, CH₂пролин), 3.16, 3.18 (все м, 4H, COCH₂), 3.43, 3.45 (все м, 6H, OCH₃), 3.55, 3.56 (т, 2H, CHCOOH, $^3J_{\text{NH}}$ 7.0), 4.00 (ш.с, 1H, OH), 4.27, 4.28 (все д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 23.8), 7.26, 7.30 [все с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.18, 7.22 (все д, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{NH}}$ 6.4), 7.55, 7.57 (все д, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{NH}}$ 8.0), 7.68, 7.75 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 11.93 (с, 1H, NH), 12.17 (с, 1H, NH), 12.27 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 18.5, 18.8. Вычислено для C₄₁H₅₇K₃N₅O₁₂P, %: C, 51.29; H, 5.98; K, 12.22; N, 7.29; P, 3.23. Найдено (%): C, 51.60; H, 6.05; K, 12.42; N, 7.39; P, 3.35.

L-пролинаммониевая соль метилгидроген[(2,4-бис(2-L-пролиноацетида)фенил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси)метил]фосфоната 48а.



Выход 73%. ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 765 (P–C); 1037, 1064 (P–O–C_{алк}); 1235 (P=O); 1625 (C=C_{аром}); 1712 (C=O); 2956 (C_{алк}); 3184 (NH); 3634 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600.13 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32, 1.33 [все с, 18H, C(CH₃)₃], 1.57, 1.65, 1.78, 1.89, 2.81, 3.05 (все м, 18H, CH₂пролин), 3.17, 3.20 (все м, 4H, COCH₂), 3.43, 3.45 (все м, 6H, OCH₃), 3.53, 3.72 (т, 2H, CHCOOH, $^3J_{\text{NH}}$ 7.0), 5.86 (ш.с, 1H, OH), 4.27, 4.32 (все д, 1H, CHP, $^2J_{\text{PH}}$ 24.2), 7.19, 7.22 [все с, 2H, CHCC(CH₃)₃], 7.26, 7.30 (все д, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{NH}}$ 6.4), 7.55, 7.58 (все д, 1H, CH_{*m*}-Ph, $^3J_{\text{NH}}$ 8.0), 7.68, 7.74 (с, 1H, CH_{*m*}-Ph), 11.86 (с, 1H, NH), 12.08 (с, 1H, NH), 12.18 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 20.2, 20.6. Спектр ЯМР ^{31}P (242.94 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 18.5, 18.8. Вычислено для C₄₁H₅₇K₃N₅O₁₂P, %: C, 51.29; H, 5.98; K, 12.22; N, 7.29; P, 3.23. Найдено (%): C, 51.48; H, 6.04; K, 12.22; N, 7.38; P, 3.35.

3.4 Биологическая активность

Синтезированные соединения были исследованы на цитотоксичность в отношении нормальных и опухолевых клеточных линий человека.

Для проведения экспериментов использовали опухолевые культуры клеток M-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa., клон M-HeLa), T 98G – глиобластома человека; Hep G2 – карцинома печени человека; PANC-1 – карцинома поджелудочной железы человека; HuTu 80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека; MCF-7 - аденокарцинома молочной железы человека (плевральная жидкость); A 549 – карцинома легкого человека, Wi-38 – VA 13 subline 2RA – легкое эмбриона человека из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург); PC3 - клеточная линия аденокарцинома предстательной железы из ATCC (American Type Cell Collection, USA; CRL 1435; клетки печени человека (Chang liver) из коллекции и НИИ вирусологии РАМН (Москва); SK-OV-3 – человек, аденокарцинома яичника; DU-145 - карцинома простаты человека; A-375 – меланома кожи человека из клеточного репозитория CLS Cell Lines Service.; PC-3 – клеточная линия аденокарциномы предстательной железы из ATCC (Американская коллекция типовых клеток, США; CRL 1435). Клеточные линии M-HeLa, HuTu 80, A 549, T 98G, PC3, MCF-7, Wi-38 культивировали в стандартной питательной среде Игла, разработанной Институтом полиомиелита и вирусного энцефалита им. Чумакова (компания PanEco), с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки и 1% незаменимых аминокислот; клетки SK-OV-3 культивировали в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 5% фетальной бычьей сыворотки и 2 мМ L-глутамин (компания PanEco). Клетки A-375 культивировали в питательной среде DMEM с глутамином, добавлением 1% незаменимых аминокислот и 10% фетальной бычьей сыворотки (PanEco, Россия).

Цитотоксический анализ

Цитотоксическое действие на клетки определяли с помощью колориметрического анализа пролиферации клеток (МТТ-тест). Клетки высевали на 96-луночный планшет Nunc в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C в течение 24 ч. Затем питательную среду удаляли, и в лунки добавляли растворы исследуемых соединений, приготовленные непосредственно в питательной среде. Для лучшей растворимости добавляли ДМСО, концентрация которого в экспериментальных лунках не превышала 1%. После 24 часов инкубации клеток с исследуемыми соединениями питательную среду удаляли из планшетов, добавляли 100 мкл бессывороточной питательной среды, содержащей МТТ в концентрации 0,5 мг/мл, и клетки

инкубировали в течение 4 часов при 37°C. Для растворения кристаллов формазана в каждую лунку добавляли 100 мкл ДМСО. Абсорбцию регистрировали при 540 нм на микропланшетном ридере Invitrologic (Россия). Расчет IC₅₀, концентрации тестируемого соединения, вызывающей подавление роста клеток на 50%, производился с помощью программы: MLA - «Quest Graph™ IC₅₀ Calculator». AAT Bioquest, Inc. [175]. Эксперименты для всех соединений повторяли три раза.

Обнаружение внутриклеточных АФК.

Клетки инкубировали с тестируемыми соединениями в концентрациях, соответствующих IC₅₀/2 и IC₅₀ в течение 24 часов. Генерацию АФК исследовали методом проточной цитометрии и набора для проточной цитометрии CellROX® Deep Red. Проницаемый для клеток реагент CellROX® Deep Red не флуоресцирует в восстановленном состоянии, но демонстрирует сильный флуорогенный сигнал при окислении, обеспечивая надежную детекцию активных форм кислорода, генерируемых в живых клетках. Для определения АФК клетки открепляли от подложки и центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 мин, затем дважды промывали фосфатно-солевым буфером (PBS), после чего ресуспендировали в 0,1 мл среды без фетальной бычьей сыворотки (FBS), к которой добавляли 0,2 мкл реагента CellROX® Deep Red и инкубировали при 37°C в течение 30 мин. После трехкратного промывания клетки суспендировали в PBS, и продукцию АФК клетками немедленно контролировали с помощью проточного цитометра (Guava easy Cyte, MERCK, США).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящей диссертации использованы следующие сокращения:

DMCO-*d*₆ – дейтерированный диметилсульфоксид

DMФА – N,N-диметилформаид

CDCl₃ – дейтерированный хлороформ

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ИК – инфракрасная спектроскопия

м.д. – миллионные доли

РСА – рентгеноструктурный анализ

COSY (Correlation Spectroscopy) – метод корреляционной ЯМР спектроскопия

HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence) – ЯМР эксперимент гетероядерной корреляции через несколько связей

HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) – ЯМР эксперимент гетероядерной одноквантовой корреляции

J – константа спин-спинового взаимодействия (Гц)

ν – частота

δ – химический сдвиг

MALDI – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

ESI – ионизация электроспрея

ТСХ – тонкослойная хроматография

АФК – Активные формы кислорода

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

SOD – супероксиддисмутаза

GSH – глутатионпероксидаза

НАДФН – оксидаза-никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза

COX – циклооксигеназа

iNOS – индуцируемая синтаза оксида азота

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие основные выводы:

1. Впервые осуществлен целенаправленный синтез и расширена библиотека новых функционально замещенных диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ-фрагмент, включающих производные мочевины (с арильными и 2-хлорэтильными заместителями), амидные производные (с бромметильными и полихлоралкильными группами), изатинсодержащие имины, азидопроизводные, 1,2,3-триазолы, хинонметиды (полученные окислением 2-хлорэтилмочевин), а также водорастворимые аналоги модификации хлорацетамидных производных аминокислотами. Всего синтезировано и охарактеризовано 92 новых соединения.

2. Установлены закономерности, определяющие селективность образования дизамещенных мочевины: тип диаминового фрагмента, фосфонатных заместителей и природа изоцианата в результате реакций С-арилфосфорилированных производных 2,6-диаминопиридина и 1,3-диаминобензола с арилизоцианатами, содержащими донорные (*n*-толил-, *m*-толил-, *n*-метоксифенилизотиоцианаты) и акцепторные (*n*-хлорфенил-, *n*-нитрофенилизотиоцианаты) заместители и 2-хлорэтилизотиоцианатом. Показано, что производные пиридина с фосфонатными группами (диметил-, диэтил-) требуют большего избытка изоцианата и времени реакции, тогда как соединения с объемными заместителями (диизопропил-, дифенил-) и все производные 1,3-диаминобензола реагируют быстрее и с меньшим избытком изоцианата. Реакции с 2-хлорэтилизотиоцианатом протекают селективно при 8-кратном избытке реагента в случае пиридиновых производных и при 6-кратном – для бензольных аналогов. Из полученных 2-хлорэтилсодержащих мочевины окислением ПЗФ-фрагмента под действием DDQ впервые синтезированы соответствующие хинонметиды.

3. Ацилированием С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина бромацетилбромидом и 3-хлор-2,2-бис(хлорметил)пропаноил хлоридом впервые получены новые амидные производные диарилметилфосфонатов, содержащие терминальные бромметильные или полихлоралкильные заместители.

4. Установлено, что взаимодействие С-арилфосфорилированных производных 1,3-диаминобензола и 2,6-диаминопиридина с изатином и его 5-галогензамещенными производными (5-фтор-, 5-хлор-, 5-бромизатин) независимо от соотношения реагентов приводит к образованию смесей моно- и ди-*N*-замещенных иминов. Методом колоночной хроматографии выделены индивидуальные моно-*N*-замещенные продукты, для

производных 1,3-диаминобензола установлена региоселективность реакции с присоединением изатинового фрагмента по аминогруппе в *o*-положении к фосфорсодержащему заместителю.

5. Впервые показана возможность контролируемого введения азидных групп через нуклеофильное замещение в хлоралкильных предшественниках, что позволило получить как целевые линейные бис-азиды, так и исследовать конкурирующие процессы с образованием водорастворимых продуктов гидролиза и пиримидин-2-онов (для мочевины). Показана реакционная способность синтезированных бис-азидов в классической реакции CuAAC с пропаргиловым спиртом, результатом которой стало получение соответствующих бис-1,2,3-триазольных производных с высокими выходами.

6. Взаимодействие хлорацетамидных производных диарилметилфосфонатов с D-пролином, L-пролином и L-цистеином приводит к образованию продуктов дизамещения: с пролинами реакция протекает по NH-группе с образованием смеси диастереомеров, а с цистеином реализуется селективное S-алкилирование. При использовании K_2CO_3 в качестве основания образуются солевые формы, тогда как применение KOH с последующей нейтрализацией позволяет выделить целевые дизамещенные продукты. Взаимодействие с таурином, глицином, L-тирозином, L-гистидином и триптофаном в аналогичных условиях приводит к образованию трудноразделяемых смесей.

7. В результате скрининга цитотоксической активности *in vitro* среди диарилметилфосфонатов, содержащих ПЗФ фрагмент, классов диарилмочевин, диалкилмочевин и их хинонметидных аналогов, диамидов, бисазидов, бис-триазолов и иминов выявлены закономерности «структура–активность» и соединения-лидеры. Установлено, что наличие бромметильных групп вместо хлорметильных резко повышает активность: бромацетамид **25a** проявил субмикромольную активность на линии M-HeLa ($IC_{50} = 0.9$ мкМ), превосходя доксорубицин в 2.3 раза и сорафениб в 27.8 раз при высоком индексе селективности ($SI=5.8$). Окисление ПЗФ-фрагмента до хинонметида усиливает цитотоксичность: хинонметид **23b** показал активность на линии M-HeLa ($IC_{50} = 5.1$ мкМ), в 5 раз превышающую сорафениб. Среди производных мочевины выделено соединение **20b** с нитрогруппой в арильном фрагменте, проявившее селективность в отношении линии HuTu80 ($IC_{50} = 13.2$ мкМ, $SI=5.6$). Показано, что наиболее активные соединения индуцируют образование АФК в опухолевых клетках.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang, S. Tumor initiation and early tumorigenesis: molecular mechanisms and interventional targets / S. Zhang, X. Xiao, Y. Yi, X. Wang, L. Zhu, Y. Shen, D. Lin, C. Wu // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2024. – Vol. 9, № 1. – Art. 149.
2. Saeed, R.F. Targeted Therapy and Personalized Medicine / R. F. Saeed, U. A. Awan, S. Saeed, S. Mumtaz, N. Akhtar, S. Aslam // – 2023. – P. 177–205.
3. Goetz, L.H. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress / L. H. Goetz, N. J. Schork // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 109, № 6. – P. 952–963.
4. Wang, R.C. Precision Medicine: Disease Subtyping and Tailored Treatment / R. C. Wang, Z. Wang // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15, № 15. – Art. 3837.
5. Tsai, C.C. Diagnostics and Therapy for Malignant Tumors / C. C. Tsai, C. Y. Wang, H. H. Chang, P. T. S. Chang, C. H. Chang, T. Y. Chu, P. C. Hsu, C. Y. Kuo // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, № 12. – Art. 2659.
6. Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells / O. Warburg // *Science (1979)*. – 1956. – Vol. 123, № 3191. – P. 309–314.
7. Liao, M. Targeting the Warburg effect: A revisited perspective from molecular mechanisms to traditional and innovative therapeutic strategies in cancer / M. Liao, D. Yao, L. Wu, C. Luo, Z. Wang, J. Zhang, B. Liu // *Acta Pharm. Sin. B*. – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. 953–1008.
8. Barba, I. Targeting the Warburg Effect in Cancer: Where Do We Stand? / I. Barba, L. Carrillo-Bosch, J. Seoane // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 6. – Art. 3142.
9. Autry, A.W. Multi-parametric hyperpolarized $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ imaging reveals Warburg-related metabolic dysfunction and associated regional heterogeneity in high-grade human gliomas / A. W. Autry, S. Vaziri, M. LaFontaine, J. W. Gordon, H. Y. Chen, Y. Kim, J. E. Villanueva-Meyer, A. Molinaro, J. L. Clarke, N. A. Oberheim Bush, D. Xu, J. M. Lupo, P. E. Z. Larson, D. B. Vigneron, S. M. Chang, Y. Li // *Neuroimage Clin.* – 2023. – Vol. 39. – Art. 103501.
10. Li, Q. The Warburg effect drives cachectic states in patients with pancreatobiliary adenocarcinoma / Q. Li, D. Zhang, X. Sui, T. Song, L. Hu, X. Xu, X. Wang, F. Wang // *The FASEB Journal*. – 2023. – Vol. 37, № 9. – Art. 103501.
11. Woitek, R. Hyperpolarized Carbon-13 MRI in Breast Cancer / R. Woitek, K. M. Brindle // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, № 13. – Art. 2311.
12. Guo, Y. Human Papillomavirus 16 E6 Contributes HIF-1 α Induced Warburg Effect by Attenuating the VHL-HIF-1 α Interaction / Y. Guo, X. Meng, J. Ma, Y. Zheng, Q. Wang, Y. Wang, H. Shang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 7974–7986.

13. Hanahan, D. The Hallmarks of Cancer / D. Hanahan, R. A. Weinberg // *Cell*. – 2000. – Vol. 100, № 1. – P. 57–70.
14. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: The Next Generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg // *Cell*. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.
15. Schwartz, L. The Warburg Effect and the Hallmarks of Cancer / L. Schwartz, C. Supuran, K. Alfarouk // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 164–170.
16. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions / D. Hanahan // *Cancer Discov.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 31–46.
17. An, X. Oxidative cell death in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities / X. An, W. Yu, J. Liu, D. Tang, L. Yang, X. Chen // *Cell Death Dis.* – 2024. – Vol. 15, № 8. – Art. 556.
18. Aggarwal, V. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements / V. Aggarwal, H. Tuli, A. Varol, F. Thakral, M. Yerer, K. Sak, M. Varol, A. Jain, M. Khan, G. Sethi // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9, № 11. – Art. 735.
19. ArulJothi, K.N. Implications of reactive oxygen species in lung cancer and exploiting it for therapeutic interventions / K. N. ArulJothi, K. Kumaran, S. Senthil, A. B. Nidhu, N. Munaff, V. B. Janitri, R. Kirubakaran, S. K. Singh, G. Gupta, K. Dua, A. Krishnan // *Medical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 1. – Art. 43.
20. Zou, Z. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy / Z. Zou, H. Chang, H. Li, S. Wang // *Apoptosis*. – 2017. – Vol. 22, № 11. – P. 1321–1335.
21. Aboeella, N.S. Oxidative Stress in the Tumor Microenvironment and Its Relevance to Cancer Immunotherapy / N. S. Aboeella, C. Brandle, T. Kim, Z. C. Ding, G. Zhou // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – Art. 986.
22. Ahn, S. Clinical feasibility of modified procarbazine and lomustine chemotherapy without vincristine as a salvage treatment for recurrent adult glioma / S. Ahn, Y. Kim, J. Shin, J. S. Park, C. Yoo, Y. Lee, Y. K. Hong, S. S. Jeun, S. Yang // *Oncol. Lett.* – 2022. – Vol. 23, № 4. – Art. 114.
23. Horstman, M.G. Separate Mechanisms for Procarbazine Spermatotoxicity and Anticancer Activity / M. G. Horstman, G. G. Meadows, G. S. Yost // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47, № 6. – P. 1547–1550.
24. Renschler, M.F. The emerging role of reactive oxygen species in cancer therapy / M. F. Renschler // *Eur. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 40, № 13. – P. 1934–1940.
25. Ali, T. Generation of Hydrogen Peroxide in Cancer Cells: Advancing Therapeutic Approaches for Cancer Treatment / T. Ali, D. Li, T. N. F. Ponnampemurage, A. K. Peterson, J. Pandey, K. Fatima, J. Brzezinski, J. A. R. Jakusz, H. Gao, G. E. Koelsch, D. S. Murugan, X. Peng // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16, № 12. – Art. 2171.

26. Berneis, K. The degradation of deoxyribonucleic acid by new tumour inhibiting compounds: The intermediate formation of hydrogen peroxide / K. Berneis, M. Kofler, W. Bollag, A. Kaiser, A. Langemann // *Experientia*. – 1963. – Vol. 19, № 3. – P. 132–133.
27. Zaidieh, T. ROS as a novel indicator to predict anticancer drug efficacy / T. Zaidieh, J. R. Smith, K. E. Ball, Q. An // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – Art. 1224.
28. Jiang, H. Drug-induced oxidative stress in cancer treatments: Angel or devil? / H. Jiang, J. Zuo, B. Li, R. Chen, K. Luo, X. Xiang, S. Lu, C. Huang, L. Liu, J. Tang, F. Gao // *Redox Biol.* – 2023. – Vol. 63. – Art. 102754.
29. Pilco-Ferreto, N. Influence of doxorubicin on apoptosis and oxidative stress in breast cancer cell lines / N. Pilco-Ferreto, G. M. Calaf // *Int. J. Oncol.* – 2016. – Vol. 49, № 2. – P. 753–762.
30. Mizutani, H. Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide / H. Mizutani, S. Tada-Oikawa, Y. Hiraku, M. Kojima, S. Kawanishi // *Life Sci.* – 2005. – Vol. 76, № 13. – P. 1439–1453.
31. Kotamraju, S. Transferrin Receptor-dependent Iron Uptake Is Responsible for Doxorubicin-mediated Apoptosis in Endothelial Cells / S. Kotamraju, C. R. Chitambar, S. V. Kalivendi, J. Joseph, B. Kalyanaraman // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277, № 19. – P. 17179–17187.
32. Kang, Y.J. Suppression of Doxorubicin Cardiotoxicity by Overexpression of Catalase in the Heart of Transgenic Mice / Y. J. Kang, Y. Chen, P. N. Epstein // *Journal of Biological Chemistry*. – 1996. – Vol. 271, № 21. – P. 12610–12616.
33. Bolton, J. Quinone Methide Bioactivation Pathway: Contribution to Toxicity and/or Cytoprotection? / J. Bolton // *Curr. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 61–69.
34. Marioli-Sapsakou, G.K. Targeting Production of Reactive Oxygen Species as an Anticancer Strategy / G. K. Marioli-Sapsakou, M. Kourti // *Anticancer Res.* – 2021. – Vol. 41, № 12. – P. 5881–5902.
35. Tokarska-Schlattner, M. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: The critical role of cellular energetics / M. Tokarska-Schlattner, M. Zaugg, C. Zuppinger, T. Wallimann, U. Schlattner // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2006. – Vol. 41, № 3. – P. 389–405.
36. Li, X. Emodin enhances cisplatin-induced cytotoxicity in human bladder cancer cells through ROS elevation and MRP1 downregulation / X. Li, H. Wang, J. Wang, Y. Chen, X. Yin, G. Shi, H. Li, Z. Hu, X. Liang // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – Art. 578.
37. Kim, S.J. Understanding of ROS-Inducing Strategy in Anticancer Therapy / S. J. Kim, H. S. Kim, Y. R. Seo // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–12.
38. Dasari, S. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action / S. Dasari, P. Bernard Tchounwou // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 740. – P. 364–378.

39. Cao, C. Recent advances of cancer chemodynamic therapy based on Fenton/Fenton-like chemistry / C. Cao, X. Wang, N. Yang, X. Song, X. Dong // *Chem. Sci.* – 2022. – Vol. 13, № 4. – P. 863–889.
40. Vessieres, A. Iron Compounds as Anticancer Agents / A. Vessieres // *Metal-based Anticancer Agents.* – The Royal Society of Chemistry, 2019. – P. 62–90.
41. Verma, H. Dihydropyrimidine Dehydrogenase-Mediated Resistance to 5-Fluorouracil: Mechanistic Investigation and Solution / H. Verma, G. Narendra, B. Raju, P. K. Singh, O. Silakari // *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* – 2022. – Vol. 5, № 11. – P. 1017–1033.
42. Phillips, D.C. The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species / D. C. Phillips, K. J. Woollard, H. R. Griffiths // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 138, № 3. – P. 501–511.
43. Andrés, C.M.C. Dual-Action Therapeutics: DNA Alkylation and Antimicrobial Peptides for Cancer Therapy / C. M. C. Andrés, J. M. Pérez de la Lastra, E. B. Munguira, C. Andrés Juan, E. Pérez-Lebeña // *Cancers (Basel).* – 2024. – Vol. 16, № 18. – Art. 3123.
44. Jacquet, A. Imatinib induces mitochondria-dependent apoptosis of the Bcr-Abl-positive K562 cell line and its differentiation toward the erythroid lineage 1 / A. Jacquet, M. Herrant, L. Legros, N. Belhacene, F. Luciano, G. Pages, P. Hofman, P. Auberger // *The FASEB Journal.* – 2003. – Vol. 17, № 14. – P. 2160–2162.
45. Pei, X.Y. The proteasome inhibitor bortezomib promotes mitochondrial injury and apoptosis induced by the small molecule Bcl-2 inhibitor HA14-1 in multiple myeloma cells / X. Y. Pei, Y. Dai, S. Grant // *Leukemia.* – 2003. – Vol. 17, № 10. – P. 2036–2045.
46. Tang, F. Sorafenib sensitizes melanoma cells to vemurafenib through ferroptosis / F. Tang, S. Li, D. Liu, J. Chen, C. Han // *Transl. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 1584–1593.
47. Chiou, J.F. Sorafenib induces preferential apoptotic killing of a drug- and radio-resistant hep G2 cells through a mitochondria-dependent oxidative stress mechanism / J. F. Chiou, C. J. Tai, Y. H. Wang, T. Z. Liu, Y. M. Jen, C. Y. Shiau // *Cancer Biol. Ther.* – 2009. – Vol. 8, № 20. – P. 1904–1913.
48. Shan, F. Erlotinib induces the human non-small-cell lung cancer cells apoptosis via activating ROS-dependent JNK pathways / F. Shan, Z. Shao, S. Jiang, Z. Cheng // *Cancer Med.* – 2016. – Vol. 5, № 11. – P. 3166–3175.
49. Langpape, A. Redox destabilization by ibrutinib promotes ferroptosis in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) / A. Langpape, D. Bonasera, J. Stroh, M. Reese, M. Cartolano, G. Liccardi, S. von Karstedt // *Cell Death Discov.* – 2025. – Vol. 11, № 1. – Art. 495.

50. Adam, N.M.K. Dual Inhibition of PARP and Akt Induces Metabolic Collapse and Apoptosis in Breast Cancer Cells / N. M. K. Adam, E. Vámos, H. Ahmadi, G. O. Maloba, A. Arshi, F. Gallyas Junior // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17, № 23. – Art. 3828.
51. Jhaveri, K.L. Safety and activity of single-agent giredestrant (GDC-9545) from a phase Ia/b study in patients (pts) with estrogen receptor-positive (ER+), HER2-negative locally advanced/metastatic breast cancer (LA/mBC) / K. L. Jhaveri, V. Boni, J. Sohn, R. Villanueva-Vásquez, A. Bardia, P. Schmid, E. Lim, J. M. Patel, J. A. Perez-Fidalgo, S. Loi, S. A. Im, S. Kshirsagar, M. R. Gates, J. Bond, J. Eng-Wong, C. W. Chang, N. C. Turner, E. Lopez Miranda, L. García-Estévez, M. Bellet // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 15_suppl. – P. 1017–1017.
52. Liang, J. GDC-9545 (Giredestrant): A Potent and Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Antagonist and Degradable with an Exceptional Preclinical Profile for ER+ Breast Cancer / J. Liang, J. R. Zbieg, R. A. Blake, J. H. Chang, S. Daly, A. G. DiPasquale, L. S. Friedman, T. Gelzleichter, M. Gill, J. M. Giltane, S. Goodacre, J. Guan, S. J. Hartman, E. R. Ingalla, L. Kategaya, J. R. Kiefer, T. Kleinheinz, S. S. Labadie, T. Lai, J. Li, J. Liao, Z. Liu, V. Mody, N. McLean, C. Metcalfe, M. A. Nannini, J. Oeh, M. G. O'Rourke, D. F. Ortwine, Y. Ran, N. C. Ray, F. Roussel, A. Sambrone, D. Sampath, L. K. Schutt, M. Vinogradova, J. Wai, T. Wang, I. E. Wertz, J. R. White, S. K. Yeap, A. Young, B. Zhang, X. Zheng, W. Zhou, Y. Zhong, X. Wang // *J. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 64, № 16. – P. 11841–11856.
53. Liang, Y. Ferroptosis: CD8+T cells' blade to destroy tumor cells or poison for self-destruction / Y. Liang, Y. Zhao, Z. Qi, X. Li, Y. Zhao // *Cell Death Discov.* – 2025. – Vol. 11, № 1. – Art. 128.
54. Glibetic, N. Metabolic Regulation of Ferroptosis in Breast Cancer / N. Glibetic, M. Weichhaus // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – Vol. 26, № 19. – Art. 9686.
55. Kim, J. Imatinib induced apoptosis of gastric cancer cells is mediated by endoplasmic reticulum stress / J. Kim, D. Lee, S. Jeong, B. Kim, Y. Na, S. Park, M. Jo, Y. Jeong, S. Oh // *Oncol. Rep.* – 2018. – Vol. 41, № 3. – P. 1616–1626.
56. Rossari, F. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy / F. Rossari, F. Minutolo, E. Orciuolo // *J. Hematol. Oncol.* – 2018. – Vol. 11, № 1. – Art. 84.
57. Zimmermann, J. Phenylamino-pyrimidine (PAP) — derivatives: a new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors / J. Zimmermann, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, N. B. Lydon, P. Traxler // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996. – Vol. 6, № 11. – P. 1221–1226.

58. Wang, C. Synthesis of Imatinib by C–N Coupling Reaction of Primary Amide and Bromo-Substituted Pyrimidine Amine / C. Wang, X. Bai, R. Wang, X. Zheng, X. Ma, H. Chen, Y. Ai, Y. Bai, Y. Liu // *Org. Process Res. Dev.* – 2019. – Vol. 23, № 9. – P. 1918–1925.
59. Antoszevska-Smith, J. Reactive oxygen species in BCR-ABL1-expressing cells – relevance to chronic myeloid leukemia / J. Antoszevska-Smith, E. Pawlowska, J. Błasiak // *Acta Biochim. Pol.* – 2016. – Vol. 64, № 1. – Art. 1396.
60. Kim, J. Imatinib induced apoptosis of gastric cancer cells is mediated by endoplasmic reticulum stress / J. Kim, D. Lee, S. Jeong, B. Kim, Y. Na, S. Park, M. Jo, Y. Jeong, S. Oh // *Oncol. Rep.* – 2018. – Art. 6945.
61. Ivanov, A.S. A convergent approach to synthesis of bortezomib: the use of TBTU suppresses racemization in the fragment condensation / A. S. Ivanov, A. A. Zhalnina, S. V. Shishkov // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 34. – P. 7105–7108.
62. Pérez-Galán, P. The proteasome inhibitor bortezomib induces apoptosis in mantle-cell lymphoma through generation of ROS and Noxa activation independent of p53 status / P. Pérez-Galán, G. Roué, N. Villamor, E. Montserrat, E. Campo, D. Colomer // *Blood.* – 2006. – Vol. 107, № 1. – P. 257–264.
63. Yu, C. The hierarchical relationship between MAPK signaling and ROS generation in human leukemia cells undergoing apoptosis in response to the proteasome inhibitor Bortezomib / C. Yu, M. Rahmani, P. Dent, S. Grant // *Exp. Cell Res.* – 2004. – Vol. 295, № 2. – P. 555–566.
64. Nagarapu, L.K. A simpler and more effective process for the synthesis of bortezomib from commercially available molecules / L. K. Nagarapu, C. Sudhakar, R. Kondapalli // *Tetrahedron Lett.* – 2023. – Vol. 125. – Art. 154627.
65. Qian, X. Erlotinib Activates Mitochondrial Death Pathways Related to the Production of Reactive Oxygen Species in the Human Non-Small Cell Lung Cancer Cell Line A549 / X. Qian, J. Li, J. Ding, Z. Wang, W. Zhang, G. Hu // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2009. – Vol. 36, № 5–6. – P. 487–494.
66. Li, Z. The efficacy of sorafenib in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after resection: a systematic review and meta-analysis / Z. Li, J. Gao, S. M. Zheng, Y. Wang, X. Xiang, Q. Cheng, J. Zhu // *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* – 2020. – Vol. 112, № 2. – P. 201–210.
67. Zhong, L. Synthesis of deuterium-enriched sorafenib derivatives and evaluation of their biological activities / L. Zhong, C. Hou, L. Zhang, J. Zhao, F. Li, W. Li // *Mol. Divers.* – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 341–350.
68. Chen, Y. Differential effects of sorafenib on liver versus tumor fibrosis mediated by stromal-derived factor 1 alpha/C-X-C receptor type 4 axis and myeloid differentiation antigen–positive

- myeloid cell infiltration in mice / Y. Chen, Y. Huang, T. Reiberger, A. M. Duyverman, P. Huang, R. Samuel, L. Hiddingh, S. Roberge, C. Koppel, G. Y. Lauwers, A. X. Zhu, R. K. Jain, D. G. Duda // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 1435–1447.
69. Yan, M. Mechanisms of sorafenib-induced cardiotoxicity: ER stress induces upregulation of ATF3, leading to downregulation of NDUFS1 expression and mitochondrial dysfunction / M. Yan, C. Peng, X. Lang, Y. Li, Y. Zhang // *Front. Pharmacol.* – 2025. – Vol. 16. – Art. 1593290.
70. Gao, C.Z. Synthesis, preliminarily biological evaluation and molecular docking study of new Olaparib analogues as multifunctional PARP-1 and cholinesterase inhibitors / C. Z. Gao, W. Dong, Z. W. Cui, Q. Yuan, X. M. Hu, Q. M. Wu, X. Han, Y. Xu, Z. L. Min // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 150–162.
71. Chatterjee, I. A scalable and eco-friendly total synthesis of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor Olaparib / I. Chatterjee, D. Roy, G. Panda // *Green Chemistry*. – 2023. – Vol. 25, № 22. – P. 9097–9102.
72. Adam, N.M.K. Dual Inhibition of PARP and Akt Induces Metabolic Collapse and Apoptosis in Breast Cancer Cells / N. M. K. Adam, E. Vámos, H. Ahmadi, G. O. Maloba, A. Arshi, F. Gallyas Junior // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17, № 23. – Art. 3828.
73. Li, L. Exploiting Polyphenol-Mediated Redox Reorientation in Cancer Therapy / L. Li, P. Jin, Y. Guan, M. Luo, Y. Wang, B. He, B. Li, K. He, J. Cao, C. Huang, J. Li, Z. Shen // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15, № 12. – Art. 1540.
74. Dzah, C.S. Anti- and pro-oxidant properties of polyphenols and their role in modulating glutathione synthesis, activity and cellular redox potential: Potential synergies for disease management / C. S. Dzah, H. Zhang, V. Gobe, D. Asante-Donyinah, Y. Duan // *Advances in Redox Research*. – 2024. – Vol. 11. – Art. 100099.
75. Синяшин, О.Г. Редокс-активные молекулярные системы в создании эффективных противоопухолевых препаратов: монография / О.Г. Синяшин, И.В. Алабугин, А.Р. Бурилов, Е.А. Чугунова, М.Е. Неганова, А.С. Газизов, Э.М. Гибадуллина, Ю.Р. Александрова А.В. Богданов – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 2024. – 108 с.
76. Zhang, Y. Natural Polyphenols for Treatment of Colorectal Cancer / Y. Zhang, K. Liu, C. Yan, Y. Yin, S. He, L. Qiu, G. Li // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 24. – Art. 8810.
77. Selvakumar, P. Flavonoids and Other Polyphenols Act as Epigenetic Modifiers in Breast Cancer / P. Selvakumar, A. Badgeley, P. Murphy, H. Anwar, U. Sharma, K. Lawrence, A. Lakshmikuttyamma // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 3. – Art. 761.
78. Yousef, M. Effects of Resveratrol against Lung Cancer: In Vitro and In Vivo Studies / M. Yousef, I. Vlachogiannis, E. Tsiani // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 11. – Art. 1231.

79. Teniente, S.L. Anticancer Effect of Pomegranate Peel Polyphenols against Cervical Cancer / S. L. Teniente, A. C. Flores-Gallegos, S. C. Esparza-González, L. G. Campos-Múzquiz, S. D. Nery-Flores, R. Rodríguez-Herrera // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12, № 1. – Art. 127.
80. Rajashekar, C.B. Dual Role of Plant Phenolic Compounds as Antioxidants and Prooxidants / C. B. Rajashekar // *Am. J. Plant Sci.* – 2023. – Vol. 14, № 01. – P. 15–28.
81. Bernatoniene, J. The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress / J. Bernatoniene, D. M. Kopustinskiene // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, № 4. – Art. 965.
82. Jena, A.B. Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update / A. B. Jena, R. R. Samal, N. K. Bhol, A. K. Duttaroy // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 162. – Art. 114606.
83. Li, L. Exploiting Polyphenol-Mediated Redox Reorientation in Cancer Therapy / L. Li, P. Jin, Y. Guan, M. Luo, Y. Wang, B. He, B. Li, K. He, J. Cao, C. Huang, J. Li, Z. Shen // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15, № 12. – Art. 1540.
84. Souza, K.S. Low dose of quercetin-loaded pectin/casein microparticles reduces the oxidative stress in arthritic rats / K. S. Souza, L. S. Moreira, B. T. Silva, B. P. M. Oliveira, A. S. Carvalho, P. S. Silva, W. A. Verri, A. B. Sá-Nakanishi, L. Bracht, J. N. Zanoni, O. H. Gonçalves, A. Bracht, J. F. Comar // *Life Sci.* – 2021. – Vol. 284. – Art. 119910.
85. Kim, E.H. Targeting Nrf2 with wogonin overcomes cisplatin resistance in head and neck cancer / E. H. Kim, H. Jang, D. Shin, S. H. Baek, J. L. Roh // *Apoptosis*. – 2016. – Vol. 21, № 11. – Art. 1265–1278.
86. Wang, C. Curcumin Exerts Cytotoxicity Dependent on Reactive Oxygen Species Accumulation in Non-Small-Cell Lung Cancer Cells / C. Wang, X. Song, M. Shang, W. Zou, M. Zhang, H. Wei, H. Shao // *Future Oncology*. – 2019. – Vol. 15, № 11. – Art. 1243–1253.
87. Wang, C. Inhibition of Lung Cancer Proliferation by Wogonin is Associated with the Activation of Apoptosis and Generation of Reactive Oxygen Species / C. Wang, C. Cui // *Balkan Med. J.* – 2019. – Vol. 15 – P. 29–33.
88. Zhang, Y. Resveratrol inhibits HeLa cell proliferation by regulating mitochondrial function / Y. Zhang, F. Yuan, P. Li, J. Gu, J. Han, Z. Ni, F. Liu // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2022. – Vol. 241. – Art. 113788.
89. Fouzder, C. Kaempferol inhibits Nrf2 signalling pathway via downregulation of Nrf2 mRNA and induces apoptosis in NSCLC cells / C. Fouzder, A. Mukhuty, R. Kundu // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2021. – Vol. 697. – Art. 108700.
90. Majumder, D. Catalase inhibition an anticancer property of flavonoids: A kinetic and structural evaluation / D. Majumder, A. Das, C. Saha // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2017. – Vol. 104. – P. 929–935.

91. Kalinina, E.V. Suppression of PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway and Antioxidant System and Reversal of Cancer Cells Resistance to Cisplatin under the Effect of Curcumin / E. V. Kalinina, A. A. Sh. Hasan, V. V. Tatarskiy, Yu. L. Volodina, A. S. Petrova, M. D. Novichkova, D. D. Zhdanov, N. K. Nurmuradov, N. N. Chernov, A. A. Shtil // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2022. – Vol. 173, № 3. – P. 371–375.
92. Li, Y. Involvement of the PI3K/Akt/Nrf2 Signaling Pathway in Resveratrol-Mediated Reversal of Drug Resistance in HL-60/ADR Cells / Y. Li, Y. Guo, Z. Feng, R. Bergan, B. Li, Y. Qin, L. Zhao, Z. Zhang, M. Shi // *Nutr. Cancer.* – 2019. – Vol. 71, № 6. – P. 1007–1018.
93. Oncology (Cancer) / Hematologic Malignancies Approval Notifications [электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/oncology-cancer-hematologic-malignancies-approval-notifications>
94. Bedard, P.L. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology / P. L. Bedard, D. M. Hyman, M. S. Davids, L. L. Siu // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1078–1088.
95. Alshazly, O. Amide linked chalcone derivatives, a promising class of compounds with versatile biological effects / O. Alshazly, G. E. D. A. Abu-Rahma, M. F. A. Mohamed, M. Abdel-Aziz // *RSC Adv.* – 2025. – Vol. 15, № 24. – P. 19043–19068.
96. Kumari, S. Amide Bond Bioisosteres: Strategies, Synthesis, and Successes / S. Kumari, A. V. Carmona, A. K. Tiwari, P. C. Trippier // *J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 63, № 21. – P. 12290–12358.
97. Richardson, P. Applications of fluorine to the construction of bioisosteric elements for the purposes of novel drug discovery / P. Richardson // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. 1261–1286.
98. Khamitova, A.E. Overview of Piperidine and Morpholine Derivatives as Promising Sources of Biologically Active Compounds (Review) / A. E. Khamitova, D. A. Berillo // *Drug development & registration.* – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 44–54.
99. Kumari, A. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR) / A. Kumari, R. K. Singh // *Bioorg. Chem.* – 2020. – Vol. 96. – Art. 103578.
100. Guillén-Mancina, E. Repurposing Study of 4-Acyl-1-phenylaminocarbonyl-2-substituted-piperazine Derivatives as Potential Anticancer Agents—In Vitro Evaluation against Breast Cancer Cells / E. Guillén-Mancina, M. del R. García-Lozano, E. Burgos-Morón, S. Mazzotta, P. Martínez-Aguado, J. M. Calderón-Montaño, J. M. Vega-Pérez, M. López-Lázaro, F. Iglesias-Guerra, M. Vega-Holm // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 23. – Art. 17041.

101. Sharma, V. Green chemistry approach towards Piperazine: anticancer agents / V. Sharma, R. Das, D. Sharma, S. Mujwar, D. K. Mehta // *J. Mol. Struct.* – 2023. – Vol. 1292. – P. 136089.
102. Wiedemar, N. 100 Years of Suramin / N. Wiedemar, D. A. Hauser, P. Mäser // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 3. – Art. 1168.
103. Listro, R. Urea-based anticancer agents. Exploring 100-years of research with an eye to the future / R. Listro, G. Rossino, F. Piaggi, F. F. Sonekan, D. Rossi, P. Linciano, S. Collina // *Front. Chem.* – 2022. – Vol. 10. – Art. 995351.
104. Catalano, A. Diarylureas as Antitumor Agents / A. Catalano, D. Iacopetta, M. S. Sinicropi, C. Franchini // *Applied Sciences.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – Art. 374.
105. Alanazi, F.S. Synthesis, Antitumor Activities, and Apoptosis-Inducing Activities of Schiff's Bases Incorporating Imidazolidine-2,4-dione Scaffold: Molecular Docking Studies and Enzymatic Inhibition Activities / F. S. Alanazi, H. M. Alkahtani, A. A. M. Abdel-Aziz, A. S. El-Azab, H. H. Asiri, A. H. Bakheit, F. A. Al-Omary // *Pharmaceuticals.* – 2025. – Vol. 18, № 4. – Art. 496.
106. Bindra, S. FDA-approved drugs containing dimethylamine pharmacophore: a review of the last 50 years / S. Bindra, K. Bose, A. C. Thekkantavida, D. Grace Thomas Parambi, T. G. Alsahli, M. Pant, L. K. Pappachen, H. Kim, B. Mathew // *RSC Adv.* – 2024. – Vol. 14, № 38. – P. 27657–27696.
107. Bapat, R.A. Recent Update on Applications of Quaternary Ammonium Silane as an Antibacterial Biomaterial: A Novel Drug Delivery Approach in Dentistry / R. A. Bapat, A. Parolia, T. Chaubal, H. J. Yang, P. Kesharwani, K. S. Phaik, S. L. Lin, U. Daood // *Front. Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 927282.
108. Landry, K.A. Diclofenac removal in urine using strong-base anion exchange polymer resins / K. A. Landry, T. H. Boyer // *Water Res.* – 2013. – Vol. 47, № 17. – P. 6432–6444.
109. Sha, D. Synthesis and antibacterial activities of quaternary ammonium salts with different alkyl chain lengths grafted on polyvinyl alcohol-formaldehyde sponges / D. Sha, J. Xu, X. Yang, Y. Xue, X. Liu, C. Li, M. Wei, Z. Liang, K. Shi, B. Wang, Y. Tang, X. Ji // *React. Funct. Polym.* – 2021. – Vol. 158. – Art. 104797.
110. Zheng, L. Development of covalent inhibitors: Principle, design, and application in cancer / L. Zheng, Y. Li, D. Wu, H. Xiao, S. Zheng, G. Wang, Q. Sun // *MedComm – Oncology.* – 2023. – Vol. 2, № 4. – Art. 100217.
111. Petri, L. An electrophilic warhead library for mapping the reactivity and accessibility of tractable cysteines in protein kinases / L. Petri, A. Egyed, D. Bajusz, T. Imre, A. Hetényi, T. Martinek, P. Ábrányi-Balogh, G. M. Keserű // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 207. – Art. 112836.

112. Faridoon An update on the discovery and development of reversible covalent inhibitors / Faridoon, R. Ng, G. Zhang, J. J. Li // *Medicinal Chemistry Research*. – 2023. – Vol. 32, № 6. – P. 1039–1062.
113. McAulay, K. Reactivity of Covalent Fragments and Their Role in Fragment Based Drug Discovery / K. McAulay, A. Bilsland, M. Bon // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15, № 11. – Art. 1366.
114. Michael, A. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren / A. Michael // *Journal für Praktische Chemie*. – 1887. – Vol. 35, № 1. – P. 349–356.
115. Krishnan, S. Design of Reversible, Cysteine-Targeted Michael Acceptors Guided by Kinetic and Computational Analysis / S. Krishnan, R. M. Miller, B. Tian, R. D. Mullins, M. P. Jacobson, J. Taunton // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 136, № 36. – P. 12624–12630.
116. Piesche, M. The Emerging Therapeutic Potential of Nitro Fatty Acids and Other Michael Acceptor-Containing Drugs for the Treatment of Inflammation and Cancer / M. Piesche, J. Roos, B. Kühn, J. Fettel, N. Hellmuth, C. Brat, I. V. Maucher, O. Awad, C. Matrone, S. G. Comerma Steffensen, G. Manolikakes, U. Heinicke, K. D. Zacharowski, D. Steinhilber, T. J. Maier // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 1297
117. Jackson, P.A. Covalent Modifiers: A Chemical Perspective on the Reactivity of α,β -Unsaturated Carbonyls with Thiols via Hetero-Michael Addition Reactions / P. A. Jackson, J. C. Widen, D. A. Harki, K. M. Brummond // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60, № 3. – P. 839–885.
118. Hameed, M.S. Advancements, challenges, and future frontiers in covalent inhibitors and covalent drugs: A review / M. S. Hameed, H. Cao, L. Guo, L. Zeng, Y. Ren // *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. – 2024. – Vol. 12. – Art. 100217.
119. Kim, H. Recent advances in the development of covalent inhibitors / H. Kim, Y. S. Hwang, M. Kim, S. B. Park // *RSC Med. Chem.* – 2021. – Vol. 12, № 7. – P. 1037–1045.
120. Liang, L. Recent advances in the design of small molecular drugs with acrylamides covalent warheads / L. Liang, Z. Zhang, Q. You, X. Guo // *Bioorg. Med. Chem.* – 2024. – Vol. 112. – Art. 117902.
121. Kong, A. Profile of neratinib and its potential in the treatment of breast cancer / A. Kong, K. Feldinger // *Breast Cancer: Targets and Therapy*. – 2015. – Art. 147–162.
122. Zhang, H. Osimertinib making a breakthrough in lung cancer targeted therapy / H. Zhang // *Onco. Targets. Ther.* – 2016. – Vol. Volume 9. – P. 5489–5493.
123. Yu, C.H. Antibody-assisted target identification reveals afatinib, an EGFR covalent inhibitor, down-regulating ribonucleotide reductase / C. H. Yu, C. C. Chou, H. F. Tu, W. C. Huang, Y.

- Y. Ho, K. H. Khoo, M. S. Lee, G. D. Chang // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9, № 30. – P. 21512–21529.
124. Yehye, W.A. Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): A review / W. A. Yehye, N. A. Rahman, A. Ariffin, S. B. Abd Hamid, A. A. Alhadi, F. A. Kadir, M. Yaeghoobi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 101. – P. 295–312.
125. Liu, R. Synthetic Phenolic Antioxidants: A Review of Environmental Occurrence, Fate, Human Exposure, and Toxicity / R. Liu, S. A. Mabury // *Environ. Sci. Technol.* – 2020. – Vol. 54, № 19. – P. 11706–11719.
126. Neganova, M. Biological Activity Evaluation of Phenolic Isatin-3-Hydrazones Containing a Quaternary Ammonium Center of Various Structures / M. Neganova, Y. Aleksandrova, A. Voloshina, A. Lyubina, N. Appazov, S. Yespenbetova, Z. Valiullina, A. Samorodov, S. Bukharov, E. Gibadullina, A. Tapalova, A. Bogdanov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 20. – Art. 11130.
127. Hocman, G. Chemoprevention of cancer: Phenolic antioxidants (BHT, BHA) / G. Hocman // *International Journal of Biochemistry*. – 1988. – Vol. 20, № 7. – P. 639–651.
128. Botterweck, A.A.M. Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands Cohort Study / A. A. M. Botterweck, H. Verhagen, R. A. Goldbohm, J. Kleinjans, P. A. van den Brandt // *Food and Chemical Toxicology*. – 2000. – Vol. 38, № 7. – P. 599–605.
129. Liu, R. Synthetic Phenolic Antioxidants: A Review of Environmental Occurrence, Fate, Human Exposure, and Toxicity / R. Liu, S. A. Mabury // *Environ. Sci. Technol.* – 2020. – Vol. 54, № 19. – P. 11706–11719.
130. Gibadullina, E. Hybrids of Sterically Hindered Phenols and Diaryl Ureas: Synthesis, Switch from Antioxidant Activity to ROS Generation and Induction of Apoptosis / E. Gibadullina, M. Neganova, Y. Aleksandrova, H. B. T. Nguyen, A. Voloshina, M. Khrizanforov, T. T. Nguyen, E. Vinyukova, K. Volcho, D. Tsypyshev, A. Lyubina, S. Amerhanova, A. Strel'nik, J. Voronina, D. Islamov, R. Zhapparbergenov, N. Appazov, B. Chabuka, K. Christopher, A. Burilov, N. Salakhutdinov, O. Sinyashin, I. Alabugin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 16. – Art. 12637.
131. Neganova, M. Biological Activity Evaluation of Phenolic Isatin-3-Hydrazones Containing a Quaternary Ammonium Center of Various Structures / M. Neganova, Y. Aleksandrova, A. Voloshina, A. Lyubina, N. Appazov, S. Yespenbetova, Z. Valiullina, A. Samorodov, S. Bukharov, E. Gibadullina, A. Tapalova, A. Bogdanov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 20. – Art. 11130.

132. Gnanaguru, G. Discovery of sterically-hindered phenol compounds with potent cytoprotective activities against ox-LDL-induced retinal pigment epithelial cell death as a potential pharmacotherapy / G. Gnanaguru, A. Mackey, E. Y. Choi, A. Arta, F. A. Rossato, T. W. Gero, A. J. Urquhart, D. A. Scott, P. A. D'Amore, Y. S. E. Ng // *Free Radic. Biol. Med.* – 2022. – Vol. 178. – P. 360–368.
133. Bogdanov, A.V. Isatin Derivatives Containing Sterically Hindered Phenolic Fragment and Water-Soluble Acyl Hydrazones on Their Basis: Synthesis and Antimicrobial Activity / A. V. Bogdanov, I. F. Zaripova, A. D. Voloshina, A. S. Strobykina, N. V. Kulik, S. V. Bukharov, V. F. Mironov // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2018. – Vol. 88, № 1. – P. 57–67.
134. Gvozdev, M. Sterically hindered catechol-derived Schiff bases: design, synthesis, SAR analysis and mechanisms of the antioxidant activity / M. Gvozdev, I. Turomsha, N. Osipovich, R. Sverdlov, N. Loginova // *RSC Med. Chem.* – 2026. – Vol. 17. – P. 898-911.
135. Hori, H. TX-1123: an antitumor 2-hydroxyarylidene-4-cyclopentene-1,3-dione as a protein tyrosine kinase inhibitor having low mitochondrial toxicity / H. Hori, H. Nagasawa, M. Ishibashi, Y. Uto, A. Hirata, K. Saijo, K. Ohkura, K. L. Kirk, Y. Uehara // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10, № 10. – P. 3257–3265.
136. Moriceau, G. Synergistic inhibitory effect of apomine and lovastatin on osteosarcoma cell growth / G. Moriceau, A. J. Roelofs, R. Brion, F. Redini, F. H. Ebetion, M. J. Rogers, D. Heymann // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118, № 3. – P. 750–760.
137. Unangst, P.C. Oxazole, thiazole, and imidazole derivatives of 2,6-di-tert-butylphenol as dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors / P. C. Unangst, D. T. Connor, W. A. Cetenko, R. J. Sorenson, J. C. Sircar, C. D. Wright, D. J. Schrier, R. D. Dyer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1993. – Vol. 3, № 8. – P. 1729–1734.
138. Jiang, X. Targeted inhibition of STAT/TET1 axis as a therapeutic strategy for acute myeloid leukemia / X. Jiang, C. Hu, K. Ferchen, J. Nie, X. Cui, C. H. Chen, L. Cheng, Z. Zuo, W. Seibel, C. He, Y. Tang, J. R. Skibbe, M. Wunderlich, W. C. Reinhold, L. Dong, C. Shen, S. Arnovitz, B. Ulrich, J. Lu, H. Weng, R. Su, H. Huang, Y. Wang, C. Li, X. Qin, J. C. Mulloy, Y. Zheng, J. Diao, J. Jin, C. Li, P. P. Liu, C. He, Y. Chen, J. Chen // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 8, № 1. – Art. 2099.
139. Milaeva, E.R. Some insight into the mode of cytotoxic action of organotin compounds with protective 2,6-di-tert-butylphenol fragments / E. R. Milaeva, D. B. Shpakovsky, Yu. A. Gracheva, T. A. Antonenko, D. I. Osolodkin, V. A. Palyulin, P. N. Shevtsov, M. E. Neganova, D. V. Vinogradova, E. F. Shevtsova // *J. Organomet. Chem.* – 2015. – Vol. 782. – P. 96–102.

140. Нгуен, Т.Т., Синтез и свойства α -функциональнозамещенных фосфорилированных пространственно-затрудненных фенолов : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Нгуен Тхи Тху. К., 2021. – 209 с.
141. Шакиров, А.М. Синтез и свойства новых фосфонамидов и аминокосфонатов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Шакиров Адель Маратович. – К., 2024. – 188 с.
142. Gibadullina, E. New 2,6-diaminopyridines containing a sterically hindered benzylphosphonate moiety in the aromatic core as potential antioxidant and anti-cancer drugs / E. Gibadullina, T. T. Nguyen, A. Strel'nik, A. Sapunova, A. Voloshina, I. Sudakov, A. Vyshtakalyuk, J. Voronina, M. Pudovik, A. Buri'lov // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 184. – Art. 111735.
143. Chugunova, E. Diverse Biological Activity of Benzofuroxan/Sterically Hindered Phenols Hybrids / E. Chugunova, E. Gibadullina, K. Matylitsky, B. Bazarbayev, M. Neganova, K. Volcho, A. Rogachev, N. Akylbekov, H. B. T. Nguyen, A. Voloshina, A. Lyubina, S. Amerhanova, V. Syakaev, A. Buri'lov, N. Appazov, M. Zhanakov, L. Kuhn, O. Sinyashin, I. Alabugin // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16, № 4. – Art. 499.
144. Gibadullina, E.M. New diacetamides based on C-arylphosphorylated derivatives of 2,6-diaminopyridine and 1,3-diaminobenzene / E. M. Gibadullina, T. T. Nguyen, A. G. Strel'nik, A. S. Sapunova, A. D. Voloshina, A. R. Buri'lov, M. A. Pudovik // *Russian Chemical Bulletin*. – 2020. – Vol. 69, № 11. – P. 2135–2139.
145. Li, P. Design, synthesis and antitumor activity of potent and safe para-quinone methides derivatives in vitro and in vivo / P. Li, Y. Ma, K. Wang, X. Shi, J. Yang, G. Liu // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 156. – Art. 113893.
146. Liu, Y. Cancer drug resistance: redox resetting renders a way / Y. Liu, Q. Li, L. Zhou, N. Xie, E. C. Nice, H. Zhang, C. Huang, Y. Lei // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 27. – P. 42740–42761.
147. Shearn, C.T. Carbonyl Reductase Inactivation May Contribute to Mouse Lung Tumor Promotion by Electrophilic Metabolites of Butylated Hydroxytoluene: Protein Alkylation in Vivo and in Vitro / C. T. Shearn, K. S. Fritz, B. W. Meier, O. V. Kirichenko, J. A. Thompson // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – Vol. 21, № 8. – P. 1631–1641.
148. Gibadullina, E.M. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Novel Phosphoramidate and Aminophosphonates Containing Sterically Hindered Phenol and Terminal Propargyl Fragments / E. M. Gibadullina, H. B. T. Nguyen, A. M. Shakirov, K. A. Kozyulina, A. G. Strel'nik, A. P. Lyubina, A. D. Voloshina, A. R. Buri'lov, I. V. Alabugin // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2025. – Vol. 95, № 10. – P. 3122–3129.

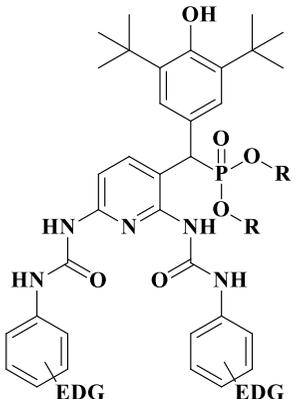
149. Gibadullina, E.M. Synthesis of new p-quinone methide containing morpholine fragment: access to (diarylmethyl)phosphoramidates with antitumor activity / E. M. Gibadullina, T. H. B. Nguyen, T. T. Nguyen, A. G. Strel'nik, A. D. Voloshina, A. P. Lyubina, S. K. Amerhanova, A. R. Burilov // *Mendeleev Communications*. – 2023. – Vol. 33, № 2. – P. 234–236.
150. Wu, Y.C. Research Progress of Diphenyl Urea Derivatives as Anticancer Agents and Synthetic Methodologies / Y. C. Wu, X. Y. Ren, G. W. Rao // *Mini Rev. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 16, № 7. – P. 617–630.
151. Fu, D. Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents / D. Fu, J. A. Calvo, L. D. Samson // *Nat. Rev. Cancer*. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 104–120.
152. Puyo, S. From old alkylating agents to new minor groove binders / S. Puyo, D. Montaudon, P. Pourquier // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2014. – Vol. 89, № 1. – P. 43–61.
153. Avgeropoulos, N.G. Clinical Pharmacology of Brain Tumor Chemotherapy / N. G. Avgeropoulos, H. B. Newton // *Handbook of Brain Tumor Chemotherapy, Molecular Therapeutics, and Immunotherapy*. – Elsevier, 2018. – P. 21–44.
154. Fu, D. Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents / D. Fu, J. A. Calvo, L. D. Samson // *Nat. Rev. Cancer*. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 104–120.
155. Alsharif, M. A. DDQ as a versatile and easily recyclable oxidant: a systematic review / M. A. Alsharif, Q. A. Raja, N. A. Majeed, R. S. Jassas, A. A. Alsimaree, A. Sadiq, N. Naeem, E. U. Mughal, R. I. Alsantali, Z. Moussa, S. A. Ahmed // *RSC Advances*. – 2021. – Vol. 11, № 47. – P. 29826–29858.
156. Johansson, A. Hydrogen bonding ability of the amide group / A. Johansson, P. Kollman, S. Rothenberg, J. McKelvey // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – Vol. 96, № 12. – P. 3794–3800.
157. Hunter, J.C. In situ selectivity profiling and crystal structure of SML-8-73-1, an active site inhibitor of oncogenic K-Ras G12C / J. C. Hunter, D. Gurbani, S. B. Ficarro, M. A. Carrasco, S. M. Lim, H. G. Choi, T. Xie, J. A. Marto, Z. Chen, N. S. Gray, K. D. Westover // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 111, № 24. – P. 8895–8900.
158. Olszewska, A. Chloroacetamide-Linked Nucleotides and DNA for Cross-Linking with Peptides and Proteins / A. Olszewska, R. Pohl, M. Brázdová, M. Fojta, M. Hocek // *Bioconjug. Chem.* – 2016. – Vol. 27, № 9. – P. 2089–2094.
159. Qu, F.Z. Novel 25-hydroxyprotopanaxadiol derivatives incorporating chloroacetyl chloride and their anti-tumor evaluation / F. Z. Qu, Y. F. Liu, J. Q. Cao, X. D. Wang, X. S. Zhang, C. Zhao, Y. Q. Zhao // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24, № 23. – P. 5390–5394.
160. Пат. RU2822270C1. Бромсодержащие пространственно-затрудненные фенолы, обладающие противоопухолевой активностью / А.Р. Бурилов, Э.М. Гибадуллина, А.Д. Волошина, А.П. Любина, А.С. Сапунова, Е.А. Чугунова, Х.Б.Ч. Нгуен, И.В. Алабугин,

- А.М. Шакиров. заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр Российской академии наук". – № 2023134586; заявл. 22.12.2023; опубли. 03.07.2024 – 16 с.
161. Nguyen, H.B.T. Diarylmethylphosphonates Containing a Sterically Hindered Phenol and Terminal Amino Groups in the Synthesis of Polychloroalkyl Diamides / H.B.T. Nguyen, A.M. Shakirov, T.R. Shaekhov, A.G. Strel'nik, A.P. Lyubina, E.M. Gibadullina, A.D. Voloshina, A.R. Burilov // *Russian Journal of General Chem.* – 2026. – Vol. 96, № 4. – Art. 82.
162. Karthikeyan, C. Design, synthesis and biological evaluation of some isatin-linked chalcones as novel anti-breast cancer agents: A molecular hybridization approach / C. Karthikeyan, V. R. Solomon, H. Lee, P. Trivedi // *Biomedicine & Preventive Nutrition.* – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 325–330.
163. Ferraz de Paiva, R.E. Anticancer Compounds Based on Isatin-Derivatives: Strategies to Ameliorate Selectivity and Efficiency / R. E. Ferraz de Paiva, E. G. Vieira, D. Rodrigues da Silva, C. A. Wegermann, A. M. Costa Ferreira // *Front. Mol. Biosci.* – 2021. – Vol. 7. – Art. 627272.
164. Kumar, A. Nitrogen Containing Heterocycles as Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective / A. Kumar, A. K. Singh, H. Singh, V. Vijayan, D. Kumar, J. Naik, S. Thareja, J. P. Yadav, P. Pathak, M. Grishina, A. Verma, H. Khalilullah, M. Jaremko, A. H. Emwas, P. Kumar // *Pharmaceuticals.* – 2023. – Vol. 16, № 2. – Art. 299.
165. Meyer, J.P. Click Chemistry and Radiochemistry: The First 10 Years / J. P. Meyer, P. Adumeau, J. S. Lewis, B. M. Zeglis // *Bioconjug. Chem.* – 2016. – Vol. 27, № 12. – P. 2791–2807.
166. Altomare, A. E-map improvement in direct procedures / A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, D. Viterbo // *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* – 1991. – Vol. 47. – № 6. – P. 744–748.
167. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* – 2008. – Vol. 64. – № 1. – P. 112–122.
168. WinGX, L.J.F. 1.64. 05: An integrated system of Windows programs for the solution, refinement and analysis of single crystal X-ray diffraction data / L.J.F. WinGX // *J. Appl. Crystallogr.* – 1999. – Vol. 32. – Art. 837.
169. 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.
170. Spek, A.L. Structure validation in chemical crystallography / A.L. Spek // *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* – 2009. – Vol. 65. – № 2. – P. 148–155.
171. Климова, В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений / В.А. Климова. – Москва: Химия, 1967. – 223 с.

172. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. // М.: Мир, 1976. – 545 с.
173. Shaekhov, T.R. Synthesis of novel phosphorus-containing sterically hindered phenols by the reaction of diphenyl (3,5-di-tert-butyl-4-oxocyclohexa-2,5-dienylidene)methylphosphonate with phenols / T. R. Shaekhov, E. M. Gibadullina, Yu. K. Voronina, V. V. Syakaev, D. R. Sharafutdinova, A. R. Burilov, M. A. Pudovik // Russian Chemical Bulletin. – 2011. – Vol. 60, № 10. – P. 1999–2002.
174. Gibadullina, E.M. α -Phosphorylated 2,6-di-tert-butyl-4-methylidene-2,5-cyclohexadienones in the reactions with meta-phenylenediamine / E. M. Gibadullina, T. R. Shaekhov, A. K. Badrtdinov, A. R. Burilov // Russian Chemical Bulletin. – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 1455–1456.
175. AAT Bioquest, Inc. Quest Graph™ IC₅₀ Calculator. AAT Bioquest, 2025. URL: <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Цитотоксичность диарилмочевины, содержащих в своей структуре фосфорилированные и ПЗФ-фрагменты **11а,б,в; 12а,в,г; 13а-г; 14а,б,г; 15а,б,г; 16а,б,г; 17в,г; 19а,б,г; 20а,б,г**

Соединение				IC ₅₀ (мкМ)			
				Опухолевые линии			Условно нормальные линии
№	R	Q	M-Hela	MCF ₇	HuTu 80	Chang liver	
	11а	CH ₃	<i>m</i> -CH ₃	>100	>70	>70	63.4±5.4
	11б	C ₂ H ₅	<i>m</i> -CH ₃	62.04±2.2	35.4±2.8	8.0±0.6	13.0±1.2
	11в	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>m</i> -CH ₃	75.4	57.8	76.7	>100
	12а	CH ₃	<i>n</i> -CH ₃	>100	70.0	60.3	82.8
	12б	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -CH ₃	77.9±6.4	>70	>70	94.8±8.3
	12г	C ₆ H ₅	<i>n</i> -CH ₃	78.9±6.2	76.6±6.2	50.0±4.0	>100
	13а	CH ₃	<i>n</i> -OCH ₃	61.7±5.5	63.5±5.1	>100	>100
	13б	C ₂ H ₅	<i>n</i> -OCH ₃	>100	82.1±6.5	45.0±3.6	81.2±6.4
	13в	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -OCH ₃	86.6±7.3	>70	>70	>100
	13г	C ₆ H ₅	<i>n</i> -OCH ₃	>100	>70	>70	90.7±8.3
	17в	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -Cl	52.0±4.1	100±8.8	28.2±2.0	41.0±3.2
	17г	C ₆ H ₅	<i>n</i> -Cl	89.3±7.1	>100	74.2±5.8	>100

Продолжение таблицы 1

Соединение				IC ₅₀ (мкМ)			
				Опухолевые линии			Условно нормальные линии
№	R	Q	M-Hela	MCF ₇	HuTu 80	Chang liver	
	14a	CH ₃	<i>m</i> -CH ₃	75.0±6.0	77.4±6.3	75.1±6.1	92.0±7.2
	14б	C ₂ H ₅	<i>m</i> -CH ₃	96.3±7.5	57.7±4.6	40.1±3.1	68.2±5.4
	14г	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CH ₃	>100	93.9	>100	>100
	15a	CH ₃	<i>n</i> -CH ₃	50.0	90.0	77.4	>100
	15б	C ₂ H ₅	<i>n</i> -CH ₃	14.1±1.2	13.7±1.2	15.7±1.3	21.0±1.8
	15г	C ₆ H ₅	<i>n</i> -CH ₃	>100	63.1	>100	72.7
	16a	CH ₃	<i>n</i> -OCH ₃	85.4±6.8	100±8.7	100±8.5	86.6±6.8
	16б	C ₂ H ₅	<i>n</i> -OCH ₃	>100	96.3±7.6	58.7±4.6	96.0±7.6
	16г	C ₆ H ₅	<i>n</i> -OCH ₃	59.4	96.7	55.1	>100
	19a	CH ₃	<i>n</i> -Cl	>100	98.0	>100	>100
	19б	C ₂ H ₅	<i>n</i> -Cl	100.3±8.6	>100	61.0±4.8	>100
	19г	C ₆ H ₅	<i>n</i> -Cl	100±8.4	100±8.8	94.0±7.3	>100
	20a	CH ₃	<i>n</i> -NO ₂	60.0±4.7	73.6±5.8	41.0±3.1	86.0±6.6
	20б	C ₂ H ₅	<i>n</i> -NO ₂	24.3±1.9	51.0±4.2	13.2±1.1	74.0±5.9
20г	C ₆ H ₅	<i>n</i> -NO ₂	58.7±4.7	100±8.6	66.0±5.2	65.0±5.0	
Сорафениб			25.0±1.9	14.3±1.3	5.0±0.5	35.0±1.7	

Таблица 2. Цитотоксичность производных мочевины, содержащих 2-хлорэтиловый, фосфорилированные и ПЗФ-фрагменты и их хинонов **21а-г; 22а,б,г; 23а-г; 24а,б,г**

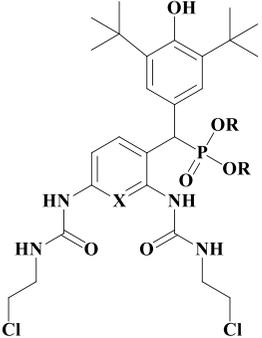
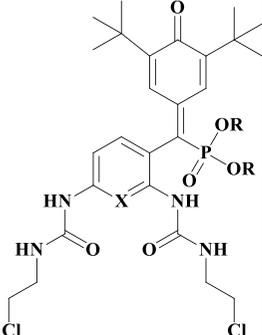
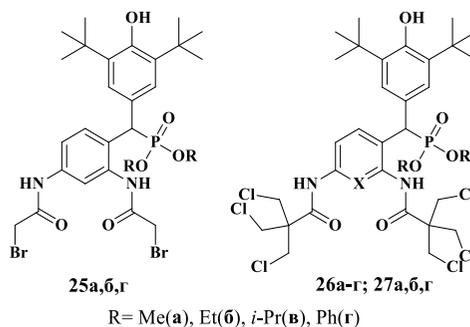
Соединение	IC ₅₀ (мкМ)										
	Опухолевые линии									Условно нормальные линии	
	M-HeLa	MCF-7	HuTu 80	A-375	Hep G2	Du-145	PC-3	T98G	Wi-38	Chang liver	
 <p>21а-г; 22а,б,г R= Me(а), Et(б), <i>i</i>-Pr(в), Ph(г)</p>	21а	31.8±16	71.7±7.6	43.3±4.5	93.0±6.5	61.3±2.0	54.6±6.0	69.1±8.5	54.5±4.0	41.2±3.3	75.0±7.0
	21б	36.6±12	70.0±2.6	34.3±5.2	62.0±4.3	52.2±8.7	48.9±7.3	74.1±9.9	49.4±6.6	37.1±2.7	85.4±9.0
	21в	73.7±9.4	78.1±0.7	97.0±7.8	90±18	80.3±13	62.8±3.5	81.9±2.9	77.2±6.4	71.0±3.1	107±37
	21г	97.4±4.2	86.9±8	88.8±6.2	80.2±8.2	93.3±8.7	>100	71.2±5.7	>100	81.3±6.5	78.0±4.2
	22а	56.2±9.4	70.8±1.6	71.5±5.7	66.3±1.2	85.9±8.5	62.6±4.5	84.3±11.0	88.5±5.9	61.3±4.8	84.3±9.0
	22б	51.0±1.0	67.7±5.3	57.5±4.6	46.0±6.0	52.9±6.7	68.2±1.3	68.8±11.5	75.4±4.9	43.2±4.7	21±0.8
	22г	68.7±5.1	88.0±3.6	83.3±6.7	73.0±3.3	99.9±2.2	74.1±5.4	83.5±20	99.6±9.3	66.4±0.7	68.1±11
 <p>23а-г; 24а,б,г R= Me(а), Et(б), <i>i</i>-Pr(в), Ph(г)</p>	23а	25.0±0.7	52.0±2.5	20.0±1.5	10.3±0.9	16.1±7.7	24.0±6.6	26.5±0.4	18.4±0.7	14.2±0.6	42.3±0.7
	23б	5.1±1.3	7.2±0.04	19.8±1.5	11.3±1.6	12.5±1.7	6.5±0.2	7.0±0.1	26.1±5.0	8.0±0.5	6.5±0.02
	23в	11.3±0.6	86.0±7.2	10.3±0.2	74.2±7.2	13.3±1.1	17.8±5.6	31.2±1.6	31.0±5.4	11.1±1.6	36.1±6.4
	23г	42.1±5.9	70.2±0.2	13.5±1.9	49.2±7.4	60.4±3.6	34.5±6.3	46.6±3.8	27.1±3.1	20.1±1.1	53.5±6.3
	24а	12.7±1.1	45.3±3.6	15.9±1.3	-	35.8±2.5	48.0±3.4	31.6±2.2	30.2	11.9±0.9	26.5±1.9
	24б	15.4±1.6	22.1±3.2	20.4±2.3	31.3±9.4	21.8±3.0	15.7±1.0	23.9±2.9	25.8±0.7	15.0±2.7	28.1±1.7
	24г	41.2±2.3	64.2±1.8	14.2±0.9	32.7±8.3	53.6±9.6	28.9±2.4	36.0±0.9	31.5±4.4	18.6±0.2	45.6±5.0
Доксорубин	2.1±0.1	2.5±0.2	3.0±0.01	1.3±0.1	2.9±0.1	0.9±0.07	1.4±0.1	5.7±0.4	2.4±0.2	3.5±0.1	

Таблица 3 – Цитотоксичность новых синтезированных ди-замещенных производных амидов, содержащих ПЗФ 25а,б,г; 26а-г; 27а,б,г



Соединение	IC ₅₀ (мкМ)										
	Опухолевые линии									Условно нормальные линии	
	M-HeLa	MCF-7	HuTu 80	Du-145	Hep G2	A549	PC3	T98G	PANC-1	WI38	Chang liver
25а	0.9±0.08	1.4±0.1	4.5±0.4	3.4±0.3	2.7±0.2	5.6±0.4	2.3±0.1	3.1±0.2	1.8±0.1	1.7±0.1	5.2±0.4
25б	1.9±0.1	1.2±0.1	5.8±0.5	2.4±0.2	3.7±0.3	5.1±0.4	2.6±0.2	4.5±0.4	1.8±0.1	2.3±0.1	4.5±0.4
25г	2.3±0.2	2.0±0.2	4.3±0.4	2.7±0.2	5.1±0.4	7.8±0.7	3.6±0.3	3.8±0.3	2.1±0.1	2.7±0.2	2.8±0.3
26а	>100	>100	>100	>100	62.3±12	>100	>100	63.3±12	87.8±8.6	96.0±8.8	>100
26б	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
26в	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
26г	>100	>100	>100	>100	>100	>100	98.0±15	>100	51.1±8.9	>100	>100
27а	>100	>100	>100	>100	>100	>100	78.5±8.3	>100	>100	>100	>100
27б	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
27г	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Сорафениб	25.0±1.9	14.3±1.3	5.0±0.5	14.9±0.7	14.7±9.0	22.3±1.8	11.3±0.9	12.9±1.4	35.0±2.8	17.1±1.4	35.0±1.7
Доксорубицин	2.1±0.1	2.5±0.2	3.0±0.01	1.3±0.1	2.9±0.1	0.9±0.07	1.4±0.1	5.7±0.4	2.4±0.2	3.5±0.1	2.1±0.1

Таблица 4 – Цитотоксичность новых синтезированных ди-замещенных производных амидов, содержащих ПЗФ **36а,б; 37а,б,г; 38а,б; 39в,г; 40а; 41а,б,г; 42а; 43а,б; 44а,б; 45а; 46а,б; 49а,б**

Номер соединения			IC ₅₀ (мкМ)			
			Опухолевые линии		Условно нормальные линии	
№	R	X	M-HeLa	HuTu 80	Wi-38	
	36а	CH ₃	CH	83.2±7.8	49.7±4.2	58.8±4.7
	36б	C ₂ H ₅	CH	65.7±4.3	32.3±2.4	33.8±2.7
	39в	<i>i</i> -C ₃ H ₇	N	>100	>100	>100
	39г	C ₆ H ₅	N	87.4±5.7	92.8±0.3	88.71
	37а	CH ₃	CH	81.3±5.7	113.8±8.8	66.3±4.6
	37б	C ₂ H ₅	CH	>100	>100	>100
	37г	C ₆ H ₅	CH	>100	64.1±5.5	40.0±3.2
	38а	CH ₃	CH	67.9±4.5	67.4±5.8	6.0±0.5
	38б	C ₂ H ₅	CH	>100	>100	>100
	40а	CH ₃	N	>100	>100	>100

Продолжение таблицы 4

Номер соединения			IC ₅₀ (мкМ)			
			Опухолевые линии		Условно нормальные линии	
№	R	X	M-HeLa	HuTu 80	Wi-38	
	41a	CH ₃	CH	71.7±6.9	49.6±3.8	11.7±0.8
	41б	C ₂ H ₅	CH	58.4±4.4	55.5±4.6	35.6±2.7
	41г	C ₆ H ₅	CH	>100	>100	>100
	42a	CH ₃ , ONa	CH	>100	>100	>100
	43a	CH ₃	CH	84.4±7.8	87.0±6.6	47.9±4.5
	43б	C ₂ H ₅	CH	>100	>100	>100
	44a	CH ₃	CH	93.9±8.4	88.9±6.9	70.2±6.8
	44б	C ₂ H ₅	CH	>100	>100	>100

Продолжение таблицы 4

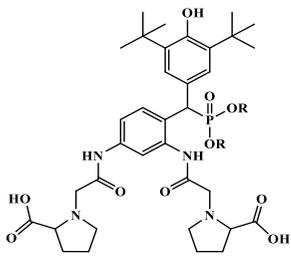
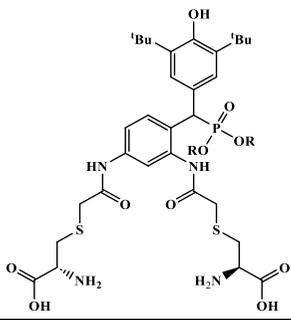
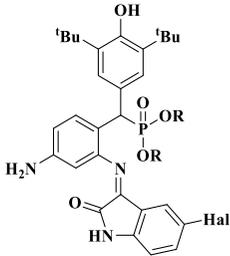
Номер соединения			IC ₅₀ (мкМ)			
			Опухолевые линии		Условно нормальные линии	
№	R	X	M-HeLa	HuTu 80	Wi-38	
	45a	CH ₃	CH	84.3±5.9	140.8±10	91.1±6.4
	46a	CH ₃	CH	75.5±5.3	77.2±5.4	74.4±5.2
	46b	C ₂ H ₅	CH	101.8±9.3	>100	73.5±5.1
	49a	CH ₃	CH	92.5±7.9	96.5±8.5	85.7±7.3
	49b	C ₂ H ₅	CH	94.3±8.2	>100	66.8±5.7
Сорафениб				25.0±1.9	5.0±0.5	17.1±1.4

Таблица 5 – Цитотоксичность новых синтезированных моно-N-замещенных производных иминов **30а,б,г; 32а,б,г; 33а,б; 34а,б,г**

Соединение		IC ₅₀ (мкМ)										
		Опухолевые линии									Нормальные линии	
		M-HeLa	HuTu80	MCF-7	PC3	T98G	HepG2	PanC-1	A549	Du-145	Chang liver	Wi38
30а	 <p>30а,б,г; 32а,б,г; 33а,б; 34а,б,г Hal = H(30), Cl(32), Br(33), F(34) R = Me(a), Et(б), Ph(г)</p>	>100	>100	80.3±7.1	93.8±8.8	77.1±6.8	>100	>100	>100	>100	93.0±9.4	65.8±8.2
30б		63.9±2.7	>100	51.0±6.1	61.0±3.1	59.2±3.9	99.0±3.4	90.3±0.2	57.3±1.6	105±9	57.4±0.1	33.5±8.2
30г		>100	>100	>100	93.9±8.8	95.0±12	>100	32.8±4.8	>100	>100	>100	>100
32а		68.0±3.0	66.0±15	75.0±14	57.4±1.4	83.3±14	65.0±7.6	66.3±2.2	>100	72.0±6.1	63.0±10	55.0±2.2
32б		>100	>100	>100	>100	>100	99.3±10	>100	>100	>100	>100	>100
32г		>100	>100	>100	100	55.2±7.8	50.0±15	73.6±7.5	>100	>100	>100	>100
33а		>100	>100	>100	69.4±3.5	75.9±4.1	>100	>100	86.8±4.2	>100	70.0±0.2	36.2±1.0
33б		34.7±6.2	78.4±7.0	41.0±5.8	57.2±8.6	54.0±5.4	87.0±7.3	62.6±5.4	53.8±8.4	48.0±6.6	37.0±2.6	24.5±5.9
34а		>100	>100	>100	>100	95.0±0.8	>100	>100	93.7±4.4	>100	75.0±2.3	51.0±3.5
34б		29.0±5.5	>100	51.6±2.9	97.6±2.2	68.0±5.2	93.5±8.8	98.3±4.9	53.8±3.1	54.3±8	47.2±4.9	31.0±4.7
34г	>100	>100	>100	72.8±7.9	80.0±1.8	>100	98.0±12	>100	>100	>100	>100	
Сорафениб		25.0±1.9	5.0±0.5	14.3±1.3	11.3±0.9	12.9±1.4	14.7±9.0	35.2±2.8	22.3±1.8	14.9±0.7	35.0±1.7	17.1±1.4